



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Chimioradiothérapie des cancers de l'œsophage : revue critique de la littérature[☆]



Chemoradiation for oesophageal cancer: A critical review of the literature

E. Blais^{a,*}, V. Vendrely^b, P. Sargos^c, G. Créhange^d, F. Huguet^e, P. Maingon^a, J.-M. Simon^a, R. Bourdais^a, M. Ozsahin^f, J. Bourhis^f, K. Clément-Colmou^g, B. Belghith^a, M.-A. Proudhom Briois^h, O. Gilliot^h, J.-P. Dujols^h, A. Peyras^h, C. Dupin^b, F.-G. Riet^a, C.-H. Canova^a, A. Huertasⁱ, I. Troussier^j

^a Service de radiothérapie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Service de radiothérapie, CHU de Bordeaux-Haut Lévêque, avenue du Haut-Lévêque, 33600 Pessac, France

^c Service de radiothérapie, institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France

^d Service de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21000 Dijon, France

^e Service de radiothérapie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^f Service de radio-oncologie, CHUV, rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Suisse

^g Service de radiothérapie, institut de cancérologie de l'Ouest (ICO) centre René-Gauducheau, boulevard Professeur-Jacques-Monod, 44800 Saint-Herblain, France

^h Service de radiothérapie, groupe de radiothérapie et d'oncologie des Pyrénées, 49, rue Aristide-Briand, 64000 Pau, France

ⁱ Service de radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

^j Service de radio-oncologie, hôpitaux universitaires de Genève, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève, Suisse

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 9 avril 2018

Reçu sous la forme révisée le 14 mai 2018

Accepté le 16 mai 2018

Mots clés :

Cancer de l'œsophage
 Traitement néoadjuvant
 Radiothérapie
 Chimioradiothérapie
 Radiochimiothérapie
 Chimiothérapie

RÉSUMÉ

Les cancers de l'œsophage localement évolutifs relèvent d'une prise en charge pluridisciplinaire où la chimioradiothérapie occupe une place essentielle. La chimioradiothérapie néoadjuvante permet d'améliorer les taux de contrôle locorégional et de survie globale des cancers de l'œsophage localement évolutés opérés. La chimioradiothérapie exclusive a également une place pour les lésions non résécables et/ou pour les patients non opérables et est considérée comme une alternative à la chirurgie dans la prise en charge initiale des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage localement évolutés. La chimiothérapie associée consiste en une combinaison de sels de platine (cisplatine ou oxaliplatine) et de 5-fluoro-uracile le plus souvent, ou de carboplatine et de paclitaxel hebdomadaire selon le protocole CROSS en situation néoadjuvante. Les doses varient de 41,4 Gy (protocole CROSS) à 45 Gy en situation néoadjuvante. En traitement exclusif, une dose de 50 à 50,4 Gy est préconisée selon les recommandations françaises et américaines. Les volumes cibles tiennent compte des particularités anatomiques de l'œsophage et de son drainage lymphatique. Ainsi, une irradiation ganglionnaire prophylactique intéresse classiquement les aires ganglionnaires présentant un risque d'envasissement de plus de 15 % à 20 %. L'utilisation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité représente une approche prometteuse susceptible de diminuer la toxicité dans les organes à risque adjacents. Cet article décrit, à partir d'une revue critique de la littérature, la place de la chimioradiothérapie dans la stratégie thérapeutique, les volumes anatomiques d'intérêt, les doses de prescription, les contraintes de doses dans les organes à risque et les techniques de radiothérapie adaptées.

© 2018 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[☆] Cet article a fait l'objet d'une présentation lors du congrès de la SFRO pour le prix Lucien-Mallet 2016.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eivind.blais@gmail.com (E. Blais).

A B S T R A C T

Keywords:
Oesophageal cancer
Neoadjuvant therapy
Radiotherapy
Radiochemotherapy
Chemoradiation

Locally advanced oesophageal cancer treatment requires a multidisciplinary approach with the combination of chemotherapy and radiotherapy for preoperative and definitive strategy. Preoperative chemoradiation improves the locoregional control and overall survival after surgery for locally advanced oesophageal cancer. Definitive chemoradiation can also be proposed for non-resectable tumours or medically inoperable patients. Besides, definitive chemoradiation is considered as an alternative option to surgery for locally advanced squamous cell carcinomas. Chemotherapy regimen associated to radiotherapy consists of a combination of platinum derived drugs (cisplatin or oxaliplatin) and 5-fluorouracil or a weekly scheme combination of carboplatin and paclitaxel according to CROSS protocol in a neoadjuvant strategy. Radiation doses vary from 41.4 Gy to 45 Gy for a preoperative strategy or 50 to 50.4 Gy for a definitive treatment. The high risk of lymphatic spread due to anatomical features could justify the use of an elective nodal irradiation when the estimated risk of microscopic involvement is higher than 15% to 20%. An appropriate delineation of the gross tumour volume requires an exhaustive and up-to-date evaluation of the disease. Intensity-modulated radiation therapy represents a promising approach to spare organs-at-risk. This critical review of the literature underlines the roles of radiotherapy for locally advanced oesophageal cancers and describes doses, volumes of treatment, technical aspects and dose constraints to organs-at-risk.

© 2018 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

1.1. Épidémiologie

En France, le cancer de l'œsophage touche chaque année environ 4700 personnes (données de 2012). L'incidence mondiale était estimée à 480 000 cas par an en 2008, avec une nette prédominance masculine (400 000 cas chez l'homme et 80 000 cas chez la femme) [1]. Deux types histologiques prédominent nettement : le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome, dont l'incidence est en nette augmentation dans les pays développés [2,3]. Le carcinome épidermoïde est favorisé par la consommation d'alcool et de tabac. L'adénocarcinome concerne habituellement le bas œsophage et se développe sur une métaplasie glandulaire favorisée par le reflux gastro-œsophagien, l'excès pondéral et la sédentarité [4]. Le pronostic global de ces cancers demeure défavorable avec une probabilité de survie à 5 ans estimée à 13,9 % dans l'étude Eurocare-5 [5].

1.2. Bilan préthérapeutique

Un bilan préthérapeutique exhaustif et récent (datant de moins d'un mois) permet de décider de la prise en charge thérapeutique optimale en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il permet une évaluation de l'extension locorégionale, de celle à distance et du terrain : recherche des cancers épidémiologiquement liés, évaluation de l'état général (stade selon l'Organisation mondiale de la santé [OMS] et score de l'American Society of Anesthesiologists [ASA]), des maladies associées respiratoires (épreuves fonctionnelles respiratoires, gazométrie) et cardiovasculaires, des fonctions hépatiques et rénales, d'une neuropathie alcoolique afin de ne pas méconnaître des contre-indications à la chirurgie ou à la chimiothérapie [6].

L'endoscopie œsogastrique avec biopsies multiples permet d'affirmer le diagnostic. La recherche d'une surexpression de l'*Human epidermal growth factor receptor 2* (HER 2) est réalisée en cas d'adénocarcinome métastatique. L'examen clinique complet évaluera notamment les aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires. Une évaluation de l'état nutritionnel (concentrations de protides, albumine, préalbumine, indice de masse corporelle et indice nutritionnel de Buzby, pourcentage et cinétique de la perte de poids) est indispensable, la dénutrition étant un facteur pronostique défavorable en cours de chimioradiothérapie [7].

Tableau 1

Intérêt des différents examens réalisés dans le cadre du bilan d'extension initial pour la prise en charge d'un cancer de l'œsophage.

	Bilan d'extension locorégionale	Bilan d'extension à distance
Échoendoscopie œsophagienn ^a	+++	-
Scanographie thoraco-abdominopelvienne injectée	+	++
TEP-scanographie	++	+++
Transit œsophagien baryté	(+)	-

TEP : tomographie par émission de positons.

