

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 :

01/03/2013



1. Cancer de l'œsophage

1.1. Introduction

1.1.1. A l'échelle mondiale, selon la base de données GLOBOCAN [1], le cancer de l'œsophage est au 9^{ème} rang de fréquence parmi les sites de cancer et au 7^{ème} rang par la mortalité. Le nombre de cas nouveaux en 2008 est voisin de 480 000 dont 400 000 chez l'homme et seulement 80 000 chez la femme.

Parmi les cancers de l'œsophage :

- Le **cancer épidermoïde** est surtout observé en Asie (Chine, Japon, Corée) .Son étiologie est liée à l'alcool et au tabac et dans certaines zones à la mastication de la noix d'arec.
- L'**adénocarcinome**, moins fréquent, est développé dans le bas œsophage sur une muqueuse en métaplasie glandulaire [2,3] ; cependant l'incidence est plus élevée chez les caucasiens. Son étiologie est liée au reflux œsophagien, à l'excès alimentaire et aux calories d'origine animale, en particulier la viande et à l'insuffisance de l'activité physique. Ces données expliquent la relation avec l'excès de poids et l'obésité [4]. Un taux plasmatique de leptine élevé (hormone sécrétée par les adipocytes) est associé à une augmentation du risque d'œsophage de Barrett chez les obèses. La leptine pourrait intervenir dans la carcinogenèse des adénocarcinomes de l'oesophage [5]. Toutes ces caractéristiques expliquent que l'adénocarcinome de l'œsophage est plus fréquent dans les pays développés, en particulier aux Etats Unis où il est aussi fréquent que le cancer épidermoïde.

1.1.2. En France le cancer de l'œsophage touche chaque année près de 4300 personnes (données 2011).

En 2008, selon la base GLOBOCAN [1] les valeurs respectives de l'incidence /100/000 (deux sexes) du cancer de l'œsophage, de l'estomac et du côlon étaient de 3,9, de 4,9 et de 29,4.

En France, le cancer de l'œsophage atteint surtout les hommes (Données INRS 2011 : 3136 hommes pour 1140 femmes, soit un sex ratio = 2,75) pour lesquels il constitue la 4ème cause de mortalité par cancer, après les cancers du poumon, du côlon-rectum et de la prostate. Les trois quarts de ces tumeurs sont des **cancers épidermoïdes**, liés à la consommation d'alcool et de tabac. Cependant, l'incidence des **adénocarcinomes** est en augmentation. Cette variation [4] de l'incidence (X 6) d'abord notée pour les dernières décennies dans les registres de population aux USA, a ensuite été observée en Europe. En France l'adénocarcinome représentait en 2000 un quart des cas incidents [6].

1.1.3. Le **pronostic** de ce cancer est sombre du fait d'un diagnostic tardif 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 [7]. De 1991 à 2002 cependant, le pronostic global stagne à environ 10% de survie à 5 ans [8], la survie observée dans la période 1995-99 lors de l'étude EURO CARE 4 était de 12,3% [9].

1.2. Explorations préthérapeutiques

1.2.1. Diagnostic

Endoscopie oeso-gastrique avec biopsies multiples, (à répéter si négatives initialement) et mesure des distances par rapport aux arcades dentaires. Pour les adénocarcinomes de la jonction oeso-gastrique (JOG), une rétrovision est indispensable. L'opérateur doit préciser la hauteur tumorale, le pourcentage de circonférence atteinte, l'existence éventuelle d'un endobrachyoesophage et sa limite supérieure et, si la lésion est franchissable avec un endoscope dont le diamètre est à préciser, la position de la tumeur par rapport à la JOG.

Une coloration vitale (Iugol, bleu de Toluidine) est recommandée pour mieux apprécier les limites tumorales et pour rechercher une deuxième localisation œsophagienne ou dans le cadre du dépistage chez des patients à risque (cancer ORL, endobrachyoesophage...).

Le recours à une technologie à haute définition avec colorations électroniques (Hi-scan, FICE, NBI [Firme Olympus]) est à recommander pour une détection précoce des cancers de l'œsophage superficiels [10].

Une recherche de la surexpression d'HER 2 est utile en cas d'adénocarcinome métastatique

1.2.2. Bilan d'extension

Le délai entre la fin du bilan d'extension et la mise en œuvre du traitement doit être le plus court possible, et ne doit pas dépasser un mois.

A/ Examens de première intention :

- **Examen Clinique complet**, notamment aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires
- **Une évaluation de l'état nutritionnel (IMC et indice de Buzby) et du pourcentage de perte de poids par rapport au poids habituel**
- **Recherche des pathologies associées liées aux facteurs étiologiques (pulmonaires, ORL, hépatiques, cardiovasculaires...)**

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien spiralé multi-barrettes** : sensible et spécifique pour le diagnostic de métastases viscérales, des adénopathies sus et sous-diaphragmatiques et d'atteinte des organes médiastinaux (aorte, arbre trachéobronchique, plèvre, péricarde...)
- **Échoendoscopie** : sauf en cas de tumeur non franchissable ou de métastases. Elle doit préciser le stade uT, uN, le caractère franchissable en échoendoscopie, l'épaisseur tumorale, le nombre de ganglions envahis et la classification uTNM. Dans les stades classés uT1 ou T2, la biopsie des adénopathies suspectes est recommandée pour orienter les options thérapeutiques.

Il n'y a aucune indication à dilater une tumeur oesophagienne dans l'optique de pratiquer une échoendoscopie car une tumeur non franchissable est en elle-même, le plus souvent, le témoin d'une lésion localement avancée T3N+ [11], ce geste faisant de plus courir un risque majeur au patient.

- **Il n'est pas indiqué de poser une prothèse oesophagienne chez des patients opérables et résécables**, du fait des risques de microperforations tumorales et des difficultés chirurgicales qu'elle entraîne (accord d'experts)
- **Fibroscopie trachéo-bronchique** : systématique pour éliminer une extension muqueuse trachéo-bronchique pour les tumeurs des tiers supérieur et moyen ou à la recherche d'un deuxième primitif chez un patient fumeur.
Elle n'est pas systématique pour les adénocarcinomes du 1/3 inférieur chez un patient non-fumeur.
- **Examen ORL avec laryngoscopie indirecte**, à la recherche d'une paralysie récurrentielle ou d'un cancer ORL synchrone. Il n'est pas systématique pour les adénocarcinomes du 1/3 inférieur chez un patient non-fumeur.
- **Tomographie à émission de positrons (TEP)** : à une plus grande précision diagnostique que l'association scanner – échoendoscopie pour la détection des métastases à distance [13]. Il semble néanmoins que son intérêt soit modéré si le bilan est réalisé sur une période de 15 jours sur des machines récentes et avec des médecins entraînés [14].
Elle pourra être réalisée si ses résultats sont susceptibles de modifier la thérapeutique, dans les cas suivants :
 - doute sur une métastase au scanner TAP
 - en cas de chirurgie programmée pour une tumeur avancée afin de ne pas méconnaître une contre-indication opératoire
 - en cas de tumeur limitée sans atteinte ganglionnaire en échoendoscopie et au scanner afin de ne pas méconnaître une indication de traitement néoadjuvant

B- Examens de seconde intention

- **La scintigraphie osseuse** : Elle sera demandée seulement en cas de signe d'appel Dans une série prospective de 115 patients T3N1 résecables une scintigraphie osseuse était anormale chez 22 révélant 11 cas de métastases osseuses (9,6%) [12].
- **Scanner cérébral** en cas de signes d'appel.
- **T.O.G.D** : souvent demandé par les chirurgiens, indispensable en cas de tumeur non franchissable en endoscopie. Il localise la tumeur, permet la mesure de sa hauteur, note une désaxation éventuelle (signe pronostique péjoratif), apprécie les dimensions de l'estomac en vue d'une chirurgie [15]
- **Echographie sus-claviculaire et cervicale +/- cytoponction échoguidée** : son intérêt se discute en cas de doute sur des adénopathies, pouvant modifier le traitement
- **Les adénopathies coeliaques étant considérées désormais comme régionales, leur confirmation systématique par cytoponction sous échoendoscopie n'est plus licite** [16]
- **Place de la TEP dans la cadre de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement néoadjuvant**
 - Sa valeur en tant que marqueur précoce de la réponse à un traitement par chimiothérapie néoadjuvante a été étudiée (étude MUNICON) [17]. Mais en l'absence d'un seuil de SUV reconnu par tous, le choix du traitement guidé par la TEP ne peut être recommandé à ce jour.
 - De même la TEP ne peut définir à elle seule la réponse complète [18,19].
 - Après radiochimiothérapie, la TEP est décevante pour prédire la réponse histologique [18,20].
 - En revanche, elle aide à identifier les patients à très bon pronostic après traitement néoadjuvant, quelques travaux suggérant de modifier la stratégie de traitement (absence de chirurgie) en cas de réponse métabolique complète (SUV \leq 3) [21]. Néanmoins **ces résultats préliminaires nécessitent d'être validés avant d'être mis en pratique.**
- **Laparoscopie +/- échographie per laparoscopique** : son intérêt n'est pas démontré pour tous les cancers de l'œsophage. Cet examen semble intéressant pour les adénocarcinomes localement avancés de la JOG et du tiers inférieur de l'œsophage afin d'éliminer une maladie métastatique, notamment sous forme de carcinose [22].

