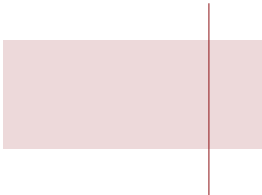


ETMIS 2009; Vol. 5 : N° 9



Traitement curatif du cancer de l'œsophage : revue systématique sur la thérapie néoadjuvante et la chimioradiothérapie seule

Document d'appui destiné au Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) pour l'élaboration d'un guide de pratique clinique

Rapport préparé pour l'AETMIS par

Faiza Boughrassa

Novembre 2009

Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé

Québec 

Ce rapport a été adopté par l'Assemblée des membres de l'Agence lors de sa réunion du 24 avril 2009.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document ainsi que le résumé anglais, intitulé *Curative Treatment for Esophageal Cancer: Systematic Review of Neoadjuvant Therapy and Chemoradiotherapy Alone* sont également offerts en format PDF dans le site Web de l'Agence : www.aetmis.gouv.qc.ca.

Équipe de projet

Auteure	D ^{re} Faiza Boughrassa, M. Sc.
Direction scientifique	D ^{re} Alicia Framarin, M. Sc.
Conseillers scientifiques	D ^{re} Alicia Framarin, M. Sc. D ^r Gilles Pineau Jean-Marie Lance, M. Sc.
Recherche documentaire	Mathieu Plamondon, M.S.I.
Soutien documentaire	Micheline Paquin

Édition

Responsable	Diane Guilbault
Révision linguistique	Suzie Toutant
Correction d'épreuves	Suzanne Archambault Suzie Toutant
Traduction	Jocelyne Lauzière
Coordination et graphisme	Jocelyne Guillot
Vérification bibliographique	Denis Santerre

L'Agence remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Pour citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Traitement curatif du cancer de l'œsophage : revue systématique sur la thérapie néoadjuvante et la chimioradiothérapie seule. Rapport préparé par Faiza Boughrassa. ETMIS 2009;5(9): 1-125.

Renseignements

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514-873-2563
Télécopieur : 514-873-1369
aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
www.aetmis.gouv.qc.ca

Publié par le Service des communications, de l'édition et du transfert des connaissances

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2009

Bibliothèque et Archives Canada, 2009

ISSN 1915-3082 ETMIS (imprimé)

ISSN 1915-3104 ETMIS (PDF)

ISBN 978-2-550-57294-7 (imprimé)

ISBN 978-2-550-57293-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2009.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, procédé sans chlore, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz.

L'AGENCE

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) est un organisme indépendant relevant du ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec. Sa mission est de conseiller le ministre et d'appuyer, au moyen de l'évaluation, les décideurs du milieu québécois de la santé et des services sociaux. Ses évaluations portent sur l'introduction, l'acquisition et l'utilisation de technologies en santé et en services sociaux, ainsi que sur les modalités de prestation et d'organisation des services. S'ajoutent aussi à cette mission de nouveaux mandats comme l'élaboration, avec la collaboration des partenaires, de guides de pratique multidisciplinaires et intersectoriels destinés à l'ensemble des intervenants du système de santé et de services sociaux concernés par le sujet. L'AETMIS doit aussi élaborer des outils permettant de procéder à l'évaluation de la performance clinique et organisationnelle du système de santé et de services sociaux, s'assurer qu'une telle évaluation est effectuée, et en diffuser les résultats.

LES MEMBRES

D^{re} Marie-Dominique Beaulieu, titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besroun en médecine familiale, professeure titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, et chercheure, Centre de recherche du CHUM, Montréal

D^{re} Sylvie Bernier, directrice, Organisation des services médicaux et technologiques, MSSS, Québec

D^r Serge Dubé, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, et vice-doyen aux affaires professorales, Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Roger Jacob, ingénieur, directeur associé, Gestion des immobilisations et des technologies médicales, Agence de la santé et des services sociaux de Montréal

D^r Michel Labrecque, professeur et chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ, Québec

M. A.-Robert LeBlanc, ingénieur, chercheur titulaire, Institut de génie biomédical, département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, et directeur adjoint, Recherche, Développement, Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

LA DIRECTION

D^r Juan Roberto Iglesias, président-directeur général

D^{re} Véronique Déry, directrice générale associée et chef des opérations

D^r Reiner Banken, directeur général adjoint au développement, partenariats et réseaux

D^{re} Alicia Framarin, directrice scientifique – évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

D^r Jean-Marie Moutquin, directeur scientifique – soutien à la pratique clinique

D^r Pierre Dagenais, directeur scientifique adjoint et responsable du soutien méthodologique

M. Jean-Marie R. Lance, conseiller scientifique principal

M. Jean-Pierre Duplantie, conseiller spécial – **services sociaux**

M. Philippe Glorieux, responsable de l'administration et des finances

M^{me} Diane Guilbault, responsable des communications, de l'édition et du transfert des connaissances

M^{me} Esther Leclerc, infirmière, directrice générale adjointe – affaires cliniques, Hôtel-Dieu du CHUM, Montréal

D^r Jean-Marie Moutquin, spécialiste en obstétrique-gynécologie, professeur titulaire et directeur du département d'obstétrique-gynécologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^r Réginald Nadeau, cardiologue, chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, et professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

M^{me} Johane Patenaude, éthicienne, professeure titulaire, département de chirurgie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, et chercheure boursière, FRSQ

D^r Simon Racine, spécialiste en santé communautaire, directeur général, Institut universitaire en santé mentale de Québec

TABLE DES MATIÈRES

L'AGENCE.....	i
PRÉFACE	viii
L'AVIS EN BREF	ix
REMERCIEMENTS.....	xi
RÉSUMÉ	xii
SUMMARY	xviii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xxii
GLOSSAIRE.....	xxiv
1 INTRODUCTION.....	1
2 CONTEXTE.....	2
2.1 Chirurgie du cancer de l'œsophage.....	2
2.2 Thérapie néoadjuvante	4
2.3 Chimioradiothérapie seule sans chirurgie	4
2.4 Synthèse des guides de pratique clinique sur le traitement du cancer de l'œsophage	4
3 MÉTHODOLOGIE.....	6
3.1 Recherche documentaire	6
3.2 Critères d'inclusion des études.....	6
3.3 Critères d'exclusion des études.....	7
3.4 Principaux indicateurs de résultats.....	7
3.5 Méthode d'analyse des études.....	8
4 RÉSULTATS	9
4.1 Chimiothérapie néoadjuvante comparée avec la chirurgie seule	9
4.1.1 Synthèse de la littérature	9
4.1.2 Survie	14
4.1.3 Résultats secondaires.....	19
4.1.4 Résumé.....	23
4.2 Chimioradiothérapie néoadjuvante comparée avec la chirurgie seule	24
4.2.1 Synthèse de la littérature	24
4.2.2 Survie	29
4.2.3 Résultats secondaires.....	31
4.2.4 Résumé.....	35

4.3	Chimioradiothérapie seule comparée avec la chirurgie seule	35
4.3.1	Synthèse de la littérature	35
4.3.2	Survie	38
4.3.3	Résultats secondaires.....	39
4.3.4	Résumé.....	41
4.4	Chimioradiothérapie seule comparée avec la radiothérapie seule	41
4.4.1	Synthèse de la littérature	44
4.4.2	Survie	47
4.4.3	Résultats secondaires.....	50
4.4.4	Résumé.....	54
4.5	Chimioradiothérapie seule comparée avec la chimioradiothérapie néoadjuvante	55
4.5.1	Survie	56
4.5.2	Résultats secondaires.....	57
4.5.3	Résumé.....	57
4.6	Comparaison de différentes modalités de radiothérapie dans un protocole de chimioradiothérapie.....	58
4.6.1	Survie	59
4.6.2	Résultats secondaires.....	60
4.6.3	Résumé.....	60
5	DISCUSSION	61
5.1	Synthèse de la littérature	61
5.2	Chimiothérapie néoadjuvante comparée avec la chirurgie seule	61
5.2.1	Survie	61
5.2.2	Résultats secondaires.....	64
5.3	Chimioradiothérapie néoadjuvante comparée avec la chirurgie seule	64
5.3.1	Survie	64
5.3.2	Résultats secondaires.....	65
5.4	Chimioradiothérapie seule comparée avec la chirurgie seule	66
5.4.1	Survie	66
5.4.2	Résultats secondaires.....	66
5.5	Chimioradiothérapie seule comparée avec la radiothérapie seule	67
5.5.1	Survie	67
5.5.2	Résultats secondaires.....	68
5.6	Chimioradiothérapie seule comparée avec la chimioradiothérapie néoadjuvante	68
5.7	Comparaison de différentes modalités de radiothérapie dans un protocole de chimioradiothérapie.....	69
5.8	Qualité de vie	69
5.9	Guides de pratique clinique.....	69
6	CONCLUSIONS.....	72

ANNEXE A	CLASSIFICATION TNM DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE.....	74
ANNEXE B	RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE.....	76
ANNEXE C	STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	78
ANNEXE D	CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES EXCLUES	80
ANNEXE E	RÉSULTATS DES ÉTUDES INCLUSES.....	114
ANNEXE F	MÉTA-ANALYSES DES ÉTUDES INCLUSES	116
RÉFÉRENCES		120

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1	Nombre estimatif de nouveaux cas et de décès liés au cancer de l'œsophage, selon le sexe, au Québec et au Canada (2008).....	1
Tableau 2	Taux de survie à cinq ans après résection complète du cancer de l'œsophage selon la classification TNM	3
Tableau 3	Essais cliniques randomisés retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule et indicateurs d'efficacité évalués	9
Tableau 4	Description sommaire des études comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule.....	10
Tableau 5	Survie globale dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule.....	14
Tableau 6	Survie globale dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])	15
Tableau 7	Mortalité globale à un an dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2005])	16
Tableau 8	Survie globale dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule, selon l'année de démarrage de l'étude (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006]).....	17
Tableau 9	Survie globale selon le type histologique.....	17
Tableau 10	Survie globale, survie médiane et survie sans récurrence chez les patients qui ont répondu à la chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> ceux traités par chirurgie seule.....	18
Tableau 11	Récurrences tumorales locorégionales dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])	19
Tableau 12	Récurrences tumorales à distance dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])	20
Tableau 13	Résections complètes (R0) dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])	21
Tableau 14	Réponse thérapeutique à la chimiothérapie néoadjuvante.....	21
Tableau 15	Mortalité postopératoire dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])	22
Tableau 16	Essais cliniques randomisés retenus comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule et indicateurs d'efficacité évalués	25
Tableau 17	Description sommaire des études comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule.....	26
Tableau 18	Survie globale dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule	30

Tableau 19	Survie sans récurrence chez les patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule	30
Tableau 20	Résultats d'une étude sur la survie selon le type histologique	31
Tableau 21	Récurrences tumorales locorégionales dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule	32
Tableau 22	Récurrences tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule	32
Tableau 23	Résections chirurgicales complètes (R0) chez les patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule	33
Tableau 24	Réponse thérapeutique à la chimioradiothérapie néoadjuvante	33
Tableau 25	Mortalité postopératoire dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule	34
Tableau 26	Indicateurs de résultats des études comparant la chimioradiothérapie avec la chirurgie	36
Tableau 27	Description sommaire des études comparant la chimioradiothérapie avec la chirurgie.....	37
Tableau 28	Survie globale après traitement par chimioradiothérapie ou par chirurgie	38
Tableau 29	Récurrences tumorales après chimioradiothérapie ou chirurgie.....	39
Tableau 30	Réponse thérapeutique après chimioradiothérapie ou chirurgie.....	39
Tableau 31	Effets indésirables dans les groupes traités par chimioradiothérapie ou par chirurgie.....	40
Tableau 32	Description sommaire des études comparant la chimioradiothérapie concomitante avec la radiothérapie	42
Tableau 33	Description sommaire des études comparant la chimioradiothérapie séquentielle avec la radiothérapie	43
Tableau 34	Survie globale dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie.....	47
Tableau 35	Survie globale dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle <i>versus</i> par radiothérapie.....	48
Tableau 36	Mortalité globale à un an dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie (méta-analyse de Wong et ses collaborateurs [2005]).....	48
Tableau 37	Mortalité globale à un an dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle <i>versus</i> par radiothérapie (méta-analyse de Wong et ses collaborateurs [2005]).....	49
Tableau 38	Récurrences tumorales locorégionales dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie	50
Tableau 39	Récurrences tumorales locales dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle <i>versus</i> par radiothérapie.....	50
Tableau 40	Récurrences tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie	51
Tableau 41	Récurrences tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle <i>versus</i> par radiothérapie.....	51
Tableau 42	Toxicité aiguë (grade 3-4) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie.....	52
Tableau 43	Toxicité tardive (grade 3-4) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie	52
Tableau 44	Décès dus à la toxicité (grade 5) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie	53
Tableau 45	Survie globale et sans récurrence locale chez les patients traités par chimioradiothérapie avec différentes modalités de radiothérapie	59
Tableau 46	Résumé des résultats obtenus	71

Tableau A-1	Classification TNM du cancer de l'œsophage.....	74
Tableau A-2	Grille d'évaluation de la qualité d'un essai clinique randomisé élaborée par Jadad.....	75
Tableau B-1	Recommandations sur le traitement du cancer de l'œsophage.....	76
Tableau D-1	Caractéristiques des études exclues.....	80
Tableau D-2	Essais cliniques randomisés (ECR) inclus dans les méta-analyses comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule	83
Tableau D-3	Description sommaire des études du MRC et de Kelsen	84
Tableau D-4	Essais cliniques randomisés (ECR) inclus dans les méta-analyses comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule.....	85
Tableau D-5	Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule	86
Tableau D-6	Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule.....	94
Tableau D-7	Description complète des études comparant la chimioradiothérapie avec la chirurgie.....	100
Tableau D-8	Essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie avec la radiothérapie et indicateurs d'efficacité évalués.....	103
Tableau D-9	Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie concomitante avec la radiothérapie	104
Tableau D-10	Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie séquentielle avec la radiothérapie.....	108
Tableau D-11	Description sommaire d'un essai clinique randomisé (ECR) comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chimioradiothérapie	110
Tableau D-12	Description sommaire d'un essai clinique randomisé (ECR) comparant la chimioradiothérapie seule à des doses de radiothérapie élevées (60,4 Gy) avec la chimioradiothérapie seule à des doses de radiothérapie standard (50,4 Gy).....	112
Tableau D-13	Description sommaire d'un essai clinique randomisé (ECR) comparant la chimiothérapie et la radiothérapie classique avec la chimiothérapie et la radiothérapie en <i>split course</i>	113
Tableau E-1	Fistules anastomotiques dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule	114
Tableau E-2	Complications pulmonaires dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule	114
Tableau E-3	Complications cardiaques dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule	115
Tableau E-4	Complications infectieuses dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule	115
Figure F-1	Récidives tumorales locorégionales dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule : méta-analyse de six ECR	116
Figure F-2	Récidives tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule : méta-analyse de six ECR	116
Figure F-3	Mortalité postopératoire dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule : méta-analyse de neuf ECR	116
Figure F-4	Fistules anastomotiques dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule : méta-analyse de sept ECR.....	117
Figure F-5	Complications pulmonaires dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule : méta-analyse de cinq ECR.....	117
Figure F-6	Complications cardiaques dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule : méta-analyse de deux ECR.....	117

Figure F-7	Récidives tumorales locorégionales dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie : méta-analyse de trois ECR	117
Figure F-8	Récidives tumorales locales dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle <i>versus</i> par radiothérapie : méta-analyse de trois ECR.....	118
Figure F-9	Récidives tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie : méta-analyse de trois ECR	118
Figure F-10	Récidives tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle <i>versus</i> par radiothérapie : méta-analyse de deux ECR	118
Figure F-11	Toxicité aiguë (grade 3-4) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie : méta-analyse de quatre ECR	119
Figure F-12	Toxicité tardive (grade 3-4) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie : méta-analyse de quatre ECR	119
Figure F-13	Décès dus à la toxicité (grade 5) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie : méta-analyse de quatre ECR	119

PRÉFACE

Le cancer de l'œsophage est relativement rare au Canada. En 2008, on estimait le nombre de nouveaux cas chez les hommes au Québec à 260, et le nombre de décès causés par la maladie à 250. Les données du Québec ne sont pas disponibles pour les femmes. Le pronostic du cancer de l'œsophage est déterminé par l'étendue de la tumeur et l'envahissement des ganglions lymphatiques. Le cancer de l'œsophage est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé, la réalisation d'une résection complète de la tumeur n'est possible que dans 15 à 20 % des cas, et les deux tiers des patients sont inopérables en raison de la présence de maladies concomitantes.

Plusieurs approches thérapeutiques sont proposées : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chimioradiothérapie, seules ou associées à la chirurgie. Les taux de survie étant très faibles, même après traitement, l'efficacité de ces différentes approches fait l'objet de débats.

À l'échelle internationale, la prise en charge du cancer de l'œsophage n'est pas standardisée, et les recommandations des guides de pratique clinique disponibles divergent. Au Québec, les opinions d'experts diffèrent, et aucun guide de pratique n'est disponible.

Face à un tel constat, la Direction de la lutte contre le cancer, sur la recommandation du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), a demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) de réviser les études publiées sur l'efficacité relative de la chimiothérapie néoadjuvante, de la chimioradiothérapie néoadjuvante et de la chimioradiothérapie seule pour le traitement à visée curative du cancer de l'œsophage. Le présent rapport est une revue systématique de la littérature sur le sujet. Il n'aborde pas les enjeux organisationnels ni économiques. Ses conclusions pourront servir de base au CEPO pour l'élaboration d'un guide de pratique clinique sur la prise en charge thérapeutique du cancer de l'œsophage au Québec.

Juan Roberto Iglesias, m.d., M. Sc.,
président-directeur général

L'AVIS EN BREF

Le cancer de l'œsophage est un cancer peu fréquent, très souvent diagnostiqué à un stade avancé, ce qui compromet la réalisation d'une résection chirurgicale complète de la tumeur et l'amélioration éventuelle du taux de survie. Ces deux facteurs, et le fait que la plupart des patients souffrent de maladies concomitantes, ne permettent pas de réaliser des études de bonne qualité méthodologique. Les études passées en revue dans le présent rapport ont effectivement des échantillons de petite taille et sont hétérogènes quant au type histologique, au stade (TNM) et à la position des tumeurs et quant aux techniques chirurgicales et aux protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie employés. Ces faiblesses méthodologiques rendent difficile l'interprétation des résultats. Par ailleurs, les études ne tiennent pas compte de l'effet des traitements selon les différents types histologiques, soit l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde de l'œsophage.

À la lumière de la littérature analysée, et compte tenu des limites mentionnées, l'AETMIS conclut que :

- La démonstration de l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante pour améliorer la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde n'a pas été faite. Une seule étude de grande envergure a fait état d'un avantage de la chimiothérapie néoadjuvante (deux cycles de cisplatine et de 5-fluorouracil) par rapport à la chirurgie seule pour améliorer la survie globale des patients souffrant d'un adénocarcinome du tiers inférieur de l'œsophage. Cette thérapie pourrait s'avérer une option prometteuse pour le traitement de l'adénocarcinome, dont l'incidence augmente actuellement de façon importante. Par contre, la méta-analyse de l'ensemble des études n'indique pas de différence entre les deux types de traitement.
- L'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante pour améliorer la survie globale des patients atteints d'un cancer de l'œsophage n'est pas démontrée. Toutefois, le taux de réponses histologiques complètes observé après ce traitement semble indiquer qu'il pourrait contribuer à améliorer la survie sans récurrence. Cependant, à ce jour, on ne dispose pas de critères qui permettraient de cibler les sous-groupes de patients qui répondent bien à la chimioradiothérapie. Trois ECR ont montré une amélioration de la survie sans récurrence, notamment chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde.
- Par ailleurs, la thérapie néoadjuvante (chimiothérapie ou chimioradiothérapie) n'augmente ni les complications, ni la mortalité postopératoire.
- L'ajout préopératoire de chimiothérapie ou de chimioradiothérapie doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire par les experts cliniciens, et la décision doit tenir compte de l'évaluation préthérapeutique du patient, du stade d'évolution de la tumeur et des préférences du patient.
- L'insuffisance de données ne permet pas de conclure quant à la supériorité de la chimioradiothérapie sur la chirurgie. Il faudra effectuer d'autres études randomisées pour confirmer le meilleur choix. La chimioradiothérapie demeure le traitement de prédilection des patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade I, II ou III qui présentent des contre-indications au traitement chirurgical.
- Dans le cas du carcinome épidermoïde de l'œsophage localisé ou localement avancé et chez les patients inopérables, les données disponibles ne permettent pas d'établir l'effet réel de la chimioradiothérapie sur la survie globale. Cependant, étant donné que la chimioradiothérapie concomitante est plus efficace que la radiothérapie pour réduire la mortalité à un an et prévenir les récurrences tumorales locorégionales et qu'elle fait régresser la tumeur, elle constitue une meilleure option thérapeutique. Toutefois, elle augmente la toxicité aiguë (grade 3-4). Son choix relève de l'opinion des experts cliniciens et doit tenir compte de l'état clinique du patient. Cependant, si on décide d'utiliser la chimioradiothérapie seule, la radiothérapie avec un mode d'irradiation classique à dose standard (50,4 Gy) est conseillée. Les données sur l'adénocarcinome étant rares, ces conclusions ne s'appliquent qu'au carcinome épidermoïde.

- La qualité de vie, dont le degré de dysphagie et la capacité fonctionnelle, n'a pas été suffisamment explorée.

Les données disponibles ne permettent pas de sélectionner l'option thérapeutique la plus efficace parmi les traitements examinés dans le présent rapport. En fait, le choix de la prise en charge thérapeutique dépend du type histologique de la tumeur, de son stade d'évolution et de l'état clinique du patient. Il est établi que les patients qui répondent bien au traitement néoadjuvant ont un meilleur pronostic et de meilleures chances de survie. Toutefois, il n'y a pas à l'heure actuelle de critères permettant de définir le profil des patients susceptibles de répondre aux traitements néoadjuvants afin de mieux les cibler.

REMERCIEMENTS

L'Agence remercie vivement les lecteurs externes pour leurs précieuses suggestions et leur contribution à la qualité générale et à la rigueur de ce document :

D^r Éric Fréchette

Spécialiste en chirurgie thoracique, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec (Québec)

D^{re} Sophie Lavertu

Radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montréal (Québec)

D^r Jean-Philippe Metges

Oncologue, Institut de cancérologie et d'hématologie CHU Brest, Morvan, et Unité INSERM U163 (France)

D^r Trung Nghia Nguyen

Hématologue-oncologue, Centre intégré de cancérologie de la Montérégie, Hôpital Charles-LeMoine (Québec)

D^r Jean Saint-Louis

Hématologue-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec)

D^r Chang Shu Wang

Radio-oncologue, Centre hospitalier universitaire de Québec (Québec)

Les personnes suivantes ont aussi contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés, et en sont grandement remerciées :

D^r André Duranceau

Chirurgien, Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montréal (Québec)

D^r Gilles Jobin

Gastro-entérologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec)

M^{me} Mélanie Kavanagh

Direction de la lutte contre le cancer, ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec (Québec)

D^r Jean-François Ouellet

Chirurgien, Centre hospitalier universitaire de Québec – pavillon l'Hôtel-Dieu de Québec (Québec)

D^{re} Josée Parent

Gastro-entérologue, Centre universitaire de santé McGill – Hôpital général de Montréal (Québec)

Les membres du comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Responsabilité

L'Agence assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

Divulgence de conflits d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

RÉSUMÉ

Introduction et contexte

Le cancer de l'œsophage est un cancer rare au Canada, et son incidence est plus élevée chez les hommes. Le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome sont les deux types histologiques les plus fréquents. Récemment, on a relevé une augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage distal et de la jonction œsogastrique au Canada et dans de nombreux pays occidentaux.

Le cancer de l'œsophage est une maladie asymptomatique à son début. L'absence de séreuse protectrice ainsi que la riche vascularisation sanguine et lymphatique de l'œsophage favorisent la propagation rapide de la tumeur aux structures adjacentes et distantes. Ainsi, chez plus de la moitié des patients, la maladie est à un stade avancé au moment du diagnostic et la tumeur n'est pas résécable, ce qui confère à ce type de cancer un pronostic des plus sombres. La survie relative à cinq ans n'excède pas 14 %. Un bilan d'extension du cancer visant à établir le stade tumoral (TNM) est essentiel pour déterminer la stratégie thérapeutique la plus efficace.

Différentes modalités thérapeutiques sont proposées, incluant d'une part la chirurgie, et d'autre part la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chimioradiothérapie, seules ou associées à la chirurgie. La chirurgie est l'option thérapeutique standard du cancer de l'œsophage localisé en l'absence de contre-indications médicales. Le but de la chirurgie à visée curative est d'obtenir une résection tumorale complète avec marges microscopiquement saines, dite « R0 ». La chimiothérapie et la radiothérapie administrées avant la résection chirurgicale de la tumeur (thérapie néoadjuvante ou d'induction) visent le contrôle locorégional de la tumeur, l'augmentation du taux de résections complètes, le traitement précoce des micrométastases et l'augmentation de la survie. La chimioradiothérapie seule ou définitive est indiquée lorsque la chirurgie est impossible à cause de contre-indications médicales, d'un stade tumoral localement avancé, de la non-résécabilité de la tumeur, du fait que la tumeur est située dans l'œsophage cervical ou du refus du patient.

La réponse thérapeutique (résection complète et réponse histologique complète) constitue un facteur pronostique important et un indicateur du potentiel curatif du traitement.

Les guides de pratique clinique disponibles à l'échelle internationale présentent des recommandations divergentes sur la prise en charge thérapeutique du cancer de l'œsophage. En Ontario, un guide de pratique clinique élaboré dans le cadre du *Program in Evidence-based Care* (PEBC) d'Action Cancer Ontario recommande la chimiothérapie à base de cisplatine avec radiothérapie préopératoire comme modalité thérapeutique de prédilection pour la prise en charge chirurgicale du cancer de l'œsophage résécable, et la chimiothérapie préopératoire à base de cisplatine sans radiothérapie comme option de rechange. Au Québec, les opinions d'experts diffèrent, et aucun guide de pratique n'est disponible.

Le présent document a été réalisé à la demande de la Direction de la lutte contre le cancer, sur la recommandation du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Il constitue une revue systématique de la littérature scientifique sur l'efficacité

relative de la chimiothérapie néoadjuvante, de la chimioradiothérapie néoadjuvante et de la chimioradiothérapie sans chirurgie pour le traitement à visée curative du cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique. Ces résultats devraient servir de base au CEPO pour l'élaboration d'un guide de pratique clinique.

Méthodologie

La présente évaluation est une analyse des essais cliniques randomisés (ECR), des méta-analyses et des revues systématiques portant uniquement sur le traitement à visée curative du cancer de l'œsophage publiés jusqu'en 2007, avec une mise à jour régulière jusqu'à la fin de 2008. Lorsqu'une méta-analyse de bonne qualité est disponible, nous présentons ses résultats avec ceux des études originales qui y sont incluses. Dans le cas contraire, nous effectuons une méta-analyse des résultats des études originales sur le sujet. Les études retenues regroupent six types d'interventions :

- 1) Comparaison de la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule;
- 2) Comparaison de l'association de chimiothérapie et de radiothérapie néoadjuvantes (chimioradiothérapie) avec la chirurgie seule;
- 3) Comparaison de la chimioradiothérapie seule (sans chirurgie) avec la chirurgie seule;
- 4) Comparaison de la chimioradiothérapie seule (sans chirurgie) avec la radiothérapie seule;
- 5) Comparaison de la chimioradiothérapie seule avec la chimioradiothérapie néoadjuvante afin de déterminer la valeur ajoutée de la chirurgie après un traitement de chimioradiothérapie à visée curative;
- 6) Comparaison de différentes modalités de radiothérapie dans un protocole de chimioradiothérapie.

Résultats

La relative rareté du cancer de l'œsophage compromet le recrutement des patients, et à cause de la complexité du sujet, il est difficile de réaliser des études de bonne qualité méthodologique. Ainsi, malgré la petite taille des échantillons et les faiblesses méthodologiques de la majorité des ECR originaux, nous les avons retenus pour la présente analyse et avons pris leurs lacunes méthodologiques en considération dans l'interprétation des résultats.

Les études présentent une grande hétérogénéité dans les techniques chirurgicales, les protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie ainsi que dans les caractéristiques cliniques des patients et des tumeurs, qui ne sont pas toujours décrites. Par conséquent, l'évaluation de l'efficacité des différentes options thérapeutiques s'est avérée complexe, et les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Chimiothérapie néoadjuvante comparée avec la chirurgie seule

La majorité des études ne montrent pas d'avantage de la chimiothérapie néoadjuvante sur le plan de la survie globale des patients atteints d'un cancer (surtout épidermoïde) résécable de l'œsophage. Une seule étude de grande envergure, de qualité moyenne, qui comptait un grand nombre d'adénocarcinomes, montre une amélioration significative de

la survie globale à cinq ans chez des patients traités avec deux cycles de cisplatine et de 5-fluorouracil, particulièrement chez ceux qui présentaient un adénocarcinome résécable de l'œsophage, ainsi qu'une amélioration de la survie sans récurrence. La combinaison des résultats de cette étude avec ceux des études qui ont obtenu des résultats négatifs montre des taux de survie globale similaires dans les deux groupes de traitement.

Le risque de récurrences tumorales locorégionales et à distance est similaire, que le patient soit traité par chimiothérapie néoadjuvante ou par chirurgie seule. Les protocoles de chimiothérapie néoadjuvante utilisés ne permettent pas d'obtenir un contrôle locorégional efficace de la tumeur. Cependant, la chimiothérapie associée à la chirurgie n'augmente pas les taux de complications ni de mortalité postopératoire.

Chimioradiothérapie néoadjuvante comparée avec la chirurgie seule

L'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante pour améliorer la survie globale des patients atteints d'un cancer résécable de l'œsophage n'est pas démontrée, mais deux ECR ont montré qu'elle améliorerait la survie sans récurrence des patients atteints d'un carcinome épidermoïde.

Selon les résultats obtenus, le risque de récurrences tumorales locorégionales ou à distance est similaire avec la chimioradiothérapie néoadjuvante et la chirurgie seule. Les taux élevés de réponses histologiques complètes relevés après une chimioradiothérapie néoadjuvante pourraient être propices à une amélioration de la survie. Par ailleurs, les résultats des études qui ont comparé la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule ne permettent pas d'établir son effet sur la mortalité postopératoire ni si elle entraîne plus d'effets indésirables.

