

FAUT-IL ENCORE OPERER LES CANCERS DE L'ŒSOPHAGE ?

SHOULD ESOPHAGEAL CANCERS STILL BE OPERATED ON ?

Thierry CONROY

Centre Alexis Vautrin - Département d'oncologie médicale - 6 avenue de Bourgogne - 54500 –

VANDOEUVRE-LES-NANCY - Téléphone : 03 83 59 84 60 - Télécopie : 03 83 59 85 50

Observation

Monsieur V., 59 ans présente depuis 2 mois une dysphagie aux solides avec odynophagie. Son poids actuel est de 61 kg pour un poids habituel de 69 kg. Le patient présente pour antécédents un tabagisme chiffré à 76 paquets/année et un passé d'éthylisme, totalement sevré depuis 3 ans. Il n'a pas d'antécédents cardiaques ni de claudication intermittente. A l'examen clinique, les aires ganglionnaires sont libres. Il n'y a pas d'hépatomégalie palpable. Par contre, les pouls aux membres inférieurs ne sont pas perçus. Une endoscopie haute montre une tumeur bourgeonnante hémi-circonférentielle du tiers inférieur de l'œsophage, étendue de 31 à 39 cm des arcades dentaires, franchissable. Les biopsies concluent à un carcinome épidermoïde bien différencié invasif. L'ECG et l'examen ORL sont sans particularité.

Question 1 : Quels sont les éléments nécessaires au bilan d'extension ?

1. Scanner thoraco-abdominal
2. Scintigraphie osseuse
3. Tomographie par émission de positons (TEP-scan)
4. Echoendoscopie
5. Fibroscopie bronchique

Réponses : 1, 4, 5.

La fibroscopie bronchique est indispensable chez un fumeur à la recherche d'une deuxième localisation ou d'une extension trachéo-bronchique, surtout pour les cancers de l'œsophage cervical et du tiers supérieur. Cependant, les cancers du tiers moyen sont souvent en rapport étroit avec la carène et la bronche souche gauche. Le scanner spiralé thoraco-abdominal recherche des métastases pulmonaires, hépatiques ou des adénopathies cœliaques. Il permet la

mesure de la hauteur de la tumeur et celle de la dimension transversale maximale de l'œsophage tumoral, qui sont des facteurs pronostiques importants. L'étude de l'angle de contact de la tumeur avec l'aorte est un élément important pour juger de son invasion ou non. L'infiltration aortique est hautement probable lorsqu'il n'y a plus de liseré graisseux sur plus d'un quart de circonférence. A l'étage abdominal, il faut apprécier l'état du foie (métastases, cirrhose) et rechercher une ascite ou des signes d'hypertension portale. L'échoendoscopie détermine le stade T de la tumeur et possède une meilleure sensibilité que le scanner et le TEP-scan pour la détection de métastases ganglionnaires [1]. Le TEP-Scan est plus performant que le scanner pour la détection de métastases à distance et est surtout intéressant dans le bilan d'opérabilité [1], c'est-à-dire après l'opérabilité établie.

Question 2 : Le bilan d'extension montre une adénopathie cœliaque de 24 x 22 mm, mais pas de métastase viscérale. A cette étape, le dossier est présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). A votre avis, quel sera le traitement retenu ?

1. Chirurgie d'emblée
2. Chimiothérapie préopératoire
3. Radiochimiothérapie concomitante exclusive
4. Radiochimiothérapie concomitante préopératoire
5. Prothèse œsophagienne et soins palliatifs

Réponse : 3

Dans la classification TNM (UICC 2002), une adénopathie cœliaque est toujours considérée comme maladie métastatique, classée M1a pour les cancers de l'œsophage thoracique inférieur et M1b pour les autres localisations tumorales. Bien que cette situation soit plus favorable que des métastases viscérales, les métastases ganglionnaires cœliaques sont

considérées comme métastatiques dans la classification TNM, car la guérison est inhabituelle par la chirurgie seule. Au niveau cœliaque, la présence de plusieurs ganglions, même de petite taille, doit les faire considérer comme suspects.

La RCP a probablement retenu, si l'état général le permet, une radiochimiothérapie concomitante exclusive. Compte tenu du risque vasculaire de l'association 5-FU et cisplatine, un avis cardiologique et un Doppler des membres inférieurs seront préalablement demandés car il existe une artérite de stade I. S'il existe une contre-indication à l'hyperhydratation par cisplatine, l'association 5-FU et mitomycine C peut être utilisée avec un risque moindre.

