

Radio-chimiothérapie concomitante concentrée des cancers épidermoïdes de l'œsophage

Résultats à long terme d'un essai national multicentrique de phase II chez 122 malades non opérables (FFCD 8803)

ARTICLE ORIGINAL

Jean-François SEITZ (1), Chantal MILAN (2), Marc GIOVANNINI (1), Francis DUMAS (3), Jean-Michel CAUVIN (4), Thierry CONROY (5), Eric FRANÇOIS (6), Pascal RENARD (7), Annick VOTTE-LAMBERT (8), Bernard PAILLOT (9), Laurent BEDENNE (10), pour la Fondation Française de Cancérologie Digestive et le Groupe Digestif de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

(1) Unité d'Oncologie Digestive, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; (2) Centre de Randomisation et de Gestion de la FFCD, Faculté de Médecine, Dijon ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU, Bordeaux ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU, Brest ; (5) Département d'Oncologie Médicale, Centre Alexis-Vautrin, Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; (6) Unité d'Oncologie Digestive, Centre Antoine-Lacassagne, Nice ; (7) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU, Reims ; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU, Amiens ; (9) Unité d'Oncologie Digestive, Centre Henri-Becquerel, Rouen ; (10) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Le Bocage, Dijon.

RÉSUMÉ

Objectifs — La radio-chimiothérapie concomitante améliore la survie des malades atteints de cancer œsophagien non opéré, par rapport à la radiothérapie exclusive. Plusieurs schémas de radiothérapie (étalement classique ou radiothérapie concentrée en split-course) ont été utilisés et le protocole optimal reste à trouver. Le but de ce travail était d'apprécier la tolérance et l'efficacité d'une radio-chimiothérapie concomitante concentrée en split course. Les facteurs pronostiques et prédictifs de réponse complète ont également été étudiés.

Méthodes — Cette étude multicentrique de phase II s'adressait à des malades porteurs d'un cancer épidermoïde de l'œsophage histologiquement prouvé, non opérable, non métastatique, sans envahissement muqueux trachéo-bronchique. Le traitement comportait 3 cycles de chimiothérapie par 5FU continu (800 mg/m².j J1-J5, J22-J26, J43-J47), cisplatine (70 mg/m² J2, J23, J44) et radiothérapie en 3 séries de 15 Gy/5j (J1-J5, J22-J26, J43-J47). L'efficacité était appréciée par une endoscopie avec biopsies et une tomographie pendant la 12^e semaine.

Résultats — Cent vingt-deux malades (110 H, 12 F ; âge moyen 63,1 ± 8,6 ans — extrêmes : 40-78) provenant de 21 centres étaient inclus. Selon la classification TNM de l'UICC (1978), 8 malades étaient classés stade I (T1 N0), 13 stade II (T2 N0), 100 stade III (T3 et/ou N1) et 1 stade était inconnu. Le suivi médian était de 63 mois. Le traitement était complet chez la moitié des malades ; 5 décès précoces (4,1 %) étaient observés pendant la période de traitement, dont 1 au moins directement lié à la toxicité du traitement ; 16 % des malades avaient au moins un effet secondaire jugé sévère ; 117 malades recevaient les 3 cycles du traitement (dont 88 sans retard) et étaient évalués : 58 (soit 47,5 % des 122 malades inclus) présentaient une réponse complète avec biopsies négatives, 36 (29,5 %) une réponse endoscopique partielle, 13 (10,7 %) étaient stables, et 10 (8,2 %) une progression tumorale. La durée médiane des réponses complètes était de 11,5 mois. La dysphagie était améliorée dans plus de 8 cas sur 10, l'état général près de 4 fois sur 10, et une reprise pondérale était observée 3 fois sur 10 chez les malades amaigris. Au moment de l'évaluation, l'alimentation orale restait impossible chez 4 malades seulement ; elle était possible pour 113 malades, mais un traitement endoscopique de la dysphagie restait nécessaire chez 28 d'entre eux. La médiane de survie des 122 malades inclus était de 13,0 ± 1,6 mois et les taux de survie étaient de 52,9, 29,8 et 12,1 % à 1, 2 et 5 ans respectivement. L'analyse multivariée retenait 3 facteurs préthérapeutiques de pronostic défavorable : la dysphagie initialement sévère (risque de décès précoce

SUMMARY

Concurrent concentrated chemoradiation therapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: long term results of a national multicenter phase II study in 122 inoperable patients (FFCD 8803)

Jean-François SEITZ (1), Chantal MILAN (2), Marc GIOVANNINI (1), Francis DUMAS (3), Jean-Michel CAUVIN (4), Thierry CONROY (5), Eric FRANÇOIS (6), Pascal RENARD (7), Annick VOTTE-LAMBERT (8), Bernard PAILLOT (9), Laurent BEDENNE (10), pour la Fondation Française de Cancérologie Digestive et le Groupe Digestif de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

(Gastroenterol Clin Biol 2000;24:201-210)

Objectives — Concomitant radiochemotherapy improves survival from inoperable esophageal cancer compared to radiotherapy alone. Several regimens of radiotherapy (standard or concentrated split course radiotherapy) are used, however the optimum protocol remains to be determined. The aim of this study was to analyze the efficacy and tolerance of concentrated concomitant split course radiochemotherapy. Prognostic factors as well as those positively influencing complete response were also studied.

Methods — This multicentric phase II trial looked at patients with histologically proven, inoperable, squamous cell esophageal carcinoma without metastases or invasion of the tracheobronchial mucosa. Treatment included 3 cycles of chemotherapy by 5-FU continuous infusion (800 mg/m².d D1-D5, D22-D26, D43-D47), cisplatin (70 mg/m² D2, D23, D44) and radiotherapy 15 Gy/5d (D1-D5, D22-26, D43-D47). Efficacy was analyzed by endoscopy, biopsy and computerized axial tomography during the 12th week of treatment.

Results — The trial included 122 patients from 21 centers (110 M and 12 F, mean age 63.1 ± 8.6 years, range 40 - 78). In accordance with the TNM-UICC classification (1978), 8 patients were classified stage I (T1 N0), 13 stage II (T2 N0), 100 stage III (T3 and/or N1) and stage was unknown in 1 patient. Median follow-up was 63 months. Treatment was complete in half of the patients. 5 premature deaths (4.1%) were recorded over the treatment period, one of which was directly linked to the toxicity of the treatment. 16% of patients showed at least one severe side-effect. 117 patients received all 3 cycles of the treatment, 88 of them without delay, and all were evaluated. 58 (47.5% of the patients included) showed a complete response with a negative biopsy, 36 (29.5%) showed a partial response, 13 (10.7%) were stable and 10 (8.2%) showed progressive disease. The median duration of complete responses was 11.5 months. Symptomatically, dysphagia improved in 80% of the cases, performance status in 40%, and weight gain was observed in 30% of the patients with weight loss. At evaluation, oral feeding was impossible in 4 patients only and possible in 113 patients; however, endoscopic treatment of the dysphagia remained necessary in 28 patients. Median survival in the 122 patients included was 13.0 ± 1.6 months and survival rates were 52.9, 29.8 and 12.1% at 1, 2 and 5 years, respectively. Three pretherapeutic prognostic factors influenced survival in a multivariate

Tirés à part : J.-F. SEITZ, Unité d'Oncologie Digestive, Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille Cedex 9.

multiplié par 3 dans la première année), l'extension circonférencielle et le caractère différencié de la tumeur (risque de décès multiplié par 2 quelle que soit la période étudiée). Les facteurs prédictifs d'une réponse clinique complète étaient le stade précoce de la tumeur, son caractère indifférencié chez les malades âgés de 65 ans et plus, et son aspect non circonférenciel. Le risque de reprise évolutive était de 54,8 % à 1 an chez les 58 malades en rémission complète. Une extension circonférencielle complète et le caractère bien ou moyennement différencié de la tumeur étaient prédictifs du risque de reprise évolutive.

