

Les traitements modernes du cancer de l'oesophage

Pr Laurent Bedenne - CHU Dijon

NOTIONS DE BASE SUR LE TRAITEMENT DES CANCERS DE L'OESOPHAGE EN 2001 (d'après "Les recommandations de la FFCD 2001")

Les indications thérapeutiques sont les mêmes pour les cancers épidermoïdes et glandulaires malgré leurs différences histologique et physiopathologique. Les cancers intra-thoraciques et cervicaux peuvent être traités selon les mêmes stratégies même si les essais excluent généralement les cancers cervicaux.

La détermination du stade pré-thérapeutique par échocendoscopie (usTNM) est indispensable à la décision thérapeutique chez les patients non métastatiques opérables, si la tumeur est franchissable. La recherche d'un cancer ORL ou trachéo-bronchique synchrone est nécessaire en cas de cancer épidermoïde, mais inutile dans les adénocarcinomes. L'examen trachéo-bronchique est systématique dans les cancers des 1/3 supérieur et moyen ($> T_1$) quelle que soit l'histologie, à la recherche d'un envahissement de l'arbre aérien.

La technique chirurgicale standard est l'oesophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire (médiastinal et coronaire stomacal), et plastie gastrique. L'utilité du curage cervical n'est pas formellement démontrée. L'examen d'au moins 6 ganglions médiastinaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire (UICC 1997). Lors de la Conférence de Consensus de Munich (1994) la présence d'au moins 15 ganglions dans le curage était souhaitée (3,4).

L'utilité des traitements adjuvants ou néo-adjuvants n'est pas prouvée (essais positifs critiquables ou contradictoires)(7,8). La mortalité opératoire est augmentée avec la radiochimiothérapie néo-adjuvante. Sa prescription est licite dans le cadre d'essais prospectifs seulement. Parallèlement à l'essai FFCD-EORTC-Gercor 9901, l'AURC mène une étude de radiochimiothérapie contre chirurgie seule (actuellement 100 malades inclus).

Hors essai, les petits cancers (us T_1 - T_2) opérables peuvent être opérés sans autre traitement. L'option non chirurgicale (radio-chimiothérapie) est possible (27% de survie à 5 ans dans la série de Herskovic avec une radiothérapie délivrée selon un mode étalé. Pour les tumeurs T_3 , on attend les résultats de deux essais comparant la chirurgie et la radio-chimiothérapie (FFCD 9102 et essai allemand). Pour les cancers in situ et muqueux il existe des traitements physiques locaux (photothérapie, curiethérapie, exérèse endoscopique).

Les cancers non opérables doivent recevoir une association de radio-chimiothérapie concomitante, si possible dans le cadre d'essais. L'association de radiothérapie et de chimiothérapie est supérieure à la radiothérapie seule. La radiothérapie étalée, plus efficace, doit être préférée à la radiothérapie en split course (essai FNCLCC-FFCD 9305)(5). Il faut limiter la dose de radiothérapie à 50 Gy, car la dose de 65 Gy n'est pas supérieure (6).

Quoi de neuf sur ce sujet en 2000-2001 ?

L'épidémiologie :

Avec 4823 cas en 1995, c'est le 3^e cancer digestif par ordre de fréquence. L'incidence diminue depuis 1985 dans les régions où elle était forte (Basse-Normandie), en revanche elle est stable en Côte d'Or, où sa fréquence est représentative de la moyenne nationale. Avec 15 ans de retard sur les Etats-Unis, l'incidence des adénocarcinomes augmente. Leur proportion est passée en Côte d'Or de 4% (1976-85) à 16% (1986-97). En 1992 aux USA, c'était environ 40%. Cela peut s'expliquer par le développement de l'obésité, avec pour corollaire RGO et endobrachyoesophage : l'OR était de 7,6 chez les individus ayant un BMI dans le quartile supérieur par rapport au quartile inférieur, dans une étude cas-témoin réalisée en Suède (Lagergren et al. Ann Intern Med 1999 ; 13 : 883-90).

Alors que la proportion de cancers localisés à la paroi (8%) ou envahissant l'adventice (9%) reste faible, on a assisté à une importante augmentation du pourcentage d'exérèse à visée curative, passé de 11% (1976-85) à 28% (1986-97) et même à 41% pour les patients de moins de 60 ans. Parallèlement, la mortalité opératoire a diminué de plus de moitié en Côte d'Or : 19% (76-80), 18% (81-86), 13% (87-92) et 8% (93-98).

En France, l'alcool et le tabac sont les principaux facteurs de risque. Le risque associé au tabac est plus lié à la durée de consommation qu'à la quantité consommée. En revanche pour l'alcool c'est la consommation récente qui est la plus importante, suggérant un rôle dans la promotion du cancer. Les alcools chauds (café-calvados) et les apéritifs anisés seraient plus dangereux que les autres alcools (Benhamiche-Bouvier et al. in Encycl Med Chir, Gastro-entérologie 9-000-C-16, 2001, 7p).

Le PET-scan :

Sa place dans le bilan pré-thérapeutique est indiscutable. Dans la série de 74 patients rapportée par Flamen, l'utilité du PET-scan résidait surtout dans sa meilleure précision diagnostique pour la détection des métastases (82% contre 64% pour l'association scanner-EES), ce qui est important pour le traitement. Le PET-scan a ainsi « upstagé » 15% des malades de M0 à M1 (20% dans l'étude de Downey et al. Cf § suivant) et en a « downstagé » 7% de M1 à M0. En cas de discordance, le PET-scan avait raison 9 fois sur 10. Les 4 faux-positifs (10%) concernaient deux nodules pulmonaires (1 granulome et 1 d'origine inconnue), et 2 adénopathies inflammatoires, médiastinale et splénique ; il s'agissait aussi de faux-positifs avec scanner-EES. La sensibilité du PET-scan pour la détection des ADP régionales était la même que celle du couple scanner-EES (43% et 46%) mais sa spécificité était supérieure (98% contre 90%).

