

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 (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : 1

Cancer de l'œsophage

Date de cette version :

11/07/2007

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



1. Cancer de l'œsophage

1.1. Introduction

Le cancer de l'œsophage touche chaque année en France 5000 personnes et représente en fréquence le 3ème cancer digestif, derrière le cancer colorectal et le cancer gastrique. Il atteint surtout les hommes (sex ratio = 12) pour lesquels il constitue la 4ème cause de mortalité par cancer, après les cancers du poumon, du côlon-rectum et de la prostate.

En France, les trois quarts des cancers de l'œsophage sont des cancers épidermoïdes, liés à la consommation d'alcool et de tabac. Cependant, l'incidence des adénocarcinomes est en augmentation d'abord notée dans les registres de population aux USA, où cette histologie représente la moitié des cas, puis en Europe et en France (un quart des cas en 2000) [1].

Le pronostic de ce cancer est sombre du fait d'un diagnostic tardif (le plus souvent devant une dysphagie) et du mauvais terrain : patients présentant une intoxication alcoolo-tabagique passée et/ou présente, souvent âgés, en mauvais état général ; 12 à 17 % présentent un cancer ORL associé. Mais on note une amélioration significative de la survie globale à 5 ans dans les registres européens (Eurocare), de 5 % dans les années 1978-80 à 9 % dans les années 1987-89 [2]. De 1991 à 2002 cependant, le pronostic stagne à environ 10% de survie à 5 ans [62].

Depuis l'apparition de la radio-chimiothérapie concomitante, l'exérèse chirurgicale n'est plus le seul traitement à visée curative. Cette alternative, utilisable chez des patients moins sélectionnés, devrait amener une amélioration des résultats.

Les recommandations de ce thésaurus national émanent de recommandations pour la pratique clinique de la FFCD [3], du GERCOR [4] et des SOR de la FNCLCC [5,6].

1.2. Explorations préthérapeutiques

1.2.1. Diagnostic

Endoscopie oeso-gastrique avec biopsies, (à répéter si négatives initialement) et mesure des distances par rapport aux arcades dentaires. L'opérateur doit préciser le pourcentage de circonférence atteinte et, si la lésion est franchissable, décrire la longueur de la lésion, sa position par rapport au cardia, l'existence ou non d'un endobrachyoesophage et sa limite supérieure.

Une coloration vitale (lugol, bleu de Toluidine) est recommandée pour mieux apprécier les limites tumorales ou pour rechercher une deuxième localisation œsophagienne.

1.2.2. Bilan d'extension

Le délai entre la réalisation des examens du bilan d'extension et la décision thérapeutique doit être le plus court possible, et ne devrait pas dépasser un mois.

Références

Examens de première intention :

- Examen Clinique complet
- Scanner thorac-oabdominal : sensible et spécifique pour le diagnostic de métastases viscérales (hépatiques et pulmonaires)
- Fibroscopie trachéo-bronchique : pour éliminer une extension muqueuse trachéo-bronchique ou une deuxième localisation ; non systématique si adénocarcinome du 1/3 inférieur chez un non-fumeur
- Examen ORL avec laryngoscopie indirecte, à la recherche d'une paralysie récurrentielle, d'un cancer ORL synchrone
- Scintigraphie osseuse, scanner cérébral seulement en cas de signes d'appel.

Examen de deuxième intention en l'absence de métastases sur les examens précédents :

- Echoendoscopie : sauf en cas de tumeur localement évoluée (sténose du 1/3 supérieur, envahissement trachéal)
- En cas de discussion d'une résection endoscopique : échoendoscopie par minisonde de haute fréquence (20– 30 MHz) qui permet seule de poser le diagnostic de cancer superficiel et d'indiquer un traitement endoscopique. Parmi les 9 couches individualisées dans la paroi œsophagienne, la plus importante est la 4ème couche hypo-échogène qui correspond à la musculaire muqueuse, dont le franchissement traduit l'infiltration de la sous-muqueuse par la tumeur.

Alternatives

- Radiographie thoracique
- Echographie abdominale
- T.O.G.D : localise la tumeur, permet la mesure de sa longueur, note une désaxation éventuelle (signe péjoratif), apprécie les dimensions de l'estomac [63]
- Echographie sus-claviculaire +/- cytoponction échoguidée pour obtenir une confirmation cyto ou histologique d'adénopathies cervicales
- En cas d'adénopathies cœliaques à El ES : ponction sous écho-endoscopie pour confirmation histologique [7].
- TEP : a une plus grande précision diagnostique que l'association scanner – échoendoscopie pour la détection des métastases à distance [8] : elle a sa place lorsque scanner et échoendoscopie concluent à une tumeur non métastatique, et qu'une résection est envisagée. Il faut essayer de confirmer la nature métastatique des anomalies repérées seulement par la TEP.
- Laparoscopie +/- échographie per-laparoscopique : son apport n'est pas démontré pour l'ensemble des cancers de l'œsophage. Cet examen semble intéressant pour les adénocarcinomes du cardia et du tiers inférieur de l'œsophage [64].

1.2.3. Classifications

Localisation

- Œsophage cervical : du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'entrée dans le thorax, vers 19 cm des arcades dentaires
- Œsophage thoracique :
 - tiers supérieur : de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale, à 25 cm des arcades dentaires environ
 - tiers moyen : sous la bifurcation trachéale, de 25 à 32 cm des arcades dentaires environ
 - tiers inférieur, incluant l'œsophage abdominal : de 32 à 40 cm des arcades dentaires environ.

Il n'y a pas de **classification préthérapeutique** de référence : la connaissance du stade initial repose sur les données de l'examen clinique et des explorations paracliniques.

Plusieurs alternatives sont possibles (Annexe I) :

- Classification TNM UICC 1978
- les classifications scanographiques comme la classification de WURTZ, modifiée par BOSSET et al. [9,65]
- la classification échocendoscopique, selon Tio et al [10]

Chez les patients opérés, la référence est la classification pTNM de l'UICC, révisée en 2002. Le pronostic est fonction du stade. La radicalité de la résection (R0, R1) est également un facteur pronostique, qu'il s'agisse des marges longitudinales mais aussi des marges circonférentielles.

Classification TNM (UICC 2002)

T - Tumeur primitive

T0 Pas de signe de tumeur primitive

Tis Carcinome in situ

T1 Tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse

T2 Tumeur envahissant la musculature propre

T3 Tumeur envahissant l'adventice

T4 Tumeur envahissant les structures adjacentes.

N - Adénopathies régionales

Nx Ganglions non évalués

N0 Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N1 Métastases ganglionnaires lymphatiques régionales.

Œsophage cervical : ganglions cervicaux, jugulaires internes, péri-œsophagiens et sus-claviculaires.

Œsophage thoracique (haut, moyen et bas): ganglions péri-œsophagiens au-dessus ou au-dessous de la veine azygos, subcarinaires, médiastinaux et péricardiques (excepté les ganglions cœliaques).

Ganglions cœliaques : toujours cotés M

- M1a pour les cancers thoraciques inférieurs,
- M1b pour les autres.

