

COMMENT JE TRAITE ...

les cancers localisés de l'œsophage.

Etat actuel des données et stratégie thérapeutique. 2^{ème} partie : l'intérêt des approches multimodales avec ou sans chirurgie

D. VAN DAELE (1), P. HONORÉ (2), J. COLLIGNON (3), M. POLUS (1), C. LOLY (1), E. MUTIJIMA (4),
A. DE ROOVER (5), P.A. COUCKE (6), E. LOUIS (1), P. MARTINIVE (6)

RÉSUMÉ : Depuis quelques années, le traitement du cancer de l'œsophage est en pleine mutation, bousculant ainsi le grand dogme de la chirurgie comme pierre angulaire du traitement. Par rapport à la chirurgie seule, les traitements multimodaux de radiochimiothérapie suivis, directement ou de façon différée, par la chirurgie améliorent significativement les chances de survie prolongée des patients. Comparée à la chimiothérapie néoadjuvante, la radiochimiothérapie néoadjuvante démontre un taux de réponse pathologique complet plus élevé qui résulte en une survie prolongée. Chez les très bons répondeurs cliniques, la question de la place de la résection chirurgicale d'emblée est remise en question, surtout pour les carcinomes épidermoïdes. Chez ces patients, la résection systématique par rapport à un acte différé n'offre pas d'avantage en survie, expose le patient à un risque de mortalité significatif alors qu'un certain nombre de patients n'aurait jamais à être opérés. Le seul bénéfice actuellement démontré de la résection est une amélioration du contrôle local; or, le devenir du patient est principalement lié à la récurrence métastatique. Dans cette revue, nous positionnons et discutons la place des différents traitements multimodaux, chimiothérapie et radiochimiothérapie néoadjuvantes, ainsi que la place de la préservation d'organe par rapport à une chirurgie d'emblée après une radiochimiothérapie.

MOTS-CLÉS : *Cancers de l'œsophage - Traitements néo-adjuvants - Chirurgie de recours*

COMPREHENSIVE THERAPEUTIC STRATEGY FOR LOCALIZED
ESOPHAGEAL CANCER. SECOND PART : INTEREST OF MULTIMODAL
APPROACHES WITH OR WITHOUT SURGERY

SUMMARY : In recent years, the treatment of esophagus cancer has been completely changed, thus competing the dogma of surgery as the cornerstone treatment. Multimodality treatments as radio-chemotherapy directly followed by surgery, or delayed surgery, significantly improve patient survival compared to surgery alone. Neoadjuvant radiochemotherapy is associated with a higher complete pathologic response rate and improved survival compared to chemotherapy alone. Immediate surgery after radio-chemotherapy is challenged for patients who present a complete clinical response, especially in case of squamous cell carcinoma. Indeed, systematic resection is associated with a significant postoperative mortality rate and has not proven any survival advantage in complete clinical responders as opposed to delayed resection in case of locally persistent or recurrent disease. In squamous cell carcinoma, this could lead to organ preservation, thus avoiding the mortality and durable functional impairment of esophagectomy. This review will discuss the positioning of the multimodality treatment strategy with neoadjuvant radiochemotherapy and chemotherapy and also the strategy of organ preservation.

KEYWORDS : *Esophageal cancer - Neoadjuvant therapy - Rescue surgery*

INTRODUCTION

Dans un premier article, nous avons précisé les facteurs pronostiques du cancer de l'œsophage localisé (1). Les principaux sont la localisation tumorale, le type histologique - carcinomes épidermoïdes (CE) *versus* adénocarcinomes (ADC) - et le stade, associé au risque de marges de résection positives et à l'atteinte ganglionnaire. Les résultats similaires de la chirurgie

seule et de la radiochimiothérapie (RTCT) exclusive ont amené à combiner ces deux approches pour les tumeurs considérées comme résécables. La mortalité de la chirurgie reste significative, régulièrement comprise entre 5 et 10 %. L'impact spécifique de la résection après RTCT mérite d'être évalué. Nous examinerons s'il est possible, avec les données actuelles, d'améliorer la survie et d'éviter, à certains malades, la morbi-mortalité et les conséquences fonctionnelles de la chirurgie.

LES APPROCHES MULTIMODALES

Les résultats de la chirurgie seule et les données des traitements exclusifs ont amené à évaluer l'impact de la combinaison de ces approches pour les tumeurs définies comme résécables. Ces essais évaluent un traitement combiné par rapport à la chirurgie seule, avec, comme prérequis, l'évaluation par l'imagerie de la résécabilité de la tumeur.

