Thésaurus National de Cancérologie Digestive©

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Unicancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : 1

Cancer de l'œsophage

Date de cette version :
23 / 09 / 2016

Comment citer ce chapitre : G. Lledo, C. Mariette, J.-L. Raoul, L. Dahan, B. Landi, T. Conroy, G. Piessen, D. Tougeron, G. Créhange, V. Lepillez, P. Artru, A. Drouillard, J.-F. Bosset. «Cancer de l'œsophage». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 09-2016, [En ligne] http://www.tncd.org

GROUPE DE TRAVAIL : G. Lledo, coordonnateur (Lyon), C. Mariette (Lille), J.-L. Raoul (Marseille), L. Dahan (Marseille), B. Landi (Paris), T. Conroy (Nancy), G. Piessen (Lille), D. Tougeron (Poitiers), G. Créhange (Dijon), V. Lepillez (Lyon), P. Artru (Lyon), A. Drouillard (Dijon) et J.-F. Bosset (Besançon)

RELECTURE : L. Bedenne (Dijon), O. Bouché (Reims), F. Mornex (Lyon), B. Roullet (Poitiers)

1. EPIDEMIOLOGIE ET PRONOSTIC

A l'échelle mondiale, le nombre de nouveaux cas en 2008 était voisin de 480 000 cas dont 400 000 chez l'homme et 80 000 chez la femme (Ferlay, 2010), **alors qu'en France** le cancer de l'œsophage touche chaque année près de 4 700 personnes (données 2012) ;

- Le **cancer épidermoïde** est lié à l'alcool et au tabac ou à la consommation habituelle de boissons ou aliments chauds (Chen, 2015).
- L'**adénocarcinome** est développé dans le bas œsophage sur une métaplasie glandulaire (Lambert, 2007; Paris Workshop, 2005) et est liée au reflux œsophagien, à l'excès alimentaire, aux calories d'origine animale et à l'insuffisance d'activité physique, d'où la relation avec l'excès de poids (Whiteman, 2008). Il est probable qu'il soit maintenant plus fréquent en France que le cancer épidermoïde, dont l'incidence décroît (Pennathur, 2013).

Le **pronostic** de ce cancer est sombre. D'après l'étude EUROCARE-5 la survie en France était de 13,9 % à 5 ans (et 30 % à 5 ans pour les malades ayant survécu à la première année [survie conditionnelle] (Anderson, 2015).

Il est aggravé dans les cancers œsogastriques comportant plus de 50% de cellules indépendantes en bague à chaton (Nafteux, 2014).

2. EXPLORATIONS PRETHERAPEUTIQUES

2.1 Diagnostic

- **Endoscopie œsogastrique avec biopsies multiples,**

- **Coloration vitale (lugol) et/ou coloration virtuelle.** Le NBI (*narrow band imaging*) est recommandé pour la détection, la caractérisation et le bilan d'extension des cancers de l'œsophage superficiels :

  - dans le cas du cancer épidermoïde il est aussi sensible et plus spécifique que la coloration par lugol (Nagami, 2014),

  - dans l'analyse d'une muqueuse de Barrett, il permet par l'analyse du *mucosal pattern* et du *vascular pattern* de détecter plus de dysplasies de haut grade et

d'adénocarcinomes qu'une analyse en lumière blanche avec le protocole de Seattle tout en réalisant des biopsies ciblées moins nombreuses.

- Recherche de la surexpression d'HER 2 en cas d'adénocarcinome métastatique.

2.2 Bilan d'extension

Le délai entre la fin du bilan d'extension et la mise en œuvre du traitement doit être inférieur à 1 mois.

RÉFÉRENCE :

- Examen clinique complet (notamment aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires)

- Évaluation de l'état nutritionnel (protides, albumine, pré-albumine, IMC et indice de Buzby) et du pourcentage de perte de poids

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien spiralé

- Échoendoscopie +/- biopsie des adénopathies suspectes : sauf si tumeur non franchissable (dans ce cas, ne pas dilater pour réaliser cet examen) ou lésion métastatique

- Fibroscopie trachéo-bronchique : pour tous les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes des tiers supérieur ou moyen. Elle n'est pas indiquée dans les adénocarcinomes du 1/3 inférieur chez les non-fumeurs.

- Examen ORL avec laryngoscopie indirecte, sauf pour les adénocarcinomes du 1/3 inférieur chez les non-fumeurs.

- TEP scan à pratiquer si :
  - Radiothérapie programmée, pour un ciblage précis des sites atteints (Lazarescu, 2013)
  - Chirurgie programmée pour une tumeur avancée afin de ne pas méconnaitre une contre-indication opératoire
  - Tumeur limitée pour ne pas manquer une indication de traitement néoadjuvant
  - Doute sur une lésion secondaire au scanner TAP.

OPTIONS :

- Scintigraphie osseuse, scanner cérébral, en cas de signes d'appel.

- TOGD dans les tumeurs non franchissables, pour préciser l'état de l'estomac.

• Échographie des creux sus-claviculaires +/- ponction, en cas de doute sur des adénopathies.

• Laparoscopie, pour éliminer une carcinose dans les adénocarcinomes évolués.

2.3 Bilan de l'état général et des pathologies associées

• Recherche de cancers épidémiologiquement liés.

• État général (OMS, score ASA).

• Examen respiratoire (EFR, gazométrie), cardio-vasculaire, fonction rénale, état hépatique, hypertension portale, neuropathie.

• Consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique en préopératoire.

2.4 Place de la TEP pour évaluer l'efficacité d'un traitement néoadjuvant

- Sa valeur en tant que **marqueur précoce** de réponse à une chimiothérapie néoadjuvante a été largement étudiée (étude MUNICON) (Lordick, 2007). En l'absence de validation et de définition de seuil universel de SUV, le choix du traitement guidé par la TEP n'est pas recommandé à ce jour.

- En revanche, elle aide à **identifier les patients à très bon pronostic après traitement néoadjuvant**, quelques travaux suggérant une modification de la stratégie de traitement (absence de chirurgie) en cas de réponse métabolique complète (SUV≤3) (Monjazeb, 2010). Néanmoins ces résultats préliminaires nécessitent d'être validés avant d'être mis en pratique.

- Mais la TEP ne peut définir à elle seule la réponse complète (van Heijl, 2011; Vallböhmer, 2009).

- Après radiochimiothérapie, son intérêt pour prédire une réponse histologique est décevante (Piessen, 2013; Vallböhmer, 2009).

2.5 Place de la TEP pour le diagnostic de récidive d'un cancer de l'œsophage

La TEP apparait alors sensible (très peu de faux négatifs) mais peu spécifique si bien qu'une preuve histologique ou une confirmation morphologique sont nécessaires pour affirmer la récidive (Goense, 2015).

3. CLASSIFICATIONS

3.1 Localisation

• Œsophage cervical : du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'entrée dans le thorax, vers 19 cm des arcades dentaires.

• Œsophage thoracique :

  o tiers supérieur : de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale, 24 cm des arcades dentaires ;

  o tiers moyen : sous la bifurcation trachéale, de 24 à 32 cm des arcades dentaires ;

  o tiers inférieur, incluant l'œsophage abdominal : de 32 à 40 cm des arcades dentaires.

3.2 La classification préthérapeutique de référence est la classification échoendoscopique (Tio, 1990), et en l'absence d'échoendoscopie par la classification tomodensitométrique de Wurtz, modifiée par Bosset (Bosset, 1997; Wurtz, 1988), moins fiable (cf. annexe 1).

