

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

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 : Les cancers de l'œsophage concernent deux entités d'histologie et de pathogenèse différentes : les carcinomes épidermoïdes (CE) et les adénocarcinomes (ADC). Ils se développent dans un même organe et sont souvent considérés comme une seule et unique maladie avec, comme conséquence, une stratégie thérapeutique identique. Leur traitement est complexe et requiert une prise en charge multidisciplinaire. Bien que les techniques de mise au point de la pathologie, de traitement par chirurgie, de radiothérapie et de chimiothérapie se soient améliorées, le pronostic de la maladie reste péjoratif, même à un stade précoce. L'amélioration de la prise en charge et de la survie des patients nécessite de considérer les CE et les ADC comme deux pathologies distinctes, impliquant des approches thérapeutiques qui leur soient spécifiquement dédiées. Cette revue en deux parties analyse les différents aspects thérapeutiques des cancers de l'œsophage sous l'angle de l'histologie et permet de dégager des stratégies spécifiques. Cette première partie est consacrée aux limites de la résection chirurgicale, aux facteurs pronostiques et aux résultats des traitements par radio-chimiothérapie exclusive des cancers localisés.

MOTS-CLÉS : Cancer de l'œsophage - Adénocarcinome - Carcinome épidermoïde - Traitement - Résection chirurgicale - Radio-chimiothérapie combinée

COMPREHENSIVE THERAPEUTIC STRATEGY FOR LOCALIZED ESOPHAGEAL CANCER

SUMMARY : Esophageal cancers represent a highly heterogeneous entity mixing two different tumour types : Adenocarcinoma (ADC) and Squamous Cell Carcinoma (SSC). Developing in the same organ, they are very often considered as a unique pathology and, consequently, the same therapeutic strategy is indiscriminately applied. Esophageal cancer treatments are particularly complex and require a multidisciplinary approach. Despite impressive advances in the tumour stadiation, surgery, radiotherapy and chemotherapy, the overall prognosis remains grim even at an early stage of the disease. In order to improve the treatment of esophageal cancers and the patient's survival, we need to consider that ADC and SCC represent two different pathologies requiring specific therapeutic strategies. This review in two parts will present recent data from clinical trials under the scope of tumour histology to set up dedicated therapeutic strategies. In this first part, we explain the restricted role of surgical resection, the prognostic factors and the results of exclusive combined chemotherapy and radiation in localized esophageal cancer.

KEYWORDS : Esophageal cancer - Adenocarcinoma - Squamous Cell Carcinoma - Treatment - Surgical resection - Combined chemo-radiation

INTRODUCTION

Les cancers de l'œsophage ont une incidence de 8-10 cas/100.000 habitants, ce qui les classe parmi les tumeurs rares. Cela représente, en Belgique, environ 1.000 nouveaux cas par an (1). Le pronostic reste péjoratif avec une survie à 5 ans de l'ordre de 20-35 % (2-4) et ce, malgré de nombreux progrès dans la prise en charge des patients au niveau du diagnostic, de

la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Plusieurs facteurs influencent la survie : la biologie et l'extension de la maladie, seulement 52 % des patients vont présenter une maladie localisée avec, ou sans atteinte ganglionnaire (3); la pathogenèse du cancer et le fait que plusieurs histologies soient possibles dans un même organe et, enfin, les stratégies de traitements appliquées en monothérapie ou en association.