Chimioradiothérapie seule comparée avec la chirurgie seule

Un seul ECR et deux études comparatives rétrospectives non randomisées de faible qualité ont comparé la chimioradiothérapie avec la chirurgie pour le traitement des tumeurs de stades I, II et III (surtout épidermoïdes). Dans les deux études rétrospectives, les patients pouvaient choisir leur traitement, ce qui s'est soldé par des groupes non équivalents. Les données sont insuffisantes pour permettre de se prononcer sur l'effet de la chimioradiothérapie seule ou de la chirurgie seule sur la survie globale et sur le risque de récurrence tumorale. Aucun décès lié au traitement n'a été relevé chez les patients traités par chimioradiothérapie seule.

Chimioradiothérapie seule comparée avec la radiothérapie seule

Les études recensées incluaient en majorité des patients atteints d'un carcinome épidermoïde localisé ou localement avancé, opérable ou non, présentant des tumeurs résécables ou non. Les résultats d'une méta-analyse indiquent que la chimioradiothérapie concomitante a un meilleur effet que la radiothérapie seule, avec une réduction significative du risque de mortalité globale sur une courte période de suivi d'un an. Il faut toutefois souligner l'influence des résultats de deux études, dont l'une a été publiée sous forme de résumé, qui présentent des résultats positifs en faveur de la chimioradiothérapie. La qualité méthodologique de l'étude publiée sous forme de résumé n'ayant pu être évaluée, elle n'a pas été retenue pour notre analyse. De plus, les résultats

de certaines études publiées en chinois et en japonais incluses dans deux méta-analyses ne peuvent être vérifiées, ce qui limite notre interprétation des résultats.

La chimioradiothérapie concomitante diminue le risque de récurrences tumorales locorégionales, mais les données disponibles ne démontrent pas la supériorité de la chimioradiothérapie concomitante sur la radiothérapie pour la prévention des récurrences tumorales à distance. La chimioradiothérapie concomitante augmente la toxicité aiguë (grade 3-4), mais pas la toxicité tardive ni la mortalité due au traitement. Cependant, comme elle fait régresser la tumeur, elle constitue une meilleure option thérapeutique que la radiothérapie.

Il n'y a aucune preuve que la chimioradiothérapie séquentielle procure un bénéfice clinique.

Chimioradiothérapie seule comparée avec la chimioradiothérapie néoadjuvante

Les études concluent que la chimioradiothérapie seule est équivalente à la chimioradiothérapie suivie d'une chirurgie sur le plan de la survie globale et de la qualité de vie à long terme chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage thoracique localement avancé, surtout épidermoïde, qui répondent à la chimioradiothérapie. Par contre, les taux de mortalité liée au traitement étaient plus élevés dans les groupes qui ont reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante. Bien que le taux de récurrences locorégionales ait été moins important dans les groupes qui ont reçu la chimioradiothérapie néoadjuvante, les auteurs ne recommandent pas la chirurgie après une chimioradiothérapie.

Comparaison de différentes modalités de radiothérapie dans un protocole de chimioradiothérapie

Deux ECR ont comparé des modalités différentes de radiothérapie associée de façon concomitante à la chimiothérapie pour traiter les formes localisées et localement avancées du cancer de l'œsophage (surtout épidermoïde). Le premier ECR a comparé des doses de radiothérapie différentes, et le deuxième des modes de fractionnement différents. Les résultats du premier ECR indiquent que, lors d'une chimioradiothérapie, une dose de radiothérapie supérieure à 50,4 Gy n'améliore pas la survie et ne réduit pas les récurrences locorégionales. Le deuxième ECR a montré que la chimiothérapie avec radiothérapie classique (en mode continu) entraîne un meilleur taux de survie sans récurrence locale que la radiothérapie en *split course*.

Qualité de vie

La qualité de vie a été peu explorée dans les études qui ont évalué la chimiothérapie néoadjuvante, et ne l'a pas été dans les études qui ont évalué la chimioradiothérapie néoadjuvante. En ce qui concerne la chimioradiothérapie seule comparée avec la chirurgie seule, avec la radiothérapie seule ou avec la chimioradiothérapie néoadjuvante, les données ne sont pas suffisantes pour mettre en évidence une différence significative entre les groupes de traitement.

Conclusions

Le présent rapport évalue l'efficacité relative de la chimiothérapie néoadjuvante, de la chimioradiothérapie néoadjuvante et de la chimioradiothérapie seule (sans chirurgie) pour le traitement à visée curative du cancer de l'œsophage. Sur la base de l'analyse des études recensées, l'AETMIS conclut que :

- La démonstration de l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante pour améliorer la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde n'a pas été faite. Une seule étude de grande envergure a fait état d'un avantage de la chimiothérapie néoadjuvante (deux cycles de cisplatine et de 5-fluorouracil) par rapport à la chirurgie seule pour améliorer la survie globale des patients souffrant d'un adénocarcinome du tiers inférieur de l'œsophage. Cette thérapie pourrait s'avérer une option prometteuse pour le traitement de l'adénocarcinome, dont l'incidence augmente actuellement de façon importante. Par contre, la méta-analyse de l'ensemble des études n'indique pas de différence entre les deux types de traitement.
- L'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante pour améliorer la survie globale des patients atteints d'un cancer de l'œsophage n'est pas démontrée. Toutefois, le taux de réponses histologiques complètes observé après ce traitement semble indiquer qu'il pourrait contribuer à améliorer la survie sans récurrence. Cependant, à ce jour, on ne dispose pas de critères qui permettraient de cibler les sous-groupes de patients qui répondent bien à la chimioradiothérapie. Trois ECR ont montré une amélioration de la survie sans récurrence, notamment chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde.
- Par ailleurs, la thérapie néoadjuvante (chimiothérapie ou chimioradiothérapie) n'augmente ni les complications, ni la mortalité postopératoire.
- L'ajout préopératoire de chimiothérapie ou de chimioradiothérapie doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire par les experts cliniciens, et la décision doit tenir compte de l'évaluation préthérapeutique du patient, du stade d'évolution de la tumeur et des préférences du patient.
- L'insuffisance de données ne permet pas de conclure quant à la supériorité de la chimioradiothérapie sur la chirurgie. Il faudra effectuer d'autres études randomisées pour confirmer le meilleur choix. La chimioradiothérapie demeure le traitement de prédilection des patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade I, II ou III qui présentent des contre-indications au traitement chirurgical.
- Dans le cas du carcinome épidermoïde de l'œsophage localisé ou localement avancé et chez les patients inopérables, les données disponibles ne permettent pas d'établir l'effet réel de la chimioradiothérapie sur la survie globale. Cependant, étant donné que la chimioradiothérapie concomitante est plus efficace que la radiothérapie pour réduire la mortalité à un an et prévenir les récurrences tumorales locorégionales et qu'elle fait régresser la tumeur, elle constitue une meilleure option thérapeutique. Toutefois, elle augmente la toxicité aiguë (grade 3-4). Son choix relève de l'opinion des experts cliniciens et doit tenir compte de l'état clinique du patient. Cependant, si on décide d'utiliser la chimioradiothérapie seule, la radiothérapie avec un mode d'irradiation classique à dose standard (50,4 Gy) est conseillée. Les données sur l'adénocarcinome étant rares, ces conclusions ne s'appliquent qu'au carcinome épidermoïde.

- La qualité de vie, dont le degré de dysphagie et la capacité fonctionnelle, n'a pas été suffisamment explorée.

Les données disponibles ne permettent pas de sélectionner l'option thérapeutique la plus efficace parmi les traitements examinés dans le présent rapport. En fait, le choix de la prise en charge thérapeutique dépend du type histologique de la tumeur, de son stade d'évolution et de l'état clinique du patient. Il est établi que les patients qui répondent bien au traitement néoadjuvant ont un meilleur pronostic et de meilleures chances de survie. Toutefois, il n'y a pas à l'heure actuelle de critères permettant de définir le profil des patients susceptibles de répondre aux traitements néoadjuvants afin de mieux les cibler.

SUMMARY

CURATIVE TREATMENT FOR ESOPHAGEAL CANCER: SYSTEMATIC REVIEW OF NEOADJUVANT THERAPY AND CHEMORADIOOTHERAPY ALONE

Introduction and context

Esophageal cancer is rare in Canada, and its incidence is higher among men. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma are the two most common histological types. An increase has recently been observed in the incidence of adenocarcinoma of the distal esophagus and of the gastro-esophageal junction in Canada and many other countries in the Western world.

Esophageal cancer is asymptomatic at its onset. The absence of protective serous membranes and the abundant blood and lymphatic vascularization of the esophagus promote the tumour's rapid spread to adjacent and distal structures. As a result, in more than half of patients, the disease is at an advanced stage at the time of diagnosis and the tumour is not resectable, hence the dire prognosis for this type of cancer. The five-year relative survival rate does not surpass 14%. Esophageal cancer staging (TNM) is essential to determine the most effective therapeutic strategy.

Different therapeutic modalities are proposed, including surgery, on the one hand, and chemotherapy, radiotherapy or chemoradiotherapy, alone or combined with surgery, on the other. Surgery is the conventional therapeutic option for localized esophageal cancer in the absence of medical contraindications. The purpose of surgery with curative intent is to achieve complete tumour resection with clear microscopic margins (R0 resection). Chemotherapy and radiotherapy administered before surgical tumour resection (i.e., neoadjuvant or induction therapy) aims to achieve locoregional control of the tumour, to increase complete resection rates, to treat micrometastases as early as possible, and to improve survival. Chemoradiotherapy alone is indicated when surgery is not possible owing to medical contraindications, a locally advanced tumour stage, an unresectable tumour, the tumour being located in the cervical esophagus or the patient's refusal.

Therapeutic response (complete resection and complete histological response) is a significant prognostic factor and an indicator of the treatment's curative potential.

Clinical practice guidelines available throughout the world offer diverging recommendations on the therapeutic management of esophageal cancer. In Ontario, a clinical practice guideline developed as part of the Program in Evidence-based Care (PEBC) led by Cancer Care Ontario (CCO) recommends preoperative cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy as the preferred modality for the surgical management of resectable esophageal cancer, and preoperative cisplatin-based chemotherapy without radiotherapy as an alternative approach. In Québec, expert opinions differ, and no practice guideline is available.

This report was produced at the request of the *Direction de la lutte contre le cancer* on the recommendation of the *Comité de l'évolution des pratiques en oncologie* (CEPO). It is a systematic review on the relative efficacy of neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemoradiotherapy and chemoradiotherapy without surgery for the curative treatment of cancer of the esophagus and gastro-esophageal junction. The results of this review should serve as the basis for a clinical practice guideline to be developed by the CEPO.

Methodology

This assessment is an analysis of randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses and systematic reviews addressing solely the curative treatment of esophageal cancer and published until 2007, with regular updates until the end of 2008. When a good-quality meta-analysis was available, we presented its results with those of the included primary studies. Otherwise, we performed a meta-analysis of the outcomes of the primary studies on the topic. The selected studies covered six types of treatment modalities:

- 1) Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone;
- 2) Combined neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy (chemoradiotherapy) compared with surgery alone;
- 3) Chemoradiotherapy alone (without surgery) compared with surgery alone;
- 4) Chemoradiotherapy alone (without surgery) compared with radiotherapy alone;
- 5) Chemoradiotherapy alone compared with neoadjuvant chemoradiotherapy to determine the benefit added by surgery after chemoradiotherapy with curative intent;
- 6) Comparison of different modalities of radiotherapy combined with chemotherapy.

Results

The relative rarity of esophageal cancer hinders patient enrollment, and the complexity of the topic makes it difficult to conduct good-quality studies. As a result, despite the small sample sizes and methodological weaknesses of the majority of the primary RCTs, we retained them for this analysis and took into account their limitations in interpreting their outcomes.

The studies were very heterogeneous in terms of their surgical techniques, chemotherapy and radiotherapy protocols, and clinical characteristics of the patients and tumours, which were not always described. Consequently, the efficacy of the different treatment options proved difficult to assess and must be interpreted with caution.

Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone

The majority of the studies did not show any overall survival advantage to neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable esophageal cancer (mainly squamous cell carcinoma). One large trial, of fair quality, which had a large number of adenocarcinomas, showed a significant improvement in the five-year survival rate in patients treated with two cycles of cisplatin and 5-fluorouracil, especially in those who presented with resectable esophageal adenocarcinomas, and also revealed an improvement in disease-free survival. Pooling

the results of that study and of those that obtained negative results showed similar overall survival rates in the two treatment groups.

The risk of locoregional and distant tumour recurrence was similar, whether the patient had been treated with neoadjuvant chemotherapy or surgery alone. The neoadjuvant chemotherapy protocols used did not permit effective locoregional tumour control. Nevertheless, chemotherapy combined with surgery did not increase complication rates or postoperative mortality rates.

Neoadjuvant chemoradiotherapy compared with surgery alone

The efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy for improving the overall survival of patients with resectable esophageal cancer has not been demonstrated, although two RCTs showed that it improved disease-free survival in patients with squamous cell carcinoma.

According to the trial results, the risk of locoregional or distant tumour recurrence is similar with both neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery alone. The high rates of complete histological response reported following neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival. However, the results of the studies that compared neoadjuvant chemoradiotherapy with surgery alone do not help establish whether it had any effect on postoperative mortality or whether it leads to additional adverse effects.

Chemoradiotherapy alone compared with surgery alone

One large RCT and two non-randomized retrospective comparative studies of poor quality compared chemoradiotherapy with surgery for the treatment of Stage I, II and III tumours (mainly squamous cell). In the two retrospective studies, the patients could choose their treatment, which resulted in non-equivalent groups. The data were insufficient to conclude on the effect of chemoradiotherapy alone or surgery alone on overall survival and the risk of tumour recurrence. No treatment-related deaths were reported among the patients who received chemoradiotherapy alone.

Chemoradiotherapy alone compared with radiotherapy alone

The selected studies included a majority of patients with squamous cell carcinomas, which were localized or locally advanced, operable or inoperable, and which presented with resectable or non-resectable tumours. The results of a meta-analysis indicated that concomitant chemoradiotherapy had a better effect than radiotherapy alone, with a significant reduction in the overall mortality risk over a short follow-up period of one year. It should be mentioned, however, that this finding was influenced by the outcomes of two studies, including one published as an abstract, which presented positive results in favour of chemoradiotherapy. Given that the methodological quality of the study published as an abstract could not be evaluated, it was not selected for our analysis. In addition, the results of studies that were published in Chinese or Japanese and were included in two meta-analyses could not be verified, which limited our interpretation of the results.

Concomitant chemoradiotherapy reduces the risk of locoregional tumour recurrence, but the available data did not demonstrate its superiority over radiotherapy for preventing distant tumour recurrence. Concomitant chemoradiotherapy increases acute toxicity (grades 3–4) but not late toxicity or treatment-related mortality. Given that it shrinks tumours, it is nevertheless a better therapeutic option than radiotherapy.

There is no evidence that sequential chemoradiotherapy confers a clinical benefit.

Chemoradiotherapy alone compared with neoadjuvant chemoradiotherapy

The studies concluded that chemoradiotherapy alone is equivalent to chemoradiotherapy followed by surgery in terms of overall survival and long-term quality of life for patients with locally advanced thoracic esophageal cancer, mainly squamous cell carcinoma, that responds to chemoradiotherapy. However, the treatment-related mortality rates were higher in the groups that received neoadjuvant chemoradiotherapy. Although the rate of locoregional recurrence was less significant in the groups that received neoadjuvant

chemoradiotherapy, the authors did not recommend surgery after chemoradiotherapy.

Comparison of different modalities of radiotherapy combined with chemotherapy

Two RCTs compared different radiotherapy modalities with concomitant chemotherapy to treat localized and locally advanced esophageal carcinomas (mainly squamous cell). The first RCT compared different radiotherapy doses, and the second, different fractionation schemes. The results of the first RCT indicated that in chemoradiotherapy a radiotherapy dose greater than 50.4 Gy does not improve survival or reduce locoregional recurrences. The second RCT showed that chemotherapy with continuous radiotherapy yielded a better survival rate without local recurrence than split-course radiotherapy.

Quality of life

Quality of life was hardly explored in the studies that evaluated neoadjuvant chemotherapy and not at all in those that evaluated neoadjuvant chemoradiotherapy. With respect to chemoradiotherapy alone compared with surgery alone, radiotherapy alone or neoadjuvant chemoradiotherapy, data are insufficient to demonstrate a significant difference between the treatment groups.

Conclusions

This report evaluated the relative efficacy of neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant chemoradiotherapy and chemoradiotherapy alone (without surgery) for the curative treatment of cancer of the esophagus. On the basis of the analysis of the selected studies, AETMIS concludes that:

- The efficacy of neoadjuvant chemotherapy for improving the survival of patients with squamous cell carcinoma has not been demonstrated. One large trial reported a benefit of neoadjuvant chemotherapy (two cycles of cisplatin and 5-fluorouracil) compared with surgery alone for improving the overall survival of patients with adenocarcinoma in the lower third of the esophagus. This therapy could be a promising option for treating adenocarcinoma,

which has been significantly increasing in incidence. However, the meta-analysis of all the studies did not reveal any difference between the two types of treatment.

- The efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy for improving the overall survival of patients with esophageal cancer has not been demonstrated. The complete histological response rates observed after this treatment suggest that it could contribute to improving disease-free survival. However, there are currently no criteria that would help target patient subgroups likely to show complete histological responses. Three RCTs revealed improved disease-free survival, mostly in patients with squamous cell carcinomas.
- Moreover, neoadjuvant therapy (chemotherapy or chemoradiotherapy) increases neither complications nor postoperative mortality.
- The preoperative addition of chemotherapy or chemoradiotherapy must be discussed by expert clinicians in a multidisciplinary meeting, and the decision must take into account the patient's pre-therapy workup, tumour stage, and personal preferences.
- Data are insufficient to conclude on the superiority of chemoradiotherapy over surgery. Further randomized studies must be conducted to confirm the best choice. Chemoradiotherapy remains the treatment of choice for patients with Stage I, II or III esophageal cancer who are medically unfit for surgery.

- In the case of localized or locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus and in inoperable patients, the available data do not allow to establish the real impact of chemoradiotherapy on overall survival. Nevertheless, given that concomitant chemoradiotherapy is more effective than radiotherapy for preventing locoregional tumour recurrences and helps shrink tumours, it is a better therapeutic option. It nevertheless increases acute toxicity (grades 3–4). The choice of this option depends on clinicians' expert opinion and must take into account the patient's clinical status. However, if it is decided to use chemoradiotherapy alone, radiotherapy with a conventional radiation method using a standard dose (50.4 Gy) is suggested. Given that there are limited data on adenocarcinoma, these conclusions apply only to squamous cell carcinoma.
- Quality of life, including dysphagia and performance status, has not been sufficiently investigated.

Available data do not allow to select the most effective therapeutic option among the treatments examined in this report. The choice of therapeutic management depends on the tumour's histological type and stage and on the patient's clinical status. It has been established that patients who respond well to neoadjuvant therapy have a better prognosis and better chances of survival. Nevertheless, there are currently no criteria for defining the profile of patients likely to respond to neoadjuvant therapy in order to target them better.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACO	Action Cancer Ontario
ADC	Adénocarcinome
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (aujourd'hui la Haute Autorité de santé) (France)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BT	Brachythérapie
CE	Carcinome épidermoïde
CALGB	Cancer and Leukemia Group B Oncology (États-Unis)
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CRT	Chimioradiothérapie
CT	Chimiothérapie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (États-Unis)
ECR	Essai clinique randomisé
ESMO	European Society for Medical Oncology
FFCD	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (France)
GERCOR	Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (France)
IC	Intervalle de confiance
INCC	Institut national du cancer du Canada
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IT	Analyse selon l'intention de traiter
JOG	Jonction œsogastrique
JSED	Japanese Society for Esophageal Diseases
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Kenniscentrum) (Belgique)
MRC	Medical Research Council
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (États-Unis)
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group (États-Unis)
OMS	Organisation mondiale de la santé

OTH	Œsophagectomie transhiatale
OTT	Œsophagectomie transthoracique
PEBC	<i>Program in Evidence-based Care</i> (Ontario)
QRI	Quotient de risque instantané
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RC	Rapport de cotes
RCC	Réponse clinique complète
RHC	Réponse histologique complète
RR	Risque relatif
RT	Radiothérapie
RTE	Radiothérapie externe
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group (États-Unis)
SCC	Société canadienne du cancer
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNFGE	Société Nationale Française de Gastroentérologie
SOR	<i>Standards, Options et Recommandations</i>
TNM	Sigle du système de classification de l'état d'avancement des tumeurs : T = <i>tumor</i> (tumeur); N = <i>nodes</i> (ganglions lymphatiques); M = <i>metastases</i> (métastases)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

Adénocarcinome

Tumeur maligne dont la structure reproduit de façon plus ou moins fidèle et reconnaissable celle d'un épithélium glandulaire, quel que soit le siège de développement : muqueuse ou glande exocrine ou endocrine. Les adénocarcinomes se développent à partir des revêtements muqueux cylindrocubiques (tube digestif, organes génitaux, voies biliaires), des canaux excréteurs, des glandes exocrines ou des parenchymes glandulaires eux-mêmes [Duyckaerts *et al.*, 2003].

Analyse de sensibilité

Moyen de déterminer la robustesse d'un modèle ou d'une analyse mathématique (comme une analyse coût/efficacité ou une analyse décisionnelle) qui teste une gamme plausible d'estimations de variables indépendantes clés (coûts, résultats, probabilités d'événements, par exemple) afin de déterminer si de telles variations entraînent des changements significatifs dans les résultats de l'analyse. L'analyse de sensibilité peut également être utilisée pour d'autres types d'études, comme les essais cliniques (afin de vérifier si l'inclusion ou l'exclusion de certaines données change les résultats) et la méta-analyse (afin de vérifier si l'inclusion ou l'exclusion de certaines études change les résultats)¹.

Analyse selon l'intention de traiter

Analyse où les effets observés chez les sujets d'un essai sont évalués selon l'intervention qui leur a été allouée au hasard, qu'ils l'aient reçue ou non, ou qu'ils aient respecté ou non le protocole de l'étude. Ce genre d'analyse est privilégié parce qu'il maintient l'équivalence des groupes répartis par randomisation. De plus, dans l'évaluation de l'efficacité pratique d'une intervention, il reflète la non-observance et les changements de traitement susceptibles de se produire dans la pratique¹.

Analyse selon le respect du protocole

Analyse d'où sont exclus les sujets qui n'ont pas respecté le protocole thérapeutique (ont pris des traitements concomitants interdits, par exemple). La population étudiée est ainsi très filtrée et ne subit pas l'influence de facteurs susceptibles de diluer l'effet du traitement. Cette forme d'analyse risque donc d'augmenter l'effet estimé du traitement¹.

Carcinome épidermoïde

Carcinome reproduisant, de façon plus ou moins élaborée, la structure d'un épithélium malpighien et naissant, habituellement mais non toujours, dans un épithélium de ce type [Duyckaerts *et al.*, 2003].

Chimiothérapie

Administration de médicaments cytotoxiques qui empêchent les cellules de croître et de proliférer, surtout utilisés dans le traitement du cancer pour détruire les cellules néoplasiques qui se développent de façon anarchique [SBU, 2001].

Courbe de survie

Représentation la plus employée pour décrire la dynamique de survenue des décès au cours du temps. Elle représente le taux de survie en fonction du temps, c'est-à-dire la proportion des sujets initialement inclus dans l'essai toujours vivants au temps *t*. C'est la probabilité de survivre au moins jusqu'au temps *t* [Cucherat, 2001].

Dysphagie

Difficulté à avaler.

1. Définition tirée du glossaire INAHTA-HTAi. Disponible à : <http://etmis.org/tiki-index.php?page=ListAllTerms&bl=y>.

Essai clinique randomisé

Essai portant sur au moins deux interventions, dans lequel les personnes admissibles sont affectées au groupe traité ou au groupe témoin par répartition aléatoire. Cela permet d'utiliser de façon valable plusieurs méthodes statistiques pour comparer les résultats des interventions¹.

Étude rétrospective

Étude dans laquelle les chercheurs analysent *a posteriori* les résultats d'un groupe de sujets sélectionnés en fonction de leur exposition à une intervention ou à un facteur donné. Ce type d'étude est plus sujet aux biais que les études prospectives¹.

Hétérogénéité

Dans une revue systématique, variabilité ou différences dans les études retenues. On fait parfois la distinction entre l'hétérogénéité « statistique » (différences dans les effets enregistrés) et l'hétérogénéité « méthodologique » (différences dans la conception des études quant aux caractéristiques clés des participants, les interventions ou les critères d'évaluation des résultats). Des tests statistiques d'hétérogénéité sont utilisés dans les méta-analyses pour déterminer si la variabilité observée dans les résultats des études (ampleur de l'effet) est plus grande que la variabilité qu'on peut attribuer au hasard. Ces tests ont toutefois une faible puissance statistique¹.

Intervalle de confiance

Étendue des valeurs situées au-dessus et au-dessous de l'estimation ponctuelle ayant une probabilité donnée de comprendre la véritable valeur d'un paramètre. L'intervalle de confiance (IC) représente la zone d'incertitude quant à l'estimation d'un paramètre. L'utilisation de cet intervalle tient compte du fait qu'une étude fournit une estimation d'un paramètre parmi les nombreuses estimations qui seraient possibles si l'étude était répétée plusieurs fois. Si un IC à X % est construit pour chacune des répétitions, X % des intervalles contiendront la vraie valeur du paramètre. Les chercheurs utilisent habituellement des intervalles de confiance à 90, 95 ou 99 %. Ainsi, un intervalle de confiance à 95 % indique une probabilité de 95 % que l'intervalle de confiance calculé à partir d'une étude donnée contienne la vraie valeur du paramètre. Si l'intervalle comprend une valeur nulle (une différence de moyennes de 0, un rapport de cotes ou un risque relatif de 1, un coefficient de corrélation de 0, par exemple), l'hypothèse nulle ne peut être rejetée. Un intervalle de confiance étroit autour de l'estimation ponctuelle indique une estimation plus précise qu'un intervalle de confiance large¹.

Marge de résection

Zone de sécurité entre les bords de la tumeur et ceux du tissu réséqué lors de l'exérèse de la tumeur. L'examen microscopique (histologique) des marges déterminera si elles sont saines (absence de résidus tumoraux, R0) ou envahies par des résidus microscopiques (R1) ou macroscopiques (R2).

Méta-analyse

Méthode statistique consistant à combiner de façon systématique les résultats de différentes études afin d'obtenir une estimation quantitative de l'effet global d'une intervention ou d'une variable particulière¹.

Minimisation

Méthode d'allocation des interventions utilisée pour obtenir des groupes de comparaison présentant des variables très similaires. Elle peut être réalisée avec ou sans une composante de randomisation¹.

Modèle à effets aléatoires

Dans une méta-analyse, modèle statistique où tant la variabilité intra-étude que les variations interétudes sont incluses dans l'évaluation du degré d'incertitude (intervalle de confiance) de l'effet combiné des études. Si l'hétérogénéité entre les résultats des études incluses dans la méta-analyse est importante, le modèle à effets aléatoires donnera des intervalles de confiance plus larges que le modèle à effets fixes¹.

Qualité de vie liée à la santé

Mesures des effets d'une intervention chez les sujets allant au-delà des mesures traditionnelles de la mortalité et de la morbidité pour inclure certaines dimensions comme la physiologie, le fonctionnement, la vie sociale, la cognition, les émotions, le sommeil et le repos, l'énergie et la vitalité, la perception de la santé et la satisfaction générale envers la vie¹.

Quotient de risque instantané (*hazard ratio*)

Paramètre d'analyse de survie indiquant le risque relatif qu'un sujet jusque là indemne subisse l'événement étudié juste après ce moment¹.

Radiothérapie

Utilisation de rayonnements ionisants sur une tumeur maligne à des fins thérapeutiques. Ces rayonnements peuvent prendre la forme de faisceaux étroits, concentrés sur des régions du corps bien précises, ce qui permet de traiter des tumeurs situées en profondeur en n'irradiant que de façon infime les tissus sains avoisinants. Pour certains types de cancers, comme le cancer de l'œsophage, l'irradiation des tissus adjacents est nécessaire [Stewart et Kleihues, 2005].

Randomisation

Répartition au hasard des sujets d'un essai clinique entre le groupe expérimental et le groupe témoin à l'aide de mécanismes comme une table de nombres aléatoires ou un tirage de nombres aléatoires par ordinateur. Ce type de répartition des sujets au hasard réduit les risques de biais dans l'affectation des sujets parce qu'il tend à neutraliser les facteurs pronostiques connus et inconnus en les dispersant également entre le groupe expérimental et le groupe témoin. La randomisation constitue une condition de base à la validité de nombreux tests statistiques¹.

Rapport de cotes (*odds ratio*)

Rapport entre deux cotes, à savoir $(a/b) / (c/d)$ ou bien ad/bc , quantifiant la force de l'association entre l'exposition à un facteur donné et la présence de la caractéristique ou de la maladie identifiant les cas. Dans certaines conditions (en l'absence de biais et quand l'événement auquel on s'intéresse est rare), le rapport de cotes peut être considéré comme une bonne estimation du risque relatif¹.

Revue systématique

Forme de recension structurée des publications portant sur une question formulée de façon à ce qu'on puisse y répondre en analysant les articles qui s'y rapportent. Elle implique des méthodes objectives de recherche documentaire, l'application de critères prédéterminés d'inclusion ou d'exclusion des articles, l'évaluation critique des publications pertinentes ainsi que l'extraction et la synthèse des données probantes qui permettent de formuler des conclusions. On peut ou non utiliser des méthodes statistiques (méta-analyse) pour analyser et synthétiser les résultats des études incluses¹.

Risque relatif

Rapport entre le risque dans le groupe expérimental et le risque dans le groupe témoin. Un risque relatif de 1 indique qu'il n'y a pas de différence entre les groupes comparés. Un risque relatif de résultat indésirable inférieur à 1 indique que l'intervention a réduit le risque que ce résultat indésirable se produise¹.

Stade tumoral

Indicateur de l'état d'avancement d'une tumeur (généralement basé sur la classification TNM ou le stade pronostique).

Thérapie adjuvante

Traitement médicamenteux administré après la chirurgie dans le but de prévenir l'apparition de métastases compromettant la survie et d'améliorer le contrôle local.

Thérapie néoadjuvante

Traitement auxiliaire administré avant une intervention chirurgicale dans le but de la rendre possible et (ou) de sauver la fonction de l'organe à opérer, ou d'améliorer le pronostic à la suite de la thérapie principale (radiothérapie ou chimiothérapie pour diminuer la taille d'une tumeur avant de l'opérer, par exemple).

Type histologique

Indicateur du (type de) tissu d'origine probable d'une tumeur.

Le cancer de l'œsophage est un cancer relativement rare au Canada. Son incidence est plus élevée chez les hommes, et la survie relative à cinq ans est l'une des plus faibles (14 %) [SCC et INCC, 2008]. Des données québécoises et canadiennes sur l'incidence du cancer de l'œsophage et la mortalité qu'il entraîne sont présentées au tableau 1.