La conclusion des auteurs semble raisonnable :

- 1) le PET-scan doit être réalisé lorsque scanner et EES ont conclu à une tumeur localement évoluée et qu'une résection est envisagée.
- 2) Il faut essayer de confirmer la nature métastatique des localisations repérées par le PET-scan seul voire en cas de doute se tourner vers un traitement non chirurgical (Flamen et al. J Clin Oncol 2000; 18: 3202-10 et l'éditorial de Lightdale J Clin Oncol 2000; 18: 3199-201).

La ponction sous écho des ADP sus-claviculaires garde tout son intérêt dans ce cadre (Bonvalot et al. Eur J Cancer 1996; 32A: 893-5).

Le PET-scan permettrait d'évaluer précocement (dès J14) la réponse à la chimiothérapie, avec un seuil fixé à -35% de captation du 18FDG-glucose (Weber et al. J Clin Oncol 2001; 19: 3058-65). Dans cette étude il s'agissait d'ADK du cardia. Une autre équipe a étudié la réponse métabolique 3 semaines après RT-5FU continu pré-opératoire pour cancer épidermoïde et fixé le seuil à -52% (Brucher et al. Ann Surg 2001; 233: 300-9). Downey et al. conseillent un seuil de -65% : Se 100% Sp 70% pour détecter un « effet significatif » du traitement pré-opératoire

(Proc ASCO 2001;20:127a). Enfin l'équipe de Louvain suggère qu'avec 80% de différence de captation du FDG-glucose entre le PET-scan initial et 1 mois post-RTCT, l'exactitude dans l'évaluation des bonnes et des mauvaises réponses chez 38 patients atteints de tumeurs T3-4 atteint 78%. La survie médiane des répondeurs au PET-scan comparés aux non répondeurs était de 16,3 contre 6,4 mois. Le PET-scan ne prédit cependant pas bien les RC histologiques : Se 67%, VPP 50%(Flamen et al. Proc ASCO 2001;20:127a)

En attendant le PET-scan, une équipe japonaise propose des critères clinico-endoscopiques simples suggérant fortement une RC : 1) examen de tout l'oesophage, 2) disparition de la tumeur, 3) disparition de l'ulcération, 4) pas de cellule cancéreuse dans les biopsies. La présence d'une érosion, d'un granulome, d'une cicatrice ou d'une zone iodo-négative n'empêche pas le diagnostic de RC. Ces critères ont été appliqués à 138 patients traités par RT-CT (Ohtsu et al. JCO 1999) : 80 (58%) ont été classés en RC, pour 71 d'entre eux (89%) dans les 6 mois suivant le début du traitement. Leur survie à 3 ans était de 60% contre 3% en l'absence de RC. Cependant 21% des patients avec ce type de RC ont rechuté localement, dont 88% dans l'année (Tahara et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 160a).

L'échoendoscopie :

Grand progrès des dernières années, elle est incontournable par sa précision diagnostique de 83% pour l'infiltration pariétale (chiffre optimal car dans l'étude de Flamen [JCO 2000] où il n'y avait pas de T4, elle n'était que de 64%, avec 19% de sur et 17% de sous-stadification) et 67% pour la détection d'adénopathies péri-oesophagiennes (Shinkai et al. Gut 2000;47:120-5). Les mini-sondes permettent une précision diagnostique de 87% (paroi) et 80% (ganglions) lorsque la sténose est trop importante pour l'EES classique (Menzel et al. Endoscopy 1999;31:291-7). Gare aux petits ganglions : 50% des ganglions positifs ont moins de 10 mm de diamètre, et le caractère sphérique n'est pas discriminant à cette taille (Funai et al. Br J Surg 2000;87:1234-9). Il faut ponctionner les ganglions en cas de doute si l'on veut être précis : dans les tumeurs T3, le taux de ganglions + est de 70% (Greenwald et al. Proc ASCO 2001;20:159a). Une telle précision est de mise seulement dans les essais thérapeutiques, car le stade déterminé par l'EES ne prédit pas la réponse aux traitements chimio ou radiochimiothérapeutiques ; cela ne choque pas le bon sens, encore fallait-il le prouver (Mallery et al. J Cancer 1999;86:764-9).

La laparo/thoracoscopie :

Cette méthode invasive de staging pré-thérapeutique a été évaluée prospectivement par le CALGB chez 113 patients après bilan par scanner, IRM et EES. On a ainsi mis en évidence 90% de N+ et 30% de M+ supplémentaires, au prix de 3h30 d'intervention (my) et 3jours d'hospitalisation (my), sans mortalité induite. Il n'y avait pas de faux positif et encore 30% de faux négatifs... Comme disent les auteurs, cette méthode doit trouver sa place dans l'algorithme du bilan, notamment vis à vis du PET-scan (Krasna et al. Ann Thorac Surg 2001;71:1073-9).

La chirurgie :

La marge latérale de résection semble avoir un rôle pronostique indépendant, lorsque l'envahissement ganglionnaire n'est pas trop important : rr 2,08 si elle est inférieure à 1 mm ; survie médiane 21 contre 39 mois ; à 3 ans, 34% contre 55%, pour le groupe entier (135 pts). Dans le sous-groupe ayant un pourcentage de ganglions envahis < 25%, le taux de survie à 3 ans atteignait 78% avec une marge >1 mm contre 44% avec une marge < 1mm. Lorsque plus de 25% des ganglions étaient envahis, la survie était identique (28% à 3 ans), quelle que soit la marge de résection. Les auteurs concluent à la nécessité d'une exérèse en bloc, et suggèrent qu'un traitement néo-adjuvant pourrait favoriser l'obtention d'une marge adéquate. L'étude se poursuit (Dexter et al. Gut 2001 ; 48 : 667-70).