3.3 Chez les patients opérés, la référence est la classification pTNM de l'UICC, révisée en 2009.

Les nouveautés sont :

- les ganglions cervicaux et cœliaques ne sont plus considérés comme métastatiques ;
- le nombre de ganglions envahis intervient dans la classification pN ;
- les cancers de la jonction œsogastrique, quel que soit le type de Siewert, doivent être classifiés selon la classification pTNM œsophage.

• La radicalité de la résection chirurgicale (R0, R1-2) est un facteur pronostique majeur.

• Le nombre de ganglions métastatiques et le nombre de ganglions prélevés sont des critères pronostiques mais sont modifiés par le traitement néoadjuvant, ce qui doit être pris en compte dans l'appréciation de la qualité de la chirurgie (Mariette, 2008).

CLASSIFICATION pTNM 7°édition de la classification AJCC (2010) :

pT - Tumeur primitive

pTx Tumeur non évaluable

pT0 Pas de signe de tumeur primitive

pTis Carcinome *in situ*

pT1 Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse
pT1a tumeur envahissant la muqueuse ou la musculaire muqueuse
pT1b tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2 Tumeur envahissant la musculeuse

pT3 Tumeur envahissant l'adventice

pT4 Tumeur envahissant les structures adjacentes
pT4a Tumeur résécable envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme
pT4b Tumeur non résécable envahissant les autres structures de voisinage telles que l'aorte, les corps vertébraux, la trachée

pN - Adénopathies régionales

pNx : ganglions non évalués

pN0 : pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

pN1 : 1 ou 2 adénopathies

pN2 : 3 à 6 adénopathies

pN 3 : 7 adénopathies ou plus

Les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures y compris cœliaques sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques.

pM - Métastases à distance

pM0 Pas de métastase à distance

pM1 Présence de métastase(s) à distance

Regroupement des tumeurs œsophagiennes en stades :

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I A	pT1 N0 M0
Stade IB	pT2 N0 M0
Stade II A	pT3 N0 M0
Stade II B	pT1-T2 N1 M0
Stade III A	pT4a N0 M0, pT3 N1 M0, pT1-2 N2 M0
Stade III B	pT3 N2 M0
Stade III C	pT4a tout N M0, pT4b tout N M0, tout pT N3 M0,
Stade IV	tout pT tout pN M1

3.4 Classification des cancers superficiels (in situ ou T1)

3.4.1 La classification japonaise (de Paris) (2003)

Elle distingue parmi les cancers superficiels :

a) cancers T1 muqueux (m1 = *in situ* ou dysplasie sévère en Europe ; m2 = avec envahissement de la muqueuse ; m3 = envahissant la musculaire muqueuse).

b) les cancers T1 sous-muqueux (sm1 : partie superficielle de la sous-muqueuse : 200µm pour épidermoïdes et 500µm pour adénocarcinomes, sm2 : partie moyenne, sm3 : partie profonde de la sous muqueuse).

L'intérêt de cette classification est de pouvoir apprécier le risque ganglionnaire qui est fonction de l'invasion en profondeur et du type histologique (cf. traitement endoscopique).

3.4.2 Autre classification

a) T1a sans franchissement de la musculaire muqueuse : moins de 4% d'adénopathies méconnues et possibilité d'un traitement endoscopique.

b) T1b avec franchissement de la musculaire muqueuse : ganglions envahis dans 30 à 60 % des cas.

4. LES MOYENS THERAPEUTIQUES

4.1 Prise en charge nutritionnelle

Fondamentale, dès le diagnostic, durant les traitements néoadjuvants, la période postopératoire ou après récidive (Di Fiore, 2007).

Une alimentation complémentaire doit être envisagée, avec un nutritionniste, en fonction du bilan nutritionnel clinique et biologique et du calcul de la ration calorique quotidienne.

Outre une prothèse œsophagienne, une gastrostomie endoscopique ou radiologique ou une jéjunostomie cœlioscopique seront à discuter.

4.2 Chirurgie

4.2.1 Critères de non-opérabilité

➢ **Contre-indications relatives**

• L'âge de plus de 75 ans n'est plus une contre-indication, mais des comorbidités peuvent limiter les indications opératoires. L'avis d'un oncogériatre est souhaitable

- État général OMS 2
- Perte de poids > 15 %, non récupérée après renutrition
- Artériopathie sévère non corrigée (stade ≥ III)
- Cirrhose non décompensée sans traduction clinique ou biologique (Mariette, 2008).

➢ **Contre-indications absolues**

- Insuffisance respiratoire sévère (VEMS < 1 L)
- Cirrhose décompensée (ascite, ictère, insuffisance hépatocellulaire, encéphalopathie), ou avec présence de varices œsophagiennes
- Insuffisance rénale chronique (créatininémie > 1,25 N)
- Infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive
- État général OMS > 2
- Perte de poids >20% non récupérée après renutrition

4.2.2 Critères de non-résécabilité (Fumagalli, 1996)

- Tumeur T4 envahissant les structures médiastinales suivantes : arbre trachéo-bronchique, récurrent, aorte sur plus de 90°de sa circonférence, corps vertébral. Les atteintes isolées de la plèvre ou du péricarde (T4) ne sont pas des contre-indications opératoires (Mariette, 2006).
- Tumeur sus-carinaire de plus de 4 cm de diamètre (Mariette, 2004). Les tumeurs de plus de 4 cm du tiers inférieur peuvent souvent être réséquées en étendant la résection aux organes de voisinage (pT4a)
- Métastases viscérales
- Les adénopathies à distance ne sont pas des contre-indications opératoires si elles peuvent être réséquées lors d'un curage ganglionnaire complémentaire (sauf les adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques qui sont des métastases).

4.2.3 Technique chirurgicale

➢ La SFCD et l'ACHBT ont émis des recommandations sur la prise en charge chirurgicale des cancers œsogastriques, disponibles sur le site (Slim, 2009).

L'œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire deux champs (médiastinal et abdominal) et médiastinectomie postérieure monobloc (technique de Lewis Santy) est le traitement de référence pour les tumeurs des tiers moyen et inférieur.

➢ Un curage deux champs étendu aux ganglions du thorax supérieur est probablement utile, avec un niveau de preuve plus faible. L'utilité du curage cervical n'est pas démontrée pour les cancers sous-carinaires (Fumagalli, 1996). Il doit par contre être réalisé pour les cancers thoracique supérieur et cervical, et en cas d'envahissement suspecté sur les examens préopératoires quelle que soit la localisation du cancer.

➢ La chirurgie mini-invasive, avec gastrolyse laparoscopique, est recommandée car responsable de moins de complications respiratoires et offrant des résultats oncologiques comparables à la chirurgie ouverte (Briez, 2011; Luketich, 2015)

➢ Le bénéfice de l'approche thoracoscopique reste à démontrer même si des résultats suggèrent son intérêt sur les suites opératoires (Biere, 2012; Luketich, 2015). Elle ne s'adresse qu'à des patients sélectionnés et les résultats oncologiques restent à évaluer (Mariette, 2012).

➢ Le pronostic étant corrélé au nombre de ganglions analysés, il est recommandé de prélever au moins 23 ganglions (abdomen et thorax) (Altorki, 2008; Mariette, 2008; Peyre, 2008). Cependant la RCT néoadjuvante diminue le nombre de ganglions analysés (Robb, 2015; Talsma, 2015).