Ganglions cervicaux :

- N pour les cancers de l'œsophage cervical
- M1a pour les cancers de la partie supérieure de l'œsophage thoracique (de l'entrée dans le thorax jusqu'à la bifurcation trachéale, vers 24 cm des arcades dentaires)
- M1b pour les localisations sous-jacentes.

M - Métastases à distance

M0 Pas de métastase à distance

M1 Présence de métastase(s) à distance

Pour les tumeurs de la partie inférieure de l'œsophage thoracique M1a Métastases dans les ganglions lymphatiques cœliaques M1b Autres métastases

Pour les tumeurs de la partie supérieure de l'œsophage thoracique

M1a Métastases dans les ganglions lymphatiques cervicaux

M1b Autres métastases

Pour les tumeurs de la partie moyenne de l'œsophage thoracique

M1a Non applicable

M1b Métastases dans les ganglions lymphatiques non régionaux ou autres métastases à distance

L'examen d'au moins 6 ganglions médiastinaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1 N0 M0
Stade II A	pT2-T3 N0 M0
Stade II B	pT1-T2 N1 M0
Stade III	pT4 tous N M0
Stade IV	tous T tous NM1
Stade IV A	tous T tous N M1a
Stade IV B	tous T tous N M1b

Classification des cancers superficiels (i)

1) La classification japonaise [66] :

Elle distingue dans les cancers superficiels :

a) cancers **T1 muqueux** (m1 = in situ ou dysplasie sévère en Europe ; m2 = micro invasif c'est-à-dire avec envahissement de la lamina propria ; m3 = les cancers envahissant la muscularis mucosae)

b) les cancers **T1 sous-muqueux** (sm1 : partie superficielle de la sous-muqueuse, sm2 : partie moyenne, sm3 : partie profonde)

2). Autre classification :

a) **T1a** sans franchissement de la muscularis mucosae : moins de 4 % d'adénopathies méconnues et possibilité d'un traitement endoscopique,

b) **T1b** avec franchissement de la muscularis mucosae : ganglions envahis dans 30 à 60 % des cas.

1.2.4. Cancers épidémiologiquement associés

- Cancer ORL : examen ORL, pan-endoscopie ORL sous anesthésie générale
- Cancer pulmonaire : Fibroscopie trachéo-bronchique.

La recherche d'un cancer ORL ou trachéo-bronchique, indispensable en cas de carcinome épidermoïde, est conseillée chez les patients fumeurs présentant un adénocarcinome de l'œsophage.

1.2.5. Bilan de l'état général et des pathologies associées

1.2.5.1. Bilan pré-anesthésique (classification ASA) incluant systématiquement :

- Etat nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie)
- Examen respiratoire (EFR, gazométrie)
- Examen cardio-vasculaire (palpation des pouls et recherche de souffles, ECG)
- Créatininémie et calcul de la clairance
- Recherche de signes de cirrhose et bilan biologique hépatique
- Recherche de signes de neuropathie
- Etat général (classification OMS)
- Consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique en préopératoire.

1.2.5.2. Bilan complémentaire si une chimiothérapie est envisagée

- Echocardiographie et consultation de cardiologie éventuelles pour le 5FU et le cisplatine (hyperhydratation)

1.3. Critères de non-opérabilité et de non-résécabilité

1.3.1. Critères d'inopérabilité

Contre-indications relatives

- Age = 75 ans
- O.M.S. = 2
- Perte de poids > 15 % du poids de base
- Artériopathie sévère.

Contre-indications absolues

- Insuffisance respiratoire (PaO₂ = 60 mmHg, PaCO₂>45 mmHg, VEMS = 1 000 ml/sec)
- Cirrhose décompensée (ascite, ictère, présence de varices oesophagiennes) Insuffisance rénale (créatininémie >1,25 x N)
- Infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive.

1.3.2. Critères de non-résécabilité [67]

- Tumeur envahissant les structures médiastinales (T4) : arbre trachéo-bronchique, récurrents, aorte
- Métastases viscérales ou ganglionnaires à distance classées M1 (M1a, M1b).

1.4. Méthodes

1.4.1. La chirurgie

1.4.1.1. Technique

Références

L'œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire (médiastinal et coronaire stomachique), et plastie gastrique. L'utilité du curage cervical n'est pas démontrée pour les cancers sous-carinaires [67].L'examen d'au moins 6 ganglions médiastinaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire (recommandations de l'UICC). Lors de la Conférence de Consensus de Munich (1994), la présence d'au moins 15 ganglions dans le curage était souhaitée [11] (*accord professionnel*).

Alternatives

- Œsophagectomie sans thoracotomie [12]: en cas de contre-indication (respiratoire) à la thoracotomie (*niveau de la recommandation : grade A*)
- Œsophagectomie par thoracotomie avec curage ganglionnaire extensif soit cœliaque et médiastinal (deux champs), soit cœliaque, médiastinal et cervical (trois champs) (*accord d'experts*)

- Oesophagectomie totale avec pharyngo-laryngectomie pour les lésions atteignant la bouche oesophagienne, quand la radio-chimiothérapie ne peut être proposée, ou en situation de rattrapage après échec de la radio-chimiothérapie (*accord d'experts*).

1.4.1.2. Mortalité, morbidité

- mortalité hospitalière : 5 à 10 % actuellement en population générale, inférieure ou égale à 5 % dans les services spécialisés, chez des patients sélectionnés
- morbidité : dominée par les complications pulmonaires et infectieuses (25 à 30 % des cas).

1.4.1.3. Résultats

Après résection R0, la survie à cinq ans est de 30 % dans les registres de population et les séries multicentriques [62] et de 40 % dans les services spécialisés [13]. Elle est fonction du stade et de la radicalité de la résection (R0) : celle-ci dépend de la sélection des patients et de l'expertise de l'équipe [14,15]. D'après les données de population, le pronostic des adénocarcinomes est à peine meilleur que celui des épidermoïdes (OR=1,15 ; NS), malgré une plus grande probabilité de résection R0 [62]. Ces données tempèrent celles des séries des services spécialisés (d'après Siewert et al, OR=1,6 p=0,001) [60].

1.4.2. Radiothérapie et radiochimiothérapie

1.4.2.1. Traitement exclusif

Références

Sauf contre-indication, les cancers non opérables ou non résécables, non métastatiques à distance doivent recevoir une radio-chimiothérapie concomitante (*niveau de la recommandation : grade A*) (tableaux 2 et 3) supérieure à la radiothérapie seule chez les patients non opérés [16,17].