L'histoire naturelle des cancers des tiers inférieur et moyen avec résection R0 et curage 2 étages est bien décrite dans une série de 176 patients (1990-1999), composée de 2/3

d'adénocarcinomes, avec 20% de tumeurs T0-1. La mortalité opératoire était de 4% et le taux de survie à 5 ans de 31%. Quarante huit pour cent des patients ont développé une récurrence, après un délai médian de 12 mois ; identique pour tous les types de récurrence : métastatique dans 18%, locale dans 20%, régionale (ganglions cervicaux) dans 6% des cas et multiple dans 4% des cas. La survie médiane après récurrence était de 2,4 mois, peu différente en cas de métastases (1,8 m) ou de récurrence locale (2,7 m) ; en revanche les récurrences cervicales avaient une survie médiane plus longue (10,5 m). Les ADK et les épidermoïdes évoluaient de la même façon. Conclusions des auteurs : 1) environ la moitié des malades opérés à visée curative vont récidiver dans l'année qui suit et mourir très vite ; il faudrait les identifier et leur proposer un traitement néo-adjuvant efficace ou un traitement non chirurgical. 2) un curage 3 étages ne paraît pas devoir apporter un bénéfice important en regard de la morbidité qu'il induit (Dresner et al. Br J Surg 2000 ; 87 : 1426-33).

Les adénocarcinomes et les cancers épidermoïdes se ressemblent beaucoup dans leur comportement malgré leur différence histologique. Les patients n'ont cependant pas les mêmes facteurs de risque opératoire, d'après une étude sur 325 cas provenant de l'équipe de Siewert. Les deux boivent et fument trop, mais les épidermoïdes plus que les ADK. En conséquence les fonctions hépatiques et pulmonaires sont plus altérées en cas d'épidermoïde, alors que les fonctions rénale et cardio-vasculaire sont touchées en cas d'adénocarcinome. Les deux perdent du poids de façon équivalente (7%) mais en cas de cancer épidermoïde les patients sont au départ plus maigres et viennent d'un milieu socio-économique plus défavorisé (« cols bleus »). Sur l'ensemble de la série, établie entre 1989 et 1994, la mortalité à 30 jours s'élevait à 14% (épidermoïdes) contre 4% (ADK), bien que ces derniers eussent 8 ans de plus d'âge médian (Bollschweiler et al. Br J Surg 2000 ; 87 : 1106-110).

Le nombre annuel de résections est un facteur pronostique pour la mortalité hospitalière dans une étude faite à partir du registre national des Pays-Bas : 12% dans les petits centres (1-10/an) contre 5% dans les grands centres (> 50/an) (van Lanschot et al. Cancer 2001 ; 91 : 1574-8).

La méta-analyse des essais randomisés de chimiothérapie adjuvante réalisée par la Cochrane Collaboration ne révèle aucun bénéfice (Cochrane Database Syst Rev 2001 ; 1 : CD001556), mais ne tient pas compte de l'essai MRC OE 02 (802 pts), qui est positif. Dans le bras ayant reçu 2 cures de 5FU-cisplatine avant la chirurgie (comparé à la chirurgie seule), la survie à 2 ans était de 43% contre 34% , la survie médiane de 17,2 contre 13,3 mois. Point important, la mortalité et la morbidité post-opératoires étaient identiques, respectivement 10%/11% et 40%/41% (Clark et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 126a). On attend la publication complète avec impatience, et cette chimiothérapie néo-adjuvante a fait son entrée dans les recommandations hors essai de la FFCD 2001 ; le mieux étant bien sûr d'inclure les patients dans l'essai FFCD 9901 (RT-CT pré-opératoire contre chirurgie seule).

D'autres chimiothérapies ont été essayées en phase II, en adjuvant ou néo-adjuvant : CPT11-CDDP avant RT-CT (5FUc-paclitaxel) pré-opératoire (Ajani et al. Proc ASCO 2001;20:131a), Paclitaxel-CDDP-5FU pré et post-opératoire (Luketich et al. Proc ASCO 2001;20:161a). Elles ne paraissent pas révolutionner la thérapeutique.

L'essai d'Urba est négatif. Il avait randomisé 100 patients entre radiochimiothérapie pré-opératoire (5FU-cisplatine-vinblastine et 45 Gy hyperfractionné 1,5 Gyx2/j) contre chirurgie seule, avec la (trop) ambitieuse hypothèse de faire passer la survie médiane de 1 à 2,2 ans. En fait la survie médiane était de 16,9 mois dans le bras expérimental et de 17,6 mois dans le bras témoin. Bien que la survie spécifique à 3 ans fût de 30% contre 16% (NS) et que l'analyse multivariée révélât un risque relatif de décès de 0,69 dans le bras RT-CT (NS), la puissance était trop faible. En outre, si la mortalité opératoire n'était pas augmentée dans cette étude, le bras RT-CT était très toxique, entraînant une neutropénie fébrile chez 39% des patients et imposant une nutrition entérale pour oesophagite chez 63% (Urba et al. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 305-13).

L'association 5FU-CDDP-RT pré-opératoire est encore étudiée. Un schéma proche de celui utilisé à la FFCD dans les pancréas et voies biliaires a été testé en phase II chez 42 patients (72% d'ADK) : RT 44 Gy en 22 fractions, 5FU 225 mg/m² continu de J1 à J30, CDDP 20 mg/m² continu de J1 à J5 et J26 à J30. Après résection R0, 3 cycles de paclitaxel (135 mg/m² J1) et CDDP (75 mg/m²) / 21 jours étaient prévus. Quarante vingt six pour cent des patients ont reçu 80% de la dose de CT pré-opératoire, avec comme toxicités grade 3-4 : neutropénie fébrile 7%, oesophagite 24%, vomissements 16%. Quarante vingt deux pour cent des patients ont eu une résection R0, la mortalité opératoire était de 3%. Seulement 43% des patients ont reçu intégralement la CT post-opératoire ; toxicité : neutropénies fébriles 8%, asthénie grade 3, 32% et hypotension orthostatique grade 3, 11%. Le taux de stérilisation tumorale n'avait rien d'exceptionnel (26%), mais la survie apparaît bonne : 62% à 2 ans (la survie médiane n'était pas atteinte après un suivi médian de 30 mois). La survie à 2 ans était de 91% en cas de RC histologique et 51% dans les autres cas. Sur les 14 décès par cancer, 1 était du à une récurrence loco-régionale, les 13 autres à des métastases. La conclusion des auteurs est mitigée : ce schéma de RT-CT pré-opératoire a été relativement bien supporté, l'efficacité immédiate pas augmentée, la CT post-opératoire a été mal supportée et les métastases fréquentes. Le taux de survie est toujours à considérer avec prudence dans un essai de phase II, bien que la population semble représentative des cancers oesophagiens tout-venants (62% de stades III et IV). N'oublions pas l'essai précédent de Forastiere : 39 mois de survie médiane en phase II et 17 mois en phase III, cf § précédent (Heath et al. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 868-76).

