
DIRECTION
QUÉBÉCOISE
DE CANCÉROLOGIE

**Traitement néoadjuvant du cancer de
l'œsophage et de la jonction gastro-
œsophagienne**

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)

Mai 2013

Le présent rapport ne lie pas le ministère de la Santé et des Services sociaux et ne constitue pas ses orientations. Il représente l'opinion des membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse suivante :

www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2013

Bibliothèque et Archives Canada, 2013

ISBN 978-2-550-67556-3

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2013

Le guide *Traitement néoadjuvant du cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

D^{re} Annie Beaudoin, gastro-entérologue, Hôtel-Dieu de Sherbrooke (CHUS)
 D^r Philippe Bouchard, chirurgien, Hôpital Saint-François d'Assise (CHU de Québec)
 D^r Marc David, radio-oncologue, Hôpital Général de Montréal (CUSM)
 M. Sylvain L'Espérance, Ph. D., méthodologiste, CEPO
 D^{re} Jocelyne Martin, chirurgienne thoracique, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 D^r Yann Milbeo, radio-oncologue, Hôpital Charles LeMoine
 D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
 D^r Mustapha Tehfé, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Révision externe

D^{re} Nathalie Aucoin, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Cité de la Santé (CSSS de Laval)
 D^{re} Marie-Pierre Campeau, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 D^r Lorenzo Ferri, chirurgien thoracique, Hôpital Général de Montréal (CUSM)
 D^r Jean-Jacques Klopfenstein, chirurgien, Centre hospitalier régional de Lanaudière (CSSS du Nord de Lanaudière)
 D^{re} Caroline Lavoie, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
 D^r Nghia Nguyen, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine
 D^r Rosaire Vaillancourt, chirurgien thoracique, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Direction :	D ^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec) D ^r Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) M ^{me} Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)
Membres :	M ^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital Cité de la Santé (CSSS de Laval) M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, INESSS M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, INESSS D ^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) M ^{me} Stéphanie Goulet, Ph. D., méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS) M ^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif D ^{re} Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec) D ^r Bernard L'Espérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ M. Sylvain L'Espérance, Ph. D., méthodologiste, INESSS M ^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM M ^{me} Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS) D ^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec) D ^r Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie, représentant de l'INESSS D ^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM) D ^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital Cité de la Santé (CSSS de Laval) D ^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine D ^r Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont D ^r François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)

TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	7
1. Question clinique.....	9
2. Introduction.....	9
3. Méthode.....	12
4. Résultats.....	13
4.1. Résultats de la revue des données probantes.....	13
4.1.1. Chimiothérapie néoadjuvante.....	13
4.1.1.1. Carcinome épidermoïde de l'œsophage - études de phase III.....	14
4.1.1.2. Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne - études de phase III.....	19
4.1.1.3. Cancer de l'œsophage (populations mixtes) - études de phase III.....	24
4.1.1.4. Méta-analyses.....	28
4.1.1.4.1. Survie globale et mortalité.....	28
4.1.1.4.2. Mortalité postopératoire.....	28
4.1.1.4.3. Taux de résection et type de résection tumorale.....	29
4.1.1.4.4. Taux de morbidité et complications post-chirurgicales.....	29
4.1.1.4.5. Récidives locorégionales et à distance.....	30
4.1.2. Radiothérapie néoadjuvante.....	30
4.1.2.1. Carcinome épidermoïde de l'œsophage - études de phase III.....	30
4.1.2.2. Adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne - études de phase III.....	31
4.1.2.3. Cancer de l'œsophage (populations mixtes) - études de phase III.....	32
4.1.2.4. Méta-analyses.....	36
4.1.3. Chimioradiothérapie néoadjuvante.....	36
4.1.3.1. Carcinome épidermoïde de l'œsophage - études de phase III.....	36
4.1.3.2. Adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne - études de phase III.....	42
4.1.3.3. Cancer de l'œsophage (populations mixtes) - études de phase III.....	43
4.1.3.4. Méta-analyses.....	49
4.1.3.4.1. Survie globale et mortalité.....	49
4.1.3.4.2. Survie globale et mortalité en fonction du type histologique et de la séquence de traitement de chimioradiothérapie (séquentielle ou concomitante).....	49
4.1.3.4.3. Mortalité postopératoire.....	51
4.1.3.4.4. Taux de résection et type de résection tumorale.....	51

4.1.3.4.5	Taux de morbidité et complications post-chirurgicales.....	52
4.1.3.4.6	Récidives locorégionales et à distance	52
4.1.4.	Comparaison de différentes modalités thérapeutiques néoadjuvantes	53
4.1.4.1.	Carcinome épidermoïde de l'œsophage - études de phase III.....	53
4.1.4.2.	Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne - études de phase III	58
4.1.4.3.	Cancer de l'œsophage (populations mixtes).....	59
4.2.	Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique et des consensus d'experts	59
4.2.1.	Recommandations pour la pratique clinique.....	59
4.2.1.1.	Saskatchewan Cancer Agency	59
4.2.1.2.	British Columbia Cancer Agency.....	59
4.2.1.3.	Alberta Health Services	59
4.2.1.4.	European Society of Medical Oncology.....	60
4.2.1.5.	Cancer Care Ontario	60
4.2.1.6.	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique).....	60
4.2.2.	Revue systématique	61
4.2.3.	Consensus d'experts.....	64
4.2.3.1.	National Comprehensive Cancer Network	64
4.2.3.2.	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	64
4.2.3.3.	German Advanced Surgical Treatment Study Group	64
5.	Discussion	66
5.1.	Carcinomes épidermoïdes de l'œsophage	66
5.1.1.	Efficacité et innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante	66
5.1.2.	Efficacité et innocuité de la radiothérapie néoadjuvante.....	67
5.1.3.	Efficacité et innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante.....	68
5.2.	Adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne	69
5.2.1.	Efficacité et innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante	69
5.2.2.	Efficacité et innocuité de la radiothérapie néoadjuvante.....	71
5.2.3.	Efficacité et innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante.....	71
5.3.	Comparaisons des différentes modalités néoadjuvantes.....	72
5.4.	Considérations cliniques	73
6.	Conclusion	74
7.	Recommandations.....	74

8. Références	75
Annexe I. Classification Siewert des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne	85
Annexe II. Stratégie de recherche bibliographique.....	86
Annexe III. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations (traduits de l'ASCO)	87
Annexe IV. Classification TNM actives entre 1980 et 2012 pour le cancer de l'œsophage.....	88
Annexe V. Conflits d'intérêts.....	89

RÉSUMÉ

Au cours des trois dernières décennies, une augmentation marquée de l'incidence des cancers de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne a été notée en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. Au Canada, ce cancer représente la neuvième plus importante cause de décès par cancer. Historiquement, le carcinome épidermoïde de l'œsophage était l'histopathologie la plus souvent observée, mais depuis quelques années, la fréquence des adénocarcinomes de l'œsophage est en constante augmentation dans les pays industrialisés. Les causes de cette augmentation restent nébuleuses, mais divers facteurs de risque tels que le reflux gastro-œsophagien chronique, l'obésité, la consommation de produits du tabac ou un mauvais régime alimentaire ont été liés au développement de ce type de cancer. Les modalités de traitement du cancer de l'œsophage incluent la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Actuellement, aucune stratégie thérapeutique optimale n'est clairement établie et les divergences d'opinions observées à travers la communauté médicale génèrent une pratique clinique hétérogène. Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur ce sujet et vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité des différentes modalités de traitement néoadjuvant disponibles, combinées à une intervention chirurgicale, chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne non métastatique résecable.

Une revue de la littérature scientifique, publiée de janvier 1985 à octobre 2012, a été effectuée dans l'outil de recherche PubMed. La recherche s'est limitée aux essais cliniques randomisés et aux méta-analyses qui ont été publiés en anglais ou en français. Les abrégés de communication présentés lors des congrès internationaux pertinents de même que les sites Internet d'organismes effectuant des revues systématiques, des lignes directrices et des consensus d'experts ont également été répertoriés.

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier 42 publications rapportant les résultats de 25 études randomisées de phase III, de 14 méta-analyses et d'un abrégé portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du traitement néoadjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne. La littérature retenue a permis de démontrer que la chimiothérapie néoadjuvante et la radiothérapie néoadjuvante ont peu ou pas d'impact sur la survie globale, le taux de résection curative, le taux de mortalité et le taux de récurrence chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage. Par contre, les données portant sur l'efficacité et l'innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage sont plus concluantes et montrent des résultats concordants quant au bénéfice de ce traitement sur la survie globale et sur la survie sans progression.

Concernant les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne, les données démontrent que la chimiothérapie néoadjuvante augmente la survie globale et la survie sans progression de la maladie sans induire de manière significative plus de complications et de mortalité postopératoires qu'une chirurgie seule. Cependant, étant donné qu'aucune des études retenues n'a évalué ce traitement spécifiquement dans cette population, il est difficile de faire des conclusions sur l'ampleur de l'effet de ce traitement néoadjuvant. Aucune des études analysées n'a permis de démontrer un bénéfice important lié à l'utilisation de la radiothérapie néoadjuvante chez cette population. Finalement, malgré un risque modéré de biais observés à travers les études, les données probantes analysées montrent que la chimioradiothérapie néoadjuvante amène un avantage considérable de survie globale, peu de toxicité et de complications postopératoires et un risque de mortalité réduit chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne.

En conclusion, les études présentées dans ce guide montrent que le traitement du cancer de l'œsophage est complexe et qu'il nécessite la participation de divers spécialistes en oncologie. Afin d'assurer une prise en charge optimale des patients atteints de ce type de cancer, il est recommandé que la

planification des traitements se fasse lors de rencontres multidisciplinaire et que tous les cas de cancer de l'œsophage soient revus lors des réunions des comités de thérapie du cancer.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) émet les recommandations suivantes :

1. Pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade T3 et plus ou présentant un envahissement ganglionnaire (N+) :
 - a. qu'une équipe multidisciplinaire spécialisée comprenant minimalement des hématologues, des radio-oncologues et des chirurgiens-oncologues prennent en charge les patients et que tous les cas de cancer de l'œsophage soient présentés lors des réunions des comités de thérapie du cancer (recommandation de grade D);
 - b. qu'une combinaison de cisplatine et de 5-fluorouracile ou une combinaison de paclitaxel et de carboplatin soit utilisée lorsqu'une chimioradiothérapie néoadjuvante est envisagée (recommandation de grade B).
2. Pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage :
 - a. que l'administration d'une chimioradiothérapie néoadjuvante soit considérée comme un standard de traitement (recommandation de grade B);
 - b. que l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante ne soit pas considérée comme une option de traitement valable (recommandation de grade B);
 - c. que l'administration d'une radiothérapie néoadjuvante ne soit pas considérée comme une option de traitement valable (recommandation de grade A).
3. Pour les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne :
 - a. que l'administration d'une chimioradiothérapie néoadjuvante soit considérée comme un standard de traitement (recommandation de grade A);
 - b. que l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante soit considérée comme une option de traitement valable pour les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage (recommandation de grade B);
 - c. que l'administration d'une chimiothérapie périopératoire (protocole ECF) soit considérée comme une option de traitement valable pour les patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (recommandation de grade B);
 - d. que l'administration d'une radiothérapie néoadjuvante ne soit pas considérée comme une option de traitement valable (recommandation de grade A).

1. QUESTION CLINIQUE

Évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement néoadjuvant en prévision d'une intervention chirurgicale chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne non métastatique résecable.

2. INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage représente la neuvième plus importante cause de décès par cancer au Canada. Pour l'année 2012, la Société canadienne du cancer estime que 1 850 nouveaux cas de cancer de l'œsophage auront été diagnostiqués au Canada et que 1 850 décès auront été enregistrés [1].

Au cours des trois dernières décennies, une augmentation marquée de l'incidence des cancers de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne a été notée en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest [2]. Cette montée de l'incidence coïncide avec un changement au niveau des types histologiques les plus couramment diagnostiqués et de la localisation de la tumeur primaire [3, 4]. Historiquement, le carcinome épidermoïde était l'histopathologie la plus souvent diagnostiquée. Les facteurs de risque associés aux types histologiques sont présentés au tableau 1. En plus de ces facteurs de risque, il a récemment été proposé dans la littérature que ce type de tumeur pourrait avoir une étiologie d'origine virale (virus du papillome humain ou virus d'Epstein-Barr) [5, 6].

Tableau 1. Facteurs de risque en fonction du type histologique

Carcinome épidermoïde de l'œsophage	Adénocarcinome de l'œsophage	Adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne
<ul style="list-style-type: none"> › sexe (homme) › ethnie (race noire) › âge (60-70 ans) › consommation d'alcool ou tabagisme › diète à haute teneur en amidon, sans consommation de fruits ou de légumes › antécédent d'ingestion chronique de produits irritants › antécédent de radiothérapie › syndrome de Plummer-Vinson › antécédent de carcinome épidermoïde de la tête ou du cou › antécédent de tylose palmo-plantaire › antécédent d'achalasia 	<ul style="list-style-type: none"> › sexe (homme) › ethnie (caucasien) › âge (50-60 ans) › obésité › antécédent d'œsophage de Barrett › reflux gastro-œsophagien chronique › antécédent de hernie hiatale › antécédent de sclérodémie › antécédent d'achalasia › syndrome de Zollinger-Ellison 	<ul style="list-style-type: none"> › antécédent d'œsophage de Barrett › antécédent de reflux gastro-œsophagien chronique › obésité › utilisation de médicaments en vente libre promouvant le reflux gastro-œsophagien (p. ex. : médicament anticholinergique) › consommation d'alcool ou tabagisme

Depuis quelques années, la fréquence des adénocarcinomes de l'œsophage est en constante augmentation dans les pays industrialisés [3]. Les causes de cette augmentation restent nébuleuses, mais divers facteurs de risque tels que le reflux gastro-œsophagien chronique, l'obésité, la consommation de produits du tabac ou un mauvais régime alimentaire ont été liés au développement de ce type de cancer (tableau 1) [5]. Parmi tous ces facteurs de risque, il est généralement accepté par la communauté médicale que les adénocarcinomes de l'œsophage découlent principalement d'un

œsophage de Barrett, une lésion considérée pré-maligne [7]. Une association directe a d'ailleurs été démontrée entre ces deux types histologiques [8].

Les adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne sont considérés comme des entités cliniques distinctes par la majorité des cliniciens, et ce, même si l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ne les considèrent pas comme des cancers distincts [9]. Selon la version 7 de la classification de l'AJCC, le cancer de la jonction gastro-œsophagienne et les cancers situés dans les cinq premiers centimètres de l'estomac proximal sont classifiés comme des cancers de l'œsophage distal [10]. La classification de Siewert est souvent utilisée pour mieux caractériser ces lésions (Annexe I). Pour les adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne, les facteurs de risque ne sont pas clairs, mais ils peuvent être liés à des antécédents d'œsophage de Barrett et de reflux gastro-œsophagiens chroniques (tableau 1) [4].

Une dysphagie progressive ou une odynophagie sont les symptômes principalement rapportés par les patients atteints d'un cancer de l'œsophage [3]. Ces symptômes sont généralement présents plusieurs mois avant la première consultation médicale. Une perte de poids importante, involontaire et récente peut aussi être observée. À un stade plus avancé de la maladie, les patients peuvent ressentir une douleur thoracique ou dorsale lors de la déglutition, une halitose ou de l'hippocratisme digital [3]. Une atteinte du nerf récurrent laryngé, une adénopathie supraclaviculaire (ganglion de Troisier ou Virchow), une douleur thoracique persistante non reliée à la déglutition, une fistule trachéo-œsophagienne ou un hoquet sont souvent des signes d'atteinte transmurale impliquant le médiastin ou le diaphragme [3].

La décision d'effectuer un traitement à visée curative et, le cas échéant, l'établissement d'un plan thérapeutique optimal, sont déterminés lors de la stadification des cancers de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne. En l'absence de métastase à distance, il est important de déterminer le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi de l'œsophage et des structures adjacentes ainsi que l'atteinte ganglionnaire [11]. La tomодensitométrie et l'échoendoscopie sont les outils diagnostiques les plus souvent utilisés pour la détermination du stade de la tumeur [11, 12]. La tomодensitométrie est principalement utilisée pour déterminer la présence de métastase au thorax et à l'abdomen [11, 12]. L'échoendoscopie est l'outil diagnostique le plus efficace pour déterminer les stades T et N de ce type de cancer (efficacité de 90 % pour le T et de 73 % pour le N). L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'interventions en santé (AETMIS; devenue l'Institut national d'excellence en santé et service sociaux [INESSS]), en collaboration avec le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), a publié, en 2009, une revue systématique dans laquelle une stratégie de stadification du cancer de l'œsophage est proposée [11]. Cette stratégie inclut une tomодensitométrie du cou, du thorax et de l'abdomen pour déterminer le stade M et une échoendoscopie, avec ou sans cytoponction, pour déterminer les stades T et N [11]. Si le patient est admissible à un traitement à visée curative, l'AETMIS propose d'ajouter une tomographie par émission de positron fusionnée avec une tomодensitométrie au bilan d'extension du cancer [11].

Une étude américaine, réalisée auprès de 131 patients, a montré que la plupart des patients présentant un cancer de l'œsophage symptomatique sont diagnostiqués à des stades intermédiaires ou avancés de la maladie (stade IIA, IIB, III ou IV) [13]. La survie à 5 ans est supérieure à 95 % chez les patients atteints d'une maladie de stade 0, elle varie de 10 % à 30 % chez les patients atteints d'une maladie de stade II ou III et est inférieure à 5 % chez ceux atteints d'une maladie de stade IV [14].

Les modalités de traitement du cancer de l'œsophage sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, seules ou en combinaison [3]. L'approche chirurgicale préconisée dépend des caractéristiques de la tumeur, de son emplacement dans l'œsophage, de l'état du patient et de l'expérience du chirurgien [12].

La stratégie optimale de traitement pour les cancers de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne résecables n'est pas clairement établie. En effet, en présence de lésions résecables, c'est-à-dire la nécessité d'effectuer, dans tous les cas, une résection chirurgicale est un sujet qui fait encore l'objet de controverse. Cette divergence d'opinions génère une pratique clinique hétérogène lors de la prise en charge des patients. Ainsi, ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur ce sujet et vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité des différentes modalités néoadjuvantes disponibles, combinées à une intervention chirurgicale, pour le traitement des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne non métastatique résecable. La question de l'efficacité et de l'innocuité des différentes modalités de traitement adjuvant n'est pas abordée dans ce document de même que les approches non chirurgicales telles que la chimioradiothérapie seule.

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée dans l'outil de recherche PubMed en utilisant les mots clés suivants : *oesophageal cancer*, *esophageal neoplasms* (MeSH), *neoadjuvant therapy* (MeSH), *chemotherapy*, *chemoradiotherapy*, *radiotherapy* et *cancer*. La période couverte par cette recherche s'est étendue de janvier 1985 à octobre 2012, inclusivement. L'annexe II présente une description complète de la stratégie de recherche.

La recherche s'est limitée aux essais cliniques randomisés et aux méta-analyses qui ont été publiés en anglais ou en français. Seules les études évaluant la survie globale, la survie sans maladie, la toxicité, la morbidité, la réponse pathologique ou la qualité de vie des patients ont été rapportées. Les études à caractère économique, les études rétrospectives, celles présentant des résultats d'études prospectives non randomisées, celles rapportant uniquement des résultats d'analyses de sous-groupes et non planifiées ainsi que celles évaluant un traitement adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie ou chimioradiothérapie) n'ont pas été retenues. Les études ayant recruté moins de 80 patients n'ont également pas été retenues.

Les abrégés de communication présentés lors des congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), de l'*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), de l'*European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO), de la *Society of Surgical Oncology* (SSO), de l'*American College of Surgeons* (ACS) et de l'*American Association of Thoracic Surgery* (AATS) ont été consultés pour les années 2010 à 2012. Seuls les abrégés présentant des résultats d'efficacité et d'innocuité d'études randomisées ont été retenus.

Les recommandations pour la pratique clinique, les revues systématiques et les consensus d'experts émis depuis 2008 par certains organismes internationaux et par certaines agences de cancer ont également été répertoriés. En outre, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, *Cancer Care Ontario* (CCO), la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), l'ESMO, la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* et le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). La bibliographie de tous les articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique.

Les niveaux de données probantes et des grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et pour la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe III). La qualité méthodologique des études randomisées a été évaluée à l'aide de la grille d'évaluation des règles de décision qui a été publiée dans le manuel Cochrane puis adaptée par Van Tulder et coll. [15]. La qualité méthodologique des méta-analyses a été évaluée à l'aide d'une grille d'analyse inspirée des critères QUORUM [16]. En ce qui a trait aux abrégés de communication, le niveau des données probantes ne peut être déterminé, puisque certaines des informations requises pour juger de la qualité de l'étude ne sont pas disponibles. Conséquemment, aucun grade n'est attribué aux recommandations découlant d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a ensuite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis de répertorier 42 publications rapportant les résultats de 25 études randomisées de phase III et 14 méta-analyses portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du traitement néoadjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne non métastatique résecable. Un abrégé de communication a également été recensé. Plus précisément :

- › dix publications présentant les résultats de huit études originales [17-26] et deux méta-analyses [27, 28] ont évalué un traitement néoadjuvant de chimiothérapie seule;
- › quatre publications [29-32] et deux méta-analyses [33, 34] ont évalué un traitement néoadjuvant de radiothérapie seule;
- › dix publications présentant les résultats de neuf études originales [35-44] et quatre méta-analyses [45-48] ont évalué un traitement néoadjuvant de chimioradiothérapie;
- › quatre études originales [49-52] ont comparé deux modalités de traitement néoadjuvant;
- › six méta-analyses [53-58] ont évalué deux modalités de traitement néoadjuvant ou plus, et ce, de façon indépendante.

Six guides de pratique clinique [59-64], six revues systématiques [65-70] et trois consensus d'experts [71-73] ont également été répertoriés.

4.1. Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une brève description des études retenues, regroupées en fonction du type de traitement néoadjuvant (chimiothérapie, radiothérapie et chimioradiothérapie) et de l'histopathologie des tumeurs (carcinome épidermoïde, adénocarcinome et histopathologie mixte). Dans chaque sous-section, les études originales sont présentées en ordre chronologique inverse et sont suivies des méta-analyses. Lorsqu'elles sont disponibles, les valeurs *p* associées aux résultats sont présentées dans le texte. La proportion de tumeurs de la jonction gastro-œsophagienne est présentée dans la description des études lorsque cette information est disponible. Pour toutes les études sélectionnées, la détermination du stade de la maladie a été effectuée en utilisant les versions 7 et les précédentes de la classification TNM (Annexe IV). Des tableaux résumant les principaux résultats sont présentés à la fin de chaque sous-section.

4.1.1. Chimiothérapie néoadjuvante

De façon générale, les patients inclus dans les études sélectionnées dans cette section devaient être âgés de 18 à 80 ans; avoir des fonctions hépatique, rénale, pulmonaire et hématopoïétique adéquates; ne pas présenter de métastase aux ganglions distants ou aux organes viscéraux et ne pas avoir reçu un diagnostic de cancer autre que de l'œsophage, et ce, moins de cinq ans avant le début de l'étude (à l'exception des carcinomes basocellulaires cutanés ou des carcinomes in situ du col de l'utérus). Les critères d'inclusion et d'exclusion spécifiques sont présentés dans la description de chaque étude. Les principaux résultats des études primaires évaluant l'efficacité et l'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante selon l'histopathologie sont présentés dans les tableaux 2 à 4.

4.1.1.1. Carcinome épidermoïde de l'œsophage - études de phase III

Boonstra et coll. ont publié, en 2011, les résultats à long terme d'une étude randomisée comparant une chimiothérapie néoadjuvante et une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (données probantes de niveau I) [17]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de la survie sans maladie, du taux de récurrence et de la toxicité.

Les patients devaient avoir une bonne condition physique (indice de Karnofsky > 70), être médicalement opérables, ne pas avoir une tumeur localisée à l'œsophage cervical et ne pas avoir de problèmes pulmonaires ou cardiovasculaires sévères. Le seuil de neutrophiles accepté pour un retraitement était de plus de 3 500 cellules/mm³.

Entre janvier 1989 et janvier 1996, 169 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés dans les groupes suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante (n = 85) : 2 cycles¹ de chimiothérapie de 5 jours administrés aux semaines 1 et 4, comprenant du cisplatine (80 mg/m²) au jour 1 et de l'étoposide (100 mg/m² par voie intraveineuse aux jours 1-2 puis 200 mg/m² par voie orale aux jours 3 et 5), suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 84).

L'intervention chirurgicale a été effectuée chez tous les patients en fonction de l'emplacement de la tumeur, soit une œsophagectomie transthoracique droite (procédure d'Ivor-Lewis) pour les tumeurs de la partie supérieure de l'œsophage ou une œsophagectomie transhiatale pour les tumeurs situées dans la partie inférieure de l'œsophage. Pour tous les patients, la tumeur et les ganglions péri-tumoraux ont été réséqués en bloc. L'intervention chirurgicale a été réalisée de quatre à six semaines suivant le dernier cycle de chimiothérapie chez les patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Le suivi médian a été de 15 mois pour le groupe chimiothérapie néoadjuvante et de 14 mois pour le groupe chirurgie seule. La survie globale médiane a été respectivement de 16 et de 12 mois. Une analyse selon l'intention de traiter a montré une diminution statistiquement significative du risque de mortalité de 29 % en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante (*hazard ratio*, HR = 0,71 [IC 95 % : 0,51-0,98]; p = 0,03).

Les taux de survie globale à 1, 2 et 5 ans ont été de 64 %, 42 % et 26 % pour les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 52 %, 30 % et 17 % pour ceux assignés à la chirurgie seule. Une diminution statistiquement significative du risque de mortalité causée par la maladie de 28 % a été démontrée en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante comparativement à la chirurgie seule (HR = 0,72 [IC 95 % : 0,52-1,00]; p = 0,02). Le taux de récurrence a été similaire dans les deux groupes.

Parmi les 85 patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante, 80 (94 %) ont reçu le traitement initialement planifié. Après deux cycles, une réponse partielle a été obtenue pour 32 patients, tandis que chez 43 patients il y a eu une stabilisation ou une progression de la maladie. Aucune nausée et aucun vomissement de grade 3 ou 4 n'ont été observés. La principale toxicité non hématologique de grade 3 a été l'alopecie². Des toxicités hématologiques de grades 3 et 4 ont été respectivement rapportées chez 29 % (23/80) et 10 % (8/80) des patients.

¹ Un délai de trois semaines a séparé les deux cycles initiaux de chimiothérapie néoadjuvante. Deux cycles supplémentaires ont été administrés aux semaines 8 et 11 avant la chirurgie chez les patients ayant obtenu une réponse clinique.

² Aucune donnée concernant le nombre de patients présentant une alopecie de grade 3 n'est présentée dans l'étude.

La chirurgie a été possible chez 90 % et 98 % des patients respectivement assignés aux groupes chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule. Le taux de mortalité postopératoire a été respectivement de 5 % et de 4 %. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en regard du taux de résection R0 (71 % contre 57 %; $p = 0,09$) et R1 (25 % contre 29 %), alors que moins de résection R2 ont été effectuées dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante (4 % contre 14 %; $p = 0,04$). Au total, 43 % des patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante et 46 % de ceux assignés au groupe chirurgie seule ont présenté un stade N1 après la chirurgie. Une réponse pathologique complète a été rapportée chez 7 % des patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante après la chirurgie.

Le taux de complications postopératoires a été de 88 % dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante et de 91 % dans le groupe chirurgie seule. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les complications pulmonaires (16 %), les blessures au nerf récurrent laryngé (14 %) et les complications anastomotiques (10 %). Plus de complications pulmonaires ont été observées chez les patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux assignés au groupe chirurgie seule (23 % contre 10 %; $p = 0,048$).

Ancona et coll. ont publié, en 2001, les résultats d'une étude randomisée visant à évaluer l'impact pronostique global d'une chimiothérapie néoadjuvante comparativement à celui d'une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade II ou III (données probantes de niveau II) [18]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires consistaient à en apprendre davantage sur le taux de réponse, le taux de récurrence, le taux de résection, la toxicité, la morbidité et la mortalité postopératoire.

Les patients devaient présenter un carcinome épidermoïde de l'œsophage opérable (stade IIA, IIB ou III), être capables de tolérer les thérapies administrées et ne pas avoir reçu de traitement antérieur pour le cancer de l'œsophage.