(1) Service de Gastroentérologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Service de Chirurgie digestive, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Service d'Oncologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Département de Cytologie et d'Anatomopathologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(5) Service de Chirurgie digestive, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

(6) Département de Radiothérapie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

Deux remarques d'importance s'imposent et doivent être gardées à l'esprit en concertation multidisciplinaire et lors de l'établissement de la stratégie thérapeutique. Tout d'abord, du fait des rapports plus favorables avec les organes adjacents, les lésions du tiers inférieur et de la jonction oeso-gastrique (JOG) sont majoritairement représentées dans les études néoadjuvantes et chirurgicales; il n'est donc pas permis d'étendre implicitement ces résultats aux CE des deux tiers supérieurs qui constituaient le contingent principal des essais de RTCT exclusive. Ensuite, nous manquons de données fiables issues d'essais randomisés sur le bénéfice des traitements postopératoires dans le cancer de l'œsophage. Les études sur lesquelles nous pouvons nous appuyer sont négatives; ni la chimiothérapie (CT) ni la RTCT adjuvantes ne sont en mesure de rattraper une résection incomplète ou d'améliorer la survie en cas d'atteinte ganglionnaire (2-4). C'est pourquoi seules des données d'essais de traitements néoadjuvants sont considérées dans le présent article. Il convient de séparer les études combinant la radiothérapie et la chimiothérapie (RTCT), qui s'adressent souvent aux deux histologies (CE et ADC), de celles de CT seule, qui se concentrent sur les ADC. Les études de chimiothérapie seules s'adressent souvent à des tumeurs de l'estomac et de la JOG, rendant délicate la comparaison avec les études de RTCT.

LA RADIOCHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

Pour résumer une longue histoire, 9 études ont comparé la chirurgie seule à la RTCT préopératoire (5-13). Certaines souffrent d'un manque de recrutement et ont une puissance statistique insuffisante pour démontrer une différence significative entre les deux bras. De plus, elles sont très hétérogènes, avec des traitements de CT différents et/ou des techniques de RT variables selon les époques. Les trois essais les plus récents et les plus importants (5, 6, 13, 14) sont résumés dans le Tableau I.

Dans l'étude CALGB 9781 (13), la survie à 5 ans est en faveur du bras combiné, 39 % *versus* 16 %, mais cette différence n'est pas significative par manque de puissance statistique liée au faible effectif. L'essai CROSS (5) ne souffre pas des limitations des études historiques; il a clairement légitimé la RTCT néoadjuvante pour tous les cancers de l'œsophage ou de la JOG de stades cliniques cT1-T3, cN0-N+ (les cT1N0 étaient exclus). La morbidité (50 %) et la mortalité (4 %) opératoires sont identiques dans

TABLEAU I. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ESSAIS CALGB, CROSS ET FFCD

ESSAI	CALGB	CROSS	FFCD 9901
	RTCT/C	RTCT/C	RTCT/C
Année de publication	2008	2012	2014
Nbre de malades	n=56	n=366	n=195
Proportion ADC / CE (n)	42 / 14	275 / 84	55 / 140
Taux de pCR (%)	40	29	36
Mortalité opératoire (%)		4 / 4	11 / 4
Résection R0 (%)		92 / 69	92 / 94
Survie médiane (mois)		49 / 24	32 / 41
Survie à 5 ans (%)	39 / 16	47 / 34	41 / 34
Récidives globales (%)		35 / 58	28 / 44
Locales		14 / 34	15 / 29
RTCT : radiochimiothérapie, C : chirurgie, ADC : adénocarcinome, CE : carcinome épidermoïde, pCR : réponse pathologique complète.			