Les traitements non chirurgicaux :

Un essai randomisé de l'EORTC, présenté à l'ASCO 1994 et enfin publié, est le troisième à conclure à la supériorité de la RT-CT sur la RT seule dans les cancers épidermoïdes inopérables. Il s'agissait d'une comparaison entre une RT délivrant 40 Gy en split-course (équivalent de 60 Gy en étalé) et la même RT associée à du CDDP administré 3 jours avant chaque séquence puis 6 fois seul. L'étude manque de puissance (221 patients), et la RT en split-course n'a plus la cote, mais en analyse multivariée, la RT-CT était supérieure à la RT en termes de survie globale (HR 0,76) et de survie sans progression (HR 0,73). Ce traitement était bien toléré : dans le bras combiné, 3% de toxicité rénale et d'oesophagites grade 3 et 12% de vomissements de grade 3. Une perte de poids >10% était un facteur pronostique indépendant de mauvais pronostic, à côté du stade tumoral (Wobbles et al. Eur J Cancer 2001 ; 37 : 470-7).

D'après la « Pattern of Care Study (PCS) » 1992-94, sondage national fait aux USA parmi l'ensemble des patients ayant reçu une radiothérapie, la RT-CT s'est vite répandue après la publication d'Herskovic (50% de RT-CT pendant la période étudiée), et les résultats à l'échelle nationale sont identiques à ceux de l'essai : 39% de survie à 2ans contre 21% avec la RT seule (Herskovic 38% vs 10%). L'enquête a porté aussi sur la RT-CT pré-opératoire comparée à RT-CT seule : à 2 ans, survie 48% contre 35% (NS), et taux de récurrence loco-régionale 36% contre 38% (NS). Les auteurs terminent par un plaidoyer pour que les pratiques soient basées sur de bons essais contrôlés et non sur le désir de « tout faire » au risque de mal faire. Les membres de la FFCD ne contrediront pas (Coia et al. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 455-62).

Deux essais randomisés de radiochimiothérapie contre radiochimiothérapie suivie de chirurgie dans les cancers de l'oesophage T3 N0-N1 sont en cours en Europe. Ils visent à démontrer l'équivalence de ces deux stratégies thérapeutiques dans les cancers localement évolués. Ils sont différents : dans l'essai FFCD 9102 seuls les patients répondeurs à deux cycles de radiochimiothérapie étaient randomisés entre chirurgie et radiochimiothérapie ; dans l'étude allemande, les patients répondeurs ou stables restent dans le bras radiochimiothérapie. D'autre part, l'étude allemande utilise une chimiothérapie par 5FU-Acide folinique-Etoposide-Cisplatine (FLEP) alors que l'étude de la FFCD utilise le 5FU-Cisplatine. Dans les études de phase II, qui testaient ces traitements en pré-opératoire, la mortalité opératoire était de 15 % avec le FLEP (Stahl et al. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 829-37) et de 9 % avec le 5FU-CDDP (Bedenne et al. Gastroenterol Clin Biol 1998 ; 22 : 273-81), les taux de stérilisation étaient respectivement de 18 % (16/90) et 20 % (19/96).

L'essai allemand poursuit ses inclusions (154/200 en septembre 2000). Quarante vingt onze pour cent des patients dans le bras RT-CT ont suivi le traitement alloué contre 61% dans le bras avec chirurgie, où les refus d'intervention étaient nombreux. Parmi les opérés, 33% étaient en RC histologique. La mortalité hospitalière était de 10% dans le bras avec chirurgie, contre 4% (Stahl et al; Proc ASCO 2001 ; 20 : 163a).

L'essai FFCD 9102 a fait l'objet d'une analyse intermédiaire en novembre 2000 sur 201 patients randomisés. Les résultats ont été soumis au Comité Indépendant de Revue des Données : le calcul du nombre de sujets nécessaire pour rejeter l'équivalence entre RT-CT-Chirurgie et RT-CT aboutissait au chiffre de 940 patients, l'arrêt de l'essai a donc été conseillé. La date de point a été fixée au 1/6/01 pour les 259 patients randomisés. Les résultats seront connus au printemps 2002.

Pour mémoire, les 4 essais comparatifs non randomisés concluent à l'équivalence de la RT-CT et de la chirurgie précédée de RT-CT (Algan et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 ; 32 : 753-61 ; Denham et al. Radiother Oncol 1996 ; 40 : 31-43 ; Smith et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 42 : 2269-76) ou non (Hironaka et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 159a).

Enfin, une étude de phase II de RT-CT (RT 60 Gy en 2 séquences de 30 Gy en 15 fr, séparées de 2 semaines, associée à du 5FU continu et du CDDP pendant les 2 premières semaines) a été faite au Japon chez 54 malades atteints de cancers très avancés, T4 (36) ou M1 LYM (18), avec un état général OMS 0-1. Le taux de réponses était de 87%, dont 33% de RC cliniques (T4 M0 19% ; T4 M1 LYM 33% ; T2-3 M1 LYM 50%). La toxicité grade 3 était importante, en rapport avec un champ d'irradiation étendu : leucopénie 24% , anémie 28%, thrombopénie 17%, mucites 19%, vomissements 6%. Il y eut 4 décès (7%) dus au traitement (1 fistule bronchique, 1 fistule aortique, 1 pneumonie, 1 sepsis). Fait notable, 2 fistules médiastinales et 1 fistule bronchique (3 sur 5 fistules) se sont fermées avec la poursuite du traitement, aboutissant à une RC. La survie médiane était de 9 mois et la survie à 3 ans de 23% (T4 14%, non T4 38% ; NS). La survie médiane sans progression était de 6 mois (si RP 5 mois, si RC > 36 mois ; $p < 0,001$). De tels résultats n'ont jamais été observés en occident, mais les séries ne sont pas comparables, car elles incluent des patients avec métastases viscérales. Cette étude encourage à ne pas baisser les bras chez des malades atteints de cancers très avancés dont l'état général est conservé et pose le problème de la poursuite du traitement en cas de fistule (Ohtsu et al. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 2915-21).