^a L'échoendoscopie œsophagienn explore uniquement les aires ganglionnaires cervicothoraciques suivantes : (1R), (1L), (2R), 2L, 4L, (5), 7, 8, et 9.

Le bilan d'extension initial comporte une scanographie thoraco-abdominopelvienne avec injection de produit de contraste iodé, en l'absence de contre-indication, afin d'évaluer l'épaississement de la paroi œsophagienn et de rechercher des adénopathies locorégionales et des métastases à distance (Tableau 1). L'échoendoscopie avec ou sans biopsie des ganglions suspects est l'examen le plus performant pour rechercher des adénopathies locorégionales ; elle est réalisée systématiquement, sauf si la tumeur est infranchissable ou si une lésion métastatique est connue. La tomographie par émission de positons (TEP)-scanographie au (¹⁸F)-fluorodésoxyglucose (FDG) est recommandée dans le bilan initial : elle permet de compléter le bilan d'extension locorégional et à distance (recherche de métastases), de rechercher un critère de non résécabilité, mais aussi d'aider à la délinéation des volumes cibles d'intérêt, d'autant plus si elle est réalisée en position de traitement. La TEP au FDG a une meilleure sensibilité que la scanographie. Une fibroscopie trachéobronchique est proposée pour les lésions des tiers supérieur et moyen de l'œsophage, ainsi que pour tous les carcinomes épidermoïdes afin de rechercher une tumeur bronchique synchrone susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique. De même, un examen ORL avec nasofibroscopie souple peut être réalisé dans la même optique [8,9]. Une consultation d'aide au sevrage tabagique et éthylique doit, le cas échéant, être proposée avant la prise en charge thérapeutique.

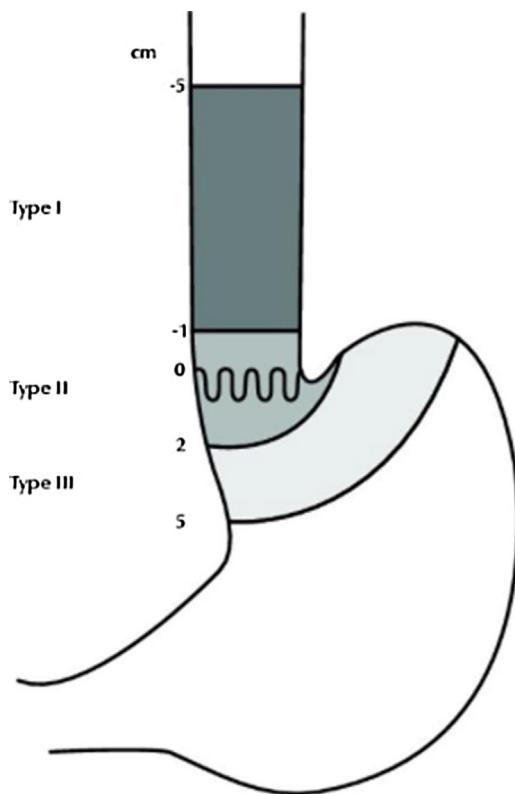


Fig. 1. Classification des cancers du cardia selon Siewert et Stein [10]. Le type est défini en fonction de la distance entre le centre de la tumeur et la ligne Z (-5 à -1 cm : type I, -1 à +2 cm : type II, +2 à +5 cm : type III).

2. Classifications

2.1. Localisation

La localisation tumorale influence la prise en charge thérapeutique et la définition des volumes d'irradiation ganglionnaire. Elle est définie par le rebord supérieur de la lésion tumorale et non par l'épicentre de celle-ci. L'œsophage est divisé en œsophage cervical et œsophage thoracique (lui-même divisé en trois) et se poursuit en bas par la jonction œsogastrique. L'œsophage cervical s'étend du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'ouverture supérieure du thorax, située à environ 19 cm des arcades dentaires. Le tiers supérieur de l'œsophage thoracique s'étend de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale, vers 24 cm des arcades dentaires. Le tiers moyen de l'œsophage thoracique débute sous la bifurcation trachéale et s'étend habituellement de 24 à 32 cm des arcades dentaires. Le tiers inférieur, incluant l'œsophage abdominal, s'étend de 32 à 40 cm des arcades dentaires. La jonction œsogastrique fait l'objet d'une classification spécifique, celle de Siewert et Stein (Fig. 1) [10].

2.2. Classifications préthérapeutiques

La classification préthérapeutique de référence est l'échoendoscopique (Tableau 2). En l'absence d'échoendoscopie la classification tomodensitométrique de Wurtz, modifiée par Bosset, peut s'appliquer avec néanmoins un haut risque de *downstaging* ou d'*upstaging*, notamment pour les tumeurs de stade ct2 (Tableau 3) [11].

Tableau 2
Classification échoendoscopique des cancers de l'œsophage.

Tumeur primitive (T)	
uT1	Envahissement de la muqueuse et de la sous-muqueuse
uT2	Envahissement de la muscleuse sans la dépasser
uT3	Envahissement de l'avventice
uT4	Envahissement des structures adjacentes
Ganglions (N)	
uN0	Aucun ganglion envahi
uN1	Ganglion(s) péritumoraux envahi(s) : rond(s) et de même échogénicité que la tumeur
uN2	Ganglion(s) envahi(s) à distance de la tumeur ≥ 5 cm au-dessus du pôle supérieur ou ≥ 5 cm en dessous du pôle inférieur de la tumeur

Tableau 3
Classification ctTNM des cancers de l'œsophage thoracique.

Tumeur primitive (T)	
ctT1	Non visible ou masse < 10 mm de diamètre
ctT2	Masse de 10 à 30 mm de diamètre
ctT3	Masse > 30 mm de diamètre sans signe d'extension aux structures médiastinales
ctT4	Masse > 30 mm de diamètre avec signe d'extension aux structures médiastinales
Ganglions (N)	
ctN0	Pas d'adénopathie décelable
ctN1	Adénopathie(s) régionale(s) : médiastinale(s) et/ou péri-gastrique(s)
Métastases à distance (M)	
ctM0	Pas de métastase à distance
ctM1	Présence de métastase(s) à distance

2.3. Classification TNM

La classification de référence est la huitième classification pTNM de l'Union for International Cancer Control (UICC) mise à jour en 2017 (Tableau 4). Le principal facteur limitant de cette classification repose sur le fait que l'évaluation du statut T et N est histologique, ce qui la rend difficilement applicable aux patients non opérés. Dans cette classification actualisée, les ganglions cervicaux et coeliaques ne sont plus considérés comme métastatiques. En revanche, les adénopathies sus-claviculaires et para-aortiques sont considérées comme métastatiques [12]. Le nombre de ganglions envahis intervient dans la classification pN [13]. Le pronostic étant corrélé avec le nombre de ganglions analysés, il est recommandé de réaliser un curage ganglionnaire emportant au moins 23 ganglions [14].

Tableau 4

Huitième classification Tumour, Nodes, Metastasis (TNM) de l'Union for International Cancer Control (UICC) de 2017.

Tumeur primitive (T) ^a	
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> ou dysplasie de haut grade
T1	Tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous-muqueuse
T1a	La tumeur envahit la lamina propria ou la muscularis mucosae
T1b	La tumeur envahit la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la muscleuse
T3	Tumeur envahissant l'adventice
T4	Tumeur envahissant les structures adjacentes
T4a	La tumeur envahit la plèvre, le péricarde, la veine azygos, le diaphragme ou le péritoïne
T4b	La tumeur envahit d'autres structures adjacentes comme l'aorte, un corps vertébral ou la trachée
Adénopathies régionales (N)	
Nx	Le statut des ganglions régionaux ne peut être évalué
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases dans 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux ^b
N2	Métastases dans 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux ^b
N3	Métastases dans 7 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ^b
pN0	L'examen histologique d'une pièce opératoire de lymphadénectomie inclura habituellement 6 ganglions lymphatiques ou plus. Si les ganglions ne sont pas atteints, classer pN0 même si le nombre habituel de ganglions n'est pas atteints ^c
Métastases (M)	
Mx	Les métastases ne peuvent être évaluées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Symbol c : le signe TNM ou cTNM correspond à la classification clinique préthérapeutique, résultat de l'examen clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie, des biopsies et des autres examens complémentaires. Symbol y : dans tous les cas où la classification est effectuée durant ou après traitement néoadjuvant, le cTNM ou le pTNM est précédé du préfixe y. Symbol p : le pTNM correspond à la classification histologique postopératoire, complétée ou modifiée par les observations supplémentaires recueillies au cours de l'acte chirurgical et de l'examen histopathologique.