TABLEAU 1

Nombre estimatif de nouveaux cas et de décès liés au cancer de l'œsophage, selon le sexe, au Québec et au Canada (2008)					
NOUVEAUX CAS			DÉCÈS		
Canada		Québec*	Canada		Québec*
Hommes	Femmes	Hommes	Hommes	Femmes	Hommes
1 200	410	260	1 300	430	250

Source : SCC et INCC, 2008.

* Les données sur le Québec n'étant disponibles que pour les hommes, le nombre de nouveaux cas constitue une sous-estimation du nombre de cas pendant les années ayant servi à produire les estimations pour 2008.

Le cancer de l'œsophage est une maladie asymptomatique à son début. L'absence de séreuse protectrice ainsi que la riche vascularisation sanguine et lymphatique de cet organe favorisent la propagation rapide de la tumeur aux structures adjacentes et distantes. De 14 à 21 % des tumeurs envahissant la sous-muqueuse (T1) et de 38 à 60 % des tumeurs envahissant la musculuse (T2) sont associées à une atteinte des ganglions lymphatiques [Enzinger et Mayer, 2003; Collard *et al.*, 2001]. Ainsi, chez plus de 50 % des patients atteints du cancer de l'œsophage, la maladie est à un stade avancé au moment du diagnostic, la tumeur n'est pas résécable, ou il y a des métastases visibles [Enzinger et Mayer, 2003].

Comme ce cancer a un pronostic extrêmement sombre, différentes stratégies thérapeutiques, incluant d'une part la chirurgie, et d'autre part la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chimioradiothérapie, seules ou associées à la chirurgie, sont proposées. L'indication de la chimiothérapie ou de la radiothérapie avant (néoadjuvante) ou après (adjuvante) la résection chirurgicale [Mariette *et al.*, 2007] ainsi que la valeur ajoutée de la chirurgie après la chimioradiothérapie font l'objet de débats.

C'est dans ce contexte que la Direction de la lutte contre le cancer, sur la recommandation du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), a demandé à l'unité d'évaluation en oncologie de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'effectuer une revue systématique de la littérature scientifique sur les différentes modalités thérapeutiques du cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique (chimiothérapie, radiothérapie, chimioradiothérapie) à visée curative, associées ou non à la chirurgie, en donnant priorité à l'évaluation de :

- l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante;
- l'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante;
- l'efficacité de la chimioradiothérapie sans chirurgie.

Les résultats de cette revue serviront de base au CEPO pour l'élaboration d'un guide de pratique clinique.

Plus de 90 % des cancers de l'œsophage sont soit des carcinomes épidermoïdes (51,6 %), soit des adénocarcinomes (41,9 %) [Enzinger et Mayer, 2003; Daly *et al.*, 2000]. Au Canada, une étude épidémiologique a relevé une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes de l'œsophage distal et de la jonction œsogastrique durant la période de 1964 à 2002 [Parfitt *et al.*, 2006], et cette augmentation a également été constatée dans de nombreux pays occidentaux [Jemal *et al.*, 2005; Pera *et al.*, 2005; El-Serag, 2002 dans Kleinberg et Forastiere, 2007]. Près des trois quarts des adénocarcinomes sont situés dans l'œsophage distal. Le carcinome épidermoïde est le plus souvent situé dans les tiers moyen et inférieur de l'œsophage [Enzinger et Mayer, 2003; Siewert *et al.*, 2001; Daly *et al.*, 2000], et le cancer de l'œsophage cervical est rare [Enzinger et Mayer, 2003].

À cause du stade avancé de la maladie au moment du diagnostic et de la présence de maladies concomitantes, il est souvent difficile d'effectuer une résection complète de la tumeur, qui n'est possible que dans 15 à 20 % des cas [Mariette *et al.*, 2007], ce qui confère à ce type de cancer un pronostic des plus sombres.

L'évaluation clinique des patients avant le traitement permet de déterminer s'ils sont admissibles aux différentes modalités thérapeutiques et d'identifier ceux qui présentent des contre-indications à la chirurgie effractive, particulièrement les patients ayant des capacités cardiopulmonaires limitées et des maladies concomitantes. Il est essentiel de réaliser un bilan d'extension du cancer afin d'établir le stade tumoral (TNM)² pour décider de la stratégie thérapeutique la plus efficace et vérifier si la tumeur présente des critères de non-résécabilité. Ces critères incluent l'envahissement de structures médiastinales (T4), dont l'arbre trachéobronchique, le nerf récurrent laryngé et l'aorte, ainsi que la présence de métastases viscérales ou ganglionnaires à distance classées M1 (M1a, M1b) [Fumagalli *et al.*, 1996 dans SNFGE, 2007]. En somme, l'extension tumorale au moment du diagnostic et l'état clinique du patient constituent d'importants facteurs pronostiques et sont des indicateurs du potentiel curatif du traitement.

2.1 Chirurgie du cancer de l'œsophage

La chirurgie est le traitement habituel du cancer de l'œsophage localisé en l'absence de contre-indications médicales. Elle comprend trois composantes : la résection de la tumeur œsophagienne avec marges de résection saines, la dissection des ganglions lymphatiques, et un rétablissement de la continuité de la voie digestive par une reconstruction pouvant se faire avec l'estomac, le côlon ou, dans de rares cas, l'intestin grêle.

Le but de la chirurgie à visée curative est d'obtenir une résection tumorale complète avec des marges microscopiquement saines, dite « R0 », en évitant les résidus tumoraux microscopiques (R1) ou macroscopiques (R2). La résection complète est un facteur pronostique important [Mariette *et al.*, 2002], mais malgré les progrès récents des techniques d'imagerie, les taux de résections incomplètes varient dans la littérature scientifique entre 19,2 et 64,0 % [Sugimachi *et al.*, 1994, dans Mariette *et al.*, 2003].

2. Le stade tumoral (TNM) est évalué selon trois critères : le degré d'envahissement de la paroi œsophagienne par la tumeur (T), la présence ou l'absence de métastases ganglionnaires régionales (N), la présence ou l'absence de métastases à distance (M).

Deux grandes approches chirurgicales sont employées, soit les techniques effractives et les techniques minimalement effractives. Les techniques effractives sont les plus utilisées. Parmi celles-ci, la technique d'Ivor Lewis (œsophagectomie par voie transthoracique avec incision thoracique droite et laparotomie) permet la visualisation directe de la tumeur et une dissection ganglionnaire lymphatique minutieuse [Enzinger et Mayer, 2003; Wu et Posner, 2003]. Cependant, les risques de complications – essentiellement pulmonaires – et de mortalité associés à la voie transthoracique sont plus élevés, particulièrement chez les patients âgés, qui encourent des risques de complications en raison de la présence de maladies concomitantes [Bolton et Teng, 2002; Hulscher *et al.*, 2001].

L'œsophagectomie par voie transhiatale avec incision abdominale et cervicale a l'avantage de réduire la douleur en évitant la thoracotomie. Les inconvénients de cette technique incluent la possibilité de résection incomplète et la difficulté d'exécuter une dissection complète des ganglions lymphatiques [Adefna Pérez *et al.*, 2003]. Les défenseurs de la technique transhiatale font état d'une efficacité équivalente à celle de l'abord transthoracique, mais avec un temps opératoire plus court [Wu et Posner, 2003].

Les techniques chirurgicales minimalement effractives associent diversement la laparoscopie, la thoracoscopie et les manœuvres manuelles. Elles offrent plusieurs avantages, dont une douleur postopératoire moindre et une réduction de la durée de séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital permettant aux patients de reprendre rapidement une vie normale [Wu et Posner, 2003].

Le taux de survie globale à cinq ans est faible, mais une augmentation significative, qui est passée de 5 % dans les années 1970 à 14 % dans les années 1990, a été relevée aux États-Unis [Enzinger et Mayer, 2003; Ries *et al.*, 2002]. Après une résection chirurgicale complète de la tumeur, les taux de survie à cinq ans varient en fonction des stades tumoraux [Greene *et al.*, 2002; Headrick *et al.*, 2002; Reed, 1999; Pera *et al.*, 1992, dans Enzinger et Mayer, 2003] (tableau 2).

TABEAU 2

Taux de survie à cinq ans après résection complète du cancer de l'œsophage selon la classification TNM	
STADIFICATION TNM	SURVIE À 5 ANS (%)*
Stade 0 : Tis N0 M0	> 95
Stade I : T1 N0 M0	50-80
Stade IIA : T2-T3 N0 M0	30-40
Stade IIB : T1-T2 N1 M0	10-30
Stade III : T3 N1 et T4 tout N M0	10-15
Stade IVA : M1a	< 5
Stade IVB : M1b	< 1

* Taux de survie à cinq ans du cancer de l'œsophage, selon la classification de l'American Joint Committee on Cancer tumor–node–metastases (TNM) [Greene, 2002].

La méta-analyse de Metzger et ses collaborateurs [2004] fait état d'un taux de mortalité médian de 18 % (étendue interquartile de 12,9 à 22,1 %) dans les hôpitaux qui pratiquent moins de cinq œsophagectomies par année, et d'un taux de 4,9 % (étendue interquartile de 2,8 à 6,1 %) dans les hôpitaux qui exécutent plus de 20 œsophagectomies par année. Cette étude recommande que la résection des tumeurs de l'œsophage soit pratiquée par

des chirurgiens spécialisés, dans des hôpitaux dits « à haut volume », comptant au moins une vingtaine de cas d'œsophagectomies par année.

Le traitement chirurgical fait à l'heure actuelle l'objet d'un débat qui tourne autour du choix de l'approche la plus efficace et de l'étendue de la dissection ganglionnaire. Ce sujet particulier fera l'objet d'une analyse détaillée dans un rapport ultérieur.

2.2 Thérapie néoadjuvante

La chimiothérapie et la radiothérapie administrées avant la résection chirurgicale (thérapie néoadjuvante ou d'induction) visent le contrôle locorégional de la tumeur, l'augmentation du taux de résections complètes, le traitement précoce des micrométastases et l'augmentation de la survie.

La réponse à la chimiothérapie ou à la chimioradiothérapie peut être évaluée cliniquement, radiologiquement, ou par l'examen histopathologique de la pièce de résection. L'analyse des pièces de résection tumorale exige un prélèvement étendu de tous les tissus et l'examen minutieux des coupes de tissus à la recherche de cellules tumorales viables.

2.3 Chimioradiothérapie seule sans chirurgie

En règle générale, la chimioradiothérapie définitive est utilisée lorsque la chirurgie est impossible en raison de contre-indications médicales, d'une tumeur non résécable de stade localement avancé, du fait que la tumeur est située dans l'œsophage cervical ou du refus du patient. Aux États-Unis, des études réalisées à partir de bases de données nationales sur le cancer ont révélé que le traitement du cancer de l'œsophage le plus communément employé est la radiothérapie associée à la chimiothérapie, et que son taux d'utilisation est passé de 22 % en 1988 à 30,2 % en 1993 [Daly *et al.*, 1996].

2.4 Synthèse des guides de pratique clinique sur le traitement du cancer de l'œsophage

Les guides de pratique clinique disponibles à l'échelle internationale présentent des recommandations divergentes sur la prise en charge thérapeutique du cancer de l'œsophage (tableau B-1, annexe B). Le référentiel élaboré par des groupes de professionnels français [SNFGE, 2007]³ considère la chirurgie comme le traitement standard du cancer de l'œsophage thoracique pour les patients opérables présentant une tumeur de stade T1-T2 N0 M0. En 2008, l'European Society for Medical Oncology (ESMO) recommandait la chirurgie comme traitement standard seulement pour les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage localisés de stades T1-2 N0-1 M0 [Stahl et Oliveira, 2008], et la chimiothérapie néoadjuvante pour l'adénocarcinome localisé. Plus récemment, un guide de pratique clinique belge élaboré par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) recommandait la résection chirurgicale comme traitement standard du cancer de l'œsophage résécable, et mentionnait que la thérapie néoadjuvante n'est pas indiquée pour tous, mais doit être discutée pour chaque patient en réunion de concertation pluridisciplinaire [Peeters *et al.*, 2008].

Le guide de pratique clinique préparé par le Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN, 2006] recommande la chirurgie pour les stades T1, T2 et T3, à condition que le

3. Les recommandations du Thésaurus national de cancérologie digestive de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE) ont été élaborées à partir des recommandations pour la pratique clinique de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR) et du programme *Standards, Options et Recommandations* (SOR) en cancérologie de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).

patient ne présente pas de contre-indications médicales (soit médicalement opérable) et que l'opération soit effectuée par des chirurgiens spécialisés dans des unités spécialisées ayant un volume élevé de chirurgies. La chimiothérapie néoadjuvante avec deux cycles de cisplatine et de 5-fluorouracil devrait être envisagée chez les patients opérables qui doivent être traités chirurgicalement, ou on devrait proposer au patient de faire partie d'un essai clinique. La chimioradiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée en dehors du cadre des essais cliniques, mais la chimioradiothérapie seule l'est pour le cancer localement avancé et pour les patients qui présentent des contre-indications à la chirurgie ou qui refusent cette option.

Le guide de pratique clinique états-unien préparé par le National Comprehensive Cancer Network [NCCN, 2009] propose l'œsophagectomie pour les patients médicalement opérables présentant un stade tumoral résécable T1b, N0 ou Nx et offre trois options thérapeutiques pour les stades plus avancés, T1b, N1 ou T2-T4 N0-1, Nx ou IVA (tout T, tout N, M1a) : chimiothérapie néoadjuvante pour l'adénocarcinome de l'œsophage distal ou de la jonction œsogastrique, chimioradiothérapie définitive, chimioradiothérapie néoadjuvante.

En Ontario, dans le cadre du *Program in Evidence-based Care* (PEBC)⁴ d'Action Cancer Ontario, un guide de pratique clinique élaboré par Malthaner et ses collaborateurs [2008] recommande la chimiothérapie à base de cisplatine avec radiothérapie préopératoire comme modalité thérapeutique de prédilection pour la prise en charge chirurgicale du cancer résécable de l'œsophage, et la chimiothérapie préopératoire à base de cisplatine sans radiothérapie comme option de rechange. Auparavant, en 2005, dans le cadre du même programme, Wong et ses collaborateurs [2005] recommandaient, lorsqu'une approche non chirurgicale est indiquée, la chimioradiothérapie concomitante pour les formes localisées du cancer de l'œsophage (T1-3, N1, M0) chez les patients ayant une bonne condition physique. Au Québec, les opinions d'experts diffèrent, et aucun guide de pratique clinique n'est disponible.

En définitive, la stratégie thérapeutique à privilégier en fonction de chaque stade tumoral n'est pas encore clairement établie.

4. Le *Program in Evidence-based Care* (programme de soins fondés sur des données probantes) est un projet soutenu par Action Cancer Ontario (ACO) et le ministère de la Santé et des Soins de longue durée. Le programme a pour but d'améliorer les résultats du traitement du cancer, d'aider les praticiens à fonder leurs décisions cliniques sur les meilleures données probantes disponibles et de promouvoir une utilisation responsable des ressources de soins (<http://www.cancercare.on.ca/>).

La présente évaluation est une revue systématique des études publiées sur le traitement à visée curative du cancer de l'œsophage. Les membres du CEPO ont demandé à l'AETMIS de donner priorité à l'étude de la chimiothérapie néoadjuvante, de la chimioradiothérapie néoadjuvante et de la chimioradiothérapie seule, et ce, en se limitant à l'analyse des essais cliniques randomisés (ECR), des méta-analyses et des revues systématiques. Nous avons donc analysé quasi exclusivement ce type d'études.

3.1 Recherche documentaire

Les études scientifiques publiées sur le sujet ont été recherchées dans les bases de données spécialisées en santé suivantes : MEDLINE (interface PubMed), The Cochrane Library 2007, Issue 4, et EMBASE file 72 (interface Ovid). Une description complète de la stratégie de recherche est présentée à l'annexe C. La stratégie de recherche a été élaborée en fonction de deux thèmes importants : le cancer de l'œsophage et les types de traitement. La recherche des études a été effectuée jusqu'en 2007, avec une mise à jour régulière jusqu'à la fin de 2008. Des contacts ont été établis auprès de quelques auteurs lorsque la situation l'exigeait. Les bibliographies des articles repérés ont été consultées pour retracer d'autres articles importants. D'autres sites Web ont été consultés pour repérer d'éventuels guides de pratique clinique et résumés d'études. Une recherche de la littérature grise dans les sites Web d'agences d'évaluation des technologies de la santé, d'organismes qui émettent des lignes directrices pour la pratique clinique et d'associations professionnelles a été effectuée. Aucune restriction de langue n'a été appliquée à la recherche des articles, mais seuls les articles publiés en langue anglaise, française et espagnole ont été retenus. Un seul chercheur a procédé à la sélection des études, à l'évaluation de leur qualité et à l'extraction des résultats. L'information extraite des études a été validée par un autre chercheur.

3.2 Critères d'inclusion des études

Les ECR, méta-analyses et revues systématiques des ECR recensés portent uniquement sur le traitement à visée curative du cancer de l'œsophage et regroupent six types de comparaisons :

- 1) Comparaison de la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule;
- 2) Comparaison de l'association de chimiothérapie et de radiothérapie néoadjuvantes (chimioradiothérapie) avec la chirurgie seule;
- 3) Comparaison de la chimioradiothérapie seule (sans chirurgie) avec la chirurgie seule;
- 4) Comparaison de la chimioradiothérapie seule (sans chirurgie) avec la radiothérapie seule;
- 5) Comparaison de la chimioradiothérapie seule avec la chimioradiothérapie néoadjuvante afin de déterminer la valeur ajoutée de la chirurgie après un traitement de chimioradiothérapie à visée curative;
- 6) Comparaison de différentes modalités de radiothérapie dans un protocole de chimioradiothérapie.

3.3 Critères d'exclusion des études

- 1) Études incluant des cas d'œsophage de Barrett et de cancer du cardia associé à une tumeur autre qu'œsophagienne;
- 2) Traitement palliatif du cancer de l'œsophage;
- 3) Études utilisant des protocoles thérapeutiques associant une chimiothérapie d'induction à la chimioradiothérapie néoadjuvante ou à la chimioradiothérapie seule;
- 4) Résumés d'études, publications antérieures d'une même étude;
- 5) Méta-analyses et revues systématiques ne présentant pas de description de la méthodologie utilisée (description et exhaustivité de la recherche documentaire, critères de sélection des études, listes des études exclues, évaluation de la qualité méthodologique des ECR inclus, mode d'extraction des données, par exemple).

La raison principale de l'exclusion sera fournie chaque fois qu'une de ces études sera mentionnée dans le présent rapport.

3.4 Principaux indicateurs de résultats

Les principaux indicateurs de l'efficacité thérapeutique sont les taux de survie globale et de survie sans récurrence. Les indicateurs secondaires de l'efficacité thérapeutique sont :

- 1) l'absence de récurrence tumorale locorégionale ou à distance;
- 2) la réponse thérapeutique : résection complète (R0), réponse clinique et histologique complète;
- 3) le nombre d'effets indésirables : complications (pulmonaires, cardiaques ou infectieuses, fistules anastomotiques) ou mortalité postopératoire (décès survenant pendant l'intervention, pendant l'hospitalisation ou 30 jours après l'intervention) ou post-traitement.
- 4) la qualité de vie avant et après le traitement, dont l'évaluation de la capacité du patient à ingérer des aliments solides, semi-solides ou liquides (dysphagie), la capacité fonctionnelle et la qualité de vie liée à la santé. Diverses échelles de mesure ont été utilisées dans les études, comme les indices de Spitzer⁵, de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)⁶ et de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁷.

La résection complète (R0) signifie que les marges de résection de la pièce chirurgicale sont libres (absence de résidus tumoraux à l'examen histopathologique). La réponse clinique complète au traitement néoadjuvant est définie comme la disparition de tout signe tumoral avant la chirurgie. Dans certains cas, la réponse tumorale à la chimiothérapie est qualifiée de majeure et regroupe les réponses complète et partielle. Nous avons fourni les

5. L'indice de Spitzer est un outil validé et adapté aux conditions sociologiques françaises, qui mesure la qualité de vie longitudinale spécifique des patients atteints de cancer. Un score de 0 (le plus mauvais) à 10 (le meilleur) est calculé selon les réponses à un questionnaire évaluant cinq items : les secteurs d'activité, la vie quotidienne, les perceptions de la santé, l'appui social et le comportement.

6. Indice de qualité de vie de l'OMS : Score 0 : capable de réaliser toutes les activités normales sans restriction. Score 1 : restrictions pour les activités physiques intenses, mais ambulatoire et capable d'effectuer des travaux légers. Score 2 : ambulatoire et capable de se prendre en charge, mais incapable d'effectuer un travail et alité pendant moins de 50 % des heures d'éveil. Score 3 : uniquement capable de soins personnels limités; passe plus de 50 % de ses heures d'éveil au lit ou dans un fauteuil. Score 4 : incapable d'assurer aucun soin personnel; passe plus de 50 % de ses heures d'éveil au lit ou dans un fauteuil [WHO, 1979].

7. Classification de l'ECOG [Oken *et al.*, 1982] : Score 0 : capable d'avoir une activité normale sans restriction. Score 1 : activité physique légèrement réduite, mais ambulatoire; alité moins de 25 % du temps. Score 2 : ambulatoire, autonome, mais incapable de travailler; debout moins de 50 % du temps durant le jour. Score 3 : capable uniquement de répondre à ses propres besoins; alité près de 75 % du temps d'éveil. Score 4 : invalide, ne peut plus répondre seul à ses propres besoins; alité durant toute la journée.

résultats de la réponse clinique complète à la chimiothérapie en prenant soin de ne pas inclure les réponses partielles. La réponse histologique complète est évaluée par l'examen histopathologique de la pièce de résection chirurgicale.

3.5 Méthode d'analyse des études

Lorsque nous disposons d'une méta-analyse de bonne qualité, nous présentons ses résultats avec ceux des études originales qu'elle inclut; nous les avons soigneusement analysées et vérifiées, de même que les études exclues. Dans le cas contraire, nous avons réalisé notre propre méta-analyse des données des études originales. Les résultats ont été analysés selon l'intention de traiter, dans la mesure du possible. La méta-analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel Revman 0.5 (*Review Manager*) du groupe Cochrane. Les mesures d'effet utilisées pour comparer les principaux indicateurs de résultat sont le risque relatif ou le rapport de cotes (*odds ratio*), présentés avec un intervalle de confiance et une valeur de *p*. La méthode statistique de Mantel-Haenszel a été utilisée pour les variables dichotomiques, et le modèle à effets aléatoires lorsque les études étaient hétérogènes. L'hétérogénéité a été testée à l'aide du test du khi carré (Q de Cochrane) et de la statistique I^2 . Une valeur de *p* inférieure à 0,1 avec le test du khi carré ou un seuil d'hétérogénéité I^2 supérieur à 50 % indiquent que les résultats des études sont hétérogènes. Dans certains cas, nous avons jugé que l'hétérogénéité était trop importante pour que l'on puisse combiner les résultats.

Pour calculer la survie globale, le nombre d'événements (survie ou décès) n'étant pas toujours disponible, nous avons présenté les résultats en pourcentages tels qu'ils étaient rapportés dans les études originales. Lorsque ces pourcentages n'étaient pas fournis, nous avons estimé les valeurs à partir des courbes de survie.

L'évaluation de la qualité des ECR a été réalisée à l'aide de la grille d'évaluation de Jadad [Jadad *et al.*, 1996]. Il est à noter qu'un score de Jadad de 3/5 indique une étude de qualité moyenne. Toutefois, dans le cas des études présentées ici, il s'agit du score le plus élevé qu'il est possible d'attribuer à cause des limites inhérentes au sujet, notamment de l'impossibilité de procéder à des études à l'insu. Les revues systématiques et les méta-analyses ont été évaluées à l'aide de la grille QUOROM⁸ [Moher *et al.*, 1999]. Pour les études non randomisées qui ont comparé la chimioradiothérapie seule avec la chirurgie seule, la grille d'évaluation des études thérapeutiques de l'ANAES [2000] a été utilisée.

Nous avons repéré six méta-analyses qui ont comparé la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule, sept méta-analyses qui ont comparé la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule, et deux méta-analyses qui ont comparé la chimioradiothérapie seule avec la radiothérapie seule. Les méta-analyses n'ont pas inclus les mêmes ECR, et les motifs d'exclusion ne sont pas toujours mentionnés.

Un seul ECR a comparé la chimioradiothérapie seule avec la chirurgie seule. De ce fait, et exceptionnellement pour ce volet thérapeutique, nous avons inclus des essais cliniques non randomisés à la seule condition qu'ils soient comparatifs.

Dans le volet portant sur la chimioradiothérapie seule comparée à la radiothérapie seule, les résultats présentés dans une méta-analyse [Wong et Malthaner, 2006] incluaient ceux d'un résumé et d'études publiées en langue chinoise et japonaise, impossibles à évaluer. De plus, cette méta-analyse comportait des incohérences (voir la section 4.4.1.3). Par conséquent, nous avons entrepris notre propre méta-analyse des études qui y étaient incluses en ajoutant une nouvelle publication, celle de Zhao et ses collègues [2005]. La liste des études exclues par cette méta-analyse a été vérifiée.

8. Quality of Reporting of Meta-analyses. Disponible à : http://www.consort-statement.org/mod_product/uploads/QUOROM%20checklist%20and%20flow%20diagram%201999.pdf.

Ce chapitre présente la description et les résultats relatifs à l'efficacité thérapeutique des études qui ont comparé : 1) la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule; 2) la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule; 3) la chimioradiothérapie seule avec la chirurgie seule; 4) la chimioradiothérapie seule avec la radiothérapie seule; 5) la chimioradiothérapie seule avec la chimioradiothérapie néoadjuvante; et 6) différentes modalités de radiothérapie dans un protocole de chimioradiothérapie seule. Pour chaque comparaison, une description de la littérature disponible est présentée, suivie des résultats sur la survie (indicateur principal) et les indicateurs secondaires (récidives tumorales, réponse thérapeutique, effets indésirables et qualité de vie). Une description détaillée de chaque étude est présentée aux tableaux D-5 à D-13 de l'annexe D. Les études exclues et les motifs d'exclusion sont présentés au tableau D-1 (annexe D).

4.1 Chimiothérapie néoadjuvante comparée avec la chirurgie seule

4.1.1 Synthèse de la littérature

4.1.1.1 Essais cliniques randomisés

Dix essais cliniques randomisés (ECR) ont comparé la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule. Les indicateurs d'efficacité thérapeutique fournis dans ces études ainsi que la description sommaire et complète de celles-ci sont regroupés dans les tableaux 3, 4 et D-5 (annexe D).

TABEAU 3

Essais cliniques randomisés retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule et indicateurs d'efficacité évalués								
ÉTUDES	N	SURVIE		RÉCIDIVES TUMORALES	RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE			EFFETS INDÉSIRABLES
		GLOBALE	SANS RÉCIDIVE		RÉPONSE À LA CT	RÉSECTION COMPLÈTE	RÉPONSE HISTOLOGIQUE	
Roth <i>et al.</i> , 1988 États-Unis	39	x				x	x	x
Nygaard <i>et al.</i> , 1992 Norvège	106	x				x		x
Schlag, 1992, Allemagne	46	x			x	x		x
Maipang <i>et al.</i> , 1994 Thaïlande	46	x					x	x
Law <i>et al.</i> , 1997 Hong-Kong	147	x		x	x	x	x	x
Kelsen <i>et al.</i> , 1998 États-Unis	467	x	x	x	x	x	x	x
Baba <i>et al.</i> , 2000 Japon	42	x		x	x		x	x
Ancona <i>et al.</i> , 2001 Italie	96	x		x		x	x	x
MRC, 2002, Royaume-Uni	802	x	x	x		x	x	x
Kelsen <i>et al.</i> , 2007 États-Unis	467	x	x	x		x		

Abréviations : CT : chimiothérapie; MRC : Medical Research Council; N : nombre de patients.

TABLEAU 4

Description sommaire des études comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule

ÉTUDES	CT NÉOADJUVANTE			CHIRURGIE		CT ADJUVANTE	TYPE HISTOLOGIQUE	STADE TUMORAL	POSITION DE LA TUMEUR	DURÉE DU SUIVI	IT
	N	Type	Cycles	N	Type						
Roth <i>et al.</i> , 1988	19	Cisplatine Vindésine Bléomycine	1 2 2	20	Transthoracique	Oui*	CE	n.d.	Œsophage moyen Œsophage inférieur	3 ans	Non
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	56	Cisplatine Bléomycine	2 2	50	Transthoracique	Non	CE	T1, T2 (nombre plus élevé)	n.d.	3 ans	Non†
Schlag, 1992	22	Cisplatine 5-fluorouracil	3† 3	24	Thoraco-abdominale Thoraco-abdomino-cervicale	Non	CE	n.d.	Œsophage supérieur Œsophage moyen Œsophage distal	Jusqu'au décès dû au traitement ou au cancer	Non
Maipang <i>et al.</i> , 1994	24	Cisplatine Vinblastine Bléomycine	2 2 2	22	Transthoracique	Non	CE	I, II (nombre plus élevé)	n.d.	3 ans	Incertain
Law <i>et al.</i> , 1997	74	Cisplatine 5-fluorouracil	2 2	73	Transthoracique ou transhiatale	Non	CE	Précoce, modéré (nombre plus élevé), localement avancé	Œsophage supérieur Œsophage moyen Œsophage inférieur Double niveau	5 ans	Oui
Kelsen <i>et al.</i> , 1998; 2007 ^s	233	Cisplatine 5-fluorouracil	3 3	234	Transthoracique ou transhiatale	Oui ^s	CE : 213; ADC : 244; n.p. : 10 CE : 220 ADC : 247	I, II ou III, tout N, M0	Œsophage thoracique Œsophage abdominal JOG	5 ans (médiane de 8,8 ans)	Oui Non [Kelsen <i>et al.</i> , 2007]
Baba <i>et al.</i> , 2000	21	Cisplatine 5-fluorouracil Leucovorine	2 2 2	21	Thoracotomie droite, laparotomie, cervicotomie	Non	CE	n.d.	Œsophage supérieur Œsophage moyen Œsophage inférieur	5 ans	Oui††
Ancona <i>et al.</i> , 2001	48	Cisplatine 5-fluorouracil	2 2	48	Transthoracique	Oui**	CE	IIA (nombre plus élevé), IIB, III	Œsophage cervical Œsophage supérieur Œsophage moyen Œsophage inférieur	5 ans	Oui††
MRC, 2002	400	Cisplatine 5-fluorouracil	2 2	402	n.d.	Non	CE : 247 ADC : 533 Tumeurs non différenciées : 21 Inconnu : 1	n.d.	Œsophage supérieur Œsophage moyen Œsophage inférieur (nombre plus élevé) Cardia	5 ans	Oui ^{##}

Abbreviations : ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CT : chimiothérapie; IT : analyse selon l'intention de traiter; JOG : jonction œsogastrique; MRC : Medical Research Council;

N : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; n.p. : non précisé.