La radiochimiothérapie (où : peut-on sortir du 5FU-CDDP-RT ?) :

Les taxanes sont très étudiés, en phase I ou II : la substitution du 5FU ou du cisplatine par le paclitaxel est bien supportée mais ne paraît pas avoir d'avantage en terme de réponse complète histologique par rapport au schéma classique (Urba et al. Proc ASCO 2000 ; 19 : 248a ; Safran et al. Cancer Invest 2001 ; 19 : 1-7 ; Schnirer et al. Am J Clin Oncol 2001 ; 24 : 91-5). La seule étude comparative est rétrospective appariée, avec les limitations de cette méthode : pas de bénéfice en pré-opératoire du paclitaxel-cisplatine-RT par rapport au 5FU-cisplatine-RT en termes de réponse complète, de survie médiane et de toxicité (Adelstein et al. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 2032-39). Le taxotère-RT, précédé de 3 cures de taxotère-CDDP, a permis d'obtenir 58% de réponses dans un essai de phase II, avec 14 RC histologiques chez 32 opérés (44%), au prix de 19% de mortalité opératoire. L'essai se poursuit (Mauer et al. Proc ASCO 2000 ; 19 : 246a).

Lorsque le paclitaxel est ajouté au 5FU-CDDP-RT, les essais de phase II montrent un taux de RC histologiques autour de 40% (habituellement 20-30% avec 5FU-CDDP-RT). La toxicité est aggravée avec les schémas actuels : oesophagites grade IV dans 35-60%, hospitalisations fréquentes (Meluch et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 160a ; Lynch et al. Proc ASCO 1997 . 16 : 261a). En phase II l'association séquentielle de docetaxel-5FU -CDDP et RT hyperfractionnée donne des résultats voisins (Roth et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 161a).

Le CPT11-RT, avec ou sans cisplatine, est étudié en phase I (Komaki et al. Oncology 2000 ; 14 : S34-7 ; Anderson et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 158a). Enfin, l'association 5FU continu-

oxaliplatine-RT a été essayée en phase II : 80% de biopsies négatives après traitement, sans autre précision (Khushalani et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 152a). Je n'ai pas trouvé d'essai combinant gemcitabine et RT dans le cancer de l'oesophage. Cette association est testée en phase I dans les cancers ORL, avec une grande efficacité mais un taux de mucites graves élevé aux doses initialement utilisées de 300 et 150 mg/m²/semaine (Eisbruch et al. Proc ASCO 1998 ; 17 : A 1563).

On n'est malheureusement pas près de savoir si la curiethérapie endo-oesophagienne à haut débit de dose (HDD) améliore le contrôle local après RT-CT, car l'essai SFRO-FFCD 9702 qui posait cette question a été fermé faute d'inclusions. Une série de 100 malades traités par RT-CT puis curiethérapie HDD a permis d'obtenir 80% de contrôle local, au prix de 6% de sténoses sévères et 3% de fistules bronchiques, corrélées à la longueur de la zone exposée à l'irridium (Chapet et al. Proc ASCO 2000 ; 19 : 264a).

La chimiothérapie (où : peut-on sortir du 5FU-cisplatine ?) :

Le traitement par 5FU-CDDP mensuel, ou son dérivé LV5FU2-CDDP bi-mensuel est la référence en matière de chimiothérapie palliative, entraînant un taux de réponse respectivement de 35% et 66% et une survie médiane de 8 et 11 mois (Bleiberg et al. Eur J Cancer 1997 ; 33 : 1216-20 ; Mitry et al. Gastroenterol Clin Biol 2000 ; 24 : A177).

Ce traitement est inutilisable lorsque les patients présentent des métastases ou une récurrence loco-régionale après RT-CT à base de 5FU-CDDP. Les chimiothérapies sans cisplatine récemment testées sont :

La navelbine, testée en phase II, avec 20% de réponses en première ligne sans toxicité grave et une survie médiane de 6 mois (Conroy et al. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 164-70).

Paclitaxel-bryostatine (inhibiteur des protéines-kinases C et de CDK 2), en phase II, a entraîné 57% de réponses (sur 9 patients), contre 17% avec paclitaxel seul. Les toxicités limitantes étaient l'asthénie (paclitaxel) et les myalgies (bryostatine) (Ilson et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 159a).

Le Folfox 4 (LV5FU2-oxaliplatine 85 mg/m²) en phase II, avec 53% de réponses (sur 22 patients), et les toxicités habituelles de ce schéma (Mauer et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 163a).

Mitomycine C- CPT11 (CPT11 140 mg/m² J1 et J15 ; MMC 7 mg/m² J1 ; tous les 28 J) en phase II avec 65% de réponses (sur 12 patients), sans toxicité de grade 4 (Gold et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 162a).

Le FU-fol-Gemcitabine hebdomadaire 3 semaines sur 4, en phase II avec 47% de réponses (sur 22 patients), sans toxicité de grade 4 (Pipp et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 158a).

Le Docétaxel, testé en 2^e ligne après échec du 5FU-CDDP. A la dose de 100 mg/m² tous les 21 jours il a entraîné 28% de réponses (sur 31 patients), mais s'est révélé très toxique, avec 2 décès, 52% de neutropénies grade 4 et 39% de neutropénies fébriles (Metges et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 160a).