Entre 1992 et 1997, 437 patients ont été évalués. Seuls 96 patients ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été aléatoirement assignés à l'un des groupes suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante ($n = 48$) : 2 cycles³ d'une chimiothérapie de 5 jours administrés aux semaines 1 et 4, comprenant du cisplatine (100 mg/m^2) au jour 1 et du 5-fluorouracile (5-FU; $1\ 000 \text{ mg/m}^2$) aux jours 1-5, suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule ($n = 48$).

Une œsophagectomie transthoracique du côté droit, une laparotomie et une incision cervicale gauche, lorsqu'indiquée, ainsi qu'une lymphadénectomie en bloc ont été réalisées chez tous les patients. Le rétablissement de la continuité digestive a été fait en réalisant préférentiellement une anastomose œsophago-gastrique (*pull up* gastrique). L'intervention chirurgicale a été réalisée trois à quatre semaines après la fin de la chimiothérapie chez les patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Un suivi minimal de 30 mois a été effectué pour tous les patients. Dans la population en intention de traiter, la survie globale médiane a été respectivement de 25 et 24 mois dans les groupes chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule. Les taux de survie à 3 et 5 ans ont été de 44 % et 34 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 41 % et 22 % pour ceux assignés à la chirurgie seule ($p = 0,55$).

³ Un cycle supplémentaire a été administré, à la semaine 46, aux patients ayant obtenu une réponse clinique suivant les deux premiers cycles.

Parmi les patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante, 68 % ont reçu 3 cycles de chimiothérapie, 27,7 % ont reçu 2 cycles et 4,3 % ont reçu 1 cycle. Le taux de réponse globale a été de 40 % et le taux de réponse complète a été de 12,8 %.

La chirurgie a été possible chez 85 % et 87 % des patients assignés aux groupes chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule. Le taux de mortalité postopératoire a été de 4,2 % dans chaque groupe. Le taux de résection R0 a été de 78,7 % dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante et de 74,4 % dans le groupe chirurgie seule; le taux de résection R1-2 a été respectivement de 6,3 % et 12,7 %. Suivant l'intervention chirurgicale, une plus grande proportion de patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante ont présenté une tumeur de stade IIA ou moins (46,8 % contre 27,6 %; $p = 0,05$).

Le taux de morbidités postopératoires a été similaire dans les deux groupes (37,5 % contre 39 %; $p = 1,0$). Les principaux effets indésirables associés à la chimiothérapie ont été la neutropénie et la mucosite. Des toxicités de grade 3 ou 4 ont été observées chez 21,3 % des patients. Les toxicités hématologiques, neurologiques et gastro-intestinales de grade 4 ont été peu fréquentes (< 5 % des patients).

Law et coll. ont publié, en 1997, les résultats d'une étude randomisée dont l'objectif visait à évaluer le rôle de la chimiothérapie néoadjuvante comparativement à une chirurgie seule pour le traitement des cancers de l'œsophage épidermoïdes (données probantes de niveau II) [19]. Les principaux paramètres d'évaluation ont été la mortalité causée par le cancer et par le traitement, la survie globale, le taux de réponse, la morbidité et la mortalité après la résection, le taux de récurrence ainsi que la toxicité.

Les patients devaient présenter un décompte cellulaire sanguin adéquat et ne devaient pas avoir d'infiltration tumorale dans la trachée ou les bronches.

Entre décembre 1989 et janvier 1993, 147 patients ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des groupes suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante ($n = 74$) : 2 cycles de chimiothérapie de 5 jours administrés aux semaines 1 et 4, comprenant du cisplatine (100 mg/m^2) aux jours 1 et 22 et du 5-FU (500 mg/m^2) aux jours 1-5 et 22-26, suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule ($n = 73$).

La plupart des patients présentaient une tumeur de l'œsophage thoracique. Par conséquent, l'intervention chirurgicale la plus fréquente a été une œsophagectomie transthoracique avec incision abdominale et une thoracotomie du côté droit accompagnée d'une lymphadénectomie médiastinale. Une résection transhiatale ainsi qu'une anastomose cervicale ont été exécutées chez les patients présentant des réserves cardiopulmonaires limitées.

Les analyses de survie globale ont été réalisées dans l'intention de traiter. Le suivi médian a été de 17 mois. La survie globale médiane a été de 16,8 mois chez les patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante et de 13 mois chez ceux assignés au groupe chirurgie seule ($p = 0,17$). Le taux de survie à 2 ans a été de 44 % et de 31 %, respectivement ($p = 0,13$). Une diminution statistiquement significative du taux de récurrence globale (48 % contre 72 %; $p = 0,005$) et locorégionale seule (11,6 % contre 30,4 %; $p = 0,01$) a été démontrée chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante comparativement à la chirurgie seule. Aucune différence n'a été observée en regard du taux de métastases à distance (20 % contre 27,5 %; $p = 0,3$) et du taux de récurrences locorégionale et à distance (16,6 % contre 14,5 %; $p = 0,7$). Le délai médian jusqu'à la récurrence a été de 8 mois chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 9,7 mois chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule. Au total, 81 % des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante ont reçu le

traitement complet. Le taux de réponse complète⁴ a été de 5,4 % et le taux de réponse partielle, de 36,5 %.

Les effets indésirables associés à la chimiothérapie les plus fréquents ont été les nausées et les vomissements (46 %). Les principales toxicités hématologiques observées ont été l'anémie (tous grades : 61 % et grades 3-4 : 5,4 %), la leucopénie (grades 1-2 : 58 %) et la thrombocytopénie (grades 1-3 : 16 %). Un débalancement des électrolytes a été rapporté chez 28 % des patients.

L'intervention chirurgicale a été effectuée chez 89 % patients qui ont reçu la chimiothérapie néoadjuvante et chez 95 % patients assignés à la chirurgie seule. Une résection considérée comme curative a été possible chez 67 % et 35 % des patients, respectivement ($p = 0,0003$). L'analyse des pièces réséquées a montré que les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante présentaient des stades T plus bas ($p = 0,0002$) et plus de statut N0 ($p = 0,009$) que ceux assignés à la chirurgie seule. La morbidité périopératoire a été similaire dans les deux groupes. Le taux de mortalité postopératoire (< 30 jours après la chirurgie) a été respectivement de 0 % et 5,8 % chez les patients assignés aux groupes chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule.

⁴ Dans cette étude, une réponse complète à la chimiothérapie correspond à une disparition de la tumeur suivant un examen endoscopique et radiologique et aucune autre évidence de maladie.

Tableau 2. Résumé des résultats d'efficacité et d'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage

Étude	Traitement	n	Survie médiane (mois)	Valeur p	R0	Valeur p	Mortalité postopératoire	Valeur p	Récidive		
									Locale	À distance	Locale + à distance
Boonstra et coll. 2011 [17]	Cisplatine/étoposide x 2 cycles + chirurgie	85	16	HR = 0,71 (IC 95% : 0,51-0,98); p = 0.03	71 %	0,09	5 %	NS	19 %	6 %	11 %
	Chirurgie	84	12		57 %		4 %		25 %	6 %	12 %
Ancona et coll. 2001 [18]	Cisplatine/5-FU x 2 cycles + chirurgie	48	25	---	78,7 %	---	4,2 %	---	32 %	25 %	43 %
	Chirurgie	48	24		74,4 %		4,2 %		34 %	14 %	52 %
Law et coll. 1997 [19]	Cisplatine/5-FU x 2 cycles + chirurgie	74	16,8	0,17	67 %	0,0003	0 %	---	12 % (p = 0,01)	20 %	17 %
	Chirurgie	73	13		35 %		5,8 %		30 %	27 %	15 %

5-FU : 5-fluorouracile; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; NS : non significatif. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

4.1.1.2. Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne - études de phase III

Ychou et coll. ont publié, en 2011, les résultats de l'étude FNCLCC ACCORD 07 - FFCO 9703, une étude randomisée multicentrique comparant l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage distal, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac (données probantes de niveau I) [20]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans maladie, le taux de résection R0 et l'innocuité.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'adénocarcinome de l'œsophage distal, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac histologiquement prouvé et résecable et avoir un statut de performance de l'OMS de 0 ou 1.

Entre novembre 1995 et décembre 2003, 224 patients (11 % atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage distal, 64 % de la jonction gastro-œsophagienne et 25 % de l'estomac) ont été aléatoirement assignés à l'un des traitements suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante (n = 113) : 2-3 cycles de chimiothérapie de 28 jours, comprenant du 5-FU (800 mg/m²) aux jours 1-5 et du cisplatine (100 mg/m²) tous les 28 jours, suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 111).

Tous les patients ont bénéficié d'une intervention chirurgicale consistant en une excision complète de la tumeur et une lymphadénectomie étendue (une lymphadénectomie de type D2 était recommandée). La procédure chirurgicale a été exécutée en fonction du site de la tumeur primaire et des pratiques locales. L'intervention chirurgicale a eu lieu à l'intérieur de quatre semaines pour les patients assignés à la chirurgie seule et de quatre à six semaines suivant la fin du dernier cycle de chimiothérapie néoadjuvante pour les patients de ce groupe. Les patients ayant répondu à la chimiothérapie néoadjuvante étaient admissibles pour recevoir une chimiothérapie postopératoire (54 patients l'ont reçue).

Aucune distinction entre les différents sites tumoraux n'a été effectuée lors de l'analyse des résultats. Après un suivi médian de 5,7 ans, une diminution statistiquement significative de 31 % du risque de mortalité globale (HR = 0,69 [IC 95 % : 0,50-0,95]; p = 0,02) et de 35 % du risque de mortalité causée par la maladie (HR = 0,65 [IC 95 % : 0,48-0,89]; p = 0,003) a été observée chez les patients traités avec la chimiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux traités à l'aide d'une chirurgie seule. Les taux de survie globale et de survie sans maladie à 5 ans ont respectivement été de 38 % et 34 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 24 % et 19 % chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule. Une analyse multivariée a montré que la chimiothérapie néoadjuvante (p = 0,01) et le site tumoral (p < 0,01) sont des facteurs pronostiques de la survie globale. Les patients assignés aux groupes chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule ont présenté des taux similaires de récurrences locales (12 % contre 8 %), à distance (30 % contre 38 %) et locales et régionales (12 % contre 18 %).

Parmi les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante, 87 % ont reçu au moins deux cycles. Des toxicités de grade 3 ou 4 ont été observées chez 38 % des patients. Les toxicités de grade 3 ou 4 les plus fréquentes ont été la neutropénie (20,2 %), les nausées et vomissements (9,2 %) et la thrombocytopénie (5 %). Une progression de la maladie, basée sur une analyse par tomographie par ordinateur, a été observée chez 11 % des patients, et ce, après la chimiothérapie néoadjuvante. Aucune variation de l'effet de la chimiothérapie néoadjuvante n'a été observée en fonction de l'emplacement de la tumeur sur l'œsophage.

L'intervention chirurgicale a été effectuée chez 96,5 % des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et chez 99 % des patients assignés à la chirurgie seule. Une plus grande proportion de patients traités avec la chimiothérapie néoadjuvante ont eu une résection de type R0 en comparaison avec ceux traités par chirurgie seulement (84 % contre 74 %; $p = 0,04$). L'incidence de la mortalité (4,4 % contre 4,5 %) et des complications postopératoires a été similaire dans les deux groupes. Les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante semblent présenter moins d'atteintes ganglionnaires que ceux qui ont été traités par chirurgie seulement; toutefois, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes (37 % contre 80 %; $p = 0,054$).

Schuhmacher et coll. ont publié, en 2010, les résultats d'une étude randomisée comparant l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne (données probantes de niveau II) [21]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation du taux de résection curative (résection de type R0), de la survie sans progression, de la toxicité associée à la chimiothérapie, de la morbidité postopératoire et de l'effet de la chimiothérapie néoadjuvante sur la tumeur primaire et sur les métastases ganglionnaires.

Les patients devaient être âgés de 18 à 75 ans, avoir reçu un diagnostic d'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne (Siewert I et II) de stade AEG II ou III (stade T3 ou T4), présenter un statut de performance de l'OMS de 0 ou 1, ne pas avoir de métastase à distance, de tumeur non résécable et d'antécédents chirurgicaux au niveau de l'estomac, et ne pas avoir reçu de traitements antérieurs de chimiothérapie ou de radiothérapie.

Les auteurs prévoyaient recruter 360 patients. Entre juillet 1999 et février 2004, seulement 144 patients ont été recrutés (52,8 % atteints d'un adénocarcinome du cardia de type Siewert II ou III et du tiers supérieur de l'estomac proximal, 26,4 % de la partie centrale de l'estomac et 20,8 % du tiers inférieur de l'estomac). L'étude a été fermée prématurément et les patients recrutés ont été aléatoirement assignés à l'un des traitements suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante ($n = 72$) : 3 cycles d'une chimiothérapie de 48 jours, comprenant du cisplatine (50 mg/m^2) aux jours 1, 15 et 29, puis de l'acide D-L folinique (500 mg/m^2) et du 5-FU ($2\,000 \text{ mg/m}^2$) aux jours 1, 8, 15, 22, 29 et 36, suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule ($n = 72$).

L'intervention chirurgicale a consisté en une gastrectomie accompagnée d'une lymphadénectomie de type D1 ($n = 7$) ou de type D2 ($n = 130$). L'approche chirurgicale a été élargie en fonction de l'emplacement de la tumeur. Le rétablissement de la continuité digestive a été effectué selon les pratiques locales. L'intervention chirurgicale a été effectuée dans un délai de quatre semaines suivant le dernier jour de chimiothérapie pour les patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante et dans un délai de deux semaines suivant la randomisation pour ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule.

Le suivi médian a été de 4,7 ans pour le groupe chimiothérapie néoadjuvante et de 4,1 ans pour le groupe chirurgie seule. Aucune différence de survie globale n'a été rapportée (médiane : 64,62 contre 52,53 mois; HR = 0,84 [IC 95 % : 0,52-1,35]; $p = 0,466$). Le taux de survie à 2 ans a été de 72,7 % dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante et de 69,9 % dans le groupe chirurgie seule. Aucune différence de survie sans progression n'a été observée (HR = 0,76 [IC 95 % : 0,49-1,16]; $p = 0,20$). Parmi les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante, 95,8 % (69/72) ont reçu le traitement complet. Le taux de réponse globale a été de 36,2 % (5,8 % de réponses complètes et 30,4 % de réponses partielles) et le taux de réponse pathologique complète a été de 7,1 %. Comparativement aux patients assignés à la

chirurgie seule, il a été observé que les tumeurs réséquées des patients ayant reçu la chimiothérapie néoadjuvante étaient de plus petite taille et de stade inférieur.

La toxicité induite par la chimiothérapie néoadjuvante a été à l'origine d'un arrêt de traitement chez 11 % des patients. Les principales toxicités ont été des toxicités rénales de grades 2 à 4 (2,7 %), des nausées ou vomissements de grades 3 et 4 (5,6 %), des toxicités cardiaques de grade 3 (1,4 %) et une neutropénie de grade 2 (1,4 %).

Un taux de résection similaire a été observé dans les deux groupes (97,2 % [70/72] contre 94,4 % [68/72]). Le taux de résection curative a été significativement supérieur en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante (81,9 % contre 66,7 %; $p = 0,036$). Une plus faible proportion de patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante a présenté des métastases ganglionnaires comparativement aux patients assignés à la chirurgie seule (61,4 % contre 76,5 %; $p = 0,018$). L'absence d'envahissement lymphatique a été observée chez 58,6 % des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et chez 33,8 % de ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule ($p = 0,01$). Aucune différence n'a été observée quant au taux de complications post-chirurgicales (27,1 % contre 16,2 %; $p = 0,09$). Les complications postopératoires les plus fréquentes ont été un pneumothorax (2,2 %), un épanchement pleural (1,4 %) et une pancréatite (1,4 %). Le taux de mortalité postopératoire a été de 4,3 % pour le groupe chimiothérapie néoadjuvante et de 1,5 % pour le groupe chirurgie seule.

Cunningham et coll. ont publié, en 2006, les résultats de l'étude MAGIC, une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage distal et de l'estomac (données probantes de niveau I) [22]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression, l'impact du traitement sur le stade de la tumeur, l'efficacité de la chirurgie et le taux de récurrences.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic d'adénocarcinome de stade II ou plus de l'œsophage distal ou de l'estomac confirmé histologiquement et jugé résécable et avoir un statut de performance de l'OMS de 0 ou 1.

Entre juillet 1994 et avril 2002, 503 patients (14,5 % atteints d'un cancer de l'œsophage distal, 11,5% de la jonction gastro-œsophagienne et 74 % de l'estomac)⁵ ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante (n = 250) : 3 cycles de chimiothérapie de 21 jours, comprenant de l'épirubicine (50 mg/m²) et du cisplatine (60 mg/m²) administrés au jour 1 et du 5-FU (200 mg/m²) administré aux jours 1-21, suivie d'une intervention chirurgicale et de 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse postopératoire comprenant de l'épirubicine (50 mg/m²), du cisplatine (60 mg/m²) et du 5-FU (200 mg/m²);
- › chirurgie seule (n = 253).

Une gastrectomie ou une œsophagectomie transthoracique ont été effectuées trois à six semaines après le dernier cycle de chimiothérapie chez les patients assignés au groupe chimiothérapie néoadjuvante ou six semaines après la randomisation pour le groupe chirurgie seule.

Le suivi médian a été de 49 mois dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante et de 47 mois dans le groupe chirurgie seule. Des diminutions statistiquement significatives de 25 % du risque de mortalité

⁵ Aucune distinction entre les différents sites tumoraux n'a été effectuée lors des analyses.

globale (HR = 0,75 [IC 95 % : 0,60-0,93]; p = 0,009) et de 34 % du risque de progression (HR = 0,66 [IC 95 % : 0,53-0,81]; p < 0,001) ont été observées en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante. Le taux de survie à 5 ans a été de 36,3 % et 23 %, respectivement. Le taux de récurrences locales a été de 14,4 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 20,6 % chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule; le taux de métastases à distance a été respectivement de 24,4 % et 36,8 %.

Les données de 98 % (246/250) des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante étaient disponibles. Au total, 95 % (237/250) des patients ont reçu 3 cycles de chimiothérapie et 55 % ont également reçu de la chimiothérapie postopératoire. Les toxicités de grade 3 ou 4 liées à la chimiothérapie les plus fréquentes ont été une granulocytopenie (23,8 %), une lymphocytopenie (19,9 %), une leucopénie (11,5 %), des nausées (6,4 %) et des vomissements (5,6 %). Aucune différence cliniquement significative au niveau de l'innocuité n'a été observée entre l'administration de la chimiothérapie préopératoire et postopératoire.

Une intervention chirurgicale a été exécutée chez 91,6 % des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et chez 96 % de ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule. La chirurgie a été considérée comme curative chez 69,3 % et 66,4 % des patients, respectivement. L'incidence de complications post-chirurgicales (45,7 % contre 45,3 %), le nombre de décès moins de 30 jours après la chirurgie (5,6 % contre 5,9 %) et la durée médiane d'hospitalisation (13 jours pour chaque groupe) ont été similaires dans les deux groupes. Le diamètre maximal médian des tumeurs réséquées dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante a été significativement plus petit que celui dans le groupe chirurgie seule (3 contre 5 cm; p < 0,001). Une plus grande proportion de tumeurs de stade pathologique T1 et T2 a été constatée chez les patients qui ont reçu la chimiothérapie néoadjuvante (51,7 % contre 36,8 %; p = 0,002).

Tableau 3. Résumé des résultats d'efficacité et d'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage abdominal, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac

Étude	Population	Traitement	n	Survie globale	Survie à 5 ans	R0	Valeur p	Mortalité	Valeur p	Récidive		
										Locale	À distance	Locale + à distance
Ychou et coll. 2011 [20]	11 % œsophage distal 64 % jonction gastro-œsophagienne 25 % estomac	Cisplatine/5-FU x 2-3 cycles + chirurgie	113	HR = 0,69 (IC 95% : 0,50-0,95); p = 0,02 en faveur de la Ctx	38 %	84 %	0,04	4,4 %	NS	12 %	30 %	12 %
		Chirurgie	111		24 %	74 %		4,5 %		8 %	38 %	18 %
Schuhmacher et coll. 2010 [21]	52,8 % cardia Siewert II-III et estomac proximal 26,4 % estomac central 20,4 % estomac distal	Cisplatine/acide D-L-folinique/5-FU x 3 cycles + chirurgie	72	Médiane : 64,62 mois	---	87,9 %	0,036	4,3 %	---	---	---	---
		Chirurgie	72	Médiane : 52,53 mois	---	66,7 %		1,5 %		---	---	---
Cunningham et coll. 2006 [22]	14,5 % œsophage distal 11,5 % jonction gastro-œsophagienne 74 % estomac	Épirubicine/cisplatine/5-FU x 3 cycles + chirurgie + 3 cycles Ctx postopératoire	250	HR = 0,75 (IC 95% : 0,60-0,93); p = 0,009 en faveur de la Ctx	36,3 %	69,3 %	---	5,6 %	---	14 %	24 %	---
		Chirurgie	253		23 %	66,4 %		5,9 %		21 %	37 %	---

5-FU : 5-fluorouracile; Ctx : chimiothérapie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; NS : non significatif. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

4.1.1.3. Cancer de l'œsophage (populations mixtes) - études de phase III

Le *Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party* a publié, en 2002, les résultats de l'étude OEO2, une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage (données probantes de niveau I) [23]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires consistaient évaluer l'impact de la chimiothérapie sur le niveau de dysphagie et le statut de performance de l'OMS.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de cancer de l'œsophage résecable (carcinome épidermoïde, adénocarcinome ou carcinome non différencié), avoir une tumeur localisée à l'œsophage cervical, thoracique ou distal (incluant le cardia), et ne pas avoir une tumeur postcricoïde.

Entre mars 1992 et juin 1998, 802 patients (10 % présentant une tumeur au niveau du cardia) ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante (n = 400) : 2 cycles de chimiothérapie de 4 jours, comprenant du cisplatine (80 mg/m²) au jour 1 et une infusion continue de 5-FU (1 000 mg/m²) aux jours 1-4 aux trois semaines, suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 402).

Au total, 9 % des patients ont reçu une radiothérapie néoadjuvante. L'approche chirurgicale a été à la discrétion du chirurgien et s'est faite en fonction du site de la tumeur et de la pratique institutionnelle.

Le suivi médian a été de 36,9 mois chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 37,9 mois chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule. Une diminution statistiquement significative de 21 % du risque de mortalité a été observée en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante (survie globale médiane : 16,8 contre 13,3 mois; HR = 0,79 [IC 95 % : 0,67-0,93]; p = 0,004). Le taux de survie globale à 2 ans a été respectivement de 43 % et 34 %. Une diminution statistiquement significative de 25 % du risque de mortalité causée par la maladie a été observée en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante comparativement à la chirurgie seule (HR = 0,75 [IC 95 % : 0,63-0,89]; p = 0,0014).

Parmi les 400 patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante, 87,5 % ont reçu deux cycles complets. Des analyses de sous-groupes ont démontré que l'efficacité de la chimiothérapie n'a pas été influencée par l'histologie de la tumeur, l'âge des patients, le site de la tumeur, le degré de dysphagie ou le statut de performance de l'OMS. Les effets indésirables induits par la chimiothérapie, autres que les neutropénies, ont inclus les mucosites, les stomatites, les ulcères buccaux, les nausées, les vomissements et les thromboses veineuses.

Une plus grande proportion de patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante a bénéficié d'une résection macroscopiquement et microscopiquement complète comparativement à ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule (p < 0,0001). La même différence a été observée lorsque les patients ayant reçu de la radiothérapie néoadjuvante ont été exclus des analyses (p < 0,0001). Le taux de décès postopératoires a été similaire dans les deux groupes (10 % chacun).

Les tumeurs réséquées chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante étaient significativement plus petites que celles réséquées chez les patients assignés à la chirurgie seule (p = 0,0001). De même, moins d'envahissement ganglionnaire a été observé chez les patients traités avec la chimiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui étaient traités par chirurgie seulement (p = 0,009).

Allum et coll. ont publié, en 2009, une mise à jour des résultats de l'étude OEO2 après un suivi médian de 6 ans (données probantes de niveau I) [24]. Des diminutions statistiquement significatives de 16 % du

risque de mortalité globale (HR = 0,84 [IC 95 % : 0,72-0,98]; p = 0,03) et de 18 % du risque de mortalité causée par la maladie (HR = 0,82 [IC 95 % : 0,71-0,95]; p = 0,003) ont été confirmés en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante. Le taux de survie à 5 ans a été de 23 % chez les patients du groupe chimiothérapie néoadjuvante et de 17,1 % chez ceux du groupe chirurgie seule. L'histologie de la tumeur n'a pas eu d'impact sur l'ampleur du bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante. Pour la population totale, la survie à 3 ans a été de 42,4 % pour les résections de type R0, de 18 % pour les résections de type R1 et de 8,6 % pour les résections de type R2. Le taux de résection de type R2 ou de tumeurs non résécables a été significativement plus faible chez les patients du groupe chimiothérapie néoadjuvante (14,3 % contre 26,4 %; p < 0,001).

Kelsen et coll. ont publié, en 1998, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage localisé (données probantes de niveau I) [25]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la survie sans maladie, de la survie en fonction du type histologique, de l'effet de la chimiothérapie sur la morbidité et sur la mortalité associée à la chirurgie ainsi que l'évaluation du taux de récidives.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde ou d'adénocarcinome de l'œsophage (incluant la jonction gastro-œsophagienne) de stade T1-3/N0-1/M0, pouvoir tolérer une intervention chirurgicale et ne pas avoir de tumeur de l'œsophage cervical ou de la région sus-claviculaire.

Entre août 1990 et décembre 1995, 440 patients (54 % atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage et 46 % d'un carcinome épidermoïde) ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante (n = 213) : 3 cycles de chimiothérapie de 5 jours administrés aux 4 semaines, comprenant du cisplatine (100 mg/m²) au premier jour de chaque cycle (jours 1, 29 et 58) et du 5-FU (1 000 mg/m²) tous les jours de chaque cycle, suivie d'une intervention chirurgicale et d'une chimiothérapie postopératoire⁶;
- › chirurgie seule (n = 227).

Une œsophagectomie transthoracique (procédure d'Ivor-Lewis) accompagnée d'une anastomose intrathoracique, d'une œsophagectomie subtotale par une incision thoraco-abdominale ou d'une œsophagectomie thoracique complète a été effectuée chez les patients. Une œsophagectomie transhiatale n'a été effectuée qu'en présence d'une lésion localisée en dessous de la carène. Le rétablissement de la continuité digestive a été effectué par une anastomose gastro-œsophagienne (*pull up* gastrique) ou par une interposition colique accompagnée d'une anastomose cervicale. L'intervention chirurgicale a été exécutée deux à quatre semaines suivant la fin du dernier cycle de chimiothérapie pour les patients concernés.

Le suivi médian a été de 55,4 mois. Dans la population en intention de traiter, aucune différence de la survie globale n'a été démontrée entre les groupes chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule (médiane : 14,9 contre 16,1 mois; p = 0,53). Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans ont été respectivement de 59 %, 35 % et 23 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 60 %, 37 % et 26 % chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule. Aucune différence de survie n'a été observée entre les

⁶ La chimiothérapie postopératoire a été administrée seulement chez les patients avec un état stable ou qui ont eu une réponse positive à la chimiothérapie préopératoire (n = 126).

deux types histologiques. Le taux de récurrence locorégionale a été similaire dans les deux groupes (25 % contre 19 %). Au total, 83 % des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante ont reçu au moins deux cycles. Les taux de réponses complète et partielle ont été respectivement de 7 % et 12 %. Une réponse pathologique complète a été observée chez 2,5 % des patients qui ont reçu au moins un cycle de chimiothérapie néoadjuvante. Une neutropénie de grade 3 ou 4 (29 %) et des mucosites (25 %) ont été rapportées. Au total, 2 % des patients sont décédés à la suite des traitements de chimiothérapie.

L'intervention chirurgicale a été pratiquée chez 80 % des patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et chez 96 % des patients assignés à la chirurgie seule. Des taux de résection R0, R1 et R2 ont respectivement été observés chez 62 %, 4 % et 10 % des patients ayant reçu la chimiothérapie néoadjuvante et chez 59 %, 15 % et 15 % de ceux qui ont été traités par chirurgie seulement. Le taux de résection R1 a été significativement supérieur chez les patients du groupe chirurgie seule comparativement à ceux du groupe chimiothérapie néoadjuvante ($p = 0,001$). La mortalité postopératoire a été évaluée à 6 % dans les deux groupes. Le taux de complications post-chirurgicales a été similaire dans les deux groupes.