➢ En termes de reconstruction, la plastie gastrique est la référence avec mobilisation gastrique par cœlioscopie de préférence (Messager, 2015).

➢ Une gastrostomie percutanée endoscopique ou radiologique ne contre indique pas l'utilisation de l'estomac pour la reconstruction, en prenant soin de ne pas blesser les vaisseaux gastroépiploïques droits (Margolis, 2003; Tessier, 2013).

➢ La préparation à l'intervention est fondamentale, notamment sur les plans nutritionnel et respiratoire. En cas de dénutrition (perte de poids ≥ 10% un support nutritionnel entéral est recommandé (Mariette, 2012).

CAS PARTICULIERS :

• **Pour les cancers de l'œsophage thoracique supérieur,** une anastomose cervicale avec curage cervical bilatéral des compartiments externes est recommandée (Slim, 2009).

• **Œsophagectomie sans thoracotomie** (Hulscher, 2002) en cas de contre-indication (notamment respiratoire) à la thoracotomie ou chez les patients porteurs d'un adénocarcinome de la jonction œsogastrique de type II de Siewert. Dans tous les cas il faut faire un curage médiastinal inférieur en bloc par voie transhiatale.

• **Œsophagectomie totale avec pharyngo-laryngectomie totale circulaire**, réalisée dans un centre expert, pour les lésions atteignant la bouche œsophagienne, quand la radio-chimiothérapie ne peut être proposée, ou en rattrapage en cas de persistance tumorale après radio-chimiothérapie (accord d'experts).

4.2.4 Mortalité, morbidité

• **Mortalité hospitalière :** inférieure à 10 % en population générale, < 5 % dans les services spécialisés. A noter que la mortalité opératoire était identique avec ou sans traitement néo-adjuvant dans l'essai CROSS (van Hagen, 2012), mais plus importante en cas de radiochimiothérapie préalable dans l'essai FFCD 9901 : 11 % vs 3 %) (Mariette, 2014).

• **Les complications** (26 à 41 % dans les essais) sont liées au terrain, à l'intervention chirurgicale, complexe, longue et nécessitant plusieurs voies d'abord, au stade évolutif de la tumeur et, selon les études, à une RCT néoadjuvante, notamment si elle a entrainé une toxicité de grade III ou IV (Robb, 2015b). Les complications sont essentiellement pulmonaires (10 à 35% de pneumopathies et 4% de syndromes de détresse respiratoire aiguë), responsables de 50% des décès postopératoires. Les autres complications sont les fistules anastomotiques (5 à 10%), le chylothorax (1 à 2%), la paralysie des cordes vocales, après abord cervical (4%). Les complications cardiaques (troubles du rythme), rarement létales, sont plus fréquentes en cas d'antécédent cardio-vasculaire.

• Les suites opératoires et les résultats oncologiques se sont révélés significativement meilleurs dans les centres experts (Wouters, 2009).

4.2.5 Résultats

Après résection R0, la survie à cinq ans est de 30 % dans les registres de population et les séries multicentriques (Bouvier, 2006) de 40 à 50¨% dans les services spécialisés (Mariette, 2004). Les taux de survie à 5 ans sont de 74 % pour les pT0, 83 % pour les pTis, 67 % pour les pT1, 49 % pour les pT2, 30 % pour les pT3, et de 63 % pour les pN0 et 30 % pour les pN+. La survie est liée au nombre de ganglions envahis, avec 53 % de survie à 5 ans si ≤ 4 ganglions sont envahis contre 8 % si > 4 ganglions sont envahis (Mariette, 2008). La survenue d'une fistule anastomotique réduit la survie (Markar, 2015).

4.3 Radiochimiothérapie (RCT) exclusive

Référence :
Sauf contre-indication, les cancers non opérables ou non résécables, non métastatiques doivent recevoir une radio-chimiothérapie concomitante (grade A), supérieure à la radiothérapie seule chez les patients non opérés (Cooper, 1999; Zhu, 2015)

4.3.1 Technique de radiothérapie

• Une radiothérapie étalée avec fractionnement classique, plus efficace, doit être préférée à la radiothérapie en split course (grade B) (Créhange, 2007).

• En cas de radio-chimiothérapie concomitante, la dose de radiothérapie doit être limitée à 50 Gy hors essai *(*grade B*)* (Minsky, 2002) et délivrée par accélérateur linéaire, et technique conformationelle avec étude scannographique dosimétrique, chaque champ étant traité chaque jour. Le mode IMRT est une option.

• Un envahissement de la muqueuse trachéo-bronchique n'est pas une contre-indication absolue à la RCT, mais la RT doit être étalée et précédée d'une chimiothérapie (CT) (accord d'experts).

4.3.2 Chimiothérapie associée

Longtemps représentée par le 5FU-cisplatine (Herskovic, 1992), elle peut être désormais remplacée par le FOLFOX (Conroy, 2014) ou le taxol-carboplatine (van Hagen, 2012)

4.3.3 Arguments pour une RCT exclusive dans les formes avancées

Chez les patients porteurs d'une tumeur localement évoluée opérable (T3, T4 résécables, N0 ou N1), deux essais randomisés ont remis en question la chirurgie systématique. Les schémas comparaient une RCT exclusive à une RCT suivi de chirurgie.

➢ L'essai FFCD 9102 (épidermoïdes 90%) (Bedenne, 2007) n'a pas montré de différence de survie à 2 ans chez les répondeurs à la RCT, avec chez les opérés une mortalité précoce plus importante, une hospitalisation plus longue mais un meilleur contrôle local. Les non répondeurs bénéficiaient d'une chirurgie à visée curative (Vincent, 2015).

➢ L'essai de Stahl (épidermoïdes 100%) (Stahl, 2005) a donné des résultats similaires.

OPTIONS :

• La radiothérapie exclusive est une alternative seulement en cas de contre-indication à la chimiothérapie concomitante **(accord d'experts).**

• La RCT en split course (2 séries de 20 Gy en 5 Fr ou 3 séries de 15 Gy en 5 Fr) (Seitz, 2000) ne peut être utilisée qu'en situation palliative, notamment chez les patients métastatiques **(grade B).**

4.4 RCT néo-adjuvante

4.4.1 La radiothérapie adjuvante, pré ou postopératoire, n'a plus d'indication **(grade A)** (Arnott, 1998).

4.4.2 L'utilité de la radio-chimiothérapie néo-adjuvante est reconnue **(grade A**) à la suite de plusieurs méta-analyses concordantes, concluant à une diminution du risque de décès de 25 % dans les cancers épidermoïdes comme les adéno

carcinomes, avec la RCT concomitante (Sjoquist, 2011).

Deux études récentes, non incluses dans la dernière méta-analyse, permettent une approche des indications thérapeutiques selon la classification par stades :

- L'essai CROSS, le plus grand essai randomisé réalisé a conforté l'intérêt de la RCT néoadjuvante pour les stades III (78% de pT3 et 75 % de N+, adénocarcinomes ou épidermoïdes) sans augmentation de la morbi-mortalité opératoire. Les médianes de survie étaient de 49 mois après RCT puis chirurgie (RT avec paclitaxel-carboplatine hebdomadaire) contre 24 mois après chirurgie seule (HR 0,68 ; p=0,003). Épidermoïdes : 82 vs 21 mois (HR 0,48 ; p=0,009), adénocarcinomes 43 vs 27 mois (HR 0,73 ; p=0,04) (van Hagen, 2012; Shapiro, 2015). L'écart de survie était important dans les cancers épidermoïdes : à 5 ans, 60 % contre 30 % (p=0,008). Cependant l'intérêt de la RCT néoadjuvante pour les tumeurs de stades I et II, minoritaires (25 %), n'est pas établi par ce travail.