Conclusion — Cet essai confirme l'efficacité et la bonne tolérance de la radio-chimiothérapie concentrée en split-course dans les cancers non opérables de l'œsophage, avec un taux de survie à 5 ans de 12 %. Un essai comparatif actuellement en cours (irradiation split-course vs étalement classique) apparaît justifié.

Mots-clés : Cancer de l'œsophage. Chimiothérapie. Radiothérapie. Facteurs pronostiques.

analysis: initial severe dysphagia (risk of premature death increased 3-fold in the first year), circumferential extension and the differentiated nature of the tumor (risk of death doubled regardless of the time delay). Factors influencing a complete clinical response were an early tumor stage, a poorly differentiated tumor in patients older than 65, and no circumferential extension. The risk of recurrence was 54.8% at 1 year in the 58 patients with complete remission. Complete circumferential extension and a well or moderately differentiated tumour influenced recurrence.

Conclusion — This trial confirms the efficacy and good tolerance of concentrated split course radiochemotherapy in patients with inoperable esophageal cancer with a 5-year survival rate of 12%. This reinforces the need for a comparative trial (split course irradiation vs standard irradiation) such as the one currently being conducted in France.

Key words: Esophageal Cancer. Chemotherapy. Radiotherapy. Prognostic factors.

Le pronostic des cancers épidermoïdes de l'œsophage (CEO) reste très péjoratif, avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 5 % [1, 2]. L'exérèse chirurgicale est la méthode thérapeutique assurant les meilleures chances de survie à 5 ans. Celles-ci n'excèdent cependant pas 20 % dans la plupart des séries publiées [3, 4]. De plus, au moment du diagnostic, 2 malades sur 3 sont jugés inopérables pour des raisons générales ou carcinologiques, et finalement les exérèses à visée curative ne concernent qu'1 ou 2 malades sur 10 [1, 2]. La radiothérapie est l'alternative habituelle à la chirurgie chez les malades jugés non opérables. Malheureusement, ses résultats restent médiocres avec, pour Earlam et Cunha-Melo, reprenant les résultats chez 8 489 malades irradiés, une survie de 6 % à 5 ans [5] et pour le registre de la Côte-d'Or, une survie de 6 % à 3 ans [1].

Pour améliorer les performances de la radiothérapie, l'association d'une chimiothérapie a été proposée, afin d'augmenter l'efficacité locale de l'irradiation par un effet radiosensibilisant et d'agir sur d'éventuelles micrométastases situées en dehors du champ de la radiothérapie. La radio-chimiothérapie concomitante (RCC) a d'abord été utilisée en préopératoire au début des années 1980 [6, 7]. Des résultats préliminaires encourageants (20 % de stérilisation des pièces opératoires avec une irradiation de 30 Gy seulement) ont amené à tester la RCC sans chirurgie. La plupart des essais de phase II ont alors utilisé une radiothérapie étalée classique délivrant 45 à 60 Gy en 4 à 6 semaines [8-14]. De même, l'essai de phase III d'Herskovic et al. [15], qui devait confirmer en 1992 la supériorité de la RCC sur la radiothérapie exclusive, utilisait une irradiation étalée classique de 50 Gy en 5 semaines. En France, dans le but de raccourcir la durée du traitement, des schémas de RCC concentrée en split course ont été développés, délivrant par exemple 2 séries de 20 Gy en 5 séances [16, 17], avec des résultats analogues à ceux des RCC avec étalement classique en termes de contrôle local en fin de traitement et de survie à 2 ans.

Le but de ce travail était de confirmer par un essai multicentrique de phase II l'efficacité (taux de réponses complètes endoscopiques) et la tolérance d'une association concomitante de chimiothérapie (3 cycles de 5FU-cisplatine) et d'une radiothérapie concentrée en split course (3 séries de 15 Gy/5 fractions).

ABRÉVIATIONS :

CEO : cancer épidermoïde de l'œsophage.
5 FU : 5-fluorouracile.
Gy : gray.
RC : réponse complète.
RP : réponse partielle.
RCC : radio-chimiothérapie concomitante.
OR : odds ratio.

Malades et méthodes

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants : carcinome épidermoïde de l'œsophage histologiquement prouvé, jugé non opérable soit du fait d'une extension locale (stade III selon la classification de l'UICC de 1978) soit d'une contre-indication ou d'un refus de la chirurgie ; absence d'envahissement de la muqueuse trachéo-bronchique ; absence de métastases viscérales ; âge ne dépassant pas 75 ans ; état général ≤ 2 sur l'échelle de performance de l'OMS ; absence d'insuffisance rénale (créatininémie $< 125 \mu\text{mol/L}$), d'ictère, ou d'ascite non contrôlée ; absence de contre-indications hématologiques à une chimiothérapie (polynucléaires neutrophiles $> 1,5 \text{ G/L}$, plaquettes $> 100 \text{ G/L}$) ; absence d'insuffisance cardiaque, de coronarite ou d'artérite évolutive ; consentement éclairé (selon les recommandations du comité d'éthique d'Aix-Marseille II en 1988).

Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique comprenait un examen clinique complet (avec en particulier évaluation de la dysphagie selon l'échelle d'Atkinson, de l'état général selon l'échelle de l'OMS et du pourcentage d'amaigrissement), des examens biologiques usuels, un électrocardiogramme, une endoscopie œsogastroduodénale permettant de préciser le niveau tumoral, la hauteur des lésions, leur aspect macroscopique (bourgeonnant, infiltrant, ulcéré, circonférenciel ou non, franchissable ou non), une fibroscopie bronchique à la recherche d'une éventuelle extension à l'arbre trachéo-bronchique (bombement sous-muqueux, atteinte muqueuse), un transit œsophagien (systématique lorsque la sténose œsophagienne n'était pas franchie par l'endoscope), un examen tomodensitométrique thoraco-abdominal, une échographie abdominale et un examen ORL. Au terme de ce bilan, le stade de la maladie était évalué selon la classification TNM de l'UICC de 1978 [18].

Conduite du traitement

Le traitement comportait 3 séries de radio-chimiothérapie de 5 jours (semaines 1, 4 et 7) par 5FU continu, cisplatine et radiothérapie concomitante en 3 séries de 15 Gy/5j.

Chaque cure de chimiothérapie associait : 5-FU (Fluorouracile®) 800 mg/m². j en perfusion continue de J1 à J5, Cisplatine (Cisplatyl®) 70mg/m² en perfusion d'une heure le premier ou le deuxième jour de l'administration du 5-FU, avec les règles d'hyperhydratation habituelles. Trois cures étaient réalisées ; le délai entre le premier jour de chaque cure était de 21 jours. Les effets secondaires étaient appréciés selon la classification de l'OMS [19]. En cas de toxicité hématologique (polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \text{ G/L}$, plaquettes $< 100 \text{ G/L}$), rénale (créatininémie $> 125 \mu\text{mol/L}$), ou digestive persistante (ulcérations buccales, signes cliniques d'œsophagite, diarrhée), le traitement était retardé d'1 voire 2 semaines ; si ces anomalies persistaient après ce délai, la chimiothérapie n'était pas reprise et le malade terminait alors la

radiothérapie prévue. En cas de toxicité hématologique (grade 2 ou 3) ou digestive (ulcérations buccales ou œsophagite ayant gêné l'alimentation orale), la posologie du 5FU était réduite à 600 mg/m² j, que cette toxicité ait fait ou non retarder la cure suivante. En cas de toxicité hématologique grade 4, ou de non-récupération dans les délais prévus, la chimiothérapie était définitivement interrompue.

La radiothérapie était délivrée avec un accélérateur linéaire (énergie ≥ 6 MV). Le volume cible était limité au segment œsophagien atteint et aux ganglions satellites, avec une marge de 5 cm au-dessus et au-dessous des limites lésionnelles sur le transit œsophagien. La technique était laissée à la liberté du radiothérapeute, à condition que 100 % de la dose soit apportée au volume cible et que tous les faisceaux soient utilisés à chaque séance ; la moelle ne devait pas recevoir plus de 25 Gy. La dose délivrée au point ICRU était de 15 Gy en 5 fractions pendant 5 jours (pour chacune des 3 séries), c'est-à-dire 3 Gy par jour, avec un intervalle libre de 2 semaines entre chaque série, sauf toxicité.