En Résumé

RÉFÉRENCE

- **Évaluation nutritionnelle clinico-biologique**
- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien**
- **Fibroscope bronchique et examen ORL si carcinome épidermoïde ou adénocarcinome tabagique**

OPTIONS

- **Échoendoscopie si tumeur franchissable**
- **TEP scanner avant chirurgie**
- **TOGD**
- **Écho sus claviculaire**
- **Fibroscope bronchique et examen ORL si adénocarcinome tabagique**

1.2.3. Classifications

Localisation

- Oesophage cervical : du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'entrée dans le thorax, vers 19 cm des arcades dentaires
- Oesophage thoracique :
 - tiers supérieur : de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale, à 24 cm des arcades dentaires environ
 - tiers moyen : sous la bifurcation trachéale, de 25 à 32 cm des arcades dentaires environ
 - tiers inférieur, incluant l'oesophage abdominal : de 33 à 40 cm des arcades dentaires environ

En pré-thérapeutique la référence est la classification échoendoscopique [23]. Elle doit être complétée par la classification tomодensitométrique de WURTZ, modifiée par BOSSET et al. [24,25], notamment en cas de tumeur non franchissable en échoendoscopie et pour éliminer une maladie métastatique.

Chez les patients opérés, la référence est la classification pTNM de l'UICC, révisée en 2009 (ci-dessous). Les nouveautés de cette classification sont les suivantes :

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

La radicalité de la résection chirurgicale (R0, R1-2) est un facteur pronostique majeur. Une intervention ne doit être proposée qu'à visée curative avec analyse des marges verticales (supérieure et inférieure) et latérales (ou circonférentielles) (Recommandations SFCD – ACHBT) [26].

Le nombre de ganglions métastatiques apparait de valeur pronostique supérieure à l'ancienne classification UICC, raison pour laquelle cette donnée a été intégrée dans la version 2009 [27]. Le ratio nombre de ganglions envahis sur nombre total de ganglions présente également un intérêt pronostique.

La classification échoendoscopique et la classification de Wurtz modifiée Bosset (tumeur non franchissable) sont indiquées en annexe (1.8.1. et 1.8.2.)

CLASSIFICATION pTNM 7^e édition de la classification AJCC [28].

1. pT - Tumeur primitive

- pTx Tumeur non évaluable
- pT0 Pas de signe de tumeur primitive
- pTis Carcinome *in situ*
- pT1 Tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse
 - pT1a tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse
 - pT1b tumeur envahissant la sous-muqueuse
- pT2 Tumeur envahissant la musculature
- 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...

2. pN - Adénopathies régionales

- pNx Ganglions non évalués
- pN0 Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- pN1 1 ou 2 adénopathies envahies
- pN2 3 à 6 adénopathies envahies
- pN3 7 adénopathies envahies ou plus

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

3. pM - Métastases à distance

- pM0 Pas de métastase à distance
- pM1 Présence de métastase(s) à distance

Regroupement en stades :

Stade 0	pTis N0M0
Stade I A	pT1 N0 M0
Stade I B	pT2 N0M0
Stade II A	pT3 N0 M0
Stade II B	pT1-T2 N1 M0
Stade III A	pT4a N0 M0, pT3N1M0, pT1-2N2M0
Stade III B	pT3N2M0
stade III C	pT4a tout N M0, pT4b tout N M0, tout pT N3 M0
Stade IV	tout pT tout pN M1

CLASSIFICATION DES CANCERS SUPERFICIELS (*in situ* ou T1)

1. La classification japonaise [29]

Elle distingue parmi les cancers superficiels :

- a) cancers **T1 muqueux** (m1 = *in situ* ou dysplasie sévère en Europe ; m2 = microinvasif c'est-à-dire avec envahissement de la lamina propria ; m3 = les cancers envahissant la musculaire muqueuse)
- b) les cancers **T1 sous-muqueux** (sm1 : partie superficielle de la sous-muqueuse : 200µm pour épidermoïdes et 500 µm pour adénocarcinomes, sm2 : partie moyenne, sm3 : partie profonde de la sous muqueuse)

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.

1.2.4. Cancers épidémiologiquement associés chez les patients fumeurs

- 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

- Etat nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie)
- Examen respiratoire (EFR, gazométrie)
- Examen cardio-vasculaire (palpation des pouls et recherche de souffles, ECG, échocardiographie et doppler artériel cervical) +/- épreuve d'effort en cas de pathologie coronaire sous-jacente
- Créatininémie et calcul de la clairance
- Recherche de cirrhose et biologie hépatique
- Recherche de neuropathie
- État général (classification OMS, score ASA)
- Consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique en pré-opératoire

1.2.5.2. Bilan complémentaire si une chimiothérapie est envisagée

- Échocardiographie et consultation de cardiologie éventuelle 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

- L'âge de plus de 75 ans n'est plus une contre-indication. Ce sont les comorbidités, en s'aidant de l'avis d'un oncogériatre chez les patients âgés, qui peuvent limiter les indications opératoires.
- OMS 2
- Perte de poids > 15 %, non récupéré après renutrition
- Artériopathie sévère (stade \geq III)
- Cirrhose non décompensée [30].

➤ Contre-indications absolues

- Insuffisance respiratoire (VEMS < 1 000 ml/sec)
- Cirrhose décompensée (ascite, ictère, insuffisance hépatocellulaire, encéphalopathie) ou avec présence de varices œsophagiennes
- Insuffisance rénale (créatininémie >1,25 x N)
- Infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive
- OMS 3 et 4
- Perte de poids >20% non récupérée après renutrition

1.3.2. Critères de non-résécabilité [31]

- 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 ne sont pas des contre-indications opératoires [32]**
- Tumeur de plus de 4 cm de diamètre développée dans le médiastin sus-carinaire [33]. Les tumeurs de plus de 4 cm de diamètre du tiers inférieur de l'œsophage peuvent le plus souvent être réséquées du fait de la possibilité d'étendre la résection aux organes de voisinage (pT4a)
- Métastases viscérales
- Les adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques sont des métastases contre-indiquant la résection. Les autres adénopathies à distance ne sont pas des contre-indications opératoires si elles peuvent être réséquées lors d'un curage ganglionnaire complémentaire.

1.4. Méthodes

1.4.1. La prise en charge nutritionnelle

C'est un élément fondamental de la prise en charge, dès le diagnostic, durant le traitement néoadjuvant, la période postopératoire ou la récurrence.

En effet la dénutrition est un facteur de pronostic péjoratif dès le bilan initial et conditionne la réponse au traitement radiochimiothérapeutique et la survie (129).

Une alimentation complémentaire doit être envisagée en fonction du bilan nutritionnel clinique et biologique et du calcul de la ration calorique quotidienne. Les besoins nutritionnels complémentaires seront établis avec une diététicienne.

Outre la mise en place d'une prothèse œsophagienne en phase avancée, une gastrostomie endoscopique ou radiologique ou une jéjunostomie coelioscopique sera à discuter.

1.4.2. La chirurgie

1.4.2.1. Technique

RÉFÉRENCE

La SFCD et l'ACHBT ont émis des recommandations sur la prise en charge chirurgicale des cancers œsogastriques, disponibles sur le site [34].

- L'œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire deux champs (médiastinal et abdominal) et médiastinectomie postérieure monobloc (technique de Lewis Santy) est le traitement standard pour les tumeurs des tiers moyen et inférieur.
- Un curage deux champs étendu aux ganglions du thorax supérieur est probablement utile mais avec un niveau de preuve plus faible. L'utilité du curage cervical n'est pas démontrée pour les cancers sous-carinaires. [31] : il doit par contre être réalisé pour la chirurgie des cancers thoracique supérieur et cervical et /ou en cas d'envahissement suspecté sur les examens préopératoires quelle que soit la localisation du cancer œsophagien.
- Le pronostic étant corrélé au nombre de ganglions analysés, il est recommandé de prélever au moins 23 ganglions (abdomen et thorax) [27,35,36].
- Pour les cancers de l'œsophage thoracique supérieur, en plus des points précédents, une anastomose cervicale avec curage cervical bilatéral des compartiments externes est recommandée [34].
- En termes de reconstruction, la plastie gastrique est la référence. La pose d'une gastrostomie percutanée sous endoscopie 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 [37,38].

- Dans tous les cas la préparation du patient à l'intervention est fondamentale sur les plans nutritionnel et respiratoire avec éradication des foyers infectieux. En cas de dénutrition (perte de poids $\geq 10\%$) un support nutritionnel entéral est recommandé [39].