- L'essai FFCD 9901 concernait en revanche des cancers de l'œsophage stades I et II et comparait chirurgie seule ou précédée d'une RCT avec 5FU-cisplatine. Le traitement néoadjuvant n'a ici apporté aucun avantage en survie mais une majoration de la mortalité postopératoire (11 % vs 3 %) (Mariette, 2014). Cependant, dans le bras RCT il y avait 36 % de tumeurs pT0N0M0 et le taux de récidives locorégionales y était deux fois plus faible (15 % vs 29 %). Il faut noter aussi qu'il y avait 40 % de stades III dans le bras chirurgie seule, qui ont donc été traités de façon sub-optimale. Enfin, les stades II sont hétérogènes et comprennent des tumeurs T3N0 (stade IIa), considérés dans d'autres essais comme des tumeurs localement évoluées.

Au total, ces deux derniers travaux permettent d'affiner les indications thérapeutiques en fonction du stade initial, en réservant la chirurgie seule aux tumeurs de stade I et II après un bilan soigneux (grade B) et le traitement combiné aux tumeurs plus avancées (grade A).

4.4.3 Attitudes à proposer après radiochimiothérapie en fonction du résultat obtenu

Le bilan d'évaluation après RCT doit être proposé au plus tôt 4 semaines après la fin du traitement (en deçà risque de faux positif).

4.4.3.1 Non répondeurs et répondeurs partiels à la radiochimiothérapie :

Référence :
En l'absence de réponse ou en cas de réponse incomplète à une RCT initiale, la résection doit être envisagée, de préférence par une équipe entrainée (grade B).

Il n'existe pas d'essai randomisé spécifique validant cette conduite, mais plusieurs études sont en faveur (Markar, 2015; Piessen, 2007; Stahl, 2005; Vincent, 2015).

4.4.3.2. Répondeurs complets à la radiochimiothérapie :

Définition de la réponse complète clinique :

- en œsogastroscopie : disparition ou quasi disparition de toute tumeur endoluminale, avec biopsies (>4) négatives ;

- et pas de progression des masses visibles ou de l'épaississement de la paroi œsophagienne en TDM ;

- et absence de fixation significative au TEP scan (SUV ≤ 3) (Monjazeb, 2010).

L'échoendoscopie n'a pas de place pour l'évaluation après RCT (Lightdale, 2005).

La stratégie chez ces répondeurs cliniques complets consiste à discuter au cas par cas en RCP entre deux attitudes validées :

- chirurgie d'exérèse puis surveillance
- ou surveillance d'emblée avec chirurgie de rattrapage en cas de récidive opérable

4.4.3.3 Récidives locorégionales à distance de la RCT initiale

Fréquentes, touchant environ 30 % des opérés à visée curative et souvent avant 12 mois (Bedenne, 2007; Dresner, 2000; Mariette, 2003), elles feront appel à :

- une chirurgie de rattrapage à envisager en cas de résection R0 raisonnablement prévisible (à savoir tumeur < T4, contact de moins de 90 degrés avec l'aorte et tumeur de moins de 10 cm de hauteur) (Piessen, 2007). D'après des études rétrospectives les taux de résection R0 sont de 50 à 87 %, et la survie à 5 ans de 20 à 33 %, avec une mortalité opératoire de 13 à 25 % (Swisher, 2002; Tachimori, 2009). Les complications sont minimisées si la dose de RT n'a pas dépassé 50 Gy. L'essai randomisé PRODIGE 32-ESOSTRATE a pour but d'évaluer prospectivement l'intérêt de la chirurgie de rattrapage

- une RCT lorsque les zones de récidive n'ont pas été concernées par la RCT initiale

- une CT de deuxième ligne.

4.5 Chimiothérapie

4.5.1 La chimiothérapie néo-adjuvante

Un essai randomisé de grande ampleur ainsi que trois méta-analyses ont établi le gain en survie conféré par une CT néoadjuvante comparativement à la chirurgie seule ainsi bien pour les cancers épidermoïdes que pour les adénocarcinomes (Kidane, 2015 ; Sjoquist, 2011). Les bénéfices obtenus sont significatifs mais semblent inférieurs à ceux de la RCT. La réponse complète histologique est rare (2 à 5 %), à la différence de ce que l'on observe après RCT, ne permettant pas d'éviter une intervention. Elle n'augmente pas la mortalité post-opératoire. Ces différents travaux ont surtout testé des combinaisons de cisplatine et de 5FU.

Une CT néoadjuvante par 5FU-cisplatine est une référence pour les adénocarcinomes comme pour les cancers épidermoïdes de l'œsophage (grade A)

4.5.2 La chimiothérapie péri-opératoire

La CT péri-opératoire à base de 5 FU-cisplatine a démontré un avantage significatif en survie globale dans les adénocarcinomes du bas œsophage, de la JOG (et de l'estomac) dans l'essai randomisé FFCD-FNCLCC 9703 (Ychou, 2011). Avantage du même ordre que celui de l'essai MAGIC, qui concernait les cancers gastriques (Cunningham, 2006).

Une CT péri-opératoire par 5FU-cisplatine est une référence en cas d'adénocarcinome de l'œsophage ou du cardia (grade A).

4.5.3 La chimiothérapie postopératoire

Aucune étude n'a démontré son intérêt, même chez les patients N+ sur la pièce opératoire (Ando, 2003 ; Pasquer, 2015).

Cependant en cas de résection R1, la survie globale semble améliorée par une chimiothérapie adjuvante selon les données d'une large série européenne (Markar, 2016).

Chez des patients opérés d'emblée, une chimiothérapie post-opératoire est une option en cas de résection R1 (grade C)

4.5.4 Chimiothérapie palliative des cancers métastatiques

Elle s'envisage chez les patients demeurant en bon état général. Aucune différence significative de chimiosensibilité entre les deux types histologiques n'est avérée.

• L'association 5-FU-cisplatine, la plus ancienne, permet d'obtenir 30 à 40 % de réponses objectives, d'une durée médiane de 8 mois. La médiane de survie est de 8 à 12 mois (Bleiberg, 1997). L'association LV5FU2-cisplatine est une alternative (Mitry, 2004).

• L'oxaliplatine est apparu comme au moins aussi efficace que le cisplatine (Al-Batran, 2008; Cunningham, 2008).

Le schéma FOLFOX peut donc se substituer aux schémas à base de 5FU-cisplatine dans le traitement des cancers de l'œsophage et de la JOG métastatique ou avancée (grade A)

• La vinorelbine, le paclitaxel, l'irinotecan et le carboplatine sont utilisables (schémas FOLFIRI, LV5FU2-CPT11 ou carboplatine-paclitaxel).

• Aucune biothérapie n'a prouvé son intérêt dans les cancers de l'œsophage, en particulier le cetuximab, malgré l'absence de mutation RAS dans le cancer de l'œsophage. Dans une étude de phase III, il était même délétère (Crosby, 2013).

4.6 Les traitements endoscopiques

4.6.1 A visée curative

4.6.1.1 Le risque d'invasion ganglionnaire

La résection muqueuse par voie endoscopique est le traitement de référence des néoplasies superficielles ou à faible risque ganglionnaire (Dunbar, 2012 ; Pimentel-Nunes, 2015). C'est sur le risque ganglionnaire que reposent les indications de la résection endoscopique, car il est fonction du type histologique mais également de la profondeur d'invasion, du degré de différentiation et de la présence ou non d'embole lymphatique ou vasculaire (Pimentel-Nunes, 2015).