Les carcinomes épidermoïdes (CE) et les adénocarcinomes (ADC) représentent 98 % des cancers de l'œsophage. A l'échelle mondiale, le CE est le plus fréquent (5). Néanmoins, aux Etats-Unis comme en Europe, la répartition entre les deux histologies s'est modifiée au cours des 30 dernières années, avec une augmentation de l'incidence de l'ADC, tandis que celle du CE est restée stable (5-14). Les ADC de la jonction oeso-gastrique (JOG) ont augmenté de 5 à 10 % par an depuis les années 1970, avec

(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.

une incidence multipliée par 5 aux USA (5,12-14). Cela s'explique par les facteurs de risque, en particulier l'obésité associée au reflux gastro-oesophagien et la transformation néoplasique de la métaplasie intestinale, qui définit l'œsophage de Barrett. Le risque d'ADC en cas d'œsophage de Barrett est estimé à 0,2-0,5 % par an (15). De par la physiopathologie du reflux, 94 % des ADC sont localisés sous la bifurcation trachéale, au niveau de la JOG et du bas œsophage. Au contraire, 65 % des CE sont localisés au-dessus de la bifurcation. Cette localisation complique la prise en charge car ces cancers sont en contact étroit avec les structures médiastinales (ex : trachée, aorte, poumons) (8). Les facteurs de risque du CE sont différents et, surtout, associés au tabagisme et à la consommation d'alcool. Le CE est plus fréquent dans les anciens bassins industriels, à savoir les populations défavorisées économiquement comme en Wallonie ou le Nord de la France où la consommation de tabac et d'alcool est plus marquée.

Certaines études indiquent que les CE ont un moins bon pronostic. Plusieurs facteurs participent à ce constat : la localisation moins favorable à la résection avec un risque de marges positives (R1) plus élevé; les risques accrus de mortalité et de morbidité opératoires associés au tabagisme et à l'alcoolisme; et la prévalence de l'atteinte ganglionnaire supérieure, dès les stades précoces (6-11).

Malgré ces différences d'épidémiologie, de pathogenèse, de biologie tumorale et de pronostic entre l'ADC et le CE, la plupart des études cliniques n'ont pas séparé les deux entités et la prise en charge est restée indépendante de l'histologie. La chirurgie reste considérée comme la pierre angulaire du traitement de la maladie localisée. Néanmoins, au cours de ces 15 dernières années, la prise en charge des cancers de l'oesophage a considérablement évolué, passant d'une approche monomodale, souvent chirurgicale seule, à des concepts de traitements multimodaux incluant la chimiothérapie (CT) et la radiothérapie (RT) avec pour objectif d'augmenter le contrôle local et de rechercher un impact sur les micro-métastases. Malgré les progrès au niveau du contrôle local de la maladie, les métastases à distance rendent compte de la majorité des récurrences (75 % des cas) (16-18).

Dans cette revue, nous dégagons les modalités les plus appropriées de traitement des malades qui se présentent avec une maladie localisée, en nuancant par rapport au type histologique, ADC *versus* CE. Cette première

partie est consacrée aux limites de la résection chirurgicale, aux facteurs pronostiques et aux résultats des traitements par radio-chimiothérapie (RTCT) exclusive des cancers localisés.

LE POINT SUR L'APPROCHE CHIRURGICALE

Longtemps considérée comme la seule approche curative, la résection se heurte à plusieurs facteurs limitants qu'il est fondamental de considérer : l'absolue nécessité d'obtenir des marges de résection saines (R0); la morbi-mortalité de l'acte et la biologie de la maladie associée au risque de récurrences.

Environ 50 % des patients se présentent avec une tumeur potentiellement résécable (3). Les survies à 5 ans observées dans les bras traités par chirurgie seule dans les études randomisées ne dépassent pas 35 %, même pour des stades précoces I et II (19, 20), atteignant à peine 15 % en cas d'atteinte ganglionnaire (8, 10, 18-24). L'intérêt de la chirurgie en monothérapie est donc remis en question par les résultats des études randomisées et de cohortes de centres experts.