Kelsen et coll. ont publié, en 2007, une mise à jour des résultats (données probantes de niveau I) [26]. La durée médiane de participation des patients à cette prolongation de l'étude a varié entre 7,8 ans et 13 ans. La survie globale médiane a été de 1,3 an dans les deux groupes. La survie médiane sans maladie a été de 0,8 an chez les patients du groupe chimiothérapie néoadjuvante et de 0,5 an chez ceux du groupe chirurgie seule. Le taux de survie à 3 ans a été de 39 % pour les résections R0, de 12 % pour les résections R1 et de 4 % pour les résections R2 et les patients non opérés. Les patients atteints d'un adénocarcinome et traités avec la chimiothérapie néoadjuvante ont présenté un risque de mortalité significativement diminué comparativement à ceux qui étaient atteints d'un carcinome épidermoïde ($p = 0,006$).

Tableau 4. Résumé des résultats d'efficacité et d'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome)

Étude	Traitement	n	Survie globale	Survie à 5 ans	R0	Valeur p	Mortalité	Valeur p	Récidive		
									Locale	À distance	Local + à distance
Allum et coll. 2009 [24] (mise à jour de [23])	Cisplatine/5-FU x 2 cycles + chirurgie	400	HR = 0,84 (IC 95% : 0,72-0,98); p = 0,03 en faveur de la Ctx	23 %	60 %	< 0,0001	10 %	---	12 %	17 %	7 %
	Chirurgie	402		17,1 %	54 %		10 %		12 %	15 %	5 %
Kelsen et coll. 2007 [26] (mise à jour de [25])	Cisplatine/5-FU x 3 cycles + chirurgie + Ctx postopératoire	213	Médiane: 1,3 an	---	63 %	n. d.	6 %	---	25 %*	34 %*	7 %*
	Chirurgie	227	Médiane: 1,3 an	---	59 %		6 %		19 %*	38 %*	12 %*

5-FU : 5-fluorouracile; Ctx : chimiothérapie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; n. d. : non disponible. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

* Données issues de l'étude de Kelsen et coll. 1998 [25].

4.1.1.4. Méta-analyses

Huit méta-analyses évaluant l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur différents paramètres cliniques liés au cancer de l'œsophage ont été répertoriées (données probantes de niveau I) [27, 28, 53-58]. Pour tous les paramètres évalués, une comparaison entre l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante et celle de la chirurgie seule a été effectuée; les principaux résultats sont présentés en fonction de chaque paramètre clinique dans les tableaux 5 à 10.

4.1.1.4.1 Survie globale et mortalité

Cinq méta-analyses ont évalué l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur la survie globale et trois ont évalué l'impact du traitement sur la mortalité (tableau 5). Deux méta-analyses ont rapporté une diminution statistiquement significative de 10 % à 13 % du risque de mortalité chez les patients ayant bénéficié de la chimiothérapie néoadjuvante [53, 55]. Dans la méta-analyse de Sjoquist et coll., des analyses de sous-groupes évaluant l'impact de l'histologie de la tumeur ont démontré une diminution statistiquement significative de 14 % du risque de mortalité en faveur d'une chimiothérapie néoadjuvante comparativement à une chirurgie seule chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage (HR = 0,86 [IC 95 % : 0,71-0,95]; p = 0,01). Aucune différence n'a été observée entre les traitements chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde (HR = 0,92 [IC 95 % : 0,81-1,04]; p = 0,18) [53]. Des résultats similaires ont été observés dans la méta-analyse de GebSKI et coll. pour les adénocarcinomes (HR = 0,78 [IC 95 % : 0,64-0,95]; p = 0,014) et les carcinomes épidermoïdes (HR = 0,88 [IC 95 % : 0,75-1,03]; p = 0,12) [55].

Tableau 5. Impacts de la chimiothérapie néoadjuvante sur la survie globale

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque			(IC 95%)	Valeur p	Faveur (Ctx/chirurgie)	Remarque
		HR	RR	OR				
Survie globale								
Kranzfelder et coll. 2011 [54]†	8/1 707	0,93	----	----	(0,81-1,08)	0,37	----	----
Vogt et coll. 2006 [27]	12/2 097	----	0,88	----	(0,75-1,04)	0,15	----	----
Kaklamanos et coll. 2003 [57]	7/1 683	----	4,4*	----	(0,3-8,5)	0,07	----	À 2 ans
Urschel et coll. 2002 [28]	11/1 976	----	----	0,77	(0,37-1,59)	0,48	----	À 3 ans
Bhansali et coll. 1996 [62]**	12/1 443	----	----	0,96	(0,75-1,22)	> 0,1	----	----
Mortalité								
Sjoquist et coll. 2011 [53]	9/1 981	0,87	----	----	(0,79-0,96)	0,005	Ctx	----
GebSKI et coll. 2007 [55]	8/1 724	0,90	----	----	(0,81-1,00)	0,05	Ctx	----
Malthaner et coll. 2004 [56]	7/1 389	----	1,00	----	(0,83-1,19)	0,98	----	À 1 an

Ctx : chimiothérapie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; OR : *odds ratio*; RR : *risk ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

† Seuls des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ont été inclus.

* Valeur exprimée en mois et correspondant à la différence de survie à 2 ans entre les groupes chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule.

** Les données portent à la fois sur des patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante ou par chimiothérapie néoadjuvante.

4.1.1.4.2 Mortalité postopératoire

Quatre méta-analyses ont évalué l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur la mortalité postopératoire. Aucune n'a montré d'impact significatif avec la chimiothérapie (tableau 6).

Tableau 6. Impacts de la chimiothérapie néoadjuvante sur la mortalité postopératoire

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque			(IC 95%)	Valeur p	Remarque
		HR	RR	OR			
Sjoquist et coll. 2011 [53]	10/2 191	---	----	----	---	---	Écart : 2 % - 15 %
Kranzfelder et coll. 2011 [54]†	8/1 788	1,04	----	----	(0,76-1,43)	0,81	---
Vogt et coll. 2006 [27]	8/1 803	----	0,91	----	(0,65-1,28)	0,60	---
Urschel et coll. 2002 [28]	----	----	----	0,94	(0,66-1,35)	0,76	---

Ctx : chimiothérapie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; OR : *odds ratio*; RR : *risk ratio*.

† Seuls des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ont été inclus.

4.1.1.4.3 Taux de résection et type de résection tumorale

Deux méta-analyses ont évalué l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur le taux de résection tumorale (tableau 7). Les résultats de la méta-analyse d'Urschel et coll. ont démontré que les patients assignés à la chirurgie seule ont 71 % plus de chance d'avoir une résection tumorale que ceux qui sont assignés à la chimiothérapie néoadjuvante [28].

Tableau 7. Impacts de la chimiothérapie néoadjuvante sur le taux de résection

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque			(IC 95%)	Valeur p	Faveur (Ctx/chirurgie)
		HR	RR	OR			
Vogt et coll. 2006 [27]	8/1 924	----	0,95	----	(0,85-1,06)	0,33	----
Urschel et coll. 2002 [28]	----	----	----	1,71	(1,22-2,40)	0,002	Chirurgie

Ctx : chimiothérapie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; OR : *odds ratio*; RR : *risk ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

Trois méta-analyses ont analysé l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur le taux de résection curative (R0) et deux ont montré un impact significatif en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante (tableau 8). Kranzfelder et coll. ont démontré une augmentation significative de 16 % du risque instantané de bénéficier d'une résection R0 chez les patients traités avec la chimiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui sont traités avec une chirurgie seule [54]. Urschel et coll. ont montré que les patients traités avec la chirurgie seule ont 29 % moins de chance d'avoir une résection R0 que ceux qui sont traités avec la chimiothérapie néoadjuvante.

Tableau 8. Impacts de la chimiothérapie néoadjuvante sur le taux de résection curative (R0)

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque			(IC 95%)	Valeur p	Faveur (Ctx/chirurgie)	Remarque
		HR	RR	OR				
Kranzfelder et coll. 2011 [54]†	6/1 738	1,16	----	----	(1,05-1,30)	0,006	Ctx	
Vogt et coll. 2006 [27]	7/1 742	----	1,09	----	(0,98-1,20)	0,11	----	
Urschel et coll. 2002 [28]	8/n. d.	----	----	0,71	(0,58-0,87)	0,001	Ctx	

Ctx : chimiothérapie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n. d. : non disponible; OR : *odds ratio*; RR : *risk ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

† Seuls des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ont été inclus.

4.1.1.4.4 Taux de morbidité et complications post-chirurgicales

Kranzfelder et coll. ont évalué l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur le taux de morbidité post-chirurgicale [54]. Les résultats ne montrent pas d'augmentation de morbidité post-chirurgicale malgré l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante (HR = 1,03 [IC 95 % : 0,90-1,19]; p = 0,638). Deux

méta-analyses ont évalué les principales morbidités post-chirurgicales et n'ont montré aucun impact significatif avec l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante (tableau 9).

Tableau 9. Impacts de la chimiothérapie néoadjuvante sur les principales morbidités post-chirurgicales

Morbidités post-chirurgicales	Méta-analyse	
	Vogt et coll. 2006 [27]	Urschel et coll. 2005 [28]
Fuites anastomotiques	7 études, n = 1 332 RR = 0,93 (IC 95% : 0,60-1,45); p = 0,30	OR = 1,08 (IC 95% : 0,45-2,60); p = 0,87
Complications pulmonaires	7 études, n = 1 332 RR = 0,96 (IC 95% : 0,68-1,36); p = 0,83	OR = 1,31 (IC 95% : 0,77-2,23); p = 0,32
Complications cardiaques	4 études, n = 1 145 RR = 1,03 (IC 95% : 0,68-1,57); p = 0,88	---
Complications infectieuses	5 études, n = 1 184 RR = 0,65 (IC 95% : 0,41-1,02); p = 0,062 <i>Tendance en faveur de la chimiothérapie</i>	---
Complications gastro-intestinales	3 études, n = 1 062 RR = 0,97 (IC 95% : 0,15-272,98); p = 0,33	---

IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; OR : *odds ratio*; RR : *risk ratio*.

4.1.1.4.5 Récidives locorégionales et à distance

Deux méta-analyses ont évalué l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les taux de récurrences locorégionale et à distance et n'ont démontré aucun impact significatif avec l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante (tableau 10).

Tableau 10. Impacts de la chimiothérapie néoadjuvante sur les taux de récurrences locorégionale et à distance

Récidive	Méta-analyse	
	Vogt et coll. 2006 [27]	Urschel et coll. 2005 [28]
Récidive locorégionale	6 études, n = 1 654 RR = 0,81 (IC 95% : 0,54-1,22); p = 0,31	OR = 0,71 (IC 95% : 0,36-1,42); p = 0,33
Récidive à distance	5 études, n = 1 524 RR = 0,97 (IC 95% : 0,75-1,27); p = 0,19	OR = 0,79 (IC 95% : 0,57-1,10); p = 0,16
Récurrences locorégionale et à distance	4 études, n = 1 512 RR = 1,03 (IC 95% : 0,80-1,32); p = 0,83	----

IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; OR : *odds ratio*; RR : *risk ratio*.

4.1.2. Radiothérapie néoadjuvante

Les patients inclus dans les études sélectionnées devaient avoir reçu un diagnostic de cancer de l'œsophage résecable sans évidence de métastase à distance. Les autres critères d'inclusion et d'exclusion plus spécifiques sont présentés pour chaque étude. Les principaux résultats des études primaires évaluant l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie néoadjuvante sont présentés dans le tableau 11.

4.1.2.1. Carcinome épidermoïde de l'œsophage - études de phase III

Gignoux et coll. ont publié, en 1987, une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une radiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage (données probantes de niveau II) [29]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la toxicité, du taux de résection et du taux de récurrence.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de cancer de l'œsophage localisé à plus de 20 cm des incisives, sans évidence d'atteinte médiastinale, et ne pas avoir d'antécédent de traitement pour d'autres lésions cancéreuses ni de comorbidité.

Au total, 229 patients ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › radiothérapie néoadjuvante (n = 115) : dose totale de 33 Gy, donnée en 10 fractions sur 12 jours (technique AP/PA⁷), suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 114).

Quinze patients ont été jugés inéligibles après la randomisation, deux n'ont pas reçu le traitement planifié de radiothérapie et les données de quatre patients étaient manquantes. Ainsi, les données de 208 patients étaient disponibles pour analyse (n = 102 assignés à la radiothérapie néoadjuvante et n = 106 assignés à la chirurgie seule). Tous les patients ont bénéficié d'une intervention chirurgicale en une étape consistant en une résection de la tumeur (marges de 5 cm). Pour les patients ayant une tumeur localisée au-dessus de l'arc aortique, une œsophagectomie subtotale avec anastomose cervicale a été effectuée. La reconstruction du conduit digestif a été effectuée par transposition gastrique ou colique. L'intervention chirurgicale a été effectuée dans un délai de huit jours suivant la fin de la radiothérapie néoadjuvante pour les patients concernés.

Après un suivi de 3,6 ans, la survie globale moyenne a été similaire dans les groupes radiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule (49 contre 48 semaines; p = 0,943). La présence d'un envahissement local ou d'un envahissement ganglionnaire n'a pas eu d'impact significatif sur la survie globale dans les deux groupes (p = 0,33 et p = 0,846, respectivement). Une augmentation statistiquement significative du délai jusqu'à la progression a été observée chez les patients assignés à la radiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule (p = 0,045). Bien qu'une augmentation des récurrences à distance ait été observée chez les patients ayant reçu une radiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux du groupe chirurgie seule (15 contre 8), une réduction des récurrences locales a été observée avec la radiothérapie néoadjuvante (12 contre 23; p = 0,05).

Une bonne tolérance à la radiothérapie a été observée chez 85 % des patients; des tolérances moyennes et mauvaises ont été observées chez 9 % et 3 % des patients, respectivement. Une progression ou des complications, pendant la radiothérapie néoadjuvante, ont été observées chez 4 % des patients.

Au total, 203 patients ont bénéficié d'une intervention chirurgicale. Les taux de résection et de résection curative ont été similaires dans les deux groupes. De même, la mortalité postopératoire a été similaire entre les groupes radiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule (23,5 % contre 17,9 %). L'analyse pathologique des spécimens réséqués n'a montré aucune différence concernant les taux d'envahissement ganglionnaire (56 % contre 58,2 %) et tissulaire.

4.1.2.2. Adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne - études de phase III

Aucune étude randomisée de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie néoadjuvante spécifiquement pour le traitement des patients présentant un adénocarcinome de l'œsophage n'a été répertoriée.

⁷ Technique référant à un champ d'irradiation antéro-postérieur et postéro-antérieur.

4.1.2.3. Cancer de l'œsophage (populations mixtes) - études de phase III

Arnott et coll. ont publié, en 1992, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une radiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage (données probantes de niveau II) [30]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires étaient l'évaluation du taux de résection, de l'envahissement tissulaire et ganglionnaire, des complications postopératoires et l'identification de facteurs pronostics.

Les patients devaient être âgés de moins de 80 ans et présenter une tumeur localisée à l'œsophage thoracique ou distal.

Entre 1979 et 1983, 176 patients ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › radiothérapie néoadjuvante (n = 90) : dose totale de 20 Gy, donnée en 10 fractions sur 2 semaines (technique AP/PA), suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 86).

Au total, 129 patients ont complété le traitement qui leur avait été initialement assigné (n = 67 pour la radiothérapie néoadjuvante et n = 62 pour la chirurgie seule). Une œsophagectomie par incision thoraco-abdominale gauche a été réalisée chez tous les patients. Des marges de résection de 5 cm étaient visées et les ganglions para-œsophagiens et cœliaques ont été prélevés. Le rétablissement de la continuité digestive a été effectué avec un transplant gastrique (*pull up* gastrique).

Pour la population totale, la survie globale médiane a été de 8 mois et le taux de survie, à 5 ans, de 13 %. Aucun bénéfice de survie à 5 ans n'a été constaté chez les patients traités avec la radiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux traités par chirurgie seule (9 % contre 17 %; p = 0,4). Pour les 129 patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale, la survie globale médiane a été de 12 mois et le taux de survie à 5 ans a été de 17 %. Une meilleure survie globale a été constatée chez les patients avec un statut ganglionnaire N0 (p < 0,01). Aucune différence de la survie globale n'a été observée en fonction de l'histologie de la tumeur (p = 0,52).

L'envahissement ganglionnaire a été évalué lors de l'intervention chirurgicale. Selon l'opinion du chirurgien, le taux d'atteinte ganglionnaire a été plus faible chez les patients traités par radiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui ont été traités par chirurgie seule (20,9 % contre 51,6 %; p < 0,001), alors que l'analyse pathologique n'a démontré aucune différence. Chez 66 % des patients, les marges de résection étaient négatives, mais une atteinte ganglionnaire a été constatée. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes quant à la présence d'atteinte ganglionnaire (32,8 % contre 32,3 %) et de métastases hépatiques.

Aucune morbidité sévère n'a été associée à la radiothérapie néoadjuvante. À la suite de la chirurgie, des complications cardio-pulmonaires, chirurgicales ou cardio-pulmonaires et chirurgicales ont été observées chez 15 %, 0 % et 4,5 % des patients traités par radiothérapie néoadjuvante et chez 8 %, 3 % et 4,8 % des patients traités par chirurgie seule. Le taux de mortalité postopératoire a été similaire dans les deux groupes (15 % contre 13 %).

L'impact pronostique de différents paramètres cliniques a été évalué. L'atteinte ganglionnaire (p = 0,0004), le grade tumoral élevé (p = 0,02), le sexe masculin (p = 0,04) et la présence d'une tumeur de l'œsophage thoracique (p = 0,09) ont été associés à un mauvais pronostic.

Wang et coll. ont publié, en 1989, les résultats d'une étude randomisée comparant l'efficacité et l'innocuité d'une radiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule pour le traitement du cancer de l'œsophage (données probantes de niveau II) [31]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux de résection, l'atteinte ganglionnaire, les complications postopératoires (incluant la mortalité) et le taux de récurrences.

Les patients devaient être âgés de moins de 65 ans, avoir reçu un diagnostic de cancer de l'œsophage thoracique de moins de 8 cm en longueur, ne pas présenter de métastases à distance, être capables de manger au moins une diète semi-liquide et ne pas avoir de contre-indication à la chirurgie.

Entre juin 1977 et mai 1985, 206 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à un des traitements suivants :

- › radiothérapie néoadjuvante (n = 104) : dose totale de 40 Gy (fractionnement non mentionné; technique AP/PA), suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 102).

Aucun détail n'a été mentionné concernant le type d'intervention chirurgicale. Cette dernière a été effectuée deux à quatre semaines après la fin de la radiothérapie néoadjuvante.

Pour la population totale, le taux de survie à 5 ans a été similaire entre les groupes radiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule (35 % contre 30 %; $p > 0,05$). Une diminution du taux de récurrence locorégionale a été constatée avec la radiothérapie néoadjuvante (4 % contre 13 %). L'impact de la radiothérapie néoadjuvante a été évalué en fonction du degré de réduction tumorale observé après le traitement. Le taux de résection tumorale a été similaire dans les deux groupes (93 % contre 85 %; $p > 0,05$). Des résections qualifiées de radicales et de palliatives ont été effectuées chez 72 % et 21 % des patients traités avec la radiothérapie néoadjuvante et chez 67 % et 19 % de ceux traités par chirurgie seule. Le taux d'atteinte ganglionnaire a été similaire dans les deux groupes (27 % contre 35 %; $p > 0,05$).

L'administration d'une radiothérapie néoadjuvante n'a pas influencé l'incidence de complications anastomotiques ni la mortalité postopératoire (5 % contre 6 %).

Iizuka et coll. ont publié, en 1988, les résultats d'une étude randomisée dont l'objectif principal était d'évaluer la survie globale suivant une radiothérapie néoadjuvante (données probantes de niveau II) [32]. Les objectifs secondaires étaient d'établir les paramètres cliniques influençant la survie, l'envahissement tissulaire, la taille de la tumeur et les complications post-chirurgicales.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de cancer de l'œsophage opérable et sans métastase à distance. Entre août 1981 et novembre 1983, 364 patients ont été évalués et 207 d'entre eux ont été assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › radiothérapie périopératoire (n = 104) : dose totale de 30 Gy donnée en 15 fractions, suivie d'une intervention chirurgicale et d'une radiothérapie postopératoire comprenant une dose totale de 50 Gy donnée en 25 fractions sur le médiastin supérieur et la région sus-claviculaire⁸;
- › chirurgie et radiothérapie postopératoire (n = 103) : intervention chirurgicale seule, suivie d'une radiothérapie postopératoire comprenant une dose totale de 50 Gy donnée en 25 fractions.

Aucun détail n'a été donné concernant les procédures chirurgicales effectuées. L'intervention chirurgicale a été effectuée sept à quatorze jours après la fin de la radiothérapie néoadjuvante.

⁸ La dose de radiothérapie postopératoire a été réduite à 24 Gy dans la zone irradiée préopératoire.

La survie globale médiane a été significativement moins longue chez les patients traités avec la radiothérapie périopératoire comparativement à ceux qui ont été traités par chirurgie et par radiothérapie postopératoire (394 contre 648 jours; $p = 0,0069$). L'absence d'atteinte ganglionnaire ($p < 0,00001$) et un diagnostic de carcinome épidermoïde bien ou modérément différencié ($p = 0,0119$) ont été identifiés comme des facteurs influençant positivement la survie globale, tandis que la présence d'un envahissement dans l'adventice de l'œsophage comme des facteurs influençant négativement la survie ($p < 0,0052$). Le taux d'envahissement tissulaire dans l'adventice de l'œsophage (68 % contre 69 %) et de l'atteinte ganglionnaire (62 % contre 71 %) ont été similaires dans les deux groupes. Moins de patients assignés à la radiothérapie néoadjuvante ont présenté une tumeur de moins de 7 cm comparativement à ceux qui étaient assignés au groupe chirurgie (46 contre 63 patients; $p < 0,015$).

Les principales complications post-chirurgicales ont été la pneumonie (13,5 % contre 9,7 %) et les fuites anastomotiques (11,5 % contre 9,7 %). Des chylothorax et des problèmes hépatiques ou rénaux ont aussi été répertoriés (moins de 5 % chacun).

Tableau 11. Résumé des études relatives à l'efficacité et à l'innocuité de la radiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome)

Étude	Traitement	n	Survie médiane	Valeur p	Survie à 5 ans	Valeur p	Mortalité postopératoire	Valeur p	Récidive		
									Locale	À distance	Locale + à distance
Arnott et coll. 1992 [30]	40 Gy + chirurgie	90	8 mois	NS	9 %	0,4	15 %	---	---	---	---
	Chirurgie	86	8 mois		17 %		13 %		---	---	---
Wang et coll. 1989 [31]	20 Gy + chirurgie	104	---	---	35 %	> 0,05	5 %	---	3 %	12 %	1 %
	Chirurgie	102	---		30 %		6 %		9 %	14 %	2 %
Iizuka et coll. 1988 [32]	30 Gy + chirurgie + 50 Gy	104	394 jours	0,0069	---	---	---	---	---	---	---
	Chirurgie + 50 Gy	103	698 jours		---		---		---	---	

n : nombre de patients; NS : non significatif. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

4.1.2.4. Méta-analyses

Trois méta-analyses ont évalué l'impact de la radiothérapie néoadjuvante sur la survie et la mortalité (tableau 12) (données probantes de niveau I) [33, 34, 56]. Des analyses comparant l'efficacité de la radiothérapie néoadjuvante et celle de la chirurgie seule ont montré que la radiothérapie néoadjuvante n'influence pas significativement la survie globale.

Tableau 12. Impacts de la radiothérapie néoadjuvante sur la survie et la mortalité

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque		(IC 95%)	Valeur p	Remarque
		HR	RR			
Arnott et coll. 2005 [33]	5/1 147	0,91	----	(0,80-1,04)	0,17	---
Malthaner et coll. 2004 [56]	6/922	----	1,01	(0,88-1,16)	0,87	À 1 an
Arnott et coll. 1998 [34]	5/1 147	0,89	----	(0,78-1,01)	---	Inclusion d'une étude de Ctx-Rtx

Ctx-Rtx : chimioradiothérapie; IC: intervalle de confiance; HR : *hazard ratio*; RR : *risk ratio*; Rtx : radiothérapie.

4.1.3. Chimioradiothérapie néoadjuvante

Les patients inclus dans la majorité des études sélectionnées devaient être âgés de 18 à 76 ans, présenter un cancer résecable non métastatique, ne pas avoir reçu de diagnostic antérieur de cancer (à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau ou des carcinomes *in situ* du col de l'utérus), ne pas avoir reçu de traitement antérieur contre le cancer et présenter des décomptes sanguins normaux. D'autres critères d'inclusion et d'exclusion plus spécifiques sont présentés pour chaque étude. Les principaux résultats des études primaires évaluant l'efficacité et l'innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante selon l'histopathologie sont présentés dans les tableaux 13 et 14.

4.1.3.1. Carcinome épidermoïde de l'œsophage - études de phase III

Lv et coll. ont publié, en 2010, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimioradiothérapie néoadjuvante et d'une chimioradiothérapie postopératoire à une chirurgie chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (données probantes de niveau I) [35]. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans progression et les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de la survie globale, des toxicités, du taux de récurrences et de la mortalité.

Les patients devaient présenter un diagnostic de carcinome épidermoïde de l'œsophage thoracique de stade II ou III et évalué par tomographie par ordinateur. Aucun autre détail sur les critères de sélection n'est rapporté.

Entre janvier 1997 et juin 2004, 238 patients ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 80) : 2 cycles de chimiothérapie de 3 jours administrés aux quatre semaines, comprenant du cisplatine (20 mg/m²) tous les jours du cycle et du paclitaxel (135 mg/m²) au jour 1 du cycle, donnée en concomitance avec une radiothérapie à une dose de 40 Gy donnée en 20 fractions, le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › chimioradiothérapie postopératoire (n = 78) : une intervention chirurgicale suivie de 2 cycles de chimiothérapie de 3 jours administrés aux quatre semaines, comprenant du cisplatine (20 mg/m²) tous les jours du cycle et du paclitaxel (135 mg/m²) au jour 1 du cycle, donnés en concomitance avec une radiothérapie à une dose de 40 Gy donnée en 20 fractions;

- › chirurgie seule (n = 80).

Tous les patients ont eu une œsophagectomie par résection transthoracique gauche ou droite et une lymphadénectomie à deux champs, une intervention chirurgicale palliative ou une déviation de l'œsophage. L'intervention chirurgicale a été effectuée quatre à six semaines suivant la fin de la chimioradiothérapie néoadjuvante.

Aux fins de ce guide, seuls les résultats se rapportant aux groupes chimioradiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule sont présentés. La survie globale médiane a été de 53 mois chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à 36 mois chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule ($p = 0,0051$). La survie médiane sans progression a été respectivement de 46,5 mois et de 32,5 mois ($p = 0,0091$). Une diminution statistiquement significative du taux de récurrence locale a été démontrée en faveur de la chimioradiothérapie néoadjuvante (11,3 % contre 35 %; $p = 0,011$).

L'incidence des complications périopératoires a été similaire dans les deux groupes. Les complications les plus fréquentes ont été des reflux œsophagiens (16,3 % contre 18,8 %), un saignement de plus de 300 ml pendant la chirurgie (10 % contre 2,5 %), des lésions pulmonaires (3,8 % contre 0 %), une sténose anastomotique (2,5 % contre 1,3 %) et une fuite anastomotique (1,3 % contre 0 %). Les toxicités de grade 3 ou 4 suivantes ont été observées avec la chimioradiothérapie néoadjuvante (incluant les patients assignés au groupe chimioradiothérapie postopératoire) : leucopénie (11,4 %), thrombocytopénie (6,3 %), vomissements (6,3 %) et anémie (1,3 %). Le taux de mortalité a été de 3,8 % dans le groupe chimioradiothérapie néoadjuvante. Aucun décès n'a été relié à la chirurgie.