^a La tumeur primitive est classée à l'aide d'un examen clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie et/ou de l'exploration chirurgicale.

^b Les ganglions régionaux sont ceux du territoire de l'œsophage incluant les ganglions de l'axe céliaque et les ganglions paraœsophagiens du cou mais pas les ganglions sus-claviculaires qui sont côtés M.

^c L'examen sur une pièce opératoire d'au moins 7 ganglions est souhaitable.

Le nombre de ganglions envahis (plus de quatre) et le rapport du nombre de ganglions envahis sur le nombre de ganglions prélevés (plus de 0,2) sont des facteurs pronostiques indépendants du stade pTNM [15]. En outre, la radicalité de la résection chirurgicale (R0 contre R1 ou R2) est un facteur pronostique majeur. Les cancers de la jonction œsogastrique, quel que soit le type selon la classification de Siewert et Stein, doivent être classés selon la classification pTNM œsophage. La classification TNM permet un regroupement par stades ayant une valeur pronostique.

3. Stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des patients atteints d'une tumeur de l'œsophage

3.1. Chimioradiothérapie néoadjuvante

3.1.1. Tumeurs localisées

Une prise en charge uniquement chirurgicale est associée à une probabilité de survie à 5 ans de 84 % au stade I et de 27 % au stades IIB [16]. L'essai de phase 3 randomisé de la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD 9901), qui comparait une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une résection chirurgicale et une chirurgie exclusive, a montré une augmentation

de la morbi-mortalité postopératoire après chimioradiothérapie néoadjuvante (5-fluoro-uracile-cisplatine, 45 Gy) aux stades I–IIB (mortalité postopératoire de 11,1 % contre 3,4 % ; $p = 0,049$). Aucun bénéfice de survie globale n'a été retrouvé avec l'adjonction d'une chimioradiothérapie néoadjuvante (*hazard ratio* [HR] = 0,92 ; $p = 0,68$). Ainsi, la chimioradiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée pour les tumeurs localisées et ces patients relèvent, en l'absence de critère(s) de non-opérabilité, d'une prise en charge chirurgicale d'emblée [16].

La résection chirurgicale devra être réalisée dans un centre expert ayant un volume élevé (plus de 20 par an) afin de limiter le taux de mortalité périopératoire [17].

3.1.2. Tumeurs localement évolutives

Une méta-analyse regroupant 1210 patients dans neuf essais a conclu à un bénéfice significatif d'une chimioradiothérapie néoadjuvante de 45 à 50 Gy par rapport à la chirurgie seule en termes de résection R0 (HR = 0,56 ; $p < 0,0001$) et de probabilité de survie globale à cinq ans (+6,5 % ; HR = 0,82 ; $p < 0,02$). Ce bénéfice de survie globale a été retrouvé à la fois pour les carcinomes épidermoïdes (HR = 0,80 ; $p = 0,004$) et les adénocarcinomes (HR = 0,75 ; $p = 0,02$). La majorité de ces études incluait des lésions de tous stades ne permettant pas de juger de l'intérêt de la chimioradiothérapie préopératoire selon le stade initial [18].

En 2012, l'essai CROSS, qui a inclus 366 patients (dont 75 % atteints d'un adénocarcinome) a démontré le bénéfice d'une chimioradiothérapie néoadjuvante au stades III (81 % de tumeurs de stade cT3 et 65 % cN1). La chimioradiothérapie néoadjuvante associait une chimiothérapie concomitante hebdomadaire par carboplatine et paclitaxel et une radiothérapie de 41,4 Gy. Les durées médianes de survie étaient de 49 mois après chimioradiothérapie suivie de chirurgie contre 24 mois dans après chirurgie seule (HR = 0,68 ; $p = 0,003$). Le bénéfice de la chimioradiothérapie néoadjuvante apparaissait plus prononcé pour les carcinomes épidermoïdes (durée médiane de survie de 82 contre 21 mois ; HR = 0,48 ; $p = 0,009$) que pour les adénocarcinomes (43 contre 27 mois ; HR = 0,73 ; $p = 0,04$) [19].

Ces résultats justifient la réalisation d'un traitement combiné (chimioradiothérapie suivie d'une résection chirurgicale) pour les tumeurs localement évolutives.

3.2. Chimioradiothérapie exclusive

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement évoluté et opérable (de stade de T3 ou T4, N0 ou N1, résécables), deux essais randomisés ont remis en question la chirurgie systématique.

L'essai de la FFCD 9102 (259 patients, 89 % de carcinomes épidermoïdes), qui comparait une chimioradiothérapie exclusive et une chimioradiothérapie suivie d'une chirurgie a montré la non-infériorité en termes de survie à 2 ans chez les patients en situation de réponse à la chimioradiothérapie (40 % contre 34 % ; HR = 0,90 ; $p = 0,44$). Les patients opérés d'emblée souffraient d'une mortalité précoce plus importante, d'une durée d'hospitalisation plus longue (68 contre 52 jours ; $p = 0,02$) mais le taux de contrôle local était meilleur [20]. Les patients en situation de non réponse à la chimioradiothérapie étaient pris en charge par une chirurgie à visée curative [21].

Ces résultats ont été confirmés par l'étude du German Esophageal Cancer Study Group (GECSG), chez 172 malades atteints de cancers épidermoïdes de stade T3–4 N0–1 M0, comparant chimioradiothérapie avec ou sans chirurgie. Dans le bras chimioradiothérapie, les malades étaient opérés seulement en cas de progression. La survie médiane était de 16,8 mois après chirurgie et de 15,2 mois sans chirurgie et les taux de survie à 2 ans étaient respectivement de 39 et 35 % ($p = \text{NS}$). Si seuls les malades en

situation de réponse à la chimioradiothérapie étaient pris en compte, les taux de survie à 3 ans étaient respectivement de 58 % et 51 %. La mortalité hospitalière était de 10,5 % dans le bras avec chirurgie, contre 2,4 % dans le bras chimioradiothérapie exclusive. Le taux de reprise évolutive locorégionale à 3 ans était plus élevé dans le bras sans chirurgie : 62 % contre 39 % ($p=0,009$) [22].

Compte tenu des résultats de ces deux études, la chimioradiothérapie exclusive pour les patients atteints de carcinomes épidermoïdes localement évolués est maintenant considérée comme une option thérapeutique dans les recommandations françaises et internationales. Une telle stratégie conduirait à opérer seulement la moitié des patients : ceux en situation de réponse partielle et opérables et environ 40 % des de ceux en situation de réponse complète et en rechute locale [23,24]. Les patients en situation de réponse complète durable et ceux en situation de rechute à composante métastatique échapperait ainsi à une intervention chirurgicale lourde et sans bénéfice en termes de survie globale. L'essai randomisé de phase III PRODIGE 32-ESOSTRATE (FFCD 1401), en cours, a pour but de démontrer la validité de cette stratégie.