* Pour tous les patients, cisplatine et vindésine administrés pendant six mois en raison des taux élevés de récurrences tumorales signalés précédemment dans d'autres études.

† Les auteurs précisent que seule l'analyse des patients évaluable est présentée, mais qu'elle ne diffère pas de celle de tous les patients inclus dans l'étude.

‡ Au départ, un cycle de chimiothérapie était administré aux patients du groupe affecté à la chimiothérapie néoadjuvante, et seuls ceux qui avaient une réponse majeure ou mineure à la chimiothérapie poursuivaient le traitement avec deux autres cycles; dans le cas contraire, il y avait chirurgie d'emblée.

§ Les patients qui ont répondu à la chimiothérapie, sans progression tumorale et avec résection complète (R0), recevaient deux cycles additionnels en postopératoire.

|| L'étude de Kelsen et ses collaborateurs [1998] a ultérieurement fait l'objet d'une deuxième publication [Kelsen *et al.*, 2007].

¶ Un patient (groupe de traitement non précisé) a été exclu de l'analyse après la randomisation.

** Les patients qui ont eu une résection chirurgicale incomplète ont été traités par radiothérapie et (ou) chimiothérapie postopératoire.

†† Les auteurs mentionnent qu'ils ont fait l'analyse selon l'intention de traiter, mais ils ont exclu après randomisation un patient dans chacun des groupes de traitement.

‡‡ 69 patients d'origine chinoise ont été exclus après randomisation, mais l'analyse a été faite selon l'intention de traiter pour le reste des patients.

Les données détaillées de deux études – l’une publiée sous forme de résumé [Kok *et al.*, 1997] et l’autre en langue chinoise [Wang *et al.*, 2001] – ne pouvant être vérifiées, elles ne seront pas présentées ici.

La majorité des études ont été réalisées sur de petits échantillons, qui variaient entre 39 et 147 patients, sauf pour deux études multicentriques, celle du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (123 centres participants, 467 patients) de Kelsen et ses collaborateurs [1998] et celle du Medical Research Council [MRC, 2002] (42 centres européens, 802 patients). Le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent. Dans la majorité des cas, les patients atteints d’un cancer de la région cervicale ont été exclus. L’association de cisplatine et de 5-fluorouracil était le type de chimiothérapie le plus utilisé. Quatre études ont associé le cisplatine à d’autres agents chimiothérapeutiques (bléomycine, vinblastine, vindésine ou leucovorine). Le nombre de cycles de chimiothérapie variait de un à trois. La chimiothérapie adjuvante a été administrée dans trois études [Ancona *et al.*, 2001; Kelsen *et al.*, 1998; Roth *et al.*, 1988]. L’abord chirurgical le plus courant était la voie transthoracique, et deux études ont également inclus la voie transhiatale. La durée de suivi varie d’une étude à l’autre.

4.1.1.2 Critique méthodologique

La plupart des études présentent des lacunes méthodologiques qui leur confèrent un score de qualité faible [Ancona *et al.*, 2001; Law *et al.*, 1997; Maipang *et al.*, 1992; Nygaard *et al.*, 1992; Schlag, 1992; Roth *et al.*, 1988] ou moyenne [MRC, 2002; Baba *et al.*, 2000; Kelsen *et al.*, 1998]. L’analyse des résultats a été effectuée selon l’intention de traiter dans seulement cinq ECR [MRC, 2002; Ancona *et al.*, 2001; Baba *et al.*, 2000; Kelsen *et al.*, 1998; Law *et al.*, 1997]. Quatre ECR n’ont pas décrit leur méthode de randomisation [Law *et al.*, 1997; Maipang *et al.*, 1994; Nygaard *et al.*, 1992; Schlag, 1992]. Le score de qualité de Jadad variait de 2 à 3, et le score le plus élevé a été attribué à quatre études [Kelsen *et al.*, 2007; MRC, 2002; Baba *et al.*, 2000; Kelsen *et al.*, 1998].

Le plus ancien ECR, réalisé par Roth et ses collaborateurs [1988], avait la plus petite taille d’échantillon. L’objectif de l’étude n’est pas clairement indiqué, et il n’y a pas de description détaillée des caractéristiques des patients. Toutefois, les auteurs indiquent que les deux groupes de patients présentaient des différences importantes quant à l’âge, au pourcentage de perte pondérale au moment du diagnostic, à la capacité fonctionnelle et à l’alimentation parentérale totale. Il n’y a aucun tableau regroupant les résultats dans l’étude, et trois cas de dérogation au protocole thérapeutique ont été signalés et exclus de l’analyse.

L’ECR de Schlag [1992] comprenait deux groupes de patients équivalents quant au sexe, à l’âge, à la position et à la longueur de la tumeur. Trente et un des soixante-dix-sept patients admissibles ont refusé de se soumettre au processus de randomisation. Un cas de dérogation au protocole thérapeutique et un perdu de vue chez les patients randomisés ont été exclus de l’analyse. Les résultats relatifs aux effets indésirables liés au traitement comprennent ceux des patients non randomisés. Par conséquent, ils ne seront pas présentés dans notre analyse.

Dans l’ECR de Nygaard et ses collaborateurs [1992], les patients ont été affectés aléatoirement à l’une des quatre modalités thérapeutiques suivantes : chirurgie seule (groupe 1); chimiothérapie néoadjuvante (groupe 2); radiothérapie néoadjuvante (groupe 3); et chimioradiothérapie néoadjuvante (groupe 4). Seuls les résultats se rapportant à la comparaison des groupes 1 et 2 seront analysés dans la présente section. Quinze patients ont été exclus de l’analyse en raison d’une classification tumorale

incorrecte, de données de suivi manquantes ou parce qu'ils n'ont pas eu le traitement. Les groupes 1 et 2 sont équivalents.

Dans l'étude de Maipang et ses collaborateurs [1994], les groupes de patients semblent équivalents quant à l'âge, au sexe, aux stades tumoraux et à la position de la tumeur. Les stades II étaient plus nombreux dans les deux groupes de traitement, et tous les patients du groupe affecté à la chimiothérapie néoadjuvante (24 patients) présentaient une tumeur de ce stade, mais les auteurs ne précisent pas s'il s'agissait d'un stade IIA ou IIB, et il n'y a aucune mention des stades N et M. La description de la méthodologie est incomplète, et les indicateurs d'efficacité ne sont pas définis. La description des résultats ne comprend pas le nombre de patients participants ni le nombre de résections obtenues dans le groupe affecté à la chirurgie seule. Les auteurs ne précisent pas s'ils ont fait l'analyse selon l'intention de traiter, et certains patients ont refusé de poursuivre la chimiothérapie, mais les auteurs ne précisent pas s'ils ont été inclus dans l'analyse ou non.

Dans l'étude de Law et ses collaborateurs [1997], les groupes de patients sont équivalents. Lors de l'évaluation préthérapeutique des patients, les auteurs ont défini le stade tumoral selon des critères spécifiques⁹ (stade précoce, modérément avancé et localement avancé). La tomодensitométrie et l'échoendoscopie n'étaient pas facilement disponibles et n'ont pas été pratiquées systématiquement. Après traitement, le nombre de stades pathologiques III était plus élevé, notamment dans le groupe affecté à la chirurgie seule ($p = 0,009$).

Dans l'étude du RTOG réalisée par Kelsen et ses collaborateurs [1998], les auteurs ont décrit clairement la méthodologie, et les groupes de patients sont équivalents. Les patients qui avaient des marges de résection tumorale positives à l'examen microscopique, des résidus tumoraux locorégionaux ou des récives pouvaient recevoir la radiothérapie au choix de l'investigateur. Cette étude a fait l'objet d'une deuxième publication (RTOG 8911) portant sur les résultats obtenus après un suivi plus long (suivi médian de 8,8 ans) [Kelsen *et al.*, 2007].

L'étude de Baba et ses collaborateurs [2000] avait inclus deux groupes de patients équivalents, mais 13 autres patients présentant des stades tumoraux moins avancés, qui ont refusé la randomisation et subi la chirurgie seule, ont été inclus dans l'analyse. Les résultats relatifs à la survie globale à cinq ans dans le groupe affecté à la chirurgie seule incluaient ceux des 13 patients qui ont refusé la randomisation.

Les groupes de patients de l'étude d'Ancona et ses collègues [2001] sont équivalents. Les auteurs précisent que l'analyse de survie a été faite selon l'intention de traiter, mais ils en ont exclu deux patients – dont un dans le groupe affecté à la chimiothérapie – pour dérogation majeure au protocole thérapeutique. De plus, cette étude a été interrompue en raison de la durée trop longue de la phase de recrutement et de l'absence de gain de survie globale dans le groupe traité par chimiothérapie néoadjuvante. Les patients dont la tumeur était stationnaire ou en progression après le deuxième cycle de chimiothérapie subissaient la chirurgie sans délai. Par contre, les patients qui avaient répondu au premier cycle de chimiothérapie (régression de la tumeur) en recevaient un troisième.

9. Critères spécifiques : Tumeur de stade précoce : < 5 cm, produisant une obstruction partielle sans déviation de l'axe longitudinal, ou formation de sinus visualisée sur étude de contraste au barium, aucune anomalie visible sur étude bronchoscopique. Tumeur de stade modérément avancé : > 5 cm, causant une obstruction importante visible sur étude de contraste. Tumeur de stade localement avancé : taille > 5 cm, causant une obstruction complète, de forme angulaire ou sinueuse visible sur étude de contraste au barium et (ou) compression extrinsèque visualisée à l'examen bronchoscopique, avec carène élargie dans certains cas.

Dans l'ECR du Medical Research Council [MRC, 2002], l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent (n = 533). Dans chaque groupe, 9 % des patients (36 dans le groupe affecté à la chimiothérapie néoadjuvante et 38 dans le groupe affecté à la chirurgie seule) ont reçu une radiothérapie néoadjuvante. Selon les auteurs, l'estimation de l'effet thérapeutique sur la survie globale ne change pas si l'on exclut ces patients de l'analyse. Le protocole chirurgical n'était pas standardisé, et le choix de la technique d'œsophagectomie dépendait de la position de la tumeur et de la pratique locale. Les groupes de patients étaient équivalents quant à l'âge, au sexe, au type histologique et à la position de la tumeur, au degré de dysphagie et à la capacité fonctionnelle (classification de l'OMS¹⁰).

Les stades tumoraux n'étant pas décrits, on ne sait pas s'ils étaient équivalents dans les deux groupes. L'analyse a été faite selon l'intention de traiter. Soixante-neuf patients d'origine chinoise (35 dans le groupe affecté à la chimiothérapie néoadjuvante et 34 dans le groupe affecté à la chirurgie seule) ont été exclus au début de l'étude parce qu'il n'y avait pas de données sur le suivi. Bien que ces patients aient été exclus après la randomisation, leur exclusion n'affecte pas l'équivalence des groupes. Récemment, les auteurs ont entrepris une mise à jour des données sur la survie globale et sans récurrence sur une période de suivi plus longue. Quarante-trois pour cent des patients ont été suivis pendant cinq ans ou jusqu'au décès, et 83 % des patients pendant 10 ans ou jusqu'au décès. Les résultats obtenus ont été présentés en 2008 au symposium de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Nous avons retenu ces études malgré leurs faiblesses méthodologiques et les petits échantillons de la majorité d'entre elles. Nous avons tenu compte du fait que la relative rareté de ce cancer compromet le recrutement des patients et que la nature du sujet ne permet pas de réaliser les études à l'insu et d'obtenir une très bonne qualité méthodologique. Toutefois, ces lacunes méthodologiques ont été prises en considération dans l'interprétation des résultats. Nous avons accordé une attention particulière dans l'analyse aux deux études ayant les plus grands échantillons, de qualité moyenne, qui présentaient des résultats opposés de survie globale [MRC, 2002; Kelsen *et al.*, 1998].

4.1.1.3 Méta-analyses

Six méta-analyses ont comparé la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule. Elles ont inclus l'un ou l'autre des ECR que nous avons analysés ici, mais en nombre variable. Les ECR inclus dans les méta-analyses sont présentés au tableau D-2 de l'annexe D.

Nous avons repéré le résumé d'une méta-analyse de 12 ECR (2 284 patients) dont les résultats n'ont pas été publiés [Thirion *et al.*, 2007] et avons communiqué avec l'auteur principal pour avoir accès aux données détaillées, mais nous n'avons pas eu de réponse.

Deux méta-analyses de bonne qualité ont été retenues pour notre analyse. Celle de Malthaner et ses collaborateurs [2006] incluait 11 ECR (2 051 patients)¹¹, et sa méthodologie est clairement décrite et bien structurée. La description des études incluses

10. Indice de qualité de vie de l'OMS : Score 0 : capable de réaliser toutes les activités normales sans restriction. Score 1 : restrictions pour les activités physiques intenses, mais ambulatoire et capable d'effectuer des travaux légers. Score 2 : ambulatoire et capable de se prendre en charge, mais incapable d'effectuer un travail et alité pendant moins de 50 % des heures d'éveil. Score 3 : uniquement capable de soins personnels limités; passe plus de 50 % de ses heures d'éveil au lit ou dans un fauteuil. Score 4 : incapable d'assurer aucun soin personnel; passe plus de 50 % de ses heures d'éveil au lit ou dans un fauteuil [WHO, 1979].

11. Le nombre total de patients pour 11 ECR [MRC, 2002; Ancona *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2001; Baba *et al.*, 2000; Kelsen *et al.*, 1998; Kok *et al.*, 1997; Law *et al.*, 1997; Maipang *et al.*, 1994; Nygaard *et al.*, 1992; Schlag, 1992; Roth *et al.*, 1988] rapporté par Malthaner et ses collaborateurs [2006] (n = 2 019) a été corrigé (n = 2 051).

est complète. Nous avons cependant noté quelques incohérences dans l'évaluation des scores de qualité des études¹² avec l'échelle de Jadad, et certains résultats présentés dans le texte ne correspondent pas à ceux des graphiques d'analyse¹³. Les études de Roth et ses collaborateurs [1988] et de Kelsen et ses collègues [1998] ont été retenues malgré un protocole de chimiothérapie préopératoire et postopératoire, car l'analyse de sensibilité a montré que leur exclusion modifie très peu les résultats.

L'auteur principal de la revue systématique Cochrane [Malthaner *et al.*, 2006] a élaboré, dans le cadre du *Program in Evidence-based Care* (PEBC) d'Action Cancer Ontario, un guide de pratique clinique à partir d'une méta-analyse de bonne qualité [Malthaner *et al.*, 2005]. Nous avons retenu l'évaluation du risque relatif de mortalité globale à un an (six ECR, 1 243 patients) et l'analyse séparée de la mortalité globale de deux ECR (506 patients) [Kelsen *et al.*, 1998; Roth *et al.*, 1988]. Leur exclusion de l'analyse combinée des données de mortalité globale [Malthaner *et al.*, 2005] ou de survie globale [Malthaner *et al.*, 2006] ne modifie que très modestement les résultats.

4.1.2 Survie

4.1.2.1 Survie globale

La survie était le principal indicateur d'efficacité thérapeutique dans la majorité des études recensées. Les résultats relatifs à la survie des ECR inclus dans les méta-analyses de Malthaner et ses collaborateurs [2006; 2005] sont présentés selon trois indicateurs : le taux de survie globale à un, deux, trois, quatre et cinq ans (rapporté tel qu'il est indiqué dans les études originales) (tableau 5); le risque relatif de survie globale exprimé en quotient de risque instantané (tableau 6) et le risque relatif de mortalité globale à un an (tableau 7). Nous présentons des analyses séparées en regroupant les études selon leur année de démarrage, soit avant ou après 1990 (tableau 8) [Malthaner *et al.*, 2006], pour le sous-groupe de patients traités par chimiothérapie néoadjuvante, selon le type histologique (tableau 9) [MRC, 2002], et pour les patients qui ont bien répondu au traitement (tableau 10).

TABEAU 5

Survie globale dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule							
ÉTUDES	SURVIE GLOBALE (%)						VALEUR DE <i>p</i>
	N	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	
Roth <i>et al.</i> , 1988	19/20	50* vs 35*	27* vs 14*	25 vs 5	n.d.	n.d.	0,34
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	56/50	31 vs 34	6 vs 13	3 vs 9	n.d.	n.d.	n.s. [†]
Schlag, 1992	22/24	19* vs 30*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,91*
Maipang <i>et al.</i> , 1994	24/22	50* vs 80*	27,5* vs 42,5*	27,5* vs 27,5*	n.d.	n.d.	0,186
Law <i>et al.</i> , 1997	74/73	60* vs 50*	44 vs 31	39* vs 14*	29* vs 14*	n.d.	0,17
Kelsen <i>et al.</i> , 1998	233/234	59 vs 60	35 vs 37	23 vs 26	19* vs 22*	18* vs 20*	0,53
Ancona <i>et al.</i> , 2001	48/ 48	75* vs 75*	55* vs 55*	44 vs 41	42* vs 36*	34 vs 22	0,55
MRC, 2002	400/402	59 vs 54	43 vs 34	33* vs 25*	27* vs 19*	23,5* vs 15*	0,004

Abréviations: MRC : Medical Research Council; N; nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; n.s. : valeur non significative; vs; *versus*.

* Valeur estimée directement à partir de la courbe de survie.

† Valeur de *p* non indiquée.

12. Trois études [MRC, 2002; Baba *et al.*, 2000; Kelsen *et al.*, 1998] ont un score de 3/5 avec la grille de Jadad, alors que Malthaner et ses collaborateurs [2006] leur ont accordé un score de 4/5.

13. Erreurs dans le nombre total par groupe de patients ou les valeurs de *p* dans certains graphiques.

Huit ECR (1 749 patients) ont fourni des données sur la survie globale sur une période de suivi variant entre un et cinq ans (tableau 5). Dans la majorité des essais, il n'y avait aucune différence sur le plan de la survie entre les deux groupes de traitement, sauf dans celui du MRC [2002]. Ce dernier avait le plus gros échantillon (802 patients) et fait état d'un gain de survie globale significatif pour les patients qui ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante (deux cycles de cisplatine et de 5-fluorouracil) par rapport au groupe traité par chirurgie seule ($p = 0,004$). Soulignons que les stades tumoraux préthérapeutiques n'étant pas indiqués, nous ne pouvons apprécier à quel stade de la tumeur ce gain de survie est attribué.

Récemment, en 2008, les auteurs de l'essai du MCR ont présenté au symposium de l'ASCO les résultats relatifs à la survie globale sur une période de suivi plus longue (10 ans). Ils confirment l'amélioration des taux de survie chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante et recommandent ce traitement dans la pratique.

Ces résultats sont opposés à ceux de l'étude de Kelsen et ses collaborateurs [1998], qui comprenait 467 patients et montrait des taux de survie globale et sans récurrence similaires dans les deux groupes de patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade I, II ou III. La mise à jour de cette étude, publiée en 2007, fait état de résultats de survie globale à cinq ans équivalents entre les deux groupes de traitement (15 % dans le groupe traité par chimiothérapie néoadjuvante *versus* 16 % dans le groupe traité par chirurgie seule) [Kelsen *et al.*, 2007]. Le tableau D-3 (annexe D) présente une comparaison de ces deux études.

Malthaner et ses collaborateurs [2006] ont combiné les résultats sur la survie globale de huit ECR (1 729 patients) (tableau 6). La mesure d'effet était le quotient de risque instantané (QRI, ou *hazard ratio*), qui utilise la mesure du risque de mortalité dans chaque groupe durant toute la période du suivi. Un QRI inférieur à 1 indique un gain de survie dans le groupe qui a reçu la chimiothérapie néoadjuvante.

TABEAU 6

Survie globale dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])			
ÉTUDES	GROUPE CT NÉOADJUVANTE (N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (N)	QRI (IC À 95 %)
Roth <i>et al.</i> , 1988	17*	19*	0,69 (de 0,32 à 1,49)
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	50*	41*	1,08 (de 0,72 à 1,62)
Schlag, 1992	22	24	1,19 (de 0,63 à 2,23)
Maipang <i>et al.</i> , 1994	24	22	1,20 (de 0,47 à 3,08)
Law <i>et al.</i> , 1997	74	73	0,63 (de 0,46 à 0,88)
Kelsen <i>et al.</i> , 1998	233	234	1,07 (de 0,87 à 1,32)
Ancona <i>et al.</i> , 2001	47*	47*	0,85 (de 0,51 à 1,40)
MRC, 2002	400	402	0,79 (de 0,67 à 0,93)
Total†	867	862	0,88 (de 0,75 à 1,04)

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; MRC : Medical Research Council; N : nombre de patients; QRI : quotient de risque instantané.

* Il s'agit des patients évaluable.

† Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,11$.

Selon l'analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006], deux ECR (949 patients) font état d'une réduction significative du risque de mortalité globale en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante de 21 % [MRC, 2002] et de 37 % [Law *et al.*, 1997]. Toutefois, l'analyse combinée des données sur la survie globale des huit ECR (1 729 patients) ne montre pas de différence significative entre les deux groupes de traitement ($p = 0,15$).

Malthaner et ses collaborateurs [2006] ont réalisé une analyse de sensibilité qui combine séparément les données de survie globale des ECR où les patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante [MRC, 2002; Law *et al.*, 1997; Maipang *et al.*, 1994; Nygaard *et al.*, 1992; Schlag, 1992] et les données de trois ECR où les patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante [Ancona *et al.*, 2001; Kelsen *et al.*, 1998; Roth *et al.*, 1988]. L'analyse combinée des ECR avec chimiothérapie néoadjuvante ne montre pas de différence significative entre les deux groupes de traitement (QRI : 0,84; IC à 95 % : de 0,68 à 1,04; $p = 0,1$). Celle des ECR avec chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante obtient également des résultats similaires dans les deux groupes de traitement (QRI : 1,01; IC à 95 % : de 0,84 à 1,22; $p = 0,9$).

Malthaner et ses collègues [2005] ont combiné les résultats relatifs à la mortalité globale de six ECR (1 243 patients) (tableau 7). La mesure d'effet utilisée était le risque relatif. Cette mesure indique le risque de mortalité dans le groupe traité par chimiothérapie néoadjuvante comparativement à celui du groupe traité par chirurgie seule après un an de suivi. Un risque relatif inférieur à 1 indique un gain de survie dans le groupe qui a reçu la chimiothérapie néoadjuvante.

TABEAU 7

Mortalité globale à un an dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2005])			
ÉTUDES	GROUPE CT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC À 95 %)
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	39/56	33/50	1,06 (de 0,81 à 1,37)
Schlag, 1992	18/22	16/24	1,23 (de 0,87 à 1,73)
Maipang <i>et al.</i> , 1994	10/24	3/22	3,06 (de 0,96 à 9,68)
Law <i>et al.</i> , 1997	30/74	37/73	0,80 (de 0,56 à 1,14)
Ancona <i>et al.</i> , 2001	14/48	14/48	1,00 (de 0,54 à 1,87)
MRC, 2002	164/400	185/402	0,89 (de 0,76 à 1,04)
Total *	275/624	288/619	1,00 (de 0,83 à 1,19)

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; MRC : Medical Research Council; n : nombre de décès; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,14$.

Aucune étude n'a relevé une différence de mortalité à un an entre les groupes. L'analyse combinée des données ne montre pas non plus de différence ($p = 0,97$) entre les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante et par chirurgie seule [Malthaner *et al.*, 2005].

Résultats selon l'année de démarrage de l'étude

Bien que la combinaison des données sur la survie globale des ECR lancés après 1990 montre une réduction du risque de mortalité globale de 17 % dans les groupes de patients traités avec la chimiothérapie néoadjuvante (cisplatine et 5-fluorouracil)

comparativement aux groupes traités par la chirurgie seule, cette réduction n'atteint pas le seuil de signification statistique. De plus, les études étaient hétérogènes ($I^2 = 65,4 \%$; $p = 0,03$). Quant aux ECR lancés avant 1990, ils ont pour la plupart utilisé le cisplatine associé à la bléomycine avec vinblastine ou vindésine et n'ont pas relevé d'amélioration de la survie avec l'ajout de chimiothérapie néoadjuvante ($QRI > 1$) (tableau 8).

TABLEAU 8

Survie globale dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule, selon l'année de démarrage de l'étude (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])			
ÉTUDES COMBINÉES	PROTOCOLE DE CT	QRI (IC à 95 %)	VALEUR DE p
Études lancées avant 1990			
Roth <i>et al.</i> , 1988 Nygaard <i>et al.</i> , 1992 Schlag, 1992 Maipang <i>et al.</i> , 1994	Cisplatine + vindésine + bléomycine Cisplatine + bléomycine Cisplatine + 5-fluorouracil Cisplatine + vinblastine + bléomycine	1,04 (de 0,78 à 1,40)	0,8*
Études lancées après 1990†			
Law <i>et al.</i> , 1997 Kelsen <i>et al.</i> , 1998 Ancona <i>et al.</i> , 2001 MRC, 2002	Cisplatine + 5-fluorouracil	0,83 (de 0,67 à 1,04)	0,1*

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; MRC : Medical Research Council; QRI : quotient de risque instantané.

* Valeurs de p tirées des graphiques de l'analyse de sensibilité. Ces valeurs ont été inversées dans le texte.

† L'étude de Wang et ses collaborateurs [2001] est citée par Malthaner dans son texte (section résultats, page 9), mais pas dans la figure 05.04 qu'il présente à la page 32.

Résultats selon le type histologique

L'étude du MRC [2002] a utilisé une méthode de minimisation pour randomiser les patients en se basant sur la position de la tumeur, le type histologique (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, indifférencié), l'état fonctionnel et les critères du chirurgical. La survie globale a été évaluée en fonction du type histologique dans les deux groupes, l'un traité par chimiothérapie néoadjuvante et l'autre par chirurgie seule. L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent (66 %) (tableau 9).

TABLEAU 9

Survie globale selon le type histologique					
ÉTUDE	TYPE HISTOLOGIQUE	N (CT NÉOADJUVANTE VS CHIRURGIE)	SURVIE À 1 AN (CT NÉOADJUVANTE VS CHIRURGIE)	SURVIE GLOBALE	
				QRI (IC à 95 %)	VALEUR DE p
MRC, 2002	CE	247 (123 vs 124)	56 % vs 49 %	0,78 (de 0,59 à 1,05)	0,1
	ADC	533 (265 vs 268)	62 % vs 56 %	0,78 (de 0,64 à 0,95)	0,02
	Indifférencié ou inconnu	22 (12 vs 10)	n.d.	n.d.	n.s.

Abréviations : ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; MRC : Medical Research Council; N : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; n.s. : valeur non significative; QRI : quotient de risque instantané; vs : *versus*.

La chimiothérapie néoadjuvante réduit le risque de mortalité de 22 % pour les deux types histologiques (adénocarcinome et carcinome épidermoïde), mais cette réduction n'est significative que dans le cas de l'adénocarcinome ($p = 0,02$).

4.1.2.2 Survie sans récurrence

Deux études ont présenté des résultats sur la survie sans récurrence ou sans événements (résection incomplète, récurrences locales et à distance et décès) [MRC, 2002; Kelsen *et al.*, 1998]. Les auteurs de l'étude du MRC [2002] ont d'abord calculé les taux de survie sans récurrence six mois après la randomisation. Ce délai de six mois a été considéré comme un temps de référence pour tenir compte de la différence dans le délai qui a précédé la chirurgie entre les deux groupes de traitement. La chirurgie a lieu immédiatement après la randomisation pour le groupe affecté à la chirurgie seule, alors qu'elle a lieu de trois à cinq semaines après le début du second cycle de chimiothérapie néoadjuvante pour l'autre groupe. Les résultats indiquent que le taux de survie sans récurrence à un an est plus élevé dans le groupe affecté à la chimiothérapie néoadjuvante (41 %) que dans le groupe affecté à la chirurgie seule (31 %). À cinq ans, on a relevé un meilleur taux de survie sans récurrence chez les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante, avec une diminution significative du risque d'apparition des événements d'intérêt de 25 % dans ce groupe (QRI : 0,75; IC à 95 % : de 0,63 à 0,89; $p = 0,0014$). Vingt-sept pour cent ($n = 107$) des patients du groupe affecté à la chimiothérapie néoadjuvante ont survécu sans résidus tumoraux ou récurrence de la maladie, comparativement à 18 % ($n = 72$) des patients affectés à la chirurgie seule ($p < 0,0001$).

Dans l'étude de Kelsen et ses collaborateurs [1998], la différence dans les taux de survie sans récurrence n'est pas significative entre les deux groupes de traitement (22 % *versus* 17 %; $p = 0,5$). La mise à jour publiée en 2007 montre des résultats similaires à plus long terme (17 % *versus* 16 %; valeur de p non indiquée).

4.1.2.3 Survie selon la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Le tableau 10 présente les taux de survie chez les patients qui ont bien répondu à la chimiothérapie néoadjuvante par rapport au taux de survie dans le groupe affecté à la chirurgie seule.

TABEAU 10

Survie globale, survie médiane et survie sans récurrence chez les patients qui ont répondu à la chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> ceux traités par chirurgie seule						
ÉTUDES	NOMBRE DE PATIENTS		INDICATEUR	RÉSULTATS SUR LA SURVIE		VALEUR DE p
	Patients ayant répondu à la CT néoadjuvante*	Patients traités par chirurgie seule		Patients ayant répondu à la CT néoadjuvante*	Patients traités par chirurgie seule	
Roth <i>et al.</i> , 1988	8	19	Survie globale	62 %	16 %	0,05
Law <i>et al.</i> , 1997	35	69	Survie médiane	42,2 mois	13,8 mois	0,003
Ancona <i>et al.</i> , 2001	19	35 (R0) [†]	Survie globale à 3 ans	74 % ± 10	46 % ± 9	0,01
			à 5 ans	60 % ± 12	26 % ± 10	0,01
			Survie médiane	53 mois	28 mois	0,01
Kelsen <i>et al.</i> , 2007	39	227	Survie globale	33 %	16 %	S [‡]
			Survie sans récurrence	26 %	16 %	S [‡]

Abréviations : CT : chimiothérapie; R0 : résection complète; S : valeur significative.

* Inclut les patients ayant eu une réponse clinique complète, une réponse clinique partielle et une réponse histologique complète.

[†] Il s'agit du pourcentage obtenu à partir des données sur les patients qui ont eu une chirurgie avec résection complète (R0) ($n = 35$).

[‡] La valeur de p n'est pas indiquée.