• Pour les carcinomes épidermoïdes, les lésions m1 et m2 ont un risque quasi nul alors que dès qu'il y a atteinte de la musculaire muqueuse (m3) le risque est de 8 à 18 %, et augmente avec l'invasion de la sous muqueuse (sm1 soit une invasion < µm = 11 à 53 %, au-delà de sm1 soit > 200 µm = 30 à 54 %).
Le traitement endoscopique est donc réservé à des cancers m1 ou m2, mais pour des lésions m3 ou sm1 bien différenciées et sans embole le risque est de 4,7 %, et reste acceptable chez des patients à haute comorbidité et donc à haut risque opératoire.

• Pour les adénocarcinomes, les données disponibles sont moins nombreuses, mais une méta-analyse sur 1874 patients traités par œsophagectomie pour dysplasie de haut grade ou carcinome intra-muqueux a retrouvé 26 fois des adénopathies sur 1350 adénocarcinomes intra-muqueux (2 %), et jamais en cas de dysplasie de haut grade (Dunbar, 2012). Dans une étude sur 120 œsophagectomies transhiatales le risque ganglionnaire était d'environ 1 % pour les lésions ≤ sm1 contre 44 % pour des lésions sm2 ou sm3 (p< 0,0001) (Westerterp, 2005). Enfin plusieurs études ont montré que les lésions au maximum sm1 (< 500µm) avaient un risque ganglionnaire quasi nul sous réserve que la lésion soit bien différenciée, sans embole, et que la résection soit R0 (Alvarez Herrero, 2010).

4.6.1.2 Aspects techniques

La qualité de la résection est essentielle pour un traitement curatif. Elle doit d'être monobloc avec des marges latérales et profondes de sécurité. La mucosectomie n'assure cette qualité que pour les lésions inférieures à 10 mm. Pour les lésions de plus de 10 mm seule la dissection sous muqueuse le permet. Les recommandations européennes de 2015 en découlent (cf. 5.1) (Pimentel-Nunes, 2015).

4.6.2 A visée palliative

➢ Palliation de la dysphagie par dilatations œsophagiennes, endoprothèses, techniques de destruction tumorale (photodestruction laser, électrocoagulation monopolaire ou bipolaire, curiethérapie à haut débit de dose, injections intratumorales,…)

➢ Apport nutritionnel par gastrostomie percutanée endoscopique (ou radiologique)

➢ Ces techniques sont indiquées en attendant la mise en œuvre d'autres traitements ou après leur échec.

5. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

5.1 Cancers superficiels (in situ ou T1)

RÉFÉRENCES :

• **Pour le carcinome épidermoïde** sans invasion sous muqueuse, la mucosectomie en monobloc est acceptable pour les lésions < 10 mm mais la dissection sous muqueuse reste préférable, avec les options complémentaires suivantes en fonction de l'analyse histologique :

- o résection en bloc R0, avec atteinte maximale m2 sans invasion lymphovasculaire : le traitement est considéré comme curatif et suffisant.
- o résection en bloc R0 avec lésion m3/sm1 (< 200µm), bien différenciée sans invasion lymphovasculaire : le risque ganglionnaire est faible et doit être mis en balance avec les risque des traitements complémentaires.
- o en cas de lésion sm2 ou plus (> 200µm) et/ou invasion lymphovasculaire et/ou marge profonde positive, un traitement complémentaire est recommandé en fonction de l'état du patient.
- o en cas de marges latérales positives sans autre critère péjoratif un retraitement endoscopique peut être proposé.

• **Pour l'adénocarcinome superficiel** sur muqueuse de Barrett la résection muqueuse des lésions visibles est recommandée. La dissection sous-muqueuse n'a pas montrée sa supériorité par rapport à la mucosectomie mais doit être préférée pour les lésions > 15mm, avec un faible soulèvement et en cas de suspicion d'invasion sous muqueuse. L'analyse histologique permettra d'adapter l'attitude thérapeutique :

- o résection en bloc R0 d'une lésion muqueuse au maximum m3 : résection curative suffisante.
- o résection en bloc R0 d'une lésion sm1 (< 500 µm) bien ou moyennement différenciée, sans invasion lymphovasculaire : le risque ganglionnaire faible rend la résection potentiellement curative et doit être mis en balance avec les risques d'une chirurgie complémentaire.
- o la chirurgie est en revanche recommandée en cas d'invasion lymphovasculaire, d'invasion >sm1 (> 500µm), et/ou de marge profonde positive.
- o en cas de marge latérale positive ou de résection en fragments sans autre critère péjoratif la surveillance ou le retraitement endoscopique est préféré à la chirurgie.
- o en cas de cancer superficiel sur muqueuse de Barrett réséqué, une éradication du Barrett résiduel est nécessaire pour traiter d'éventuelles lésions synchrones et éviter des lésions métachrones : destruction par radiofréquence en cas de surface importante pour éviter les sténoses secondaires, ou par mucosectomie complémentaire voire par coagulation au plasma argon.

OPTIONS :

➢ Si le traitement endoscopique est impossible :

- Œsophagectomie chez les patients opérables,
- Radiochimiothérapie chez les patients non opérables.
- Voire curiethérapie à haut débit de dose,
- ou autres techniques de destruction locale (photothérapie, laser, radiofréquence…).

5.2 Cancers invasifs opérables

5.2.1 Stades I et II (uT1 N0, uT2 N0, uT1 N1, uT2 N1, uT3N0)

RÉFÉRENCE :

- Œsophagectomie (grade B)
- Chimiothérapie périopératoire pour les adénocarcinomes de la JOG et du bas œsophage (grade A)

OPTIONS :

- Radiochimiothérapie exclusive (contre-indication ou refus de la chirurgie)
- Chimiothérapie adjuvante post-opératoire, si résection R1 (grade C)

ESSAI :

PRODIGE 32 - ESOSTRATE essai randomisé : cancers épidermoïdes et adénocarcinomes de stades II et III opérables. RCT puis si RC clinique, randomisation chirurgie systématique contre surveillance et chirurgie de recours si récidive opérable (Coordonnateur : L. Bedenne)

5.2.2 Stades III : T3 N1, T4 N0-N1

Cancers épidermoïdes de stade III :

RÉFÉRENCES :

- **Soit radiochimiothérapie exclusive : FOLFOX + RT sans dépasser 50,4 Gy** (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) **(grade A)** (cf. 4.4.3.3).

Si persistance tumorale prouvée après la fin de la radio-chimiothérapie ou récidive locorégionale après une réponse apparemment complète : chirurgie de rattrapage dans un centre spécialisé **(grade B).**

- **Soit radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie dans un centre expert (grade A).**

Adénocarcinomes de stade III :

RÉFÉRENCE :

Chirurgie après traitement néo-adjuvant :

➢ **Soit radiochimiothérapie** FOLFOX + RT (50,4 Gy) ou selon l'association paclitaxel-carboplatine + RT (41Gy) **(grade A) ;**

➢ **Soit chimiothérapie (2 cures de 5FU-cisplatine) (grade A) ;**

➢ **Soit chirurgie encadrée d'une chimiothérapie périopératoire** pour les adénocarcinomes de la JOG **(grade A).**

OPTIONS :

➢ **Radio-chimiothérapie exclusive,** sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) **(accord d'experts**).