OPTIONS

- **Oesophagectomie sans thoracotomie [40] : en cas de contre-indication (notamment respiratoire) à la thoracotomie ou d'adénocarcinome de la jonction oesogastrique Siewert II. Dans tous les cas il est nécessaire de faire un curage médiastinal inférieur en bloc par voie transhiatale.**
- **Oesophagectomie totale avec pharyngo-laryngectomie totale circulaire, toujours réalisée dans un centre expert, pour les lésions atteignant la bouche oesophagienne, quand la radio-chimiothérapie ne peut être proposée, ou en situation de rattrapage après persistance tumorale en fin de radio-chimiothérapie (accord d'experts).**

1.4.2.2. Mortalité, morbidité

- **Mortalité hospitalière** : inférieure à 10% actuellement en population générale, inférieure à 5 % dans les services spécialisés. Les essais randomisés multicentriques les plus récents font état de taux de mortalité postopératoire autour de 5% après traitement multimodal (5,1% essai FFCD 9901 Mariette et al ; 3,8% essai CROSS Van der Gaast et al.). Cependant si la mortalité opératoire était identique avec ou sans traitement néo-adjuvant dans l'essai CROSS, elle se révélait plus importante en cas de radiochimiothérapie préalable dans l'essai FFCD 9901 (7 vs 1 %)
- **Morbidité** : Les taux de morbidité rapportés dans les essais randomisés se situent entre 26 et 41 %, variables du fait de l'absence de définition standardisée des complications, ou de gradation systématique de leur gravité [41]. Les complications sont liées :
 - au terrain : patients dénutris, avec intoxication alcoolique et tabagique fréquente, souvent porteurs de pathologies associées.
 - à l'intervention chirurgicale, complexe, longue et nécessitant plusieurs voies d'abord. Concernant la diminution de la morbidité postopératoire, la chirurgie mini-invasive est en cours d'évaluation dans deux essais randomisés (TIME [42] et MIRO [43])
 - au stade évolutif de la tumeur.
 - à un éventuel traitement néoadjuvant, cette donnée étant variable en fonction des études et à mettre en balance avec le bénéfice de survie. L'essai FFCD 9901 montre une surmortalité dans le bras radiochimiothérapie néoadjuvante sans bénéfice de survie pour les stades I et II, alors que la plupart des méta-analyses retrouvent un bénéfice de survie sans surmortalité pour les tumeurs localement avancées.
Les complications sont essentiellement pulmonaires (10 à 35% de pneumopathies et 4% de syndromes de détresse respiratoire aiguë), elles même responsables de 50% des décès post-opératoires. Les autres complications, plus rares, sont les fistules anastomotiques (5 à 10%), le chylothorax (1 à 2%), la paralysie des cordes vocales surtout après abord cervical (4%). Les complications cardiaques sont plus fréquentes en cas d'antécédent cardio-vasculaire, rarement létales (troubles du rythme le plus fréquemment) [33].

- **Les suites opératoires, de même que les résultats oncologiques ont été montrées comme significativement meilleurs dans les centres experts**, la centralisation ayant amélioré ces paramètres dans des pays appliquant cette politique, notamment aux Pays-Bas [44]. En France, une prise en charge par un centre expert est recommandée, sans que des seuils d'activité ni une politique de centralisation n'aient été déterminés.

1.4.2.3. Résultats

- Après résection R0, la survie à cinq ans est de 30 % dans les registres de population et les séries multicentriques [8] et de 40 à 50 % dans les services spécialisés [45]. 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 [46,47]. Le taux de résection R0 est supérieur à 80% dans les centres experts. D'après les données de population, le pronostic des adénocarcinomes est à peine meilleur que celui des épidermoïdes (HR=1,15 ; NS), malgré une plus grande probabilité de résection R0 [8] ; en effet les cancers épidermoïdes sont surtout sus-carinaires, et donc plus rarement réséqués R0. Les taux de survie à 5 ans rapportés sont de 74% pour les lésions pT0, 83% pour les lésions pTis, 67% pour les lésions pT1, 49% pour les lésions pT2, 30% pour les lésions pT3, et de 63% pour les lésions pN0 et 30% pour les lésions pN+. La survie est également 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 [27].
- Concernant la qualité de vie, certains travaux rapportent que 30 à 50% des patients ont des mauvais scores de qualité de vie à 6 mois notamment en cas de comorbidités associée [48], mais les essais randomisés ne retrouvent pas de différence significative entre chirurgie et traitement médicaux exclusifs à 6 mois [49].

1.4.3. Radiothérapie et radiochimiothérapie (RCT)

1.4.3.1. Traitement exclusif

RÉFÉRENCES

- **Cancers non opérables ou non résécables, non métastatiques :**

Sauf contre-indication, ils doivent recevoir une radio-chimiothérapie concomitante (niveau de la recommandation : grade A) (tableaux 2 et 3), supérieure à la radiothérapie seule [50,51].

- **Cancers localement évolués opérables (T3, T4 résécables, N0 ou N1) :**

Deux essais randomisés **radio- chimiothérapie seule contre radio-chimiothérapie suivie de chirurgie** ont remis en question l'intérêt de la chirurgie : l'essai FFCD 9102 (90% d'épidermoïdes) et celui de Stahl (100% d'épidermoïdes), comparant la chirurgie précédée de radio-chimiothérapie à la radio-chimiothérapie exclusive.

Il n'y avait pas de différence de survie globale à 2 ans [55,56]. Les malades opérés avaient une mortalité précoce plus importante, une durée d'hospitalisation plus longue mais un meilleur contrôle loco-régional de la maladie. **Ces essais ont établi l'équivalence des stratégies avec ou sans chirurgie sur la survie globale.**

➤ **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) [52, 53]**
- **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) [54].** Une nouvelle étude randomisée française évaluant les techniques modernes va à nouveau tester cette hypothèse (Essai de phase II/III, PRODIGE 26 testant FOLFOX + RT de 50 vs 66 Grays)
- Elle doit être délivrée avec un accélérateur linéaire, selon une technique conformationnelle sur étude scanographique dosimétrique, chaque champ étant traité chaque jour.
- La délivrance de la radiothérapie en mode IMRT (RT avec modulation d'intensité) se développe.
- **Un envahissement de la muqueuse trachéo-bronchique n'est pas une contre-indication absolue à la radiothérapie ou à la radio-chimiothérapie, car le risque de fistule oeso-trachéale existe spontanément et celle-ci peut être palliée par une endoprothèse (accord d'experts). Cependant, cette radiothérapie est étalée, et précédée d'une chimiothérapie d'induction (accord d'experts).**

➤ **Chimiothérapie associée**

- Jusqu'à présent le schéma d'Herskovic par 5FU et CDDP était l'unique standard validé.
- **Cependant, en situation avancée non métastatique, avec indication de radiochimiothérapie exclusive, le schéma FOLFOX 4 - radiothérapie est aussi efficace et moins toxique que le 5FU - cisplatine « Herskovic » dans une étude de phase III [86], Ce schéma peut être considéré comme un nouveau standard.**

OPTIONS

- La radiothérapie exclusive est une alternative à la radio-chimiothérapie seulement 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 5 fractions ou 3 séries de 15 Gy en 5 fractions) [52,57] est utilisée seulement en situation palliative, notamment chez les patients métastatiques (accord d'experts).

1.4.3.2. Associations radio-chimiothérapie et chirurgie

1.4.3.2.1. Les travaux disponibles

- La radiothérapie adjuvante, pré ou postopératoire, n'a plus d'indication (niveau de la recommandation : grade A) [58]
- L'utilité de la radio-chimiothérapie néo-adjuvante est connue (**niveau de la recommandation : grade B**) : plusieurs petits essais négatifs, quelques essais positifs critiquables, mais des méta-analyses concordantes, concluant à une diminution du risque de décès de 25 % dans les cancers épidermoïdes comme les adénocarcinomes, avec la radio-chimiothérapie concomitante [24,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71].
Cependant dans l'ensemble de ces travaux les patients présentaient des lésions de tous stades ne permettant de juger de l'intérêt de la RCT en fonction du stade initial.

Deux travaux récents permettent une approche plus fine des indications thérapeutiques :

- l'apport de la RCT néoadjuvante ne semble pas contestable pour les stades III depuis la publication en 2012 d'un essai randomisé réunissant 78% de tumeurs pT3 et 75 % de N+ (adénocarcinomes ou carcinomes épidermoïdes) [72]. Les patients du bras RCT recevaient une administration hebdomadaire de carboplatine (aire sous la courbe de 2 mg/ml/min) et de paclitaxel (50 mg/m²) sur 5 semaines avec une radiothérapie concomitante de 41,4 Gy en 23 fractions, 5 jours par semaine. Sans augmentation de la morbi-mortalité opératoire, les médianes de survie étaient de 49,4 mois après RCT suivie de chirurgie versus 24,0 mois après chirurgie seule (HR 0,66, IC à 95% 0,50-0,87, p=0,003). Ces données sont donc en faveur de la RCT néoadjuvante pour les tumeurs de stade III quel que soit l'histologie. Le bénéfice semble plus important pour les carcinomes épidermoïdes que pour les adénocarcinomes.
- cependant l'intérêt de la RCT néo-adjuvante pour les tumeurs de stades I et II n'est pas établi par ce travail car ces tumeurs y sont très minoritaires. Par ailleurs, le bénéfice en survie n'est pas retrouvé dans l'essai FFCD 9901, alors que la RCT majore la mortalité post-opératoire [73].