les deux bras. Les résultats sont tous significatifs en faveur du bras RTCT préopératoire par rapport à la chirurgie d'emblée (Tableau I). La différence correspond à un bénéfice relatif de 34 % et un bénéfice absolu de 14 % en survie globale à 5 ans. L'essai FFCD 9901 (6) pose la question de l'intérêt de la RTCT néoadjuvante pour les petites tumeurs de stades I et II. Il comporte majoritairement des T1, T2 N0, et 72 % de CE pour 28 % d'ADC. La survie à 5 ans est en faveur du bras RTCT néoadjuvant (41,1 % *versus* 33,8 % pour la chirurgie). Bien qu'il s'agisse de tumeurs de stades théoriquement moins avancés, les valeurs absolues et le bénéfice de la RTCT sont proches des chiffres rapportés dans l'essai CROSS (Tableau I). Les récurrences locales et le nombre total de récurrences sont également en faveur de la RTCT préopératoire. Néanmoins, les auteurs de l'étude FFCD 9901 concluent qu'il n'y pas de différences entre les deux traitements pour les tumeurs de plus petits stades car, à trois ans, la survie glo-

bale n'est pas statistiquement différente entre les deux bras de l'étude. Cependant, l'éditorial associé à la publication nuance et critique fortement ces conclusions. Il souligne, notamment, que l'excès de mortalité opératoire observé dans le bras combiné (11 % *versus* 4 %) peut expliquer, dans un premier temps, une survie moindre dans le groupe RTCT. La différence de survie s'inverse à 5 ans lorsque la mortalité induite par la maladie elle-même dans le groupe chirurgical seul compense les patients perdus initialement dans le groupe RTCT (15).

Soulignons que cet excès de mortalité n'est pas retrouvé dans une méta-analyse (16) ni dans d'autres études dont la CROSS Trial (5).

Les méta-analyses confirment le bénéfice en survie et en contrôle local de l'approche par RTCT préopératoire (16-18). Le hazard ratio (HR) en faveur du traitement combiné est de 0,78 (intervalle de confiance ou IC 95 % 0,70-0,88; $p = 0,0001$). Le bénéfice est similaire en fonction du type histologique, pour les CE (HR = 0,80; IC 95 % 0,68-0,93; $p = 0,004$) et pour les ADC (HR = 0,75; IC 95 % 0,59-0,95; $p = 0,02$). Le contrôle local est nettement en faveur de la RTCT combinée à la chirurgie (odds ratio ou OR = 0,38; IC95 % 0,23-0,63) (17).

LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

Les essais doivent être séparés entre ceux dédiés aux tumeurs de l'œsophage et ceux qui concernent principalement le cancer de l'estomac, comprenant des tumeurs de la JOG. Dans les deux cas, les cancers de la JOG constituent une minorité et les tumeurs de l'œsophage sont en majorité des ADC. Deux études, MRC (19, 20) et Intergroup 0113 (21), évaluent le rôle de la CT néoadjuvante pour des ADC et des CE de l'œsophage et de la JOG. Ces deux essais montrent des résultats opposés. L'étude du MRC (19, 20), démontre un avantage en survie. Notons, cependant, que le taux de réponse pathologique complet est inférieur à 5 %, les survies sont de 23 % et 17 % à 5 ans. L'étude Intergroup 0113 (21), similaire dans son approche, est négative. Trois autres essais concernent exclusivement des ADC et comprennent majoritairement des cancers de l'estomac et de la JOG en proportions variables (22-24). Ils proposent un schéma de CT pré- et postopératoire *versus* chirurgie seule. Deux essais démontrent un bénéfice en survie, la «MAGIC trial» (22) et l'essai «FNLCC/FFCD» (24), tandis que l'étude EORTC 40954 est négative (23). Il

faut noter que ces études souffrent de faiblesse dans la stadification des tumeurs, rendant leur interprétation difficile pour évaluer le bénéfice selon le stade. De plus, près de 50 % des malades n'accèdent pas à la CT en postopératoire à cause des complications de la chirurgie.

En méta-analyse, la CT néoadjuvante démontre un bénéfice en survie (16-18). Le hazard ratio (HR) en faveur de la CT est de 0,87 (IC 95 % 0,79-0,96; $p = 0,005$), inférieur à celui de la RTCT en particulier pour les ADC. Le bénéfice n'est pas compromis par un excès de mortalité opératoire. L'analyse des sous-groupes par type histologique nuance et rapporte un HR de 0,92 pour les CE (IC 95 % 0,81-1,04; $p = 0,18$) et de 0,83 pour les ADC (IC 95 % 0,71-0,95; $p = 0,01$). Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que les CE ne tirent pas de bénéfice de la CT seule.

LA RADIOCHIMIOTHÉRAPIE OU LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE ?