Un traitement symptomatique de la dysphagie par dilatations endoscopiques, photodestruction laser ou électrocoagulation était autorisé et même recommandé ; en revanche, la pose d'une endoprothèse avant le début du traitement était un critère d'exclusion car empêchant l'appréciation de la réponse clinique. Un support nutritionnel (entéral ou parentéral) était recommandé en cas d'amaigrissement supérieur à 10 %.

Evaluation

Douze semaines après le début du traitement, un bilan était réalisé comportant un nouvel examen clinique, une endoscopie œsophagienne avec au moins 4 biopsies systématiques, un transit œsophagien et une tomodensitométrie thoraco-abdominale. La réponse clinique au traitement était jugée complète (RC) en cas de disparition totale de la tumeur à l'endoscopie avec des biopsies négatives, sans apparition de nouvelles localisations extra-œsophagiennes sur la tomodensitométrie ; elle était jugée partielle (RP) en cas de réduction tumorale de 50 % au moins du produit de la hauteur par le pourcentage maximum de circonférence envahie à l'endoscopie, en l'absence de nouvelles localisations ; la maladie était jugée stable si le produit de la hauteur par le pourcentage maximum de circonférence envahie avait diminué de moins de 50 % ou augmenté de moins de 25 % ; enfin une progression de la maladie était définie par une augmentation de plus de 25 % du produit de la hauteur par le pourcentage maximum de circonférence envahie ou par l'apparition de nouvelles localisations extra-œsophagiennes [19, 20]. Les malades dont la tumeur n'était plus visible à l'endoscopie mais avec des biopsies systématiques positives étaient classés en RP.

Suivi

Les malades étaient revus à 6 mois, puis à 1 an du début du traitement, puis tous les ans jusqu'à la 5^e année pour un examen clinique, un cliché thoracique, une échographie abdominale (ou une tomodensitométrie) et une endoscopie œsophagienne.

Analyse statistique

La survie était mesurée à partir de la date de début du traitement. Les taux de survie étaient calculés par la méthode de Kaplan-Meier. Les taux et les médianes de survie étaient donnés avec leur écart type. Compte tenu du mauvais pronostic à court terme du cancer de l'œsophage, le test de Wilcoxon-Breslow, qui donne un poids plus important aux événements précoces, était préféré au test du Log-rank pour comparer les courbes de survie. Les facteurs pronostiques mis en évidence par l'analyse univariée étaient ensuite utilisés dans une régression multivariée de Cox, avec la possibilité de faire intervenir des variables dépendantes du temps. Les taux de reprise évolutive étaient étudiés par les mêmes méthodes (la méthode de Cox était utilisée sans variables dépendantes du temps). La recherche des facteurs prédictifs d'appartenance à un sous-groupe était effectuée par régression logistique.

Les programmes P4F et PLR de BMDP étaient utilisés pour la recherche de facteurs prédictifs d'appartenance à un groupe et les programmes P1L et P2L de BMDP pour l'étude de la survie.

Résultats

Cent vingt-deux malades étaient inclus entre le 17 avril 1989 et le 21 décembre 1992, à partir de 21 centres répartis en 10

centres hospitaliers universitaires (51 malades), 5 centres de lutte contre le cancer (65 malades), 4 hôpitaux non universitaires (4 malades) et 2 centres privés (2 malades). Il s'agissait de 110 hommes et 12 femmes d'âge moyen 63,1 \pm 8,6 ans (extrêmes : 40-78 ans). Les caractéristiques des malades figurent dans le tableau I : 6,6 % des malades étaient au stade I, 10,7 % au stade II et 82,0 % au stade III ; 1 stade était inconnu. Le suivi médian des malades était de 63 mois à la date de point fixée au 15 avril 1996.

Observance et tolérance

RÉALISATION DES CURES

Les 122 malades recevaient le 1^{er} cycle : celui-ci était complet chez 105 (86,1 %) et incomplet chez 17. Un cycle était considéré comme complet si au moins 85 % de chacune des doses théoriques de 5FU, de cisplatine et de radiothérapie étaient administrées.

Trois malades décédaient à l'issue du 1^{er} cycle, et le 2^e cycle était réalisé chez 119 malades : 32 (26,9 %) recevaient un traitement incomplet ; 51 (42,9 %) recevaient le traitement avec retard (de moins d'une semaine pour 43 d'entre eux et de plus d'une semaine pour 8).

Deux autres malades décédaient à l'issue du 2^e cycle, et le 3^e cycle était réalisé chez 117 malades : 46 (39,3 %) recevaient un traitement incomplet ; 54 (46,2 %) recevaient le traitement avec retard (de moins d'une semaine pour 36, de plus d'une semaine pour 18).

Au total, 62 malades (50,8 %) recevaient un traitement complet et 88 (72,1 %) le traitement sans retard ou avec retard d'au maximum une semaine sur l'ensemble du traitement.

TOXICITÉ

La toxicité du traitement était évaluée selon l'échelle de l'OMS chez les 122 malades ayant reçu 358 cycles. Elle est détaillée dans le tableau II : 78,7 % des malades avaient au moins un effet secondaire quel qu'en soit le grade ; 16 % avaient au moins un effet secondaire jugé sévère. Il s'agissait d'une toxicité hématologique de grade 3 ou 4 (7,4 % des malades), digestive de grade 3 ou 4 (nausées et vomissements pour 6,6 % des malades, mucite pour 4,9 %, diarrhée pour 1,6 %). Une toxicité cardiaque de grade 2 ayant nécessité l'interruption de la chimiothérapie concernait 3 malades (2,5 % des cas) : parmi eux, 2 présentaient un cancer du tiers supérieur de l'œsophage, et 1 seul un cancer du tiers inférieur (avec inclusion de l'aire cardiaque dans le champ d'irradiation). La fréquence des complications cardiaques ne différait pas significativement en fonction du siège de la lésion.

DÉCÈS AU COURS DU TRAITEMENT

Cinq décès précoces étaient observés pendant la période de traitement, avant évaluation : l'un était directement lié à la toxicité hématologique de la chimiothérapie après la première cure, un autre (fistule œsotrachéale à l'issue de la première cure) était lié à la radio-chimiothérapie et/ou à l'extension de la maladie ; les 3 autres décès ne semblaient pas directement imputables au traitement (2 embolies pulmonaires survenues respectivement après le premier et le deuxième cycle, 1 décès d'origine indéterminée 14 jours après la fin du deuxième cycle).

Efficacité

Cinq malades étant décédés précocement pendant la période de traitement, l'efficacité antitumorale objective était évaluée

Tableau I. – Caractéristiques des 122 malades et analyse univariée des facteurs pronostiques préthérapeutiques.
Characteristics of the 122 patients and univariate analysis of the pretherapeutic prognostic factors.