Question 3 : Quels sont les facteurs prédictifs d'efficacité d'une radiochimiothérapie concomitante ?

1. Perte de poids < 10 %
2. Albuminémie > 35 g/l
3. Diamètre transversal de la tumeur
4. Absence d'adénopathie cœliaque
5. Diminution de l'hypermétabolisme au TEP-scan à J14

Réponses : 1, 2, 3, 4.

La perte de poids ≥ 10 % est un facteur de pronostic défavorable, initialement démontrée dans l'analyse a posteriori de 416 patients inclus dans les essais du RTOG. La survie à 2 ans est de 27 % lorsque la perte de poids est ≥ 10 % versus 42 % pour une perte de poids < 10 % ($p=0,0003$) [2]. La valeur pronostique de la longueur de la tumeur est discutée. Même en cas de chirurgie, ce n'est pas un facteur pronostique indépendant dans toutes les études et la longueur de la tumeur est corrélée au stade T. Dans la série de la FFCD de tumeurs T3 ou T4 traitées par radiochimiothérapie exclusive ou préopératoire, le risque de récurrence locale

augmente avec la longueur de la tumeur ($p=0,002$), mais n'est pas un facteur pronostique indépendant pour la survie. En analyse multifactorielle, les facteurs pronostiques de survie sont le diamètre transversal de la tumeur au scanner, la perte de poids et la réponse à la chimiothérapie [3]. Dans cette même étude, la présence d'adénopathies sous-diaphragmatiques à l'échoendoscopie a une valeur pronostique défavorable, la survie à 5 ans étant de 52,6 % en l'absence d'adénopathie cœliaque, de 33,8 % lorsque moins de 3 ganglions cœliaques sont envahis et de 10,8 % lorsque plus de 3 adénopathies sont découvertes au bilan initial [4]. Une série rétrospective a évalué 105 cas de patients traités à Rouen par radiochimiothérapie concomitante [5]. Au diagnostic, le seul facteur indépendant prédictif de réponse complète après la radiochimiothérapie était une albuminémie > 35 g/L au diagnostic ($p=0,009$), démontrant le caractère défavorable d'une dénutrition.

Le TEP-scan permet de découvrir 20 à 25 % de maladie métastatique non détectée par le scanner et peut découvrir d'autres sites métastatiques amenant des changements de stratégie thérapeutique [6]. La diminution du SUV au TEP-scan à J14 a été étudiée surtout chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction œsogastrique et soumis à une chimiothérapie néoadjuvante [7]. Il ne s'agit pas pour l'instant d'un facteur prédictif validé sous radiochimiothérapie.

Question 4 : Dix semaines après la fin de la radiochimiothérapie, le scanner montre la disparition de l'adénopathie cœliaque. Il persiste un épaississement du tiers inférieur de l'œsophage sur 4 cm de hauteur. L'endoscopie montre la persistance d'une ulcération œsophagienne, située à 36 cm des arcades dentaires. Les biopsies de cette ulcération montrent la persistance d'un carcinome épidermoïde bien différencié. Quel traitement proposer ?

1. Chimiothérapie palliative

2. Prothèse œsophagienne
3. Boost de 20 Gy + chimiothérapie concomitante
4. Chirurgie de rattrapage
5. Thérapie photodynamique

Réponse : 4

Cette question difficile relève d'une discussion en RCP. Il est habituel, lorsque l'état général et l'âge du patient le permettent, de proposer une chirurgie de rattrapage. Deux séries françaises attestent de son efficacité. Dans l'expérience du CHU de Lille portant sur 98 patients atteints d'une tumeur sous-carinaire et stables sous radiochimiothérapie, le taux de chirurgie R0 a été de 62 % [8]. Dans l'essai FFCD 9102, les patients pouvaient être opérés après radiochimiothérapie d'induction si la dysphagie n'était pas améliorée, si la radiochimiothérapie était mal tolérée ou si la réponse au traitement était insuffisante. Sur 112 patients opérés, 71 % l'ont été à visée curative. La médiane de survie des patients opérés a été de 17,3 mois, non différente de celle des patients considérés comme répondeurs et randomisés entre radiochimiothérapie exclusive et radiochimiothérapie préopératoire [9].