Une résection complète et l'atteinte ganglionnaire déterminent le pronostic, le risque de récurrence locale et à distance. Lors de l'intervention, une attention particulière doit être portée aux marges de résection, proximales, distales et circonférentielles. Le risque d'infiltration sous-muqueuse et de lésions dysplasiques, en continuité ou à distance de la lésion primitive, a amené à recommander des marges distales et proximales de 5 cm. Le concept de marge circonférentielle, mis en évidence dans les tumeurs rectales, s'applique également aux tumeurs de l'œsophage. Une marge microscopique de 1 mm est une sécurité minimale qui définit la résection «R0». Cet objectif est compromis dans les tumeurs de l'œsophage thoracique et cervical en raison des rapports anatomiques étroits avec les structures médiastinales. Pour les tumeurs cervicales, la marge proximale de 5 cm constitue une limite supplémentaire. Le corollaire est que la marge de résection circonférentielle est plus favorable pour les tumeurs localisées du tiers inférieur de l'oesophage et de la JOG.

L'impact pronostique du caractère complet de la résection (R0) sur la survie est illustré par le travail de Mariette et coll. (25). Malgré le recours à des traitements postopératoires, à peine 6 % des patients incomplètement réséqués sont en vie au-delà de trois ans et aucun ne survit cinq ans (Tableau I).

TABLEAU I. IMPACT D'UNE RÉSECTION INCOMPLÈTE SUR LA SURVIE

Survie globale	Toutes résections	R0	R1-R2
Survie médiane (Mois)	24,6	36	10
1 an	74 %	83 %	36 %
3 ans	40 %	50 %	6 %
5 ans	31 %	39 %	0 %

TABLEAU II. CRITÈRES PRÉDICTIFS DE MORBI-MORTALITÉ ACCRUE CONTRE-INDIQUANT LA CHIRURGIE

<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids > 20 % • Cirrhose hépatique avec hypertension portale • VEMS < 1.000 ml/s • Insuffisance cardiaque NYHA classes III et IV

Deux équipes européennes (8, 10) rapportent l'analyse des caractéristiques des malades traités dans des centres de référence, les modalités de la prise en charge et les résultats obtenus chez, respectivement, 1.552 et 1.974 malades consécutifs sur une période de 20 ans. Ceci a permis de dégager les facteurs pronostiques et des critères d'opérabilité/résécabilité de la maladie cancéreuse soumise à la chirurgie seule. L'estimation du risque de complications et de mortalité opératoire a été précisée au fil des années d'expérience (Tableau II). La probabilité d'une chirurgie R0 est évaluée par l'imagerie conventionnelle par CT Scanner et l'endoscopie. Des critères prédictifs de non-résécabilité ont été établis (Tableau III).

L'atteinte ganglionnaire est un facteur indépendant de mauvais pronostic prédictive du risque de récurrence. La survie à 5 ans en cas de résection R0 et de ganglions positifs (pN+) chute de 58-74 % à 23-27 % (8, 10) (Tableau IV). La prévalence de l'atteinte ganglionnaire, selon le stade anatomo-pathologique, est précisée par l'analyse des cas soumis à la chirurgie seule. Dès l'atteinte de la sous-muqueuse, le risque d'envahissement ganglionnaire, pour des tumeurs encore classées pT1, est de 24 % pour les CE et de 17 % pour les ADC, 50 % pour les stades pT2 et 75 à 80 % pour les pT3 et ce, quel que soit le type histologique (10).

Le type histologique n'apparaît pas comme discriminant pour la survie dans la plupart des études. Seul le travail de Siewert et coll. identifie le caractère péjoratif des CE (10). Cela peut aussi s'expliquer par une sur-représentation d'un type histologique par rapport à l'autre dans les études (8, 19). Dans la CROSS Trial (19), le caractère péjoratif du CE est retrouvé

TABLEAU III. CRITÈRES PRÉDICTIFS DE NON-RÉSÉCABILITÉ (R1-R2)

<ul style="list-style-type: none"> • Adhérence à la circonférence de l'aorte > 90° • Diamètre tumoral > 4 cm • Invasion trachéo-bronchique • Atteinte des autres structures médiastinales (veine azygos, nerfs récurrents, péricarde, plèvre) • Métastases

TABLEAU IV. SURVIE À 5 ANS (8, 10)
(* P < 0.01 ENTRE ADC ET CE)