Technique de radiothérapie

- Lorsque la radio-chimiothérapie est faite à visée curative, la radiothérapie étalée avec fractionnement classique, plus efficace, doit être préférée à la radiothérapie en split course (essai FNCLCC-FFCD 9305) (*niveau de la recommandation : grade B*) [18].
- En cas de radio-chimiothérapie concomitante, la dose de radiothérapie doit être limitée à 50 Gy. Une dose plus élevée ne paraît pas améliorer le contrôle local ni la survie (*niveau de la recommandation : grade B*) [19].
- Elle doit être délivrée avec un accélérateur linéaire, selon une technique conformationnelle sur étude scannographique dosimétrique, chaque champ étant traité chaque jour.
- Un envahissement de la muqueuse trachéo-bronchique n'est pas une contre-indication absolue à la radiothérapie ou à la radio-chimiothérapie, dans la mesure où le risque de fistule oeso-trachéale existe spontanément et que celle-ci peut être contrôlée par la mise en place d'une

endoprothèse. (*accord d'experts*). Cependant, cette radiothérapie est généralement étalée, et précédée d'une chimiothérapie d'induction (*accord d'experts*).

Essais radio-chimiothérapie seule contre radio-chimiothérapie suivie de chirurgie

Chez les patients porteurs d'une tumeur localement évoluée opérable (T3, T4 résécables, N0 ou N1), deux essais randomisés remis en question l'intérêt de la chirurgie. L'essai FFCD 9102 (épidermoïdes 90 %) comparant la chirurgie précédée de radio-chimiothérapie et la radio-chimiothérapie exclusive n'a pas montré de différence de survie globale chez les malades répondeurs à la radio-chimiothérapie [20]. Les malades opérés avaient une mortalité précoce plus importante, une durée d'hospitalisation plus longue mais moins de récurrences locorégionales. Dans l'essai de Stahl et al. (épidermoïdes 100 %) [21], la radiothérapie était précédée de 3 cures de chimiothérapie d'induction et intensifiée dans le bras non chirurgical (soit 50 Gy avec complément de 15 Gy, soit 60 Gy puis curiethérapie 4 Gy). La randomisation se faisait avant le début du traitement. Cet essai a confirmé l'équivalence des stratégies avec ou sans chirurgie sur la survie globale ; une chirurgie améliorait le contrôle local mais entraînait une mortalité immédiate plus importante (*niveau de la recommandation : grade A*)

Alternatives

- La radiothérapie exclusive ne peut être une alternative à la radio-chimiothérapie qu'en cas de contre-indication à la chimiothérapie concomitante (*accord d'experts*)
- La radio-chimiothérapie avec irradiation en split course (type 2 séries de 20Gy en 5F ou 3 séries de 15 Gy en 5F) [18,22] ne peut être utilisée qu'en situation palliative, notamment chez les patients métastatiques (*niveau de la recommandation : grade B*)
- Lacuriethérapie à haut débit de dose peut être utilisée à visée désobstructrice palliative [23] (*niveau de la recommandation : grade B*). Elle est peu utilisée en raison des contraintes de disponibilité des appareils.

1.4.2.2. Associations radi-ochimiothérapie et chirurgie

1.4.2.2.1. Traitements adjuvants de la chirurgie

- La radiothérapie adjuvante, pré ou postopératoire, n'a plus d'indication actuellement (*niveau de la recommandation : grade A*) [68]
- L'utilité de la radio-chimiothérapie néo-adjuvante est de plus en plus établie (*niveau de la recommandation : grade B*) : plusieurs petits essais négatifs, essais positifs critiquables, mais méta-analyses concordantes. La dernière en date (mars 2007), réunissant tous les essais publiés, conclut à une diminution du risque de décès de 25 % dans les cancers épidermoïdes comme les adénocarcinomes, avec la radio-chimiothérapie concomitante [9,24-31,69-70].

1.4.2.2.2. Chirurgie de rattrapage après radio-chimiothérapie dans les formes

localement évoluées

La radio-chimiothérapie donne des résultats équivalents à ceux de la chirurgie seulement chez les répondeurs (20,21). En l'absence de réponse, la résection doit être envisagée (*accord professionnel*). Il n'existe pas d'essai randomisé spécifique validant cette conduite, mais plusieurs éléments sont en faveur.

Dans l'essai de Stahl et al, les non-répondeurs à la chimiothérapie d'induction, réséqués R0 avaient encore une survie à 3 ans de 32 %, même si elle atteignait 50 % chez les répondeurs [21]. Par ailleurs, dans un essai de radio-chimiothérapie préopératoire utilisant une dose de 45 Gy, proche de celle employée en radio-chimiothérapie exclusive, les non répondeurs complets avaient une survie médiane de 12,9 mois, et à 3 ans de 25 % [71]. Enfin, dans une série de 98 tumeurs sous carinaires ne répondant pas à la RCT, une résection R0 a été réalisée dans 62 % des cas, avec dans ce groupe une survie médiane de 18,4 mois, ce qui est équivalent au meilleur chiffre de survie médiane dans le bras chirurgie seule des essais randomisés [72]. Il est licite de conclure qu'après RCT, la non réponse doit faire discuter une résection, de préférence par une équipe spécialisée (*accord d'experts*).

La chirurgie de rattrapage des récurrences locorégionales à distance de la RCT est un problème différent. Ces récurrences sont fréquentes, touchant environ 30 % des patients opérés à visée curative, avant 12 mois pour la moitié d'entre elles. La survie médiane après récurrence loco-régionale est courte, variant entre 2,7 et 7,0 mois [20,73,74]. Malheureusement, la rareté des données dans cette situation ne permet pas de faire des recommandations.

1.4.2.3. Chimiothérapie

1.4.2.3.1. Chimiothérapie palliative des cancers métastatiques

De nombreux essais de phase II ont montré l'efficacité de la chimiothérapie, mais peu d'études randomisées sont disponibles. Aucune n'a cherché à établir sa supériorité sur le traitement symptomatique. Par ailleurs, les études les plus anciennes n'incluaient que des carcinomes épidermoïdes, contrairement aux études récentes, réservées le plus souvent aux adénocarcinomes et incluant des adénocarcinomes du cardia voire gastriques ; à ce jour, cependant, aucune différence significative de chimiosensibilité entre les deux types histologiques n'est avérée .

Les agents classiques dont l'activité est la mieux établie sont le cisplatine et le 5FU. L'association 5-FU-cisplatine 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. Dans un essai de phase II randomisé chez 93 patients [32], l'association 5-FU-cisplatine améliorait significativement le taux de réponses objectives par rapport au cisplatine seul (35 versus 19 %), mais majorait la toxicité. L'association LV5FU2- cisplatine est une alternative [33,34]. Il faut ajouter parmi les nouveaux agents la vinorelbine et le paclitaxel ; les associations irinotécan-cisplatine, gemcitabine-cisplatine, vinorelbine-cisplatine, paclitaxel-cisplatine (+/- 5FU) donnent des taux de réponse entre 30 et 60 % [35-41] (tableau 5) ; l'association LV5FU2-CPT11 a été évaluée en 2ème ligne, avec des

résultats satisfaisants [42]. Cependant, en seconde ligne métastatique, il n'existe aucune référence, les expériences de la littérature ne concernant que des petites études de phases II hétérogènes.

Au total, la chimiothérapie palliative est un traitement recommandé chez les sujets en bon état général.

Références

- 5FUcontinu–Cisplatine [32]
- 5FU continu : 800 à 1 000 mg/m²/24 heures J1-J4 ou J5
- Cisplatine : 75 à 100 mg/m² J1 ou J2 (ou fractionné sur 5 jours). Cycles tous les 21 à 28 jours.