Lee et coll. ont publié, en 2004, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimioradiothérapie néoadjuvante à une chirurgie seule pour le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage (données probantes de niveau II) [36]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires consistaient à évaluer la survie sans événement, la réponse pathologique à la chimioradiothérapie, le taux de résection curative, le taux de récurrences, la morbidité et la mortalité.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde de l'œsophage de stade II ou III, avoir un statut de performance de l'ECOG de 0 à 2, ne pas avoir de tumeur localisée à l'œsophage cervical et ne pas avoir de métastase aux ganglions cervicaux ou cœliaques.

Entre mars 1999 et mai 2002, 123 patients ont été évalués et, parmi ces derniers, 101 ont été aléatoirement assignés à l'un des traitements suivants :

- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 51) : 2 cycles de chimiothérapie de 5 jours administrés aux quatre semaines, comprenant du 5-FU ($1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$) tous les jours du cycle et du cisplatine ($60\ \text{mg}/\text{m}^2$) au jour 1 du cycle, donnée en concomitance avec une radiothérapie à dose de 45,6 Gy donnée en 38 fractions (2 fractions/jour), le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 50).

L'intervention chirurgicale a consisté en une œsophagectomie transthoracique avec thoracotomie droite (procédure d'Ivor-Lewis) ou en une œsophagectomie transthoracique avec thoracotomie droite et approche cervicale (procédure de McKeown). Une lymphadénectomie à deux champs étendus a aussi été effectuée. Le rétablissement de la continuité digestive a été exécuté par anastomose gastro-œsophagienne (*pull up* gastrique) ou une interposition colique accompagnée d'une anastomose cervicale. L'intervention chirurgicale a été effectuée trois à quatre semaines suivant la fin de la radiothérapie.

Après un suivi médian de 25 mois, aucune différence de la survie globale n'a été démontrée entre les groupes chimioradiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule (28,2 contre 27,3 mois; $p = 0,69$). Le taux de survie à 2 ans a été de 55 % et 57 %, respectivement. Le taux de survie sans événement à 2 ans a été similaire dans les deux groupes (49 % contre 51 %; $p = 0,93$). De même, aucune différence du taux de récurrence n'a été observée entre les deux groupes (37 % contre 36 %).

Au total, 96 % des patients ont complété le traitement prévu. Le traitement a été retardé chez 28 % des patients. Les toxicités les plus fréquemment observées ont été la neutropénie, les nausées, les vomissements et les œsophagites.

Les résultats de la réponse clinique ont été disponibles pour 92 % des patients. Des réponses complète et partielle ont respectivement été observées chez 22 % et 65 % des patients, alors que 6 % n'ont présenté aucune réponse (incluant une maladie stable ou une progression pendant le traitement).

Comparativement aux patients traités par chirurgie seule, moins de patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante ont eu une résection tumorale (69 % [35/51] contre 96 % [48/50]; $p < 0,01$). Le taux de résection curative (R0) a été significativement plus élevé chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante (100 % [35/35] contre 88 % [42/48]; $p = 0,037$). Une réponse pathologique complète a été obtenue chez 43 % (15/35) des patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante et chez ceux qui ont bénéficié de l'intervention chirurgicale. Une amélioration significative des stades T, N et TNM de la maladie, qui sont déterminés pathologiquement, a été remarquée chez les patients traités avec la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui ont été traités par chirurgie seule ($p < 0,001$ pour chacun des trois paramètres).

Aucune différence significative du taux de morbidité (24 % contre 36 %), de la durée d'hospitalisation (25,8 contre 24,8 jours) et de la mortalité postopératoire (1,9 % contre 2 %) n'a été observée entre les patients des groupes chimioradiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule.

Bosset et coll. ont publié, en 1997, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (données probantes de niveau I) [37]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans maladie et la survie sans progression. D'autres paramètres tels que la toxicité induite par la chimioradiothérapie, le taux de résection curative, les complications post-chirurgicales, la réponse pathologique et l'évaluation de facteurs pronostiques de la survie globale ont aussi été évalués.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde de l'œsophage thoracique de stade I ou II (T1N0, T1N1, T2N0, T2N1 ou T3N0), présenter un statut de performance de l'ECOG de 2 ou moins, être physiquement aptes à subir une intervention chirurgicale, ne pas avoir perdu plus de 15 % de leur masse corporelle, ne pas avoir d'extension tumorale à l'intérieur des quatre premiers centimètres de l'œsophage et ne pas avoir d'atteinte bronchique ou ganglionnaire cervicale.

Entre janvier 1989 et juin 1995, 282 patients ont été recrutés. Ceux-ci ont été aléatoirement assignés à l'un des traitements suivants :

- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 143) : 2 séries d'une semaine, dont une chimiothérapie comprenant du cisplatine (80 mg/m²) donnée deux jours ou moins avant une radiothérapie

d'une dose totale de 18,5 Gy, donnée en 5 fractions⁹, le tout suivi d'une intervention chirurgicale;

- › chirurgie seule (n = 139).

Pour les tumeurs localisées dans les parties moyenne et distale du médiastin, l'intervention chirurgicale préconisée a été l'approche transthoracique avec thoracotomie droite (procédure d'Ivor-Lewis) et la gastrectomie proximale. Pour les tumeurs de la partie supérieure du médiastin, une œsophagectomie transthoracique avec thoracotomie droite et approche cervicale (procédure de McKeown) et une gastrectomie proximale ont été effectuées. Une lymphadénectomie à deux champs a été aussi exécutée. Pour les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante, l'intervention chirurgicale a été effectuée deux à quatre semaines après le dernier traitement néoadjuvant, c'est-à-dire lors d'un retour à la normale des décomptes leucocytaires et plaquettaires.

Les caractéristiques de base étaient bien balancées dans les deux groupes, à l'exception du statut de performance pour lequel une proportion plus élevée de patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante avait un ECOG de 1 (p = 0,04).

Après un suivi médian de 55,2 mois, la survie globale médiane a été de 18,6 mois dans les deux groupes (RR = 1,0 [IC 95 % : 0,7-1,5]; p = 0,78). Une amélioration statistiquement significative de la survie sans maladie a été démontrée en faveur de la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à la chirurgie seule (RR = 0,6 [IC 95 % : 0,4-0,9]; p = 0,003). De même, une diminution du risque de récurrence locale de 40 % a été observée chez les patients du groupe chimioradiothérapie néoadjuvante (RR = 0,60 [IC 95 % : 0,4-0,9]; p = 0,01). Aucune différence n'a été observée pour le risque de récurrence à distance.

Au total, 98 % des patients ont eu une intervention chirurgicale. Une plus grande proportion de patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante a eu une résection curative comparativement aux patients assignés à la chirurgie seule (81 % contre 69 %; p = 0,017).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant le taux de morbidité postopératoire (p = 0,249) et la durée d'hospitalisation (24 ± 20 jours pour les deux groupes). Les principales morbidités observées ont été la pneumonie, les infections et les fuites anastomotiques. L'émergence de complications à 2 ans, telles que les insuffisances cardiaques ou cardio-pulmonaires et les sténoses au niveau de l'anastomose œsophagienne, a été similaire dans les deux groupes. Le taux de mortalité postopératoire a été significativement plus élevé chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante (12,3 % contre 3,6 %; p = 0,012). Une réponse pathologique complète a été observée chez 26 % des patients du groupe chimioradiothérapie néoadjuvante.

Les patients assignés au groupe chimioradiothérapie néoadjuvante présentaient un stade de la maladie significativement plus bas, notamment en ce qui concerne l'atteinte tumorale (p = 0,001) et ganglionnaire (p = 0,03). La proportion de patients présentant des métastases ganglionnaires médiastinales était significativement inférieure dans le groupe chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement au groupe chirurgie seule (24,8 % contre 57,4 %; p = 0,001). La proportion de patients avec des métastases aux ganglions cœliaques était similaire dans les deux groupes.

Le Prise et coll. ont publié, en 1994, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (données

⁹ Un délai de deux semaines sépare les deux séries de traitement.

probantes de niveau II) [38]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité, le taux de résection, la morbidité postopératoire et le taux de récurrence.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic confirmé histologiquement de carcinome épidermoïde de l'œsophage, avoir un statut de performance de l'OMS de 0 ou 1, avoir une survie attendue d'au moins trois mois et ne pas avoir de signes d'invasion d'autres organes par la tumeur.

Entre janvier 1988 et avril 1991, 86 patients ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 41) : 2 cycles de chimiothérapie de 5 jours administrés toutes les quatre semaines, comprenant du cisplatine (100 mg/m²) au jour 1 du cycle et du 5-FU (600 mg/m²) aux jours 2-5, donnés de façon séquentielle avec une radiothérapie à une dose de 20 Gy donnée en 10 fractions, le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 45).

Les doses de chimiothérapie néoadjuvante ont été ajustées en fonction de la toxicité. Aucune information sur le type d'intervention chirurgicale effectuée et sur le délai d'exécution n'a été mentionnée.

Les taux de survie à 1 (46,6 % contre 19,2 %) et 3 ans (46,7 % contre 13,8 %) ont été similaires entre les groupes chimioradiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule. Aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant la survie médiane sans maladie (7,6 contre 5 mois; p = 0,10). De même, aucune différence n'a été observée concernant le taux de récurrence entre les deux groupes.

Parmi les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante, 95 % ont reçu le traitement prévu. Suivant l'administration des premier et deuxième cycles de chimiothérapie, une toxicité hématologique a été observée chez 7,3 % et chez 9,8 % des patients, respectivement. Après la deuxième portion de chimiothérapie prévue au protocole, une endoscopie a montré une rémission complète chez 26,8 % des patients ainsi qu'une réponse supérieure à 50 % chez 29 % des patients.

Au total, 89,5 % des patients ont bénéficié d'une intervention chirurgicale (85 % du groupe chimioradiothérapie néoadjuvante et 93 % du groupe chirurgie seule). Une chirurgie palliative a été exécutée chez 4,6 % des patients, tous assignés à la chirurgie seule. Les autres patients ont bénéficié d'une chirurgie curative. Suivant la chirurgie, moins de patients ont présenté une tumeur de stade T3 ou T4 dans le groupe chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement au groupe chirurgie seule (29 % [12/41] contre 62 % [28/45]).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant la morbidité postopératoire (42 % contre 44 %). Les principales complications postopératoires observées ont été les fistules (9,3 %), les pneumonies (8,1 %), les épanchements pleuraux (5,8 %), les abcès thoraciques (3,5 %), les septicémies (1,2 %), les embolies pulmonaires (1,2 %) et les problèmes respiratoires (1,2 %). La durée médiane d'hospitalisation a été de 27 jours dans les deux groupes. La mortalité postopératoire a été similaire dans les deux groupes (8,5 % contre 7 %).

Tableau 13. Résumé des résultats d'efficacité et d'innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage

Étude	Traitement	n	Survie médiane (mois)	Valeur p	Survie à 5 ans	Valeur P	R0	Valeur p	Mortalité postopératoire	Valeur p	Récidive		
											Locale	À distance	Locale + à distance
Lv et coll. 2010 [35]	Paclitaxel/Cisplatine x 2 cycles + 40 Gy + chirurgie <i>Concomitant</i>	80	53	0,0051	43,5 %	0,0402	----	----	0 %	---	11 % (p = 0,011)	25 %	----
	Chirurgie	80	36		33,8 %		----	0 %	---	35 %			
Lee et coll. 2004 [36]	Cisplatine/5-FU x 2 cycles + 45,6 Gy + chirurgie <i>Concomitant</i>	51	28,2	0,69	----	----	100 %	0,037	1,9 %	NS	16 %	12 %	10 %
	Chirurgie	50	27,3		----	88 %	2 %		10 %				
Bosset et coll. 1997 [37]	Cisplatine + 18,5 Gy + chirurgie <i>Séquentiel</i>	143	18,6	0,78	----	----	81 %	0,017	12,3 %	0,012	RR = 0,6 (IC 95% : 0,4-0,9); p = 0,003 En faveur de Ctx-Rtx	----	----
	Chirurgie	139	18,6		----	69 %	3,6 %		----				
Le Prise et coll. 1994 [38]	Cisplatine/5-FU + 20 Gy + chirurgie <i>Séquentiel</i>	41	----	----	----*	----	100 %	n. d.	8,5 %	NS	17 %	20 %	5 %
	Chirurgie	45	----		----	95,4 %	7 %		20 %				

5-FU : 5-fluorouracile; Ctx-Rtx : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients; n. d. : non disponible; NS : non significatif; RR : *risk ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

* Dans cette publication, seuls les taux de survie à 1 et 3 ans ont été évalués; aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

4.1.3.2. Adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne - études de phase III

Walsh et coll. ont publié, en 1996, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage (données probantes de niveau II) [39]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité et le taux de réponse associés à la chimioradiothérapie néoadjuvante ainsi que la morbidité et les complications postopératoires.

Les patients ne devaient avoir aucune atteinte de l'œsophage cervical requérant une laryngectomie, avoir une concentration de créatinine sérique de moins de 1,4 mg/dl et un statut de performance de l'ECOG de 0 à 2, en plus d'être aptes à subir une intervention chirurgicale.

Entre mai 1990 et septembre 1995, 113 patients (dont 35 % avaient une tumeur localisée au niveau du cardia) ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 58) : 2 cycles de chimiothérapie de 7 jours administrés toutes les cinq semaines, comprenant du 5-FU (15 mg/kg) aux jours 1-5 du cycle ainsi que du cisplatine (75 mg/m²) au jour 7 du cycle, donnés en concomitance avec une radiothérapie à une dose de 40 Gy donnée en 15 fractions (jours 1-5, 8-12 et 15-19), le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 55).

Cinq approches chirurgicales ont été utilisées : pour les patients présentant un adénocarcinome au niveau du cardia, une approche impliquant l'abdomen et le thorax gauche a été utilisée (n = 32); pour quatre patients, une gastrectomie totale et une œsophagectomie distale ont été effectuées par une approche abdominale; pour les patients présentant un adénocarcinome de l'œsophage abdominal, une œsophagectomie de type Lewis-Tanner (procédure d'Ivor-Lewis) a été exécutée (n = 43); pour les patients présentant une tumeur au niveau de l'œsophage thoracique, une intervention chirurgicale en trois étapes dans laquelle l'œsophage a été mobilisé sur le côté droit du thorax et l'anastomose a été effectuée au niveau du cou (n = 25); une approche transhiatale a été effectuée chez les patients présentant une réserve respiratoire pauvre (n = 2). Le rétablissement de la continuité digestive a été exécuté par anastomose œsophago-gastrique dans le médiastin postérieur. L'intervention chirurgicale a été effectuée huit semaines suivant le début de la thérapie néoadjuvante¹⁰.

Le suivi médian a été de 10 mois chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante et de 8 mois chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule. Les analyses ont été effectuées dans l'intention de traiter. Une meilleure survie globale médiane a été observée en faveur de la chimioradiothérapie néoadjuvante (16 contre 11 mois; p = 0,01). De même, une amélioration significative a été observée avec la chimioradiothérapie néoadjuvante concernant les taux de survie à 1 an (52 % contre 44 %), 2 ans (37 % contre 26 %) et 3 ans (32 % contre 6 %).

La toxicité reliée à la chimioradiothérapie néoadjuvante a été peu fréquente. Au total, 10 % des patients ont expérimenté une toxicité de grade 3 (3,4 % gastro-intestinale, 2,3 % hématologique et 1,1 % cardiaque) et 2,3 % des patients ont rapporté des toxicités de grade 4 (cardiaque ou gastro-intestinale). Une hémorragie fatale au niveau de la tumeur primaire a été observée chez un patient pendant la thérapie néoadjuvante.

¹⁰ L'intervention chirurgicale pouvait être retardée si les décomptes de leucocytes et de plaquettes étaient respectivement inférieurs à 2 500 cellules/mm³ ou 100 000 cellules/mm².

Une résection tumorale a été effectuée chez 89,6 % des patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante. Le taux de réponse pathologique complète a été de 25 % (13/52). Au moment de la chirurgie, moins de patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante présentaient des ganglions positifs ou des métastases à distance comparativement aux patients assignés à la chirurgie seule (42 % contre 82 %; $p < 0,001$).

Des complications respiratoires ont été rapportées chez 48 % des patients assignés au groupe chimioradiothérapie néoadjuvante et chez 58 % des patients du groupe chirurgie seule. Le taux de mortalité intra-hospitalière après 90 jours a été de 6 % (une hémorragie postopératoire, un chylothorax, une fuite anastomotique, une dysphagie complète, une septicémie postopératoire et une perforation iatrogénique).

Walsh et coll. ont publié, en 2002, une mise à jour des résultats après un suivi de plus de 5 ans (données probantes de niveau II) [40]. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule (médiane : 17 contre 12 mois; $p = 0,002$).

4.1.3.3. Cancer de l'œsophage (populations mixtes) - études de phase III

Van Hagen et coll. ont publié, en 2012, les résultats de l'étude randomisée *CROSS (Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study)* visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne (données probantes de niveau I) [41]. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans maladie, la toxicité liée au traitement néoadjuvant, le taux de résection curative, le taux de réponse pathologique complète et la mortalité intra-hospitalière.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde, d'adénocarcinome ou de carcinome indifférencié à grandes cellules de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne de stade T1N1M0 ou T2-3N0-1M0 et présenter un statut de performance de l'OMS de 0 à 2. Les patients présentant une tumeur gastrique proximale ayant un envahissement minimal de l'œsophage étaient exclus.

Entre mars 2004 et décembre 2008, 368 patients (dont 24 % présentaient une tumeur localisée au niveau de la jonction gastro-œsophagienne) ont été recrutés et assignés aléatoirement à recevoir l'un des traitements suivants :

- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 180) : 5 traitements hebdomadaires (1 jour/semaine) de chimiothérapie administrés pendant cinq semaines, comprenant du paclitaxel (50 mg/m^2) et de la carboplatine (AUC = 2) au premier jour de chaque traitement, donnée en concomitance avec une radiothérapie à une dose de 41,4 Gy donnée en 23 fractions, le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 188).

L'approche chirurgicale utilisée dépendait des caractéristiques des patients et des préférences locales. Pour les patients présentant une tumeur ayant une extension proximale à la bifurcation trachéale, l'intervention chirurgicale a consisté en une œsophagectomie par approche thoracique et une lymphadénectomie à deux champs. Pour ceux qui présentaient une tumeur de la jonction gastro-œsophagienne, une œsophagectomie par approche transhiatale était planifiée. Tous les patients ont eu une dissection du tronc coeliaque. Le rétablissement de la continuité digestive a été exécuté par

anastomose cervicale. L'intervention chirurgicale a été effectuée quatre à six semaines suivant la fin du traitement de chimioradiothérapie.

Après un suivi médian de 45,4 mois, une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule (médiane : 49,4 contre 24 mois, $p = 0,003$; HR = 0,657 [IC 95 % : 0,495-0,871]; $p = 0,005$). Les taux de survie globale à 1, 2, 3 et 5 ans ont été respectivement de 82 %, 67 %, 58 % et 47 % dans le groupe chimioradiothérapie néoadjuvante et de 70 %, 50 %, 44 % et 34 % dans le groupe chirurgie seule. Une analyse de sous-groupes planifiée a confirmé le bénéfice de la survie globale en faveur de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients présentant un carcinome épidermoïde de l'œsophage (23 % des patients inclus; HR = 0,453 [IC 95 % : 0,226-0,788]; $p = 0,007$). Bien que statistiquement non significative, une tendance vers une augmentation de la survie globale a été observée chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage (75 % des patients inclus; $p = 0,07$). La survie sans maladie a été significativement plus élevée chez les patients traités avec la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui avaient été traités par chirurgie seulement (HR = 0,498 [IC 95 % : 0,357-0,693]; $p < 0,001$).

Au total, 91 % des patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante ont reçu les cinq cycles de chimiothérapie et 92 % ont reçu la dose complète de radiothérapie. Les principales toxicités observées ont été la fatigue (67 %), la leucopénie (60 %), la thrombocytopenie (54 %) et les nausées (53 %). Des toxicités de grade 3 ou 4 ont été observées chez 7 % des patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante (leucopénie, anorexie et fatigue).

L'intervention chirurgicale a été effectuée chez 94 % des patients du groupe chimioradiothérapie néoadjuvante et chez 99 % des patients du groupe chirurgie seule ($p = 0,01$). Les patients ayant reçu de la chimioradiothérapie néoadjuvante ont eu un taux plus élevé de résection curative (92 % contre 69 %; $p < 0,001$) et ont présenté un taux de réponse pathologique complète de 29 %. Un meilleur taux de réponse pathologique complète a été démontré chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde que chez ceux qui étaient atteints d'un adénocarcinome (49 % contre 23 %; $p = 0,008$). Un taux statistiquement plus faible d'atteinte ganglionnaire a été détecté chez les patients ayant reçu la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui avaient été traités par chirurgie seule (31 % contre 75 %; $p < 0,001$). Suivant l'intervention chirurgicale, des complications pulmonaires ou cardiaques, des chylothorax, des médiastinites et des fuites anastomotiques ont été observés; cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Le taux de décès postopératoire a été similaire dans les deux groupes (2 % contre 3 %).

Mariette et coll. ont présenté, au congrès annuel de l'ASCO de 2010, un abrégé d'étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage localisé (stade I ou II) [42]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires consistaient à évaluer la survie sans progression, la morbidité et la mortalité postopératoire, le taux de résection curative et l'identification de facteurs pronostiques.

Entre juin 2000 et juin 2009, 195 patients ont été aléatoirement assignés à l'un des traitements suivants :

- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 97) : 2 cycles de chimiothérapie de 5 jours, comprenant du 5-FU (800 mg/m²/jour) aux jours 1-4 de chaque cycle ainsi que du cisplatine (75 mg/m²) aux jours 1 ou 2 de chaque cycle, donnée en concomitance avec une radiothérapie à une dose de 45 Gy donnée en 25 fractions, le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 97).

Aucune information concernant le type d'intervention chirurgicale effectuée n'a été mentionnée. Au moment de la randomisation, 18 % des patients avaient un cancer de stade I, 49,7 % de stade IIA, 31,8 % de stade IIB et 0,5 % de stade inconnu.

L'étude a été arrêtée prématurément pour cause de futilité. Après un suivi médian de 5,7 ans, la survie globale médiane a été de 31,8 mois chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante et de 43,8 mois chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule (HR = 0,92 [IC 95 % : 0,63-1,34]; p = 0,66). Aucune différence concernant le taux de morbidité (43,9 % contre 49,5 %; p = 0,17) et de mortalité (7,3 % contre 1,1 %; p = 0,054) postopératoires n'a été observée entre les deux groupes.

Burmeister et coll. ont publié, en 2005, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage traités ou non avec une chimioradiothérapie néoadjuvante (données probantes de niveau I) [43]. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans progression et les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale, la réponse tumorale, la toxicité, le taux de récurrence et la qualité de vie. D'autres paramètres, tels que le taux de résection R0, les complications et la mortalité postopératoires, ont aussi été évalués.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de cancer de l'œsophage thoracique confirmé histologiquement (T1-3N0-1)¹¹, ne pas avoir d'atteinte de l'œsophage cervical, ne pas avoir d'envahissement des ganglions cœliaques et présenter un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1.

Entre novembre 1994 et septembre 2006, 257 patients ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 129) : 1 cycle de chimiothérapie de cinq jours, comprenant du cisplatine (80 mg/m²) au jour 1 du cycle et du 5-FU (800 mg/m²) aux jours 1-4 du cycle, donnée en concomitance avec une radiothérapie à une dose de 35 Gy donnée en 15 fractions, le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 128).

Aucune approche chirurgicale spécifique n'a été mentionnée. Une lymphadénectomie radicale n'était pas obligatoire et aucun nombre minimal de ganglions à réséquer n'a été fixé. L'intervention chirurgicale a été effectuée trois à six semaines suivant l'achèvement de la portion radiothérapie chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante et le plus tôt possible chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule. Les analyses ont été effectuées dans l'intention de traiter.

Après un suivi médian de 65 mois, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant la survie sans progression et la survie globale. La survie sans progression médiane a été de 16 mois chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante et de 12 mois chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule (HR = 0,82 [IC 95 % : 0,61-1,10]; p = 0,32). La survie globale médiane a été respectivement de 22,2 mois et de 19,3 mois (HR = 0,89 [IC 95 % : 0,67-1,19]; p = 0,57). Parmi les patients ayant bénéficié d'une résection curative, une récurrence a été constatée chez 59 % de ceux qui étaient assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante et chez 66 % de ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule (p = 0,31). Une analyse multivariée a montré qu'un diagnostic de tumeur non épidermoïde (p < 0,0001) et un âge > 60 ans (p = 0,02) sont associés à un risque augmenté de

¹¹ Les patients présentant un envahissement de la jonction gastro-œsophagienne pouvaient être admissibles si la tumeur provenait de l'œsophage abdominal.

progression de la maladie. La présence d'une tumeur non épidermoïde, d'une tumeur pauvrement différenciée et d'un âge > 60 ans sont des facteurs pronostiques indépendants liés à une survie globale réduite.

Le protocole de chimioradiothérapie a été suivi chez 82 % des patients. Le traitement a été bien toléré et aucun décès n'a été relié directement à la chimioradiothérapie. Des données de toxicité étaient disponibles pour 96 % des patients. Les toxicités de grade 3 ou 4 les plus fréquentes ont été l'œsophagite (16 %) et les nausées et vomissements (5 %). La réponse tumorale clinique a été évaluée par endoscopie avant l'intervention chirurgicale chez 57 % des patients. Une réponse tumorale complète a été notée chez 16 % des patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante. Le taux de réponse tumorale partielle ou de maladie stable a été de 38 % et le taux de progression tumorale suivant la chimioradiothérapie néoadjuvante a été de 2,3 %. Le taux de réponse histologique complète a été significativement supérieur chez les patients ayant reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde comparativement à ceux présentant un adénocarcinome (27 % contre 9 %; $p = 0,02$).

Une intervention chirurgicale a été effectuée chez 82 % des patients assignés à la chimioradiothérapie et chez 86 % de ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule. Une œsophagectomie transthoracique et une anastomose intrathoracique ou cervicale ont été effectuées chez la majorité des patients. L'utilisation d'autres approches, telles qu'une dissection transhiatale, une thoracotomie du côté gauche ou une approche chirurgicale abdominale avec une résection transdiaphragmatique basse, ont aussi été utilisées. Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée quant à la dissection ganglionnaire lors de l'intervention chirurgicale.

Une augmentation statistiquement significative du taux de résection R0 a été démontrée chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule (80 % contre 59 %; $p = 0,0002$). Parmi les patients qui ont eu une résection complète, une proportion moindre d'atteintes ganglionnaires a été observée chez ceux qui avaient reçu la chimioradiothérapie néoadjuvante (43 % contre 67 %; $p = 0,003$). Parmi les patients traités avec la chimioradiothérapie néoadjuvante qui ont eu une résection curative (16 %), seule une réponse pathologique complète a été rapportée. Aucune différence du taux de complications postopératoires n'a été notée entre les deux groupes (49 % contre 55 %); les plus fréquentes ont été des complications pulmonaires (24 %), des sténoses anastomotiques requérant une intervention chirurgicale (21 %), des complications cardiaques (11 %) et des fuites anastomotiques (4,7 %). La durée médiane d'hospitalisation a été de 14 jours dans les deux groupes. Le taux de mortalité a été de 5 % dans les deux groupes (septicémies, complications pulmonaires, infarctus du myocarde et embolies pulmonaires).

Urba et coll. ont publié, en 2001, les résultats d'une étude randomisée dont l'objectif principal visait à évaluer la survie globale chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage et ayant bénéficié ou non d'une chimioradiothérapie néoadjuvante (données probantes de niveau II) [44]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans maladie, la toxicité, la morbidité, la mortalité postopératoires, la réponse pathologique et l'identification de facteurs pronostiques.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde, d'adénocarcinome ou de carcinome adéno-épidermoïde mixte de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne, avoir une tumeur limitée à l'œsophage et aux ganglions régionaux en plus de présenter un statut de performance de Karnofsky de 60 ou plus.

Entre janvier 1989 et juillet 1994, 217 patients ont été évalués. Seulement 100 patients ont été aléatoirement assignés à l'un des traitements suivants :

- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 50) : 2 cycles de chimiothérapie de cinq jours administrés toutes les deux semaines, comprenant du cisplatine (20 mg/m²/jour) administré en perfusion continue aux jours 1-5 et 17-21, de la vinblastine (1 mg/m²/jour) administrée en bolus aux jours 1-4 et 17-20 ainsi que du 5-FU (300 mg/m²/jour) administré en perfusion continue aux jours 1-21, donnée en concomitance avec une radiothérapie à une dose de 45 Gy donnée en 30 fractions (2 fractions/jour), le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 50).