Survie à 5 ans (%)	Adénocarcinome		Cancer épidermoïde	
	Siewert (10)	Mariette (8)	Siewert (10)	Mariette (8)
Survie globale	42,3*	34	30,3*	34
R0	46,8*	45	37,4*	46
R0 et pN0	72,9	74	56,8	58
R0 et pN+	-	23	-	27

dans le bras chirurgie seule, en termes de risque de récurrence, mais la différence disparaît dans le bras combiné à la radio-chimiothérapie pré-opératoire. Le type histologique est aussi un reflet indirect des comorbidités associées aux facteurs de risque, comme le tabac et l'alcool, ainsi que de la localisation tumorale (intra-thoracique *versus* jonction oeso-gastrique, comme déjà mentionné).

Le volume de patients traités semble également impacter le pronostic. Les meilleurs résultats observés dans les centres de référence sont à mettre en rapport avec la sélection plus rigoureuse des patients potentiellement résécables, en tenant compte des facteurs prédictifs de résection R0 et des facteurs de risque de comorbidités. Soulignons le recours fréquent aux traitements néo-adjuvants dans ces centres (8, 10, 19, 20). Verhoef et coll. (26) montrent que sur 1.149 patients avec un cancer de l'œsophage, 21 % de ceux diagnostiqués dans un hôpital régional sont opérés contre 11 % dans un hôpital universitaire, avec, respectivement, des survies à 5 ans de 27 % et 49 %. De même, la mortalité opératoire passe de 12 à 5 % en fonction du fait que l'on effectue moins de 10 *versus* au moins 50 opérations/an.

Afin d'améliorer ces résultats relativement décevants liés au traitement par chirurgie seule, plusieurs équipes ont évalué les résultats de stratégies combinées pré-, post- et péri-opératoires ainsi que des approches non chirurgicales.

LE POINT SUR LES APPROCHES NON CHIRURGICALES

Les données historiques de la RT seule, avant l'ère des traitements combinés modernes et des modalités actuelles de stadification, rapportent des survies à 5 ans de 5 à 10 % (27).

L'arrivée des sels de platine, dans les années 1980, a révolutionné les traitements non chirurgicaux du cancer de l'oesophage. L'étude pionnière RTOG 85-01 (Radiation Therapy Oncology Group) (16) compare la RT seule (64 Gy en 32 fractions sur 6,5 semaines) à de la RTCT concomitante (2 cycles de 5 FU infusionnel continu 1.000 mg/m²/j, J1 à 4, les semaines 1 et 5, plus cisplatine 75 mg/m² à J1) et RT 50 Gy en 25 fractions en 5 semaines. Le groupe RTCT recevait deux cures de CT en consolidation après la RT, la chirurgie ne faisait pas partie du traitement. Au total, 90 % des patients présentaient un CE localisé au niveau du médiastin et une majorité un stade localement avancé (T3 et/ou N+) (16, 17). L'essai a été fermé après une analyse intérimaire démontrant un avantage en survie à 5 ans largement en faveur du bras combiné, 27 *versus* 0 % cas de survivants. L'analyse a montré une différence significative, en faveur de la RTCT, pour les taux de récurrences locales et métastatiques. Néanmoins, 46 % des patients présentaient une maladie récurrente ou persistante locorégionale à 12 mois. Ce constat a amené à évaluer l'intensification de la RT avec l'essai Intergroup, INT 0123 (28). Dans cet essai, 236 patients (ADC ou CE) recevaient du 5FU et du cisplatine comme dans l'essai RTOG 85-01 et étaient randomisés en fonction de deux doses de RT, 50,4 Gy (28 fractions de 1,8 Gy, 5 fractions/semaine) ou 64,8 Gy (36 fractions de 1,8 Gy, 5 fractions/semaine). Les hautes doses de RT n'ont pas permis d'améliorer les résultats de la survie médiane (13 *versus* 18 mois) ou de la survie à 2 ans (31 % *versus* 40 %), ni les récurrences locales (56 % *versus* 52 %). L'absence de bénéfice peut s'expliquer par une morbi-mortalité (notamment cardio-respiratoire) plus importante dans le groupe traité à 64,8 Gy. A l'issue de cette étude, la dose de 50 Gy en 5 semaines est devenue la dose de référence.