Variable	Effectif	Taux de survie (%) (écart-type)		Médiane (mois) (écart type)	P
		1 an	5 ans		
Survie globale	122	52,9 (4,5)	12,1 (3,0)	13,0 (1,6)	
Age					
< 55 ans	20	35,0 (10,7)	5,0 (4,9)	8,0 (NC)	0,044
> 55 ans	102	56,5 (4,9)	13,6 (3,5)	14,0 (2,5)	
Sexe					
Hommes	110	54,2 (4,8)	10,6 (3,0)	13,5 (NC)	0,76
Femmes	12	41,7 (14,2)	25,0 (12,5)	10,0 (1,2)	
Perte de poids					
≤ 12 %	88	59,1 (5,2)	13,2 (3,7)	15,0 (NC)	0,069
> 12 %	31	40,1 (9,0)	10,0 (5,5)	9,2 (NC)	
Etat général (OMS)					
0	11	63,6 (14,5)	18,2 (11,6)	19,0 (7,7)	0,56
1-2	110	51,4 (4,8)	11,6 (3,1)	13,0 (NC)	
Dysphagie (Atkinson)					
0-1-2	87	62,1 (5,2)	10,2 (3,3)	16,5 (2,6)	0,0008
3-4	35	29,6 (7,8)	17,8 (6,6)	7,0 (NC)	
Localisation					
1/3 supérieur	55	60,0 (6,6)	15,6 (5,0)	19,0 (3,2)	0,15
1/3 moyen 1/3 inférieur	67	47,0 (6,1)	9,1 (3,5)	11,0 (NC)	
Macroscopie					
Végétant	33	57,6 (8,6)	24,2 (7,5)	16,0 (4,6)	0,158
Autre	86	60,6 (5,4)	8,2 (3,0)	12,5 (NC)	
Histologie					
Bien ou moyennement différenciée	84	50,0 (5,5)	7,1 (2,8)	12,0 (NC)	0,109
Indifférenciée	34	60,7 (8,5)	20,8 (7,2)	15,7 (4,3)	
Hauteur					
≤ 5 cm	58	62,1 (56,4)	17,2 (5,0)	19,0 (NC)	0,019
> 5 cm	62	42,7 (6,3)	7,5 (3,5)	9,5 (NC)	
Extension					
< 100 % circonférence	41	68,3 (7,3)	24,1 (6,7)	21,0 (2,7)	0,0101
100 % circonférence	78	42,9 (5,6)	6,5 (2,8)	11,0 (NC)	
Adénopathies					
Non	50	56,0 (7,0)	17,8 (5,5)	15,0 (NC)	0,37
Oui	69	50,0 (6,0)	8,2 (3,4)	12,0 (NC)	
Paralysie récurrentielle					
Non	102	56,5 (4,9)	13,6 (3,5)	14,5 (NC)	0,0035
Oui	19	31,6 (10,7)	5,3 (5,1)	7,0 (1,1)	
T ^a					
1	11	90,9 (8,2)	45,5 (15,0)	26,5 (22,4)	
2	28	57,1 (9,4)	7,1 (4,9)	15,0 (4,6)	0,0065
3	82	45,7 (5,5)	9,5 (3,3)	10,5 (NC)	
Stade ^b					
I	8	87,5 (11,7)	50,0 (17,7)	28,0 (31,1)	
II	13	69,2 (12,8)	15,4 (10,0)	17,5 (5,4)	0,015
III	100	47,5 (5,0)	8,8 (2,9)	12,0 (NC)	
Centres					
Gros centres (≥ 12 dossiers)	44	53,5 (7,6)	16,3 (5,6)	13,0 (4,4)	
Petits centres (1 à 5 dossiers)	37	45,9 (8,2)	8,1 (4,5)	11,5 (NC)	0,28
Centres moyens (6 à 11 dossiers)	41	58,5 (7,7)	14,6 (5,5)	15,0 (2,6)	

^a 1 vs 2 + 3 : P = 0,0045. ^b I + II vs III : P = 0,0065. NC : non calculable.

Tableau II. – Toxicité maximale observée par malade durant la radio-chimiothérapie (échelle de l'OMS).*Maximal toxicity observed during radiochemotherapy (WHO grading).*

Toxicité	Grades 1-2 (ou cardiologique grade 1)	Grades 3-4 (ou cardiologique grade 2)
Hématologique	63	9 (7,4 %)
Leucopénie	60	7 (5,7 %)
Neutropénie	50	8 (6,6 %)
Thrombopénie	12	3 (2,5 %)
Nausées Vomissements	41	8 (6,6 %)
Mucite	6	6 (4,9 %)
Diarrhée	6	2 (1,6 %)
Cardiaque	0	3 (2,5 %)
Rénale	8	0 (0 %)
Total	76/122 (62,3 %)	20/122 (16,4 %)

chez 117 malades : 58 avaient une réponse clinique complète (RC) avec biopsies négatives (soit $47,5 \pm 8,9$ % des 122 malades inclus), 36 ($29,5 \pm 8,1$ %) une réponse partielle, 13 ($10,7 \pm 5,3$ %) une tumeur œsophagienne stable et 10 ($8,2 \pm 4,8$ %) une progression tumorale (locorégionale 7 fois, métastatique 3 fois).

Plus la maladie était à un stade précoce, plus le taux de RC était élevé : 7 RC/8 stades I ($87,5$ %), 9 RC/13 stades II ($69,2$ %) et seulement 41 RC/100 stades III ($41,0$ %) ; le seul malade dont le stade n'était pas précisé avait une RC.

La durée médiane des RC était de $11,5 \pm 1,3$ mois : sur les 58 malades avec réponse complète, celle-ci persistait à 1 an chez 29. Enfin, les taux actuariels d'évolution locale pour l'ensemble des malades inclus étaient respectivement de $59,7$ % à 1 an, de $69,3$ % à 2 ans et de $74,6$ % à 3 ans ; les taux actuariels de survenue de métastases à distance étaient de $14,6$ % à 1 an, de $17,6$ % à 2 ans et de $24,2$ % à 3 ans.

L'efficacité sur les symptômes était évaluée chez les 117 malades non décédés au cours du traitement. Parmi eux, 109 présentaient initialement une dysphagie : celle-ci était améliorée chez 91 ($83,5$ %). Cette amélioration ne dépendait pas de l'importance initiale de la dysphagie. Au moment de l'évaluation, l'alimentation orale était possible et jugée suffisante, sans autre traitement que la radio-chimiothérapie, chez 85 des 117 malades évalués ($72,6$ %) ; elle était possible avec nécessité d'un traitement endoscopique complémentaire chez 28 malades ($23,9$ %) : celui-ci consistait alors en une dilatation œsophagienne par bougies de Savary chez 17 malades, une dilatation suivie de la mise en place d'une endoprothèse chez 5 malades, une électrocoagulation chez 5 malades, une photocoagulation par laser Nd-Yag chez 1 malade. Enfin, l'alimentation orale restait impossible chez 4 malades ($3,4$ %), ce qui nécessitait la mise en œuvre d'une alimentation artificielle, entérale chez 3 malades (gastrostomie, jéjunostomie), parentérale chez 1 malade. Chez les malades ayant pu être évalués, l'amélioration de la dysphagie était corrélée à la réponse tumorale objective ($P = 0,001$) : elle était notée chez $89,7$ % des malades en réponse clinique complète, 75 % des malades en réponse partielle, chez $61,5$ % des malades stables et chez 40 % seulement des malades avec progression tumorale.

Une reprise pondérale était prise en considération si le poids du malade avait augmenté d'au moins 5 % par rapport à son poids au moment du diagnostic : 21 malades ($17,2$ %) avaient une reprise pondérale. Parmi les 54 malades avec amaigrissement > 8 %, 16 ($29,6$ %) avaient une reprise pondérale au moment de l'évaluation.

L'état général initial était altéré (OMS 1 ou 2) chez 106 malades : il s'améliorait chez 43 ($44,2$ %).

Survie

À la date de point, le 15 avril 1996, 109 malades étaient décédés : 83 en raison de l'évolution du cancer, 2 de complications du traitement (1 toxicité hématologique, 1 fistule œsotrachéale) et 12 d'affections intercurrentes (2 décès précoces par embolie pulmonaire avant évaluation et 10 décès tardifs, 7 fois d'origine cardiorespiratoire et 3 fois liés à l'évolution d'un second cancer : 2 fois pulmonaire et 1 fois ORL) ; enfin la cause du décès restait inconnue dans 12 cas (1 décès précoce avant évaluation et 11 décès tardifs, parmi lesquels 10 malades étaient évolutifs et un seul en rémission à la dernière consultation). Parmi les 13 malades survivants, 3 étaient au stade I, 2 au stade II et 8 au stade III.

La médiane de survie des 122 malades inclus était de $13,0 \pm 1,6$ mois. Les taux de survie étaient de $52,9 \pm 4,5$ % à 1 an, de $29,8 \pm 4,2$ % à 2 ans, de $18,2 \pm 3,5$ % à 3 ans et de $12,1 \pm 3,0$ % à 5 ans.