➢ **Avec chirurgie de rattrapage dans un centre expert si persistance tumorale prouvée après la fin de la radio-chimiothérapie ou récidive locorégionale après une réponse apparemment complète (grade B)**.

ESSAI :

PRODIGE 32 - ESOSTRATE essai randomisé : cancers épidermoïdes et adénocarcinomes de stades II et III opérables. RCT puis si RC clinique, randomisation chirurgie systématique contre surveillance et chirurgie de recours si récidive opérable (Coordonnateur : L. Bedenne)

5.3 Cancers de l'œsophage cervical

PAS DE RÉFÉRENCE.

En général radiochimiothérapie concomitante de première intention, surtout lorsqu'une pharyngo-laryngectomie totale serait nécessaire.

Résection dans un centre expert en l'absence de réponse complète, si résection R0 *a priori* possible **(accord professionnel).**

5.4 Cancers inopérables non métastatiques

5.4.1 En l'absence d'envahissement trachéo-bronchique muqueux

RÉFÉRENCE :

Radio-chimiothérapie :

RT 50 Gy en 5 semaines (2 Gy/fr, 25 fr) avec chimiothérapie FOLFOX ou 5FU-cisplatine **(grade A).**

ESSAI :

Essai de phase II-III randomisé PRODIGE 26 - Concorde (Coordonnateur : G. Créhange) : dans les cancers de l'œsophage non opérés, escalade de doses de radiothérapie. Randomisation Folfox IV 6 cycles, 40 Gy et surdosage 10 Gy vs idem mais surdosage 26 Gy. **Phase II terminée, passage éventuel en phase III en septembre 2016, avec 100 malades supplémentaires.**

5.4.2 Avec envahissement trachéo-bronchique muqueux sans fistule

• Chimiothérapie première, suivie de radio-chimiothérapie en cas de disparition de l'envahissement trachéo-bronchique **(accord d'experts)** avec fractionnement normal (1,8 à 2 Gy).

• Traitement endoscopique exclusif (de l'obstruction œsophagienne ou trachéo-bronchique) **(accord d'experts).**

5.4.3 En cas de fistule

RÉFÉRENCE : prothèse œsophagienne expansive couverte plus ou moins prothèse trachéo-bronchique si l'envahissement trachéal est très obstructif **(accord professionnel).**

OPTION : jéjunostomie, préférable à la gastrostomie (du fait du risque de reflux gastro-œsophagien), alimentation parentérale (comme solution d'attente) et soins de support si une prothèse est impossible à poser ou inefficace **(accord d'experts).**

5.5 Cancers métastatiques

L'objectif principal est de privilégier la qualité de vie.

5.5.1 État général conservé (OMS 0, 1 ou 2)

a) Dysphagie importante :

- traitement endoscopique de la dysphagie ;
- puis si possible chimiothérapie avec en cas d'amélioration durable discussion d'une irradiation.

b) Dysphagie absente ou peu importante :

- chimiothérapie, éventuellement associée à la radiothérapie ;
- et si la dysphagie s'aggrave, traitement symptomatique.

Protocoles utilisés : 5FU-cisplatine, LV5FU2-cisplatine, FOLFOX ou FOLFIRI. En cas d'échec de ce traitement (progression ou toxicité), carboplatine- paclitaxel.

5.5.2 État général altéré (OMS 3 ou 4)

RÉFÉRENCE : traitement endoscopique de la dysphagie et soins palliatifs **(accord professionnel)**.

6. SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT CURATIF

- **En cas de chirurgie :** tous les 6 mois pendant 5 ans avec examen clinique et scanner thoraco-abdominal. Examen ORL annuel pour les cancers épidermoïdes et fibroscopie digestive à 2 ans, à la recherche d'un cancer métachrone. Pas de fibroscopie bronchique systématique

- En cas de radiochimiothérapie exclusive à visée curative avec réponse complète : examen clinique tous les 4 mois avec fibroscopie et scanner thoraco-abdominal pendant 1 an, puis même surveillance tous les 6 mois l'année suivante. Après 24 mois, on revient aux modalités de surveillance habituelles

- TEP pour confirmer la réponse complète et en cas de suspicion de récidive
- Scintigraphie osseuse, imagerie cérébrale en fonction des signes cliniques d'appel
- Une aide au sevrage d'alcool et de tabac doit être proposée.

7. PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES (CHIMIOTHÉRAPIE)

5FU-Cisplatine

5FU 800 mg/m^2 en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable
Cisplatine 100 mg/m^2 en 1h à J2

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

- pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl / L + 2g KCl / litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures

- post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl / litre + 2g KCl / litre+ 1 ampoule de gluconate de calcium / litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 28 jours.

LV5FU2-cisplatine

Cisplatine 50 mg/m^2 à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

- pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

- post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1 ampoule de gluconate de calcium à passer en 3 heures

Acide folinique 200 mg/m^2 (ou acide l-folinique 100 mg/m^2) en 2 heures dans 250 ml de G5 % à J1.

Rincer puis 5FU 400 mg/m^2 en 10 minutes dans 100 ml de G5 % à J1.

5FU 1200 mg/m^2 en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.

A J2, clamper le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

FOLFOX 4 simplifié (ou FOLFOX 6 modifié)

Oxaliplatine 85 mg/m^2 en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique à J1 + LV5FU2 simplifié
Traitement reproduit tous les 14 jours.

FOLFIRI

Irinotécan 180 mg/m^2 en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique à J1 + LV5FU2 simplifié

Traitement reproduit tous les 14 jours

Carboplatine-paclitaxel + radiothérapie 41,4 Gy en 23 fractions (5j / semaine)