Alternatives

- LV5FU2–Cisplatine [33,34]
- Navelbine +/- Cisplatine [35], dans les carcinomes épidermoïdes
- LV5FU2-CPT11, en 2^{ème} ligne après échec de 5FU-Cisplatine, chez des patients en bon état général, demandeurs et informés, notamment dans les adénocarcinomes [42].

1.4.2.3.2. Chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante (tableau 6) : l'étude OE 02 du MRC a inclus le plus grand nombre de patients ; elle a montré chez 802 patients randomisés un bénéfice de survie significatif (+ 3,5 mois de survie médiane et + 9 % de survie à 2 ans) dans le bras où la chirurgie était précédée de 2 cures de 5 FU continu et cisplatine [43]. Ce traitement, qui n'a pas augmenté la mortalité post-opératoire, est devenu un traitement de référence pour les adénocarcinomes et une alternative pour les cancers épidermoïdes de l'œsophage, malgré la négativité de la plupart des autres essais et des méta-analyses des essais publiés [44,70,75] (*niveau de la recommandation : grade C*).

La chimiothérapie post-opératoire (tableau 7) a été étudiée dans l'essai d'Ando et al chez 242 patients [45] : avec 2 cures post-opératoires de 5FU-Cisplatine, la survie sans rechute à 5 ans était améliorée ; l'étude de sous-goupes montrait que ce bénéfice n'était observé que chez les patients N+. L'amélioration de la survie globale n'était pas significative. Les autres essais n'ont retrouvé aucun bénéfice (tableau 7). Une chimiothérapie post-opératoire (2 cures de 5FU-Cisplatine) peut être discutée chez des patients opérés d'emblée ayant une atteinte ganglionnaire sur la pièce d'exérèse, en bon état général, demandeurs et informés (*niveau de la recommandation : grade C*).

1.4.2.4. Les traitements endoscopiques

- A visée curative : Réservés à des cancers superficiels classés m1 ou m2, après une échoendoscopie avec une minison de haute fréquence (20–30 MHz). L'atteinte de la musculaire muqueuse (m3) ou le caractère déprimé ou ulcéré sont des contre-indications au traitement endoscopique seul. La résection muqueuse est le traitement de choix [46] si le

diamètre de la lésion ne dépasse pas 2 cm, car elle permet l'examen histologique de la pièce de résection, contrairement aux autres méthodes de destruction endoscopique (laser, photothérapie dynamique [47]) et à la curiethérapie à haut débit de dose [48]

- A visée palliative : les techniques sont multiples : dilatations œsophagiennes, endoprothèses, techniques de destruction tumorale (photodestruction laser, électrocoagulation monopolaire ou bipolaire, curiethérapie à haut débit de dose, injections intratumorales...). L'objectif est l'amélioration de la dysphagie, contrairement à la pose d'une gastrostomie percutanée endoscopique (ou radiologique) qui permet d'assurer un apport alimentaire sans modifier les possibilités de déglutition. Ces techniques sont indiquées en attendant la mise en œuvre d'autres traitements ou après leur échec.

La méthode endoscopique est choisie en fonction des caractéristiques de la tumeur (localisation, aspect endoscopique), du plateau technique, et de l'état du patient [49]. Il existe des indications ou contre-indications indiscutables : a) l'endoprothèse couverte en cas de fistule oeso-respiratoire; b) pas d'endoprothèse si le pôle supérieur de la tumeur se situe à moins de 2cm du muscle cricopharyngien ; c) pas de laser en cas de tumeur infiltrante. Les prothèses sont actuellement le traitement endoscopique le plus utilisé pour la palliation des sténoses néoplasiques de l'œsophage [50]. Les prothèses métalliques auto-expansives ont supplanté les prothèses plastiques du fait de leur facilité de pose, avec un risque de complications initiales significativement plus faible dans 3 études sur 4 et une mortalité significativement réduite dans une étude ; en effet leur positionnement ne nécessite pas comme pour les prothèses plastiques de dilatation importante. Elles entraînent une amélioration durable et significative de la dysphagie, aussi bonne que les prothèses plastiques dans 3 études et meilleure dans une étude [51-54]. L'inconvénient des prothèses non couvertes est le risque de prolifération tumorale intra-prothétique ; l'inconvénient des prothèses couvertes est le risque de migration, qui varie entre 0 et 15 %. Le risque de complications majeures semble augmenté chez les patients qui ont reçu une radiochimiothérapie avant ou après la pose de prothèse selon deux études rétrospectives [55,56]. La pose de prothèse métallique peut être envisagée avec prudence en cas de tumeur du tiers supérieur ou de l'œsophage cervical en raison de leur bonne tolérance [76].

Parmi les autres techniques endoscopiques, la plus utilisée est la dilatation, souvent premier temps d'autres traitements endoscopiques ou complémentaire d'un traitement médical de la dysphagie tel que la radio-chimiothérapie. Les autres traitements sont moins utilisés : l'électrocoagulation à la sonde bipolaire (Bicap) est utile dans les tumeurs circonférentielles notamment de l'œsophage cervical où les prothèses sont contre indiquées ; l'irradiation endocavitaire est aussi efficace qu'une prothèse [23], mais peu de centres sont équipés en France ; il en va de même pour la photothérapie dynamique ; la photothérapie laser est peu utilisée du fait de la nécessité de répéter les séances.

1.5. Indications thérapeutiques

1.5.1. Cancers superficiels (in situ ou T-1m1 ou m2)

Références

Traitement endoscopique par mucosectomie, si la lésion a un diamètre < 2 cm (après coloration vitale), n'est pas ulcérée, et si son caractère superficiel (m1 ou m2) peut être affirmé par une échoendoscopie utilisant une sonde de haute fréquence.

C'est la technique de référence car elle permet l'examen histologique de la pièce de résection afin de confirmer que la lésion est superficielle et que les marges sont saines.

Lorsque la pièce de mucosectomie montre que la lésion est invasive (m3 ou sm1,2,3) le risque d'extension ganglionnaire, évalué entre 10 % (m3) et 30-40 % (sm), impose une oesophagectomie chez les patients opérables et une radio-chimiothérapie chez les patients inopérables.

Alternatives

Si la mucosectomie est impossible, on discutera en fonction du terrain :

- D'une oesophagectomie radiochimiothérapie radiothérapie
- D'une curiethérapie à haut débit de dose [48]
- D'autres techniques de destruction locale (photothérapie, laser,...).

Essais : aucun

1.5.2. Cancers invasifs opérables

1.5.2.1. uT-1T2 N0 (Cancers de l'œsophage thoracique)

Références

Oesophagectomie (accord professionnel) [77]

Alternatives

- Radiochimiothérapie exclusive (contre-indication à la chirurgie) (*niveau de la recommandation : grade C*)
- Chimiothérapie adjuvante post-opératoire (2 cures de 5FU-Cisplatine), si pN+ et patient en bon état général, demandeur et informé (*niveau de la recommandation : grade C*).