1.4.3.2.2. Attitudes à proposer après radiochimiothérapie dans les formes localement évoluées en fonction du résultat obtenu

- **Répondeurs morphologiques complets à la radiochimiothérapie :**
L'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie doit être faite au plus tôt 4 semaines après la fin du traitement (en deçà risque de faux positif).
La valeur prédictive de biopsies négatives en fin de traitement radiochimiothérapique est faible ; sur une série de 118 patients ayant des biopsies négatives obtenues après RCT et avant oesophagectomie seuls 37 n'avaient plus de résidus tumoraux sur pièce opératoire ; *a contrario* seuls 5% des patients ayant une biopsie positive étaient en réponse complète [74].

Définition de la réponse complète : absence de tout résidu tumoral en oesogastroscoie avec biopsies et en tomодensitométrie à la fois sur la lésion primitive et les adénopathies (éventuellement guidée par cytoponction)

La place de l'échoendoscopie pour évaluer la réponse à la radiochimiothérapie semble nulle du fait de la fusion des couches après radiothérapie [75].

L'absence de fixation en TEP ($SUV \leq 3$) [76] pourrait être un élément complémentaire, l'absence de réponse complète en TEP après RCT étant associée à un mauvais pronostic (survie à 2 ans de 11% vs 71%), sous réserve de résultats discordants et d'absence de bon niveau de preuve.

La stratégie chez les répondeurs morphologiques complets doit être discutée au cas par cas en RCP en fonction de l'âge et des comorbidités, de l'expertise du centre et des souhaits du patient. Celui doit être informé des risques opératoires d'une part mais aussi du risque de reprise évolutive et des difficultés à individualiser celle-ci en imagerie en vue d'une chirurgie de rattrapage d'autre part.

Un essai PRODIGE est en préparation sur ce sujet.

- **Non répondeurs et répondeurs partiels à la radiochimiothérapie :** la radio-chimiothérapie seule donne des résultats équivalents à ceux de la chirurgie après radiochimiothérapie seulement chez les répondeurs [55,56]. En l'absence de réponse, la résection doit être envisagée (accord professionnel). Il n'existe pas d'essai randomisé validant cette conduite, mais plusieurs éléments sont en faveur. Dans l'essai FFCD 9102, les non répondeurs opérés avaient une survie médiane similaire à celle des répondeurs (17,0 vs 18,9 mois ; NS), et le taux de résection R0 était de 69% [130] ; dans celui de Stahl, 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 [56]. Par ailleurs, dans un essai de radiochimiothérapie préopératoire utilisant une dose de 45 Gy, proche de celle employée en radiochimiothérapie exclusive, les non répondeurs avaient une survie médiane de 12,9 mois, et à 3 ans de 25% [77]. 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 [78].

Il est donc licite de conclure qu'après RCT, la non réponse ou la réponse partielle doit faire discuter une résection, de préférence par une équipe spécialisée (accord d'experts).

Récidive locorégionale à distance de la RCT initiale.

La chirurgie de rattrapage des récidives locorégionales à distance de la RCT est un problème différent. Ces récidives sont fréquentes, touchant environ 30 % des patients opérés à visée curative, avant 12 mois pour la moitié d'entre elles. La survie médiane après récidive loco-régionale est courte, variant entre 2,7 et 7,0 mois [55,79,80].

Malheureusement, la rareté des données dans cette situation ne permet pas de faire des recommandations. Les alternatives thérapeutiques sont alors une reprise de RCT ciblant à dose pleine le foyer de récidive s'il se situe en dehors du champ d'irradiation précédent ou une chirurgie de rattrapage lorsqu'elle est possible (accord d'experts). La chirurgie de rattrapage ne doit être envisagée que si elle est prévisiblement R0, à savoir contact de moins de 90 degrés avec l'aorte et tumeur de moins de 10 cm de hauteur [78]. D'après les études rétrospectives réalisées jusqu'à présent les taux de résection R0 vont de 50 à 87%, la survie à 5 ans de 0 à 33% et la mortalité opératoire de 13 à 25% [131, 132, 133, 134, 135, 136, 137]. L'étude de Swisher et al suggère qu'après 2 ans, la fibrose post-radique rend la résection plus à risque [135]. L'oesophagectomie de rattrapage pour rechute après RCT à visée curative augmente la morbidité et la mortalité comparée à l'oesophagectomie après RCT préopératoire. Peut être parce que la plupart des patients avec chirurgie de recours avaient reçu 60 Gy ou plus ; en effet, dans une étude une dose supérieure à 55 Gy était associée avec une mortalité hospitalière doublée [132]. On peut en conclure que : 1) seule la résection R0 pouvant procurer une longue survie, la chirurgie de

rattrapage ne doit pas être tentée en cas de tumeur T4; 2) le pronostic ne diffère pas en cas de non réponse à la RCT ou de rechute tardive (21-24), 3) vu l'absence de bénéfice en survie d'une RCT avec 64 Gy vs 50 Gy dans l'étude INT 0123 [54], il semble prudent de ne pas délivrer plus de 50 Gy lors d'une RCT à visée curative, pour ne pas empêcher une intervention de recours.

En résumé :

Réponse complète :

Pas de référence

**Options : surveillance ou
résection chirurgicale**

Réponse partielle et non réponse :

Référence : résection chirurgicale si elle est possible

1.4.3.3. Chimiothérapie

1.4.3.3.1. 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 de la JOG 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 et une survie médiane de 8 à 12 mois. Dans un essai de phase II randomisé chez 93 patients [81], l'association 5-FU-cisplatine améliorait significativement le taux de réponses objectives par rapport au cisplatine seul (35 versus 19 %), mais majorait la toxicité et notamment la mortalité. L'association LV5FU2-cisplatine est une alternative [82,83].

- L'oxaliplatine est apparue comme au moins aussi efficace que le cisplatine depuis la publication des résultats de l'étude REAL II [84] qui regroupait des cancers œsogastriques avancés quelque soit leur type histologique. Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude de phase III randomisée sur 220 adénocarcinomes oesogastriques métastatiques [85], et par ailleurs dans une étude de phase III randomisée en situation avancée non métastatique le schéma FOLFOX 4 - radiothérapie s'est montré aussi efficace et moins toxique que le 5FU - cisplatine de type Herskovic [86],

Le FOLFOX peut donc se substituer au 5FU-cisplatine dans le traitement des cancers de l'œsophage et de la JOG métastatiques ou avancés (Niveau de recommandation : grade A). Son association à la radiothérapie peut également être recommandée en remplacement du schéma standard cisplatine-5FU.

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% [87-93] (tableau 5) ; l'association LV5FU2-CPT11 a été évaluée en 2ème ligne, avec des résultats satisfaisants [94]. Cependant, en seconde ligne, il n'existe aucune référence, la littérature ne fournissant que des petites études de phase II hétérogènes.

- Aucune biothérapie n'a encore prouvé son intérêt par une étude de phase III dans les cancers de l'œsophage. Plusieurs études ont concerné l'association de chimiothérapies avec des thérapies ciblées, notamment le cetuximab (anticorps monoclonal ciblant l'EGFr), les premiers résultats sont encourageants avec l'association 5FU-CDDP (phase II randomisée [95]).

Au total :

La chimiothérapie palliative est un traitement recommandé chez les sujets en bon état général.

1.4.3.3.2. Chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante

A/ La chimiothérapie néo-adjuvante (tableau 6) :

- L'étude randomisée OE 02 du MRC qui a inclus le plus grand nombre de patients a montré chez 802 patients 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 [95]. Les résultats à 5 ans ont confirmé le bénéfice en survie (23% versus 17%, $p=0,03$) de la chimiothérapie néoadjuvante, aussi bien pour les adénocarcinomes que pour les épidermoïdes [96, 97]
- A l'inverse un autre grand essai, américain [98, 99] ne retrouvait pas d'avantages à la chimiothérapie néoadjuvante
- Une méta-analyse basée sur les données individuelles, publiée sous forme de résumé, regroupant 12 essais et 2284 patients accrédite la notion d'un bénéfice significatif en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante comparativement à la chirurgie seule en terme de survie à 5 ans (+ 4,3% ; $p=0,003$) et de résection R0 ($p =0,03$) [100].
- Une méta-analyse récente [101] sur 24 essais et 4188 patients, confirme le bénéfice modeste de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer de l'œsophage, semblant plus intéressant pour les adénocarcinomes que pour les carcinomes épidermoïdes (HR global 0,87 ; $p<0,005$, HR pour les épidermoïdes 0,92 ; $p=0,18$ et pour les adénocarcinomes HR 0,83 ; $p=0,01$).