Quatre ECR (749 patients) ont analysé la survie chez des patients qui ont répondu à la chimiothérapie néoadjuvante, c'est-à-dire qui ont eu soit une régression tumorale clinique, soit une résection chirurgicale complète (R0), comparativement à celle des patients traités par chirurgie seule. Les résultats indiquent que la chimiothérapie néoadjuvante améliore la survie médiane [Ancona *et al.*, 2001; Law *et al.*, 1997], la survie globale [Kelsen *et al.*, 2007; Ancona *et al.*, 2001; Roth *et al.*, 1988] et la survie sans récurrence [Kelsen *et al.*, 2007].

Toutefois, il faut noter que cette analyse de sous-groupes ne faisait pas partie des objectifs de ces essais, sauf pour celui de Kelsen et ses collaborateurs [2007], dont l'objectif formulé au départ portait essentiellement sur la relation entre la résection complète (R0) après chirurgie, les résultats sur la survie et le type de récurrence tumorale (locale, locorégionale, à distance).

4.1.3 Résultats secondaires

Malthaner et ses collaborateurs [2006] ont calculé le risque relatif pour les récurrences tumorales, les taux de résections complètes et les effets indésirables après une chimiothérapie néoadjuvante et après chirurgie seule. Dans le cas de la résection complète (R0), l'avantage de la chimiothérapie néoadjuvante se traduit par un risque relatif supérieur à 1. Pour les récurrences tumorales et les effets indésirables, l'avantage de la chimiothérapie néoadjuvante se traduit par un risque relatif inférieur à 1.

4.1.3.1 Récurrences tumorales

Les résultats relatifs aux récurrences tumorales locorégionales et à distance sont présentés aux tableaux 11 et 12.

TABEAU 11

Récurrences tumorales locorégionales dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])			
ÉTUDES	GROUPE CT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Law <i>et al.</i> , 1997	7/74	21/73	0,33 (de 0,15 à 0,73)
Kelsen <i>et al.</i> , 1998	31*/233	24*/234	1,30 (de 0,79 à 2,14)
Baba <i>et al.</i> , 2000	7/21	6/21	1,17 (de 0,47 à 2,89)
Ancona <i>et al.</i> , 2001	9/48	10/48	0,90 (de 0,40 à 2,02)
Wang <i>et al.</i> , 2001†	8/50	16/50	0,50 (de 0,24 à 1,06)
MRC, 2002	31/400	32/402	0,97 (de 0,61 à 1,56)
Total‡	93/826	109/828	0,81 (de 0,54 à 1,22)
NOUVELLE PUBLICATION			
Kelsen <i>et al.</i> , 2007	24*/233	27*/234	0,89 (de 0,53 à 1,50)

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients ayant des récurrences locorégionales; N : nombre de patients; MRC : Medical Research Council; RR : risque relatif.

* Le nombre de récurrences tumorales a été exploré dans le groupe de patients qui ont eu une résection complète (R0). Les auteurs n'ont pas donné d'information sur les taux plus bas de récurrences locorégionales relevés dans le groupe qui a reçu une chimiothérapie néoadjuvante en 2007.

† Les données de cette étude n'ont pu être vérifiées.

‡ Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,05$.

L'analyse combinée de six ECR (1 654 patients) ne montre pas de différence significative ($p = 0,3$) entre le groupe traité par chimiothérapie néoadjuvante et le groupe traité par chirurgie seule. La mise à jour de l'étude de Kelsen et ses collègues publiée en 2007 ne montre pas non plus de différence entre les deux groupes de traitement chez les patients qui ont eu une résection complète (R0). L'hétérogénéité que Malthaner et ses collaborateurs [2006] ont relevée lorsqu'ils ont combiné les données disponibles ($I^2 = 54,4 \%$; $p = 0,05$) pourrait s'expliquer en partie par les résultats très significatifs ($p = 0,01$) d'une seule étude [Law *et al.*, 1997], favorables à la chimiothérapie néoadjuvante, et par les résultats défavorables, quoique non significatifs, obtenus par Kelsen et ses collègues [1998].

La combinaison des données de cinq ECR (1 554 patients) ne montre pas de différence dans les taux de récurrences tumorales à distance entre les deux groupes de traitement ($p = 0,9$). La mise à jour de l'étude de Kelsen et ses collègues [2007] ne montre pas non plus de différence entre les deux groupes chez les patients qui ont eu une résection complète (R0).

TABEAU 12

Récidives tumorales à distance dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])			
ÉTUDES	GROUPE CT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Law <i>et al.</i> , 1997	12/74	19/73	0,62 (de 0,33 à 1,19)
Kelsen <i>et al.</i> , 1998	42*/233	49*/234	0,86 (de 0,59 à 1,25)
Baba <i>et al.</i> , 2000	5 /21	4/21	1,25 (de 0,39 à 4,02)
Ancona <i>et al.</i> , 2001	7/48	4/48	1,75 (de 0,55 à 5,59)
MRC, 2002	49 /400	41/402	1,20 (de 0,81 à 1,78)
Total†	115/776	117/778	0,97 (de 0,75 à 1,27)
NOUVELLE PUBLICATION			
Kelsen <i>et al.</i> , 2007	52*/233	56*/234	0,93 (de 0,67 à 1,30)

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; MRC : Medical Research Council; n : nombre de récurrences tumorales à distance; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Le nombre de récurrences tumorales a été exploré dans le groupe de patients qui ont eu une résection complète (R0).

† Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,34$.

4.1.3.2 Réponse thérapeutique

L'administration préopératoire de chimiothérapie a pour objectif de réduire la taille de la tumeur et de préparer le patient pour une éventuelle résection chirurgicale complète. L'examen histopathologique des marges de résection tumorale après chirurgie permet de déterminer s'il reste des résidus tumoraux et de définir le type de résection obtenue (complète ou incomplète).

Six ECR (1 664 patients) ont présenté les résultats de l'examen des marges de la pièce de résection dans les deux groupes de traitement. Un septième ECR [Roth *et al.*, 1988] n'a pas été inclus dans l'analyse parce qu'il donnait les résultats sous forme de pourcentages. Selon les auteurs, il n'y avait pas de différence significative dans les taux de résections complètes entre le groupe qui a reçu une chimiothérapie néoadjuvante (35 %) et le groupe traité par chirurgie seule (21 %) (valeur de p non indiquée).

Les résultats relatifs à la résection complète (R0) dans le groupe traité par chimiothérapie néoadjuvante sont comparés à ceux du groupe traité par chirurgie seule sans chimiothérapie et présentés au tableau 13.

Aucune différence significative dans les taux de résections complètes (R0) entre les deux groupes de traitement n'a été relevée dans les études prises individuellement ni après combinaison des résultats par méta-analyse ($p = 0,2$).

TABEAU 13

Résections complètes (R0) dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])			
ÉTUDES	GROUPE CT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	22/56	15/50	1,31 (de 0,77 à 2,23)
Schlag, 1992	7/22	10/24	0,76 (de 0,35 à 1,66)
Law <i>et al.</i> , 1997	4*/74	0*/73	8,88 (de 0,49 à 162,04)
Kelsen <i>et al.</i> , 1998	133/233	135/234	0,99 (de 0,85 à 1,16)
Ancona <i>et al.</i> , 2001	37/48	35/48	1,06 (de 0,84 à 1,33)
MRC, 2002	233/400	215/402	1,09 (de 0,96 à 1,23)
Total†	436/833	410/831	1,05 (de 0,97 à 1,15)

Abréviations : CT: chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; MRC : Medical Research Council; n : nombre de résections complètes; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Il s'agit du nombre de stades T0 obtenu à l'examen histopathologique de la pièce de résection chirurgicale.

† Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,51$.

Les résultats relatifs à la réponse clinique et histologique complète dans le groupe traité par chimiothérapie néoadjuvante sont tirés des études originales et présentés au tableau 14.

TABEAU 14

Réponse thérapeutique à la chimiothérapie néoadjuvante		
ÉTUDES	RÉPONSE CLINIQUE COMPLÈTE À LA CT AVANT CHIRURGIE (n/N)	RÉPONSE HISTOLOGIQUE COMPLÈTE APRÈS CHIRURGIE (GROUPE CT NÉOADJUVANTE)
Roth <i>et al.</i> , 1988	n.d.	6 % (1/17)
Schlag, 1992	5 % (1/21)	n.d.
Maipang <i>et al.</i> , 1994	n.d.	13 % (2/15)
Law <i>et al.</i> , 1997	7 % (4/60)	7 % (4/60)
Kelsen <i>et al.</i> , 1998	7 % (n.d.)	2,5 % (5/202)*
Baba <i>et al.</i> , 2000	10 % (2/20)	0 %
Ancona <i>et al.</i> , 2001	n.d.	13 % (6/47)
MRC, 2002	n.d.	4 % (14/342)

Abréviations : CT : chimiothérapie; MRC : Medical Research Council; n : nombre de patients ayant répondu au traitement; N : nombre de patients ayant reçu la chimiothérapie; n.d. : donnée non disponible.

* Patients ayant reçu au moins un cycle de chimiothérapie.

Les résultats de quatre ECR indiquent que les taux de réponses cliniques complètes varient entre 5 et 10 %. Les faibles taux de réponses histologiques complètes (T0N0) relevés dans sept ECR, qui variaient entre 0 et 13 %, indiquent que la chimiothérapie n'est pas assez efficace pour améliorer le taux de réponses histologiques complètes.

4.1.3.3 Effets indésirables

Le risque relatif est la mesure utilisée pour évaluer les effets indésirables. Un risque relatif inférieur à 1 indique une réduction du risque dans le groupe qui a reçu la chimiothérapie néoadjuvante. Les résultats sur la mortalité postopératoire obtenus dans les deux groupes de traitement sont présentés au tableau 15.

TABEAU 15

Mortalité postopératoire dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule (méta-analyse de Malthaner et ses collaborateurs [2006])			
ÉTUDES	GROUPE CT NÉOAJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Roth <i>et al.</i> , 1988	2/19	0/20	5,25 (de 0,27 à 102,74)
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	6/56	5/50	1,07 (de 0,35 à 3,30)
Maipang <i>et al.</i> , 1994	2/24	0/22	4,60 (de 0,23 à 90,84)
Law <i>et al.</i> , 1997	5/74	6/73	0,82 (de 0,26 à 2,58)
Kelsen <i>et al.</i> , 1998	10/233	13/234	0,77 (de 0,35 à 1,73)
Ancona <i>et al.</i> , 2001	1/48	2/48	0,50 (de 0,05 à 5,33)
Wang <i>et al.</i> , 2001*	0/50	0/50	Impossible à estimer
MRC, 2002	36/400	40/402	0,90 (de 0,59 à 1,39)
Total†	62/904	66/899	0,91 (de 0,65 à 1,28)

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; MRC : Medical Research Council; n : nombre de décès postopératoires; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Les données de cette étude n'ont pu être vérifiées.

† Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,81$

L'analyse combinée des données de huit ECR (1 803 patients) ne montre pas de différence significative ($p = 0,6$) dans la mortalité postopératoire liée à l'administration de chimiothérapie néoadjuvante.

Les complications postopératoires comme les fistules anastomotiques et les complications pulmonaires, cardiaques et infectieuses sont présentées aux tableaux E-1 à E-4 de l'annexe E. Sept ECR (1 332 patients) ont fourni des données sur l'apparition de fistules anastomotiques et de complications pulmonaires après la chirurgie dans les deux groupes de traitement. Quatre ECR (1 145 patients) fournissaient des données sur les complications cardiaques. Cinq ECR (1 184 patients) ont fourni des données sur les complications infectieuses.

L'analyse combinée des données ne montre pas de différence dans le risque d'apparition de fistules ($p = 0,8$)¹⁴, de complications pulmonaires ($p = 0,8$)¹⁴ et de complications cardiaques ($p = 0,9$). Par contre, on relève un risque moindre, mais non significatif, de complications infectieuses chez les patients qui ont reçu la chimiothérapie néoadjuvante que chez ceux qui ont été traités par chirurgie seule. Cette réduction, de l'ordre de 35 %.

14. Valeur tirée du graphique de méta-analyse; elle ne correspond pas à la valeur indiquée dans le texte.

4.1.3.4 Qualité de vie

Seule l'étude du MRC [2002] a évalué avant et un an après traitement le degré de dysphagie¹⁵ (capacité du patient à ingérer des aliments solides, semi-solides ou liquides) et la capacité fonctionnelle (niveau d'activité physique) du patient selon la classification de l'OMS¹⁶. Avant traitement, seulement 60 patients du groupe affecté à la chimiothérapie néoadjuvante et 48 du groupe affecté à la chirurgie seule étaient capables d'ingérer des aliments solides sans difficulté. Ces nombres sont passés à 110 patients sur 192 après la chimiothérapie néoadjuvante, et à 93 sur 167 après la chirurgie seule.

Quant à la capacité fonctionnelle, avant traitement, 66 % des patients avaient des scores de 0 dans chacun des deux groupes. Un an après traitement, la capacité fonctionnelle s'était détériorée. En effet, 34 et 38 % des patients avaient un score de 0 dans le groupe traité par chimiothérapie néoadjuvante et dans le groupe traité par chirurgie respectivement [MRC, 2002].

4.1.4 Résumé

Les conclusions sur l'efficacité comparative de la chimiothérapie néoadjuvante et de la chirurgie seule se fondent sur des ECR ayant pour la plupart des échantillons de petite taille et d'autres faiblesses méthodologiques. Par ailleurs, le carcinome épidermoïde était le type histologique prédominant dans la majorité de ces études, mais les deux tiers des patients de la plus grande étude présentaient un adénocarcinome.

Survie

L'étude du MRC [2002] a montré que l'association de deux cycles de cisplatine et de 5-fluorouracil suivie de la chirurgie améliore significativement la survie globale, notamment dans les cas d'adénocarcinomes résécables de l'œsophage.

Cependant, deux méta-analyses de bonne qualité ont conclu qu'il n'y a pas de différence dans la survie globale entre les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante et par chirurgie seule.

L'étude du MRC [2002] a montré que la chimiothérapie néoadjuvante entraîne de meilleurs taux de survie sans récurrence que la chirurgie seule.

Les patients qui avaient bien répondu à la chimiothérapie néoadjuvante avaient un meilleur taux de survie que ceux traités par chirurgie seule dans quatre études. Toutefois, seuls Kelsen et ses collaborateurs [2007] avaient prévu cette analyse dans leur plan original.

15. Degré de dysphagie : Score 0 : capable d'avaler tous les aliments solides sans difficulté. Score 1 : difficulté à ingérer quelques aliments solides durs ou certains produits alimentaires. Score 2 : capable d'avaler une diète semi-solide ou liquide seulement. Score 3 : capable d'avaler une diète liquide seulement. Score 4 : incapable d'avaler des liquides ni sa salive.

16. Indice de qualité de vie de l'OMS : Score 0 : capable de réaliser toutes les activités normales sans restriction. Score 1 : restrictions pour les activités physiques intenses, mais ambulateur et capable d'effectuer des travaux légers. Score 2 : ambulateur et capable de se prendre en charge, mais incapable d'effectuer un travail et alité pendant moins de 50 % des heures d'éveil. Score 3 : uniquement capable de soins personnels limités; passe plus de 50 % de ses heures d'éveil au lit ou dans un fauteuil. Score 4 : incapable d'assurer aucun soin personnel; passe plus de 50 % de ses heures d'éveil au lit ou dans un fauteuil [WHO, 1979].

Récidives tumorales

Le risque de récurrence tumorale n'a pas été exploré dans toutes les études. La combinaison des résultats des études qui l'ont fait ne montre pas de différence significative entre les taux de récurrences tumorales locorégionales ou à distance dans les deux groupes de traitement.

Réponses thérapeutiques

Les taux de réponses cliniques et histologiques complètes après une chimiothérapie néoadjuvante sont faibles. Toutefois, la variabilité des méthodes d'évaluation de la réponse à la chimiothérapie ne permet pas de faire une interprétation juste des résultats.

Les taux de résections complètes sont similaires dans les deux groupes de traitement.

Effets indésirables

La chimiothérapie néoadjuvante n'augmente pas les risques de complications ni de mortalité postopératoire par rapport aux taux observés habituellement après chirurgie seule.

Qualité de vie

Les deux traitements atténuent la dysphagie, mais n'améliorent pas la capacité fonctionnelle (scores mesurés avant et un an après le traitement). Cette conclusion est basée sur les résultats d'une seule étude de qualité moyenne.

4.2 Chimioradiothérapie néoadjuvante comparée avec la chirurgie seule

4.2.1 Synthèse de la littérature

4.2.1.1 Essais cliniques randomisés

Neuf ECR ont comparé la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule. Les indicateurs d'efficacité thérapeutique inclus dans les ECR retenus, ainsi que leur description sommaire et complète sont présentés aux tableaux 16, 17 et D-6 (annexe D).

L'étude de Walsh et ses collaborateurs [1996] portait sur 113 patients présentant un adénocarcinome de l'œsophage. Cette étude n'a pas été retenue en raison des nombreuses incohérences relevées. Nous avons noté un nombre important (11) de dérogations au protocole, surtout dans le groupe qui a reçu la chimioradiothérapie néoadjuvante (10). Il n'y a aucune donnée sur le taux de participation au traitement dans chaque groupe, et les auteurs mentionnent que 45 patients ont subi la chirurgie, mais n'ont pas été randomisés. Il est difficile de suivre le déroulement de cette étude. La tomодensitométrie n'était effectuée que chez les patients qui présentaient des anomalies à l'examen radiographique. De plus, le nombre anormalement bas de survivants dans le groupe traité par chirurgie seule n'est pas expliqué.

Quatre études avaient des échantillons de moins de 100 patients. Le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent. Les cas de cancer de la région cervicale étaient exclus. L'association de cisplatine et de 5-fluorouracil était la plus utilisée. Une étude a utilisé le cisplatine associé à la bléomycine, et une autre le cisplatine seul. L'association de cisplatine, de 5-fluorouracil et de vinblastine a été utilisée dans une étude. Les cycles de chimiothérapie variaient de un à deux, et les doses de radiothérapie variaient de 20 Gy à 50,4 Gy. L'abord chirurgical le plus fréquent était

l'abord transthoracique. Deux études ont utilisé l'approche transhiatale. La durée de suivi variait d'une étude à l'autre.

Le Prise et ses collaborateurs [1994] ont associé à la chimiothérapie une faible dose de radiothérapie (20 Gy : 10 fractions). Nous avons réalisé une analyse de sensibilité avec et sans les résultats des indicateurs d'efficacité thérapeutique (absence de récurrence tumorale, nombre d'effets indésirables) de cette étude. Les résultats obtenus avec la combinaison des données n'ont pas été modifiés par ceux de cette étude.

TABLEAU 16

Essais cliniques randomisés retenus comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule et indicateurs d'efficacité évalués								
ÉTUDES	N	SURVIE		RÉCIDIVES TUMORALES	TAUX DE RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES			EFFETS INDÉSIRABLES
		GLOBALE	SANS RÉCIDIVE		RÉPONSE À LA CRT	RÉSECTION COMPLÈTE	RÉPONSE HISTOLOGIQUE	
Nygaard <i>et al.</i> , 1992 Norvège	103	x				x		x
Apinop <i>et al.</i> , 1994 Thaïlande	69	x			x			x
Le Prise <i>et al.</i> , 1994 France	86	x	x		x		x	x
Bosset <i>et al.</i> , 1997 France	282*	x	x	x		x	x	x
Urba <i>et al.</i> , 2001 États-Unis	100	x	x	x		x	x	x
Lee <i>et al.</i> , 2004 Corée du Sud	101	x	x	x	x	x	x	x
Burmeister <i>et al.</i> , 2005 Australie	257	x	x	x	x	x	x	x
Natsugoe <i>et al.</i> , 2006 Japon	45	x		x	x	x	x	x
Tepper <i>et al.</i> , 2008 États-Unis	56	x	x	x			x	x

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; N : nombre de patients.

* Les auteurs n'ont pas donné d'information sur la taille des groupes avant l'exclusion des patients qui n'étaient pas admissibles à l'analyse ni sur les perdus de vue.

TABLEAU 17

Description sommaire des études comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule

ÉTUDES	CRT NÉOAJUVANTE			CHIRURGIE		CT OU RT ADJUVANTE	TYPE HISTOLOGIQUE	STADE TUMORAL	POSITION DE LA TUMEUR	DURÉE DU SUIVI	IT
	N	TYPE DE CT	DOSE TOTALE DE RT	ASSOCIATION DE CRT	N						
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	53	Cisplatine Bléomycine	35 Gy (20 fr.)	Séquentielle	50	Laparotomie et thoracotomie droite	Non	CE	T1, T2 (nombre plus important)	n.d.	Non*
Apinop <i>et al.</i> , 1994	35	Cisplatine 5-fluorouracil	40 Gy (20 fr.)	Concomitante	34	Thoracotomie droite	Non	CE	IIB, III (nombre plus important)	Tiers moyen et inférieur de l'œsophage Cardia	Oui
Le Prise <i>et al.</i> , 1994	41	Cisplatine 5-fluorouracil	20 Gy (10 fr.)	Séquentielle	45	n.d.	Non	CE	I, II (nombre plus important)	n.d.	Oui
Bosset <i>et al.</i> , 1997	143	Cisplatine	37 Gy (10 fr.)	<i>Split course</i>	139	Thoraco-abdominale droite	Non	CE	I, IIA, IIB	Œsophage supérieur Œsophage moyen Œsophage inférieur	Oui†
Urba <i>et al.</i> , 2001	50	Cisplatine 5-fluorouracil Vinblastine	45 Gy (30 fr.)	Concomitante	50	Transhiatale Transthoracique‡	Oui§	CE : 25 ADC : 75	n.d.	Œsophage cervical/supérieur Œsophage moyen/distal	Oui
Lee <i>et al.</i> , 2004	51	Cisplatine 5-fluorouracil	45,6 Gy (38 fr.)	Concomitante	50	Transthoracique	Oui	CE	IIA¶, IIB, III*	Œsophage supérieur Œsophage moyen Œsophage inférieur Tumeur diffuse	Incertain
Burmeister <i>et al.</i> , 2005	129	Cisplatine 5-fluorouracil	35 Gy (15 fr.)	Concomitante	128	Tout type	Oui**	CE : 95 ADC : 158	T1-3, N0 (nombre plus important) N1	Œsophage supérieur Œsophage moyen Œsophage inférieur††	Oui
Natsugoe <i>et al.</i> , 2006	22	Cisplatine 5-fluorouracil	40 Gy (20 fr.)	Concomitante	23	Transthoracique	Non	CE	II, III, IV	n.d.	Non
Tepper <i>et al.</i> , 2008	30	Cisplatine 5-fluorouracil	50,4 Gy (28 fr.)	Concomitante	26	Tout type	Non	CE : 14 ADC : 42	IIA‡, IIB, III	Œsophage thoracique Jonction œsogastrique	Oui

Abréviations : ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; fr. : fraction; IT : analyse selon l'intention de traiter; N : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; RT : radiothérapie.

* Les auteurs précisent que seule l'analyse des patients évaluable est présentée, mais qu'elle ne diffère pas de celle de tous les patients inclus dans l'étude

† Les auteurs indiquent que l'analyse a été réalisée selon l'intention de traiter, mais ils ont exclusivement tenu compte des patients évaluable.

‡ Si la tumeur était dans l'œsophage intrathoracique.

§ Radiothérapie postopératoire en cas de marges de résection positives à l'examen microscopique.

|| Trois cycles additionnels de chimiothérapie étaient administrés de quatre à six semaines après la chirurgie aux patients qui répondaient à la chimiothérapie ou dont la tumeur n'avait pas progressé.

¶ Il y avait plus de tumeurs de stade IIA dans le groupe traité par chirurgie seule et de stade III dans le groupe traité par chimioradiothérapie.

** Radiothérapie postopératoire en cas de résidus tumoraux.

†† Position de la tumeur dans l'œsophage inférieur plus fréquente dans les deux groupes, inclusion des tumeurs du cardia gastrique limitées au tiers inférieur de l'œsophage, à condition que la tumeur soit principalement dans l'œsophage.

‡‡ Tumeurs de stade T3 N0 en plus grand nombre dans les deux groupes de traitement.

4.2.1.2 Critique méthodologique

La qualité méthodologique des ECR est faible (score de Jadad de 2/5) [Natsugoe *et al.*, 2006; Urba *et al.*, 2001; Apinop *et al.*, 1994; Le Prise *et al.*, 1994; Nygaard *et al.*, 1992] ou moyenne (score de Jadad de 3/5) [Tepper *et al.*, 2008; Burmeister *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2004; Bosset *et al.*, 1997]. Six ECR ont fait l'analyse des résultats selon l'intention de traiter [Tepper *et al.*, 2008; Burmeister *et al.*, 2005; Urba *et al.*, 2001; Bosset *et al.*, 1997; Apinop *et al.*, 1994; Le Prise *et al.*, 1994]; deux ECR ont effectué l'analyse selon le respect du protocole [Natsugoe *et al.*, 2006; Nygaard *et al.*, 1992]. Un ECR n'a pas indiqué clairement le type d'analyse effectué [Lee *et al.*, 2004]. Trois ECR n'ont pas décrit leur méthode de randomisation [Le Prise *et al.*, 1994; Apinop *et al.*, 1994; Nygaard *et al.*, 1992].

La critique méthodologique de l'étude de Nygaard et ses collaborateurs [1992] a été présentée à la section 4.1.1.2 (section sur la chimiothérapie néoadjuvante). Les groupes 1 (chirurgie seule) et 4 (chimioradiothérapie néoadjuvante séquentielle) retenus ici sont équivalents en ce qui concerne les caractéristiques des patients.

Le Prise et ses collègues [1994] indiquent que l'évaluation préthérapeutique des patients a eu lieu après la randomisation de 104 patients et qu'elle a entraîné l'exclusion de 18 d'entre eux en raison du type histologique (adénocarcinome), du stade avancé de la maladie ou du refus du patient de participer au traitement. Les auteurs disent que les groupes sont équivalents, mais les données ne sont pas présentées. Les tumeurs de stade II étaient plus nombreuses dans les deux groupes de traitement. Les auteurs ne donnent pas de précisions sur le stade II préthérapeutique (IIA ou IIB). De plus, les stades tumoraux sont décrits uniquement pour les patients qui ont subi une résection dite « curative » (n = 73), mais ce type de résection n'est pas défini. Quatre patients du groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante ont refusé le traitement; deux d'entre eux ont reçu une dose de radiation additionnelle de 40 Gy, et deux autres ont subi directement la chirurgie. La dose totale de radiothérapie de 20 Gy administrée aux patients dans cet essai est inférieure aux doses thérapeutiques utilisées dans toutes les autres études.

Dans l'étude d'Apinop et ses collaborateurs [1994], les groupes de patients sont équivalents. La dose de radiothérapie indiquée par les auteurs étant trop élevée (total de 400 Gy), nous avons considéré ce chiffre comme une erreur et l'avons remplacé par une valeur de 40 Gy (tableaux 17 et D-6). Des 35 patients du groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante, 74 % (n = 26) ont effectivement reçu la chirurgie, sept l'ont refusée, et la maladie a progressé après la chimioradiothérapie chez deux autres patients, qui ont présenté des complications fatales dues au traitement néoadjuvant. Les 33 patients du groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante chez qui la maladie n'avait pas progressé après le traitement ont subi la chirurgie quatre semaines après le dernier jour de chimiothérapie. Le taux d'observance des patients du groupe affecté à la chirurgie seule n'est pas indiqué.

Dans l'ECR de Bosset et ses collègues [1997], le recrutement des patients a été interrompu plus tôt que prévu en raison d'une légère augmentation des taux de mortalité postopératoire dans le groupe traité par chimioradiothérapie. Les groupes de patients sont équivalents, sauf pour la capacité fonctionnelle mesurée par l'échelle ECOG¹⁷

17. Classification de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [Oken *et al.*, 1982] : Score 0 : capable d'avoir une activité normale sans restriction. Score 1 : activité physique légèrement réduite, mais ambulatoire; alité moins de 25 % du temps. Score 2 : ambulatoire, autonome, mais incapable de travailler; debout moins de 50 % du temps durant le jour. Score 3 : capable uniquement de répondre à ses propres besoins; alité près de 75 % du temps d'éveil. Score 4 : invalide, ne peut plus répondre seul à ses propres besoins; alité durant toute la journée.

($p = 0,004$) utilisée pour évaluer la progression de la maladie et ses conséquences sur la vie quotidienne des patients. Il y avait un plus grand nombre de scores 1 dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante ($n = 48$) que dans le groupe traité par chirurgie seule ($n = 25$) ($p = 0,04$). Onze patients non admissibles (cinq du groupe affecté à la chirurgie seule et six du groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante) et quatre perdus de vue ont été exclus de l'analyse après la randomisation. L'analyse a été réalisée sur le reste des sujets, soit 139 patients ayant reçu la chirurgie seule et 143 le traitement combiné, et seules les caractéristiques des patients inclus dans l'analyse sont présentées. Quatre-vingt-dix-neuf pourcent ($n = 137$) des patients du groupe affecté à la chirurgie seule ont eu une résection tumorale, et 92 % ($n = 132$) ont reçu une chimioradiothérapie suivie de la chirurgie.

Dans l'étude d'Urba et ses collaborateurs [2001], les groupes sont équivalents quant à l'âge, au sexe, au type histologique, à la taille et à la position de la tumeur. Les stades TNM préthérapeutiques ne sont pas indiqués. La majorité des patients ont reçu 100 % de la dose de chimiothérapie et de radiothérapie prévue, et le taux de participation à la chirurgie était de 94 % dans ce groupe et de 100 % dans le groupe traité par chirurgie seule. L'œsophagectomie était effectuée par voie transhiatale ou transthoracique, selon la position de la tumeur.

Lee et ses collègues [2004] ont décrit clairement leur méthodologie, et les groupes de patients sont équivalents. Le taux de participation à la chirurgie était significativement plus élevé dans le groupe affecté à la chirurgie seule (96 %) que dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante (69 %) ($p < 0,01$), et le refus du patient était le motif le plus fréquent de non-participation dans les deux groupes. Il n'est pas clairement indiqué dans l'étude si l'analyse a été faite selon l'intention de traiter.

L'ECR de Burmeister et ses collaborateurs [2005] a le plus grand échantillon, soit 257 patients présentant un carcinome épidermoïde ou un adénocarcinome de l'œsophage (stades I, II ou III). Un patient atteint d'un carcinome épidermoïde *in situ* a été exclu de l'analyse après randomisation. Les groupes sont équivalents. Quatre-vingt-six pour cent ($n = 110$) des patients du groupe affecté à la chirurgie seule ont subi une résection tumorale, et 81 % ($n = 105$) ont reçu le traitement combiné comme prévu.