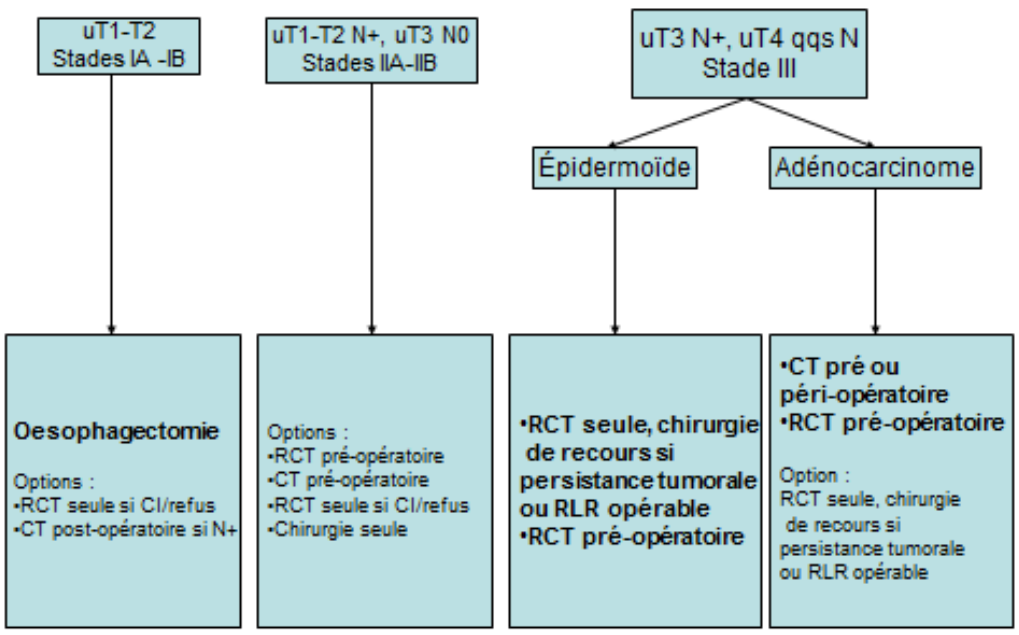
Carboplatine AUC 2mg/ml

Paclitaxel 50mg/m^2

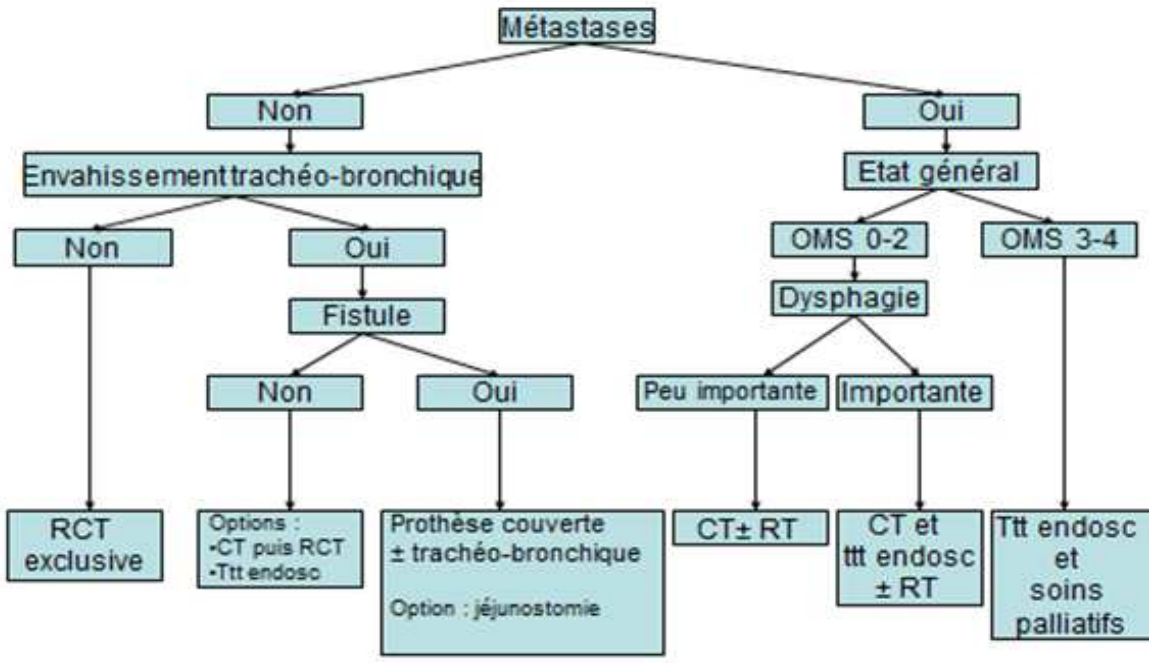
Traitement reproduit tous les semaines (5 cycles à J1 J8 J15 J22 J29).

8. ARBRES DECISIONNELS

Arbre décisionnel 1: cancers opérables



Arbre décisionnel 2 : cancers non opérables



9. BIBLIOGRAPHIE

AJCC cancer staging manual 2010, 7th ed. Ed Springer.

Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Probst S., et al. (2008). Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol. *26*, 1435–1442.

Altorki N.K., Zhou X.K., Stiles B., et al. (2008). Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer. Ann Surg. *248*, 221–226.

Alvarez Herrero L., Pouw R.E., van Vilsteren F.G., et al. (2010). Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. Endoscopy *42*, 1030–1036.

Anderson L.A., Tavilla A., Brenner H., et al. (2015). Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999-2007: results from EUROCARE-5. Eur J Cancer.

Ando N., Iizuka T., Ide H., et al. (2003). Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. J Clin Oncol. *21*, 4592–4596.

Arnott S.J., Duncan W., Gignoux M., et al. (1998). Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). Int J Radiat Oncol Biol Phys. *41*, 579–583.

Bedenne L., Michel P., Bouché O., et al. (2007). Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol. *25*, 1160–1168.

Biere S.S.A.Y., van Berge Henegouwen M.I., Maas K.W., et al. (2012). Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. *379*, 1887–1892.

Bleiberg H., Conroy T., Paillot B., et al. (1997). Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer. *33*, 1216–1220.

Bosset J.F., Gignoux M., Triboulet J.P., et al. (1997). Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. N Engl J Med. *337*, 161–167.

Bouvier A.M., Binquet C., Gagnaire A., et al. (2006). Management and prognosis of esophageal cancers: has progress been made? Eur J Cancer. *42*, 228–233.

Briez N., Piessen G., Bonnetain F., et al. (2011). Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial - the MIRO trial. BMC Cancer *11*, 310.

Chen Y., Tong Y., Yang C. et al. (2015). Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. BMC Cancer *15*, 449.

Conroy T., Galais M.-P., Raoul J.-L., et al. (2014). Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol. *15*, 305–314.

Cooper J.S., Guo M.D., Herskovic A., et al. (1999). Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA *281*, 1623–1627.

Crehange G., Maingon P., Peignaux K. et al. (2007). Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. J Clin Oncol. *25*, 4895–4901.

Crosby T., Hurt C.N., Falk S., et al. (2013). Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. Lancet Oncol. *14*, 627–637.

Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med *355*, 11–20.

Cunningham D., Starling N., Rao S. et al., (2008). Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. *358*, 36–46.

Di Fiore F., Lecleire S., Pop D. et al. (2007). Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. Am J Gastroenterol. *102*, 2557–2563.

Dresner S.M., and Griffin S.M. (2000). Pattern of recurrence following radical oesophagectomy with two-field lymphadenectomy. Br J Surg. *87*, 1426–1433.

Dunbar K.B., and Spechler S.J. (2012). The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. Am J Gastroenterol. *107*, 850–862.

Ferlay J., Shin H.-R., Bray F., et al. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer *127*, 2893–2917.

Goense L., van Rossum P.S.N., Reitsma J.B., et al. (2015). Diagnostic Performance of ^{18}F-FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nucl Med. *56*, 995–1002.

van Hagen P., Hulshof M.C.C.M., van Lanschot J.J.B., et al. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. *366*, 2074–2084.

van Heijl M., Omloo J.M., van Berge Henegouwen M.I., et al. (2011). Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating early response during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with potentially curable esophageal cancer. Ann Surg. *253*, 56–63.

Herskovic A., Martz K., al-Sarraf M., et al. (1992). Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med. *326*, 1593–1598.

Hulscher J.B.F., van Sandick J.W., de Boer A., et al. (2002). Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. N Engl J Med. *347*, 1662–1669.

Kidane B., Coughlin S., Vogt K., et al. (2015). Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. Cochrane Database Syst. Rev. CD001556.

Lambert R., and Hainaut P. (2007). Esophageal cancer: cases and causes (part I). Endoscopy *39*, 550–555.

Lazarescu I., Thureau S., Nkhali L., et al. (2013). [Clinical target volume delineation for radiotherapy of the esophagus]. Cancer Radiother J. *17*, 453–460.

Lightdale C.J., and Kulkarni K.G. (2005). Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. J Clin Oncol. *23*, 4483–4489.

Lordick F., Ott K., Krause B.-J., et al. (2007). PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. Lancet Oncol. *8*, 797–805.

Luketich J.D., Pennathur A., Franchetti Y., et al. (2015). Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. Ann Surg. *261*, 702–707.