L'intervention chirurgicale a consisté en une œsophagectomie transhiatale. Le rétablissement de la continuité digestive a été effectué par transplant gastrique avec anastomose cervicale ou par interposition colique, si nécessaire. Une lymphadénectomie des ganglions intra-abdominaux, para-œsophagiens et sous-carinaires a été effectuée. Pour les tumeurs localisées au niveau de la jonction gastro-œsophagienne, l'estomac a été disséqué de façon à maintenir une distance de 4 à 6 cm en dessous de la tumeur palpable. Pour les tumeurs localisées à l'œsophage cervico-thoracique, une laryngo-pharyngectomie et une trachéostomie permanente ont été requises. Au moment de la chirurgie, si une approche transhiatale ne pouvait être effectuée, une œsophagectomie transthoracique a été exécutée. L'intervention chirurgicale a été effectuée trois semaines suivant la fin de la chimioradiothérapie.

Après un suivi médian de 8,2 ans, aucune différence de la survie globale médiane n'a été observée entre les groupes chimioradiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule (16,9 contre 17,6 mois; p = 0,15). Les taux de survie à 1 et 3 ans ont été respectivement de 72 % et 30 % chez les patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante et de 58 % et 16 % chez ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule. De même, aucune différence de la survie sans maladie à 3 ans n'a été constatée entre les deux groupes (28 % contre 16 %; p = 0,16). Une analyse multivariée a montré que la présence d'une tumeur de plus de 5 cm, un type histologique épidermoïde et un âge > 70 ans étaient des facteurs pronostiques indépendants associés à une moins longue survie. Une diminution statistiquement significative du taux de récurrence locale a été observée en faveur de la chimioradiothérapie néoadjuvante (19 % contre 42 %; p = 0,02). Aucune différence du taux de récurrence à distance n'a été observée entre les deux groupes (p = 0,13).

Au total, plus de 60 % des patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante ont reçu les doses de chimiothérapie prévues et 94 % ont reçu la dose de radiothérapie prévue. La chimioradiothérapie néoadjuvante a induit une granulocytopenie de grade 3 ou 4 chez 78 % des patients évaluable (n = 49). Des morbidités telles que l'utilisation d'un tube d'alimentation avant la chirurgie pour cause d'œsophagite induite par la radiothérapie (63 %), une fièvre neutropénique (39 %), une thrombocytopenie de grade 3 ou 4 (31 %) et une transfusion sanguine (16 %) ont été observées. Au moment de la chirurgie, 28 % des patients avaient obtenu une réponse pathologique complète; une meilleure survie globale a été observée chez ces patients (p = 0,01).

L'intervention chirurgicale a été effectuée chez 94 % des patients assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante et chez 100 % de ceux qui étaient assignés à la chirurgie seule. Au total, 90 % des patients de chacun des groupes ont bénéficié d'une résection macroscopique complète. Des complications post-chirurgicales telles que des fuites anastomotiques (11 %) et une déhiscence de la plaie chirurgicale ont été observées. Le taux de mortalité postopératoire a été de 2 % dans le groupe chimioradiothérapie néoadjuvante et de 4 % dans le groupe chirurgie seule.

Tableau 14. Résumé des résultats d'efficacité et d'innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome)

Étude	Traitement	n	Survie médiane (mois)	Valeur p	Survie à 5 ans	Valeur P	R0	Valeur p	Mortalité postopératoire	Valeur p	Récidive		
											Locale	À distance	Locale + à distance
Van Hagen et coll. 2012 [41]	Paclitaxel/carboplatine + 41,4 Gy + chirurgie <i>Concomitant</i>	180	49	0,003	47 %	----	92 %	< 0,001	2 %	----	----	----	----
	Chirurgie	188	24		34 %	69 %	3 %		----		----	----	
Mariette et coll. 2010 [42]	5-FU/cisplatine x 2 cycles + 45 Gy + chirurgie <i>Concomitant</i>	97	31,8	0,66	----	----	----	----	7,3 %	0,054	----	----	----
	Chirurgie	97	43,8		----	----	1,1 %		----		----	----	
Burmeister et coll. 2005[43]	Cisplatine/fluorouracile + 35 Gy + chirurgie <i>Concomitant</i>	129	22,2	0,57	----	----	80 %	0,0002	5 %	----	11 %	45 %	4 %
	Chirurgie	128	19,3		----	59 %	14 %		41 %		12 %		
Urba et coll. 2001 [44]	Cisplatine/fluorouracile/ vinblastine + 45 Gy + chirurgie <i>Concomitant</i>	50	16,9	0,15	----*	----	----	----	2 %	----	19 % (p = 0,02)	65 %	----
	Chirurgie	50	17,6		----*	----	4 %		42 %		60 %	----	

5-FU : 5-fluorouracile; n : nombre de patients. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

*Dans cette publication, seuls les taux de survie à 1 et 3 ans ont été évalués.

4.1.3.4. Méta-analyses

Dix méta-analyses ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur différents paramètres cliniques liés au cancer de l'œsophage (données probantes de niveau I) [45-48, 53-58]. Pour tous les paramètres évalués, une comparaison entre l'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante et celle de la chirurgie seule a été effectuée; les principaux résultats sont présentés en fonction de chaque paramètre clinique étudié dans les tableaux 15 à 24.

4.1.3.4.1 Survie globale et mortalité

Six méta-analyses ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur la survie globale et quatre autres ont évalué l'impact du traitement sur la mortalité (tableau 15). Six méta-analyses ont montré un bénéfice de survie significatif pour la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à la chirurgie seule.

Tableau 15. Impacts de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur la survie et la mortalité

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque			IC 95%	Valeur p	Faveur (Ctx-Rtx/chirurgie)	Remarque
		HR	RR	OR				
Survie globale								
Kranzfelder et coll. 2011 [54]	8/1 707	0,81	----	----	0,70-0,95	0,008	Ctx-Rtx	----
Lv et coll. 2009 [45]	14/1 719	----	----	1,64	1,28-2,12	0,0001	Ctx-Rtx	À 5 ans
Jin. et coll. 2009 [46]	7/905	----	----	1,46	1,07-1,99	0,02	Chirurgie	À 5 ans
Kaklamano et coll. 2003 [57]	5/669	----	6,4*		-1,20 – 14,00	0,86	----	À 2 ans
Urschel et coll. 2003 [48]	9/1 116	----	----	0,66	0,47-0,92	0,016	Ctx-Rtx	À 3 ans
Bhansali et coll. 1996 [58]**	12/1 443	----	----	0,96	0,75-1,22	> 0,1	----	----
Mortalité								
Sjoquist et coll. 2011 [53]	13/1 932	0,78	----	----	0,70-0,88	< 0,0001	Ctx-Rtx	----
Fiorica et coll. 2004 [47]	6/768	----	----	0,53	0,31-0,89	0,03	Ctx-Rtx	À 3 ans
Malthaner et coll. 2004 [56]	6/753	----	0,89	----	0,76-1,03	0,12	----	À 1 an
Gebski et coll. 2001 [55]	8/1 092	0,81	----	----	0,70-0,93	0,002	Ctx-Rtx	----

Ctx-Rtx : chimioradiothérapie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; OR : *odds ratio*; RR : *risk ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

* Différence de survie à 2 ans en termes de mois entre les groupes chimioradiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule.

** Patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante ou par chimiothérapie néoadjuvante.

4.1.3.4.2 Survie globale et mortalité en fonction du type histologique et de la séquence de traitement de chimioradiothérapie (séquentielle ou concomitante)

Six méta-analyses ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez une sous-population de patients ayant reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde de l'œsophage (tableau 16). Trois méta-analyses ont démontré une réduction significative du risque de mortalité, variant de 16 % à 20 %, en faveur de la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à la chirurgie seule. De plus, Kaklamano coll. ont montré un gain de 6,1 % de survie à 2 ans chez les patients traités avec une chimioradiothérapie néoadjuvante [57].

Tableau 16. Impacts de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur la survie et la mortalité des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque			IC 95%	Valeur p	Faveur (Ctx-Rtx/chirurgie)	Remarque
		HR	RR	OR				
Survie globale								
Lv et coll.2009 [45]	n. d.	----	----	1,53	1,12-2,10	n.d.	Ctx-Rtx	À 5 ans
Jin et coll. 2009 [46]	5/588	----	----	1,41	0,98-2,02	0,06	Chirurgie*	À 5 ans
Urschel et coll. 2003 [48]	n. d.	----	----	0,75	0,52-1,09	0,13	Ctx-Rtx	À 3 ans
Mortalité								
Sjoquist et coll. 2011 [53]	9/965	0,80	----	----	0,68-0,93	0,004	Ctx-Rtx	----
Gebbski et coll. 2007 [55]	8/801	0,84	----	----	0,71-0,99	0,04	Ctx-Rtx	----
Fiorica et coll. 2004 [47]	n. d.	----	----	0,81	0,55-1,19	0,29	----	À 3 ans

*Tendance

Ctx-Rtx : chimioradiothérapie ; HR : *hazard ratio* ; IC : intervalle de confiance ; n. d. : non disponible ; OR : *odds ratio* ; RR : *risk ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

Trois méta-analyses ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez une sous-population de patients ayant reçu un diagnostic d'adénocarcinome de l'œsophage (tableau 17). Elles ont toutes démontré une diminution significative de 25 % à 76 % du risque de mortalité dans le groupe chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement au groupe chirurgie seule [57].

Tableau 17. Impacts de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur la mortalité des patients ayant reçu un diagnostic d'adénocarcinome de l'œsophage

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque			(IC 95%)	Valeur p	Faveur (Ctx-Rtx/chirurgie)	Remarque
		HR	RR	OR				
Sjoquist et coll. 2011 [53]	3/345	0,75	----	----	(0,59-0,95)	0,02	Ctx-Rtx	----
Gebbski et coll. 2007 [55]	3/345	0,75	----	----	(0,59-0,95)	0,02	Ctx-Rtx	----
Fiorica et coll. 2004 [47]	n. d.	----	----	0,24	(0,07-0,78)	0,018	Ctx-Rtx	À 3 ans

HR : *hazard ratio* ; n. d. : non disponible ; OR : *odds ratio* ; RR : *risk ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

Quatre méta-analyses ont évalué l'impact du mode d'administration de la portion radiothérapie (séquentielle ou concomitante) sur la survie des patients traités avec une chimioradiothérapie néoadjuvante (tableau 18). Toutes les méta-analyses ont montré un bénéfice de survie, que ce soit par une augmentation du risque de survie (45 % à 72 %) ou une diminution du risque de mortalité (24 % à 55 %), suivant l'administration d'une chimioradiothérapie néoadjuvante concomitante comparativement à la chirurgie seule. Aucun bénéfice significatif de survie n'a été observé chez les patients ayant reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante séquentielle.

Tableau 18. Impacts du mode d'administration (séquentiel ou concomitant) de la portion radiothérapie sur la survie et la mortalité des patients ayant reçu un diagnostic de cancer de l'œsophage

Méta-analyse	n (études/patients)	Mode séquentiel	Mode concomitant
Survie globale			
Lv et coll. 2009 [45]	n. d.	OR = 0,85 (IC 95% : 0,64-1,35); p = 0,26	OR = 1,45 (IC 95% : 1,26-1,79); p = 0,015 En faveur de la Ctx-Rtx
Jin et coll. 2009 [46]	Séquentiel : 2/379 Concomitant : 5/526	OR = 1,24 (IC 95% : 0,81-1,91); p = 0,32	OR = 1,72 (IC 95% : 1,10-2,71); p = 0,02 En faveur de la chirurgie
Mortalité			
Gebski et coll. 2007 [55]	Séquentiel : 3/453 Concomitant : 5/348	HR = 0,90 (IC 95% : 0,72-1,03); p = 0,18*	HR = 0,76 (IC 95% : 0,59-0,95); p = 0,02 En faveur de la Ctx-Rtx
Fiorica et coll. 2004 [47]	n. d.	OR = 0,82 (IC 95% : 0,54-1,25); p = 0,36	OR = 0,45 (IC 95% : 0,26-0,79); p = 0,005 En faveur de la Ctx-Rtx

HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n. d. : non disponible; OR : *odds ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

*Pour le sous-groupe de patients ayant reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde seulement.

4.1.3.4.3 Mortalité postopératoire

Six méta-analyses ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur la mortalité postopératoire (tableau 19). Trois méta-analyses ont montré un impact statistiquement significatif de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur ce paramètre comparativement à la chirurgie seule.

Tableau 19. Impacts de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur la mortalité postopératoire

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque			IC 95%	Valeur p	Faveur (Ctx-Rtx/chirurgie)	Remarque
		HR	RR	OR				
Sjoquist et coll. 2011 [53]	13/1 957	----	----	----	----	----	----	Écart : 0 % - 17 %
Kranzfelder et coll. 2011 [54]†	8/1 019	1,46	----	----	0,91-2,33	0,116	----	----
Lv et coll. 2009 [45]	14/1 719	----	----	1,78	1,14-2,78	0,01	Chirurgie	----
Jin et coll. 2009 [46]	10/1 135	----	----	1,68	1,03-2,73	0,04	Chirurgie	----
Fiorica et coll. 2004 [47]	6/683	----	----	2,10	1,18-3,73	0,01	Chirurgie	----
Urschel et coll. 2003 [48]	n. d.	----	----	1,72	0,96-3,07	0,07	----	----

Ctx-Rtx: chimioradiothérapie; HR : *hazard ratio*; IC : intervalle de confiance; n. d. : non disponible; OR : *odds ratio*; RR : *risk ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

† Patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage seulement.

4.1.3.4.4 Taux de résection et type de résection tumorale

Trois méta-analyses ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur le taux de résection tumorale (tableau 20). Un bénéfice statistiquement significatif, en faveur de la chirurgie seule, a été observé dans deux de ces méta-analyses [46, 48].

Tableau 20. Impacts de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur le taux de résection

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque (OR)	IC 95%	Valeur p	Faveur (Ctx-Rtx/chirurgie)
Lv et coll. 2009 [45]	n. d.	0,82	0,39-1,73	n. d.	----
Jin et coll. 2009 [46]	n. d.	0,36	0,24-0,54	< 0,00001	Chirurgie
Urschel et coll. 2003 [48]	7/n. d.	2,50	1,05-5,96	0,038	Chirurgie

Ctx-Rtx : chimioradiothérapie ; IC : intervalle de confiance ; n. d. : non disponible ; OR : *odds ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

Quatre méta-analyses ont évalué spécifiquement l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur le taux de résection curative R0 (tableau 21). Elles ont toutes montré que les patients traités avec la chimioradiothérapie néoadjuvante avaient significativement plus de chance d'obtenir une résection R0 que ceux traités par chirurgie seulement.

Tableau 21. Impacts de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur le taux de résection curative (R0)

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque		IC 95%	Valeur p	Faveur (Ctx-Rtx/chirurgie)
		HR	OR			
Kranzfelder et coll. 2011 [54]†	7/1 083	1,15	----	1,00-1,32	0,043	Ctx-Rtx
Lv et coll. 2009 [45]	n. d.	----	1,53	1,33-2,84	0,007	Ctx-Rtx
Jin et coll. 2009 [46]	5/824	----	2,16	1,58-2,97	< 0,00001	Ctx-Rtx
Urschel et coll. 2003 [48]	5/n. d.	----	0,53	0,33-0,84	0,007	Ctx-Rtx

Ctx-Rtx : chimioradiothérapie ; HR : *hazard ratio* ; IC : intervalle de confiance ; n. d. : non disponible ; OR : *odds ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

† Patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage seulement.

4.1.3.4.5 Taux de morbidité et complications post-chirurgicales

Cinq méta-analyses ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur le taux de morbidité et de complications postopératoires (tableau 22). Elles ont toutes conclu que la thérapie néoadjuvante n'avait pas d'impact significatif sur ces paramètres comparativement à la chirurgie seule.

Tableau 22. Impacts de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur les principales morbidités postopératoires

Méta-analyse	n (études/patients)	Rapport de risque		IC 95%	Valeur p	Remarque
		HR	OR			
Kranzfelder et coll. 2011 [54]†	7/1 083	0,94	----	0,82-1,07	0,363	----
Lv et coll. 2009 [45]	n. d.	----	1,33	0,94-1,88	n. d.	----
Jin et coll. 2009 [46]	n. d.	----	1,14	0,88-1,49	0,32	----
Fiorica et coll. 2004 [47]	n. d.	----	----	----	0,16	Ctx-Rtx : 39,4 % Chirurgie : 34,3 %
Urschel et coll. 2003 [48]	n. d.	----	----	----	NS	Fuite anastomotique : OR = 1,29 (IC 95% : 0,66-2,55); p = 0,46 Complications pulmonaires : OR = 1,21 (IC 95% : 0,65-2,29); p = 0,55

Ctx-Rtx : chimioradiothérapie ; HR : *hazard ratio* ; IC : intervalle de confiance ; n. d. : non disponible ; NS : non significatif ; OR : *odds ratio*.

† Patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage seulement.

4.1.3.4.6 Récidives locorégionales et à distance

Trois méta-analyses ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur les taux de récurrences locorégionales et à distance (tableau 23). Elles ont toutes montré que les patients ayant reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante ont statistiquement moins de récurrences locorégionales que les patients traités par chirurgie seule. Toutefois, aucune différence du taux de récurrences à distance n'a été observée entre les deux groupes.

Tableau 23. Impacts de la chimiothérapie néoadjuvante sur les taux de récurrences locorégionales et à distance

Méta-analyse	n (étude/patients)	Récurrences locorégionales	Récurrences à distance
Lv et coll. 2009 [45]	n. d.	OR = 1,38 (IC 95% : 1,23-1,63); p = 0,0002 En faveur de la Ctx-Rtx	OR = 1,28 (IC 95% : 0,85-1,58); p = 0,60
Jin et coll. 2009 [46]	n. d.	OR = 0,64 (IC 95% : 0,41-0,99); p = 0,04 En faveur de la Ctx-Rtx	OR = 0,94 (IC 95% : 0,68-1,31); p = 0,73
Urschel et coll. 2003 [48]	n. d.	OR = 0,38 (IC 95% : 0,23-0,63); p = 0,0002 En faveur de la Ctx-Rtx	OR = 0,88 (IC 95% : 0,55-1,41); p = 0,60

Ctx-Rtx : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n. d. : non disponible; OR : *odds ratio*. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

4.1.4. Comparaison de différentes modalités thérapeutiques néoadjuvantes

4.1.4.1. Carcinome épidermoïde de l'œsophage - études de phase III

Majoritairement, les patients inclus dans les études sélectionnées devaient avoir reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde de l'œsophage résécable de stade II et plus. D'autres critères d'inclusion et d'exclusion plus spécifiques sont présentés pour chaque étude. Les principaux résultats d'efficacité et d'innocuité des études primaires sont présentés dans le tableau 27.

Cao et coll. ont publié, en 2009, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de différents traitements néoadjuvants suivis d'une intervention chirurgicale à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (données probantes de niveau I) [49]. L'objectif principal était d'évaluer le stade de la maladie et les objectifs secondaires étaient l'évaluation du taux de réponse pathologique et clinique, de la morbidité et de la survie globale.

Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde de stade II et plus et bénéficier d'une intervention chirurgicale. Entre février 1991 et décembre 2000, 473 patients ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante (n = 119) : 1 cycle de chimiothérapie de 5 jours, comprenant du cisplatine (20 mg/m²/jour) et du 5-FU (500 mg/m²/jour) administrés en perfusion continue aux jours 1-5 du cycle ainsi que de la mitomycine (10 mg/m²) administrée en bolus au premier jour du cycle, le tout suivi d'une intervention chirurgicale et d'une chimiothérapie postopératoire;
- › radiothérapie néoadjuvante (n = 118) : dose totale de 40 Gy donnée 20 fractions, suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 118) : 1 cycle de chimiothérapie de 5 jours, comprenant du cisplatine (20 mg/m²/jour) et du 5-FU (500 mg/m²/jour) administrés en perfusion continue aux jours 1-5 du cycle ainsi que de la mitomycine (10 mg/m²) administrée en bolus au premier jour du cycle, donnée de façon concomitante avec une radiothérapie de 40 Gy donnée 20 fractions, le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 118).

L'intervention chirurgicale a consisté en une œsophagectomie par incision thoraco-abdominale gauche et une lymphadénectomie à deux champs. L'intervention chirurgicale a été effectuée deux à trois semaines suivant l'évaluation du stade de la maladie après l'administration de la thérapie néoadjuvante. Des taux significativement plus élevés de réponse clinique complète, de résection radicale et de tumeur de stade IIA et moins ont été observés à la suite des traitements comprenant de la radiothérapie (tableau 24).

Aucun décès postopératoire n'a été constaté. Une amélioration statistiquement significative du taux de survie à 3 ans a été démontrée chez les patients ayant bénéficié de la radiothérapie néoadjuvante

(69,5 % contre 53,4 %; $p = 0,005$) ou de la chimioradiothérapie néoadjuvante (73,3 % contre 53,4 %; $p < 0,005$) comparativement à ceux qui ont été traités par chirurgie seulement; aucune différence n'a été observée entre les groupes chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule. Aucune différence du taux de survie à 5 ans n'a été observée entre les groupes.

Tableau 24. Taux de réponse complète, de résection radicale et de tumeur de stade IIA et moins pour le traitement néoadjuvant du carcinome épidermoïde de l'œsophage

Résultat	Traitement néoadjuvant			Chirurgie seule
	Ctx	Rtx	Ctx-Rtx	
Taux de réponse clinique complète	1,7 %	27,2 % [†]	33,9 % [†]	0 %
Taux de réponse pathologique complète	1,7 %	15,2 %	22,3 %	0 %
Taux de résection radicale	86,6 % [‡]	97,5 % [‡]	98,3 % [‡]	73,3 %
Proportion de tumeur de stade IIA et moins	2,5 %	50,8 % [§]	54,2 % [§]	0 %

Ctx : chimiothérapie; Ctx-Rtx : chimioradiothérapie; Rtx : radiothérapie. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

[†] $p < 0,05$ comparativement à la Ctx néoadjuvante.

[‡] $p < 0,001$ comparativement à la chirurgie seule.

[§] $p < 0,01$ comparativement à la chirurgie seule.

[¶] $p < 0,005$ comparativement à la chirurgie seule.

Nygaard et coll. ont publié, en 1992, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de différents traitements néoadjuvants, suivis d'une intervention chirurgicale, à une chirurgie seule chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (données probantes de niveau II) [50]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires consistaient à évaluer les effets indésirables associés aux traitements néoadjuvants, le taux de résection et les taux de complications et de mortalité postopératoires.

Les patients devaient être âgés d'au plus 75 ans, présenter un statut de performance de Karnofsky de 50 ou plus et ne pas avoir de maladie contre-indiquant l'intervention chirurgicale. De plus, la tumeur devait être localisée à au moins 21 cm des incisives ou en dessous de la cinquième vertèbre thoracique.

Entre janvier 1983 et janvier 1988, 217 patients ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante (n = 56) : 2 cycles de chimiothérapie de 5 jours, comprenant de la bléomycine intramusculaire (5 mg/m²) en plus d'un traitement intraveineux de cisplatine (20 mg/m²) et de bléomycine (5 mg/m²), le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › radiothérapie néoadjuvante (n = 58) : dose totale de 35 Gy donnée 20 fractions, suivie d'une intervention chirurgicale;
- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 53) : 2 cycles de chimiothérapie de 5 jours, comprenant de la bléomycine intramusculaire (5 mg/m²) en plus d'un traitement intraveineux de cisplatine (20 mg/m²) et de bléomycine (5 mg/m²), suivie d'une radiothérapie comprenant une dose totale de 35 Gy donnée 20 fractions et d'une intervention chirurgicale;
- › chirurgie seule (n = 50).

Une laparotomie standard et une thoracotomie droite ont été effectuées. L'intervention chirurgicale a été effectuée trois semaines suivant les traitements néoadjuvants. Au total, 31 patients ont été retirés de l'étude (violation du protocole), réduisant ainsi le nombre de patients évaluables à 186. Une analyse réalisée avec la population en intention de traiter (n = 217) et celle per protocole (n = 186) n'a montré aucune différence. Par conséquent, l'analyse des résultats a porté sur la population per protocole.

La comparaison des courbes de survie globale a permis de mettre en évidence des différences significatives entre les groupes radiothérapie ($p = 0,01$) ou chimioradiothérapie ($p = 0,05$) et chimiothérapie néoadjuvantes. Aucune différence de survie globale n'a toutefois été observée entre les groupes radiothérapie ($p = 0,08$) ou chimioradiothérapie néoadjuvante ($p = 0,3$) et chirurgie seule. Une meilleure survie globale a été démontrée avec l'administration d'une radiothérapie néoadjuvante (radiothérapie et chimioradiothérapie contre chimiothérapie et chirurgie seule; $p = 0,009$). Aucune différence n'a été démontrée avec la chimiothérapie néoadjuvante (chimiothérapie et chimioradiothérapie contre radiothérapie et chirurgie seule; $p = 0,32$). Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans sont présentés au tableau 25 (aucune valeur p disponible).

Tableau 25. Taux de survie à 1, 2 et 3 ans, selon la modalité de traitement néoadjuvant

Traitement	Taux de survie		
	À 1 an	À 2 ans	À 3 ans
Chimiothérapie néoadjuvante	31 %	6 %	3 %
Radiothérapie néoadjuvante	44 %	25 %	21 %
Chimioradiothérapie néoadjuvante	39 %	23 %	17 %
Chirurgie seule	34 %	13 %	9 %
Chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie seule	32 %	9 %	6 %
Radiothérapie et chimioradiothérapie néoadjuvantes	42 %	24 %	19 %

La majorité des patients a souffert de nausées ou de vomissements avec la chimiothérapie; une leucopénie et une thrombocytopénie ont aussi été fréquemment observées. Les autres effets indésirables observés pendant la chimiothérapie ou la radiothérapie ont été un problème respiratoire ($n = 2$), une septicémie ($n = 2$), une alopecie ($n = 1$), une hématomèse ($n = 1$) et une lésion pulmonaire induite par l'irradiation ($n = 1$).

Au total, 80 % des patients évalués ont bénéficié d'une intervention chirurgicale. Aucune différence du taux de résection curative n'a été observée entre les groupes. Des complications postopératoires ont été observées chez 37 % des patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale; la plus fréquente a été d'ordre respiratoire (15 %). Des fuites anastomotiques ont été observées chez 5 % des patients. Le taux global de mortalité postopératoire a été de 15 % (chimiothérapie : 14 %; radiothérapie : 11 %; chimioradiothérapie : 24 %; chirurgie seule : 13 %).

Kelsen et coll. ont publié, en 1990, les résultats d'une étude randomisée visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante à la radiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localisé (données probantes de niveau II) [51]. Les objectifs étaient d'évaluer la survie globale, la survie sans maladie, le taux de réponse, le taux de résection et les taux de complications et de mortalité postopératoires.

Entre 1981 et décembre 1987, 96 patients ont été recrutés et assignés aléatoirement à l'un des traitements suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante ($n = 48$) : 2 cycles de chimiothérapie de 21 jours administrés aux 4 semaines, comprenant du cisplatine (dose la plus faible entre 120 mg/m² ou 3 mg/kg) au premier jour du cycle, de la vindésine (3 mg/m²) une fois par semaine, une dose de charge de

bléomycine (10 U/m²) et une dose continue de bléomycine (10 U/m²/jour) aux jours 3-7 de chaque cycle, le tout suivi d'une intervention chirurgicale;

- › radiothérapie néoadjuvante (n = 48) : dose totale de 55 Gy (45 Gy + un *boost* de 10 Gy)¹², suivie d'une intervention chirurgicale.

L'intervention chirurgicale a été effectuée huit semaines suivant l'initiation de la thérapie néoadjuvante. Les patients ayant une tumeur au niveau de l'œsophage thoracique ont bénéficié d'une laparotomie et d'une thoracotomie droite utilisant des incisions séparées (procédure d'Ivor-Lewis modifiée). Les patients ayant un carcinome au niveau de l'œsophage cervical ont bénéficié d'une laparotomie et d'une dissection cervicale. Si nécessaire, ces patients pouvaient avoir une thoracotomie droite. Aucune œsophagectomie extrathoracique n'a été effectuée à moins d'un diagnostic au niveau de l'œsophage cervical. Le rétablissement de la continuité digestive a été exécuté en utilisant l'estomac (œsophagectomie suivie d'une œsophagostomie). Un *crossover* a été possible pour les patients présentant une tumeur de stade T3 ou NxM0 postopératoire ou pour ceux qui n'ont pas pu bénéficier d'une intervention chirurgicale (n = 76).