La CT est comparée à la RTCT préopératoire dans seulement deux études, comportant uniquement des ADC. Un essai de phase 2 randomisé (25) montre un taux de réponse pathologique et de résection complète plus élevé dans le bras combiné; par contre, la survie médiane n'est pas améliorée significativement, 32 *versus* 29 mois. Dans l'essai allemand «POET trial» (26), les patients ont été randomisés entre soit une CT seule, soit 12 semaines de CT suivie de RTCT. Le taux de réponse pathologique complète était significativement plus élevé dans le bras combiné à la RTCT, 15,6 % *versus* 2 %, avec moins d'atteinte ganglionnaire mais pas de différence de mortalité. Il y avait une tendance, non significative, à l'amélioration de la survie à 3 ans, 47 % *versus* 28 % dans le groupe RTCT. Notons que la RT était limitée à 30 Gy, ce qui est inférieur aux recommandations actuelles.

Ces données sont en faveur de la RTCT néoadjuvante, mais manquent de puissance statistique pour démontrer un avantage en survie. La réponse tumorale, supérieure avec la RTCT, est associée à un meilleur pronostic, en particulier l'absence de résidus tumoraux est un indicateur pronostique favorable retrouvé dans plusieurs essais (27-29). Dans une revue portant sur 22 études (30), les patients qui présentent une réponse pathologique complète ont une chance de survie 2 à 3 fois supérieure, pour un bénéfice en survie de l'ordre de 33 à 36 %.

Au total, les traitements préopératoires sont associés à une réduction du volume tumoral, une diminution de la prévalence de l'atteinte ganglionnaire, une augmentation des réponses complètes, une augmentation du taux de résection complète et un bénéfice en survie, sans excès de morbi-mortalité dans la majorité des essais.

QUEL EST L'IMPACT DE LA CHIRURGIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE LOCALISÉ ?

Les résultats similaires du traitement exclusif (31-34) et les taux de réponse complète observés avec la RTCT (5, 6, 13, 26) ont amené à étudier l'impact spécifique de la résection de la tumeur après un traitement médical sur la survenue des récidives locales, la dissémination métastatique et la survie.

Deux études de phases III (35-37) apportent des réponses. Les populations de patients inclus comportaient essentiellement des CE. Les résultats sont résumés dans le tableau II.

L'essai allemand (35, 37) pose la question de l'approche néoadjuvante suivie de la chirurgie par rapport à un traitement médical exclusif. Dans l'essai français (36), les patients bénéficient d'une RTCT néoadjuvante, suivie d'une évaluation de la réponse par CT scanner et endoscopie. Les patients ayant bien toléré le traitement, sans contre-indications à la chirurgie et répondeurs, sont ensuite éligibles pour la randomisation entre une poursuite de la RTCT ou une chirurgie (58 % des patients ont été randomisés). Dans les deux essais, la survie globale n'est pas significativement différente entre les deux bras, avec ou sans chirurgie. Néanmoins, l'opération améliore le contrôle local. Il n'y a pas de différences, non plus, dans la qualité de vie durant le suivi pour les survivants (38). Les patients exclus de la randomisation, dans l'étude française et qui ont pu être opérés, ont une survie médiane identique aux patients randomisés (17,3 *versus* 18,9 mois), alors que, pour ceux qui n'ont pas pu être opérés, la survie médiane est de 5,5 mois (39).

Un travail rétrospectif a comparé la survie de patients traités par RTCT exclusive *versus* chirurgie précédée ou pas d'un traitement néoadjuvant (40). Les survies médianes et les taux de survie globale, à 2 ans et à 5 ans ne sont pas différents entre les groupes : 27 *versus* 28 mois, 53,8 % *versus* 54,2 % et 31 % *versus* 31,9 %, respectivement.

TABLEAU II. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DES ESSAIS ALLEMANDS (STAHL) ET FRANÇAIS (FFCD 9102)

Essais	Stahl (35, 37)	FFCD 9102 (36)
	RTCT seule/+C	RTCT seule/+C
Année de publication	2005-2008	2007
Nombre de malades	n=172	n=444 randomisés 259
ADC / CE (%)	0 / 100	11 / 89
Mortalité (%)	3.5 / 12.8	1 / 9
Survie à 3 ans (%)	31 / 24	40 / 34
Récidives locales (%)	60 / 36	43 / 34
RTCT : radiochimiothérapie, C : chirurgie, ADC : adénocarcinome, CE : carcinome épidermoïde.		