Dans l'ECR de Natsugoe et ses collaborateurs [2006], 45 des 53 patients admissibles atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (stades II, III ou IV) ont accepté de participer à l'étude et ont été répartis aléatoirement dans chaque groupe. Tous les patients du groupe affecté à la chimioradiothérapie ont suivi toutes les étapes du protocole, et 87 % ont subi la chirurgie. Tous les patients du groupe affecté à la chirurgie seule ont eu une résection tumorale. Les critères d'exclusion et les caractéristiques des patients ne sont pas décrits, à l'exception des stades tumoraux préthérapeutiques, qui sont équivalents dans les deux groupes. L'évaluation de la réponse histologique complète à la chimioradiothérapie se fondait sur les critères histologiques des lignes directrices japonaises sur les études cliniques et pathologiques du cancer de l'œsophage [JSED, 1999].

Le dernier ECR, CALGB 9781 (Cancer and Leukemia Group B Oncology), publié par Tepper et ses collaborateurs [2008], avait prévu recruter 475 patients, mais l'étude a été interrompue à cause du faible taux de recrutement ($n = 56$). Les auteurs ont avancé comme raisons les préjugés des médecins, les préférences des patients et l'impossibilité de répartir au hasard plus de malades. Quarante-trois pour cent des patients ont été recrutés par 16 établissements du CALGB¹⁸, 34 % par le NCCTG (North Central Cancer

18. Le site Web de Cancer and Leukemia Group B Oncology (CALGB) est disponible à : <http://www.calgb.org/>.

Treatment Group)¹⁹, et 21 % par le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)²⁰. Les groupes de patients sont équivalents. La technique de stadification tumorale employée n'était pas la même pour tous les patients. L'échoendoscopie a été utilisée chez 14 patients du groupe affecté à la chirurgie seule et 15 du groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante, alors que la thoracoscopie et la laparoscopie ont été utilisées chez six patients du groupe affecté à la chirurgie seule et huit du groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante. Vingt-trois patients du groupe affecté à la chirurgie seule ont subi une résection tumorale, et trois autres ont eu une chirurgie exploratoire. Dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante, quatre patients n'ont pas eu de chirurgie (un patient est décédé à la suite d'une infection liée à la chimioradiothérapie, et les trois autres ont refusé la chirurgie), et quatre autres ont eu une chirurgie exploratoire.

4.2.1.3 Méta-analyses

Sept méta-analyses comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante à la chirurgie seule ont été repérées, et elles incluaient l'un ou l'autre des ECR décrits ici. Un projet de revue systématique du groupe Cochrane [Wong *et al.*, 2000] a aussi été repéré, mais les résultats n'ont pas encore été publiés. Nous avons réalisé une nouvelle méta-analyse afin d'inclure une publication récente de Tepper et ses collègues [2008] et d'exclure l'étude de Walsh et ses collègues [1996] en raison de ses faiblesses méthodologiques. Nous présentons les taux de survie globale à un, deux, trois, quatre et cinq ans tels qu'ils apparaissaient dans l'étude originale, ou nous estimons la valeur directement à partir de la courbe de survie. La description détaillée des ECR inclus dans les méta-analyses est présentée au tableau D-6 (annexe D).

4.2.2 Survie

4.2.2.1 Survie globale

La survie demeure le principal indicateur d'efficacité thérapeutique analysé dans la majorité des études recensées. Comme le nombre d'événements (survie ou décès) n'était pas fourni dans certaines études, il est impossible de réaliser une analyse combinée des données sur la survie. Les pourcentages de survie globale à un, deux, trois, quatre et cinq ans sont donc rapportés tels qu'ils sont présentés dans les études originales (tableau 18).

19. Le site Web de North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) est disponible à : <http://ncctg.mayo.edu>.

20. Le site Web de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) est disponible à : <http://www.rtog.org/>.

TABLEAU 18

Survie globale dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule						
ÉTUDES	SURVIE GLOBALE (%)					VALEUR DE p
	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	39 vs 34	23 vs 13	17 vs 9	n.d.	n.d.	0,3
Apinop <i>et al.</i> , 1994	49 vs 39	30 vs 23	26 vs 20	24 vs 19	24 vs 10	n.s.*
Le Prise <i>et al.</i> , 1994	46,6 vs 46,7	26 [†] vs 33 [†]	19,2 vs 13,8	n.d.	n.d.	0,56 [‡]
Bosset <i>et al.</i> , 1997	68,5 vs 67	47,5 vs 43	39 vs 37	35 vs 34	33 vs 32	0,78
Urba <i>et al.</i> , 2001	72 vs 58	40 [†] vs 33 [†]	30 vs 16	26 [†] vs 14 [†]	20 [†] vs 10 [†]	0,15
Lee <i>et al.</i> , 2004	68 [†] vs 82 [†]	55 vs 57	48 [†] vs 42 [†]	n.d.	n.d.	n.d.
Burmeister <i>et al.</i> , 2005	74 [†] vs 62 [†]	49 [†] vs 43 [†]	37 [†] vs 32 [†]	29 [†] vs 29 [†]	27 [†] vs 23 [†]	n.d.
Natsugoe <i>et al.</i> , 2006	72,5 [†] vs 81 [†]	57 [†] vs 56 [†]	57 [†] vs 44 [†]	57 [†] vs 44 [†]	57 vs 41	0,58
Tepper <i>et al.</i> , 2008	83 [†] vs 77 [†]	70 [†] vs 46 [†]	65 [†] vs 22 [†]	56 [†] vs 16 [†]	39 vs 16	0,002

Abréviations : n.d. : donnée non disponible; n.s. : valeur non significative; vs : *versus*.

* Valeur de p non indiquée.

† Valeur estimée directement à partir de la courbe de survie.

‡ Valeur de p des taux de survie à un an.

Neuf ECR (1 099 patients) ont fourni les résultats relatifs à la survie globale selon des intervalles de temps variables (de un à cinq ans). Les taux de survie globale sont similaires dans les deux groupes de traitement dans la majorité des études. Une seule fait état de taux de survie globale significativement meilleurs à long terme pour les patients atteints d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome de stade II et III traités par chimioradiothérapie néoadjuvante ($p = 0,002$) [Tepper *et al.*, 2008].

Burmeister et ses collègues [2005] ont obtenu, dans une population de 257 patients atteints d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome de l'œsophage (stades I, II ou III), une réduction du risque de mortalité globale de 11 % (QRI : 0,89; IC à 95 % : de 0,67 à 1,19) chez les patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante, mais la différence avec le groupe traité par chirurgie seule n'est pas significative ($p = 0,57$).

4.2.2.2 Survie sans récurrence

La survie sans récurrence a été explorée dans six ECR (882 patients) (tableau 19).

TABLEAU 19

Survie sans récurrence chez les patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule					
ÉTUDES	GROUPE CRT NÉOAJUVANTE VERSUS GROUPE CHIRURGIE SEULE				VALEUR DE P
	Survie médiane	Survie en %	Risque de récurrences ou de décès dus au cancer RR (IC à 95 %)	QRI (IC à 95 %)	
Le Prise <i>et al.</i> , 1994	7,6 vs 5 mois				0,10
Bosset <i>et al.</i> , 1997		1 an : 64 vs 45 2 ans : 50 vs 34 3 ans : 47 vs 32 4 ans : 45 vs 30 5 ans : 44 vs 30	0,6 (de 0,4 à 0,9)		0,003
Urba <i>et al.</i> , 2001		3 ans : 28 vs 16			0,16
Lee <i>et al.</i> , 2004		2 ans : 49 vs 51		2 ans : 0,98 (de 0,55 à 1,72)	0,93
Burmeister <i>et al.</i> , 2005				6 ans : 0,82 (de 0,61 à 1,10)	0,32
Tepper <i>et al.</i> , 2008	3,47 ans vs 1,01 an	5 ans : 28 vs 15			0,007

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; QRI : quotient de risque instantané; RR : risque relatif; vs : *versus*.

Deux ECR [Tepper *et al.*, 2008; Bosset *et al.*, 1997] ont montré que la survie sans récurrence est significativement meilleure jusqu'à cinq ans chez des patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante. Dans l'étude de Bosset et ses collaborateurs [1997], la chimioradiothérapie néoadjuvante a permis une résection curative, qui s'est traduite par l'absence de signe de tumeur primitive (T0). Le nombre de ganglions non envahis (N0) était plus important dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante que dans le groupe traité par chirurgie seule.

4.2.2.3 Survie selon le type histologique

Le tableau 20 regroupe les résultats relatifs à la survie de l'analyse de sous-groupes selon le type histologique dans l'ECR de Burmeister et ses collaborateurs [2005].

TABEAU 20

Résultats d'une étude sur la survie selon le type histologique					
ÉTUDE	N (CRT NÉOAJUVANTE VS CHIRURGIE)	TYPE HISTOLOGIQUE	INDICATEUR	QRI (IC À 95 %)	VALEUR DE <i>p</i>
Burmeister <i>et al.</i> , 2005	95 (45 vs 50)	CE	Survie sans récurrence	0,47 (de 0,25 à 0,86)	0,014
			Survie globale	0,69 (de 0,42 à 1,15)	0,16
	161(83* vs 78)	Autre	Survie sans récurrence	1,02 (de 0,72 à 1,44)	0,92
			Survie globale	1,04 (de 0,74 à 1,48)	0,81

Abréviations : CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; N : nombre de patients; QRI : quotient de risque instantané; vs : *versus*.

* Les auteurs ont inclus dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante trois cas de carcinomes de type histologique mixte ou inconnu.

Bien qu'il n'y ait pas de différence significative dans les taux de survie globale entre les deux groupes de traitement chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde et d'un adénocarcinome, une amélioration significative de la survie sans récurrence de 53 % a été notée chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde traités par chimioradiothérapie néoadjuvante [Burmeister *et al.*, 2005].

4.2.3 Résultats secondaires

Le risque relatif est la mesure d'effet utilisée pour évaluer les taux de récurrences tumorales, de résections complètes et d'effets indésirables. Un risque relatif supérieur à 1 indique que la chimioradiothérapie néoadjuvante a amélioré les taux de résections complètes, et un risque relatif inférieur à 1 indique que les patients qui ont reçu la chimioradiothérapie néoadjuvante encouraient un risque plus élevé de récurrences et d'effets indésirables.

4.2.3.1 Récurrences tumorales

Le tableau 21 présente les taux de récurrences tumorales locorégionales obtenus dans six ECR (graphique de méta-analyse présenté à la figure F-1 de l'annexe F). Urba et ses collaborateurs [2001] font état d'un taux de récurrences tumorales locorégionales significativement plus bas dans le groupe de patients traités avec la chimioradiothérapie néoadjuvante que dans le groupe traité par chirurgie seule. Toutefois, le résultat combiné des six ECR (645 patients) n'est pas significatif ($p = 0,11$) et ne permet pas d'établir la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre pour réduire le risque de récurrence tumorale locorégionale.

TABLEAU 21

Récidives tumorales locorégionales dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule			
ÉTUDES	GROUPE CRT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Le Prise <i>et al.</i> , 1994	7*/41	9*/45	0,85 (de 0,35 à 2,08)
Urba <i>et al.</i> , 2001	8/50	19/50	0,42 (de 0,20 à 0,87)
Lee <i>et al.</i> , 2004	8/51	5/50	1,57 (de 0,55 à 4,47)
Burmeister <i>et al.</i> , 2005	15†/129	19†/128	0,78 (de 0,42 à 1,47)
Natsugoe <i>et al.</i> , 2006	1/22	7/23	0,15 (de 0,02 à 1,12)
Tepper <i>et al.</i> , 2008	1/30	3/26	0,29 (de 0,03 à 2,61)
Total‡	40/323	62/322	0,66 (de 0,40 à 1,09)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients ayant des récidives locorégionales; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Il s'agit de récidives locales.

† Cas de récidives locorégionales relevés chez les patients ayant eu une résection complète (R0 : n = 103) dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante et chez les patients ayant eu des résections complètes et incomplètes (R0 : n = 76; R1 : n = 27) dans le groupe traité par chirurgie seule.

‡ Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,20$.

Le tableau 22 regroupe les taux de récidives tumorales à distance obtenus dans six ECR (graphique de méta-analyse présenté à la figure F-2 de l'annexe F). L'étendue des résultats varie d'une réduction de 50 % à une augmentation du double du risque de récurrence à distance chez les patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante (645 patients). Toutefois, aucune différence significative n'a été relevée dans les études individuelles ni avec la combinaison des résultats ($p = 0,97$).

TABLEAU 22

Récidives tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule			
ÉTUDES	GROUPE CRT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Le Prise <i>et al.</i> , 1994	8/41	6/45	1,46 (de 0,55 à 3,86)
Urba <i>et al.</i> , 2001	28/50	27/50	1,04 (de 0,73 à 1,48)
Lee <i>et al.</i> , 2004	6/51	12/50	0,49 (de 0,20 à 1,20)
Burmeister <i>et al.</i> , 2005	46/129	42/128	1,09 (de 0,77 à 1,53)
Natsugoe <i>et al.</i> , 2006	8/22	4/23	2,09 (de 0,73 à 5,96)
Tepper <i>et al.</i> , 2008	5/30	9/26	0,48 (de 0,18 à 1,26)
Total*	101/323	100/322	0,99 (de 0,73 à 1,35)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients ayant des récidives à distance; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,19$.

4.2.3.2 Réponse thérapeutique

Les taux de résections complètes (R0) dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante et le groupe affecté à la chirurgie seule sont présentés au tableau 23. Les résultats de quatre études individuelles ne permettent pas d'établir la supériorité d'une

intervention par rapport à l'autre. Ces résultats trop hétérogènes ($I^2 = 82 \%$) n'ont pas été combinés.

TABEAU 23

Résections chirurgicales complètes (R0) chez les patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule			
ÉTUDES	GROUPE CRT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	26/53	15/50	1,64 (de 0,99 à 2,71)
Lee <i>et al.</i> , 2004	35/51	42/50	0,82 (de 0,65 à 1,02)
Burmeister <i>et al.</i> , 2005	103/129	76/128	1,34 (de 1,14 à 1,59)
Natsugoe <i>et al.</i> , 2006	3*/22	0*/23	7,30 (de 0,40 à 133,75)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de résections chirurgicales complètes; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Nombre de patients ayant des tumeurs de stade T0.

Le tableau 24 regroupe les taux de réponses cliniques complètes après chimioradiothérapie (à l'exclusion des réponses partielles) ainsi que les taux de réponses histologiques complètes après chimioradiothérapie suivie de chirurgie.

Les taux de réponses cliniques complètes avant chirurgie varient entre 0 et 29 %, et les résultats de l'examen anatomopathologique des pièces de résection après une chimioradiothérapie suivie d'une chirurgie indiquent des taux de réponses histologiques complètes variant entre 12,5 et 43 %.

TABEAU 24

Réponse thérapeutique à la chimioradiothérapie néoadjuvante		
ÉTUDES	RÉPONSE CLINIQUE COMPLÈTE* (n/N)	RÉPONSE HISTOLOGIQUE COMPLÈTE APRÈS CHIRURGIE (n/N)
Apinop <i>et al.</i> , 1994	20 % (7/35)	n.d.
Le Prise <i>et al.</i> , 1994	28 % (11/39)	12,5 % (4/32) T0 N0
Bosset <i>et al.</i> , 1997	n.d.	T0 : 29/112; N0 : 66/112; T0N0 : n.d.
Urba <i>et al.</i> , 2001	n.d.	28 % (14/50)
Lee <i>et al.</i> , 2004	22 % (11/49)	43 % (15/35)
Burmeister <i>et al.</i> , 2005	29 % (21/73)	15,5 % (16/103)
Natsugoe <i>et al.</i> , 2006	0 %	T0 : 3/20; N0 : 9/20; T0N0 : n.d.
Tepper <i>et al.</i> , 2008	n.d.	40 % (10/25)

Abréviations : n : nombre de cas; N : nombre total de patients qui ont eu une chimioradiothérapie; n.d. : donnée non disponible.

* Les valeurs des réponses cliniques complètes sont indiquées en fonction du nombre de patients ayant reçu la chimioradiothérapie.

4.2.3.3 Effets indésirables

Mortalité postopératoire

Les résultats de neuf ECR (n = 1 099) relatifs au risque de mortalité postopératoire sont présentés au tableau 25 (graphique de méta-analyse présenté à la figure F-3 de l'annexe F). L'étude de Bosset et ses collaborateurs [1997] fait état d'un risque de mortalité postopératoire trois fois plus élevé chez les patients traités par

chimioradiothérapie néoadjuvante que chez les patients traités par chirurgie seule. Plusieurs facteurs susceptibles d'expliquer ce résultat seront examinés à la section 5.3.2. La combinaison des données (41 décès postopératoires dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante et 28 dans le groupe traité par chirurgie seule) donne un résultat statistiquement non significatif ($p = 0,20$).

TABEAU 25

Mortalité postopératoire dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule			
ÉTUDES	GROUPE CRT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC À 95 %)
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	8/53	5/50	1,51 (de 0,53 à 4,31)
Apinop <i>et al.</i> , 1994	5/35	5/34	0,97 (de 0,31 à 3,06)
Le Prise <i>et al.</i> , 1994	3/41	3/45	1,10 (de 0,23 à 5,14)
Bosset <i>et al.</i> , 1997	17/143*	5/139*	3,30 (de 1,25 à 8,71)
Urba <i>et al.</i> , 2001	1/50	2/50	0,50 (de 0,05 à 5,34)
Lee <i>et al.</i> , 2004	1/51	1/50	0,98 (de 0,06 à 15,25)
Burmeister <i>et al.</i> , 2005	5/129	6/128	0,83 (de 0,26 à 2,64)
Natsugoe <i>et al.</i> , 2006	1/22	0/23	3,13 (de 0,13 à 72,99)
Tepper <i>et al.</i> , 2008	0/30	1/26	0,29 (de 0,01 à 6,83)
Total†	41/554	28/545	1,37 (de 0,85 à 2,21)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de décès postopératoires; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Il s'agit des patients évaluables.

† Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,61$.

Autres effets indésirables

Les résultats relatifs au risque de complications postopératoires telles que les fistules anastomotiques et les complications pulmonaires ou cardiaques sont présentés dans les graphiques des méta-analyses à l'annexe F (figures F-4 à F-6).

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes en ce qui a trait à l'apparition de fistules anastomotiques (sept ECR; 716 patients; RR : 1,07; IC à 95 % : de 0,62 à 1,86; $p = 0,80$), aux complications pulmonaires (cinq ECR; 765 patients; RR : 0,73; IC à 95 % : de 0,42 à 1,27; $p = 0,27$) et aux complications cardiaques (deux ECR; 326 patients; RR : 1,11; IC à 95 % : de 0,58 à 2,15; $p = 0,75$).

4.2.3.4 Qualité de vie

Les effets de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur la qualité de vie globale, le bien-être physique, l'humeur, la douleur, les nausées et vomissements, l'appétit, la difficulté à avaler et la fatigue ont été évalués par Burmeister et ses collaborateurs [2005], mais ces derniers mentionnent que les résultats seront présentés dans une publication ultérieure. Elle n'a pas été repérée à ce jour.

4.2.4 Résumé

Survie

Une seule étude ayant un échantillon de petite taille (n = 56) a montré un gain de survie globale avec la chimioradiothérapie néoadjuvante, mais les deux études qui avaient un nombre de patients suffisant pour assurer une puissance statistique (plus de 100 patients dans chaque groupe) n'ont pas montré de différence entre les groupes dans la survie globale.

Trois ECR ont montré que la chimioradiothérapie néoadjuvante entraînait de meilleurs taux de survie sans récurrence que la chirurgie seule, notamment chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde.

Récurrences tumorales

Les études n'ont pas démontré que la chimioradiothérapie néoadjuvante était supérieure à la chirurgie seule pour réduire le risque des récurrences tumorales locorégionales ou à distance.

Réponse thérapeutique

Les taux de réponses cliniques et histologiques complètes à la chimioradiothérapie néoadjuvante sont plus élevés qu'après une chimiothérapie néoadjuvante sans radiothérapie (voir les tableaux 14 et 24). Par contre, aucune étude n'a fait de comparaison directe entre ces deux types de thérapie néoadjuvante.

Les données sont insuffisantes et trop hétérogènes pour permettre d'établir l'effet de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur le taux de résections complètes.

Effets indésirables

Les résultats ne permettent pas d'établir l'effet de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur la mortalité postopératoire, ni si elle entraîne plus d'effets indésirables que la chirurgie seule.

Qualité de vie

Une seule étude a exploré la qualité de vie, mais ses résultats ne sont toujours pas publiés.

4.3 Chimioradiothérapie seule comparée avec la chirurgie seule

4.3.1 Synthèse de la littérature

Un seul ECR a comparé la chimioradiothérapie seule avec la chirurgie seule. À cause de la rareté d'ECR, nous avons décidé d'analyser les études comparatives non randomisées. Deux études rétrospectives ont comparé la chimioradiothérapie avec la chirurgie. Les indicateurs d'efficacité thérapeutique de ces études ainsi que leur description sommaire et complète sont présentés aux tableaux 26, 27 et D-7 (annexe D). Aucune méta-analyse ni aucune revue systématique n'ont porté sur ce sujet.

TABLEAU 26

Indicateurs de résultats des études comparant la chimioradiothérapie avec la chirurgie										
ÉTUDES	N	PLAN	SURVIE			RÉCIDIVES TUMORALES	RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE		EFFETS INDÉSIRABLES	QUALITÉ DE VIE
			GLOBALE	SANS RÉCIDE	SPÉCIFIQUE À LA MALADIE*		TAUX DE RÉPONSES À LA CRT	TAUX DE RÉSECTIONS COMPLÈTES		
Chan et Wong, 1999 Canada	163	R		x	x	x	x	x		
Hironaka <i>et al.</i> , 2003 Japon	98	R	x				x	x	x	x [†]
Chiu <i>et al.</i> , 2005 Multicentrique (5 centres) Chine	81	ECR	x	x		x	x	x	x	x [‡]

Abréviations : ECR : essai clinique randomisé ; N : nombre de patients ; R : étude rétrospective.

* Survie spécifique à la maladie : pourcentage de patients dans une étude ou un groupe de traitement qui ne sont pas morts de la maladie dans une période de temps définie, du moment du diagnostic ou du début de traitement jusqu'au décès. Les patients décédés de causes autres que la maladie étudiée ne sont pas comptés dans cette mesure. (Source : site du National Cancer Institute : http://www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=44311.)

† Évaluation de l'état nutritionnel par voie orale et des changements de poids corporel avant et après traitement.

‡ Évaluation de la dysphagie avant et après traitement (pas de détails).

Chan et Wong [1999] ont décrit les caractéristiques des patients, mais les critères d'exclusion ne sont pas précisés. La classification tumorale utilisée, soit celle de l'AJCC de 1983, ne comprenait pas le stade IV. Les deux groupes de patients ne sont pas équivalents quant au type histologique de la tumeur, à sa position et aux stades tumoraux. Les patients orientés vers la chimioradiothérapie avaient généralement des tumeurs à un stade plus avancé et situées dans l'œsophage thoracique supérieur et moyen. L'œsophagectomie par voie transhiatale a été privilégiée dans le groupe traité par chirurgie seule parce que les tumeurs étaient plus souvent situées dans la portion distale de l'œsophage.

Dans l'étude rétrospective d'Hironaka et ses collaborateurs [2003], les patients avaient choisi leur traitement après avoir reçu des informations de leur médecin traitant. Les groupes de patients ne sont pas équivalents, notamment quant au sexe, à l'âge, à la capacité fonctionnelle, à la position de la tumeur et au stade TNM. Presque tous les patients (98 %) du groupe affecté à la chimioradiothérapie ont terminé la chimiothérapie et reçu une dose totale de 60 Gy de radiothérapie. De plus, 70 % d'entre eux ont eu des cycles additionnels de chimiothérapie, qui étaient répétés s'ils répondaient à la chimioradiothérapie. Tous les patients opérés ont subi une thoracotomie droite ou gauche. Des dissections ganglionnaires cervicales, médiastinales et abdominales ont été pratiquées dans 78 % des cas. Toutefois, les patients qui présentaient un risque élevé de complications (22 %) n'ont pas eu de dissection des ganglions cervicaux. L'étude ne précise pas clairement si tous les patients ont été inclus dans l'analyse de survie.

TABLEAU 27

Description sommaire des études comparant la chimioradiothérapie avec la chirurgie

ÉTUDES	CRT				CHIRURGIE		CT OU RT ADJUVANTE	TYPE HISTOLOGIQUE	STADE TUMORAL	POSITION DE LA TUMEUR DANS L'ŒSOPHAGE	DURÉE DU SUIVI	IT
	N	TYPE DE CT	DOSE TOTALE DE RT	MODE D'ADMINISTRATION	N	TYPE						
Chan et Wong, 1999	82	5-fluorouracil, mitomycine ou leucovorine	50-60 Gy (20-30 fr.)	Concomitante	81	Transthoracique Transhiatale	Oui	CE*: 92 ADC*: 71	I [†] II III [†]	Supérieur Moyen [‡] Inférieur ou JOG [‡]	4 à 13 ans	Oui
Hironaka <i>et al.</i> , 2003	53	Cisplatine 5-fluorouracil 2 cycles répétés toutes les 5 semaines	60 Gy	Concomitante	45	Transthoracique (thoracotomie droite ou gauche)	Non	CE	IIA [§] IIB III [§]	Supérieur Moyen Inférieur	Minimum : 22 mois	Incertain
Chiu <i>et al.</i> , 2005	36	Cisplatine 5-fluorouracil 2 cycles	50-60 Gy (25-30 fr.)	Concomitante	45	Transthoracique	Oui	CE	IIB III	Moyen Inférieur	Médiane : 16,9 mois	Oui [¶]

Abbreviations : ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; fr.: fraction; IT : analyse selon l'intention de traiter; JOG : jonction œsogastrique;

N : nombre de patients; RT : radiothérapie.

* Le nombre de carcinomes épidermoïdes était plus élevé dans le groupe traité par chimioradiothérapie, et les adénocarcinomes étaient plus nombreux dans le groupe traité par chirurgie seule (aucun test statistique).
† On relève plus de stades I dans le groupe traité par chirurgie seule. Le nombre de tumeurs de stade III était plus important dans les deux groupes de traitement (aucun test statistique).

‡ Le nombre de tumeurs était plus important dans l'œsophage moyen et inférieur ou la jonction œsogastrique dans le groupe traité par chimioradiothérapie. Dans le groupe traité par chirurgie seule, il y avait un nombre plus élevé de tumeurs situées dans l'œsophage inférieur ou la jonction œsogastrique.

§ Il y avait plus de tumeurs de stade IIA dans le groupe traité par chirurgie seule et plus de tumeurs de stade III dans le groupe traité par chimioradiothérapie ($p = 0,04$).

|| Il y avait plus de tumeurs situées dans l'œsophage moyen et supérieur dans le groupe traité par chimioradiothérapie, et plus de tumeurs situées dans l'œsophage inférieur dans le groupe traité par chirurgie seule ($p = 0,03$).

¶ Un patient n'a pas été opéré.

Sur le plan méthodologique, l'ECR de Chiu et ses collaborateurs [2005] est de faible qualité (score de Jadad de 2/5). Au départ, 81 patients ont été affectés par randomisation à la chimioradiothérapie (n = 36) ou à la chirurgie (n = 45). Aucun détail n'est donné sur le processus de randomisation. Un patient du groupe affecté à la chirurgie n'a pas subi de résection tumorale en raison du stade avancé de la tumeur. Ce patient a été exclu de l'étude après randomisation et n'a pas été inclus dans les résultats présentés. Les groupes de patients sont équivalents. Dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie seule, 83 % ont reçu le protocole de chimioradiothérapie, et la chirurgie de rattrapage a été indiquée pour cinq patients qui ont présenté une réponse incomplète ou une récurrence tumorale. Tous les patients du groupe affecté à la chirurgie (n = 44) ont subi une résection tumorale.

Il est important de noter que la comparaison des deux groupes de traitement n'est pas simple à cause des différences intrinsèques entre les approches médicale et chirurgicale, notamment dans les méthodes d'évaluation de la réponse thérapeutique (évaluation clinique *versus* examen de la pièce de résection chirurgicale) et les effets indésirables. Ce sont surtout la survie et le risque de récurrences tumorales qui nous permettent de comparer les deux groupes de traitement.

4.3.2 Survie

Le tableau 28 présente les résultats sur la survie. Chiu et ses collaborateurs [2005] concluent que les résultats de l'œsophagectomie standard et de la chimioradiothérapie sur la survie globale et sans récurrence à deux ans sont similaires pour les cas de carcinomes épidermoïdes de stade IIB et III et, en conséquence, recommandent dans ces cas l'un ou l'autre traitement.

À cinq ans, Chan et Wong [1999] n'ont pas non plus relevé de différence significative dans la survie spécifique à la maladie et la survie sans récurrence. D'après les résultats d'Hironaka et ses collègues [2003], il n'y a pas de différence significative dans les taux de survie globale à cinq ans pour les stades tumoraux II et III traités par chimioradiothérapie ou par chirurgie.

TABEAU 28

Survie globale après traitement par chimioradiothérapie ou par chirurgie						
ÉTUDES	N (CRT VS CHIRURGIE)	INDICATEUR	SURVIE (CRT VS CHIRURGIE)			VALEUR DE <i>p</i>
			Période	%	RR (IC à 95 %)	
Chan et Wong, 1999	163 (82 vs 81)	Taux de survie actuariel spécifique à la maladie	À 5 ans	25 vs 23		0,96
			À 5 ans	CE : 26 vs 26		n.d.
			À 5 ans	ADC : 22 vs 19		n.d.
		Taux de survie actuariel sans récurrence	À 5 ans	23 vs 21		0,94
Hironaka <i>et al.</i> , 2003	98 (53 vs 45)	Survie globale	À 3 ans	49 vs 61	1,24 (de 0,69 à 2,21)	0,47
			À 5 ans	46 vs 51		0,47
Chiu <i>et al.</i> , 2005	81 (36 vs 45)	Survie globale	À 2 ans	58,3 vs 54,5*	0,89 (de 0,37 à 2,17)	0,34
		Survie sans récurrence	À 2 ans			0,45
					1,2 (de 0,49 à 2,92)	n.d.

Abréviations : ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; N : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; RR : risque relatif; vs : *versus*.

* Pourcentage sur 44 patients (un patient non admissible exclu).

4.3.3 Résultats secondaires

4.3.3.1 Récidives tumorales

Les taux de récidives sont fournis dans deux études et présentés au tableau 29. Dans l'étude de Chan et Wong [1999], le taux actuariel de récidives tumorales locales à cinq ans était similaire dans les deux groupes de traitement. Par contre, le taux de récidives à distance était significativement plus bas dans le groupe traité par chimioradiothérapie que dans le groupe traité par chirurgie. Les résultats de l'étude de Chiu et ses collaborateurs [2005] n'ont pas montré de différence entre les deux groupes quant aux taux de récidives en général, ni après une analyse selon la position de la tumeur.