Aucune différence de survie globale médiane n'a été observée entre les groupes chimiothérapie et radiothérapie (10,4 contre 12,4 mois; p = 0,61). Puisqu'une proportion élevée de patients (79 %) a eu une thérapie postopératoire, l'analyse de la survie concerne une majorité de patients qui ont reçu les trois modalités de traitement (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie). Après un suivi médian de 34 mois, 20 % des patients étaient vivants et sans maladie. Les taux de récurrences locales, à distance et locales et à distance ont été respectivement de 14 %, 29 % et 6 %. Des métastases à distance se sont développées chez 10,4 % des patients (chimiothérapie, n = 3 et radiothérapie, n = 7).

La réponse au traitement néoadjuvant a été évaluée par gorgée barytée. Les données de 79 % des patients ayant reçu la chimiothérapie néoadjuvante étaient disponibles : les taux de réponses complète et partielle ont été de 7,9 % et de 47,4 %. Les données de 92 % des patients assignés à la radiothérapie néoadjuvante étaient disponibles : les taux de réponses complète et partielle ont été de 4,5 % et de 59 %. Aucune différence n'a été observée entre les deux traitements (p = 0,38).

L'administration de la chimiothérapie néoadjuvante a induit des nausées, des vomissements, de l'alopecie et de l'ototoxicité. La radiothérapie néoadjuvante a principalement induit des œsophagites légères. Aucune radiotoxicité neurologique n'a été observée. La toxicité hématologique a été comparée chez les patients ayant reçu seulement les modalités thérapeutiques néoadjuvantes et chez ceux qui ont effectué un *crossover* après l'intervention chirurgicale. Chez les patients ayant bénéficié de la chimiothérapie, une leucopénie plus sévère a été observée lorsque les patients bénéficiaient du traitement de façon postopératoire comparativement à ceux qui l'avaient reçu de façon néoadjuvante (p = 0,0002). Les deux traitements ont induit une toxicité rénale similaire.

Suivant la thérapie néoadjuvante, 63 % des patients ont bénéficié d'une intervention chirurgicale (chimioradiothérapie : 58 % contre radiothérapie : 65 %; p = 0,529). Le taux de mortalité postopératoire a été similaire dans les deux groupes (11 % contre 13,5 %). Les principales causes de mortalité ont été les problèmes respiratoires et les septicémies causés par des fuites anastomotiques. Au total, 6 % des patients sont décédés avant l'intervention chirurgicale.

¹² Première année : 40 Gy donnés en 20 fractions de 2 Gy suivis de 15 Gy donnés en 6 fractions de 2,5 Gy (n = 35). Deuxième année : totalité du traitement (45 Gy initial + *boost* de 10 Gy) administré avec une technique à 3 ou 4 champs à raison de 1,8 Gy/jour (n = 13).

Tableau 27. Résumé des résultats d'efficacité et d'innocuité des différentes modalités de traitement néoadjuvant du carcinome épidermoïde de l'œsophage

Étude	Traitement	n	Survie médiane (mois)	Valeur p	Survie à 3 ans	Valeur P	R0	Valeur p	Mortalité postopératoire	Valeur p	Récidive			
											Locale	À distance	Locale + à distance	
Cao et coll. 2009 [49]	Cisplatine/5-FU/mitomycine + chirurgie	119	----	----	57,1 %	> 0,05	86,6 %	< 0,01	0 %	----	----	----	----	
	40 Gy + chirurgie	118			69,5 %	0,005	97,5 %	< 0,001			----	----	----	
	Cisplatine/5-FU/mitomycine + 40 Gy + chirurgie <i>Concomitant</i>	118			73,3 %	< 0,005	98,3 %	< 0,001			----	----	----	
	Chirurgie	118			53,4 %	----	73,3 %	----			----	----	----	
Nygaard et coll. 1992 [50]	Cisplatine/bléomycine + chirurgie	56	----	----	3 %	----	44 %	NS	14 %	----	----	----	----	
	20 x 1,75 Gy + chirurgie	58			21 %		40 %				11 %	----	----	----
	Cisplatine/bléomycine + 35 Gy + chirurgie <i>Séquentiel</i>	58			17 %		55 %				24 %	----	----	----
	Chirurgie	50			9 %		37 %				13 %	----	----	----
Kelsen et coll. 1990 [51]	Cisplatine/vindésine/bléomycine + chirurgie ± Rtx postopératoire	48	10,4	0,61	----	----	----	----	11 %	----	4 %	17 %	2 %	
	45 Gy + boost 10 Gy + chirurgie ± Ctx postopératoire	48	12,4		----		----				13,5 %	10 %	15 %	4 %

5-FU : 5-fluorouracile; Ctx : chimiothérapie; n : nombre de patients; NS : non significatif; Rtx : radiothérapie. Données sur fond gris : résultats statistiquement significatifs.

4.1.4.2. Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne - études de phase III

Stahl et coll. ont publié, en 2009, les résultats de l'étude *Preoperative Chemotherapy or Radiochemotherapy in Esophago-gastric Adenocarcinoma Trial* (POET), une étude randomisée visant à évaluer l'impact de l'addition d'une radiothérapie à une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (données probantes de niveau II) [52]. Les paramètres évalués étaient la survie globale, la réponse au traitement, la toxicité, le taux de résection, la morbidité et la mortalité postopératoires ainsi que le taux de récives.

Les patients devaient être âgés de 70 ans ou moins et avoir reçu un diagnostic d'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne de type Siewert I à III de stade T3-4 NX M0 confirmé histologiquement.

Pour atteindre une puissance statistique de 80 %, 354 patients devaient être recrutés. Entre novembre 2000 et décembre 2005, 126 patients ont été recrutés et 7 ont été exclus. Au total, 119 patients ont été aléatoirement assignés à l'un des traitements suivants :

- › chimiothérapie néoadjuvante (n = 64) : 2,5 cycles de chimiothérapie d'induction avec du cisplatine, du 5-FU et du leucovorin (protocole PLF); un cycle comprenait 6 semaines avec du cisplatine (50 mg/m²) deux fois par semaine, du 5-FU (2 000 mg/m² en perfusion de 24 heures, une fois par semaine) et du leucovorin (500mg/m² en 2 heures une fois par semaine), le tout suivi d'une intervention chirurgicale;
- › chimioradiothérapie néoadjuvante (n = 62) : 2 cycles de chimiothérapie d'induction de type PLF (tel que décrit plus haut), suivie d'une chimioradiothérapie incluant du cisplatine (50 mg/m²) aux jours 1 et 8 et de l'étoposide (80 mg/m²) aux jours 3-5 donné de façon concomitante avec une radiothérapie néoadjuvante, comprenant une dose totale de 30 Gy donné en 15 fractions, le tout suivi d'une intervention chirurgicale.

Pour les patients ayant un adénocarcinome de type Siewert I, l'intervention chirurgicale a consisté en une œsophagectomie transthoracique avec incision abdominale et une thoracotomie du côté droit ou en une œsophagectomie transhiatale utilisant une approche médiastinale limitée. Lors de l'œsophagectomie transthoracique, la résection de l'œsophage et de la partie proximale de l'estomac a inclus l'excision des ganglions parœsophagiens, paracardiaux, gastriques gauches et cœliaques. Pour ces patients, le rétablissement de la continuité intestinale a été effectué par une anastomose de l'estomac avec l'œsophage thoracique ou cervical. Pour les patients présentant un adénocarcinome de type Siewert II ou III, l'intervention chirurgicale a consisté en une gastrectomie totale étendue et une résection de l'œsophage distal accompagnée d'une lymphadénectomie des ganglions parœsophagiens, péri-gastriques et ceux de la partie supérieure du pancréas. Pour ces patients, le rétablissement de la continuité intestinale a été effectué par une œsophago-jéjunostomie en Y de Roux. Toutes les interventions chirurgicales ont été effectuées trois à quatre semaines suivant la fin du traitement néoadjuvant.

Après un suivi médian de 45,6 mois, la survie globale médiane a été de 21,1 mois chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 33,1 mois chez ceux qui étaient assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante. Le taux de survie à 3 ans a été de 27,7 % et 47,4 %, respectivement (p = 0,07). Les taux de récives locales et à distance ont été de 23,7 % et 22 % chez les patients assignés à la chimiothérapie néoadjuvante et de 15 % et 16,6 % chez ceux qui étaient assignés à la chimioradiothérapie néoadjuvante. Parmi ces deux groupes, 59 % et 76,6 % (p = 0,06) des patients ne présentaient pas de récive locale à 3 ans.

Au total, 66 % et 75 % des patients de chaque groupe ont reçu le traitement complet. La chimiothérapie néoadjuvante a été bien tolérée. Globalement, le taux de toxicité de grade 3 ou 4 a été de 5 %. Un

patient est décédé suivant l'administration de la chimiothérapie. Dans le groupe chimioradiothérapie néoadjuvante, les principales toxicités de grade 3 et 4 ont été une leucocytopenie (12 %) et une thrombocytopenie (5 %). Une proportion plus grande de patients ayant une réponse pathologique complète (15,6 % contre 2 %; $p = 0,03$) et un statut ypNO (64,4 % contre 36,7 %; $p = 0,01$) a été observée dans le groupe chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement au groupe chimiothérapie néoadjuvante.

Une intervention chirurgicale a été effectuée chez 88 % des patients du groupe chimiothérapie et chez 82 % de ceux du groupe chimioradiothérapie. Le taux de résection curative R0 a été respectivement de 69 % et de 72 %. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant le temps médian d'utilisation d'un respirateur, le nombre médian de jours requérant des soins intensifs et le nombre de jours totaux d'hospitalisation. La mortalité postopératoire a été respectivement de 3,8 % et de 10,2 % ($p = 0,26$).

4.1.4.3. Cancer de l'œsophage (populations mixtes)

Aucune étude randomisée de phase III comparant l'efficacité de diverses modalités de traitements néoadjuvants spécifiquement pour le traitement des patients présentant un cancer de l'œsophage (aucune distinction entre les différents types histologiques) n'a été répertoriée.

4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique et des consensus d'experts

4.2.1. Recommandations pour la pratique clinique

4.2.1.1. Saskatchewan Cancer Agency

En 2011, la *Saskatchewan Cancer Agency* a publié des recommandations pour la pratique clinique portant sur le traitement des cancers de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne [59]. Il est recommandé que :

- › une chimioradiothérapie néoadjuvante soit considérée chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade T2-4, N0/N+, M0;
- › une chimiothérapie périopératoire soit considérée chez les patients présentant un adénocarcinome de l'œsophage distal ou de la jonction gastro-œsophagienne;
- › une chimiothérapie néoadjuvante comprenant du cisplatine et du 5-FU puisse être considérée chez certains patients sélectionnés.

4.2.1.2. British Columbia Cancer Agency

En 2010, la BCCA a publié des recommandations portant sur le traitement des cancers localisés de l'œsophage [60]. Il est mentionné qu'aucune donnée convaincante ne démontre que les thérapies néoadjuvantes (radiothérapie, chimiothérapie et chimioradiothérapie) améliorent substantiellement les résultats obtenus à la suite d'une chirurgie seule.

4.2.1.3. Alberta Health Services

En 2010, l'*Alberta Health Services* a publié un guide de pratique clinique concernant le traitement du cancer de l'œsophage [61]. Il est recommandé que :

- › une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une œsophagectomie soit considérée comme une option de traitement alternative à une œsophagectomie seule pour les patients présentant une tumeur de l'œsophage de stade T2N0;
- › une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une œsophagectomie soit considérée comme le traitement préférentiel pour les patients présentant une tumeur de l'œsophage de stade T3, T4 ou N1;
- › une chimiothérapie périopératoire soit considérée comme une alternative de traitement pour les patients présentant un adénocarcinome du tiers distal de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac de stade T3-4 N0-1 M0.

4.2.1.4. European Society of Medical Oncology

En 2010, l'ESMO a publié des recommandations de pratique clinique concernant le cancer de l'œsophage [62]. Il est mentionné que :

- › la chirurgie est considérée comme un traitement standard seulement chez certains patients sélectionnés qui présentent un cancer de l'œsophage localisé et résécable;
- › la radiothérapie néoadjuvante n'apporte aucun bénéfice de survie par rapport à la chirurgie seule et n'est pas recommandée (recommandation de grade A);
- › les patients présentant un adénocarcinome de l'œsophage distal ou de la jonction gastro-œsophagienne devraient être traités avec une chimiothérapie préopératoire et postopératoire (recommandation de grade B);
- › les patients présentant un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé (T3-4, N0-1, M0) peuvent bénéficier d'une chimiothérapie ou, dans une plus large mesure, d'une chimioradiothérapie néoadjuvante en augmentant le taux de résection complète de la tumeur et, par le fait même, la survie (recommandation de grade A);
- › une chimiothérapie périopératoire à base de cisplatine et de 5-FU devrait être considérée comme un standard de traitement chez les patients présentant un adénocarcinome de l'œsophage localement avancé (recommandation de grade A);
- › la chimioradiothérapie périopératoire (cisplatine et 5-FU combinés à une dose d'environ 40 Gy de radiothérapie) est également une option de traitement pour certains patients sélectionnés présentant un adénocarcinome de l'œsophage localement avancé.

4.2.1.5. Cancer Care Ontario

En 2010, *Cancer Care Ontario* a publié des recommandations concernant les thérapies néoadjuvantes et postopératoires du cancer de l'œsophage résécable [63]. Il est recommandé que :

- › une chimioradiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine soit considérée comme la modalité préférée pour la prise en charge de ces patients;
- › une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine soit considérée comme une alternative.

4.2.1.6. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique)

En 2008, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé de la Belgique a publié des recommandations pour la pratique clinique concernant la prise en charge du cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne [64]. Il est mentionné que :

- › la radiothérapie néoadjuvante seule n'est pas recommandée pour le traitement du cancer de l'œsophage (recommandation de niveau 2a);

- › un traitement néoadjuvant n'est pas indiqué comme un traitement de routine chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage (recommandation de niveau 2a);
- › le recours à une thérapie néoadjuvante devrait être discuté dans le cadre d'une réunion multidisciplinaire (opinion d'experts);
- › la participation des patients à des études cliniques est recommandée (opinion d'experts).

4.2.2. Revues systématiques

Narsule et coll. ont publié, en 2012, une revue systématique visant à répertorier les données sur l'utilisation des traitements néoadjuvants et adjuvants du cancer de l'œsophage [65]. Un total de 46 études, incluant 12 études randomisées, portant sur l'utilisation d'une thérapie néoadjuvante, ont été sélectionnées [20, 22, 23, 25, 37, 39, 43, 44, 52, 74-76]. Sur la base de ces études, les auteurs concluent que la chimiothérapie néoadjuvante semble améliorer la survie globale, la survie sans maladie et le taux de résection curative (R0) des patients atteints d'un cancer de l'œsophage, et qu'elle ne semble pas avoir d'influence sur la mortalité postopératoire. De même, l'utilisation de la chimioradiothérapie néoadjuvante semble conférer un bénéfice au niveau de la survie globale, du taux de résection R0 et de la réponse pathologique complète chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne comparativement à la chirurgie seule. Cependant, la chimioradiothérapie néoadjuvante comporte davantage de toxicités comparativement à la chimiothérapie néoadjuvante seule.

Hingorani et coll. ont publié, en 2011, une revue systématique visant à répertorier les données concernant les traitements néoadjuvants du cancer de l'œsophage et à définir l'algorithme de traitement optimal [66]. Un total de 17 études randomisées (8 portant sur la chimiothérapie néoadjuvante et 9 sur la chimioradiothérapie néoadjuvante) ont été sélectionnées [18, 19, 21, 22, 25, 36, 37, 39, 43, 44, 74, 75, 77-80]. Les auteurs ont remarqué que peu d'études ayant évalué une chimiothérapie néoadjuvante ont rapporté un bénéfice de survie comparativement à la chirurgie seule. Les seules études ayant démontré un tel bénéfice incluaient des adénocarcinomes de l'estomac et utilisaient un régime de chimiothérapie périopératoire. Aucune étude n'a rapporté un taux de réponse pathologique supérieur à 10 %. L'analyse des données ayant évalué la chimioradiothérapie néoadjuvante a montré que ce traitement semble induire une amélioration de la survie, quoique les résultats ne soient pas nécessairement significatifs. Dans ces études, les taux de réponse pathologique complète se situaient entre 15 % et 40 %. À la lumière de ces résultats, les auteurs n'ont pas été en mesure d'identifier le traitement néoadjuvant optimal pour le cancer de l'œsophage. Ils proposent un devis d'étude randomisée qui permettrait de comparer les différentes modalités néoadjuvantes entre elles.

Bystricky et coll. ont publié, en 2011, une revue systématique portant sur la pharmacothérapie des cancers résécables de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne [67]. Une revue de la littérature publiée entre 1991 et 2011 a permis de répertorier 21 publications portant sur les traitements néoadjuvants [18, 19, 22-26, 33, 36, 37, 39, 43, 50, 52, 55, 75, 77-79, 81, 82]. Les auteurs concluent que peu ou pas de bénéfice n'est obtenu avec l'ajout d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie néoadjuvante comparativement à la chirurgie seule chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage. Bien que certains bénéfices soient observés avec une chimioradiothérapie néoadjuvante, les auteurs concluent que la chimioradiothérapie définitive constitue une meilleure option de traitement pour les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage considérant les comorbidités

reliées à l'intervention chirurgicale. Une chimiothérapie périopératoire à base de cisplatine et de fluoropyrimidine avec ou sans épirubicine (protocoles ECF, ECX ou CF) pourrait constituer une approche standard pour le traitement des adénocarcinomes de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne.

Kranfelder et coll. ont publié, en 2010, une revue systématique visant à évaluer la probabilité de survie chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage recevant différentes modalités thérapeutiques [68]. Une revue de la littérature publiée entre 1997 et 2007 a permis de répertorier 19 études [18, 23, 36, 37, 43, 44, 75, 83-93]. Les données ont démontré que, généralement, l'administration d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie néoadjuvante n'apporte aucun bénéfice significatif de survie comparativement à une chirurgie seule. Cependant, l'administration d'une chimioradiothérapie néoadjuvante semble associée à une augmentation de la survie à 3 ans. Les auteurs mentionnent toutefois que les thérapies néoadjuvantes sont associées à une augmentation des taux de morbidité et de mortalité postopératoires et que le rapport risque-bénéfice est incertain.

Courrech Staal et coll. ont publié, en 2010, une revue systématique évaluant les risques et les bénéfices d'une chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage [69]. Une revue de la littérature publiée entre 2000 et 2008 a permis de répertorier 38 études [43, 87, 89, 94-128]. L'analyse des données a démontré que l'administration d'une chimioradiothérapie néoadjuvante est associée à un taux de résection curative (R0) de 88,4 % et à un taux de réponse pathologique complète de 25,8 %. Le taux de survie à 5 ans a varié entre 16 % et 59 %; le taux était plus élevé chez les patients ayant présenté une réponse pathologique complète (34 % à 62 %). La chimioradiothérapie néoadjuvante a été associée à l'incidence de neutropénie, à une mortalité spécifique de 2,3 % et à un taux de mortalité postopératoire de 5,2 %. Une diminution temporaire de la qualité de vie a aussi été démontrée.

L'**Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS)** a publié, en 2009, une revue systématique évaluant l'efficacité des traitements à visée curative pour le cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne [70]. Une revue de la littérature publiée jusqu'à la fin de l'année 2008 a permis de répertorier 24 études randomisées comparant un traitement néoadjuvant à la chirurgie seule [18, 19, 23, 25, 36-38, 40, 43, 44, 50, 77, 79, 82, 129-140]. Les auteurs concluent que l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante et de la chimioradiothérapie néoadjuvante en regard de la survie globale n'a pas été démontrée. Cependant, les taux de réponse histologique complète observés après la chimioradiothérapie néoadjuvante semblent indiquer que ce traitement pourrait contribuer à améliorer la survie sans récurrence. De plus, sur la base des résultats d'une étude randomisée de grande envergure, les auteurs concluent que la chimiothérapie néoadjuvante pourrait s'avérer une option prometteuse pour le traitement des adénocarcinomes de l'œsophage.

Table 28. Résumé des principales conclusions émises dans les revues systématiques sélectionnées

Auteurs	Principales conclusions
Narsule et coll. 2012 [65] (46 études)	<ul style="list-style-type: none"> › La chimiothérapie néoadjuvante semble améliorer la survie globale, la survie sans maladie et le taux de résection curative des patients atteints de cancer de l'œsophage sans affecter le taux de mortalité postopératoire. › La chimioradiothérapie néoadjuvante pourrait amener des bénéfices au niveau de la survie globale, du taux de résection curative et de la réponse pathologique complète chez les patients atteints de cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne. › L'ajout de la radiothérapie néoadjuvante à la chimiothérapie peut mener à l'augmentation de la toxicité comparativement à la chimiothérapie seule.
Hingorani et coll. 2011 [66] (17 études)	<ul style="list-style-type: none"> › Peu d'études portant sur la chimiothérapie néoadjuvante ont rapporté des bénéfices de survie. › Aucune étude n'a rapporté de taux de réponse pathologique complète supérieur à 10 % avec une chimiothérapie néoadjuvante. › La chimioradiothérapie néoadjuvante semble être associée à une amélioration significative de la survie. › Des taux de réponses pathologiques complètes entre 15 % et 40 % ont été observés avec une chimioradiothérapie néoadjuvante.
Bystricky et coll. 2010 [67] (21 études)	<ul style="list-style-type: none"> › La chimiothérapie et la radiothérapie néoadjuvantes apportent peu ou pas de bénéfices pour le traitement des carcinomes épidermoïde de l'œsophage. › La chimioradiothérapie définitive constitue la meilleure avenue thérapeutique pour les carcinomes épidermoïdes. › La chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et de fluorouracile avec ou sans épirubicine (protocoles ECF, ECX ou CF) pourrait constituer une approche standard pour le traitement des adénocarcinomes de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne.
Kranzfelder et coll. 2010 [68] (19 études)	<ul style="list-style-type: none"> › La chimiothérapie ou la radiothérapie néoadjuvantes n'apportent pas de bénéfice significatif comparativement à la chirurgie seule pour le traitement des carcinomes épidermoïdes. › La chimioradiothérapie néoadjuvante semble être associée à une augmentation de la survie après 3 ans. › Le rapport risque-bénéfice des thérapies néoadjuvantes doit être considéré, puisque celles-ci augmentent la morbidité et la mortalité postopératoires.
Courrech Staal et coll. 2010 [69] (38 études)	<ul style="list-style-type: none"> › La chimioradiothérapie néoadjuvante est associée à un taux de résection R0 de 88,4 % et à un taux de réponse pathologique complète de 25,8 %. › La chimioradiothérapie néoadjuvante est associée à un taux de survie après 5 ans se situant entre 16 % et 59 %. Un meilleur taux de survie est observé chez les patients ayant une réponse pathologique complète. › La chimioradiothérapie néoadjuvante entraîne de la neutropénie, un taux de mortalité spécifique de 2,3 %, un taux de mortalité postopératoire de 2,3 % et une détérioration temporaire de la qualité de vie.
Boughrassa et coll. 2009 [70] (AETMIS : 24 études)	<ul style="list-style-type: none"> › L'efficacité de la chimiothérapie et de la chimioradiothérapie néoadjuvantes pour l'amélioration de la survie n'a pas été démontrée. › La chimiothérapie néoadjuvante pourrait s'avérer une option prometteuse pour les adénocarcinomes de l'œsophage.

4.2.3. Consensus d'experts

4.2.3.1. National Comprehensive Cancer Network

En 2012, le NCCN a mis à jour son consensus d'expert sur le cancer de l'œsophage [71]. Les recommandations émises sont les suivantes (toutes de catégorie 2A¹³) :

- › les options de traitement de premier choix chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé et résécable (T2 et +, tout N) incluent la chimioradiothérapie néoadjuvante, la chimioradiothérapie définitive (pour les cancers de l'œsophage cervical), la chimiothérapie néoadjuvante (pour les adénocarcinomes de l'œsophage distal et de la jonction gastro-œsophagienne) ou l'œsophagectomie;
- › la chimioradiothérapie néoadjuvante est préférée à la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage distal ou de la jonction gastro-œsophagienne;
- › une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines ou de taxanes devrait être utilisée dans le cadre du traitement de chimioradiothérapie;
- › l'œsophagectomie constitue l'option de traitement préférée à la suite d'une chimiothérapie ou d'une chimioradiothérapie néoadjuvante;
- › aucun traitement supplémentaire n'est requis à la suite d'une thérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde, d'un adénocarcinome sans envahissement ganglionnaire ou d'un adénocarcinome de l'œsophage cervical ou thoracique présentant un envahissement ganglionnaire, et ce, s'il n'y a aucune maladie résiduelle au niveau des marges chirurgicales (résection R0);
- › basé sur les résultats de l'étude MAGIC, une chimiothérapie périopératoire à base d'ECF peut être administrée chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne.

4.2.3.2. European Organisation for Research and Treatment of Cancer

En 2008, un groupe d'experts en cancer gastro-intestinal de l'EORTC a publié un consensus d'experts concernant la prise en charge des cancers de l'estomac et de la jonction gastro-œsophagienne [73]. Le groupe recommande notamment qu'une chimiothérapie périopératoire ou une chimioradiothérapie postopératoire soient offertes aux patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé et résécable (stade II ou III).

4.2.3.3. German Advanced Surgical Treatment Study Group

En 2011, le *German Advanced Surgical Treatment Study Group* a publié un consensus d'experts sur la prise en charge du cancer de l'œsophage [72]. Il y est mentionné que :

- › une chirurgie suivant un traitement néoadjuvant est bénéfique chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade avancé et résécable (> cT2 et/ou Npos et M0) qui répondent bien au traitement néoadjuvant (consensus ≥ 66,6 %);

¹³ Recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

- › le traitement néoadjuvant des cancers de l'œsophage avancés (> cT2 et/ou Npos et M0) devrait inclure une chimiothérapie (dans les cas d'adénocarcinomes) ou une chimioradiothérapie (dans les cas de carcinomes épidermoïdes) (consensus $\geq 66,6$ %).

5. DISCUSSION

Une revue de la documentation scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité des traitements néoadjuvants du cancer résecable et non métastatique de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne a été effectuée. À quelques exceptions près, la plupart des preuves scientifiques recensées présentent un risque modéré à élevé de biais méthodologique. Cependant, la présence de ces biais ne semble pas influencer les conclusions. Plusieurs méta-analyses pertinentes et de bonne qualité méthodologique ont aussi été sélectionnées (adhésion à > 75 % aux critères d'évaluation du système QUORUM). Néanmoins, il existe une certaine hétérogénéité au niveau du stade de la maladie et du traitement néoadjuvant administré entre les études incluses dans ces méta-analyses. La qualité méthodologique de ces dernières varie de moyenne à faible, diminuant ainsi la force des conclusions qui en découlent.

5.1. Carcinomes épidermoïdes de l'œsophage

5.1.1. Efficacité et innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante

Sept études randomisées ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage [17-19, 23-26]. Comparativement à la chirurgie seule, ces études ont montré que la chimiothérapie néoadjuvante a peu ou pas d'impact sur la survie globale (9 à 25 mois contre 9 à 24 mois), le taux de résection curative (67 % à 71 % contre 35 % à 75 %), le taux de mortalité postopératoire (0 % à 5 % contre 4 % à 5,8 %) et le taux de récurrence (6 % à 43 % contre 6 % à 52 %). Les populations à l'étude incluaient généralement des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage de stade T1-3 N0-1 M0.

L'infime différence ou l'absence de différence entre les groupes, pour ces paramètres d'efficacité, ne doit pas être considérée comme définitive puisque cinq des sept études analysées sont de faible qualité méthodologique. La plupart de ces études comportaient plusieurs biais de sélection, de détection et d'attrition. Leur présence peut limiter la généralisation des résultats à tous les patients présentant un carcinome épidermoïde de l'œsophage. Par exemple, dans la plupart des preuves scientifiques analysées, aucune information relative aux taux d'abandon de l'étude et aux raisons sous-jacentes n'était disponible. De plus, les différences dans la chimiothérapie administrée et dans la méthode d'évaluation de la réponse ainsi que le raffinement des pratiques en oncologie avec le temps ont également pu avoir un impact sur l'interprétation et sur la validité externe des données sélectionnées. Cependant, malgré ces biais, une constance se dégage dans les résultats observés, laquelle va dans le sens d'une absence de bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante pour les carcinomes épidermoïdes.