Ce traitement, qui n'augmente pas la mortalité post-opératoire, est donc une référence pour les adénocarcinomes comme pour les cancers épidermoïdes de l'œsophage (**niveau de la recommandation : grade A**), même si son efficacité semble, mais non significativement [101], inférieure à celle de la radiochimiothérapie.

B/ La chimiothérapie périopératoire.

La CT périopératoire par 5 FU et cisplatine a démontré un avantage significatif en termes de survie globale en cas d'adénocarcinome du bas oesophage, de la JOG (et de l'estomac) dans l'essai randomisé de phase III FNCLCC-FFCD 9703 [102]. Des résultats voisins ont été obtenus dans l'essai MAGIC avec l'association 5FU-CDDP-doxorubicine dans une population d'adénocarcinomes oeso-gastriques dont seuls 25% touchaient l'œsophage ou la jonction oeso-gastrique [103].

Il peut être considéré comme une référence dans ces indications (**niveau de la recommandation : grade B**).

C/ La chimiothérapie postopératoire (tableau 7) a été étudiée dans l'essai d'Ando et al chez 242 patients [104] : 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). En outre, ces mêmes auteurs ont montré dans un essai randomisé la supériorité du 5FU-CDDP en préopératoire sur le 5FU-cisplatine en post-opératoire [105].

En pratique, 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**).

1.4.3.4. Les traitements endoscopiques

- **A visée curative :**
Les gestes endoscopiques sont réservés aux lésions de 2 à 3 cm de diamètre maximum, non déprimées ou ulcérées, bien ou moyennement différenciées et **sans envahissement ganglionnaire patent**
 - Pour les carcinomes épidermoïdes, le traitement endoscopique est réservé à des cancers superficiels classés m1 ou m2, alors que l'atteinte de la musculaire muqueuse (m3) ou de la sous muqueuse (sm1 à sm3) est une contre-indication au traitement endoscopique seul
 - Pour les adénocarcinomes, le traitement endoscopique peut être proposé pour les lésions m1, m2, m3 voire sm1 [106].

La résection muqueuse est le traitement de choix [107] 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 [108] radiofréquence) et à la curiethérapie à haut débit de dose [109]. Le repérage et le traitement d'éventuels foyers dysplasiques associés sont recommandés, comme la prise en charge des facteurs prédisposants. De même il convient en cas d'adénocarcinome de traiter l'éventuel endobrachyoesophage sous-jacent.

La radiofréquence a été montrée comme intéressante pour éradiquer l'endobrachyoesophage, voire les lésions intramuqueuses [110], avec un faible taux (6%) de sténose séquellaire. Une évaluation comparative nationale non randomisée comparant la radiofréquence à la chirurgie dans cette indication va débuter prochainement, financée par STIC (T Ponchon).

- **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 de réduire la dysphagie, alors que la pose d'une gastrostomie percutanée endoscopique (ou radiologique) assure 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 [111]. 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 2 cm 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 [112]. 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 mise en place 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 [113-116]. 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 [117,118]. La pose de prothèse métallique peut être envisagée avec prudence en cas de tumeur du tiers supérieur ou de l'œsophage cervical [119]

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 telle que la radio-chimiothérapie. Les autres traitements sont moins utilisés : l'électrocoagulation à la sonde bipolaire (Bicap) est utile dans les tumeurs circonscrites notamment de l'œsophage cervical où les prothèses sont contre indiquées ; l'irradiation endocavitaire est aussi efficace qu'une prothèse [120], 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.

- **En cas d'envahissement trachéal la pose d'une prothèse trachéale doit être envisagée avant la prothèse œsophagienne**

1.5. Indications thérapeutiques

1.5.1. Cancers superficiels (in situ ou T1- m1 ou m2)

RÉFÉRENCE

Traitement endoscopique par mucosectomie, si la lésion a un diamètre inférieur à 3 cm (après coloration vitale), non ulcérée, bien ou moyennement différenciée et si son caractère superficiel est affirmé (m1 ou m2 pour un carcinome épidermoïde, m1, m2, m3 et sm1 pour un adénocarcinome). 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 pour un épidermoïde et sm2 ou sm3 pour un adénocarcinome) le risque d'extension ganglionnaire, évalué entre 10% (m3) et 30-40% (sm) impose une oesophagectomie chez les patients opérables ou une radiochimiothérapie chez les patients non opérables (niveau de la recommandation : grade C)

OPTIONS

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

- oesophagectomie
- radiochimiothérapie
- radiothérapie
- curiethérapie à haut débit de dose [109]
- autres techniques de destruction locale (photothérapie, laser, radiofréquence...).

ESSAIS : aucun

1.5.2. Cancers invasifs opérables

1.5.2.1. uT1 N0 (stade IA), uT2 N0 (stade IB)

RÉFÉRENCE : oesophagectomie (essai FFCD 9901 [72])

Avec éventuelle chimiothérapie adjuvante post-opératoire (2 cures de 5FU-Cisplatine), si pN+ et patient en bon état général, demandeur et informé à discuter en RCP car niveau de preuve faible (grade C)

OPTION :

- Radiochimiothérapie exclusive (contre-indication ou refus de la chirurgie) (**niveau de la recommandation : grade A**)

1.5.2.2. uT1 N1, uT2 N1 (stade IIB), et uT3N0 (stade IIA)

PAS DE RÉFÉRENCE

OPTIONS :

- Radiochimiothérapie exclusive (contre-indication ou refus de la chirurgie) (**niveau de la recommandation : grade A**)
- Chimiothérapie puis chirurgie (**niveau de la recommandation : grade A**)
- Radiochimiothérapie puis chirurgie (**niveau de la recommandation : grade A**)
- Chirurgie seule (avis d'expert)

ESSAIS CLINIQUES :

FFCD 0901 de chimiothérapie périopératoire par 5FU-cisplatine-cetuximab dans les adénocarcinomes de l'œsophage, de la JOG et de l'estomac résécables (Coordonnateur : C Mariette)

1.5.2.3. Stades III : T3 N1, T4 N0-N1

RÉFÉRENCES

- **Cancers épidermoïdes :**
 - **Soit** radiochimiothérapie exclusive, type « RTOG 85-01 Herskovic », ou FOLFOX, 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 radiochimiothérapie ou présentant une récurrence loco-régionale opérable après une réponse apparemment complète, une chirurgie de rattrapage est indiquée, dans un centre spécialisé (accord d'experts).
 - **Soit radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie dans un centre expert (niveau de recommandation : grade A [72])**

- **Adénocarcinomes :**
 - **Soit** chirurgie précédée de chimiothérapie : 2 cures de 5FU-cisplatine ou 4 cures de LV5FU2-cisplatine (**niveau de la recommandation : grade A**)
 - **Soit** chirurgie encadrée d'une chimiothérapie périopératoire pour les adénocarcinomes de la JOG (**niveau de la recommandation : grade B**)
 - **Soit** chirurgie précédée de radiochimiothérapie classique ou selon l'association Paclitaxel-Carboplatine–irradiation (41Gy) selon van Hagen (72) pour les patients ayant une tumeur classée au plus T3N1 (**niveau de la recommandation : grade A**)

OPTIONS :

Adénocarcinomes : radio-chimiothérapie 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 radiochimiothérapie ou présentant une récurrence loco-régionale opérable après une réponse apparemment complète, une chirurgie de rattrapage doit être envisagée, si possible dans un centre spécialisé (accord d'experts).

ESSAIS CLINIQUES :

- **FFCD 0901 de chimiothérapie périopératoire par 5FU-cisplatine-cetuximab dans les adénocarcinomes de l'œsophage, de la JOG et de l'estomac résécables (coordonnateur C Mariette)**
- **SAKK75/08 Essai suisse de phase III comparant une séquence docetaxel-cisplatine puis radiochimiothérapie puis chirurgie avec ou sans cetuximab (coordonnateur T Ruhstaller/ France L Bedenne)**

1.5.2.4. Cancers de l'œsophage cervical

PAS DE RÉFÉRENCE

Une radiochimiothérapie concomitante est généralement proposée en première intention, surtout lorsqu'une pharyngolaryngectomie totale serait nécessaire. La résection est proposée dans un centre expert 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

RÉFÉRENCE

Radio-chimiothérapie exclusive (**niveau de la recommandation : grade A**) :

RT 50 Gy en 5 semaines (2 Gy/fr, 25 fr) avec chimiothérapie :

- **soit schéma "HERSKOVIC"** 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 [50] ou aux semaines 1,5, 9,12, du fait de la toxicité hématologique observée dans l'essai RTOG 85-01 [54]

- **soit FOLFOX 4** [86]

OPTIONS

- Schéma LV5FU2-CDDP en remplacement du FU-P classique
- Radiothérapie seule (si contre-indication à la chimiothérapie)

ESSAI CLINIQUE

Essai de phase II Concorde (Coordonnateur G Créhange) : dans les cancers de l'œsophage non opérés, escalade de doses de radiothérapie : randomisation FOLFOX 4, 6 cycles, 40 Gy, boost 10 Gy vs idem mais boost 26 Gy.