L'influence sur la survie de 14 variables préthérapeutiques était étudiée : en analyse univariée (tableau I), les facteurs préthérapeutiques ayant une influence pronostique significative étaient la dysphagie ($P = 0,0008$), l'âge ($P = 0,044$), la paralysie récurrentielle ($P = 0,0035$), l'extension circonférentielle ($P = 0,010$), la hauteur tumorale ($P = 0,019$), et le stade (I-II vs III ; $P = 0,0065$). La perte de poids et la différenciation histologique étaient à la limite de la significativité. En revanche le sexe, l'état général, la localisation, l'aspect macroscopique, la présence d'adénopathies au scanner n'exerçaient pas d'influence significative ; de même il n'y avait pas « d'effet centre ».

L'étude multivariée réalisée après introduction des variables significatives ou à la limite de la significativité en analyse univariée en utilisant un modèle de Cox prenant en compte les facteurs dépendants du temps permettait de retenir 3 facteurs de mauvais pronostic : la dysphagie initialement sévère (grade 3 ou 4) qui multipliait par 2,9 le risque de décès précoce dans les 12 premiers mois, mais n'augmentait pas le risque de décès plus tardif, l'extension circonférentielle et le caractère différencié de la tumeur qui multipliaient le risque de décès respectivement par 2,1 et 1,8 quelle que soit la période étudiée. Il n'existait pas d'interaction entre ces 3 variables (tableau III).

Ces résultats permettaient de répartir les 115 malades pour lesquels toutes ces variables étaient connues en 5 sous-groupes

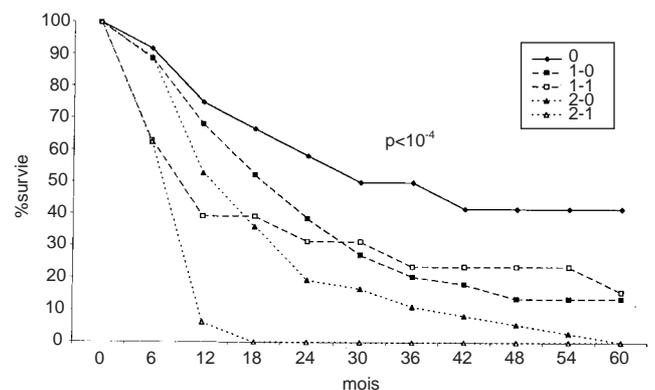


Fig. 1 – Taux de survie selon le nombre de facteurs pronostiques péjoratifs.
Survival rate according to the number of unfavorable prognostic factors.

Tableau III. – Risque de décès de l'ensemble des malades : étude multivariée avec facteurs dépendants du temps (Cox).
Risk of death in all patients: multivariate analysis with time-dependent factors (Cox).

Variable	Durée de survie ≤ 1 an		Durée de survie > 1 an		P
	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %	
Dysphagie					
0-1-2	1		1		
3-4	2,86	1,64-4,97	1		0,0002
Extension circonférencielle					
< 100 %	1		1		
100 %	2,09	1,36-3,21	2,09	1,36-3,21	0,0008
Histologie					
indifférenciée	1		1		
bien ou moyennement différenciée	1,81	1,15-2,85	1,81	1,15-2,85	0,011

OR : odds-ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

(l'histologie ou l'extension circonférencielle étaient inconnues dans 7 cas) dont les courbes de survie sont présentées sur la figure 1. Le groupe 0 (n = 12) comportait les malades dont la tumeur était indifférenciée et l'extension circonférencielle incomplète, quelle que soit l'importance de la dysphagie au moment du diagnostic. Le groupe 1 comportait les malades dont la tumeur était bien ou moyennement différenciée, ou dont l'extension circonférencielle était complète ; un sous-groupe 1-0 (n = 44) incluant les malades sans dysphagie grave au diagnostic et un sous-groupe 1-1 (n = 14) ceux avec une dysphagie de grade 3 ou 4. Le groupe 2 comportait les malades dont la tumeur était bien ou moyennement différenciée et dont l'extension circonférencielle était complète, avec un sous-groupe 2-0 (n = 36) en l'absence de dysphagie grave au diagnostic et un sous-groupe 2-1 (n = 16) si le malade présentait une dysphagie de grade 3 ou 4. Les courbes de survie de ces groupes étaient très significativement différentes ($P < 10^{-4}$). Les taux de survie des groupes 1-0 et 1-1 étaient très différents la première année, mais cette différence s'estompait rapidement et les courbes se rejoignaient après 2 ans. La même observation peut être faite pour les courbes 2-0 et 2-1, mais les

malades du groupe 2-1 décédant très rapidement, les courbes ne se rejoignaient que pour le taux de survie nul.

L'influence sur la survie de 4 facteurs dépendant du traitement était ensuite étudiée : en analyse univariée (tableau IV), le seul facteur pronostique était la réponse objective ($P < 0,0001$), le caractère complet ou non du traitement, la toxicité hématologique et la toxicité quelle qu'en soit la nature n'avaient pas d'influence significative. Si l'on introduisait le facteur « réponse objective » dans le modèle de Cox, celui-ci prenait la place de l'histologie (OR = 3,51 ; $P < 10^{-6}$), les autres odds-ratios étant peu modifiés (dysphagie : OR = 2,73 vs 2,86 pour les 12 premiers mois, extension circonférencielle : OR = 1,81 vs 2,09).

L'objectif du traitement étant l'éradication de la tumeur, les facteurs prédictifs d'une réponse complète étaient étudiés. Une réponse complète était plus fréquente dans les situations suivantes : âge ≥ 65 ans (60,0 vs 35,5 %, $P = 0,01$), perte de poids initiale ≤ 8 % du poids habituel (56,9 vs 36,8 %, $P = 0,05$), dysphagie absente ou de grade 1-2 (55,2 vs 28,6 %, $P = 0,01$), hauteur tumorale ≤ 5 cm (63,8 vs 30,6 %, $P = 0,001$), extension

Tableau IV. – Analyse univariée des facteurs pronostiques liés au traitement.
Univariate analysis of the prognostic factors linked to therapy.

Variable	Effectif	Taux de survie (écart-type) (%)		Médiane (écart-type) mois	P
		1 an	5 ans		
Traitement					
incomplet	60	52,6 (6,5)	12,9 (4,5)	13,0 (NC)	0,57
complet	62	53,2 (6,3)	11,3 (4,0)	14,0 (2,5)	
Réponse					
RC	58	75,9 (5,6)	20,2 (5,3)	21,0 (NC)	
RP	36	42,9 (8,4)	8,6 (4,7)	10,0 (1,5)	< 0,0001
S-P	23	21,7 (8,6)	0,0 (0,0)	7,5 (NC)	
Toxicité maximale					
0 + 1 + 2	102	49,5 (5,0)	8,4 (2,8)	12,0 (NC)	0,099
3 + 4	20	70,0 (10,3)	30,0 (10,3)	20,0 (2,2)	
Toxicité hématologique					
0 + 1 + 2	113	51,8 (4,7)	11,3 (3,0)	13,0 (NC)	0,33
3 + 4	9	66,7 (15,7)	22,2 (13,9)	18,5 (1,5)	

RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; S : stabilisation ; P : progression ; NC : non calculable.



Tableau V. – Analyse multivariée des facteurs prédictifs de réponse complète.
Multivariate analysis of predictive factors of complete response.