Une seule étude randomisée, l'étude OEO2, s'est avérée de meilleure qualité méthodologique [23, 24]. Bien que celle-ci ait inclus autant de patients atteints d'un carcinome épidermoïde que de patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage, elle montre que l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante cause des diminutions significatives du risque de mortalité globale (HR = 0,79 [IC 95 % : 0,63-0,89]; p = 0,004) et du risque de mortalité causée par la maladie (HR = 0,75 [IC 95 % : 0,63-0,89]; p = 0,0014) après un suivi médian de 3 ans. Les effets observés sont demeurés significatifs après un suivi médian de 6 ans. De plus, les patients ayant reçu de la chimiothérapie néoadjuvante ont montré une diminution significative de la taille de leur tumeur, ont présenté moins d'envahissement ganglionnaire et ont été plus susceptibles de pouvoir bénéficier d'une résection tumorale complète R0. Même si la cohorte comprenait 66 % de patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage, des analyses ont montré que l'efficacité du traitement n'était pas influencée par l'histologie de la tumeur. Néanmoins, un doute peut persister puisque les adénocarcinomes de l'œsophage sont réputés pour mieux répondre à la

chimiothérapie néoadjuvante. Il est donc difficile de conclure à l'efficacité réelle du traitement chez les patients ayant reçu un diagnostic de carcinome épidermoïde de l'œsophage.

L'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante a été évaluée dans toutes les études retenues. Les effets indésirables les plus fréquents sont la neutropénie, les mucosites, les stomatites, les nausées et les vomissements. Les patients recevant une chimiothérapie néoadjuvante ont plus de complications pulmonaires postopératoires que ceux qui sont traités par chirurgie seulement. Néanmoins, la plupart de ces complications sont facilement prises en charge [130]. Puisque les preuves concernant l'efficacité et l'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante sont, pour la plupart, de faible qualité méthodologique, qu'elles présentent des risques élevés de biais et qu'elles contiennent généralement des résultats discordants, il est difficile de reconnaître l'efficacité thérapeutique de la chimiothérapie néoadjuvante pour le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage de stade T1-3 N0-1 M0. En conséquence, sur la base des preuves actuellement disponibles, il est difficile de recommander cette modalité thérapeutique comme une option valable pour ces patients.

5.1.2. Efficacité et innocuité de la radiothérapie néoadjuvante

Quatre études ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage [29-32]. Trois de ces études incluaient des patients atteints d'un adénocarcinome de stade tumoral T1-3 N0-1 M0 [29, 30, 32]. L'analyse des preuves scientifiques a montré que l'administration d'une radiothérapie néoadjuvante n'apporte pas de bénéfice significatif sur la survie globale.

Il est important de souligner que les études répertoriées sont de faible qualité méthodologique et présentent un risque élevé de biais. En effet, aucune information n'est généralement mentionnée concernant le processus de randomisation, l'insu des évaluateurs, l'observance au traitement assigné, les taux d'abandon et le type d'analyse effectuée (intention de traiter ou per protocole). Ceci pourrait être relié au fait que ces études datent d'au moins 20 ans. L'absence de ces informations soulève un doute sur la validité de ces études. De plus, les doses totales de radiothérapie néoadjuvante administrées varient de 20 à 40 Gy. Or, il est généralement recommandé d'utiliser des doses de 45 à 50,4 Gy administrées en fractions quotidiennes de 1,8 à 2 Gy pour tout traitement du cancer de l'œsophage impliquant de la radiothérapie [71]. L'utilisation de doses sous-optimales dans les publications révisées pourrait être la cause de l'inefficacité du traitement. Finalement, la biologie intrinsèque des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage pourrait avoir joué un rôle dans la réponse à la radiothérapie. Les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage ont une radiosensibilité qualifiée d'intermédiaire [141].

La description de l'innocuité à la suite de la radiothérapie néoadjuvante dans les études sélectionnées n'était pas bien détaillée. Les observations rapportées indiquent que la radiothérapie néoadjuvante n'induit pas de morbidité ni de complications postopératoires supplémentaires. Cependant, les résultats publiés par Iizuka et coll., en 1988, semblent être non concordants et indiquent que les patients recevant une radiothérapie néoadjuvante présentent plus de pneumonie et de fuite anastomotique que ceux qui sont traités seulement par chirurgie (aucune analyse statistique) [32].

Une seule étude randomisée a comparé l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante à celle de la radiothérapie néoadjuvante. Celle-ci n'a démontré aucune différence de la survie globale entre les groupes (10,4 contre 12,4 mois; $p = 0,61$) [51].

Lorsque l'on compare de façon indirecte l'efficacité de ces deux types de traitement par des méta-analyses, on remarque que la radiothérapie ne semble pas influencer significativement la survie globale des patients comparativement à la chirurgie seule (données concordantes et distinctes) [33, 34, 56],

tandis que la chimioradiothérapie néoadjuvante semble, quant à elle, avoir un bénéfice significatif (données concordantes et distinctes) [45, 47, 48, 53-55].

Les preuves actuellement disponibles sur l'efficacité et l'innocuité de la radiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage sont de faible qualité méthodologique, à risque élevé de biais, et ne semblent démontrer aucun bénéfice de survie globale. De plus, cette pratique est maintenant reconnue comme étant inférieure à une chimioradiothérapie néoadjuvante. Ainsi, il est difficile de reconnaître le bénéfice de la radiothérapie néoadjuvante seule pour le traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage de stade T1-3 N0-1 M0.

5.1.3. Efficacité et innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante

Sept études randomisées ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage de stade T1-3 N0-1 M0 [35-38, 41, 43, 44]. Deux d'entre elles incluaient des patients présentant un adénocarcinome de l'œsophage [43, 44]. De plus, un abrégé de communication a été retenu [42]. Seulement deux de ces études étaient positives quant au bénéfice de survie globale attribué à la chimioradiothérapie néoadjuvante [35, 41]. La qualité méthodologique de ces études était variable. Plus de la moitié des études analysées sont à haut risque de biais de sélection, de détection et d'attrition. Une seule étude s'est avérée à faible risque de biais [43]. L'étude de Burmeister et coll. (2005) a montré que l'administration d'une chimioradiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage n'influçait pas la survie globale et la survie sans progression comparativement à la chirurgie seule. Cependant, dans une analyse de sous-groupe non planifiée, les auteurs ont montré que les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage semblaient obtenir une meilleure survie sans progression en comparaison avec les patients atteints d'un adénocarcinome (HR = 0,47 [IC 95 % : 0,25-0,86]; p = 0,014).

Plus récemment, les résultats de l'étude CROSS (2012) ont démontré que la chimioradiothérapie néoadjuvante permettait d'améliorer significativement la survie globale, la survie sans maladie et le taux de résection curative sans augmenter significativement la morbidité et la mortalité postopératoires comparativement à une chirurgie seule [41]. Les patients de stade T1N1M0 ou T2-3N0-1M0 ont reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante incluant un régime de carboplatine et de paclitaxel combiné avec une radiothérapie de 41,4 Gy ou une intervention chirurgicale seule. Parmi les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage, ceux recevant la chimioradiothérapie néoadjuvante avaient 42,2 % plus de chance de survie que ceux qui étaient traités par chirurgie seule (p = 0,007). Un taux de survie à 5 ans de 47 % a été observé, et ce, toutes histologies confondues. Cependant, le diagnostic de carcinome épidermoïde de l'œsophage n'est pas considéré comme un facteur pronostique de la survie, puisque tous les types histologiques ont obtenu un bénéfice significatif à la suite de la chimioradiothérapie. Une réponse pathologique complète plus importante a été observée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde comparativement à ceux qui étaient atteints d'un adénocarcinome (49 % contre 23 %; p = 0,008). L'étude CROSS présente une qualité méthodologique adéquate. Cependant, le manque d'information concernant la méthode de randomisation pourrait cacher un biais de sélection.

Différentes méta-analyses ont montré que la chimioradiothérapie augmente significativement la survie chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage [45-48, 53-55]. Spécifiquement pour les carcinomes épidermoïdes, deux méta-analyses ont démontré une réduction significative du risque de mortalité de 16 % à 20 % [53, 55].

Cinq études ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur le taux de résection curative [36-38, 43, 74]. Trois de ces études ont montré que la chimioradiothérapie néoadjuvante améliorait de façon significative le taux de résection curative [36, 37, 43]. Quatre méta-analyses ont confirmé

l'augmentation de l'obtention d'une résection curative chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage à la suite d'une chimioradiothérapie. Cependant, une forte hétérogénéité ($I^2 \leq 84\%$) amoindrit la portée de ces résultats [45, 46, 48, 54]. La chimioradiothérapie néoadjuvante a un effet similaire sur le taux de récurrence locale. En effet, trois méta-analyses ont montré que les patients ayant reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante ont présenté statistiquement moins de risque de développer une récurrence locorégionale que ceux qui ont été traités par chirurgie seule [45, 46, 48]. Ce paramètre a été évalué dans cinq études randomisées recrutant exclusivement des patients atteints d'un carcinome épidermoïde [35-38]. Par contre, les données sont plus ou moins concordantes. Deux études montraient une diminution significative des récurrences locales tandis que les trois autres ne montraient aucune différence en regard du taux global de récurrence.

L'innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante a été évaluée chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage. De façon générale, ce traitement a induit des toxicités hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie, anémie et neutropénie) et des vomissements. Les patients ayant reçu la chimioradiothérapie néoadjuvante n'avaient significativement pas plus de complications postopératoires que ceux qui étaient traités par chirurgie seulement. Les complications les plus fréquemment observées ont été les fuites anastomotiques, les infections et les complications pulmonaires. Cinq méta-analyses ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur le taux de morbidité postopératoire et ont toutes conclu que l'administration de cette thérapie néoadjuvante n'amenait aucune différence du taux de morbidité. [45-48, 54].

En conclusion, les résultats des études CROSS et de Burmeister et coll., ayant été corroborés par différentes méta-analyses, confirment l'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde. Cependant, le risque de biais et la faible puissance statistique de certaines études ont influencé la qualité des preuves observées. Les études CROSS et de Burmeister et coll. présentent la meilleure qualité méthodologique. Ces études montrent d'ailleurs qu'il existe un bénéfice significatif de survie avec la chimioradiothérapie néoadjuvante pour cette histologie. Dans l'ensemble, les résultats obtenus démontrent que la chimioradiothérapie néoadjuvante augmente le taux de résection curative, diminue le risque de récurrence locale et n'induit pas de morbidité supplémentaire suivant la chirurgie.

Les preuves relatives à l'efficacité et l'innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage démontrent des résultats concordants quant au bénéfice sur la survie globale, au taux de résection curative, au risque de récurrence locorégionale et au taux de complications postopératoires. Enfin, l'ampleur des résultats observés, notamment dans l'étude CROSS, vient corroborer les observations observées depuis longtemps en clinique, et ce, malgré la faible qualité méthodologique de certaines études. Ainsi, la chimioradiothérapie néoadjuvante peut être considérée comme une option de traitement chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage de stade T2 et plus ou présentant un envahissement ganglionnaire.

5.2. Adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne

5.2.1. Efficacité et innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante

Sept études randomisées, dont les études MAGIC, FNCLCC ACCORD 07 - FFCO 9703 et OEO2, ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne de stade T1-4 N0-1 M0 [20-26]. Trois de ces études ont inclus uniquement des patients atteints de ce type histologique [20-22]. Elles sont généralement de bonne qualité méthodologique et ont un risque de biais faible à modéré. Les résultats ont montré que la chimiothérapie néoadjuvante administrée exclusivement chez les patients

atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage diminuait significativement le risque de mortalité globale (25 % à 31 %) et le risque de mortalité causée par la maladie (34 % à 35 %) [20, 22]. Une diminution a également été observée dans l'étude OEO2 dans une moindre mesure, et ce, même si le type histologique n'était pas exclusivement des adénocarcinomes (66 %, dont 10 % des tumeurs se trouvent au niveau du cardia) (risque de mortalité globale de 16 % et risque de mortalité causée par la maladie de 18 %) [23]. Ces résultats peuvent être difficilement comparés, puisque ces trois études n'incluent pas les mêmes populations, n'utilisent pas le même traitement (préopératoire et périopératoire) et ne font aucune distinction entre les adénocarcinomes de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne et ceux qui sont localisés ailleurs, généralement au niveau de l'estomac. Étant donné la disparité entre les études, il est difficile de tirer des conclusions quant à l'impact réel de la chimiothérapie néoadjuvante chez cette population. Les recommandations pour la pratique clinique, les revues systématiques et les consensus d'experts répertoriés indiquent qu'une chimiothérapie périopératoire constitue une approche appropriée pour le traitement des adénocarcinomes de l'œsophage.

Une seule étude randomisée a évalué l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne [21]. La chimiothérapie néoadjuvante comprenait du cisplatine, de l'acide D-L folinique et de la fluorouracile. Aucune différence n'a été observée concernant la survie globale et la survie sans progression. Cependant, des taux de résection curative plus élevés ($p = 0,036$) et de métastase ganglionnaire plus faibles ($p = 0,018$) ont été observés avec la chimiothérapie. Il est à noter que la cohorte de patients comportait 52,8 % d'adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne de type Siewert II ou III et 47,2 % d'adénocarcinomes de l'estomac. La stadification des tumeurs de la jonction gastro-œsophagienne étant complexe, la possibilité qu'une de ces tumeurs soit mal identifiée ou mal localisée est non négligeable. D'un point de vue méthodologique, cette étude présente un risque de biais modéré. Outre l'absence d'information concernant la méthode de randomisation et l'évaluation des données, une des lacunes importantes est qu'aucune analyse n'a été faite en fonction de la localisation de la tumeur. Il faut rappeler qu'un adénocarcinome de la jonction œsophagienne de type Siewert II ou III implique une tumeur dont l'épicentre peut se trouver de 1 cm au-dessus de la jonction muqueuse œsophagique, à 5 cm en dessous de cette même jonction. Une analyse planifiée comparant les tumeurs de type Siewert II aux autres tumeurs aurait permis de mieux juger de l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante sur les adénocarcinomes précisément localisés à la jonction gastro-œsophagienne (tumeur Siewert II).

Dans l'étude d'Ychou et coll., 64 % des patients présentaient un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne [20]. Bien qu'aucune analyse de sous-groupe en fonction du type histologique n'ait été effectuée, les résultats ont montré que les patients ayant reçu la chimiothérapie néoadjuvante avaient 69 % plus de chance de survie que ceux qui n'étaient traités que par chirurgie seule ($p = 0,02$) et 65 % plus de chance de survie à 5 ans ($p = 0,003$). Étant donné la proportion élevée de patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction œsophagienne dans cette étude, il est possible de conclure que la chimiothérapie néoadjuvante amène des bénéfices de survie dans cette population.

L'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients présentant un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne a été évaluée dans la majorité des études. Des toxicités hématologiques, des nausées et des vomissements ont été fréquemment rapportés pendant la chimiothérapie néoadjuvante. L'administration d'une telle thérapie n'induisait pas significativement plus de complications postopératoires comparativement à la chirurgie seule. Les patients ayant reçu de la chimiothérapie néoadjuvante ne montraient pas plus de mortalité (4 % à 10 %) que les patients traités par chirurgie seule (1,5 % à 10 %).

Puisque les preuves sur l'efficacité et l'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage sont de bonne qualité méthodologique, qu'elles

démontrent une augmentation de la survie globale et de la survie sans progression de la maladie et que celle-ci n'induit pas plus de complications et de mortalité postopératoires qu'une chirurgie seule, il peut être conclu que l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante ou périopératoire est efficace pour le traitement des adénocarcinomes de l'œsophage distal et de la jonction gastro-œsophagienne de stade T1-4 N0-1 M0. Cependant, le grade de la recommandation est limité étant donné qu'il est difficile d'extrapoler avec certitude les résultats observés chez la population atteinte d'adénocarcinome de l'œsophage, puisqu'aucune étude n'a évalué l'efficacité du traitement spécifiquement pour cette population.

5.2.2. Efficacité et innocuité de la radiothérapie néoadjuvante

Aucune étude randomisée de phase III évaluant l'efficacité ou l'innocuité de la radiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne n'a été répertoriée. La majorité des guides de pratique clinique, des revues systématiques et des consensus d'experts ne recommandent pas l'utilisation de cette approche pour le traitement du cancer de l'œsophage.

5.2.3. Efficacité et innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante

Sept études randomisées ont évalué l'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne de stade T1-3 N0-1 M0 [39-44, 75]. Une seule a évalué l'impact de ce traitement dans une cohorte comptant exclusivement des adénocarcinomes [39]. Les autres études portaient autant sur les adénocarcinomes que sur les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage.

Dans l'étude de Walsh et coll. (1996), 113 patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne ont été traités par chimioradiothérapie néoadjuvante ou par chirurgie seule [39]. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée en faveur de la chimioradiothérapie néoadjuvante. De plus, l'administration du traitement néoadjuvant a mené à une proportion significativement moindre de patients présentant un envahissement ganglionnaire comparativement aux patients traités par chirurgie seule. Une réponse pathologique complète a été observée chez 25 % des patients ayant reçu la chimioradiothérapie. L'effet de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur la survie a été conservé après un suivi médian de 5 ans [40].

D'un point de vue méthodologique, cette étude comporte un risque modéré de biais. Peu d'informations sont disponibles concernant la randomisation, l'insu des évaluateurs et les taux d'abandon. La présence de ces biais de sélection, de détection ou d'attrition limite la validité des résultats. Il aurait d'ailleurs été intéressant que des analyses individuelles, en fonction de la localisation de la tumeur (œsophage ou jonction gastro-œsophagienne), aient été effectuées. Finalement, cette étude a été beaucoup critiquée, car la survie du groupe témoin est bien en deçà des résultats historiques de survie suivant une chirurgie seule. La qualité du geste chirurgical ainsi que le bénéfice obtenu avec le traitement néoadjuvant peuvent donc être mis en doute.

Dans l'étude CROSS, il a été démontré que les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ayant reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante ont eu une amélioration modeste de la survie globale à 5 ans comparativement aux patients traités par chirurgie seule ($p = 0,049$) [41]. Les patients du groupe chimioradiothérapie ont présenté 74 % plus de chance de survie que ceux qui ont été traités par chirurgie seule ($p = 0,07$). Une réponse pathologique complète suivant la thérapie néoadjuvante a été observée chez 23 % des patients atteints d'adénocarcinome de l'œsophage.

Trois méta-analyses ont évalué l'impact de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur la survie des patients atteints d'adénocarcinomes de l'œsophage. Elles ont toutes montré une diminution significative de 25 % à 76 % du risque de mortalité chez ces patients [47, 53, 55].

L'innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante a été évaluée dans l'ensemble des études. Dans l'étude de Walsh et coll., la toxicité induite par le traitement néoadjuvant a été peu fréquente et a été d'ordre gastro-intestinal, hématologique et cardiaque [39]. Suivant l'intervention chirurgicale, des complications respiratoires ont été observées chez 48 % des patients ayant reçu la chimioradiothérapie néoadjuvante. Ce taux de complications n'était pas statistiquement différent de celui observé chez les patients traités par chirurgie seulement. Un taux de mortalité postopératoire de 6 % a été observé avec les deux types de traitement.

Malgré le risque modéré de biais, les preuves concernant l'efficacité et l'innocuité de la chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage montrent que ce traitement induit un avantage significatif de la survie globale et à long terme, peu de toxicité et de complications postopératoires (p. ex. : fuite anastomotique) et un risque de mortalité réduit. Ainsi, il est valable de conclure que la chimioradiothérapie néoadjuvante peut constituer un standard de traitement pour les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage de stade T1-3 N0-1 M0.

5.3. Comparaisons des différentes modalités néoadjuvantes

Cinq études randomisées ont comparé les différentes modalités néoadjuvantes chez des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de l'œsophage [49-52]. L'étude de Kelsen et coll. (1990) a comparé l'efficacité et l'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante à celles de la radiothérapie néoadjuvante [51]. Aucune différence n'a été observée entre les deux traitements concernant la survie globale, la réponse au traitement et le taux de complications postopératoires. Bien que les comparaisons aient été effectuées avec un protocole de chimiothérapie néoadjuvante sous-optimale, les études randomisées de Cao et coll. et de Nygaard et coll. ont toutes deux montré que l'ajout d'une radiothérapie néoadjuvante seule ou en combinaison avec de la chimiothérapie menait à une augmentation significative de la survie à 3 ans comparativement à des patients qui n'ont pas eu de radiothérapie (chimiothérapie seule ou chirurgie seule) [49, 50]. Finalement, l'étude de Stahl et coll. a montré une augmentation des taux de réponse pathologique complète et de tumeurs ypN0 chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (Siewert I-II, T3-4 NX M0) ayant reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à ceux qui ont été traités avec une chimiothérapie néoadjuvante [52].

Outre les nausées et les vomissements généralement induits par la chimiothérapie, aucune différence majeure concernant l'innocuité n'a été observée entre les modalités de traitement.

Les preuves scientifiques analysées montrent que les différents traitements n'influencent pas les taux de mortalité postopératoire et de récurrence. D'un point de vue méthodologique, les quatre études présentent des risques modérés à élevés de biais. Peu d'information est disponible concernant la randomisation et l'intention de traitement des résultats lors de l'analyse. De plus, il est difficile de comparer ces études puisque les traitements étudiés varient d'une à l'autre.

Deux études randomisées ont comparé l'efficacité et l'innocuité de la chimiothérapie néoadjuvante à la chimioradiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne [52, 76]. Dans l'étude de Burmeister et coll., un meilleur taux de réponse pathologique complète ($p = 0,02$) et un meilleur taux de réponse majeure au traitement ($p = 0,01$) ont été observés en faveur de la chimioradiothérapie néoadjuvante comparativement à la chimiothérapie néoadjuvante [76]. Significativement plus de patients présentaient une tumeur de faible

grade suivant la chimioradiothérapie ($p \leq 0,05$). Aucune différence n'a été observée au niveau de la survie globale entre les deux groupes. Dans l'étude POET, la chimioradiothérapie et la chimiothérapie néoadjuvantes ont été comparées chez des patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne [52]. Malgré l'absence de différence au niveau de la survie, les deux études n'ont rapporté aucune différence notable concernant l'innocuité. Une toxicité hématologique a été rapportée dans les deux études. D'un point de vue méthodologique, ces deux études possèdent des risques modérés à élevés de biais. Des problèmes au niveau de l'observance des traitements et au niveau de l'insu des évaluateurs sont présents. Les données issues de ces deux études sont difficilement comparables, car les traitements administrés sont différents et ne s'adressent pas à la même population.

Puisque les preuves concernant la comparaison des différentes modalités montrent que l'ajout d'une radiothérapie amène un bénéfice de survie à 3 ans et que celle-ci n'induit pas de toxicité supplémentaire, il est possible de conclure qu'un traitement néoadjuvant comprenant une portion de radiothérapie semble apporter des bénéfices chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage. Cependant, cette conclusion est issue d'études scientifiques de faible qualité méthodologique comprenant un risque modéré à élevé de biais.

Concernant les adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne, la chimioradiothérapie néoadjuvante pourrait s'avérer une option à privilégier dans l'intention d'obtenir une réponse pathologique complète. Cependant, une seule preuve scientifique à risque modéré à élevé de biais a été évaluée pour chaque localisation tumorale (œsophage ou jonction gastro-œsophagienne).

5.4. Considérations cliniques

Les études présentées dans ce guide montrent que le traitement de ce type de cancer est complexe et qu'il implique diverses spécialités oncologiques. Afin d'assurer une prise en charge optimale du patient, certains guides de pratique et consensus d'expert recommandent que la planification des traitements pour ce type de cancer se fasse lors de rencontres multidisciplinaires [62, 71]. Les traitements disponibles impliquent généralement autant les oncologues médicaux que les radio-oncologues, les chirurgiens oncologues et les gastro-entérologues. Il est fortement suggéré que tous les cas de cancer de l'œsophage soient revus lors des réunions des comités de thérapie du cancer.

Aussi, il est important de déterminer quelles catégories de patients sont plus susceptibles de bénéficier des traitements néoadjuvants. Les études répertoriées ont inclus généralement des patients dont l'évaluation préopératoire a montré une tumeur de stade T2 ou T3 ou un envahissement ganglionnaire sans métastase à distance. En se basant sur les données probantes et sur l'expertise clinique, on constate que les patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade T2 et plus ou présentant une atteinte ganglionnaire sont ceux qui sont les plus susceptibles de bénéficier d'une thérapie néoadjuvante.

Des études cliniques sont en cours afin de déterminer l'efficacité des thérapies néoadjuvantes chez des populations bien spécifiques de patients atteints d'un cancer de l'œsophage. De plus, plusieurs études testent maintenant des combinaisons de traitements néoadjuvants comprenant des thérapies ciblées (cétuximab, panitumumab, gefitinib, etc.) et des chimiothérapies traditionnelles.

6. CONCLUSION

Pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage localisé, le taux de survie à 5 ans est de moins de 35 %. La prise en charge de ces patients est complexe et inclut la combinaison de plusieurs traitements. L'arsenal thérapeutique utilisé inclut la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie seule ou en combinaison. La stratégie optimale de traitement pour ce type de cancer n'est pas clairement établie. Dans ce document, une revue de la littérature concernant l'efficacité et l'innocuité des différentes modalités de traitements néoadjuvants a été effectuée.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) émet les recommandations suivantes :

1. Pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade T3 et plus ou présentant un envahissement ganglionnaire (N+) :
 - a. qu'une équipe multidisciplinaire spécialisée comprenant minimalement des hématologues, des radio-oncologues et des chirurgiens-oncologues prennent en charge les patients et que tous les cas de cancer de l'œsophage soient présentés lors des réunions des comités de thérapie du cancer (recommandation de grade D);
 - b. qu'une combinaison de cisplatine et de 5-fluorouracile ou une combinaison de paclitaxel et de carboplatin soit utilisée lorsqu'une chimioradiothérapie néoadjuvante est envisagée (recommandation de grade B).
2. Pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage :
 - a. que l'administration d'une chimioradiothérapie néoadjuvante soit considérée comme un standard de traitement (recommandation de grade B);
 - b. que l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante ne soit pas considérée comme une option de traitement valable (recommandation de grade B);
 - c. que l'administration d'une radiothérapie néoadjuvante ne soit pas considérée comme une option de traitement valable (recommandation de grade A).
3. Pour les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne :
 - a. que l'administration d'une chimioradiothérapie néoadjuvante soit considérée comme un standard de traitement (recommandation de grade A);
 - b. que l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante soit considérée comme une option de traitement valable pour les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage (recommandation de grade B);
 - c. que l'administration d'une chimiothérapie périopératoire (protocole ECF) soit considérée comme une option de traitement valable pour les patients atteints d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (recommandation de grade B);
 - d. que l'administration d'une radiothérapie néoadjuvante ne soit pas considérée comme une option de traitement valable (recommandation de grade A).

8. RÉFÉRENCES

1. Comité directeur de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2012, Toronto: Société canadienne du cancer.
2. Pohl H and Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):142-146.
3. Layke JC and Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician* 2006;73(12):2187-2194.
4. Swisher SG, Pisters PW, Komaki R, Lahoti S and Ajani JA. Gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1(5):387-398.
5. Lacave R, Larsen C-J and Robert J. *Cancérologie fondamentale*. John Libbey Eurotext édition 2005, Paris, France. 438 pages.
6. Lam AK. Molecular biology of esophageal squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33(2):71-90.
7. Koppert LB, Wijnhoven BP, van Dekken H, Tilanus HW and Dinjens WN. The molecular biology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005;92(3):169-190.
8. Wang JS and Canto MI. Predicting Neoplastic Progression in Barrett's Esophagus. *Ann Gastroentol Hepatol* 2010;1(1):1-10.
9. Pedrazzani C, de Manzoni G, Marrelli D and Roviello F. It is time for a proper staging system for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2007;25(7):907-908.
10. D'Amico TA and Harpole DH, Jr. Molecular biology of esophageal cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2000;10(3):451-469.
11. Tranchemontagne J et Agence d'évaluation des technologies et des mondes d'intervention en santé (AETMIS). Stadification initiale du cancer de l'oesophage: revue systématique sur la performance des méthodes diagnostiques. *ETMIS* 2009;5(6):1-113.
12. Reed CE. Surgical management of esophageal carcinoma. *Oncologist* 1999;4(2):95-105.
13. Schlansky B, Dimarino AJ, Loren D, Infantolino A, Kowalski T and Cohen S. A survey of oesophageal cancer: pathology, stage and clinical presentation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(5):587-593.
14. Société canadienne du cancer. Encyclopédie canadienne du cancer 2011. Consulté en ligne en novembre 2011: <http://info.cancer.ca/cce-ecc/default.aspx?Lang=F>.
15. Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C and Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003;28(12):1290-1299.
16. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D and Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354(9193):1896-1900.
17. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, van Heijl M, van Berge Henegouwen MI, Ten Kate FJ, Siersema PD, Dinjens WN, van Lanschot JJ, Tilanus HW and van der Gaast A. Chemotherapy Followed by Surgery versus Surgery Alone in Patients with Resectable Oesophageal Squamous Cell Carcinoma: Long-term Results of a Randomized Controlled Trial. *BMC Cancer* 2011;11(1):181.
18. Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, Zaninotto G, Bonavina L and Peracchia A. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001;91(11):2165-2174.