1.5.2.2. uT1 N1, T2 N1, T3N0 (Cancers de l'œsophage thoracique)

Alternatives

- Radiochimiothérapie pré-opératoire (*niveau de la recommandation : grade B*) validé par le groupe de travail, mais tous les membres du groupe de relecture ne sont pas d'accord)
- Chimiothérapie (2 cures de 5FU-cisplatine) puis oesophagectomie (*niveau de la recommandation : grade C*). Radiochimiothérapie exclusive (contre-indication à la chirurgie) (*accord professionnel*)

Essais

FFCD 9901 : chirurgie seule versus radio-chimiothérapie puis chirurgie (groupes associés: GERCOR, GEMO).

Coordonnateur : JP Triboulet.

PRODIGE 3-FFCD 05-05 phase III : 5F-Ucisplatine-radiothérapie associé au cetuximab en pré-opératoire.

Coordonnateur JF Seitz.

1.5.2.3. Stades III : T3 N1, T4 N-0N1

Références

- Cancers épidermoïdes : radiochimiothérapie exclusive, type « RTOG 85-01 Herskovic », sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) (cf 1.4.2.1) (*niveau de la recommandation : grade A*). Chez les patients ayant une persistance tumorale prouvée après la fin de la radio-chimiothérapie ou présentant une récurrence précoce après une réponse apparemment complète, une chirurgie de rattrapage doit être envisagée, (*accord d'experts*), si possible dans un centre spécialisé.
- Adénocarcinomes : chirurgie précédée de chimiothérapie (2 cures de 5FU-cisplatine) (*niveau de la recommandation : grade C*)

Alternatives

- **Epidermoïdes ou adénocarcinomes** : radio-chimiothérapie puis chirurgie dans un centre spécialisé (*accord d'experts*)
- **Adénocarcinomes** : radiochimiothérapie exclusive, type « RTOG 85-01 Herskovic » sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) (cf 1.4.2.1) (*accord d'experts*). Chez les patients ayant une persistance tumorale prouvée après la fin de la radio-chimiothérapie ou présentant une récurrence précoce après une réponse apparemment complète, une chirurgie de rattrapage doit être envisagée, (*accord d'experts*), si possible dans un centre spécialisé.

1.5.2.4. Cancers de l'œsophage cervical

Pas de références

Une radiochimiothérapie concomitante est généralement proposée en première intention, surtout lorsqu'une pharyngolaryngectomie totale serait nécessaire. La résection est proposée en l'absence de réponse complète, si une résection R0 est a priori possible (accord professionnel).

1.5.3. Cancers inopérables non métastatiques

1.5.3.1. En l'absence d'envahissement trachéo-bronchique muqueux

Références

- Radio-chimiothérapie exclusive type RTOG-85-01 (schéma « Herskovic ») (*niveau de la recommandation : grade A*) : Schéma “HERSKOVIC
- RT 50 Gy en 5 semaines (2 Gy/fr, 25 fr)
- 5FU 1000 mg/m²/j en perfusion continue de J1 à J4 et CDDP 75 mg/m² à J1 ou J2
- 4 cures aux semaines 1, 5, 8, 11 (Herskovic et al. [16]) ou aux semaines 1,5, 9,12, du fait de la toxicité hématologique observée dans l'essai RTOG 85-01 [19].

Alternatives

Radiothérapie seule (si contre-indication à la chimiothérapie)

Essais

Sanofi L 9326 (phase III) : Folfox-4RT vs 5FU-cisplatine-RT (schéma dit Herskovic).

Coordonnateur : T Conroy (Vandœuvre)

1.5.3.2. Avec envahissement trachéo-bronchique muqueux, sans fistule

Pas de Références

Alternatives

- chimiothérapie première, suivie de radio-chimiothérapie surtout en cas de disparition de l'envahissement trachéo-bronchique (*accord d'experts*)
- radiothérapie première étalée à faible dose par fraction (1,5 Gy/fr, 15 fractions), puis évaluation et radio-chimiothérapie à discuter si l'envahissement trachéo-bronchique disparaît [61] (*accord d'experts*)
- traitement endoscopique (de l'obstruction œsophagienne ou trachéo-bronchique) exclusif (*accord d'experts*).

1.5.3.3. En cas de fistule

Références

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

Alternatives

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

1.5.4. Cancers métastatiques

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

1.5.4.1. Etat général conservé (OMS 0,1 ou 2)

Pas de références

Alternatives (*accord d'experts*)

- Dysphagie importante :
 - radiochimiothérapie concomitante (radiothérapie étalée classique, ou split-course), puis poursuite éventuelle de la chimiothérapie seule en cas de réponse objective sur les métastases et la tumeur œsophagienne
 - chimiothérapie et traitement endoscopique de la dysphagie
 - traitement endoscopique de la dysphagie.
- Dysphagie absente ou peu importante :
 - chimiothérapie, associée à la radiothérapie si la dysphagie s'aggrave,
 - traitement symptomatique.

L'efficacité de la chimiothérapie n'est pas validée par des essais randomisés. Son utilisation est cependant recommandée chez les sujets en bon état général, informés, en évaluant régulièrement tolérance et efficacité (accord professionnel). Les protocoles utilisés couramment sont le 5FU-cisplatine ou le LV5FU2-cisplatine. En cas d'échec de ce traitement (progression ou toxicité) aucun autre schéma n'est reconnu.

Ont fait l'objet d'essais de phase II :

- en première ligne : FOLFOX 4, FUFol-Gemcitabine, MitomycineC-CPT11, navelbine,
- en deuxième ligne : LV5FU2-CPT11.

Essais

Projet FFCD en 2007 (phase II randomisée) : LV5FU2 – CPT11 +/- panitumumab (anti-EGFr) en 1ère ligne ou après récurrence suivant un traitement à base de cisplatine.

Coordonnatrice : L Dahan

1.5.4.2. Etat général altéré (OMS 3 ou 4)

Références

Traitement endoscopique de la dysphagie (accord professionnel).

1.6. Surveillance

1.6.1. Après traitement curatif

- Examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans.
- Examens paracliniques : en fonction des symptômes (transit œsophagien, fibroscopie digestive haute, cliché du thorax, échographie et/ou scanner) ou selon les protocoles dans les essais thérapeutiques. La surveillance par fibroscopie œsophagienne tous les 1 à 2 ans apparaît justifiée en cas d'endobrachyoesophage persistant ou de traitement conservateur à la

recherche de foyers de cancer in situ. Pour le diagnostic précoce de nouvelles localisations ORL ou bronchiques : examen ORL annuel, à la recherche d'un cancer métachrone, en cas de cancer épidermoïde [57]. Fibroscopie bronchique non systématique.

- Une aide au sevrage d'alcool et de tabac doit être proposée.

1.6.2. Après traitement palliatif

Examen clinique et examens complémentaires orientés par les symptômes.

1.7. Traitement des récurrences

1.7.1. Récurrences loco-régionales

Alternatives

En fonction de l'extension et de l'état général du patient (accords d'experts) :

a) après oesophagectomie :

- radiochimiothérapie,
- radiothérapie (si contre-indication à la chimiothérapie)

b) après radiochimiothérapie exclusive :

- traitement endoscopique de la dysphagie, endocuriethérapie, chimiothérapie,
- oesophagectomie.