Variable	OR	IC 95 %	P
Stade de la tumeur			
T3	1	1	
T1, T2	5,30	1,92-14,70	0,0009
Histologie-Age			
Peu différencié ≥ 65 ans	5,55	1,75-17,6	0,0021
Autres sous groupes	1		
Extension circonférentielle			
100 %	1		
< 100 %	3,36	1,13-9,95	0,0248

OR : odds-ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

circonférentielle < 2/3 (76,7 vs 36,0 %, P = 0,0001), absence de paralysie récurrentielle (51,0 vs 26,3 %, P = 0,05), stade T₁ ou T₂ (76,9 vs 32,9 %, P = 0,0001) et histologie peu différenciée (50,0 vs 47,6 %, P = 0,81). Une régression logistique permettait de sélectionner 4 facteurs prédictifs de réponse complète (tableau V) : le stade de la tumeur, l'âge, l'histologie et l'extension circonférentielle. Il existait une interaction à la limite de la significativité entre l'âge et l'histologie (P = 0,063). Ainsi, les tumeurs peu différenciées chez les malades âgés de 65 ans et plus avaient 5 à 6 fois plus de chances de présenter une réponse complète que les autres sous-groupes ; les tumeurs classées T1 ou T2 (sans atteinte médiastinale) avaient 5 fois plus de chances de développer une réponse complète que les tumeurs classées T3 (atteinte médiastinale) et les tumeurs atteignant moins des 2/3 de la circonférence avaient plus de 3 fois plus de chances de présenter une réponse complète.

Reprises évolutives

Elles étaient étudiées chez les 58 malades en rémission complète lors de l'évaluation. Parmi eux, 40 récidivaient (34 récurrences locorégionales isolées, 3 récurrences métastatiques isolées et 3 récurrences locorégionales + métastatiques). Le taux de reprise évolutive était de 54,8 ± 6,6 % à 1 an et de 64,0 ± 6,5 % à 2 ans. Les trois-quarts (28/37) des récurrences loco-régionales survenaient pendant la première année.

Les facteurs prédictifs d'une reprise évolutive étaient une extension circonférentielle complète (73,1 ± 8,6 vs 46,0 ± 9,8 % à 1 an, P = 0,011), une histologie bien ou moyennement différenciée (65,0 ± 7,8 vs 35,3 ± 11,6 % à 1 an, P = 0,065), une perte de poids au diagnostic ≥ 8 % (71,4 ± 9,9 vs 45,0 ± 8,4 % à 1 an, P = 0,063) et à la limite de la significativité le stade II ou III (59,7 ± 7,1 vs 14,3 ± 13,2 % à 1 an, P = 0,098). L'utilisation de la méthode multivariée de Cox permettait d'identifier les deux facteurs prédictifs de reprise évolutive : extension circonférentielle complète (OR = 2,47, IC 95 % : [1,25-4,87], P = 0,008) et tumeur bien ou moyennement différenciée (OR : 2,21, IC 95 % : [1,05-4,68], P = 0,029). Ceci se traduisait par un taux de reprise évolutive à 1 an de 41,0 ± 8,4 % pour le groupe des 35 malades avec 0 ou 1 de ces facteurs péjoratifs, et de 81,8 ± 9,3 % pour le groupe des 19 malades ayant les deux facteurs.

Discussion

Dans les registres de population, près des 2/3 des malades porteurs d'un cancer de l'œsophage sont encore jugés inopéra-

bles [1, 2]. L'introduction de la RCC par 5FU continu constitue le progrès thérapeutique majeur des années 1990 pour ces malades traités jusque-là par radiothérapie exclusive avec une probabilité quasi nulle de survie à 3 ans. L'idée d'améliorer les résultats de la radiothérapie par adjonction d'une chimiothérapie concomitante est ancienne. Cependant, les premières tentatives d'association avec des monothérapies (bléomycine, méthotrexate, cisplatine) n'ont pas permis de montrer la supériorité du traitement associé sur la radiothérapie seule [21-23].

L'intérêt pour la RCC a été relancé en 1987 par la publication de Coia et al., associant une radiothérapie conventionnelle de 60 Gy en 6 semaines à une perfusion continue de 5FU (1g/m².j pendant 4 jours) pendant la 1^{re} et la 5^e semaine et à une injection unique de mitomycine C (10 mg/m²) le 1^{er} jour de l'irradiation [8] : parmi les 57 malades traités à visée curative (stades I et II), le taux de réponse endoscopique complète était de 79 %. Les résultats éloignés publiés en 1991 avec un suivi médian de 45 mois [9] étaient très encourageants, avec une survie médiane de 18 mois, une survie à 3 ans de 29 % et une survie à 5 ans de 18 %. Plusieurs autres essais de phase II ont été réalisés, tous avec du 5FU continu, isolément [14] ou associé à la mitomycine [10] ou le plus souvent associé au cisplatine [13, 16, 17], ou en alternant cisplatine et mitomycine [11, 12] : les survies médianes obtenues sont toutes supérieures ou égales à 1 an. Finalement, la confirmation de la supériorité de la RCC par 5FU continu et cisplatine sur la radiothérapie seule devait être apportée par la publication des résultats de l'essai randomisé intergroupe américain publié en 1992 par Herskovic et al. [15], puis en 1997 par Al-Sarraf et al. [24] et en 1999 par Cooper et al. [25], avec une survie à 5 ans de 26 % (vs 0 % à 3 ans avec la radiothérapie exclusive). Bien que la dose de radiothérapie ait été plus faible dans le bras combiné (50 Gy/5 semaines) que dans le bras radiothérapie (64 Gy/6,5 semaines), le contrôle local était meilleur dans le bras combiné, illustrant l'effet radiosensibilisant de la chimiothérapie, qui réduisait par ailleurs le risque de survenue de métastases. Depuis 1992, l'association d'une irradiation étalée de 50 Gy en 25 fractions et 5 semaines avec 4 cures de chimiothérapie par 5FU-cisplatine (semaines 1, 5, 8, 11) est devenue le traitement de référence des cancers de l'œsophage localement évolués ou inopérables. Une étude américaine plus ancienne, initiée par l'Eastern Cooperative Oncology Group en 1982, et publiée seulement en 1998 par Smith et al. [26], montre la supériorité en termes de survie (14,8 vs 9,2 mois) d'une RCC (5FU continu, mitomycine C + 40 Gy en 4 semaines) sur la radiothérapie exclusive (40 Gy). Cependant, cette étude est d'interprétation délicate, car 37 % des malades ont été secondairement opérés ; les autres reçoivent un surdosage de 20 Gy. Deux autres études, l'une brésilienne [27], l'autre sud-africaine [28], n'ont pas retrouvé d'avantage significatif de

Tableau VI. – Comparaison indirecte des essais de radio-chimiothérapie exclusive utilisant une irradiation étalée classique ou split-course.
Indirect comparison of exclusive chemoradiation trials using standard or split-course irradiation.

Dose	Type de radio-chimiothérapie			
	Étalée		Split-course	
	60 Gy/6 sem.	50 Gy/5 sem.	20 Gy/5j × 2	15 Gy/5j × 3
Auteurs Année (ref)	Coia, 1990 (9)	Herskovic, 1992 (14) Alsarraf, 1997 (24) Cooper, 1999 (25)	Seitz, 1990 (15)	FFCD 8803
n malades (n adénocarcinomes)	57 (16)	61 (10)	35 (0)	122 (0)
% stade III	0	15	57	82
RC endoscopique	79	73	71	47,5
Survie médiane (mois)	18	14,1	16	13
Survie 2 ans (%)	—	38	34	30
Survie 3 ans (%)	29	30 ^a	—	20
Survie 5 ans (%)	18	26	—	12

RC : rémission complète ; ^a : Versus 0 % dans le bras radiothérapie seule.

la radio-chimiothérapie sur la radiothérapie exclusive, mais leurs effectifs étaient très faibles.