La prise en charge thérapeutique par chimioradiothérapie exclusive et éventuelle chirurgie de rattrapage en cas de réponse thérapeutique insuffisante ou de rechute locorégionale sans composante métastatique associée met en exergue la problématique de l'évaluation post-thérapeutique, en particulier, de la définition de la réponse clinique complète. Celle-ci est définie à distance de la chimioradiothérapie (plus de 45 jours) par la disparition ou la quasi disparition de toute tumeur endoluminale, avec biopsies (plus de quatre) négatives à l'œsogastroskopie, et par l'absence de progression des masses visibles ou de l'épaississement de la paroi œsophagienne sur la scanographie associée à l'absence de fixation significative sur la TEP-scanographie (*standard uptake value [SUV] ≤ 3*). L'échoendoscopie n'a pas de place pour l'évaluation après chimioradiothérapie [25].

4. Volumes cibles d'intérêt

4.1. Classification des aires ganglionnaires

Les aires ganglionnaires d'intérêt pour l'irradiation des tumeurs œsophagiennes ont été décrites dans la classification de Mountain et Dresler. Une proposition de délinéation des aires ganglionnaires est décrite dans la Fig. 2.

4.2. Technique d'acquisition de ces volumes

L'acquisition des images en vue de la planification du traitement utilise une scanographie hélicoïdale en coupes fines (1 à 3 mm) et inclut l'ensemble des deux poumons, le cartilage cricoïde en haut et la limite inférieure des deux reins pour les lésions bas situées. Le patient est positionné en décubitus dorsal, les bras au-dessus de la tête, avec un système de contention adapté afin de permettre éventuellement des portes d'entrée latérales. Pour les tumeurs de l'œsophage cervical, l'acquisition s'effectue les bras le long du corps avec un masque de contention à cinq points. Pour les tumeurs de localisation inférieure (sous diaphragmatique), la réalisation d'une scanographie de planification et des séances de radiothérapie à jeun (depuis plus de 3 à 4 heures) permet de diminuer les mouvements internes interfractures liés aux modifications de la réplétion gastrique. Une acquisition avec injection de produit de contraste iodé (en l'absence de contre-indication), voire avec opacification barytée, permet une meilleure définition des volumes tumoraux [26]. Une fusion de la scanographie de planification avec la TEP au FDG est réalisée systématiquement [27]. Une acquisition scanographique quadridimensionnelle permet de prendre en considération

les mouvements respiratoires afin de déterminer un volume cible interne susceptible de diminuer les marges d'extension conduisant à la définition des volumes cibles prévisionnels [28]. Les stratégies de limitation des mouvements respiratoires par compression abdominale sont en cours d'évaluation.

4.3. Volumes de traitement

4.3.1. Volumes tumoraux macroscopiques

Les volumes tumoraux macroscopiques correspondent au volume de la tumeur primitive et aux extensions macroscopiques ganglionnaires. La détermination de ces volumes s'effectue après intégration des données de la scanographie, de la TEP au FDG, de la fibroscopie ou de l'échoendoscopie, plus rarement du transit œsophagien. L'épaississement de la paroi œsophagienne et la prise de contraste après injection du produit de contraste iodé sont inclus dans les extensions macroscopiques ganglionnaires. La délinéation des extensions macroscopiques ganglionnaires intéressera les adénopathies centimétriques ou supracentimétriques ou considérées comme suspectes à l'échoendoscopie. Une SUV de plus de 2,5 ou de plus de 40 % de la SUV maximale sont utilisées comme seuils de délinéation du volume tumoral macroscopique à partir de la TEP au FDG [29].

4.3.2. Volumes cibles anatomocliniques

L'œsophage présente la particularité d'avoir un drainage lymphatique selon un double réseau croisé (longitudinal et transversal) intéressant l'ensemble de la paroi œsophagienne à partir de la sous-muqueuse et de ne pas disposer d'adventice. Ces particularités anatomiques favorisent la dissémination de lésions sous-muqueuses situées à distance de la lésion primitive au sein de la paroi œsophagienne (*skip metastases*) et expliquent l'importante lymphophilie de ces néoplasies.

Une série chirurgicale analysant 66 pièces d'œsophagectomie a mis en évidence une extension microscopique jusqu'à 3 cm dans le sens craniocaudal dans 94 % des cas pour les tumeurs de localisation thoracique et jusqu'à 5 cm pour 94 % des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique [30]. Ces résultats impliquent l'utilisation d'une marge craniocaudale de 3 à 5 cm de part et d'autre du volume de la tumeur primitive pour prendre en compte le risque d'extension microscopique longitudinale dans la paroi œsophagienne ; ce risque augmentant avec le stade pT histologique. Si la tumeur primitive est située à moins de 5 cm de la bouche œsophagienne ou du cardia, le volume cible anatomo-clinique s'arrête sous le muscle cricopharyngien en haut (bouche de l'œsophage) ou au niveau du cardia en bas. La paroi gastrique proximale n'est pas incluse dans ce volume si l'endoscopie ne retrouve pas d'extension sous le cardia et si la TEP ne montre pas de fixation anormale à ce niveau. Latéralement, l'ensemble de la graisse médiastinale doit être inclus jusqu'aux interfaces avec la plèvre médiastinale, les vaisseaux, la trachée, la paroi antérieure des corps vertébraux, les muscles, la petite courbure gastrique et les piliers du diaphragme.

Une irradiation prophylactique ganglionnaire systématique reste débattue. Le tropisme ganglionnaire de ces tumeurs, leur drainage lymphatique atypique, et le faible taux de récidive ganglionnaire locorégionale après réalisation d'une irradiation prophylactique ganglionnaire à la dose de 40 à 50 Gy dans deux séries japonaises argumentent en faveur de la réalisation de celle-ci [31,32]. À l'inverse, le taux important de récidive au sein du volume tumoral macroscopique après chimioradiothérapie exclusive plutôt que dans les sites ganglionnaires adjacents, l'augmentation des volumes de traitement secondaire à l'irradiation prophylactique ganglionnaire susceptibles d'augmenter les doses aux organes à risque adjacents sont des arguments contre le principe d'une irradiation prophylactique ganglionnaire. Par ailleurs, aucun essai