Une large étude rétrospective récente (41), incluant 30 centres européens et 848 patients, a analysé l'impact d'une chirurgie de rattrapage par rapport à une approche incluant d'emblée la chirurgie après un traitement néoadjuvant. La mortalité post-opératoire est identique dans les deux groupes (8,4 % *versus* 9,3 %). Les survies globales à 3 ans ainsi que sans progression sont identiques dans le groupe chirurgie de rattrapage et chirurgie immédiate (43 % *versus* 40 % et 39 % *versus* 33 %, respectivement). L'impact du type histologique n'est malheureusement pas rapporté.

Au total, la résection systématique de la tumeur expose à un risque de mortalité significatif et n'offre pas d'avantage en survie qui est principalement affectée par les récidives métastatiques. Le seul bénéfice de la résection est le contrôle local. La chirurgie différée en cas de persistance ou de récidive locale semble tout-à-fait faisable et susceptible de conserver des chances de survie prolongée.

Cela soulève la question de la stratégie de traitement, en particulier du positionnement de la chirurgie d'emblée par rapport à une chirurgie, seulement en cas d'échec du traitement médical; c'est le concept de chirurgie dite de «rattrapage» ou de recours après une approche par RTCT (39, 42). Cela revient à renverser le paradigme de la chirurgie systématique.

DISCUSSION

L'ensemble de ces données montre clairement un bénéfice des approches multimodales par rapport à la chirurgie seule. La résection et la RTCT ne s'opposent pas. Ces traitements s'articulent dans une stratégie visant à contrôler la maladie et à favoriser une résection complète de la lésion pour les patients opérables. La séquence des traitements est cruciale pour la survie, en tenant compte de l'histologie, de la localisation et du stade de la maladie. Après un traitement néoadjuvant, on observe des taux de réponse pathologique complète significatifs. On note également une amélioration du taux de résection complète, ce qui se traduit par un meilleur contrôle local, un impact positif sur les récurrences à distance et une amélioration de la survie (5, 14, 16-18, 20, 22, 24). Une RTCT néoadjuvante sera préférée à une CT pour obtenir une meilleure réponse tumorale, un meilleur contrôle local et une meilleure survie en finalité (16-18, 26).

Pour les tumeurs localisées résecables, l'approche par RTCT en première intention offre, en réalité, deux chances de cure. La première est le résultat des taux de réponse clinique complète dont une partie est effectivement une réponse pathologique complète; l'impact sur la survie d'une résection systématique est probablement obsolète. Les résultats similaires des résections différées et de recours (39, 41, 42), en cas de non-réponse ou de récurrence, offrent la seconde chance et le bénéfice de l'approche combinée. La résection première des lésions cT1-2 expose à la sous-estimation de l'atteinte ganglionnaire dans 20 à 50 % des cas (6, 43) dont l'impact pronostique péjoratif ne peut plus être amélioré par un traitement postopératoire (4).

Pour les ADC, majoritairement localisés au niveau de la JOG, l'approche tri-modale associant RTCT néoadjuvante suivie de chirurgie apparaît aujourd'hui comme le standard de traitement. Cette approche doit être recommandée dès les stades cT2 et cT1N1 (5). A l'heure actuelle, pour les ADC, il n'y a pas d'études permettant d'encourager définitivement la préservation d'organe et de placer la chirurgie en cas de récurrence ou de non-réponse au traitement pour des patients pouvant être opérés.

Pour les CE, il faut prendre en compte deux facteurs cruciaux, en plus des critères usuels; (i) la localisation de la tumeur (2/3 supérieurs *versus* 1/3 inférieur), (ii) les comorbidités liées à l'alcool et au tabac. Ceux-ci influencent directement le risque de marges positives, de

mortalité et la morbidité (cardio-pulmonaire) opératoire. Une approche plus conservatrice est envisageable, en articulant les traitements de façon séquentielle, avec une RTCT en première intention pour réserver la chirurgie en cas de récurrence ou de non-réponse. En effet, le bénéfice en survie de la résection immédiate n'est pas démontré (36, 37, 41).

Au vu des résultats en survie à 5 ans de la CROSS Trial (5) et de l'étude FFCD 9901 (6), pour les tumeurs du 1/3 inférieur de l'œsophage et si le patient ne présente pas de comorbidités risquant de grever la mortalité opératoire, la stratégie thérapeutique associant une RTCT néoadjuvante suivie par l'opération est à discuter au cas par cas. Dans tous les cas, si le patient présente des contre-indications à l'opération, une approche par RTCT exclusive doit être recommandée, quelle que soit l'histologie de la maladie. Cette approche doit être privilégiée pour les lésions des 2/3 supérieurs de l'œsophage (31-34).