Question 5 : En chirurgie de rattrapage, quels sont les facteurs prédictifs d'une chirurgie curative ?

1. Contact de la tumeur avec l'aorte $< 90^\circ$
2. Absence de dysphagie
3. Persistance d'une sténose œsophagienne
4. Tumeur de hauteur ≤ 5 cm
5. Moins de 5 couches atteintes à l'échoendoscopie de contrôle

Réponses : 1, 4.

Dans la série du CHU de Lille, portant sur des patients non répondeurs à la radiochimiothérapie [8], les facteurs indépendants de chirurgie curative sont au scanner un contact entre l'aorte et la tumeur de moins d'un quart de circonférence aortique et une tumeur ≤ 5 cm de hauteur.

En conclusion, dans le traitement à visée curative des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage, plusieurs options thérapeutiques sont envisageables [10].

- Lorsqu'il n'y a pas de contre-indication, l'œsophagectomie reste le traitement de référence pour les stades favorables, cT1 ou cT2 N0. L'expertise du centre apparaît déterminante dans la diminution de la mortalité opératoire. Dans une étude de population menée aux Etats-Unis, la mortalité varie de 20 % à 8,4 % selon que le centre prend en charge moins de 4 ou plus de 19 œsophagectomies par an [11].
- Pour la majorité des stades II (cT1 N1, cT2 N2, cT3 N0), la radiochimiothérapie préopératoire et la radiochimiothérapie exclusive sont des options.
- Pour les stades III (cT3 N1, cT4 Nx) et pour tous les cancers de l'œsophage cervical, la radiochimiothérapie exclusive est le traitement de référence. En effet, une chirurgie systématique après radiochimiothérapie n'apporte pas de bénéfice de survie malgré l'amélioration du contrôle local [12, 13]. Par contre, en cas de réponse partielle ou de récurrence précoce après radiochimiothérapie, une chirurgie de rattrapage doit être envisagée.

Pour les adénocarcinomes, plusieurs essais randomisés [14-16] ont démontré le bénéfice d'une chimiothérapie péri-opératoire, avec une amélioration de la survie brute à 5 ans de 13 à 14 % dans les essais où la chimiothérapie a été reprise en postopératoire [14, 15].

Le choix des traitements des cancers de l'œsophage relève d'une concertation pluridisciplinaire. La plupart des patients sont aujourd'hui traités par radiochimiothérapie concomitante, et lorsque la chirurgie reste indiquée, elle doit être effectuée dans un centre expert.

Références

- [1] van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:547-57.
- [2] Thomas CR Jr, Berkey BA, Minsky BD, Gaspar LE, Herskovic A, Rich TA, et al. Recursive partitioning analysis of pretreatment variables of 416 patients with locoregional esophageal cancer treated with definitive concomitant chemoradiotherapy on Intergroup and Radiation Therapy Oncology Group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1405-10.
- [3] Crehange G, Maingon F, 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.
- [4] Burtin P, Bouché O, Giovannini M, Pelletier M, Conroy T, Ruget O, et al. Endoscopic ultrasonography is an independent predictive factor of prognosis in locally advanced esophageal cancer. Results from the randomized FFCD 9102 study from the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:213-20.
- [5] Di Fiore F, Lecleire 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.
- [6] Chatterton BE, Ho-Shon I, Lenzo N, Patrikeos A, Kelley B, Baldey A, et al. Multi-centre prospective assessment of accuracy and impact on management of positron emission tomography (PET) in esophageal and gastroesophageal junction cancers (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl. Part I):4534.

- [7] 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 oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8:797-805.
- [8] 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.
- [9] Jouve J, Michel P, Mariette C, Bonnetain F, Bouché O, Conroy T, et al. Outcome of the nonrandomized patients in the FFC0 9102 trial: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl. Part I):4555
- [10] Thésaurus de cancérologie digestive. Chapitre I : Cancer de l'oesophage. <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>
- [11] Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2002;346:1128-37.
- [12] Boige V, Pignon J, SaintAubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl. Part I):4510.
- [13] 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.
- [14] Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T et al.

Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cell cancer of esophagus : FFC2 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-8.

[15] 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;355:11-20.

[16] Allum WH, Fogarty PJ, Stenning SP, Langley RE, NCRI Upper GI Cancer Clinical Studies Group. Long term results of the MRC OEO2 randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in resectable esophageal cancer (abstract). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2008, 9.