Ces études concernent majoritairement des CE. Elles souffrent de limitations au regard des techniques médicales actuelles. Elles datent d'une époque antérieure à l'imagerie contemporaine, plus performante en termes de stadification locale et à distance. Les techniques actuelles de radiothérapie - IMRT (Intensity

Modulated RadioTherapy) - VMAT - Volumetric Modulated Arc Therapy) couplées à l'imagerie moderne (CT-Scanner, PET-CT et Cone Beam CT) sont associées à un meilleur profil de dose/intensité et de toxicités. Ces deux études ont permis d'asseoir la RTCT comme un traitement médical de référence du cancer localisé de l'oesophage (16, 17, 28, 29). La RTCT permet d'optimiser le contrôle local, par la synergie des deux modalités, et offre l'opportunité de traiter les micro-métastases pour diminuer les récurrences à distance. Depuis, plus aucune étude d'une telle ampleur n'a été menée pour étudier la meilleure stratégie en termes de doses et de combinaison de médicaments cytotoxiques.

Soulignons plusieurs essais plus récents renforçant l'intérêt de l'approche non chirurgicale, dite exclusive. La plupart d'entre eux ont été menés dans les CE. Des travaux menés dans les stades 1 (i.e. définis par CT-Scanner et écho-endoscopie) montrent une survie de 59 % à 5 ans, avec un contrôle local de 77 % (30). Un autre groupe a comparé la RT seule, selon une technique d'IMRT, à la chirurgie chez 269 patients. La RT consiste en 45 Gy en 25 fractions réparties en 5 semaines suivies d'un surdosage de 24 Gy en 2 séances de 1,5 Gy/j en 8 jours (31). Les survies à 3 et 5 ans dans les deux groupes sont comparables, 61 % et 37 % dans le bras RT et 56 et 35 % pour la chirurgie. Ces résultats se comparent favorablement aux résultats des groupes CE de la CROSS Trial et de la FFCD (19, 20). Ils ne sont cependant pas extrapolables aux ADC.

Plus récemment, un essai Français (32) a testé la combinaison d'une RTCT associant oxaliplatine - 5FU et acide folinique («FOLFOX»), pour un total de 6 cures, 3 concomitantes à la RT et 3 en consolidation, comparée à la RTCT standard de l'étude RTOG 85-01. Les patients (n=267) ont été randomisés entre 2004 et 2011. Les cas étaient majoritairement des CE (86 %) localisés au niveau des 2/3 supérieurs (non résécables ou non opérables). Les résultats n'ont pas montré de différences significatives entre les deux schémas de traitements. Après un suivi médian de 25 mois, la survie médiane est de 20,2 mois dans le groupe «FOLFOX» et de 17,5 mois dans le groupe 5FU-cisplatine. La survie à 3 ans est, respectivement, de 20 % et 27 %. Il n'y avait pas de différences de toxicité, excepté pour la neuropathie plus fréquente dans le groupe «FOLFOX», l'insuffisance rénale et les mucosites plus fréquentes dans le groupe 5FU-cisplatine (32).

Un troisième essai de RTCT (33), publié en 2013, a testé une combinaison de capécitabine et de cisplatine avec ou sans cétuximab. Le cétuximab n'apporte pas de bénéfice, et la survie médiane est inférieure. Cependant, la survie médiane du groupe contrôle atteignait 25,4 mois. Ces essais confirment les résultats du traitement exclusif dans des cohortes plus récentes.