CONCLUSION

Les futurs défis dans le traitement du cancer de l'œsophage seront d'améliorer le contrôle à distance de la maladie et de progresser dans la compréhension de la biologie de la tumeur. Ces progrès devraient permettre de mettre en évidence des marqueurs prédictifs de la réponse au traitement médical et, ainsi, de sélectionner précocement les «non-répondeurs» pour leur proposer une chirurgie. De même, prédire le risque de dissémination métastatique, lors de la prise en charge du patient, permettrait d'adapter la stratégie thérapeutique en renforçant les traitements systémiques de chimiothérapie ou radiochimiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Daele D, Honoré P, Collignon J, et al.— Comment je traite... les cancers localisés de l'œsophage. Etat actuel des données et stratégie thérapeutique. 1^{ère} partie : le point sur les approches chirurgicales et non chirurgicales. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 58-63.
2. Ku Gy, Ilson DH.— Adjuvant (postoperative) therapy for esophageal cancer. *Thorac Surg Clin*, 2013, **23**, 525-533.
3. Mariette C, Fabre S, Balon JM, et al.— Factors predictive of complete resection of operable esophageal cancer: review of 746 patients. *Gastroenterol Clin Biol*, 2002, **6**, 454-462.
4. Pasquer A, Gronnier C, Renaud F, et al.— Impact of adjuvant chemotherapy on patients with lymph node-positive esophageal cancer who are primarily treated with surgery. *Ann Surg Oncol*, 2015, **3**, S1340-1349.

5. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al.— Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 2074-2084.
6. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al.— Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer : final analysis of randomized controlled phase III trial FFCO 9901. *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 2416-2422.
7. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al.— Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 161-167.
8. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al.— Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 305-313.
9. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, 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**, 1104-1109.
10. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al.— A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 1994, **73**, 1779-1784.
11. Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, et al.— Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus : a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*, 2005, **6**, 659-668.
12. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al.— A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 462-467.
13. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al.— Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 1086-1092.
14. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, et al.— Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 385-391.
15. Czito BG, Palta M, Willet CG.— Results of the FFCO 9901 trial in early-stage esophageal carcinoma : is it really about neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 2398-2400.
16. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al.— Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma : an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2011, **12**, 681-692.
17. Urschel JD, Vasan H.— A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg*, 2003, **185**, 538-543.
18. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, et al.— Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma : a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007, **8**, 226-234.
19. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group.— Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **359**, 1727-1733.
20. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al.— Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 5062-5067.
21. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al.— Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 1979-1984.
22. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.— Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 11-20.
23. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al.— 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**, 5210-5218.
24. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al.— Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 1715-1721.
25. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al.— 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**, 354-360.
26. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al.— Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 851-856.
27. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al.— 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**, 2165-2174.
28. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al.— Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer*, 2005, **103**, 1347-1355.
29. Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al.— Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 4330-4337.
30. Scheer RV, Fakiris AJ, Johnstone PA.— Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, **80**, 996-1001.
31. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al.— Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*, 1999, **281**, 1623-1627.
32. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al.— INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer : high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 1167-1174.

33. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al.— Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17) : final results of a randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncology*, 2014, **15**, 305-314.
34. Crosby T, Hurt CN, Falf S, et al.— Chemoradiotherapy with or without Cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1) : a multicenter, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncology*, 2013, **14**, 627-637.
35. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al.— Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 2310-2317.
36. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al.— Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus : FFCO 9102. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1160-1168.
37. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, et al.— Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus (abstract). *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 220s.
38. Bonnetain F, Bouché O, Michel P, et al.— A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCO 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Ann Oncol*, 2006, **17**, 827-834.
39. Vincent J, Mariette C, Pezet D, et al.— Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCO 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. *European journal cancer*, 2015, **51**, 1683-1693.
40. Karran A, Blak, P, Chan D, et al.— Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg*, 2014, **101**, 502-510.
41. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, et al.— Pattern of postoperative mortality after esophageal cancer resection according to center volume : results from a large european multicenter study. *Ann Surg Oncol*, 2015, **22**, 2615-2623.
42. Sudo, K., Xiao, L., Wadhwa, et al.— Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 3400-3405.
43. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al.— Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg*, 2001, **234**, 360-367.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr D. Van Daele, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : daniel.vandaele@chu.ulg.ac.be