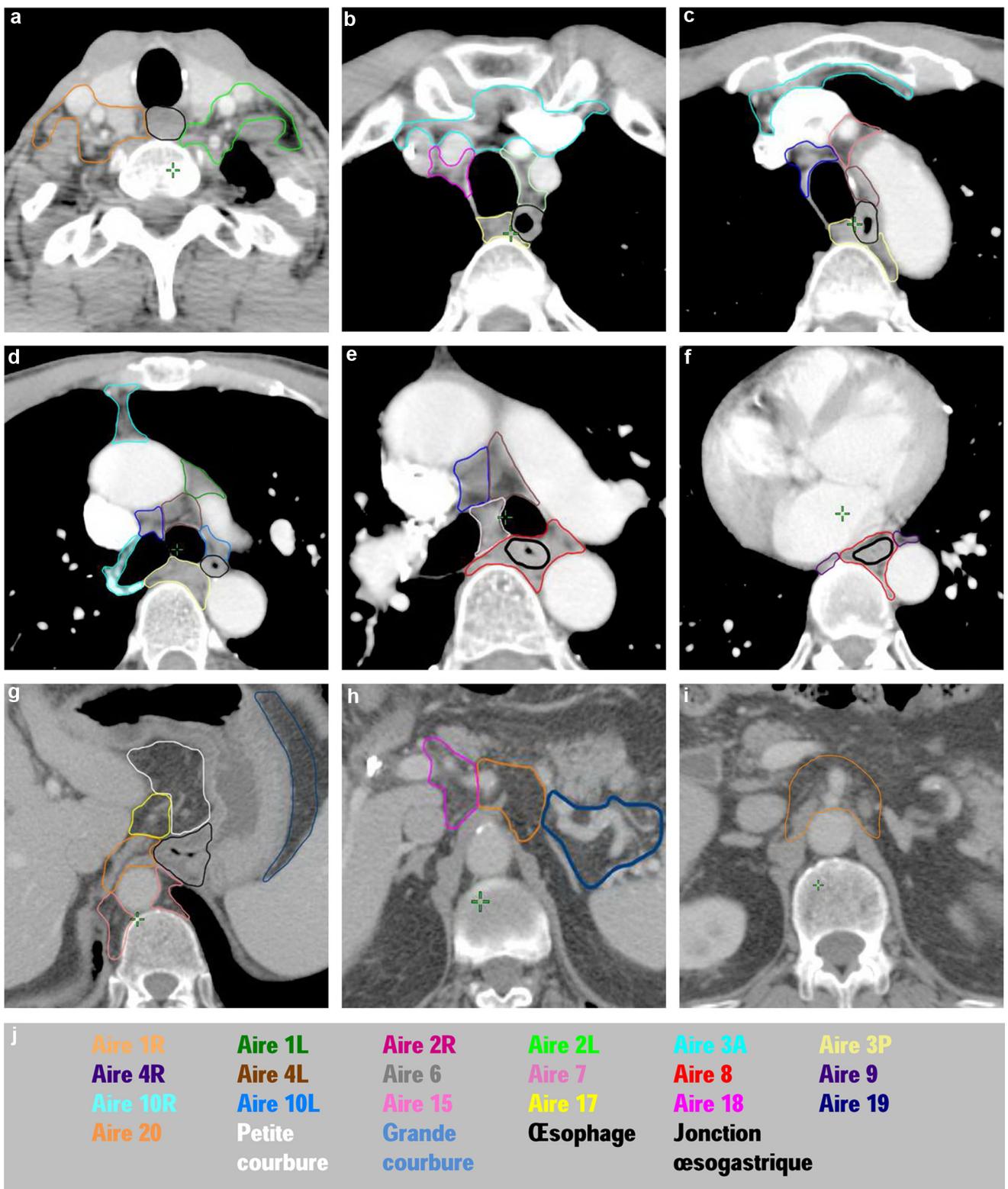


Fig. 2. Radiothérapie du cancer de l'œsophage : proposition de délinéation des aires ganglionnaires dans le cadre de la définition d'un volume prophylactique ganglionnaire. Coupes axiales en regard de : a : T1 ; b : T4 ; c : T5 ; d : T6 ; e : T7 ; f : T10 ; g : T12 ; h : T12-L1 ; i : L1 ; j : codes couleur.

randomisé publié n'a évalué de manière comparative et prospective l'éventuel bénéfice d'une irradiation prophylactique ganglionnaire. Les recommandations actuelles proposent d'inclure les aires ganglionnaires présentant un risque d'enrichissement estimé à 15–20% ou plus, à la condition que les contraintes de dose aux organes à risque soient respectées [28]. Les aires ganglionnaires à inclure

dans le volume d'irradiation prophylactique lors d'une chimioradiothérapie exclusive varient selon la localisation tumorale et le type histologique (Tableau 5).

Dans le cadre d'une prise en charge par chimioradiothérapie pré-opératoire, l'essai CROSS proposait une extension craniocaudale de 3 cm de part et d'autre du volume tumoral macroscopique.

Tableau 5

Radiothérapie du cancer de l'œsophage : proposition d'aires ganglionnaires à inclure en cas d'irradiation prophylactique ganglionnaire selon le type histologique et la localisation tumorale.

Aire ganglionnaire	Carcinome épidermoïde de l'œsophage cervical	Carcinome épidermoïde du tiers supérieur de l'œsophage thoracique	Carcinome épidermoïde du tiers moyen de l'œsophage thoracique	Carcinome épidermoïde du tiers inférieur de l'œsophage thoracique	Adénocarcinome de l'œsophage thoracique
1 : sus-claviculaires	×	×			
2 : paratrachéaux supérieurs	×	×	×		
3 : médiastin postérieur supérieur	×	×	×		
4 : paratrachéaux inférieurs	×	×	×		
5 : fenêtre aortopulmonaire		×	×		
6 : médiastin antérieur			×		
7 : sous-carinaires			×	×	
8 : paraœsophagiens			×	×	× (paraœsophagiens inférieurs)
9 : ligament pulmonaire			×	×	×
10 : trachéobronchiques			×	×	×
15 : diaphragmatiques			×	×	×
16 : paracardiaux			×	×	×
17 : artère gastrique gauche			×	×	×
18 : artère hépatique commune				×	×
19 : artère splénique				×	×
20 : tronc cœliaque				×	×

Tableau 6

Radiothérapie du cancer de l'œsophage : proposition de marges d'extension au volume cible prévisionnel.

Marges d'extension au volume cible prévisionnel (mm)	Acquisition scanographique quadridimensionnelle	Imagerie de repositionnement quotidienne tridimensionnelle (tomographie conique de basse énergie ou scanographie de haute énergie)
10 à 15	Non	Non
5 à 10	Oui	Non
5	Oui	Oui

4.3.3. Volumes cibles prévisionnels

Afin de prendre en considération les mouvements internes de la tumeur (*internal margin*) et les incertitudes de repositionnement (*set-up margin*), une marge de 1 cm est le plus fréquemment utilisée pour déterminer le volume cible prévisionnel. Le choix de la marge doit prendre en considération le fait que les mouvements internes augmentent d'autant plus que la tumeur est de localisation inférieure [28]. L'utilisation d'une scanographie quadridimensionnelle afin de délimiter un volume cible interne et l'utilisation quotidienne de la radiothérapie guidée par l'image peuvent permettre de diminuer ces marges jusqu'à 5 mm. Une proposition de marges selon chaque situation est résumée dans le Tableau 6.

5. Doses de prescription de radiothérapie

5.1. Chimioradiothérapie exclusive

Une radiothérapie étalée avec fractionnement classique, plus efficace, doit être préférée à la radiothérapie en *split course* ; la chimioradiothérapie en *split course* (deux séries de 20 Gy en cinq fractions ou trois séries de 15 Gy en cinq fractions) n'est réservée qu'aux situations palliatives, notamment chez les patients métastatiques [33,34].

La non-infériorité de la chimioradiothérapie exclusive comparativement à une prise en charge par chimioradiothérapie suivie d'une résection chirurgicale a été établie pour les carcinomes épidermoïdes localement évolutifs chez les patients en situation de réponse par deux essais utilisant des doses de radiothérapie de 60 à 66 Gy sur le volume tumoral macroscopique [20,22]. Cependant, l'essai de Minsky et al., qui évaluait une dose de 64,8 Gy contre 50,4 Gy lors d'une chimioradiothérapie exclusive s'est avéré négatif, avec une survie globale significativement plus courte dans le bras 64,8 Gy [35]. Les résultats de cet essai demeurent cependant débattus, d'autant plus que la majorité des décès attribués à la toxicité du traitement dans le bras 64,8 Gy sont survenus à des doses de radiothérapie inférieures ou égales à 50,4 Gy (sept patients sur 11).

Ainsi, à l'heure actuelle, aucun essai de phase 3 n'a démontré la supériorité de la stratégie d'escalade de dose au-delà de 50 à 50,4 Gy. En outre, une dose totale de radiothérapie supérieure ou égale à 55 Gy est susceptible d'augmenter la morbi-mortalité en cas de chirurgie de rattrapage [36]. La dose de radiothérapie en cas de chimioradiothérapie exclusive demeure donc sujette à controverse. Les recommandations françaises et américaines proposent de limiter celle-ci à 50 à 50,4 Gy, alors que celles européennes autorisent une escalade de dose jusqu'à 60 Gy, avec une modulation d'intensité. Afin de répondre à cette problématique, l'essai français Concorde/Prodige 26, en cours, compare la radiothérapie à la dose de 50 Gy contre 66 Gy avec une stratification selon la technique de d'irradiation (avec ou sans modulation d'intensité).