L'association CPT11-docétaxel (dose recommandée 160/65 mg/m²/ 3 semaines) a été testée en phase I (Adjei et al. J Clin Oncol 2000 ; &_ : 1116-23), de même que paclitaxel-carboplatine-UFT/LV (Stephens et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 163a).

D'autres associations contenant du cisplatine visent à renforcer le traitement initial des patients métastatiques d'emblée ou à servir de traitement néo-adjuvant. C'est le cas de CPT11-CDDP hebdomadaire 4 semaines /6, dont un essai de phase II sur 35 patients métastatiques (65% ADK) a été publié. Le taux de réponses était de 57% (dont 6% de RC), la durée médiane des réponses de 4,2 mois et la survie médiane de 14,6 mois. La dysphagie était améliorée chez 20% et abolie chez 70% des 20 malades dysphagiques, après 1 cycle

(médiane), pour une durée médiane de 5,6 mois en cas de disparition mais seulement 1,1 mois en cas d'amélioration. La qualité de vie, mesurée par 2 échelles (FACT-G et EORTC QLO C30), était améliorée chez tous les patients. La toxicité était peu importante ; grade 3 : diarrhée 11%, nausées 6%, alopecie 14% ; grade 4 : neutropénie 9% ; 11% des patients ont été hospitalisés pour neutropénie fébrile ; pas de décès du au traitement. Un nombre médian de 4 cycles a été administré. Cette association sera testée en phase III (Ilson et al. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 3270-75).

L'association paclitaxel-5FU-CDDP a fait l'objet d'un essai de phase II sur 61 patients : le taux de réponses était de 48%, dont 12% de RC, plus fréquentes dans les cancers épidermoïdes (20%) que dans les adénocarcinomes (3%). La survie médiane était de 10,8 mois. La toxicité était sévère ; grades 3 et 4 : asthénie 35%, stomatite 24%, neurologique (gr 3) 18%, N/Vomissements 17%, diarrhée 14%, neutropénie fébrile 18%. Au total 48% des patients ont du être hospitalisés pour toxicité et 46% ont eu des réductions de doses. Ce type de schéma n'est pas mûr pour être testé en phase III (Ilson et al. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 1826-34).

L'association navelbine-CDDP a fait l'objet d'un essai de phase II à l'EORTC (publication en cours). Le FLEP (5FU-LV-étoposide-CDDP), utilisé dans l'essai allemand de RT-CT contre RT-CT-chirurgie, a entraîné 42% de réponses, et une survie médiane de 6 mois chez des patients métastatiques (Stahl et al. Eur J Cancer 1994 ; 30A : 325-8), et l'ECF (épirubicine-5FU-CDDP), un des traitements de référence dans le cancer gastrique métastatique, a entraîné 50% de réponses et une survie médiane de 8 mois chez 14 patients métastatiques (Andreyev et al. Eur J Cancer 1995 ; 31A : 2209-14).

Autres essais, publiés sous forme de résumés : Mitomycine-CPT11-CDDP, avec 50% de réponses sur 31 patients en phase II. Toxicité grades 3-4 : malaises 18%, infections 9%, néphrotoxicité 3%, diarrhée 5% ; 1 décès toxique (Slater et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 162a). Gemcitabine-CDDP, testé en phase II sur 62 patients métastatiques, avec une survie médiane de 7,2 mois (le taux de réponse n'est pas indiqué). Toxicités grades 3-4 : nausées/vomissements 26%, neutropénie 26% ; 3 décès toxiques (5%) (Chansky et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 161a).

Les idées foisonnent, mais aucun schéma nouveau ne s'est encore imposé pour remplacer le LV5FU2-CDDP. La FFCD va tester en phase II l'association LV5FU2-CPT11, qui a démontré une bonne efficacité et une faible toxicité dans les cancers colorectaux, et fait actuellement l'objet d'un essai de phase II randomisé dans le cancer gastrique métastatique (FFCD 9803 ; coordonnateur O Bouché).

Les traitements palliatifs de la dysphagie:

La supériorité des prothèses métalliques sur les prothèses plastiques avait été établie en 1993 par un essai randomisé rassemblant 42 patients (Knyrim et al. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1302-7) et confirmée par deux autres études randomisées (DePalma et al. Gastrointest Endosc 1996 ; 43 : 478-82 ; Siersma et al; Gastrointest Endosc 1998 ; 47 : 113-20).

Un essai randomisé portant sur 39 patients suggère que les prothèses métalliques expansives sont préférables à l'association laser-RT : moins de resténose (22% contre 43%), pas de décès du à la procédure (contre 2), moins de journées d'hospitalisation (12 contre 30), coût plus faible (Konigsrainer et al. Hepatogastroenterology 2000 ; 47 : 724-7). Un autre essai randomisé (47 patients) conclut à l'équivalence du laser YAG et des injections intratumorales d'alcool à 98% pour le traitement palliatif des tumeurs végétantes (Carazzone et al. Eur J Surg 1999 ; 165 : 351-6).

La tolérance des prothèses pour sténoses hautes (3 cm du cricopharyngé) est bonne dans 80% des cas, sans impression de corps étranger. Il n'y a pas eu de migration proximale, de perforation ou de décès du au geste chez 22 patients (Macdonald et al. J Vasc Interv Radiol 2000 ; 11 : 891-8). Ces résultats sont corroborés par un série française de 6 patients similaires (Conio et al; Hepatogastroenterology 1999 ; 46 : 272-7).

Un suivi sur 100 patients ayant une prothèse métallique montre que 78% des malades survivant plus de 4 mois nécessitent un ou des gestes supplémentaires. Les seules graves complications ont été observées chez 3 malades qui ont reçu une RT-CT après la pose (fistule, abcès vertébral, abcès médiastinal). Prudence donc, préférer une dilatation en attendant l'action de la RT-CT. (Christie et al. Ann Thorac Surg 2001 ; 71 : 1797-801).