TABEAU 29

Récidives tumorales après chimioradiothérapie ou chirurgie					
ÉTUDES	N (CRT VS)	INDICATEUR	RÉCIDIVES TUMORALES		VALEUR DE p
			CRT	CHIRURGIE	
Chan et Wong, 1999	163 (82 vs 81)	Taux actuariels de récidives locales à 5 ans	59 %	51 %	0,27
		Taux actuariels de récidives à distance à 5 ans	55 %	72 %	0,028
Chiu <i>et al.</i> , 2005	81 (36 vs 45)	Récidives ganglionnaires à 2 ans (stade N)	16 cas	20 cas	0,77
		<i>Position de la tumeur (nombre de cas)</i>			
		<i>médiastinale</i>	6	12	n.d.
		<i>cervicale</i>	3	1	0,65
		<i>abdominale</i>	3	2	0,32
		<i>à distance</i>	4	5	n.d.

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; N : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible ; vs : *versus*.

4.3.3.2 Réponse thérapeutique

Il est impossible de comparer les taux de réponses thérapeutiques entre les deux groupes de traitement en raison de l'absence de la composante chirurgicale dans le groupe traité par chimioradiothérapie seule. Néanmoins, les études font état de taux élevés de réponses cliniques complètes à la chimioradiothérapie, variant entre 68 et 92 %, et de taux de résections complètes (R0) après la chirurgie de 83 et de 98 % (tableau 30).

TABEAU 30

Réponse thérapeutique après chimioradiothérapie ou chirurgie			
ÉTUDES	N (CRT VS CHIRURGIE)	RÉPONSE CLINIQUE COMPLÈTE À LA CRT	RÉSECTIONS COMPLÈTES (R0) APRÈS CHIRURGIE (%)
Chan et Wong, 1999	163 (82 vs 81)	68 % (56/82)	83 % (67/81)
Hironaka <i>et al.</i> , 2003	98 (53 vs 45)	70 % (37/53)	98 % (44/45)
Chiu <i>et al.</i> , 2005	81 (36 vs 45)	92 %* (33/36)	n.d.

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; N : nombre de patients ; n.d.: donnée non disponible ; vs : *versus*.

* Taux de réponses complètes évalués par œsophago-gastro-duodénoscopie 6 semaines après la chimioradiothérapie.

4.3.3.3 Effets indésirables

Les résultats des études sur l'effet des deux types de traitements sur la mortalité, les complications postopératoires et autres effets indésirables sont présentés au tableau 31.

TABEAU 31

Effets indésirables dans les groupes traités par chimioradiothérapie ou par chirurgie			
ÉTUDES	N (CRT VS CHIRURGIE)	EFFETS INDÉSIRABLES	
		GROUPE CRT	GROUPE CHIRURGIE
Hironaka <i>et al.</i> , 2003	98 (53 vs 45)	Toxicité thérapeutique de grade 3 ou 4 : 79 % hématologique : 35 cas rénale : 2 cas Œsophagite : 3 cas Stomatite : 2 cas Mortalité liée au traitement : 0 %	Complications postopératoires : 64 % (29 cas) Mortalité opératoire : 4 % (2 patients)
Chiu <i>et al.</i> , 2005	81 (36 vs 45)	Toxicité thérapeutique*: 67 % anorexie : 5 cas nausées : 6 cas neutropénie : 8 cas fièvre : 5 cas Mortalité liée au traitement (30 jours) : 0 %	Complications postopératoires : 38 % (17 cas) Mortalité opératoire : 7 % (3 cas)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; N : nombre de patients ; vs : *versus*.

* Grade non précisé.

Deux études [Chiu *et al.*, 2005; Hironaka *et al.*, 2003] ont signalé des cas de mortalité liée au traitement seulement dans le groupe traité par chirurgie. Les complications postopératoires relevées étaient essentiellement respiratoires (n = 7), infectieuses (n = 7) [Chiu *et al.*, 2005], ou des fistules anastomotiques (n = 13) [Hironaka *et al.*, 2003]. Par contre, la toxicité relevée dans le groupe traité par chimioradiothérapie regroupait des manifestations gastro-intestinales (nausées et anorexie), de la neutropénie et de la fièvre dans une étude [Chiu *et al.*, 2005], ou des manifestations essentiellement hématologiques dans l'autre étude [Hironaka *et al.*, 2005].

4.3.3.4 Qualité de vie

Hironaka et ses collègues [2003] ont comparé la capacité d'ingérer des aliments solides, semi-solides et liquides et le changement de poids des patients avant et après traitement. Avant traitement, les patients ont été classés en deux groupes : un premier groupe capable d'ingérer des aliments solides, et un deuxième capable d'ingérer seulement des aliments semi-solides ou liquides, ou ne pouvant en ingérer aucun. Dans le premier groupe, la capacité d'ingérer des aliments solides n'avait pas changé chez 27 patients avant et après chimioradiothérapie, alors que chez 10 des 28 patients traités par chirurgie seule, la capacité d'ingérer des aliments solides s'était dégradée ($p < 0,01$). Vingt-trois des vingt-six patients du deuxième groupe pouvaient ingérer des aliments solides après la chimioradiothérapie, alors que cette amélioration n'a été relevée que chez 10 des 17 patients traités par chirurgie classés dans ce groupe (différence significative : $p = 0,03$).

En ce qui concerne le changement de poids corporel, 31 patients du groupe traité par chirurgie seule et 16 traités par chimioradiothérapie ont perdu du poids. Le test statistique effectué sur le ratio du changement moyen avant et après le traitement confirme ici l'avantage de la chimioradiothérapie ($p < 0,01$).

Chiu et ses collaborateurs [2005] ont présenté les résultats relevés uniquement dans le groupe traité par chimioradiothérapie et ont noté un soulagement de la dysphagie seulement 4,5 mois après la chimioradiothérapie. Il semble qu'il n'y ait pas eu de comparaison avec le groupe traité par chirurgie, puisque les résultats dans ce groupe n'ont pas été présentés.

4.3.4 Résumé

Les conclusions sur l'efficacité comparative de la chimioradiothérapie et de la chirurgie reposent sur peu d'études, toutes de faible qualité méthodologique et ayant des échantillons de petite taille.

Survie

La survie globale des patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade I, II ou III (surtout épidermoïde) est similaire, qu'ils soient traités par chimioradiothérapie ou par chirurgie.

La survie sans récurrence était similaire dans les deux groupes de traitement dans deux études.

Une étude montre que la survie spécifique à la maladie est similaire pour les patients traités par chimioradiothérapie et par chirurgie.

Récurrences tumorales

Les données sont insuffisantes pour permettre de se prononcer sur l'effet de la chimioradiothérapie seule sur l'apparition de récurrences tumorales.

Effets indésirables

Aucun décès lié au traitement n'a été relevé chez les patients traités par chimioradiothérapie seule.

Qualité de vie

La capacité d'ingérer des aliments est restée stable ou s'est améliorée après la chimioradiothérapie, alors qu'elle s'est détériorée dans une seule étude.

4.4 Chimioradiothérapie seule comparée avec la radiothérapie seule

Les études qui ont comparé la chimioradiothérapie seule avec la radiothérapie seule sont incluses dans les méta-analyses de Wong et Malthaner [2006] et de Wong et ses collaborateurs [2005]. Les études sont regroupées selon le mode d'association de la chimioradiothérapie (concomitant ou séquentiel). La description sommaire et complète de ces études et les indicateurs d'efficacité thérapeutique utilisés sont regroupés dans les tableaux 32, 33, D-8, D-9 et D-10 (annexe D). Les études exclues par Wong et Malthaner [2006] et les motifs d'exclusion ont été vérifiés.

Les deux méta-analyses incluaient certaines études publiées en langue chinoise [Ji *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2000; Tian, 2000; Zhu *et al.*, 2000; Lu *et al.*, 1995; Zhou, 1991; Zhang, 1984] et japonaise [Kaneta *et al.*, 1997] ou sous forme de résumé [Roussel *et al.*, 1994], qui ne peuvent être vérifiées. Elles ne sont donc pas décrites dans le présent rapport.

TABLEAU 32

Description sommaire des études comparant la chimioradiothérapie concomitante avec la radiothérapie

ÉTUDES	CRT		RT		TYPE HISTOLOGIQUE	STADE TUMORAL	POSITION DE LA TUMEUR	DURÉE DU SUIVI	IT
	N	TYPE DE CT	DOSE TOTALE DE RT	N					
Earle <i>et al.</i> , 1980	47	Bléomycine	50 Gy (5 ou 6 fr./sem.)	44	> 60 Gy après inclusion d'un tiers des patients dans l'étude	CE	n.d.	Œsophage cervical Œsophage thoracique* supérieur Œsophage moyen (nombre plus important) Œsophage inférieur	Non
Andersen <i>et al.</i> , 1984	44	Bléomycine 2 cycles†	55 Gy (<i>split course</i>)	44	63 Gy (<i>split course</i>)	CE	T1-T2 (plus fréquent), N0 M0	Œsophage supérieur Œsophage thoracique* (supérieur, moyen et inférieur) Œsophage inférieur	Non
Araujo <i>et al.</i> , 1991	28	5-fluorouracil Mitomycine C Bléomycine 1 cycle	50 Gy (25 fr.)	31	50 Gy (25 fr.)	CE	Stade II	Œsophage thoracique	Incertain vs 27 mois
Slabber <i>et al.</i> , 1998	34	Cisplatine 5-fluorouracil	40 Gy (<i>split course</i>)	36	40 Gy (<i>split course</i>)	CE	T3 Nx M0	Œsophage thoracique supérieur Œsophage moyen, Œsophage inférieur	Oui Jusqu'au décès
Cooper <i>et al.</i> , 1999‡	61	Cisplatine 5-fluorouracil 4 cycles	50 Gy (25 fr.)	62	64 Gy (32 fr.)	CE : 108 ADC : 15	T1, T2 (plus fréquent), T3 N0 (plus fréquent), N1, Nx, M0	Œsophage cervical/supérieur supérieur supérieur/moyen moyen/inférieur inférieur	Oui 5 ans et plus
Gao <i>et al.</i> , 2002	41	Cisplatine 2 cycles	30 Gy (15 fr.) (classique) avec 30 Gy (20 fr.) (hyperfractionnement accéléré retardé)	40	30 Gy (15 fr.) (classique) avec 30 Gy (20 fr.) (hyperfractionnement accéléré retardé)	CE	n.d.	Œsophage thoracique supérieur Œsophage moyen (nombre plus important) Œsophage inférieur	Incertain 3 ans
Zhao <i>et al.</i> , 2005	54	Cisplatine 5-fluorouracil 4 cycles	68,4 Gy (41 fr.) (classique + hyperfractionnement accéléré retardé)	57	68,4 Gy (41 fr.) (classique + hyperfractionnement accéléré retardé)	CE	I, IIA (plus fréquent), IIB, III (plus fréquent)	Œsophage cervical Œsophage thoracique supérieur Œsophage moyen (nombre plus important) Œsophage inférieur	Oui Médiane : 61,7 mois

Abbreviations : ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CT : chimiothérapie; CRT : chimioradiothérapie; fr. : fraction; IM : voie intramusculaire; IT : analyse selon l'intention de traiter; IV : voie intraveineuse; N : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; RT : radiothérapie.

* À l'exception des études qui ont mentionné que la tumeur était située dans l'œsophage thoracique, nous avons considéré que les tumeurs situées dans l'œsophage supérieur, moyen et inférieur étaient thoraciques.

† Protocole de chimiothérapie dans l'étude d'Andersen : bléomycine = 1^{er} cycle : 5 mg IM x 20 en 4 sem.; 3 semaines de repos; 2^e cycle : 5 mg IM x 15 en 3 sem.; bléomycine adjuvante = 5 mg IM 2 fois par sem., pendant 6 mois.

‡ La description des caractéristiques des patients a été présentée dans des publications antérieures [Al Sarraf *et al.*, 1997; Herskovic *et al.*, 1992].

TABLEAU 33

Description sommaire des études comparant la chimioradiothérapie séquentielle avec la radiothérapie										
ÉTUDES	CRT			RT		TYPE HISTOLOGIQUE	STADE TUMORAL	POSITION DE LA TUMEUR	DURÉE DU SUIVI	IT
	N	TYPE DE CT	DOSE TOTALE DE RT	N	DOSE TOTALE					
Roussel <i>et al.</i> , 1989	84	Méthotrexate 1 cycle	56,25 Gy (25 fr.)*	86	56,25 Gy (25 fr.)*	CE	n.d.	n.d.	n.d.	Non
Hishikawa <i>et al.</i> , 1991	24 (CRT + RTE + BT) 5 (CRT + RTE)	Fluorur 1 cycle	50-60 Gy + 10-15 Gy 60-70 Gy	25 (RTE + BT) 8 (RTE)	50-60 Gy + 10-15 Gy 60-70 Gy	n.d.	Stades I, II, III, IV	Œsophage cervical Œsophage thoracique supérieur Œsophage moyen (plus fréquent) Œsophage inférieur	3 ans	Oui
Hatlevoll <i>et al.</i> , 1992	49	Cisplatine Bleomycine 2 cycles	35 Gy (20 fr.) + 28 Gy (16 fr.) en <i>split course</i>	51	<i>Split course</i> : 35 Gy (20 fr.) et 28 Gy (16 fr.)	CE	T1, T2 (plus fréquents), T3, N0 (plus fréquents), N1, N2, N3 Nx, M0 (plus fréquents), M1	Tiers supérieur (< 21 cm) de l'œsophage Œsophage moyen et inférieur	3 ans	Non
Wobbes <i>et al.</i> , 2001	110	Cisplatine 6 cycles	40 Gy (10 fr.) en <i>split course</i>	111	<i>Split course</i> : 40 Gy (10 fr.)	CE	T1, T2 (plus fréquent), T3, N0 (plus fréquent), N1, N2, N3, Nx, M0 (plus fréquent), M1	n.d.	Plus de 4 ans (ou jusqu'au décès)	Oui

Abréviations : BT : brachythérapie; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; fr. : fraction; IM : voie intramusculaire; IT : analyse selon l'intention de traiter; IV : voie intraveineuse; N : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; RT : radiothérapie; RTE : radiothérapie externe.

* 40,50 Gy + 15,75 Gy additionnels sur le siège de la tumeur.

4.4.1 Synthèse de la littérature

4.4.1.1 Essais cliniques randomisés

Nous ne pouvons pas décrire ni commenter les huit ECR publiés en langue chinoise [Ji *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2000; Tian, 2000; Zhu *et al.*, 2000; Lu *et al.*, 1995; Zhou, 1991; Zhang, 1984] et japonaise [Kaneta *et al.*, 1997] inclus dans les méta-analyses de Wong et Malthaner [2006] et de Wong et ses collaborateurs [2005]. Toutefois, nous rapporterons les résultats tels qu'ils sont présentés dans la méta-analyse de Wong et ses collaborateurs [2005]. Un résumé [Roussel *et al.*, 1994] fait partie des études incluses dans les deux méta-analyses. L'étude n'a pas été publiée.

Onze ECR ayant comparé la chimioradiothérapie concomitante (sept) ou séquentielle (quatre) avec la radiothérapie ont été retenus et sont décrits dans les tableaux 32 et 33.

Six études avaient des échantillons de moins de 100 patients. Le carcinome épidermoïde était le type histologique commun. Des patients ayant une tumeur de l'œsophage cervical étaient inclus dans quatre études [Zhao *et al.*, 2005; Cooper *et al.*, 1999; Hishikawa *et al.*, 1991; Earle *et al.*, 1980]. Les protocoles de chimiothérapie variaient, et l'association de cisplatine et de 5-fluorouracil a été utilisée dans trois études seulement [Zhao *et al.*, 2005; Cooper *et al.*, 1999; Slabber *et al.*, 1998]. Les cycles de chimiothérapie variaient de un à quatre, et la dose de radiothérapie variait entre 30 et 68,4 Gy. Les auteurs ont employé un mode d'irradiation classique (étalé). Quatre études ont administré la radiothérapie en *split course*²¹ [Wobbles *et al.*, 2001; Slabber *et al.*, 1998; Hatlevoll *et al.*, 1992; Andersen *et al.*, 1984]. Une étude associait la brachythérapie intraluminaire à la radiothérapie externe [Hishikawa *et al.*, 1991]. Deux études ont utilisé une radiothérapie en fractionnement classique suivi d'un hyperfractionnement retardé (*late-course*) [Gao *et al.*, 2002; Zhao *et al.*, 2005]. La durée du suivi des patients variait entre un an et plus de quatre ans.

4.4.1.2 Critique méthodologique des essais cliniques randomisés

Le score de Jadad attribué à chaque étude varie de 2 à 3 sur 5. Cinq études n'ont pas décrit leur méthode de randomisation [Gao *et al.*, 2002; Wobbles *et al.*, 2001; Slabber *et al.*, 1998; Hatlevoll *et al.*, 1992; Earle *et al.*, 1980]. Une étude est de qualité moyenne (score de Jadad de 3/5) [Roussel *et al.*, 1989], mais les autres sont de faible qualité (score de Jadad de 2/5). L'analyse a été faite selon l'intention de traiter dans cinq études [Zhao *et al.*, 2005; Wobbles *et al.*, 2001; Cooper *et al.*, 1999; Slabber *et al.*, 1998; Hishikawa *et al.*, 1991]. Le type d'analyse effectuée n'est pas clairement défini dans deux études [Gao *et al.*, 2002; Araujo *et al.*, 1991].

Dans cinq études [Zhao *et al.*, 2005; Gao *et al.*, 2002; Cooper *et al.*, 1999; Araujo *et al.*, 1991; Hishikawa *et al.*, 1991], les raisons pour lesquelles l'approche non chirurgicale était indiquée ne sont pas mentionnées. Dans quatre ECR, la chirurgie était contre-indiquée en raison de la présence de tumeurs non résécables ou de contre-indications médicales [Slabber *et al.*, 1998; Roussel *et al.*, 1989; Andersen *et al.*, 1984; Earle *et al.*, 1980]; le refus du patient ou des contre-indications médicales ont été mentionnés dans deux autres ECR [Wobbles *et al.*, 2001; Hatlevoll *et al.*, 1992].

21. Radiothérapie de type « *split course* » : la dose totale est divisée en deux cycles, séparés par une période de repos pour permettre au patient de récupérer.

Chimioradiothérapie concomitante

L'étude multicentrique d'Earle et ses collaborateurs [1980] a exclu après randomisation 11 patients parce que leur état général s'était rapidement détérioré. La capacité fonctionnelle de la majorité des patients ($n = 65$) était bonne (score de 0 ou 1). La majorité des patients avaient une tumeur non résécable ($n = 70$). Neuf patients du groupe affecté à la chimioradiothérapie et cinq du groupe affecté à la radiothérapie ont interrompu prématurément leur traitement en raison de complications ou parce que leur état clinique s'était détérioré. Les groupes de patients semblent équivalents en ce qui a trait à l'âge, au sexe, à la position tumorale et à la capacité fonctionnelle, mais il n'y a pas eu de comparaison statistique. Par ailleurs, les stades tumoraux ne sont pas décrits.

Andersen et ses collaborateurs [1984] ont réparti 278 patients en trois strates :

A (133 patients potentiellement opérables, tumeur de stade T1-2 N0 M0 située sous la cinquième vertèbre thoracique, sans autres contre-indications chirurgicales);

B (88 patients inopérables ayant une tumeur de stade T1-2 N0 M0, située au-dessus de la bordure inférieure de la cinquième vertèbre thoracique; chirurgie contre-indiquée pour d'autres raisons); et C (57 patients ayant une tumeur de stade T3 ou M1). Dans

chaque strate, les patients ont été repartis aléatoirement dans deux groupes recevant un traitement différent. Seules les données sur les 82 patients évaluable de la strate B, traités par chimioradiothérapie ou par radiothérapie, ont été retenues pour notre analyse. Six patients ont été exclus pour cause d'informations insuffisantes ou erronées sur la tumeur ou d'absence de suivi. Les groupes sont dits équivalents, bien qu'aucun test statistique ne soit fourni. En tout, 15 patients n'ont pas terminé le traitement prévu (10 des 40 patients traités par chimioradiothérapie et 5 des 42 patients traités par radiothérapie). Les motifs d'interruption du traitement étaient notamment le décès, la progression de la maladie, l'apparition de récidives ou d'effets indésirables, la douleur ou le refus de continuer le traitement.

L'étude d'Araujo et ses collègues [1991] a été réalisée sur un petit échantillon (59 patients). Les groupes de patients comparés sont dits équivalents, mais aucun test statistique n'est présenté. Aucun patient n'a été exclu. Tous les patients présentaient une tumeur de stade II, mais il n'y a pas de détails sur les stades T et N.

Les groupes de patients de l'étude de Slabber et ses collègues [1998] sont équivalents (sur le plan statistique), sauf pour le sexe, car les femmes étaient plus nombreuses dans le groupe affecté à la radiothérapie (36 %) que dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie (15 %) ($p = 0,02$). Soixante-quatre pour cent des patients du groupe affecté à la radiothérapie et 74 % du groupe affecté à la chimioradiothérapie ont terminé le traitement comme prévu. Cinq patients du groupe affecté à la radiothérapie et un du groupe affecté à la chimioradiothérapie ont été perdus de vue.

Cooper et ses collaborateurs [1999] (étude RTOG 85-01) ont prématurément interrompu la randomisation lorsque l'analyse intermédiaire a montré une augmentation significative de la survie chez les patients traités par chimioradiothérapie. Par conséquent, 73 patients additionnels non randomisés ont été inclus dans l'étude et soumis uniquement à la chimioradiothérapie. Toutefois, les résultats de ces patients sont présentés séparément. Les groupes de patients randomisés sont déclarés équivalents (sur le plan statistique), mais ni leurs caractéristiques ni la valeur des tests statistiques ne sont indiquées. Dans le groupe affecté à la radiothérapie, 58 patients sur 62 ont terminé le traitement, comparativement à 36 sur 61 dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie. Aucun perdu de vue n'a été signalé dans le groupe affecté à la radiothérapie, les 62 patients ont

terminé l'essai. Dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie, deux patients ont été perdus de vue, et 59 ont terminé l'essai.

Dans l'étude de Gao et ses collaborateurs [2002], les groupes de patients sont équivalents quant au sexe, à l'âge, à la longueur et à la position de la tumeur ($p > 0,05$). Toutefois, les stades tumoraux ne sont pas décrits. La radiothérapie a été administrée dans les deux groupes selon un protocole divisé en deux étapes, soit une radiothérapie classique suivie d'une séquence de radiothérapie en hyperfractionnement accéléré retardé. Tous les patients ont reçu le protocole thérapeutique prévu, à l'exception de trois patients du groupe traité par chimioradiothérapie en raison d'une toxicité gastro-intestinale grave.

Zhao et ses collaborateurs [2005] ont comparé deux groupes équivalents (sur le plan statistique). La capacité fonctionnelle de la majorité des patients ($n = 106$) était bonne (scores entre 80 et 100)²². Tous les patients de cette étude ont été suivis pendant six ans.

Chimioradiothérapie séquentielle

Roussel et ses collègues [1989] ont comparé des groupes de patients évaluable (20 patients exclus) et les ont considérés comme équivalents, mais le stade tumoral TNM n'est pas décrit. Une dérogation majeure au protocole dans le groupe affecté à la radiothérapie a entraîné l'exclusion de trois patients. C'est la seule étude qui ait utilisé le méthotrexate dans le protocole de chimiothérapie.

Hishikawa et ses collaborateurs [1991] ont randomisé deux groupes de patients ayant reçu soit une chimiothérapie associée à une radiothérapie ($n = 29$) ou une radiothérapie seule ($n = 33$). Dans les deux groupes, les patients pouvaient recevoir une radiothérapie externe plus une brachythérapie intraluminale ou une radiothérapie externe seule. Les groupes de patients sont équivalents (aucune différence significative, mais la valeur du test statistique n'est pas fournie). La chimiothérapie utilisée dans cette étude était le futrafur, un dérivé du 5-fluorouracil.

Dans l'étude d'Hatlevoll et ses collaborateurs [1992], les groupes de patients sont décrits et semblent équivalents, mais aucun test statistique n'est fourni. Dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie ($n = 49$), trois patients ont été perdus de vue (sur 46 patients évaluable) et 18 n'ont pas terminé le traitement (réaction indésirable à la chimiothérapie, refus de la chimiothérapie, progression de la maladie ou mauvais état général). Huit patients du groupe affecté à la radiothérapie ($n = 51$) n'ont pas terminé le traitement. Les auteurs n'ont pas obtenu d'informations sur le traitement de six autres patients.

Dans l'ECR de Wobbes et ses collaborateurs [2001], les groupes de patients sont considérés comme équivalents quant à l'âge, au sexe, à la capacité fonctionnelle et à la perte de poids (aucun test statistique mentionné). Le stade clinique T3 était plus fréquent dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie, alors que les tumeurs de stade T1 se retrouvaient davantage dans le groupe affecté à la radiothérapie. Bien que cette étude soit l'une des plus récentes, la classification TNM de l'UICC de 1979 a été utilisée.

4.4.1.3 Méta-analyses

Deux méta-analyses ont comparé la chimioradiothérapie seule avec la radiothérapie seule. À quelques exceptions près, elles ont inclus les mêmes ECR. La méta-analyse de Wong et Malthaner [2006] incluait 19 ECR, en majorité de faible qualité

22. Score 100 : état général normal; pas de symptômes ni de signes de maladie. Score 90 : activité normale; signes ou symptômes mineurs de la maladie. Score 80 : activité normale avec difficulté, signes ou symptômes de la maladie [Karnofsky et Burchenal, 1949].

méthodologique. La méthodologie décrite correspond aux exigences de qualité d'une revue Cochrane. Toutefois, l'étude de Gao et ses collaborateurs [2002], qui utilisait une chimioradiothérapie concomitante, a été classée dans un tableau regroupant les études utilisant une chimioradiothérapie séquentielle. De plus, certains résultats ont été calculés sur le nombre de patients évaluable et non sur le nombre total de patients.

Dans le cadre du *Program in Evidence-based Care* (PEBC) d'Action Cancer Ontario, un guide de pratique clinique a été élaboré par le même auteur principal [Wong *et al.*, 2005] à partir d'une méta-analyse de bonne qualité incluant 12 ECR (1 127 patients). De cette dernière méta-analyse, nous avons retenu l'évaluation du risque relatif de mortalité globale à un an.

À cause des irrégularités notées et de la publication d'une nouvelle étude, nous avons réalisé notre propre méta-analyse pour tous les autres indicateurs de résultat.

4.4.2 Survie

La survie globale était le principal indicateur d'efficacité thérapeutique dans la majorité des études. Les taux de survie globale obtenus avec la chimioradiothérapie concomitante et séquentielle sont présentés selon les pourcentages de survie globale à un, deux, trois quatre et cinq ans, tels qu'ils sont consignés dans les études originales (tableaux 34 et 35). L'absence du nombre d'événements (survie ou décès) dans certaines études ne permet pas de réaliser une analyse combinée des données sur la survie.

Sept ECR fournissent des taux de survie globale selon des intervalles de temps variant entre un et cinq ans (tableau 34). Les taux de survie globale relevés sont similaires dans les deux groupes de traitement, sauf pour l'étude de Cooper et ses collaborateurs [1999], qui montre un taux de survie globale significativement meilleur ($p < 0,001$) chez les patients traités par chimioradiothérapie concomitante.

TABEAU 34

Survie globale dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante versus par radiothérapie						
ÉTUDES	Survie globale (%)					
	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	Valeur de p
Earle <i>et al.</i> , 1980	22* vs 32*	8* vs 11*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Andersen <i>et al.</i> , 1984	n.d.	12,5 vs 11,9	n.d.	n.d.	n.d.	0,80
Araujo <i>et al.</i> , 1991	64 vs 55	38 vs 22	22* vs 11*	16 vs 6	16 vs 6	0,16
Cooper <i>et al.</i> , 1999	52 vs 34	36 vs 10	30 vs 0	30 vs 0	26 vs 0	< 0,001
Slabber <i>et al.</i> , 2001	17* vs 17*	5* vs 5*	5* vs 5*	n.d.	n.d.	n.s. [†]
Gao <i>et al.</i> , 2002	80,7 vs 73,2	63* vs 52*	40 vs 34,2	40* vs 34*	n.d.	0,397
Zhao <i>et al.</i> , 2005	77 vs 67	59* vs 52*	44 vs 39	44* vs 30*	40 vs 28	0,310

Abréviations : n.d. : donnée non disponible; n.s. : valeur non significative; vs : versus.

* Valeur estimée directement à partir de la courbe de survie.

† Valeur de p non indiquée.

Quatre ECR fournissent les taux de survie globale des patients qui ont reçu une chimioradiothérapie séquentielle et de ceux qui ont été traités par radiothérapie selon des intervalles de temps variant de un à cinq ans (tableau 35). Les taux de survie globale relevés sont similaires dans les deux groupes.

TABLEAU 35

Survie globale dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle <i>versus</i> par radiothérapie						
ÉTUDES	SURVIE GLOBALE (%)					VALEUR DE <i>p</i>
	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	
Roussel <i>et al.</i> , 1989	31 vs 35	14* vs 14*	12 vs 6	10* vs 3*	7* vs 3*	0,814
Hishikawa <i>et al.</i> , 1991	60* vs 54*	34 vs 34	n.d.	n.d.	n.d.	n.s. [†]
Hatlevoll <i>et al.</i> , 1992	18 vs 29	6* vs 11*	0 vs 6	0* vs 6*	n.d.	0,1895
Wobbles <i>et al.</i> , 2001	45 vs 29	20 vs 15	9* vs 13*	9* vs 11*	n.d.	0,173

Abréviations : n.d. : donnée non disponible; n.s. : valeur non significative; vs : *versus*.

* Valeur estimée à partir de la courbe de survie.

† Valeur de *p* non indiquée.

Les tableaux 36 et 37 montrent les taux de mortalité globale à un an présentés dans la méta-analyse de Wong et ses collaborateurs [2005] pour les ECR utilisant une chimioradiothérapie concomitante et une chimioradiothérapie séquentielle. La mesure d'effet utilisée pour évaluer le risque de mortalité est le rapport de cotes. Un rapport de cotes inférieur à 1 indique une réduction de la mortalité chez les patients traités par chimioradiothérapie, alors qu'un rapport de cotes supérieur à 1 l'attribue plutôt à la radiothérapie. Dans le cas présent, le rapport de cotes et le risque relatif donnent des estimations presque identiques.