5.2. Chimioradiothérapie néoadjuvante

En ce qui concerne la chimioradiothérapie préopératoire, la majorité des essais utilisaient une dose totale de radiothérapie de 40 à 50 Gy et généralement une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile et cisplatine. L'utilisation du schéma CROSS avec une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel hebdomadaire permet d'utiliser une dose de 41,4 Gy susceptible de mieux protéger les organes à risque tout en permettant un taux élevé de réponses complètes

Tableau 7

Protocoles de chimiothérapies associées à une radiothérapie dans le cadre de la prise en charge d'une tumeur de l'œsophage.

Protocole	Chimiothérapies et posologies	Chronologie d'administration
Dans le cadre d'une chimioradiothérapie néoadjuvante Carboplatine-paclitaxel [19]	Carboplatine AUC 2 Paclitaxel 50 mg/m ²	j1, j8, j15, j22 et j29
5-fluoro-uracile-cisplatinne [64]	5-fluoro-uracile 1000 mg/m ² /j en perfusion continue de j1 à j4 Cisplatinne 100 mg/m ² à j1 en 1 à 2 h	Deux cures préopératoires de 5-fluorouracile + cisplatinne Chirurgie si possible 3 à 8 semaines après la fin de la chimioradiothérapie
Dans le cadre d'une chimioradiothérapie exclusive Folfox modifié [43]	Oxaliplatinne 85 mg/m ² à j1 Acide folinique 200 mg/m ² à j1 5-fluoro-uracile en bolus 400 mg/m ² à j1 5-fluoro-uracile continu 800 mg/m ² /jour à j1 et j2	Six cures à 14 jours d'intervalle Trois cures pendant la radiothérapie débutant à j1, et trois cures après la radiothérapie
5-fluoro-uracile-cisplatinne [38,42]	5-fluoro-uracile 1000 mg/m ² /j en perfusion continue de 96 h de j1 à j4 Cisplatinne 75 mg/m ² à j1 Carboplatine AUC 2 Paclitaxel 50 mg/m ²	Première, 5 ^e , 8 ^e et 11 ^e semaine à partir du début de la radiothérapie ou variante : 1 ^{re} , 5 ^e , 9 ^e et 12 ^e semaine
Carboplatine-paclitaxel [65]	5-fluoro-uracile 1000 mg/m ² /j en perfusion continue de 96 h de j2 à j5 Mitomycine C 10 mg/m ² à j2 (dose maximale de 18 mg).	Une seule dose de mitomycine Pas de reprise de chimiothérapie après j32
5-fluoro-uracile-mitomycine C [66]	5-fluoro-uracile 1000 mg/m ² /j en perfusion continue de 96 h de j29 à j32	

Folfox : association de 5-fluoro-uracile, leucovorine (acide folinique) et oxaliplatinne.

pathologique sur les pièces opératoires, notamment pour les carcinomes épidermoïdes [19].

6. Chimiothérapies associées

Le rationnel de la chimiothérapie concomitante est d'obtenir à la fois un effet radiosensibilisant sur le volume tumoral macroscopique et de stériliser les éventuelles micrométastases ganglionnaires secondaires à ces tumeurs à fort potentiel lymphophile. Les différents protocoles de chimiothérapies associées à la radiothérapie sont décrits dans le Tableau 7.

6.1. Chimioradiothérapie exclusive

Sauf contre-indication, les cancers de l'œsophage localement évolués non métastatiques non résécables ou chez des patients non opérables, doivent recevoir une chimioradiothérapie concomitante du fait d'un bénéfice supérieur à la radiothérapie seule en termes de survie globale [37,38].

La chimiothérapie de référence historique est par l'association de 5-fluoro-uracile et de cisplatinne [39]. En 2014, un essai français a comparé deux schémas de chimiothérapie concomitante

(5-fluoro-uracile et cisplatine ou l'association de 5-fluoro-uracile, leucovorine et oxaliplatinne [folfox-4]) avec une radiothérapie à la dose de 50 Gy. Le schéma avec le folfox-4 n'a pas démontré sa supériorité comparativement à l'association de 5-fluoro-uracile et de cisplatinne mais avait permis une moindre toxicité (six décès iatrogéniques dans le bras 5-fluoro-uracile et cisplatinne contre un seul dans le bras folfox-4) [40]. Les deux schémas de chimiothérapie concomitante sont proposés dans les derniers référentiels en cas de chimioradiothérapie exclusive.

6.2. Chimioradiothérapie néoadjuvante

En situation préopératoire, une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel peut être associée à une radiothérapie de 41,4 Gy. Les autres schémas thérapeutiques proposés sont l'association de 5-fluoro-uracile et de cisplatinne ou le protocole folfox-4 avec une dose de radiothérapie de 45 à 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy par fraction).

7. Protection des organes à risque de voisinage

7.1. Délinéation des organes à risques

Les organes à risque de voisinage sont délinéés selon les dernières recommandations parues dans Recorad [41].

7.1.1. Poumons

Les poumons sont définis par leur délinéation externe de l'apex jusqu'aux bases pulmonaires, en excluant les bronches souches et la trachée. Une délinéation automatique peut être utilisée avant vérification visuelle en fenêtre pulmonaire.

7.1.2. Cœur

Le cœur est défini par la délinéation externe du péricarde depuis le diaphragme en bas jusqu'à l'abouchement des gros vaisseaux en haut (aorte et artères pulmonaires).

7.1.3. Moelle épinière

La moelle est définie par la délinéation interne du canal rachidien avec une marge craniocaudale de 2 cm au-dessus et en dessous du volume cible prévisionnel.

7.1.4. Foie

Le foie est défini par l'ensemble de la délinéation externe hépatique en excluant la vésicule biliaire et le hile hépatique.

7.1.5. Reins

Les reins sont définis par la délinéation externe de chaque rein individualisé en excluant le pyélon.

7.2. Doses aux organes à risque

Les contraintes de doses aux organes à risque sont celles proposées par Recorad et les Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (Quantec).

7.2.1. Poumons

Les contraintes de doses proposées s'inspirent de celles utilisées pour les néoplasies pulmonaires : $V_{20\text{Gy}}$ inférieur à 35–37 % ($V_{x\text{Gy}}$: volume recevant x Gy) et dose moyenne aux deux poumons (*mean lung dose*, MLD) inférieure ou égale à 15–20 Gy. Néanmoins, l'incidence élevée de pneumopathies radiques après chimioradiothérapie exclusive (estimée à 27–65 %) et l'augmentation considérable du risque de pneumopathie radique chez les patients âgés de plus de 75 ans incite à utiliser des contraintes de doses plus sévères lors de la prise en charge des néoplasies œsophagiennes [42–44]. En outre, les complications pulmonaires après chirurgie

Tableau 8

Proposition de contraintes de doses aux poumons dans le cadre du traitement des néoplasies de l'œsophage adaptées à chaque situation clinique.