Attention à la douleur après pose de prothèse expansive : 50% des patients ont besoin de doses de morphine de 80mg/j en moyenne dans les 48h suivant le geste (Golder et al. Clin Radiol 2001 ; 56 : 202-5).

Prothèses plastiques, le retour ? Il existe maintenant des prothèses plastiques expansives, agréées par l'UE, qui semblent aussi efficaces que les métalliques, et coûtent 60% moins cher. A suivre (Bethge et al. Am J Gastroenterol 2001 ; 96 : 1350-4).

Deux revues récentes sur le sujet : Vakil N Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 2471-6 et Lambert R Endoscopy 2000 ; 32 : 322-30.

Les facteurs biologiques de pronostic :

Ils ont été encore peu étudiés dans le cancer de l'oesophage, car les biologistes moléculaires rechignent à travailler sur de simples biopsies (Laurent-Puig, communication personnelle). La revue générale de Moreto (Endoscopy 2001 ; 33 : 1-7) fait utilement le point sur ce sujet. En résumé : 1) les altérations de p53 sont de fréquence variable (de 17 à 50% dans les épidermoïdes) et n'auraient pas de valeur pronostique (cf aussi Sturm et al ; J Clin Oncol 2001 ; 19 : 2272-81), 2) une faible expression de la cycline D1 serait de bon pronostic dans les tumeurs >T1 (retrouvé dans l'étude rétrospective sur 416 cancers épidermoïdes opérés de la Japanese Society for Esophageal Diseases, J Am Coll Surg 2001 ; 192 : 708-18). Ce point est précisé par Hironaka et al. (Proc ASCO 2001 ; 20 : 159a) : le pronostic serait amélioré seulement chez les opérés, pas chez les malades traités par RT-CT, 3) une expression élevée de la E-cadhérine serait un facteur de bon pronostic (Japanese Society for Esophageal Diseases, J Am Coll Surg 2001 ; 192 : 708-18) 4) la valeur pronostique de la densité des micro-vaisseaux intra-tumoraux (MVD) est controversée, peut-être en raison d'interactions ; Hironaka suggère qu'une MVD élevée (étude immunohistochimique) est de bon pronostic en cas de RT-CT et de mauvais pronostic en cas de chirurgie seule. Ce dernier point est confirmé par une étude en immunohistochimie sur 103 cancers épidermoïdes opérés (Nakagawa et al. Surgery 2001 ; 129 : 302-8), 5) une activité télomérase dans les biopsies faites sur des zones iodo-négatives serait un marqueur de la présence d'un carcinome in situ, avec une valeur prédictive de 89% (Koyanagi et al. Cancer 2000 ; 88 : 1524-9), 6) l'aneuploïdie serait de mauvais pronostic, 7) une expression élevée de BAX, p16 (à un degré moindre) et surtout de BAX et p16, présente chez 23% des patients semble de bon pronostic dans une série de 53 cancers épidermoïdes. En revanche, les mutations ou surexpression de p53 ne sont pas pronostiques dans cette étude, bien qu'il existe une interaction positive entre p53 sauvage et BAX élevé (Sturm et al. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 2272-81).

L'expression élevée de l'ARNm de ERCC1, un gène codant pour une protéine impliquée dans la réparation des lésions dues aux radiations ou au cisplatine, serait associée à l'absence de réponse complète à une RT-CT (5FU-CDDP) pré-opératoire (Metzger et al. Proc ASCO 2001 ; 20 : 130a).

Facteurs anatomopathologiques de pronostic :

L'influence des micrométastases ganglionnaires sur le pronostic est controversée : dans 4 études elles sont de mauvais pronostic et dans 2 autres elles sont sans influence. (Sato et al. Br J Surg 2001 ; 88 : 426-32). En revanche, l'existence de « skip-métastases » ne paraît pas grever le pronostic des cancers N1, mais reflète simplement la complexité du drainage lymphatique de l'oesophage : ce sont les ganglions péri-oesophagiens qui sont le plus souvent court-circuités (43% des pN1), suivis des ganglions médiastinaux inférieurs (30%). Dans cette étude, l'existence de micro-métastases avait une influence sur le pronostic presque aussi

importante que le statut N1 : en analyse multivariée HR respectivement de 5,5 et 6,0 (Hosch et al. J Clin Oncol 2001 ; 19 :1970-75).

Conclusion : les recommandations de la FFCD 2001 proposent des traitements modernes du cancer de l'oesophage. Elles sont reproduites ci-dessous, disponibles sur le site internet de la FFCD, et bientôt disponibles en versions papier, longue ou abrégée.

Recommandations de la FFCD 2001 (extraits) :

1- Cancers superficiels (in situ ou T1)

Chez les patients opérables, les dysplasies sévères (m1) et les cancers superficiels (m2) peuvent être traités par voie endoscopique seule car le risque d'envahissement ganglionnaire est très faible. En revanche, les cancers m3 et sm1, sm2, sm3 doivent être résectionnés par méthode chirurgicale. Cependant, la résection muqueuse endoscopique n'est pas contre-indiquée dans un premier temps pour confirmer histologiquement les données échoendoscopiques.

Chez les patients non opérables, les cancers m3, sm1, sm2, sm3 peuvent être traités par méthode endoscopique associés à une radiothérapie, externe ou par curiethérapie endoluminale.

L'échoendoscopie standard ne permet pas de poser le diagnostic de cancer superficiel.

Le diagnostic des tumeurs superficielles de l'oesophage en échoendoscopie ne peut être fait que par des minisondes de haute fréquence (20 - 30 MHz). Il est alors possible de distinguer 9 couches dans la paroi oesophagienne. La plus importante est la 4^e couche hypo-échogène qui correspond à la musculaire muqueuse. Le franchissement de cette couche traduit l'infiltration de la sous-muqueuse par la tumeur.

Cependant, cette technique n'est pas accessible partout. En son absence, il faut traiter la lésion comme si elle dépassait la muscularis mucosae (m3).