19. Law S, Fok M, Chow S, Chu KM and 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(2):210-217.
20. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Geneve J, Lasser P and Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1715-1721.
21. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR and Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5210-5218.
22. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ and the MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
23. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1727-1733.
24. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI and Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5062-5067.
25. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD and Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339(27):1979-1984.
26. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA and Willett CG. Long-term results of RTOG trial 8911 (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(24):3719-3725.
27. Vogt K, Fenlon D, Rhodes S and Malthaner R. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;3:1-45.
28. Urschel JD, Vasan H and Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002;183(3):274-279.
29. Gignoux M, Roussel A, Paillot B, Gillet M, Schlag P, Favre JP, Dalesio O, Buyse M and Duez N. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the E.O.R.T.C. *World J Surg* 1987;11(4):426-432.
30. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ and Mackillop WJ. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1992;24(2):108-113.
31. Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ and Zhang DW. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(2):325-327.
32. Iizuka T, Ide H, Kakegawa T, Sasaki K, Takagi I, Ando N, Mori S, Arimori M and Tsugane S. Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 1988;93(5):1054-1058.

33. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling D, Hansen H, Launois B, Nygaard K, Parmar MKB, Rousell A, Spiliopoulos G, Stewart L, Tierney J, Wang M, Rhugang Z and Group OCC. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:1-17.
34. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, Parmar MK, Rousell A, Spiliopoulos G, Stewart LA, Tierney JF, Mei W and Rugang Z. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(3):579-583.
35. Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L and Wang DD. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16(13):1649-1654.
36. Lee JL, Park SI, Kim SB, Jung HY, Lee GH, Kim JH, Song HY, Cho KJ, Kim WK, Lee JS, Kim SH and Min YI. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(6):947-954.
37. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M and Sahmoud T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337(3):161-167.
38. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, Boutin D, Campion JP and Launois B. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73(7):1779-1784.
39. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N and Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(7):462-467.
40. Walsh TN, Grennell M, Mansoor S and Kelly A. Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. *Dis Esophagus* 2002;15(2):121-124.
41. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW and van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074-2084.
42. Mariette C, Seitz JF, Maillard E, Mornex F, Thomas PA, Raoul J, Boige V, Pezet S, Genet C and Bedenne L. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase III trial FFCO 9901. *J Clin Oncol* 2010;28(15s suppl; abstr 4005).
43. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET and Denham JW. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6(9):659-668.
44. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A and Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):305-313.
45. Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L and Wang DD. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009;15(39):4962-4968.
46. Jin HL, Zhu H, Ling TS, Zhang HJ and Shi RH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009;15(47):5983-5991.

47. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxi A and Camma C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53(7):925-930.
48. Urschel JD and 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(6):538-543.
49. Cao XF, He XT, Ji L, Xiao J and Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2009;22(6):477-481.
50. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, Mantyla M, Modig H, Munck-Wikland E, Rosengren B, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16(6):1104-1109.
51. Kelsen DP, Minsky B, Smith M, Beitler J, Niedzwiecki D, Chapman D, Bains M, Burt M, Heelan R and Hilaris B. Preoperative therapy for esophageal cancer: a randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990;8(8):1352-1361.
52. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Konigsrainer A, Budach W and Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27(6):851-856.
53. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A and GebSKI V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(7):681-692.
54. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H and Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg* 2011;98(6):768-783.
55. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J and Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8(3):226-234.
56. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB and Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004;2:35.
57. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D and 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(7):754-761.
58. Bhansali MS, Vaidya JS, Bhatt RG, Patil PK, Badwe RA and Desai PB. Chemotherapy for carcinoma of the esophagus: a comparison of evidence from meta-analyses of randomized trials and of historical control studies. *Ann Oncol* 1996;7(4):355-359.
59. Saskatchewan Cancer Agency. Provincial Esophageal Cancer and Gastro-oesophageal junction cancer Treatment Guidelines. 2011.
60. British Columbia Cancer Agency. Esophageal Cancer. 2010. Consulté en ligne : <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gastrointestinal/01.EsophagusAndCardia/Management/default.htm>.
61. Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline GI-009: Esophageal Cancer. 2010.
62. Stahl M, Budach W, Meyer HJ and Cervantes A. Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl5):v46-49.

63. Malthaner R, Wong RK and Spithoff K. Preoperative or postoperative therapy for resectable oesophageal cancer: an updated practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(4):250-256.
64. Peeters M, Lerut T, Vlayen J, Mambourg F, Ectors N, Deprez P, et al. Guideline pour la prise en charge du cancer oesophagien et gastrique: éléments scientifiques à destination du Collège d'Oncologie. Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); KCE reports 75B. 2008.
65. Narsule CK, Montgomery MM and Fernando HC. Evidence-based review of the management of cancers of the gastroesophageal junction. *Thorac Surg Clin* 2012;22(1):109-121.
66. Hingorani M, Crosby T, Maraveyas A, Dixit S, Bateman A and Roy R. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer--do we need another randomised trial? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(10):696-705.
67. Bystricky B, Okines AF and Cunningham D. Optimal therapeutic strategies for resectable oesophageal or oesophagogastric junction cancer. *Drugs* 2011;71(5):541-555.
68. Kranzfelder M, Buchler P, Lange K and Friess H. Treatment options for squamous cell cancer of the esophagus: a systematic review of the literature. *J Am Coll Surg* 2010;210(3):351-359.
69. Courrech Staal EF, Aleman BM, Boot H, van Velthuysen ML, van Tinteren H and van Sandick JW. Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2010;97(10):1482-1496.
70. Boughrassa F, et Agence d'évaluation des technologies et des mondes d'intervention en santé (AETMIS). Traitement curatif du cancer de l'oesophage: revue systématique sur la thérapie néoadjuvante et la chimioradiothérapie seule. *ETMIS* 2009;5(9):1-125.
71. National Comprehensive Cancer Network. Esophageal and esophagogastric junction cancers - version 2.2012. 2012.
72. Palmes D, Bruwer M, Bader FG, Betzler M, Becker H, Bruch HP, Buchler M, Buhr H, Ghadimi BM, Hopt UT, Konopke R, Ott K, Post S, Ritz JP, Ronellenfitsch U, Saeger HD and Senninger N. Diagnostic evaluation, surgical technique, and perioperative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396(6):857-866.
73. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, Lordick F, Kohne CH, Cascinu S and Aapro M. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 2008;44(2):182-194.
74. Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M, Richel DJ, van Berge Henegouwen MI, Nieuwenhuijzen GA, Plukker JT, Bonenkamp JJ, Steyerberg EW, Tilanus HW, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patient with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2010;25(15s suppl):abstr 4004.
75. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D and Mayer R. 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(7):1086-1092.
76. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, Barbour AP, Gotley DC and Smithers BM. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 2011;47(3):354-360.
77. Apinop C, Puttisak P and Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 1994;41(4):391-393.

78. Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert B, 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. *J Clin Oncol* 2007;25(18S June 20 suppl):abstract 4510.
79. Maipang T, Vasinanukorn P, Petpichetchian C, Chamroonkul S, Geater A, Chansawwaang S, Kuapanich R, Panjapiyakul C, Watanaarepornchai S and Punperk S. Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1994;56(3):191-197.
80. Carsten H, Albertsson M, Friesland S, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy versus surgery alone in patient with resectable oesophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:abstract 205.
81. Natsugoe S, Okumura H, Matsumoto M, Uchikado Y, Setoyama T, Yokomakura N, Ishigami S, Owaki T and Aikou T. Randomized controlled study on preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for esophageal squamous cell cancer in a single institution. *Dis Esophagus* 2006;19(6):468-472.
82. Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 1992;127(12):1446-1450.
83. Chiu PW, Chan AC, Leung SF, Leong HT, Kwong KH, Li MK, Au-Yeung AC, Chung SC and Ng EK. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg* 2005;9(6):794-802.
84. Ancona E, Ruol A, Castoro C, Chiarion-Sileni V, Merigliano S, Santi S, Bonavina L and Peracchia A. First-line chemotherapy improves the resection rate and long-term survival of locally advanced (T4, any N, M0) squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: final report on 163 consecutive patients with 5-year follow-up. *Ann Surg* 1997;226(6):714-723.
85. Adham M, Baulieux J, Mornex F, de La Roche de Bransat E, Ducerf C, Souquet JC and Gerard JP. Combined chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in the treatment of patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2000;89(5):946-954.
86. Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y and Fukuda H. 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(24):4592-4596.
87. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Herr JP, Paillot B, Arveux P, Bonnetain F and Biquet C. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1160-1168.
88. Heise JW, Heep H, Frieling T, Sarbia M, Hartmann KA and Roher HD. Expense and benefit of neoadjuvant treatment in squamous cell carcinoma of the esophagus. *BMC Cancer* 2001;1:20.
89. Hsu FM, Lin CC, Lee JM, Chang YL, Hsu CH, Tsai YC, Lee YC and Cheng JC. Improved local control by surgery and paclitaxel-based chemoradiation for esophageal squamous cell carcinoma: results of a retrospective non-randomized study. *J Surg Oncol* 2008;98(1):34-41.
90. Laterza E, de' Manzoni G, Tedesco P, Guglielmi A, Verlato G and Cordiano C. Induction chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: long-term results of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 1999;6(8):777-784.
91. Murakami Y, Kenjo M, Uno T, Oguchi M, Shimada M and Teshima T. Results of the 1999-2001 Japanese patterns of care study for patients receiving definitive radiation therapy without surgery for esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(7):493-500.

92. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J, Tormey DC, Schutt AJ, Hinson J and Sischy B. 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(2):269-276.
93. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C and Wilke H. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2310-2317.
94. Barbour AP, Jones M, Gonen M, Gotley DC, Thomas J, Thomson DB, Burmeister B and Smithers BM. Refining esophageal cancer staging after neoadjuvant therapy: importance of treatment response. *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2894-2902.
95. Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, Wang H and Goldberg M. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4330-4337.
96. Berger AC, Scott WJ, Freedman G, Konski A, Weiner L, Cheng JD and Goldberg M. Morbidity and mortality are not increased after induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Semin Oncol* 2005;32(6 Suppl 9):S16-20.
97. Bonnetain F, Bouche O, Michel P, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Rouillet B, Seitz JF, Paillet B, Arveux P, Milan C and Bedenne L. 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(5):827-834.
98. Brucher BL, Stein HJ, Zimmermann F, Werner M, Sarbia M, Busch R, Dittler HJ, Molls M, Fink U and Siewert JR. Responders benefit from neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma: results of a prospective phase-II trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(9):963-971.
99. de Manzoni G, Pedrazzani C, Laterza E, Pasini F, Grandinetti A, Bernini M, Ruzzenente A, Zerman G, Tomezzoli A and Cordiano C. Induction chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: impact of increased dosage on long-term results. *Ann Thorac Surg* 2005;80(4):1176-1183.
100. Donington JS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Nichols FC, and Pairolero PC. Tumor response to induction chemoradiation: influence on survival after esophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(4):631-636.
101. Gaca JG, Petersen RP, Peterson BL, Harpole DH, D'Amico TA, Pappas TN, Seigler HF, Wolfe WG and Tyler DS. Pathologic nodal status predicts disease-free survival after neoadjuvant chemoradiation for gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13(3):340-346.
102. Hagry O, Coosemans W, De Leyn P, Nafteux P, Van Raemdonck D, Van Cutsem E, Hausterman K and Lerut T. Effects of preoperative chemoradiotherapy on postsurgical morbidity and mortality in cT3-4 +/- cM1lymph cancer of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(2):179-186.
103. Imdahl A, Schoffel U and Ruf G. Impact of neoadjuvant therapy of perioperative morbidity in patients with esophageal cancer. *Am J Surg* 2004;187(1):64-68.
104. Kelley ST, Coppola D and Karl RC. Neoadjuvant chemoradiotherapy is not associated with a higher complication rate vs. surgery alone in patients undergoing esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2004;8(3):227-231.
105. Kelsey CR, Chino JP, Willett CG, Clough RW, Hurwitz HI, Morse MA, Bendell JC, D'Amico TA and Czito BG. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in the treatment of patients with operable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):770-776.

106. Kesler KA, Helft PR, Werner EA, Jain NP, Brooks JA, DeWitt JM, Leblanc JK, Fineberg NS, Einhorn LH and Brown JW. A retrospective analysis of locally advanced esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy followed by surgery or surgery alone. *Ann Thorac Surg* 2005;79(4):1116-1121.
107. Kim JH, Choi EK, Kim SB, Park SI, Kim DK, Song HY, Jung HY and Min YI. Preoperative hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy in resectable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(1):1-12.
108. Law S, Kwong DL, Wong KH, Kwok KF and Wong J. The effects of neoadjuvant chemoradiation on pTNM staging and its prognostic significance in esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10(9):1301-1311.
109. Liao Z, Zhang Z, Jin J, Ajani JA, Swisher SG, Stevens CW, Ho L, Smythe R, Vaporciyan AA, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Yao JC, Allen PK, Cox JD and Komaki R. Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improves locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1484-1493.
110. Lin CC, Hsu CH, Cheng JC, Wang HP, Lee JM, Yeh KH, Yang CH, Lin JT, Cheng AL and Lee YC. Concurrent chemoradiotherapy with twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18(1):93-98.
111. Luu TD, Gaur P, Force SD, Staley CA, Mansour KA, Miller JI and Miller DL. Neoadjuvant chemoradiation versus chemotherapy for patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85(4):1217-1223.
112. Mariette C, Piessen G, Lamblin A, Mirabel X, Adenis A and 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(9):1077-1083.
113. McLoughlin JM, Melis M, Siegel EM, Dean EM, Weber JM, Chern J, Elliott M, Kelley ST and Karl RC. Are patients with esophageal cancer who become PET negative after neoadjuvant chemoradiation free of cancer? *J Am Coll Surg* 2008;206(5):879-886.
114. Meluch AA, Greco FA, Gray JR, Thomas M, Sutton VM, Davis JL, Kalman LA, Shaffer DW, Yost K, Rinaldi DA and Hainsworth JD. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J* 2003;9(4):251-260.
115. Reynolds JV, McLaughlin R, Moore J, Rowley S, Ravi N and Byrne PJ. Prospective evaluation of quality of life in patients with localized oesophageal cancer treated by multimodality therapy or surgery alone. *Br J Surg* 2006;93(9):1084-1090.
116. Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D, Ravi N, Rowley S, O'Byrne K, Kennedy J and Murphy TJ. Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2007;245(5):707-716.
117. Rizk NP, Seshan VE, Bains MS, Ilson DH, Minsky BD, Tang L and Rusch VW. Prognostic factors after combined modality treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Thorac Oncol* 2007;2(12):1117-1123.
118. Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Park B, Flores R, Tang L, Ilson DH, Minsky BD and Rusch VW. American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):507-512.
119. Rizzetto C, DeMeester SR, Hagen JA, Peyre CG, Lipham JC and DeMeester TR. En bloc esophagectomy reduces local recurrence and improves survival compared with transhiatal resection after neoadjuvant therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(6):1228-1236.

120. Roedel JB, Colen RR, Holalkere NS, Fischman AJ, Choi NC and Blake MA. Adenocarcinomas of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopathologic and clinical response evaluation. *Radiother Oncol* 2008;89(3):278-286.
121. Roof KS, Coen J, Lynch TJ, Wright C, Fidias P, Willett CG and Choi NC. Concurrent cisplatin, 5-FU, paclitaxel, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1120-1128.
122. Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, Baumgarten F, Vallbohmer D, Brabender J, Wolfgarten E, Bollschweiler E, Baldus SE, Dienes HP and Hoelscher AH. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg* 2008;248(6):902-908.
123. Urba SG, Orringer MB, Janettonni M, Hayman JA and Satoru H. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer* 2003;98(10):2177-2183.
124. van Meerten E, Muller K, Tilanus HW, Siersema PD, Eijkenboom WM, van Dekken H, Tran TC and van der Gaast A. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94(10):1389-1394.
125. van Meerten E, van der Gaast A, Looman CW, Tilanus HW, Muller K and Essink-Bot ML. Quality of life during neoadjuvant treatment and after surgery for resectable esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(1):160-166.
126. Vermund H, Pories WJ, Hillard J, Wiley AL and Youngblood R. Neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with surgically treated esophageal cancer. *Acta Oncol* 2001;40(5):558-565.
127. Walshe L, Rowley S, Coffey M, Hollywood D, Kennedy MJ, Gillham C, Ravi N and Reynolds JV. Comparison of two fractionation regimens in the multimodal therapy of cancer of the esophagus. *Dis Esophagus* 2007;20(3):217-224.
128. Zhang X, Watson DI, Jamieson GG, Bessell JR and Devitt PG. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2005;18(2):104-108.
129. Baba M, Natsugoe S, Shimada M, Nakano S, Kusano C, Fukumoto T, Aikou T and Akazawa K. Prospective evaluation of preoperative chemotherapy in resectable squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus* 2000;13(2):136-141.
130. Baba M, Natsugoe S, Shimada M, Nakano S, Shirao K, Kusano C, Fukumoto T and Aikou T. Does preoperative chemotherapy cause adverse effects on the perioperative course of patients undergoing esophagectomy for carcinoma? *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47(5):199-203.
131. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, Graeber GM, Rosenberg JC and Steinberg S. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96(2):242-248.
132. Burmeister B, Smithers BM, Fitzgerald L, GebSKI V, Devitt P, Ackland S, et al. A randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (Cr-S) versus surgery alone (S) for localized resectable cancers of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(130a):abstract 518.
133. Clark P. Surgical resection with or without pre-operative chemotherapy in oesophageal cancer: An updated analysis of randomized controlled trial conducted by UK Medical Research Council upper GI tract group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20(126a):abstract 502.
134. Kok TC, Van Lanschot JJ, Siersema PD, van Overhagen H and Tilanus HW. Neoadjuvant chemotherapy in operable oesophageal squamous cell cancer. Final report of a phase III multicenter randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16(277a):abstract 984.

135. Law S, Kwong DL, Tung PH, Chu KM, Sham JS, Choy DT and Wong J. Preoperative chemoradiation for squamous cell esophageal cancer: A prospective randomized trial. *Can J Gastroenterol* 1998;12(suppl B):abstract 56B.
136. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Golberg R, et al. Superiority of trimodality therapy to surgery alone in esophageal cancer: Results of CALB 9781. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):abstract 4012.
137. Walsh TN. The role of multimodality therapy in improving survival: A prospective randomized trial in predicting, defining and improving outcomes for esophageal carcinoma [MD thesis], U.o.D. Trinity college, Editor 1995: Dublin, Irlande.
138. Walsh TN, McDonnell CO, Mulligan ED, Kelly A, Noonan N, Keeling N and Hennessy TP. Multimodal therapy versus surgery alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: A prospective randomized trial. *Gastroenterology* 2000;118(4 Suppl 2):abstract A1008.
139. Wang C, Ding T and Chang L. [A randomized clinical study of preoperative chemotherapy for esophageal cancer carcinoma] (article en chinois). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2001;8(1):254-255.
140. Wang ZY. [Preoperative chemotherapy for esophageal carcinoma] (article en chinois). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1986;8(1):61-63.
141. Fukuda K, Sakakura C, Miyagawa K, Kuriu Y, Kin S, Nakase Y, Hagiwara A, Mitsufuji S, Okazaki Y, Hayashizaki Y and Yamagishi H. Differential gene expression profiles of radioresistant oesophageal cancer cell lines established by continuous fractionated irradiation. *Br J Cancer* 2004;91(8):1543-1550.
142. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A and Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(4 Suppl):305S-311S.
143. American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting. Manual for staging of cancer 1977. 1 ed1977, Chicago, Illinois: American Joint Committee.
144. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 2 ed1983, Chicago, Illinois: J.B. Lippincott Compagny.
145. American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of Cancer. 3 ed1988, Chicago, Illinois: J.B. Lippincott Compagny.
146. American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of cancer. . 4 ed1992, Chicago, Illinois: J.B. Lippincott Compagny.
147. American joint Committee on cancer. AJCC Cancer Staging manual. 5 ed1997, Chicago, Illinois: Lippincott-Raven.
148. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 6 ed2002, Chicago, Illinois: Springer.
149. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 7 ed2009, Chicago, Illinois: Springer.

ANNEXE I. Classification Siewert des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne

Stade Siewert	Localisation
Siewert de type 1	> 1 cm au-dessus du cardia (vers l'œsophage distal)
Siewert de type 2	À partir d'un 1 cm au-dessus du cardia, jusqu'à 2 cm en dessous du cardia
Siewert de type 3	> 2 cm en dessous du cardia (vers l'estomac proximal)

ANNEXE II. Stratégie de recherche bibliographique

# de la recherche	Détail de la recherche	Nombre de publications répertoriées
#1	("œsophageal cancer"(All Fields) OR "esophageal neoplasms"(MeSH Terms) OR ("esophageal"(All Fields) AND "neoplasms"(All Fields)) OR "esophageal neoplasms"(All Fields) OR ("esophageal"(All Fields) AND "cancer"(All Fields)) OR "esophageal cancer"(All Fields)) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("1985/01/01"(PDAT) : "3000"(PDAT)))	26 596
#2	("neoadjuvant therapy"(MeSH Terms) OR ("neoadjuvant"(All Fields) AND "therapy"(All Fields)) OR "neoadjuvant therapy"(All Fields)) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("1985/01/01"(PDAT) : "3000"(PDAT)))	13 188
#3	#1 AND #2	1 135
#4	("neoadjuvant therapy"(MeSH Terms) OR ("neoadjuvant"(All Fields) AND "therapy"(All Fields)) OR "neoadjuvant therapy"(All Fields) OR ("preoperative"(All Fields) AND "therapy"(All Fields)) OR "preoperative therapy"(All Fields)) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("1985/01/01"(PDAT) : "3000"(PDAT)))	39 384
#5	#1 and #4	1 815
#6	((("neoadjuvant therapy"(MeSH Terms) OR ("neoadjuvant"(All Fields) AND "therapy"(All Fields)) OR "neoadjuvant therapy"(All Fields) OR "neoadjuvant"(All Fields)) AND ("drug therapy"(Subheading) OR ("drug"(All Fields) AND "therapy"(All Fields)) OR "drug therapy"(All Fields) OR "chemotherapy"(All Fields) OR "drug therapy"(MeSH Terms) OR ("drug"(All Fields) AND "therapy"(All Fields)) OR "chemotherapy"(All Fields))) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("1985/01/01"(PDAT) : "3000"(PDAT)))	11 722
#7	#1 and #6	890
#8	((("neoadjuvant therapy"(MeSH Terms) OR ("neoadjuvant"(All Fields) AND "therapy"(All Fields)) OR "neoadjuvant therapy"(All Fields) OR "neoadjuvant"(All Fields)) AND ("radiotherapy"(Subheading) OR "radiotherapy"(All Fields) OR "radiotherapy"(MeSH Terms))) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("1985/01/01"(PDAT) : "3000"(PDAT)))	5 365
#9	#1 and #8	595
#10	((("neoadjuvant therapy"(MeSH Terms) OR ("neoadjuvant"(All Fields) AND "therapy"(All Fields)) OR "neoadjuvant therapy"(All Fields) OR "neoadjuvant"(All Fields)) AND chemoradiotherapy(All Fields)) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("1985/01/01"(PDAT) : "3000"(PDAT)))	1 336
#11	#1 and #10	341
#12	#3 and #5 and #7 and #9 and #11	240
#13	#3 or #5 or #7 or #9 or #11	1 895

ANNEXE III. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations (traduits de l'ASCO¹⁴)

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) avec un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée)
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire avec un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance)
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques ou essais cas-témoins appariés
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels les essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi que les études de cas
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes
C	Preuves de types II, III ou IV, mais observations non concordantes
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique

¹⁴ Adapté de Cook et coll. [142].

ANNEXE IV. Classification TNM actives entre 1980 et 2012 pour le cancer de l'œsophage

	TNM 1 (1977) [143]	TNM 2 (1983) [144]	TNM 3 (1988) [145]	TNM 4 (1992) [146]	TNM 5 (1997) [147]	TNM 6 (2002)	TNM 7 (2009) [149]	
							Carcinome épidermoïde ou histologie mixte	Adénocarcinome
Stade 0	----	TIS N0 M0	Tis N0 M0	Tis N0 M0	Tis N0 M0	Tis N0 M0	Tis N0 M0	Tis N0 M0
Stade 1	Tis N0 M0	T1 N0 M0	T1 N0 M0	T1 N0 M0	T1 N0 M0	T1 N0 M0	----	----
	T1 N0 M0							
	T1 Nx M0							
Stade IA	----	----	----	----	----	----	T1 N0 M0	T1 N0 M0, g. 1-2
Stade IB	----	----	----	----	----	----	T1 N0 M0	T1 N0 M0 g.3
	----	----	----	----	----	----	T2-3 N0 M0 ²	T2 N0 M0 g. 1-2
Stade II	T1 N1-2 M0	T1 N1-2 M0	----	----	----	----	----	----
	T2 Nx-2 M0	T2 N0-2 M0						
Stade IIA	----	----	T2-3 N0 M0	T2-3 N0 M0	T2-3 N0 M0	T2-3 N0 M0	T2-3 N0 M0 ³	T2 N0 M0 g.3
Stade IIB	----	----	T1-2 N1 M0	T1-2 N1 M0	T1-2 N1 M0	T1-2 N1 M0	T2-3 N0 M0 ⁴	T3 N0 M0
	----	----	----	----	----	----	T1-2 N1 M0	T1-2 N1 M0
Stade III	T3 N1-3 M1	T3 N0-3 M0	T3 N1 M0	T3 N1 M0	T3 N1 M0	T3 N1 M0	----	----
		T0-3 N3 M0	T4 N0-1 M0	T4 N0-1 M0	T4 N0-1 M0	T4 N0-1 M0		
Stade IIIA	----	----	----	----	----	----	T1-2 N2 M0	T1-2 N2 M0
							T3 N1 M0	T3 N1 M0
							T4a N0 M0	T4a N0 M0
Stade IIIB	----	----	----	----	----	----	T3 N2 M0	T3 N2 M0
Stade IIIC	----	----	----	----	----	----	T4a N1-2 M0	T4a N1-2 M0
							T4b N0-2 M0	T4b N0-2 M0
							T1-4 N3 M0	T1-4 N3 M0
Stade IV	----	T0-3 N0-3 M1	T0-4 N0-3 M1	T0-4 N0-1 M1	T0-4 N0-1 M1	T0-4 N0-1 M1	T1-4 N0-3 M1	T1-4 N0-3 M1
Stade IVA	----	----	----	----	T0-4 N0-1 M1a ¹	T0-4 N0-1 M1a ¹	----	----
Stade IVB	----	----	----	----	T0-4 N0-1 M1b ¹	T0-4 N0-1 M1b ¹	----	----

¹ Dans les 5^e et 6^e versions, le stade M1a réfère soit à la présence de métastases à distance dans les ganglions cœliaques pour les patients atteint d'un cancer de l'œsophage distal, soit à la présence de métastases à distance dans les ganglions cervicaux pour les patients atteint d'un cancer de l'œsophage cervical. Le stade M1b réfère à la présence de métastases à distance localisées à d'autres endroits dans le corps.

² Pour les tumeurs de l'œsophage distal seulement.

³ Pour les tumeurs de l'œsophage cervical ou thoracique seulement de grade 1 ou moins ou de l'œsophage distal de grade 2 ou 3.

⁴ Pour les tumeurs de l'œsophage cervical ou thoracique de grade 2 ou 3 seulement.

ANNEXE V. Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.