1.5.3.2. Avec envahissement trachéo-bronchique muqueux, sans fistule

PAS DE RÉFÉRENCE

OPTIONS

- chimiothérapie première, suivie de radio-chimiothérapie surtout 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 oesophagienne ou trachéo-bronchique (accord d'experts).

1.5.3.3. 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), avec 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. État général conservé (OMS 0,1 ou 2)

PAS DE RÉFÉRENCE

OPTIONS (accord d'experts)

- **Dysphagie importante :**
 - chimiothérapie et traitement endoscopique de la dysphagie ; en cas d'amélioration durable discuter une irradiation
 - traitement endoscopique de la dysphagie
- **Dysphagie absente ou peu importante :**
 - chimiothérapie, plus ou moins associée à la radiothérapie ; si la dysphagie s'aggrave, traitement symptomatique

L'intérêt de la chimiothérapie en termes de survie par rapport aux soins palliatifs exclusifs n'est pas validé 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, le LV5FU2-cisplatine, le FOLFOX ou des schémas à base de taxane. 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 : FUFol-gemcitabine, mitomycine C-CPT11, navelbine, et en deuxième ligne : LV5FU2-CPT11.

ESSAI CLINIQUE

Essai de phase II E-Dis (Coordonnateur A Adenis) : dans les carcinomes épidermoïdes métastatiques, après une chimiothérapie d'induction de 8 semaines, en cas de non progression, randomisation entre poursuite de la chimiothérapie jusqu'à progression versus soins de support.

1.5.4.2. Etat général altéré (OMS 3 ou 4)

RÉFÉRENCE

Traitement endoscopique de la dysphagie et soins palliatifs (accord professionnel)

1.6. Surveillance

1.6.1. Après 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 à la recherche d'une lésion métachrone et fibroscopie digestive à 2 ans. Pas de fibroscopie bronchique systématique
- En cas de radiochimiothérapie exclusive 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 mêmes modalités qu'après chirurgie
- TEP pour confirmer une image douteuse sur les imageries précédentes
- Scintigraphie osseuse, imagerie cérébrale en fonction des signes cliniques d'appel
- Une aide au sevrage d'alcool et de tabac doit être proposée
- Un soutien psychologique en cours et au décours du traitement doivent être proposés.

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

OPTIONS

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 :
 - oesophagectomie de rattrapage dans un centre expert
 - traitement endoscopique de la dysphagie, endocuriethérapie, chimiothérapie

1.7.2. Récidives métastatiques

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

OPTIONS (accords d'experts)

- chimiothérapie recommandée : le nombre de lignes de chimiothérapie ne peut être défini et dépend de l'état général, de la volonté du patient et des possibilités raisonnables de réponse. Ces décisions sont du ressort des RCP
- traitement symptomatique.

ESSAI CLINIQUE

Essai de phase II E-Dis (Coordonnateur A Adenis) : dans les carcinomes épidermoïdes métastatiques, après une chimiothérapie d'induction de 8 semaines, en cas de non progression, randomisation entre poursuite de la chimiothérapie jusqu'à progression versus soins de support.

1.7.2.2. État général altéré (OMS 3 ou 4)

RÉFÉRENCE : Traitement symptomatique.

Coordonnateur : G. Lledo

GROUPE DE TRAVAIL : Christophe Mariette (CHU Lille), G. Lledo (Lyon), JL Raoul (Marseille), Philippe Maingon (CLCC GF Leclerc Dijon), Laetitia Dahan et Jean-François Seitz (AP-H Marseille- La Timone), Bruno Landi (Paris, HEGP) Jean-Pierre Triboulet (CHU Lille), René Lambert (Lyon), T. Conroy (Nancy) et JF. Bosset

1.8. Protocoles de chimiothérapie

- **5FU continu – Cisplatine [80]**

5FU continu : 800 à 1 000 mg/m ² /24 heures J1-J4 ou J5 Cisplatine : 75 à 100 mg/m ² J1 ou J2 (ou fractionné sur 5 jours). Cycles tous les 21 à 28 jours.

- **FOLFOX 4 ou FOLFOX 4 simplifié**

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique à J1 + LV5FU2 (ou LV5FU2 simplifié). Traitement reproduit tous les 14 jours.

- **LV5FU2 – Cisplatine [82,83]**

Cisplatine 50 mg/m² 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 2 heures

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

Acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml de G5 % à J1

Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G5 % à J1
5FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable
A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1

- Traitement reproduit tous les 14 jours.
- Navelbine +/- Cisplatine [87], dans les carcinomes épidermoïdes

vinorelbine 25 mg/m² J1 et J8 plus cisplatine 80 mg/m² à J1, toutes les 3 semaines.

- FOLFIRI, en 2ème ligne après échec de 5FU-sel de platine, chez des patients en bon état général, demandeurs et informés, notamment dans les adénocarcinomes [94].
Irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique à J1.

+ LV5FU2 simplifié

Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 %
Rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 %
Puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur portable.
Traitement reproduit tous les 14 jours.

- Schéma à base de taxane (138)
cisplatine 75 mg/m² et docetaxel 75 mg/m² à J1 et J22

1.8.1. Annexe 1bis : Classification échoendoscopique

Classification us T N M pour les cancers de l'oesophage, d'après TIO et al. [23]

Il s'agit de la classification de référence pour toute tumeur franchissable accessible à l'écho-endoscopie

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 péritumoraux : 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).

1.8.2. Classification ctTNM pour les cancers de l'oesophage thoracique (d'après WURTZ et al, modifié par BOSSET et al. [24])

Cette classification est très utile pour le staging des tumeurs non franchissable et métastatique

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 médiastinales
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)

1.8.3. Tableau 1 : Survie après exérèse curative des cancers de l'œsophage (d'après Enzinger PC et Mayer RJ [121])

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%
	T4 N0-1 M	
IV	M1a	<5%
	M1b	<1%

1.8.4. Tableau 2 : Phases III évaluant la RTCT exclusive dans les cancers de l'œsophage.

Auteur, Année	Nombre de patients	Protocole de Traitement	Médiane de survie en mois	Survie à 5 ans (%)	p
Araujo, 1991 [122]	59	50 Gy/5FU-MMC-Bléomycine	-	16	NS
		Vs 50Gy	-	6	
Herskovic, 1992 [50, 51]	121	50 Gy/5FU-CDDP	14,1	26	<0,001
		Vs 64Gy	9,3	0	
Smith, 1990 [123]	118	40 Gy/5FU-MMC	14,8	9	0,03
		Vs 40Gy	9,2	7	
Slabber, 1998 [124]	70	40Gy/5FU-CDDP	5,7	3 (2 ans)	NS
		Vs 40Gy	4,8	3 (2ans)	

5FU : 5 Fluorouracil

CDDP : Cisplatine

MMC : Mitomycine

Gy: Grays

1.8.5. Tableau 3: Phase III randomisées évaluant différentes modalités de radiochimiothérapie

Auteur, Année	Nombre de patients	Protocole de Radiothérapie	Contrôle local	Survie sans rechute locale à 2 ans (%)	Survie à 2 ans
Seitz, 2000 [52]	202	2x20 Gy + 5FU-CDDP	29%	nd	36
		50 Gy + 5FU-CDDP	58% (p = 0,001)	nd	25 (p = 0,025)
Crehange, 2007 [53]	446	2x20 Gy + 5FU-CDDP (n = 285)	17% de rechute	56%	30%
		46 Gy + 5FU-CDDP (n = 161)	36% de rechute (p = 0,002)	76%	37% (p = 0,25)
Minsky, 2002 [53]	236	50,4 Gy + 5FU-CDDP	52% de rechute	nd	40%
		64,8 Gy + 5FU-CDDP	56% de rechute (NS)	nd	31% (NS)
Conroy 2012	267	50 Gy + Folfox (n=134)			45.2%
		50Gy + 5 FU-CDDP (n=133)			36% NS