Options :

a) *Traitement endoscopique* :

Indications :

Le traitement endoscopique seul est indiqué pour les patients opérables ayant un cancer superficiel m1 ou m2. Le traitement endoscopique est associé à la radiothérapie chez les patients non opérables ayant un cancer superficiel m3 et sous-muqueux. Le traitement n'est donc réalisé qu'après classification macroscopique des lésions selon la classification japonaise et après échoendoscopie avec minisonde 20 MHz : le caractère déprimé ou ulcéré de la lésion et l'envahissement en échoendoscopie de la musculaire muqueuse sont des contre-indications au traitement endoscopique seul chez les patients opérables. Eventuellement, la résection muqueuse peut être employée à titre diagnostique dans les cas douteux pour confirmation du staging. Une coloration par le lugol est indispensable avant ce type de traitement.

En ce qui concerne la métaplasie de Barrett, le traitement endoscopique ne doit pas être pratiqué en l'absence de dysplasie de haut grade. Pour la dysplasie de haut grade ou l'adénocarcinome, les indications sont les mêmes que pour le cancer épidermoïde. La muqueuse environnante en métaplasie intestinale ne doit être détruite par thérapie photodynamique ou coagulation plasma argon que dans le cadre d'études contrôlées.

Essais :

Parmi les techniques de destruction, la thérapie photodynamique a fait la preuve de son efficacité [10]. Elle emploie comme photosensibilisants le Photofrin^R (HpD), le Foscan^R (mTHPC) ou l'acide 5-amino-lévilinique, qui n'ont pas l'AMM dans cette indication. Elle ne doit donc être réalisée que dans le cadre d'études contrôlées. Des lésions de plus de 2 cm de diamètre peuvent être traitées par cette méthode.

Recommandation :

La résection muqueuse [11] est le traitement endoscopique recommandé si le diamètre du cancer est inférieur à 2 cm, car elle permet l'examen histologique de la pièce de résection.

b) Curiethérapie a haut débit de dose :

Les cancers superficiels peuvent être traités par radiothérapie exclusive sous forme d'une curiethérapie endoluminale à haut débit de dose [12].

Six applications délivrent 5 Gy prescrits à 5 mm de l'interface muqueuse-applicateur, à raison d'une application par semaine, sur un volume repéré par coloration vitale (lugol) avec une marge de sécurité de 2 cm de part et d'autre de la lésion.

La surveillance doit être régulière (tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an) pour dépister une récurrence locale ou une seconde localisation, pouvant relever soit d'une chirurgie soit d'une reprise de traitement par radiothérapie voire radio-chimiothérapie.

2. Cancers opérables, épidermoï des ou adénocarcinomes**a) T1-T2 N0-N1 ou T3 N0****Essai :**

FFCD 9901 : chirurgie seule versus radiochimiothérapie puis chirurgie
groupes associés : EORTC, GERCOR, GEMO.

Recommandations hors essai :

Chirurgie seule.

Option pour l'oesophage cervical : malgré l'absence d'essai randomisé, une radiochimiothérapie concomitante peut être proposée, avec des séquelles très inférieures à la chirurgie (si une pharyngolaryngectomie est nécessaire) et une efficacité probablement équivalente.

Option pour les adénocarcinomes : 2 cures de chimiothérapie associant 5 FU continu et cisplatine, avant la résection chirurgicale.

b) T3 N1 et quelques T4 (atteinte pleurale seule)**Essai :**

L'essai FFCD 9102 est fermé à l'inclusion : résultats début 2002.

Recommandation hors essai :

Chirurgie seule.

Option: radio-chimiothérapie seule.

Option pour les adénocarcinomes : 2 cures de chimiothérapie associant 5 FU continu et cisplatine, avant la résection chirurgicale.

3. Adénocarcinomes opérables T1-T2 N1 ou T3 N0-1 :

Essai :

FFCD-FNCLCC 9703 : chirurgie première vs chimiothérapie pré-opératoire (FU-CDDP x 2).

Recommandation hors essai :

Chirurgie seule, ou précédée d'une chimiothérapie par 5 FU continu et cisplatine (2 cures).

Option : radio-chimiothérapie seule.

4. Cancers inopérables non métastatiques

a) En l'absence d'envahissement trachéo-bronchique

Essais :

a) SFRO-FFCD 9702 (épidermoïde et glandulaire) : essai fermé

b) GERCOR : radio-chimiothérapie (5FU-hydrée) vs idem + paclitaxel (18 patients inclus sur 50 prévus).

Recommandations hors essai :

a) Radio-chimiothérapie type RTOG - 85 - 01 (HERSKOVIC) :

Schéma du RTOG, dit "HERSKOVIC": RT 50 Gy en 5 semaines (2 Gy/fr., 25 fr.). 5FU 1000 mg/m²/j en perfusion continue de J1 à J4 et CDDP 75 mg/m² à J1 ou J2. 4 cures (semaines 1, 5, 8, 11). Herskovic et al.

b) Si contre-indication à la chimiothérapie : radiothérapie seule

b) Avec envahissement trachéo-bronchique, sans fistule

Propositions, non évaluées dans des essais publiés :

Chimiothérapie première ou radiothérapie étalée faible dose première (1,5 Gy/fr., 15 fractions), évaluation puis radio-chimiothérapie à discuter en cas de disparition de l'envahissement trachéo-bronchique [13].

c) En cas de fistule

Essai :

RETSG (Pays Bas) : prothèse classique vs prothèse expansive couverte: essai terminé, résultats en attente.

Recommandations hors essai :

Prothèse oesophagienne plus ou moins prothèse trachéobronchique (classique ou expansive couverte) ou si impossible gastrostomie.

5. Cancers métastatiques

Essais :

Projet FFCD (essai phase II) : LV5FU2 – Campto

Recommandations hors essai :

- a) Dysphagie importante : RT-CT puis poursuite de la CT si elle est efficace, ou prothèse.
- b) Dysphagie absente ou peu importante : traitement symptomatique ou chimiothérapie, associée à de la radiothérapie si la dysphagie s'aggrave.