1.7.2. Récurrences métastatiques

1.7.2.1. Etat général conservé (OMS 0,1 ou 2)

Pas de Références

Alternatives (accords d'experts)

Chimiothérapie recommandée traitement symptomatique.

Essais

Projet Prodig 6-FFCD 2007 (essai phase II randomisée) : LV5FU2-CPT11 +/- panitumumab (anti-EGFr) en 1ère ligne ou après récurrence suivant un traitement à base de cisplatine.

Coordonnatrice : L Dahan

1.7.2.2. Etat général altéré (OMS 3 ou 4)

Références

Traitement symptomatique.

Groupe de travail : Laurent Bedenne (CHU Dijon), Jean-Louis Legoux (CHR Orléans), Philippe Maingon (CLCC GF Leclerc Dijon), Christophe Mariette (CHU Lille), Jean-François Seitz (AP-H Marseille-La Timone), Jean-Pierre Triboulet (CHU Lille)

Remerciements aux relecteurs : Jean-Luc Raoul (CLCC Eugène-Marquis, Rennes), Thierry Lecomte (CHU Tours), Christophe Hennequin.

1.8. Annexes

1.8.1. Annexe 1: Classification scanographique

Classification ctTNM pour les cancers de l'œsophage thoracique
(d'après WURTZ et al, modifié par BOSSET et al. [9])

Tumeur primitive (T)

ctT1 non visibilité ou masse < 10 mm de diamètre ctT2 masse de 10 à 30 mm de diamètre

ctT3 masse > 30 mm de diamètre sans signe d'invasion aux structures médiastinale s

ctT4 idem + signe d'extension aux structures médiastinales

Ganglions (N) *

ctN0 pas d'adénopathie décelable

ctN1 adénopathies régionales (médiastinales et/ou péri-gastriques)

Métastases à distance (M)

ctM0 pas de métastase à distance

ctM1 présence de métastases à distance (y compris adénopathies coeliaques et cervicales)

Définition des stades

I	T1 N0
IIa	T2 N0 M0
IIb	T1 T2 N1 M0
III	T3 N1 M0 TM0
IV	tous T, tous

* Sont considérés comme pathologiques les ganglions à partir de 10 mm.

1.8.2. Annexe 1bis : Classification échocendoscopique

Classification us T N M pour les cancers de l'œsophage, d'après TIO et al, [10]

uT1 : tumeur envahissant la muqueuse et la sous-muqueuse uT2 : tumeur envahissant la musculature sans la dépasser uT3 : tumeur envahissant l'adventice (ou la séreuse)

uT4 : tumeur envahissant les structures adjacentes

uN0 : pas d'invasion ganglionnaire

uN1 : ganglions envahis péricarcinomaux : ronds, de même échogénicité que la tumeur

uN2 : ganglions envahis à distance de la tumeur (5 cm au-dessus ou au-dessous du pôle supérieur ou inférieur de la tumeur).

1.8.3. Tableau 1 : Survie après exérèse curative des cancers de l'œsophage (d'après Enzinger PC et Mayer RJ [58])

Stade	T N M	Survie à 5 ans
0	Tis N0 M0	>95%
I	T1 N0 M0	50-80%
IIA	T2-3 N0 M0	30-40%
IIB	T1-2 N1 M0	10-30%
III	T3 N1 M0	10-15%
IV	T4 N0-1 M	<5%
	M1a	<1%
	M1b	

1.8.4. Tableau 2 : Essais de phase III comparant une chimioradiothérapie à base de 5FU continu à la radiothérapie exclusive dans les cancers de l'œsophage, d'après JF Seitz [59]

auteurs année	n patients (histologie)	Stade	Traitement	Contrôle* Local	Médiane (mois)	Survie 2ans	5ans
Brésil, 1991 Araujo in 59	59 (59 E)	II	RT (50Gy/5sem) RT (50Gy/5sem) + 5FUc-MMC- BLEO	58 % 75 % (NS)		22 % 38 %	6 % 16 %
USA, Intergroupe 1992, 1997, 1999 Herskovic et al [16, 17]	121 (106 E+15A)	12T1, 95T2, 14T3	RT (64Gy/6,5sem) RT (50Gy/5sem) + 5FUc- CDDP**	38 % 56 % (p=0.01)	9,3 14,1	10 % 38 % (p=0.005)	0 % 26%
ECOG, 1990-98 Smith in 59	118 (118E)	n.d	RT(40 Gy/4 sem) Idem +5FU- MMC		9,2 14,8	12 % 27 % (p=0.03)	7% 9%
Afrique du Sud, 1998 Slabber et al in 59	70 (70 E)	T3	RT(40 Gy/10fr/5 sem) Idem+5FU- CDDP		4,8 5,7	3% 3%(NS)	

*Contrôle local : en fin de traitement pour ARAUJO, à 1 an pour HERSKOVIC.

**5FUc- CDDP : 5FU continu (1g/m²/24 h de J1 à J4) + Cisplatyl (75 mg/m² J1) : 4 cycles semaines 1, 5, 8 et 11.

E : cancer épidermoïde ; A : Adénocarcinome ; n.d. = données non disponibles

1.8.5. Tableau 3 : Essais de phase III comparant différentes modalités de chimioradiothérapie exclusive entre elles

auteurs année, réf.	n patients (histologie)	Traitement	Contrôle local (3 ans)	Médiane (mois)	Survie 2ans	5ans
France FNCLCC-FFCD Jacob 1999 [18]	202 9305 (E)	RT(50Gy/5sem) +FUP RT(20Gy/5FX2) +FUP	58 % 29% (p=0,001)	13,6 mois 11,9 mois	36% 25% (p=0,047)	21% 10%
USA INT 0123 Minsky, 2002 [19]	230 (187E+31A)	RT(50Gy/5sem) +FUP RT(65Gy/5sem)+FUP	n.d. n.d.	17,5 mois 12,9 mois	33 % 24% (NS)	

E= cancer épidermoïde
A= adénocarcinome
n.d.= données non disponibles

1.8.6. Tableau 4 : Essais de phase III comparant radiochimiothérapie préopératoire et chirurgie seule dans les cancers de l'œsophage