5FU : 5 Fluorouracil

CDDP : Cisplatine

Gy: Grays

1.8.6. Tableau 4: Phases III randomisées évaluant la radio-chimiothérapie préopératoire

Auteur, Année	Nombre de patients (nb ADK)	Traitement	Médiane de survie (mois)	Survie à 3 ans (%)	p
Le Prise, 1994 [61]	86 (0)	2x5FU-CDDP + 20Gy puis Chir	11	19	NS
		Chirurgie seule	11	14	
Apinop, 1994 [62]	69 (0)	2x5FU-CDDP + 40Gy puis Chir	9,7	24	NS
		Chirurgie seule	7,4	10	
Walsh, 1996 [59]	113 (113)	2x5FU-CDDP + 40Gy puis Chir	16	32	0,01
		Chirurgie seule	11	6	
Bosset, 1997 [24]	297 (0)	2xCDDP + 37Gy puis Chir	18,6	25	NS
		Chirurgie seule	18,6	25 (à 5 ans)	
Urba, 2001 [60]	100 (75)	5FU-CDDP-V+ 45Gy puis Chir	16,9	30	NS
		Chirurgie seule	17,9	16	
Burmeister, 2005 [65]	256 (158)	1x5FU-CDDP + 35Gy puis Chir	21,7	33	NS
		Chirurgie seule	18,5	28	
Lee, 2004 [66]	102 (0)	2x5FU-CDDP + 45Gy puis Chir	28,2	55	NS
		Chirurgie seule	27,3	57 (à 2 ans)	
van Hagen 2012 [72]	363 (269)	Paclitaxel-CBDCA + 41Gy puis Chir	49	nd	0,003
		Chirurgie seule	26		
Mariette, 2010 [73]	195 (58)	2x5FU-CDDP + 45Gy puis Chir	31,8	49	NS
		Chirurgie seule	44,5	55	

5FU : 5 Fluorouracil

CDDP : Cisplatine

Gy: Grays

V: Vinblastine

Chir: chirurgie
 CBDCA : Carboplatine

1.8.7. Tableau 5: Phases III randomisées comparant la radio-chimiothérapie préopératoire et la radiochimiothérapie exclusive

Auteur, Année	Nombre de patients (nb ADK)	Traitement	Médiane de survie (mois)	Survie à 3 ans (%)	Mortalité a 3 mois en % (p)
Bedenne, 2007 [55]	444 dont 259 randomisés (48)	4x5FU-CDDP + 50Gy	19,3	40	0,8
		2x5FU-CDDP + 50Gy puis Chir	17,7	34 (p = 0,44)	9,3 (0,002)
Stahl, 2005 [56]	172 (0)	5FU-CDDP- Etoposide + 60Gy	16,4	35	3,5
		5FU-CDDP- Etoposide + 40Gy puis Chir	14,9 (p = 0,02)*	39 (p = 0,007)*	12,8 0,03)

*p = log rank d'équivalence

5FU : 5 Fluorouracil

CDDP : Cisplatine

Gy: Grays

Chir: chirurgie

1.8.8. Tableau 6: Phases III randomisées évaluant la chimiothérapie préopératoire

Auteur, Année	Nombre de patients	Traitement	Médiane de survie (mois)	p
Kelsen, 1998, 2007 [97,98]	467	3x5FU-CDDP puis Chir	14,9	NS
		Chirurgie seule	16,1	
Law, 1997 [125]	147	2x5FU-CDDP puis Chir	16,8	NS
		Chirurgie seule	13	
Kok, 1997 [126]	160	2xVP16-CDDP puis Chir	18,5	0,0002
		Chirurgie seule	11	
MRC, 2002, 2009 [96, 97]	802	2x5FU-CDDP puis Chir	17,4	0,002
		Chirurgie seule	13,4	

5FU : 5 Fluorouracil

CDDP : Cisplatine

Chir: chirurgie

1.8.9. Tableau 7: Phases III randomisées évaluant la chimiothérapie postopératoire

Auteur, Année	Nombre de patients	Traitement	Médiane de survie (mois)	p
Pouliquen, 1996 [127]	83	8x5FU-CDDP puis Chir	13	NS
		Chirurgie seule	14	
Ando, 1997 [128]	205	2xVDS-CDDP puis Chir	56	NS
		Chirurgie seule	48	
Ando, 2003 [104]	160	2x5FU-CDDP puis Chir	96	NS
		Chirurgie seule	54	

5FU : 5 Fluorouracil

CDDP : Cisplatine

Chir: chirurgie

1.8.10. Tableau 8: Phase II évaluant les combinaisons de cisplatine chez les patients métastatiques

Auteur, Année	Nombre de patients	Traitement	Réponse (%)	Survie globale (mois)
Ilson, 1999 [89]	35	CDDP + CPT11	57	14,6
Ajani, 2002 [90]	38	CDDP + CPT11	58	9
Kroep, 2004 [88]	36	CDDP + Gemcitabine	41	9,8
Conroy, 2002 [87]	71	CDDP + Vinorelbine	33	6,8
Ilson, 2000 [91]	38	CDDP + Paclitaxel	44	6,9
Ilson, 1998 [92]	61	CDDP + 5FU + Paclitaxel	48	10,8
Lokich, 1999 [93]	25	CDDP + VP16 + Paclitaxel	100	12,5

5FU : 5 Fluorouracil

CDDP : Cisplatine

CPT11 : Irinotecan

VP16 : Etoposide

RÉFÉRENCES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. IARC Lyon; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Paris Workshop on Columnar Metaplasia in the Esophagus and the Esophagogastric Junction, Paris, France,. *Endoscopy*. 2005 Sep;37:879-920.
3. Lambert R, Hainaut P. Esophageal cancer: cases and causes (part I)..*Endoscopy*. 2007 ;39:550-5.
4. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus.*Gut*. 2008 ;57:173-80.
5. Kendall BJ, Macdonald GA, Hayward NK, Prins JB, Brown I, Walker N, et al. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008;57:448-54
6. 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.
7. 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.
8. Bouvier AM, Binquet C, Gagnaire A, Jouve JL, Faivre J, Bedenne L. Management and prognosis of esophageal cancers: has progress been made? *Eur J Cancer* 2006;42 :228-33.
9. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW et al; EUROCARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol*. 200;8:773-83.
10. Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010 20;28:1566-72.
11. Mariette C, Piessen G, Lamblin A, Mirabel X, Adenis A, Triboulet JP. Impact of preoperative radiochemotherapy on postoperative course and survival in patients with locally advanced squamous cell oesophageal carcinoma. *Br J Surg*. 2006;93:1077-83.
12. Jennings NA, Griffin SM, Lamb PJ, Preston S, Richardson D, Karat D et al. Prospective study of bone scintigraphy as a staging investigation for oesophageal carcinoma. *Br J Surg*. 2008;95:840-4.
13. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruim J, Sloof GW, Van Landschot JJB et al. Systematic review of the staging performance of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3805-12.
14. van Westreenen HL, Westerterp M, Sloof GW, Groen H, Bossuyt PM, Jager PL et al. Limited additional value of positron emission tomography in staging oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2007;94:1515-20.
15. 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 :454-62.
16. 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.
17. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON phase II trial..*Lancet Oncol*. 2007;8:797-805.

18. Vallböhmer D, Hölscher AH, Dietlein M, Bollschweiler E, Baldus SE, Mönig SP et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg.* 2009;250:888-94.
19. van Heijl M, Omloo JM, van Berge Henegouwen MI, Hoekstra OS, Boellaard R, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating early response during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with potentially curable esophageal cancer. *Ann Surg.* 2011;253:56-63.
20. Piessen G, Petyt G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoaradiation in esophageal cancer. *Ann surg* 2012 (in press).
21. Monjazebe AM, Riedlinger G, Aklilu M, Geisinger KR, Mishra G, Isom S et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol.* 2010; 1;28:4714-21.
22. 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 oesophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1073-9.
23. Tio TL, Coene PP, Den Hartog Jager FCA, Tytgat GNJ. Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. *Hepato-gastroenterol* 1990;37:376-81.
24. 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.
25. Wurtz A, Chastenot P. Carcinome épidermoïde de l'œsophage thoracique : quelle classification tomodensitométrique ? *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:921-5.
26. Slim K, Martin G. Adoption in France of a surgical safety checklist]. *J Chir.* 2009;146:233-5.
27. Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP. 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.* 2008;247:365-71.
28. AJCC cancer staging manual 2010, 7th ed. Ed Springer.
29. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc* 2003, 58, N° 6 (Suppl)
30. Mariette C. Is there a place for esogastric cancer surgery in cirrhotic patients? *Ann Surg Oncol.* 2008;15:680-2.
31. 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.
32. Mariette C, Triboulet JP. Should resectable esophageal cancer be resected? *Ann Surg Oncol.* 2006;13:447-9.
33. Mariette C, Triboulet JP. Traitement du cancer de l'oesophage. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 9-205-A-30 (2004): p1-13.
34. Slim K, Martin G. [Adoption in France of a surgical safety checklist]. *J Chir.* 2009;146:233-5.
35. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Van Lanschot JJ, Hölscher A, Law S et al. 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.* 2008;248:979-85.
36. Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, Port JL, Paul S, Lee PC et al. Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer. *Ann Surg.* 2008;248:221-6.