Margolis M., Alexander P., Trachiotis G.D., et al. (2003). Percutaneous endoscopic gastrostomy before multimodality therapy in patients with esophageal cancer. Ann Thorac Surg. *76*, 1694–1697; discussion 1697–1698.

Mariette C. (2008). Is there a place for esogastric cancer surgery in cirrhotic patients? Ann Surg Oncol. *15*, 680–682.

Mariette C., and Robb W.B. (2012). Open or minimally invasive resection for oesophageal cancer? Recent Results Cancer Res. *196*, 155–167.

Mariette C., and Triboulet J.P. (2004). Traitement du cancer de l'oesophage. . Encycl. Méd.-Chir. 1–13.

Mariette C., and Triboulet J.-P. (2006). Should resectable esophageal cancer be resected? Ann Surg Oncol. *13*, 447–449.

Mariette C., Balon J.-M., Piessen G., et al. (2003). Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. Cancer *97*, 1616–1623.

Mariette C., Piessen G., Balon J.M., et al. (2004). Surgery alone in the curative treatment of localised oesophageal carcinoma. Eur J Surg Oncol. *30*, 869–876.

Mariette C., Piessen G., Briez N., et al. (2008). The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. Ann Surg. *247*, 365–371.

Mariette C., De Botton M-L., and Piessen G. (2012). Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? Ann Surg Oncol. *19*, 2128–2134.

Mariette C., Dahan L., Mornex F., et al. (2014). Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol. *32*, 2416–2422.

Markar S., Gronnier C., Duhamel A., et al. (2015). The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-term Survival and Cancer Recurrence After Surgical Resection for Esophageal Malignancy. Ann Surg. *262*, 972–980.

Markar S., Gronnier C., Duhamel A., et al. (2015). Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of oesophageal cancer: Is it a viable therapeutic option ?. J Clin Oncol. 33, 3866-73.

Markar SR., Gronnier C., Duhamel A., et al. (2016). Significance of microscopically incomplete resection margin after esophagestomy for esophageal cancer. Ann Surg. 263, 712-8.

Messager M., Pasquer A., Duhamel A., et al. (2015). Laparoscopic Gastric Mobilization Reduces Postoperative Mortality After Esophageal Cancer Surgery: A French Nationwide Study. Ann Surg. *262*, 817–822.

Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J., et al. (2002). INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol. *20*, 1167–1174.

Mitry E., Taïeb J., Artru P., et al. (2004). Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. Ann Oncol. *15*, 765–769.

Monjazeb A.M., Riedlinger G., Aklilu M., et al. (2010). Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? J Clin Oncol. *28*, 4714–4721.

Nafteux P.R., Lerut T.E., Villeneuve P.J., et al. (2014). Signet ring cells in esophageal and gastroesophageal junction carcinomas have a more aggressive biological behavior. Ann Surg. *260*, 1023–1029.

Nagami Y., Tominaga K, Machida H., et al. (2014). Usefulness of non-magnifyinf

narrow-band imaging in screening of early esophageal squamous cell carcinoma: A prospective comparative study using propensy score matching. Am J Gastroenterol. *109*, 845-854

Paris Workshop on Columnar Metaplasia in the Esophagus and the Esophagogastric Junction, Paris, France (2005). Endoscopy *37*, 879–920.

Pasquer A., Gronnier C., Renaud F., et al. (2015). Impact of Adjuvant Chemotherapy on Patients with Lymph Node-Positive Esophageal Cancer who are primarily Treated with Surgery. Ann Surg Oncol. *22*, S1340–S1349.

Pennathur A., Gibson M.K., Jobe B.A., et al. (2013). Oesophageal carcinoma. Lancet. *381*, 400–412.

Peyre C.G., Hagen J.A., DeMeester S.R., et al. (2008). Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. Ann Surg. *248*, 979–985.

Piessen G., Briez N., Triboulet J.-P., et al. (2007). Patients with locally advanced esophageal carcinoma nonresponder to radiochemotherapy: who will benefit from surgery? Ann Surg Oncol. *14*, 2036–2044.

Piessen G., Petyt G., Duhamel A., et al. (2013). Ineffectiveness of ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. Ann Surg. *258*, 66–76.

Pimentel-Nunes P., Dinis-Ribeiro M., Ponchon T., et al. (2015). Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy *47*, 829–854.

Robb W.B., Maillard E., and Mariette C. (2015a). Lymph Node Status After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: Implications for the Extent of Lymphadenectomy. Ann Surg.

Robb W.B., Messager M., Gronnier C., et al. (2015). High-Grade Toxicity to Neoadjuvant Treatment for Upper Gastrointestinal Carcinomas: What is the Impact on Perioperative and Oncologic Outcomes? Ann Surg Oncol. *22*, 3632–3639.

Seitz J.F., Milan C., Giovannini M. ,et al. (2000). [Concurrent concentrated radio-chemotherapy of epidermoid cancer of the esophagus. Long-term results of a phase II national multicenter trial in 122 non-operable patients (FFCD 8803)]. Gastroenterol Clin Biol. *24*, 201–210.

Shapiro J., van Lanschot J., Hulshof M., et al. (2015). Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. *16*, 1090–1098.

Sjoquist K.M., Burmeister B.H., Smithers B.M., et al. (2011). Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol. *12*, 681–692.

Slim K., and Martin G. (2009). [Adoption in France of a surgical safety checklist]. J Chir. (Paris) *146*, 233–235.

Stahl M., Stuschke M., Lehmann N., et al. (2005). Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. *23*, 2310–2317.

Swisher S.G., Wynn P., Putnam J.B., et al. (2002). Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. J Thorac Cardiovasc Surg. *123*, 175–183.

Tachimori Y., Kanamori N., Uemura N., et al. (2009). Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. *137*, 49–54.

Talsma K., Wijnhoven B., van Lanschot J., et al. (2015). Impact of Neoadjuvant Chemoradiation on Lymph Node Status in Esophageal Cancer: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. Ann Surg.

Tessier W., Piessen G., Briez N., et al. (2013). Percutaneous radiological gastrostomy in esophageal cancer patients: a feasible and safe access for nutritional support during multimodal therapy. Surg Endosc. *27*, 633–641.

The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. Gastrointest Endosc 2003, 58, N° 6 (Suppl).

Tio T.L., Coene P.P., den Hartog Jager F.C., et al. (1990). Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. Hepatogastroenterology. *37*, 376–381.

Vallböhmer D., Hölscher A.H., Dietlein M. et al. (2009). [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. Ann Surg. *250*, 888–894.

Vincent J., Mariette C., Pezet D. et al. (2015). Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. Eur J Cancer. *51*, 1683–1693.

Westerterp M., Koppert L.B., Buskens C.J.et al. (2005). Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. Virchows Arch. Int J Pathol. *446*, 497–504.

Whiteman D.C., Sadeghi S., Pandeya N. et al. (2008). Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. Gut *57*, 173–180.

Wouters M.W.J.M., Karim-Kos H.E., le Cessie S. et al. (2009). Centralization of esophageal cancer surgery: does it improve clinical outcome? Ann Surg Oncol. *16*, 1789–1798.

Wurtz A., and Chastanet P. (1988). [Malpighian carcinoma of the thoracic esophagus: what x-ray computed tomographic classification?]. Gastroenterol Clin Biol. *12*, 921–925.

Ychou M., Boige V., Pignon J.-P.et al. (2011). Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. *29*, 1715–1721.

Zhu L.-L., Yuan L., Wang H. et al. (2015). A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. PloS One *10*, e0128616.