Deux études pilotes françaises ont utilisé une radiothérapie concentrée, réalisée pendant les 5 jours de chaque cure de 5FU-cisplatine, avec interruption de la radiothérapie dans l'intercure [16, 17]. Ce type d'irradiation concentrée « split course » a été développé dans le but de réduire la durée de traitement chez des malades dont le pronostic reste sombre, spécialement pour les stades localement avancés, et de réduire les réactions liées au rythme continu de la radiothérapie pendant plusieurs semaines. Les inconvénients possibles sont une réduction du contrôle local, due à l'interruption de l'irradiation, et une augmentation des séquelles tardives, due à la forte dose par fraction. La première étude pilote conduite à Marseille chez 35 malades traités par 2 séries de 20Gy/5 fractions associées à 2 cures de 5FU-cisplatine (semaines 1 et 5) a permis d'obtenir 70 % de réponses endoscopiques complètes, une survie médiane de 17 mois et une survie actuarielle de 41 % à 2 ans [16]. La tolérance immédiate était très satisfaisante avec en particulier un faible taux d'œsophagites ; à plus long terme aucun des malades avec un recul supérieur à 1 an ne présentait de fibrose médiastinale. Des résultats similaires ont été rapportés plus récemment par l'équipe de Caen avec 2 séries de 18,5 Gy/5 jours + 5FU-cisplatine [17].

La Fondation Française de Cancérologie Digestive a donc initié un nouvel essai de phase II visant à valider de façon multicentrique les résultats d'efficacité et de tolérance rapportés par les études pilotes. Le schéma thérapeutique a été modifié (3 séries de 15 Gy/5 fractions aux semaines 1, 4, 7) afin de réduire la durée d'interruption de l'irradiation et d'augmenter la dose totale délivrée. Les résultats de cette étude conduite chez 122 malades jugés inopérables confirment que cette méthode est réalisable de façon multicentrique chez des malades dont l'âge ne dépasse pas 75 ans, dont l'état général est relativement conservé (OMS ≤ 2) et ne présentant pas de défaillance viscérale grave. Le taux de réponses endoscopiques complètes avec biopsies négatives (47,5 % en intention de traiter) est plus faible que celui rapporté dans l'étude pilote française (71 %), utilisant 2 cures associées à du 5FU-cisplatine et deux séries de 20 Gy en 5 fractions [15], mais les taux de survie à 2 ans sont similaires. Si l'on compare indirectement ces résultats et ceux des 2 séries nord-américaines utilisant une irradiation étalée classique associée soit à 5FU-mitomycine C en phase II [9], soit à 5FU-cisplatine en phase III [14, 24] avec un recul important (tableau VI), on constate que la médiane de survie de notre étude est très proche

de celle de l'essai intergroupe américain ; en ce qui concerne la survie à 5 ans, le taux de 12 % rapporté dans ce travail est proche des résultats de Coia et al., mais semble inférieur à ceux de l'étude intergroupe, pour lesquels un plateau s'amorce au delà de 3 ans, aboutissant à un taux de survie de 26 % à 5 ans. Cependant, après arrêt des randomisations dans cet essai, 69 malades supplémentaires ont été traités prospectivement avec le même traitement combiné et la survie à 5 ans dans ce groupe a été de 14 % [25]. Ces divergences minimes dans les résultats nous semblent donc plus liées à des différences d'extension tumorale (plus de 8 stades III sur 10 dans notre série, vs 15 % seulement dans l'étude américaine) qu'à la technique de l'irradiation (étalée ou split course). Une autre différence tient au type histologique, les séries françaises ayant inclus exclusivement des carcinomes épidermoïdes, et les séries américaines [9, 15] comportant un petit pourcentage de malades porteurs d'un adénocarcinome. Cependant, dans ces deux études, le type histologique ne semble pas influencer le résultat du traitement (contrôle de la maladie, survie globale). Ces comparaisons indirectes sont bien sûr très discutables d'un point de vue méthodologique ; elles peuvent cependant être utiles pour bâtir les essais futurs, d'autant plus que peu de séries de radio-chimiothérapie exclusive ont été publiées avec des résultats de survie à long terme.

L'étude des facteurs pronostiques préthérapeutiques dans notre série a montré qu'une dysphagie sévère multipliait par 3 le risque de décès précoce dans la première année, mais n'a plus d'influence au delà, tandis qu'une extension circonferentielle de la tumeur ou une tumeur différenciée multipliait par 2 le risque de décès quelle que soit la période étudiée. Il faut souligner que notre étude est la seule à montrer qu'une dysphagie sévère est un facteur de gravité précoce pendant la seule période initiale des 12 premiers mois. L'obtention d'une rémission clinique complète semble le paramètre important : celle-ci, introduite dans le modèle de Cox, divise par 3,5 le risque de décès. Le second facteur pronostique indépendant révélé par cette étude est le caractère circonferentiel de la tumeur, qui multiplie par 2 le risque de décès par rapport à une tumeur non circonferentielle. Il pourrait paraître paradoxal que le stade TNM n'apparaisse pas comme un facteur pronostique : en fait, dans l'ancienne classification TNM utilisée (UICC, 1978), le caractère circulaire de la tumeur a un poids important, faisant basculer une tumeur T1 en T2 ou T3 ; par ailleurs, les tumeurs circulaires sont généralement liées à une extension à la totalité de l'épaisseur de la paroi œsophagienne, voire à une extension extra-œsophagienne, et le

caractère non franchissable de la sténose a été décrit comme un facteur pronostique péjoratif [30]. Par ailleurs, cette étude relativement ancienne, dont le protocole a été rédigé en 1988, ne comportait pas d'échoendoscopie dans le bilan d'extension. Pourtant, cet examen semble apporter des éléments pronostiques pertinents comme l'extension en profondeur dans la paroi [30, 31], et l'atteinte ganglionnaire avec en particulier le nombre de ganglions envahis, supérieur ou inférieur à 4 ou 5 [31, 32], ou le siège, cœliaque ou non, de cette atteinte [30, 32]. De même, cette étude n'a pas pris en compte les facteurs biologiques nouveaux comme la surexpression de la protéine p53 ou des marqueurs de division cellulaire comme le Ki 67 ou la phase S en cytométrie de flux [20]. Il faut cependant souligner la valeur pronostique favorable d'une faible différenciation histologique de la tumeur : ceci pourrait paraître paradoxal, les cancers peu différenciés ayant souvent un pronostic plus sévère dans les séries chirurgicales [4] ; mais d'autres séries utilisant une radio-chimiothérapie préopératoire ou exclusive [20, 33] trouvent plutôt une meilleure survie. Le caractère indifférencié de la tumeur pourrait ainsi être un facteur prédictif de réponse à la radio-chimiothérapie : dans notre étude, ce facteur intervient, mais seulement chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Dans cette étude chez des malades non opérés, la définition de la réponse complète était clinique, même si l'on en connaît les limites : le travail de Triboulet et al. a montré que la moitié seulement des malades en réponse clinique complète, avec des biopsies endoscopiques négatives, avaient une tumeur réellement stérilisée après examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse [34]. Ceci est illustré dans cette étude par le fort taux de reprises évolutives locorégionales au cours de la 1^{re} année (28 malades parmi les 58 classés en RC clinique).

Concernant l'effet de la radio-chimiothérapie sur les symptômes, peu de données sont disponibles dans la littérature : l'amélioration de la dysphagie survient chez 83 % des malades, dans notre série, vs 88 % dans la série de Coia et al. [29] et 58 % dans l'essai de Herskovic et al. [15].

La tolérance immédiate du traitement dans cette série a été satisfaisante puisque seulement 16 % des malades ont présenté une toxicité jugée sévère (grade 3 ou 4 de l'OMS) : celle-ci était le plus souvent de type hématologique, atteignant 7 % des malades. Les toxicités hématologiques sévères étaient beaucoup plus fréquentes (48 %) dans l'étude américaine d'Herskovic et al. [15], probablement parce que des hémogrammes non prévus dans notre protocole étaient systématiquement réalisés dans l'intercure. Une toxicité hématologique plus modérée (grade 2) était beaucoup plus fréquente, expliquant la plupart des reports de cure et des réductions de posologie ; cependant, 7 fois sur 10, le traitement a pu être administré sans retard notable et 1 fois sur 2 sans aucune réduction de dose. Il faut remarquer que parmi les 3 cas de toxicité cardiaque, 2 sont survenus pour des cancers du tiers supérieur : il s'agissait donc bien d'une toxicité exclusive du 5FU puisque l'aire cardiaque n'appartenait pas au volume irradié. Enfin, à plus long terme, il n'a pas été rapporté de toxicité sévère directement imputable au traitement.