37. Tessier W, Piessen G, Briez N, Boschetto A, Sergent G, Mariette C. Percutaneous radiological gastrostomy in esophageal cancer patients: a feasible and safe access for nutritional support during multimodal therapy. *Surg Endosc* 2012 (in press)
38. Margolis M, Alexander P, Trachiotis GD, Gharagozloo F, Lipman T. Percutaneous endoscopic gastrostomy before multimodality therapy in patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1694-7; discussion 1697-8.
39. Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in Esophageal and Gastric Cancer Patients: What is the Role for Nutrition Support in your Daily Practice? *Ann Surg Oncol.* 2012 Feb 10.
40. 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.
41. Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol.* 2007;8:545-53.
42. Biere SS, Maas KW, Bonavina L, Garcia JR, van Berge Henegouwen MI, Rosman C et al. Traditional invasive vs. minimally invasive esophagectomy: a multi-center, randomized trial (TIME-trial). *BMC Surg.* 2011;12;11:2.
43. Briez N, Piessen G, Bonnetain F, Brigand C, Carrere N, Collet D et al. Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial - the MIRO trial. *BMC Cancer.* 2011;23;11:310.
44. Wouters MW, Karim-Kos HE, le Cessie S, Wijnhoven BP, Stassen LP, Steup WH et al. Centralization of esophageal cancer surgery: does it improve clinical outcome?, *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1789-98.
45. Mariette C, Piessen G, Balon JM, Van Seuningem I, Triboulet JP. Surgery alone in the curative treatment of localised oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:869-76.
46. Branagan G, Davies N. Early impact of centralization of esophageal cancer surgery services. *Br J Surg* 2004;91:1630-2.
47. 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.
48. Djärv T, Blazeby JM, Lagergren P. Predictors of postoperative quality of life after esophagectomy for cancer. *J Clin Oncol.* 2009 20;27:1963-8.
49. Bonnetain F, Bouché O, Michel P, Mariette C, Conroy T, Pezet D et al. A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2006;17:827-34.
50. 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.
51. 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.
52. 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 - FFCD 9305). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:270a.
53. Créhange G, Maingon P, Peignaux K, N'Guyen TD, Mirabel X, Marchal C et al. FFCD 9102. Phase III trial of protracted compared with split course chemoradiation for esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4895-901
54. 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.

55. 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 (FFCD 9102). *J Clin Oncol* 2007;25:1160-8
56. 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.
57. 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.
58. 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
59. 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.
60. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:283-5.
61. 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.
62. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterol* 1994;41:391-3.
63. 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.
64. 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.
65. Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI 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.
66. 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 respectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:947-54.
67. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahie DL, Venturi A et al. Preoperative radiochemotherapy for oesophageal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-30
68. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcbberg J, Simes J. Survival benefit from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226-34
69. Jin HL, Zhu H, Ling TS, Zhang HJ, Shi RH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009;21;15:5983-91.
70. Thirion PG, Maillard E, Pignon J, on behalf of the Metaanalysis of chemoradiotherapy in oesophagus cancer collaborative group. Individual patient databased meta-analysis assessing the effect of preoperative chemoradiotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:S71-2.
71. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcbberg JR, Simes RJ, Barbour A, GebSKI V; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12:681-92.

72. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Hagen et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012 ; 366 : 2074-84.
73. Mariette C, Seitz JF, Maillard E, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2010;28(15s). Suppl;abstr 4005.
74. Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, Tang LH, Ilson DH, Minsky BI et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2009;249:764-7.
75. Lightdale CJ, Kulkarni KG. Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;10;23:4483-9. Review.
76. Monjazebe AM, Riedlinger G, Aklilu M, Geisinger KR, Mishra G, Isom S et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol.* 2010;1;28:4714-21.
77. 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
78. Piessen G, Briez N, Triboulet JP, Mariette C. Patients with locally advanced esophageal carcinoma nonresponder to radiochemotherapy: who will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2036-44.
79. Dresner SM, Griffin SM. Pattern of recurrence following radical esophagectomy with two-field lymphadenectomy. *Br J Surg* 2000; 87: 1426-33.
80. 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
81. Bleiberg H, Conroy T, Paillot 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.
82. 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.
83. 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.
84. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. *N Engl J Med.* 2008;3;358:36-46.
85. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al. 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.* 2008;20;26:1435-42
86. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer (EC): Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA4003)
87. 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.

88. 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.
89. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, Huang Y, Komblith A, Gollub M, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3270-5.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2009;20:1667-73.
96. 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.
97. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5062-7.
98. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*. 1998;31;339:1979-84.
99. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG et al. Long term results of RTOG trial8911 (USA intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3719-25
100. Thirion PG, Michiels S, Le Maître A, Tierney J, on behalf of the Metaanalysis of chemotherapy in oesophagus cancer collaborative group. Individual patient data-based meta-analysis assessing preoperative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:abstr 4512.
101. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcborg JR, Simes RJ, Barbour A et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12:681-92.
102. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;1;29:1715-21.
103. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;6;355:11-20.
104. 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.
105. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*. 2012;19:68-74.
 106. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol*. 2011;12:296-305.
 107. 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.
 108. Sibille A, Lambert R, Souquet JC, Sabben G, Descos F. Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology* 1995;108:337-44.
 109. 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.
 110. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009;28;360:2277-88.
 111. Dahan L, Ries P, Laugier R, Seitz JF. Traitement endoscopique palliatif du cancer de l'oesophage. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:253-61.
 112. 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.
 113. 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.
 114. 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.
 115. 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.
 116. 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.
 117. 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 Throc Surg* 2001;71:1797-802.
 118. Lecleire S, Di Fiore F, Antonietti M, Ducrotté P, Paillot B, Michel P, et al. Les prothèses oesophagiennes métalliques expansives dans le traitement palliatif du cancer de l'oesophage : 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)
 119. Profili S, Meloni GB, Feo CF, Pischedda A, Bozzo C, Ginesu GC et al. Self-expandable metal stents in the management of cervical esophagus and/or hypopharyngeal strictures. *Clin Radiol* 2002;57:1028-33
 120. 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.
 121. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-52.

122. Araújo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimtchuk MJ, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer*. 1991;1;67:2258-61.
123. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO Jr, Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J, et al. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;1;42:269-76.
124. Slabber CF, Nel JS, Schoeman L, Burger W, Falkson G, Falkson CI. A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol*. 1998;21:462-5.
125. Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:210-7.
126. Kok TC, Van Lanschot J, Siersema PD, Van Overhagen H, Tilanus HW. Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: final report of a phase III multicenter randomized controlled study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:277a (abstr)
127. Pouliquen X, Levard H, Hay JM, McGee K, Fingerhut A, Langlois-Zantin O. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. *French Associations for Surgical Research. Ann Surg*. 1996;223:127-33.
128. Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, Isono K, Watanabe H, Ide H et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:205-9.
129. Di Fiore F, Leclaire S, Pop D et al. 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 Gastroenterology* 2007;102:255-63.
130. Jouve JL, Michel P, Mariette C, Bonnetain F, Bouche O, Conroy T, Pezet D, Burtin P, Segol P, Bedenne L. Outcome of the nonrandomized patients in the FFCD 9102 trial: chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 2008;26:226s
131. Meunier B, Raoul JL, Le Prise E, Lakehal M, Launois B. Salvage esophagectomy after unsuccessful curative radiochemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *Dig Surg* 1998; 15: 224-6
132. D'Journo XB, Michelet P, Dahan L, Doddli C, Seitz JF, Guidicelli R, et al. Indications and outcome of salvage surgery for esophageal cancer. *Eur J Cardio Thor Surg* 2008; 33: 1117-1123
133. Nakamura T, Hayashi K, Ota M, Eguchi R, Ide H, Takasaki K, et al. Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer. *Am J Surg* 2004; 188: 261-6
134. Tomimaru Y, Yano M, Takachi K, Miyashiro I, Ishihara R, Nishiyama K, et al. Factors affecting the prognosis of patients with esophageal cancer undergoing salvage surgery after definitive chemoradiotherapy. *J Surg Oncol* 2006; 93: 422-8
135. Swisher S, Wynn P, Putnam J, Mosheim M, Correa A, Komaki R, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Card Surg* 2002; 123: 175-83
136. Tachimori Y, Kanamori N, Uemura N, Hokamura N, Igaki H, Kato H. Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:49-54
137. Oki E, Morita M, Kakeji Y, Ikebe M, Sadanaga N, Egasira A, et al. Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2007; 20: 301-4

138. Ruhstaller T, Widmer L, Schuller JC, Roth A, Hess V, Mingrone W, von Moos R, Borner M, Pestalozzi BC, Balmermajno S, Köberle D, Terraciano L, Schnider A, Bodis S, Popescu R; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Multicenter phase II trial of preoperative induction chemotherapy followed by chemoradiation with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma (SAKK 75/02). *Ann Oncol.* 2009 Sep;20(9):1522-8.