Auteurs, année Centre	n. pts (n.ADK)	Protocole	Survie Médiane	Survie 3 ans	Commentaires
Le Prisé, 1994 * Rennes [26]	86 (0)	chirurgie seule FU-P puis 20Gy puis FU-P	11 mois 11 mois	14 % 19 % (NS)	Traitement séquentiel Seulement 10 % pRC-
Apinop, 1994 Songkla [27]	69 (0)	chirurgie seule 40 Gy/4sem+5FU- P	7,4 mois 9,7 mois	10 % à 5 ans 24 % (NS)	Effectif faible
Walsh, 1996 Dublin [24]	113 (113)	chirurgie seule 40 Gy/4sem +5FU-P	11 mois 16 mois	6 % 32 % (p=0,01)	Adénocarcinomes
FFCD-EORTC*,1997 Bosset [9]	297 (0)	chirurgie seule 2x18,5Gy+P	18,6 mois 18,6 mois	25% à 5 ans 25% (NS)	RT split-course pas de 5FU meilleur tx resec. surmortalité opér.
Urba, 2001 Michigan [25]	100 (75)	chirurgie seule 45 Gy/30f/3s +5FU-P-V	17,5 mois 17 mois	16 % 30 % (p=0,09)	exérèse transhiatale
Burmeister, 2005 [30]	256 (156)	chirurgie seule 35 Gy + 5FU-P	18,5 mois 21,7 mois	33 % 28% (NS)	SSM améliorée dans les épidermoïdes (0,04)

Lee, 2004 [31]	101 (0)	chirurgie seule 45Gy + 5FU-P	27,3 mois 28,2 mois	57 % à 2 ans 55% (NS)	
----------------	---------	---------------------------------	------------------------	--------------------------	--

* Protocole de radiochimiothérapie séquentielle (et non concomitant) SSM : survie sans maladie

1.8.7. Tableau 5 : Principales phases II combinant de nouveaux agents de chimiothérapie au cisplatine (C) dans le cancer de l'œsophage

Essai	Référence	N	Histologie	Taux de réponse (%)	SSP (mois)	SG (mois)	Décès toxiques (n)
C + CPT 11	Ilson [37]	35	Mixte*	57	4,2	14,6	0
C + CPT 11	Ajani [38]	38	AdénoK (estomac inclus)	58	6	9	1
C +Gemcitabine	Kroep [36]	36	Mixte*	41	-	9,8	0
C + Vinorelbine	Conroy [35]	71	CE	34	3,6	6,8	1
C + Paclitaxel	Ilson [39]	38	Mixte*	44	3,9	6,9	4 (11%)
C+ 5FU +Paclitaxel	Ison [40]	61	Mixte*	48	5,7	10,8	0
C + VP16+Paclitaxel	Lokich [41]	25	AdénoK (estomac inclus)	100	-	12,5	0

Pas de différence de réponse entre les types histologiques

1.8.8. T6 : Chimiothérapie préopératoire : essais récents de phase III, d'après JF Seitz

[59]

Références	Nombre de patients	Protocole	Taux de réponse	Résécabilité	Survie (médiane)
(LAW1997) (in 59)	147	2 cures 5FU-CDDP		67 % p=0,0003	16,8 mois (NS)
		Chirurgie première		35 %	13 mois
(KOK1997)	160	2 cures d'étoposide-CDDP	36 %	85 %	18,5 mois
(in 59)	(148 évaluable)	Chirurgie première	-	85 %	p = 0,002 11 mois
(KELSEN1997)	467	3 cures 5-FUc-CDDP		65 %	14,9 mois
(in 59)	(423 évaluable)	Chirurgie première		65 %	(NS) 16,1 mois
(MRC, 2002) (43)	802	2 cures 5FU- CDDP Chirurgie première		84 % 71 %	16,8 mois p=0,00213, 3 mois

1.8.9. Tableau 7 : Cancers de l'œsophage : chimiothérapie postopératoire ; essais de phase III

Auteur, année, référence	Nombre de patients	Protocole	Survie médiane
AURC POULIQUEN, 1996 (in 59)	120*	5-FU-CDDP (68 cycles) vs chirurgie seule	14 mois NS 14 mois
ANDO, 1997(in 59)	205	CDDP-VDS vs chirurgie seule	48 vs 45 % à 5 ans (N.S.)
ANDO, 2003(45)	242	5-FU-CDDP (2 cycles) vs chirurgie seule	Survie sans rechute : 55 vs 45 % à 5 ans (p=0.037). Survie globale : 61 vs 52 % à 5 ans (p=0,13)

*strate I (62 patients) : N+, résection complète strate II (58 patients) : résection incomplète

Références bibliographiques

1. Pera M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. Recent results in Cancer Research : Esophageal carcinoma. State of the art. LANGE J & SIEWERT JR. Eds, Springer-Verlag, Berlin 2000;155:1-14.
2. Faivre J, Forman D, Esteve J , Gatta G. Survival of patients with oesophageal and gastric cancers in Europe. Eur. J. Cancer 1998 ; 34 : 2167-2175.
3. FFCD. Que faire devant un cancer digestif en 2003 ? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) – 1ère partie. Gastroenterol Clin Biol 2002;26:1140-64. [on line]. 2005. Available:
4. GERCOR. Les recommandations thérapeutiques (œsophage) [on line]. 2005.
5. Seitz JF, Sarradet A, Francois E, Jacob JH, Ollivier JM, Rougier P, Roussel A. Standards, Options, Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de l'œsophage. In Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, ed. Recommandations pour la Pratique Clinique en Cancérologie, Paris 1995, (mise à jour 1997)
6. Seitz JF, Sarradet A, Francois E, Jacob JH, Ollivier JM, Rougier P, et al. Carcinoma of the oesophagus. Br J Cancer 2001;84 Suppl 2:61-4.
7. Giovannini M, Monges G, Seitz JF, Moutardier V, Bernardini D, Thomas P et al. Distant lymph node metastasis in esophageal cancer : impact of endoscopic ultrasound-guided biopsy. Endoscopy 1999;31:536-40.
8. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PMM, Pruijm J, Sloof GW, Van Landschot JJB, Groen H et al. Systematic review of the staging performance of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. J Clin Oncol 2004;22:3805-12.
9. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. N Engl J Med 1997;337:161-7.
10. Tio TL, Coene PP, Den Hartog Jager FCA, Tytgat GNJ. Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. Hepato-gastroenterol 1990;37:376-81.
11. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia : carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extent of resection. Dis Esophagus 1996;9:173-82.
12. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. N Engl J Med 2002;347:1662-9.
13. Mariette C, Piessen G, Balon JM, Van Seuning I, Triboulet JP. Surgery alone in the curative treatment of localised oesophageal carcinoma. Eur J Surg Oncol 2004;30:869-76.

14. Branagan G, Davies N. Early impact of centralization of esophageal cancer surgery services. *Br J Surg* 2004;91:1630-2.
15. Birkmeyer JD, Stukel JA, Siewers AE, Goodney PP, Wenneberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the US. *N Engl J Med* 2003;349:2117-27.
16. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.
17. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius V, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer : an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84.
18. Jacob JH, Seitz JF, Langlois C, Raoul JL, Bardet E, Bouché O, et al. Definitive concurrent chemoradiation therapy in squamous cell oesophageal cancer. Results of a french randomized trial comparing standard versus split-course irradiation (FNCLCC - FFCO 9305). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:270a.
19. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. 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* 2002;20:1167-74.
20. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Triboulet JP, Conroy T, Pezet D, et al. Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer : radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCO 9102). *J Clin Oncol* 2007;25:1160-8
21. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310-7.
22. Seitz JF, Milan C, Giovannini M, Dumas F, Cauvin JM, Conroy T, et al. Radiochimiothérapie concomitante concentrée dans les cancers épidermoïdes de l'oesophage. Résultats à long terme d'un essai national multicentrique de phase II chez 122 patients non opérables. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24:201-210.
23. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-1504.
24. Walsh TN, Noonan N, Holywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-7.
25. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastière A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:283-5.
26. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D et al. A randomised study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localised squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73:1779-84.
27. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterol* 1994;41:391-3.
28. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-43.
29. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003;10:754-761.
30. Burmeister BH, Smithers BM, Gebiski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the esophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:659-68.
31. Lee JL, Park SI, Kim SB, Jung HY, Lee GH, Kim JH, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:947-54.
32. Bleiberg H, Conroy T, Paillet B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1216-20.