En conclusion, cet essai multicentrique de phase II chez 122 malades jugés inopérables a confirmé que la RCC de type concentré split-course est faisable, relativement bien supportée et efficace à la fois sur la dysphagie, le contrôle local et la survie à long terme. Ces résultats ont justifié la mise en œuvre d'un essai randomisé comparant irradiation étalée classique ou concentrée split-course avec chimiothérapie concomitante ; les résultats définitifs de cet essai, pour lequel les inclusions sont achevées, devraient être prochainement disponibles. Quels que soient les résultats de cet essai, il faut continuer à améliorer les résultats de la RCC, spécialement en termes de contrôle local, encore médiocre dans les séries actuelles. Les deux voies possibles sont l'introduction de nouvelles molécules aux propriétés radiosensibilisantes, comme le paclitaxel, seul ou associé à 5FU-cisplatine

[35], ou l'augmentation de la dose d'irradiation soit en portant la dose totale de radiothérapie externe (ou son équivalent) de 50 à 64 Gy [36], soit en ajoutant une curiethérapie à haut débit de dose : ces deux possibilités sont actuellement évaluées en phase III aux Etats-Unis (RTOG 9405) et en France (SFRO-FFCD 9702).

REMERCIEMENTS - Ont également participé comme investigateurs les Docteurs : Pascal BURTIN (Angers), Yvonne COUROUBLE (Beauvais), Patrice COUZIGOU (Bordeaux), Patrick DELASALLE (Clermont-Ferrand), Hervé GOUÉROU (Brest), Daniel GUERRE (Paris), Jean-Philippe HERR (Chalon-sur-Saône), Jean-Claude HORIOT (Dijon), Denis HUC (Mantes-la-Jolie), Jean-Louis LEGOUX (Orléans), Rémy MACKIEWICZ (Valence), Bernard PREVOST (Lille), Jean-Pierre RAMAIN (Blois), Bernard ROULLET (Limoges), Marc YCHOU (Montpellier), Paul ZEITOUN (Reims).

RÉFÉRENCES

1. Faivre J, Milan C, Hillon MC, Michiels R, Viard H, Klepping C. Incidence du cancer de l'œsophage dans le département de la Côte-d'Or. *Gastroenterol Clin Biol* 1981;5:251-6.
2. Calament G, Cauvin JM, Robaskiewicz M, Nousbaum JB, Lepage M, Robert FX, et al. Traitement et survie du cancer épidermoïde de l'œsophage dans le département de la Finistère entre 1984 et 1988 (716 cas). *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:9-16.
3. Gignoux M, Roussel A, Paillet B, Gillet M, Schlag P, Favre JP. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer : results of a study of the EORTC. *World J Surg* 1987;11:426-32.
4. Richelme H, Baulieux J. Le traitement des cancers de l'œsophage. Paris : Masson, 1986.
5. Earlam R, Cunha-Melo JR. Esophageal squamous cell carcinoma : II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 1980;67:457-61.
6. Steiger Z, Franklin R, Wilson RF, Leichman L, Asfaw I, Vaishanpayan G, et al. Complete eradication of squamous cell carcinoma of the esophagus with combined chemotherapy and radiotherapy. *Am Surg* 1981;47:95-8.
7. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, Dindogiru A, Kinzie J, Toben S, et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus : a potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984;2:5-9.
8. Coia LR, Engstrom PF, Paul A. Nonsurgical management of esophageal cancer : report of a study of combined radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:1783-90.
9. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29-36.
10. Keane TJ, Harwood AR, Elhakim T, Rider WD, Cummings BJ, Ginsberg RJ, et al. Radical radiation therapy with 5-fluorouracil infusion and mitomycin C for esophageal squamous carcinoma. *Radiother Oncol* 1985;4:205-10.
11. John MJ, Flam MS, Mowry PA, Podolsky WJ, Xavier AM, Wittlinger PS, et al. Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma. *Cancer* 1989;63:2397-403.
12. Leichman L, Herskovic A, Leichman CG, Lattin PB, Steiger Z, Tapazoglou E, et al. Nonoperative therapy for squamous cell cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987;5:365-70.
13. Richmond J, Seydel HG, Bae Y, Lewis J, Burdakin J, Jacobsen G. Comparison of three treatment strategies for esophageal cancer within a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1617-20.
14. Lokich JJ, Shea M, Chaffey J. Sequential infusional 5-fluorouracil followed by concomitant radiation for tumors of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer* 1987;60:275-9.

15. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8.
16. Seitz JF, Giovannini M, Padaut-Cesana J, Fuentes P, Giudicelli R, Gauthier AP, et al. Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy. *Cancer* 1990;66:214-9.
17. Roussel A, Jacob JH, Ollivier JM, Izard JP, Vernhes JC. Radiochimiothérapie concomitante dans le traitement du cancer de l'œsophage : 143 cas (abstract). *Bull Cancer Radiother* 1993;80:342.
18. Œsophage (CIM - 0 150). In : Harmer MH, ed. Classification TNM des tumeurs malignes. Genève : UICC, 1979:57-61.
19. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
20. Seitz JF, Perrier H, Monges G, Giovannini M, Gouvernet J. Analyse multifactorielle des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse à la radio-chimiothérapie concomitante dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage : intérêt de l'immunodétection de la protéine p53. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:465-74.
21. Earle JD, Gelber RD, Moertel CG, Hann RG. A controlled evaluation of combined radiation and bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:821-6.
22. Roussel A, Gignoux M, Paillot B, Zeitoun P, Namer M, Buyse M, et al. Controlled clinical trial for the treatment of patients with inoperable esophageal carcinoma. In : Gerard A, ed. Progress and perspectives in the treatment of gastrointestinal tumor. Oxford : Pergamon, 1981;24-30.
23. Roussel A, Haegele P, Paillot B, Gignoux M, Marius A, Sahmoud T, et al. Results of the EORTC-GTCCG phase III trial of irradiation vs irradiation and CDDP in inoperable esophageal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:583.
24. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer : an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84.
25. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer. Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;281:1623-7.
26. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO Jr, Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J, et al. Combined chemoradiotherapy vs radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus : a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:269-76.
27. Araujo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimchuk MJ, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991;67:2258-61.
28. Schoeman L, Burger W, Falkson G, Falkons CI. A randomized study of radiotherapy alone vs radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol (CCT)* 1998;21:462-5.
29. Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE, Martin EE, Hanks GE. Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation and chemotherapy. *Cancer* 1993;71:281-6.
30. Hiele M, De Leyn P, Schurmans P, Lerut A, Huys S, Geboes K, et al. Relation between endoscopic ultrasound findings and outcome of patients with tumors of the esophagus or esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc* 1997;45:381-6.
31. Tio LT, Blank L, Wijers OB, den Hartog Jager FC, Van Dijk JD, Tytgat GN. Staging and prognosis using endosonography in patients with inoperable esophageal carcinoma treated with combined intraluminal and external irradiation. *Gastrointest Endosc* 1994;40:304-10.
32. Giovannini M, Bardou VJ, Moutardier V, Bernardini D, Resbeut M, Capodano G, et al. Relation between endoscopic ultrasound evaluation and survival of patients with inoperable thoracic squamous cell carcinoma of the esophagus treated by combined radio- and chemotherapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:593-7.
33. Bedenne L, Seitz JF, Milan C, Renard P, Fraise J, Conroy T, et al. Cisplatine, 5FU et radiothérapie préopératoire dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:273-81.
34. Triboulet JP, Amrouni H, Rey CH, Lecomte-Houcke M. Faut-il opérer les cancers épidermoïdes de l'œsophage en " réponse complète " après association radio-chimiothérapique ? *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:31.
35. Minsky BD, Neuberger D, Kelsen DP, Pisansky TM, Ginsberg RJ, Pajak T, et al. Final report of Intergroup Trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12) : phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:517-23.
36. Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, Forastiere A, Huang Y, Patel P, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1998;16:1826-34.