Contraintes dosimétriques au volume pulmonaire total	Contexte thérapeutique		
	Radiothérapie exclusive	Chimioradiothérapie exclusive	Chimioradiothérapie préopératoire
Dose moyenne	< 20 Gy	< 20 Gy	< 15–20 Gy
$V_{20\text{Gy}}$	$\leq 40\%$	$\leq 35\%$	$\leq 25\text{--}30\%$
$V_{10\text{Gy}}$	–	$\leq 45\%$	$\leq 40\%$
$V_{5\text{Gy}}$	–	$\leq 65\%$	$\leq 55\%$

des cancers de l'œsophage sont fréquentes (10 à 35 % de pneumopathies et 4 % de syndromes de détresse respiratoire aiguë) et sont responsables de 50 % des décès postopératoires. La dose moyenne aux deux poumons et le volume pulmonaire recevant une dose inférieure à 5 Gy sont des facteurs prédictifs de complications pulmonaires postopératoires [45,46]. Un $V_{10\text{Gy}}$ supérieur à 40 % et un $V_{15\text{Gy}}$ supérieur à 30 % sont associés à une augmentation du risque de complications pulmonaires postopératoires [47]. D'autres auteurs ont retrouvé comme facteurs prédictifs de pneumopathie radique un $V_{20\text{Gy}}$ supérieur à 25–30 %, une dose moyenne aux deux poumons supérieure à 15–20 Gy, un $V_{5\text{Gy}}$ supérieur à 42 % ainsi qu'un $V_{5\text{Gy}}$ e 3000 cm³ [48]. Une dose moyenne aux deux poumons supérieure ou égale à 12 Gy et un $V_{30\text{Gy}}$ supérieur ou égal à 13 % étaient corrélées au risque de pneumopathie postopératoire lors d'un traitement par chimioradiothérapie néoadjuvante par arcthérapie volumétrique modulée [49]. En outre, le volume de poumon droit recevant une dose supérieure à 15 Gy serait corrélé au risque de pneumopathie postopératoire en cas de résection chirurgicale avec thoracotomie droite [50].

L'ensemble de ces données justifie le respect de critères dosimétriques strictes dans le cadre de la prise en charge de cancers de l'œsophage notamment par chimioradiothérapie préopératoire. Les recommandations actuelles préconisent, dans le cadre d'une chimioradiothérapie néoadjuvante, de respecter les critères de dosimétriques suivants : $V_{20\text{Gy}}$ inférieur ou égal à 25–30 %, $V_{10\text{Gy}}$ inférieur ou égal à 40 %, et de diminuer le $V_{5\text{Gy}}$ autant que faire se peut (principe ALARA : *as low as reasonably achievable*) [51,52]. Des contraintes de doses aux poumons, adaptée à chaque situation clinique, sont proposées dans le Tableau 8.

7.2.2. Cœur

Les contraintes de doses proposées sont un volume recevant 30 Gy ou plus ($V_{30\text{Gy}}$) inférieur à 100 %, $V_{45\text{Gy}}$ inférieur ou égal à 66 %, et $V_{60\text{Gy}}$ inférieur ou égal à 33 %. Les contraintes de doses suivantes peuvent être proposées en cas de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) : $V_{20\text{mL}}$ inférieur à 45 Gy, $V_{150\text{mL}}$ inférieur à 35 Gy, et $V_{200\text{mL}}$ inférieur à 30 Gy [41,53]. Les données récentes de la littérature sont en faveur d'une diminution du $V_{5\text{Gy}}$ au ventricule gauche selon le principe ALARA [54].

7.2.3. Moelle épinière

La dose maximale doit être inférieure à 45 Gy en cas de chimiothérapie concomitante.

7.2.4. Foie

La dose moyenne au foie doit être inférieure à 26 Gy.

7.2.5. Reins

Le volume des deux reins recevant 20 Gy ou plus ($V_{20\text{Gy}}$) doit être inférieur à 50 %. Le $V_{20\text{Gy}}$ de chaque rein doit être inférieur à 30 % [41]. L'oncologue-radiothérapeute prendra en considération le schéma de chimiothérapie concomitante et sera particulièrement vigilant en cas d'utilisation de drogues potentiellement néphrotoxiques telles que le cisplatine.

8. Technique d'irradiation

Une radiothérapie conformatrice tridimensionnelle utilisant au moins trois faisceaux d'irradiation ou une RCMI peuvent être proposées. Le choix entre ces deux techniques d'irradiation demeure débattu et sera adapté à l'équipement et à l'expertise de chaque centre.

D'un point de vue dosimétrique, la RCMI est associée, comparativement à la radiothérapie tridimensionnelle, à de meilleurs indices de conformité et d'homogénéité, à une diminution du $V_{30\text{Gy}}$ et du $V_{45\text{Gy}}$ au cœur, ainsi que du $V_{20\text{Gy}}$ et $V_{30\text{Gy}}$ dans les poumons [55,56]. En contrepartie, les faibles doses dans les poumons ($V_{10\text{Gy}}$) augmentent lors d'une arcthérapie volumétrique modulée ou une tomothérapie [57].

Une étude comparative rétrospective unicentrique évaluant 676 patients atteints d'un cancer de l'œsophage suggérait un avantage en termes de survie globale (durée médiane de survie 43,2 mois contre 25,2 mois ; HR = 0,72 ; p < 0,01) et de contrôle locorégional avec la RCMI comparativement à une radiothérapie tridimensionnelle. Une baisse significative de la mortalité cardiaque (p = 0,049) a été observée mais aucune amélioration de la mortalité spécifique (p = 0,86) ni du taux de rechute à distance (p = 0,99) n'a été mise en évidence. Cette étude présente comme biais principal sa nature rétrospective et le fait que la radiothérapie tridimensionnelle a été réalisée à des dates antérieures à celles de la RCMI [58]. Plus récemment, dans une cohorte prospective prise en charge par chimioradiothérapie avec modulation d'intensité exclusive de 50 Gy le taux de survie a évolué favorablement [59].

L'utilisation de la technique *Butterfly-VMAT* (technique d'arcthérapie volumétrique modulée avec évitement des portes d'entrées latérales (par exemple, deux arcs antéropostérieurs coplanaires opposés de 60° et un arc non coplanaire perpendiculaire aux précédents de 60°) a été évaluée pour d'autres tumeurs de localisation médiastinale, mettant une évidence une diminution des doses d'irradiation dans les poumons (notamment pour les faibles doses) au détriment de doses dans le cœur plus importantes [60,61]. L'évaluation de l'intérêt de cette technique pour les tumeurs œsophagiennes pourrait s'avérer utile.

9. Description des sites de rechute après chimioradiothérapie exclusive

La moitié des récidives après chimioradiothérapie exclusive sont locorégionales et 90 % de ces récidives se situent dans le volume tumoral macroscopique (volume de la tumeur primitive ou des extensions macroscopiques ganglionnaires). La récidive dans le volume tumoral macroscopique est de pronostic défavorable. Elle est plus fréquente pour les tumeurs de stade T3 ou T4 (risque relatif = 6,35) et pour les tumeurs de plus de 8 cm de longueur (risque relatif = 4,08) [62,63].

10. Conclusion

La radiothérapie des cancers de l'œsophage s'intègre dans une prise en charge thérapeutique pluridisciplinaire. L'association