33. Taieb J, Mitry E, Boige V, Artru P, Ezenfis J, Lecomte T, et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1192-6.
34. Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC, et al. 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* 2004;15:765-9.
35. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Ducreux M, Paillot B, Oliveira J, et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival. *Ann Oncol* 2002;13:721-9.
36. Kroep JR, Pinedo HM, Giaccone G, Van Bochove A, Peters GJ, Van Groeningen CJ. Phase II study of cisplatin preceding gemcitabine in patients with advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:230-5.
37. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, Huang Y, Kornblith A, Gollub M, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3270-5.
38. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Mansfield PF, Feig BW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 2002;94:641-6.
39. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, Costa F, Heelan R, Huang Y, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-23.
40. Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, Forastiere A, Huang Y, Patel P, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1998;16:1826-34.
41. Lokich JJ, Sonneborn H, Anderson NR, Bern MM, Coco FV, Dow E, et al. Combined paclitaxel, cisplatin, and etoposide for patients with previously untreated esophageal and gastroesophageal carcinomas. *Cancer* 1999;85:2347-51.
42. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, Ward C, Oates J, Waters JS, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-9.
43. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
44. Urschel JD, Vasani H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-43.
45. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, et al. 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* 2003;21:4592-6.
46. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Gunter E, Mayer G, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-7.
47. Sibille A, Lambert R, Souquet JC, Sabben G, Descos F. Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology* 1995;108:337-44.
48. Maingon P, d'Hombres A, Truc G, Barillot I, Michiels C, Bedenne L, et al. High dose rate brachytherapy for superficial cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:71-6.
49. Dahan L, Ries P, Laugier R, Seitz JF. Traitement endoscopique palliatif du cancer de l'oesophage. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:253-61.
50. Wenger U, Luo J, Lundell L, Lagergren J. A nationwide study of the use of self-expanding stents in patients with esophageal cancer in sweden. *Endoscopy* 2005;37:329-34.
51. Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, Keymling M, Vakil N. A Controlled trial of expansible metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1302-7.

52. Siersema PD, Hop WC, Dees J, Tilanus HW, Van Blankenstein M. Coated self expanding metal stent versus latex prosthesis for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation and chemotherapy : a controlled, prospective study. *Gastrointest Endosc* 1998;47:113-20.
53. De Palma GD, Di Matteo E, Romano G, Fimmano A, Mondinone G, Catanzano C. Plastic prosthesis versus expandable metal stents for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma : a controlled prospective study. *Gastrointest Endosc* 1996;43:478-82.
54. Roseveare CD, Patel P, Simmonds N, Goggin PM, Kimble J, Shepherd HA. Metal stents improve dysphagia, nutrition and survival in malignant esophageal stenosis : a randomized controlled trial comparing modified Gianturco Z stents with plastic Atkinson tubes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:653-7.
55. Christie NA, Buenaventura PO, Fernando HC, Nguyen NT, Weigel TL, Ferson PF, et al. Results of expandable metal stents for malignant esophageal obstruction in 100 patients : short term and long term follow up. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1797-802.
56. Leclaire S, Di Fiore F, Antonietti M, Ducrotté P, Paillot B, Michel P, et al. Les prothèses œsophagiennes métalliques expansives dans le traitement palliatif du cancer de l'œsophage : comparaison des résultats et des complications chez 56 malades ayant reçu une radiochimiothérapie versus 60 malades non traités antérieurement. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:A2. (abstract)
57. Matsubara T, Yamada K, Nakagawa A. Risk of second primary malignancy after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003;21:4336-41.
58. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-52.
59. Seitz JF. Cancer de l'œsophage: place de la chimiothérapie et de la radiochimiothérapie. In « Place de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique des cancers digestifs », Rougier P, Ducreux M, Seitz JF eds, John Libbey Eurotext, Paris 2001;12-43.
60. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BLDM, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1000 consecutive resections at a single center in the western world. *Ann Surg* 2001; 234: 360-9.
61. Roussel A, Chèze S, Jacob JH, Ollivier JM, Macé-Lesech J, Henry-Amar M. Radiation therapy in esophageal carcinoma with broncho-tracheal involvement. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 438a.
62. Bossard N, Bouvier AM, Binquet C, Gagnaire A, Jouve JL, Faivre J, Bedenne L. Management and prognosis of esophageal cancer: has progress been made? *Eur J Cancer* 2006;42-3:3228
63. Mariette C, Fabre S, Balon JM, Finzi L, Triboulet JP. Facteurs prédictifs de résection des cancers de l'œsophage opérables. A propos de 740 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:462
64. Krasna MJ, Reed CE, Nedzwiecki D, Hollis DR, Luketich JD, De Camp MM et al. CALGB 9380 : a prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1073-9
65. Wurtz A, Chastenet P. Carcinome épidermoïde de l'œsophage thoracique : quelle classification tomodensitométrique? *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:92-5
66. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc* 2003, 58, N° 6 (Suppl)
67. Fumagalli U and Panel of experts. Resective surgery for cancer of the thoracic esophagus. Results of a Consensus Conference at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. *Dis Esoph* 1996;9 Suppl.1, 30-38
68. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (oesophageal cancer collaborative group) *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 41:579-83
69. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahie DL, Venturi A et al. Preoperative radiochemotherapy for esophageal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-30

70. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J. Survival benefit from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226-34
71. Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, Qaqish BF, Tepper JE. Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:156-163
72. Piessen G, Briez N, Triboulet JP, Mariette C. Patients with locally advanced oesophageal carcinoma non responder to radiochemotherapy : who will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol* 2007 sous presse
73. Dresner SM, Griffin SM. Pattern of recurrence following radical esophagectomy with two-field lymphadenectomy. *Br J Surg* 2000; 87: 1426-33
74. Mariette C, Balon JM, Piessen G, Fabre S, van Seuning I, Triboulet JP. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease. *Cancer* 2003;97:1616-23
75. Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer (review). *The Cochrane Library* 2006, issue 4
76. Profili S, Meloni GB, Feo CF, Pischedda A, Bozzo C, Ginesu GC, Canalis GC. Self-expandable metal stents in the management of cervical esophagus and/or hypopharyngeal strictures. *Clin Radiol* 2002;57:1028-33
77. Rice TW, Mason DP, Murthy SC, Zuccaro G, Adelstein DJ, Rybicki LA, Blackstone EA. T2N0M0 esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:327