CONCLUSION

Le type histologique et la localisation de la maladie ont un impact sur la prise en charge du cancer de l'œsophage localisé. Les limites de la chirurgie sont l'opérabilité, la résécabilité dont le témoin est l'impact d'une marge de résection envahie et la prévalence élevée de l'atteinte ganglionnaire dès les stades précoces. Les survies des cohortes traitées par chirurgie seule ou RTCT exclusive sont très proches, mais concernent essentiellement des CE.

Dans la seconde partie de cette revue, nous examinerons les données qui démontrent le bénéfice des approches combinant la chirurgie à la CT seule et à la RTCT ainsi que l'impact spécifique de la résection et la possibilité d'épargner la chirurgie ou de la réserver en cas d'échec de l'approche par RTCT première chez les patients présentant un cancer défini comme résécable. Cela nous permettra de dégager des propositions de ligne de conduite en tenant compte de l'histologie, de la localisation de la tumeur et de l'opérabilité des malades.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer incidence in Belgium 2008.— Belgian Cancer Registry, 36-41.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A et al.— Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014, **64**, 9-29.
3. SEER Stat Fact Sheets : Esophagus; Survival and Stage.— seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html#survival - Consultation du 1 mai 2012.
4. Mayer RJ, Venook AP, Diller H et al.— Progress against GI cancer during the American Society of Clinical Oncology's first 50 years. *J Clin Oncol*, 2014, **32**, 1521-1530.
5. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW et al.— Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*, 1991, **265**, 1287-1289.
6. Siewert JR, Feith M, Stein HJ et al.— Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol*, 2005, **90**, 139-146.
7. Siewert JR, Ott K.— Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease ? *Semin Radiat Oncol*, 2007, **17**, 38-44.
8. Mariette C, Finzi L, Piessen G et al.— Esophageal carcinoma : prognostic differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *World J Surg*, 2005, **29**, 39-45.
9. Lieberman MD, Shriver CD, Bleckner S et al.— Carcinoma of the esophagus. Prognostic significance of histologic type. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, **109**, 130-138.
10. 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.
11. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schneider et al.— Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer*, 1995, **76**, 178-186.
12. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr.— Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*, 1998, **83**, 2049-2053.
13. Vial M, Grande L, Pera M.— Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagus, gastric cardia, and upper gastric third. Recent Results. *Cancer Res*, 2010, **182**, 1-17.
14. Hansen S, Wiig JN, Giercksky KE et al.— Esophageal and gastric carcinoma in Norway 1958-1992 : incidence time trend variability according to morphological subtypes and organ subsites. *Int J Cancer*, 1997, **71**, 340-344.
15. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM et al.— Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 1375-1383.
16. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al.— Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*, 1992, **326**, 1593-1598.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Coia LR.— Esophageal cancer: is esophagectomy necessary ? *Oncology*, 1989, **3**, 101-110.
22. O'Reilly S, Forastiere AA.— Is surgery necessary with multimodality treatment of oesophageal cancer. *Ann Oncol*, 1995, **6**, 519-521.

23. 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.
24. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C et al.— Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus*, 2009, **22**, 1-8.
25. 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.
26. Verhoef C, van de Weyer R, Schaapveld M et al.— Better survival in patients with esophageal cancer after surgical treatment in university hospitals: a plea for performance by surgical oncologists. *Ann Surg Oncol*, 2007, **14**, 1678-1687.
27. Earlam R, Cunha-Melo JR.— Oesophageal squamous cell carcinomas: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg*, 1980, **67**, 457-461.
28. 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.
29. Wong R, Malthaner R.— Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, CD002092.
30. Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T et al.— Clinical results of radiation therapy for stage I esophageal cancer: a single institutional experience. *Am J Clin Oncol*, 2005, **28**, 75-80.
31. Yu J, Ren R, Sun X et al.— A randomized clinical study of surgery versus radiotherapy in the treatment of resectable esophageal cancer (abstract). *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 181s.
32. 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.
33. 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.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr D. Van Daele, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : daniel.vandaele@chu.ulg.ac.be