d'une chimiothérapie concomitante est systématique, sauf contre-indication ou prise en charge palliative, afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique. La chimioradiothérapie néoadjuvante permet d'améliorer les probabilités de contrôle locorégional et de survie globale pour des cancers de l'œsophage localement évolués opérés. La chimioradiothérapie exclusive, initialement réservée aux lésions non résécables ou aux patients médicalement non opérables, est devenue une option thérapeutique pour les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage localement évolués. Les niveaux de dose de la radiothérapie et les volumes cibles, en particulier ganglionnaires, sont encore discutés. L'intérêt de l'escalade de dose de la radiothérapie à l'ère de la RCMI fait actuellement l'objet d'un essai prospectif (Concorde/Prodige 26).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–917.
- [2] Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:822–7.
- [3] Hur C, Miller M, Kong CY, Dowling EC, Nattinger KJ, Dunn M, et al. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer* 2013;119:1149–58.
- [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] Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: results from EUROCARE-5. *Eur J Cancer* 2015;51:2144–57.
- [6] Gronnier C, Mariette, Bedenne L, Drouillard, Créhange G, et al. Prise en charge thérapeutique du cancer de l'œsophage non métastatique. *Hepatogastro Oncol Dig* 2016;23:414–34.
- [7] Di Fiore F, Leclerc S, Pop D, Rigal O, Hamidou H, Paillot B, 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 Gastroenterol* 2007;102:2557–63.
- [8] Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:112–20.
- [9] Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. *Chest Surg Clin N Am* 2000;10:471–85.
- [10] Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457–9.
- [11] Bosset J-F, Gignoux M, Triboulet J-P, Tiret E, Mantion 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.
- [12] Talsma K, van Hagen P, Grotenhuis BA, Steyerberg EW, Tilanus HW, van Lanschot JJ, et al. Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2142–8.
- [13] Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an eighth edition staging primer. *J Thorac Oncol* 2017;12:36–42.
- [14] Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 2008;248:549–56.
- [15] 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.
- [16] Mariette C, Piessen G, Balon JM, Van Seuningen I, Triboulet JP. Surgery alone in the curative treatment of localised oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:869–76.
- [17] Fuchs HF, Harnsberger CR, Broderick RC, Chang DC, Sandler BJ, Jacobsen GR, et al. Mortality after esophagectomy is heavily impacted by center volume: retrospective analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Surg Endosc* 2017;31:2491–7.
- [18] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg 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.
- [19] van Hagen P, Hulshof MCM, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074–84.
- [20] Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160–8.
- [21] Vincent J, Mariette C, Pezet D, Huet E, Bonnetaud F, Bouché O, et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. *Eur J Cancer* 2015;51:1683–93.
- [22] Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, 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.
- [23] Swisher SG, Winter KA, Komaki RU, Ajani JA, Wu TT, Hofstetter WL, et al. A phase II study of a paclitaxel-based chemoradiation regimen with selective surgical salvage for resectable locoregionally advanced esophageal cancer: initial reporting of RTOG 0246. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1967–72.
- [24] Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, Shiozaki H, Elimova E, Taketa T, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3400–5.
- [25] Lightdale CJ, Kulkarni KG. Role of endoscopic ultrasonography in the staging and follow-up of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4483–9.
- [26] Sillah K. Computed tomography overestimation of esophageal tumor length: implications for radiotherapy planning. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:197.
- [27] MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006–2007. *Radiother Oncol* 2009;91:85–94.
- [28] Yaremko BP, Guerrero TM, McAleer MF, Bucci MK, Noyola-Martinez J, Nguyen LT, et al. Determination of respiratory motion for distal esophagus cancer using four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:145–53.
- [29] Créhange G, Huguet F, Quéro L, N'Guyen TV, Mirabel X, Lacornerie T. Radiothérapie des cancers de l'œsophage, du cardia et de l'estomac. *Cancer Radiother* 2016;20:S161–8.
- [30] Gao X, Qiao X, Wu F, Cao L, Meng X, Dong Z, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gasto-esophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:389–96.
- [31] Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, Yano T, Muto M, et al. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother Oncol* 2009;92:266–9.
- [32] Yamashita H, Okuma K, Wakui R, Kobayashi-Shibata S, Ohtomo K, Nakagawa K. Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma – A retrospective analysis. *Radiother Oncol* 2011;98:255–60.
- [33] Créhange G, Maingon P, Peignaux K, N'guyen TD, Mirabel X, Marchal C, et al. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: fédération francophone de cancérologie digestive 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:4895–901.
- [34] Seitz JF, Milan C, Giovannini M, Dumas F, Cauvin JM, Conroy T, et al. Radio-chimiothérapie concomitante concentrée des cancers épidermoïdes de l'œsophage. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:201–10.
- [35] Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisinsky 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.
- [36] Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquier A, Théréaux J, du Rieu MC, et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol* 2015;33:3866–73.
- [37] Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson Jr JA, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;281:1623–7.
- [38] Zhu L-L, Yuan L, Wang H, Ye L, Yao G-Y, Liu C, et al. A meta-analysis of concurrent chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer. *PLOS ONE* 2015;10:e0128616.
- [39] 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.
- [40] Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 3/ trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305–14.
- [41] Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinaison des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016;20:S36–60.
- [42] Asakura H, Hashimoto T, Zenda S, Harada H, Hirakawa K, Mizumoto M, et al. Analysis of dose?volume histogram parameters for radiation pneumonitis after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2010;95:240–4.
- [43] Hart JP, McCurdy MR, Ezhil M, Wei W, Khan M, Luo D, et al. Radiation pneumonitis: correlation of toxicity with pulmonary metabolic radiation response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:967–71.
- [44] Morota M, Gomi K, Kozuka T, Chin K, Matsuura M, Oguchi M, et al. Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:122–8.
- [45] Tucker SL, Liu HH, Wang S, Wei X, Liao Z, Komaki R, et al. Dose–volume modeling of the risk of postoperative pulmonary complications among esophageal cancer

- patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:754–61.
- [46] Wang S, Liao Z, Vaporiyan AA, Tucker SL, Liu H, Wei X, et al. Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:692–9.
- [47] Lee HK, Vaporiyan AA, Cox JD, Tucker SL, Putnam JB, Ajani JA, et al. Post-operative pulmonary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: correlation with pulmonary dose?volume histogram parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1317–22.
- [48] Hazard L, Yang G, McAleer MF, Hayman J, Willett C. Principles and techniques of radiation therapy for esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Natl Comp Cancer Netw* 2008;6:870–8.
- [49] Zhao Y, Chen L, Zhang S, Wu Q, Jiang X, Zhu H, et al. Predictive factors for acute radiation pneumonitis in postoperative intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy of esophageal cancer: predictive factors for RP. *Thorac Cancer* 2015;6:49–57.
- [50] Hsu F-M, Lee Y-C, Lee J-M, Hsu C-H, Lin C-C, Tsai Y-C, et al. Association of clinical and dosimetric factors with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients receiving intensity-modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy followed by thoracic esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1669–77.
- [51] Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong F-MS, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose–volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S70–6.
- [52] Patel PR, Yoo S, Broadwater G, Marks LB, Miles EF, D'Amico TA, et al. Effect of increasing experience on dosimetric and clinical outcomes in the management of malignant pleural mesothelioma with intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:362–8.
- [53] Kong FM, Ritter T, Quint DJ, Senan S, Gaspar LE, Komaki RU, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1442–57.
- [54] van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe Ej, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol* 2017;35:1171–8.
- [55] Fu W-H, Wang L-H, Zhou Z-M, Dai J-R, Hu Y-M, Zhao L-J. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:1098–102.
- [56] Chandra A, Guerrero TM, Liu HH, Tucker SL, Liao Z, Wang X, et al. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radither Oncol* 2005;77:247–53.
- [57] Chen Y-J, Liu A, Han C, Tsai PT, Schultheiss TE, Pezner RD, et al. Helical tomotherapy for radiotherapy in esophageal cancer: a preferred plan with better conformal target coverage and more homogeneous dose distribution. *Med Dosim* 2007;32:166–71.
- [58] Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1078–85.
- [59] Shi A, Liao Z, Allen PK, Ho L, Murphy MB, Maru DM, et al. Long-term survival and toxicity outcomes of intensity modulated radiation therapy for the treatment of esophageal cancer: a large single-institutional cohort study. *Adv Radiat Oncol* 2017;2:316–24.
- [60] Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC, Shihadeh F, Reed V, Salehpour MR, et al. Dosimetric advantages of a “butterfly” technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Radiat Oncol* 2014;9:94.
- [61] Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, Botticella A, Ciampella P, Franco P, et al. Different IMRT vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol* 2012;7:186.
- [62] Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, et al. Failure patterns in patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiation: failure after esophageal chemoradiation. *Cancer* 2012;118:2632–40.
- [63] Bednarek C, Créhange G, Quivrin M, Cueff A, Vulquin N, Chevalier C, et al. Mapping of failures after radiochemotherapy in patients with non-metastatic esophageal cancer: a posteriori analysis of the dose distribution in the sites of loco-regional relapse. *Radiat Oncol* 2015;116:252–6.
- [64] Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:108692.
- [65] Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol* 2014;25:63843.
- [66] Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, 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;42:26976.