TABLEAU 36

Mortalité globale à un an dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie (méta-analyse de Wong et ses collaborateurs [2005])			
ÉTUDES	GROUPE CRT n/N	GROUPE RT n/N	RC (IC à 95 %)
Earle <i>et al.</i> , 1980	36/47	30/44	1,53 (de 0,60 à 3,86)
Zhang, 1984*	19/48	30/51	0,46 (de 0,21 à 1,02)
Araujo <i>et al.</i> , 1991	10/28	14/31	0,67 (de 0,24 à 1,92)
Roussel <i>et al.</i> , 1994 [†]	58/110	77/111	0,49 (de 0,28 à 0,85)
Kaneta <i>et al.</i> , 1997 [‡]	7/12	9/12	0,47 (de 0,08 à 2,66)
Slabber <i>et al.</i> , 1998	29/34	31/36	0,94 (de 0,25 à 3,57)
Cooper <i>et al.</i> , 1999	29 [§] /61	41/62	0,46 (de 0,22 à 0,96) [§]
Total	188/340	232/347	0,59 (de 0,43 à 0,81)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de décès; N : nombre de patients; RC : rapport de cotes; RT : radiothérapie.

* ECR publié en chinois, non révisé dans le présent rapport.

† ECR publié sous forme de résumé, non révisé dans le présent rapport.

‡ ECR publié en japonais, non révisé dans le présent rapport.

§ Le nombre de décès à un an a été corrigé : 29 au lieu du 32 indiqué dans la méta-analyse de Wong et ses collaborateurs [2005], ce qui modifie le rapport de cotes de l'étude et des données combinées.

|| Test d'hétérogénéité : *p* = 0,44.

La combinaison des sept ECR (687 patients) indique une différence significative en faveur de la chimioradiothérapie concomitante, avec une réduction significative de 41 % du risque de mortalité globale à un an ($p = 0,001$). On note l'absence d'hétérogénéité entre les études ($p = 0,44$). Deux études ont fait état d'une diminution significative du risque de mortalité globale à un an en faveur de la chimioradiothérapie [Cooper *et al.*, 1999; Roussel *et al.*, 1994]. Toutefois, celle de Roussel, disponible sous forme de résumé seulement, n'a jamais été publiée.

TABEAU 37

Mortalité globale à un an dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle versus par radiothérapie (méta-analyse de Wong et ses collaborateurs [2005])			
ÉTUDES	GROUPE CRT n/N	GROUPE RT n/N	RC (IC à 95 %)
Roussel <i>et al.</i> , 1989*	58/84	60/86	0,97 (de 0,50 à 1,86)
Hishikawa <i>et al.</i> , 1991	10/24	12/25	0,77 (de 0,25 à 2,39)
Zhou, 1991*	8/32	18/32	0,26 (de 0,09 à 0,75)
Hatlevoll <i>et al.</i> , 1992	38/46†	36/51	1,98 (de 0,75 à 5,23)
Lu <i>et al.</i> , 1995‡	11/30	19/30	0,34 (de 0,12 à 0,96)
Total§	125/216	145/224	0,69 (de 0,35 à 1,38)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de décès; N : nombre total de patients par groupe de traitement; RC : rapport de cotes; RT : radiothérapie.

* ECR publié sous forme de résumé, non révisé dans le présent rapport.

† Patients évaluable.

‡ ECR publié en chinois, non révisé dans le présent rapport.

§ Test d'hétérogénéité : $p = 0,033$.

Deux études publiées en chinois indiquent que la chimioradiothérapie séquentielle réduit significativement le risque de mortalité globale à un an de 74 % [Zhou, 1991] et de 66 % [Lu *et al.*, 1995]. La combinaison des cinq ECR (440 patients) ne montre pas de différence significative ($p = 0,3$) entre les deux groupes de traitement. Les résultats ont été combinés malgré l'hétérogénéité des études ($p = 0,033$).

4.4.2.1 Survie sans récurrence

Chimioradiothérapie concomitante

Deux études ont fourni des résultats sur la survie sans récurrence après une chimioradiothérapie concomitante [Gao *et al.*, 2002; Cooper *et al.*, 1999]. La façon dont les données de l'étude de Cooper et ses collaborateurs [1999] sont présentées en rend l'interprétation impossible. Toutefois, une publication précédente de la même étude [Al-Sarraf *et al.*, 1997] fait état d'un taux de survie sans récurrence de 36 % dans le groupe traité par chimioradiothérapie et de 11 % dans le groupe traité par radiothérapie. D'après nos calculs, la différence est significative (RC : 5,01; IC à 95 % : de 2,04 à 12,33; $p = 0,0004$). Gao et ses collègues [2002] ne relèvent pas de différence significative ($p = 0,24$) entre les deux groupes de traitement (taux de survie non indiqués).

Chimioradiothérapie séquentielle

Une seule étude a fourni des résultats sur la survie sans récurrence après une chimioradiothérapie séquentielle [Wobbles *et al.*, 2001]. Ses résultats indiquent une probabilité de survie sans récurrence à un et à deux ans de 31 % (IC à 95 % : de 22 à

40 %) et de 13 % (IC à 95 % : de 6 à 19 %) respectivement chez les patients traités par chimioradiothérapie séquentielle, comparativement à 16 % (IC à 95 % : de 9 à 23 %) et à 9 % (IC à 95 % : de 4 à 14 %) respectivement chez les patients traités par radiothérapie. À quatre ans, les taux avaient diminué à 5 % dans le groupe traité par chimioradiothérapie, et à 6 % dans le groupe traité par radiothérapie, avec un quotient de risque instantané de 0,78 (IC à 95 % : de 0,59 à 1,02). La différence entre les deux groupes est à la limite du seuil de signification statistique ($p = 0,067$).

4.4.3 Résultats secondaires

Le risque relatif est la mesure utilisée pour évaluer l'effet de la chimioradiothérapie concomitante sur les récurrences tumorales, la toxicité thérapeutique et les décès dus à la toxicité. L'avantage de la chimioradiothérapie se traduit par un risque relatif inférieur à 1.

4.4.3.1 Récurrences tumorales

Les résultats des études sur l'effet de la chimioradiothérapie concomitante et séquentielle sur les récurrences tumorales locorégionales et à distance comparativement à la radiothérapie sont présentés aux tableaux 38 à 41. Les graphiques des méta-analyses sont présentés à l'annexe F (figures F-7 à F-10).

L'analyse combinée de trois ECR (293 patients) montre que la chimioradiothérapie concomitante réduit de 33 % le risque de récurrences tumorales locorégionales; cette réduction est significative ($p = 0,02$) (tableau 38).

TABEAU 38

Récurrences tumorales locorégionales dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie			
ÉTUDES	GROUPE CRT n/N	GROUPE RT n/N	RR (IC à 95 %)
Araujo <i>et al.</i> , 1991	13*/28	23*/31	0,63 (de 0,40 à 0,98)
Cooper <i>et al.</i> , 1999	8/61	10/62	0,81 (de 0,34 à 1,92)
Zhao <i>et al.</i> , 2005	13†/54	20†/57	0,69 (de 0,38 à 1,24)
Total‡	34/143	53/150	0,67 (de 0,48 à 0,93)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients ayant des récurrences locorégionales; N : nombre de patients; RR : risque relatif; RT : radiothérapie.

* Récurrences locales.

† Les valeurs sont tirées du tableau 3 et ne correspondent pas à celles du texte de la section sur les résultats.

‡ Test d'hétérogénéité : $p = 0,86$.

TABEAU 39

Récurrences tumorales locales dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle <i>versus</i> par radiothérapie			
ÉTUDES	GROUPE CRT n/N	GROUPE RT n/N	RR (IC à 95 %)
Roussel <i>et al.</i> , 1989	35/84	28/86	1,28 (de 0,86 à 1,90)
Hatlevoll <i>et al.</i> , 1992	20/49	20/51	1,04 (de 0,64 à 1,68)
Wobbles <i>et al.</i> , 2001	67/110	76/111	0,89 (de 0,73 à 1,08)
Total*	122/243	124/248	1,02 (de 0,80 à 1,30)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients ayant des récurrences locorégionales; N : nombre de patients; RR : risque relatif; RT : radiothérapie.

* Test d'hétérogénéité : $p = 0,23$.

Les données combinées des trois ECR (491 patients) qui ont utilisé la chimioradiothérapie séquentielle indiquent que le risque de récurrences locales est similaire ($p = 0,98$) dans les deux groupes de traitement.

Il n'y a pas de différence dans le risque de récurrences à distance entre les patients traités par chimioradiothérapie concomitante ($p = 0,31$) ou séquentielle ($p = 0,65$) et ceux traités par radiothérapie (tableaux 40 et 41).

TABLEAU 40

Récidives tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie			
ÉTUDES	GROUPE CRT n/N	GROUPE RT n/N	RR (IC à 95 %)
Araujo <i>et al.</i> , 1991	5/28	4/31	1,38 (de 0,41 à 4,65)
Cooper <i>et al.</i> , 1999	5/61	9/62	0,56 (de 0,20 à 1,59)
Zhao <i>et al.</i> , 2005	12*/54	17*/57	0,75 (de 0,39 à 1,41)
Total†	22/143	30/150	0,78 (de 0,47 à 1,27)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients ayant des récurrences à distance; N : nombre de patients; RR : risque relatif; RT : radiothérapie.

* Les valeurs sont tirées du tableau 3 et ne correspondent pas à celles du texte de la section sur les résultats.

† Test d'hétérogénéité : $p = 0,53$.

TABLEAU 41

Récidives tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle <i>versus</i> par radiothérapie			
ÉTUDES	GROUPE CRT n/N	GROUPE RT n/N	RR (IC à 95 %)
Roussel <i>et al.</i> , 1989	12/84	13/86	0,95 (de 0,46 à 1,95)
Hatlevoll <i>et al.</i> , 1992	3/49	5/51	0,62 (de 0,16 à 2,47)
Total*	15/130	18/137	0,88 (de 0,46 à 1,66)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de patients ayant des récurrences à distance; N : nombre de patients; RR : risque relatif; RT : radiothérapie.

* Test d'hétérogénéité : $p = 0,60$.

4.4.3.2 Effets indésirables

Les effets indésirables regroupent tous les types de toxicité apparaissant pendant l'intervention thérapeutique. Les critères de toxicité thérapeutique de l'ECOG²³ ou du RTOG²⁴ ont été le plus souvent utilisés. Les toxicités de grade 1 à 2 n'ont pas été suffisamment décrites dans les études. Une description essentiellement narrative des signes de toxicité observés est présentée dans les études qui ont comparé la chimioradiothérapie séquentielle avec la radiothérapie.

23. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Common toxicity criteria [site Web]. Disponible à : <http://www.ecog.org/general/ctc.pdf>.

24. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Cooperative group common toxicity criteria [site Web]. Disponible à : <http://www.rtog.org/members/toxicity/tox.html>.

Chimioradiothérapie concomitante

Les tableaux suivants présentent les résultats relatifs à la toxicité de grade 3-4 aiguë (tableau 42) ou tardive (tableau 43) ainsi que les décès dus à la chimioradiothérapie concomitante (tableau 44). Les graphiques des méta-analyses sont présentés à l'annexe F (figures F-11 à F-13).

TABLEAU 42

Toxicité aiguë (grade 3-4) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante versus par radiothérapie			
ÉTUDES	GROUPE CRT n/N	GROUPE RT n/N	RR (IC à 95 %)
Earle <i>et al.</i> , 1980	4/47	3/44	1,25 (de 0,30 à 5,27)
Slabber <i>et al.</i> , 1998	5/34	1/36	5,29 (de 0,65 à 43,03)
Gao <i>et al.</i> , 2002	7/41	2/40	3,41 (de 0,75 à 15,46)
Zhao <i>et al.</i> , 2005	24/54	14/57	1,81 (de 1,05 à 3,12)
Total*	40/176	20/177	1,95 (de 1,22 à 3,12)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de cas de toxicité aiguë; N : nombre de patients; RR : risque relatif; RT : radiothérapie.

* Test d'hétérogénéité : $p = 0,60$.

La combinaison des données des quatre ECR (353 patients) indique que le risque de toxicité aiguë (grade 3-4) est presque deux fois plus élevé lorsque les patients sont traités par chimioradiothérapie concomitante ($p = 0,005$).

TABLEAU 43

Toxicité tardive (grade 3-4) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante versus par radiothérapie			
ÉTUDES	GROUPE CRT n/N	GROUPE RT n/N	RR (IC à 95 %)
Earle <i>et al.</i> , 1980	3/47	3/44	0,94 (de 0,20 à 4,40)
Araujo <i>et al.</i> , 1991	26/28	25/31	1,15 (de 0,94 à 1,41)
Cooper <i>et al.</i> , 1999	15/61	14/62	1,09 (de 0,58 à 2,06)
Zhao <i>et al.</i> , 2005	9/54	15/57	0,63 (de 0,30 à 1,32)
Total*	53/190	57/194	1,04 (de 0,78 à 1,40)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de cas de toxicité tardive; N : nombre de patients; RR : risque relatif; RT : radiothérapie.

* Test d'hétérogénéité : $p = 0,29$.

Par ailleurs, selon les résultats obtenus en combinant les données des quatre ECR (384 patients), le risque de toxicité (grade 3-4) tardive est similaire ($p = 0,77$) chez les patients traités par chimioradiothérapie concomitante et ceux traités par radiothérapie. Aucune des études n'a montré individuellement de différence significative entre les groupes de traitement.

TABLEAU 44

Décès dus à la toxicité (grade 5) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante <i>versus</i> par radiothérapie			
ÉTUDES	GROUPE CRT n/N	GROUPE RT n/N	RR (IC à 95 %)
Araujo <i>et al.</i> , 1991	0/28	1/31	0,37 (de 0,02 à 8,68)
Slabber <i>et al.</i> , 1998	2/34	2/36	1,06 (de 0,16 à 7,10)
Cooper <i>et al.</i> , 1999	0/61	0/62	Impossible à estimer
Zhao <i>et al.</i> , 2005	2/54	2/57	1,06 (de 0,15 à 7,23)
Total*	4/177	5/186	0,90 (de 0,26 à 3,11)

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de décès dus à la toxicité; N : nombre de patients; RR : risque relatif; RT : radiothérapie.

* Test d'hétérogénéité : $p = 0,83$.

L'analyse combinée des quatre ECR (363 patients) ne montre pas non plus de différence significative ($p = 0,87$) entre la chimioradiothérapie concomitante et la radiothérapie dans le risque de décès dus à la toxicité.

Chimioradiothérapie séquentielle

Quatre ECR ayant utilisé une chimioradiothérapie séquentielle ont traité de la toxicité aiguë [Wobbles *et al.*, 2001; Hatlevoll *et al.*, 1992; Hishikawa *et al.*, 1991; Roussel *et al.*, 1989]. Un ECR a utilisé le système des grades de toxicité de l'OMS et signale des cas de toxicité de grade 3 et 4 de type hématologique dans le groupe traité par chimioradiothérapie (6 %) et dans le groupe traité par radiothérapie (1 %), ainsi que des cas de toxicité rénale (3 %), d'œsophagite (3 %), de nausées et de vomissements (12 %), de complications auditives (1 %) et d'anorexie (2 %) dans le groupe traité par chimioradiothérapie [Wobbles *et al.*, 2001].

Roussel et ses collègues [1989] ont relevé 23 cas de toxicité hématologique légère due au méthotrexate et six cas de pancytopenie grave chez les 76 patients évaluable. Parmi ces six cas, un patient est décédé, un autre a dû arrêter la chimiothérapie et un autre n'a pu terminer la radiothérapie. Quatorze cas de réactions cutanées, de mucosite et d'œsophagite ont été signalés dans cette étude, dont cinq graves et deux interruptions de la chimiothérapie. Une réaction hépatique grave a forcé l'arrêt de la chimiothérapie mais n'a pas empêché l'administration de la radiothérapie. Parmi les autres effets toxiques des traitements, on a relevé cinq cas d'œsophagite dans le groupe traité par chimioradiothérapie et quatre cas dans le groupe traité par radiothérapie, une détérioration de l'état général pendant la radiothérapie dans le groupe traité par chimioradiothérapie (trois cas graves et un forçant l'arrêt du traitement) et dans le groupe traité par radiothérapie (cinq cas graves forçant l'arrêt du traitement). Des cas de fistules œsophagotrachéales ont été relevés dans les groupes traités par chimioradiothérapie (un cas) et par radiothérapie (trois cas). Cette étude est la seule qui ait signalé un cas de toxicité tardive 10 mois après la radiothérapie (décès dû à une myélopathie).

L'étude d'Hishikawa et ses collaborateurs [1991] ne signale pas de toxicité (hématologique) due à la chimiothérapie. Les auteurs qualifient les lésions œsophagiennes observées dans le groupe traité par radiothérapie de lésions minimales.

L'étude d'Hatlevoll et ses collaborateurs [1992] fait état d'une réaction indésirable à la chimioradiothérapie (sans précision), de cinq décès dus à des hémorragies (quatre dans le groupe traité par chimioradiothérapie et un dans le groupe traité par radiothérapie) et de trois cas de fistules (sans précision) dans le groupe traité par chimioradiothérapie.

4.4.3.3 Qualité de vie

Quatre ECR ont évalué cliniquement l'importance de la dysphagie [Hatlevoll *et al.*, 1992; Roussel *et al.*, 1989; Andersen *et al.*, 1984; Earle *et al.*, 1980].

Chimioradiothérapie concomitante

Un soulagement de la dysphagie a été relevé par Earle et ses collaborateurs [1980] dans le groupe traité par chimioradiothérapie (35 %) et dans le groupe traité par radiothérapie (49 %).

Andersen et ses collaborateurs [1984] font état d'un soulagement de la dysphagie de 55 % et de 63 % chez les patients des groupes traités par radiothérapie et chimioradiothérapie, respectivement.

Roussel et ses collaborateurs [1989] ont relevé une amélioration du mode d'alimentation (indicateur de l'intensité de la dysphagie) ou sa stabilité dans 70 % des cas, sans différence entre les deux groupes. Ils disent que le soulagement de la dysphagie était similaire dans les deux groupes, mais nous avons noté l'absence de données descriptives sur les stades de dysphagie et le manque de précisions sur les résultats, ce qui ne permet pas de les interpréter.

Chimioradiothérapie séquentielle

Hatlevoll et ses collaborateurs [1992] font état d'une amélioration de la fonction d'ingestion dans les deux groupes. À trois mois, le nombre de patients sans dysphagie est passé de 0 à 23 % après la chimioradiothérapie, et de 6 à 38 % après la radiothérapie. La proportion de patients présentant une dysphagie modérée a diminué, alors que celle des patients présentant une dysphagie grave ou une obstruction n'a pas changé. Neuf mois après le traitement, 12 patients du groupe traité par radiothérapie n'avaient pas de dysphagie ou souffraient d'une dysphagie modérée. Des neuf patients du groupe traité par chimioradiothérapie, quatre n'avaient pas de dysphagie ou avaient une dysphagie modérée, et cinq présentaient une dysphagie grave ou une obstruction.

4.4.4 Résumé

Les résultats de certaines études publiées en chinois, en japonais ou sous forme de résumé n'ayant pu être analysés, l'exhaustivité des conclusions s'en trouve limitée. La plupart des études analysées sont de faible qualité méthodologique (score 2 de Jadad) et avaient des échantillons de moins de 100 patients dans chaque groupe.

Survie

La combinaison de données réalisée par Wong et ses collaborateurs [2005] indique un effet favorable de la chimioradiothérapie concomitante, avec une réduction significative de 41 % du risque de mortalité globale sur une période de suivi de un an ($p = 0,001$) par rapport à la radiothérapie.

Toutes les études²⁵ présentent des taux de mortalité globale similaires dans les deux groupes de traitement, sauf celles de Cooper et ses collaborateurs [1999] et de Roussel et ses collègues [1994], qui relèvent un taux de mortalité globale significativement moindre avec la chimioradiothérapie concomitante qu'avec la radiothérapie.

Une seule étude fait état d'une amélioration des taux de survie sans récurrence avec la chimioradiothérapie concomitante.

Récurrences tumorales

La chimioradiothérapie concomitante diminue le risque de récurrences locorégionales. Les données disponibles ne démontrent pas la supériorité de la chimioradiothérapie concomitante sur la radiothérapie pour la prévention des récurrences à distance. Il n'y a aucune preuve que l'approche séquentielle procure un bénéfice clinique.

Effets indésirables

La chimioradiothérapie concomitante augmente la toxicité aiguë (grade 3-4), mais pas la toxicité tardive ni la mortalité due au traitement.

Qualité de vie

Les deux types de traitements apportent un soulagement de la dysphagie, mais il n'y a pas de différence significative entre les groupes traités par chimioradiothérapie et par radiothérapie.

4.5 Chimioradiothérapie seule comparée avec la chimioradiothérapie néoadjuvante

Un ECR multicentrique a comparé la survie globale après chimioradiothérapie seule ou chimioradiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un cancer (surtout épidermoïde) de l'œsophage thoracique localement avancé et opérable (T3, N0-1, M0) qui avaient répondu à une chimioradiothérapie initiale [Bedenne *et al.*, 2007]. Une autre publication du même ECR portait sur l'évaluation de la qualité de vie après une chimioradiothérapie avec et sans chirurgie chez des patients qui avaient répondu à la chimioradiothérapie [Bonnetain *et al.*, 2006]. La description de ces études de qualité moyenne est présentée au tableau D-11 (annexe D).

Les patients admissibles (n = 444) recevaient avant la randomisation deux cycles de cisplatine et de 5-fluorouracil associés à une radiothérapie administrée soit en *split course* (30 Gy), soit selon la méthode classique ou continue (46 Gy), au choix de l'investigateur.

Avant la randomisation, une évaluation de la réponse à la chimioradiothérapie a entraîné l'exclusion de 185 patients. Les motifs d'exclusion étaient l'absence de réponse à la chimioradiothérapie ou de soulagement de la dysphagie (115 patients), des contre-indications à la chimioradiothérapie (32 cas de toxicité de grade 3-4) ou à la chirurgie (10 patients), le refus du patient (14 patients), le décès (8 patients) ou l'absence de traitement en phase de prérandomisation (6 patients). Seuls les patients qui avaient eu une réponse clinique à la chimioradiothérapie (259 patients) ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un recevant un traitement chirurgical

25. La majorité des patients de ces études présentaient un carcinome épidermoïde.

avec chimioradiothérapie néoadjuvante (129 patients), l'autre poursuivant la chimioradiothérapie seule (130 patients) avec trois cycles additionnels de chimiothérapie et une dose de 15 Gy en une semaine pour le groupe traité par radiothérapie en *split course*, ou de 20 Gy en deux semaines pour le groupe traité par radiothérapie classique.

La réponse clinique complète était définie par l'absence de dysphagie et de tumeur visible à l'œsophagogramme (opacification barytée). La réponse partielle correspondait à une diminution de plus de 30 % de la longueur de la tumeur objectivée à l'œsophagogramme. Dans les deux groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante et par chimioradiothérapie seule, les réponses cliniques complètes (13 *versus* 14, respectivement) et partielles (106 dans chacun des groupes) à la chimioradiothérapie avant la randomisation étaient similaires.

Les deux groupes de patients sont équivalents. Le stade et la position des tumeurs ne sont pas indiqués. Le carcinome épidermoïde était le type histologique prédominant dans les deux groupes. L'analyse des données a été faite selon l'intention de traiter. L'observance du traitement prévu a été plus importante dans le groupe traité par chimioradiothérapie seule. En effet, 97 % des patients ont reçu la chimioradiothérapie seule tel que prévu, et 85 % ont reçu la chimioradiothérapie suivie de la chirurgie ($p = 0,001$). La dysphagie a été évaluée selon les critères d'O'Rourke²⁶ pendant la période correspondant au début de l'étude, puis tous les trois et six mois pendant deux ans jusqu'au décès, et les interventions réalisées pour soulager ce symptôme ont été décrites [Bedenne *et al.*, 2007].

Bonnetain et ses collègues [2006] ont évalué la qualité de vie à l'aide de l'indice de Spitzer²⁷ avant puis à la fin de la chimioradiothérapie dans le groupe traité par chimioradiothérapie seule et lors du premier suivi postopératoire dans le groupe qui a reçu la chimioradiothérapie néoadjuvante. L'évaluation s'est poursuivie tous les trois mois pendant une période de deux ans dans les deux groupes.

4.5.1 Survie

La survie médiane des patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante est de 17,7 mois, et celle des patients traités par chimioradiothérapie seule est de 19,3 mois [Bedenne *et al.*, 2007]. La survie à deux ans analysée selon l'intention de traiter est de 33,6 % $\pm$ 4,5 % dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante, et de 39,8 % $\pm$ 4,5 % dans le groupe traité par chimioradiothérapie seule (QRI : 0,90; $p = 0,44$). La différence de survie entre les deux groupes (- 6,2 %; IC à 95 % : de -18 à 5,7) n'atteint pas 10 %, seuil à partir duquel les deux traitements auraient été considérés comme ayant une différence d'effet sur la survie. La courbe de survie globale est similaire dans les deux groupes (QRI ajusté : 0,88; $p = 0,44$).

26. Score 1 : asymptomatique. Score 2 : mange des aliments solides avec une certaine dysphagie. Score 3 : mange des aliments en purée ou de consistance liquide. Score 4 : boit du liquide seulement. Score 5 : pas d'ingestion d'aucun aliment.

27. L'indice de Spitzer est un outil validé et adapté aux conditions sociologiques françaises qui mesure la qualité de vie longitudinale spécifique des patients atteints de cancer. Un score de 0 (le plus mauvais) à 10 (le meilleur) est calculé selon les réponses à un questionnaire évaluant cinq items : les secteurs d'activité, la vie quotidienne, les perceptions de la santé, l'appui social et le comportement.

4.5.2 Résultats secondaires

Récidives tumorales

Le taux de récidives locorégionales était plus élevé dans le groupe traité par chimioradiothérapie seule que dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante (QRI : 1,63; IC à 95 % : de 1,04 à 2,55; $p = 0,03$) [Bedenne *et al.*, 2007].

Effets indésirables

Après randomisation, 36 (25 %) des 142 patients qui ont effectivement reçu une chimioradiothérapie ont présenté des symptômes de toxicité de grade 3, et huit (6 %) des symptômes de toxicité de grade 4. Les taux de mortalité étaient plus élevés dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante que dans le groupe traité par chimioradiothérapie seule trois mois (9 *versus* 1 %; $p = 0,002$) et six mois (16 *versus* 6 %; $p = 0,015$) après le recrutement [Bedenne *et al.*, 2007].

Qualité de vie

Bonnetain et ses collaborateurs [2006] ont analysé la qualité de vie chez les mêmes patients inclus dans l'étude de Bedenne et ses collègues [2007]. Le score de qualité de vie de Spitzer mesuré avant l'administration de la chimioradiothérapie était de 8,44 (IC à 95 % : de 8,15 à 8,74) dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante, et de 8,70 (IC à 95 % : de 8,46 à 8,93) dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie seule. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p = 0,19$). Lors du premier suivi effectué après le traitement, l'indice de Spitzer était significativement plus bas dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante (7,52 [IC à 95 % : de 6,94 à 8,10]) que dans le groupe traité par chimioradiothérapie seule (8,45 [IC à 95 % : de 8,06 à 8,82]; $p < 0,01$). Par contre, la qualité de vie liée à la santé ne différait pas entre les deux groupes chez les survivants pendant les deux années de suivi ($p = 0,23$). Les auteurs concluent que, chez les patients qui répondent à la chimioradiothérapie, l'effet sur la qualité de vie de la chimioradiothérapie, associée ou non à la chirurgie, est similaire [Bonnetain *et al.*, 2006].

Les patients qui ont répondu à la chimioradiothérapie présentaient une dysphagie classée en majorité de score 1 ou 2, tant dans le groupe qui avait un traitement chirurgical (42 % ou 33 %) que dans celui qui recevait la chimioradiothérapie seule (46 % ou 35 %). Des interventions visant à pallier la dysphagie (dilatation ou prothèse) ont été requises plus fréquemment dans le groupe traité par chimioradiothérapie seule (46 %) que dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante (24 %) ($p < 0,001$). Après traitement, les scores de dysphagie étaient de 1 ou 2 chez 63 % des patients traités par chimioradiothérapie néoadjuvante et 46 % des patients traités par chimioradiothérapie seule ($p = 0,04$). Ces résultats incluent ceux des patients décédés dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante (67 %) et dans le groupe traité par chimioradiothérapie seule (87 %) [Bedenne *et al.*, 2007].

4.5.3 Résumé

Les conclusions qui suivent reposent sur les résultats d'un ECR de qualité moyenne, qui incluait une majorité de patients présentant un carcinome épidermoïde.

Survie

L'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante est équivalente à celle de la chimioradiothérapie seule sur le plan de la survie globale des patients atteints d'un

cancer de l'œsophage thoracique localement avancé jugé opérable qui ont répondu à la chimioradiothérapie.

Récidives tumorales

Le taux de récidives locorégionales était moins important dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante.

Effets indésirables

La mortalité due au traitement était plus élevée dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante.

Qualité de vie

La qualité de vie à long terme était similaire chez les patients traités avec la chimioradiothérapie seule ou avec la chimioradiothérapie néoadjuvante.

4.6 Comparaison de différentes modalités de radiothérapie dans un protocole de chimioradiothérapie

Dans cette section, nous aborderons les études qui ont comparé des doses et des fractionnements différents de radiothérapie dans un protocole de chimioradiothérapie seule pour traiter des patients présentant en majorité des carcinomes épidermoïdes. Une étude a comparé des doses de radiothérapie différentes [Minsky *et al.*, 2002], et la deuxième des modes de fractionnement différents [Crehange *et al.*, 2007]. La description des études est présentée aux tableaux D-12 et D-13 de l'annexe D.

Minsky et ses collègues [2002] ont comparé deux schémas de chimioradiothérapie concomitante seule pour le traitement du cancer de l'œsophage (stades T1 à T4, N0/1). Les patients ont été affectés à une chimiothérapie (5-fluorouracil et cisplatine) avec radiothérapie à dose élevée (64,8 Gy) (n = 109) ou à dose standard (50,4 Gy) (n = 109). Les chercheurs ont arrêté le recrutement prévu de 298 patients au moment de l'évaluation intermédiaire des résultats après avoir constaté que la probabilité d'une différence significative de survie en faveur du groupe traité par radiothérapie à dose élevée était $\leq 2,5$ %. Les groupes de patients étaient équivalents. Il s'agit d'une étude de qualité moyenne (score de Jadad de 3/5), la méthode de randomisation est décrite, et l'analyse a été faite selon le respect du protocole. En raison de l'augmentation de l'incidence des décès liés au traitement dans le groupe traité par radiothérapie à dose élevée (64,8 Gy), 67 % des patients de ce groupe ont subi la radiothérapie selon le protocole, comparativement à 83 % dans le groupe affecté à la radiothérapie à dose standard. Seulement 66 % des patients ont reçu le traitement de chimiothérapie selon le protocole prévu dans le premier groupe, et 69 % dans le deuxième groupe.

Plus récemment, Crehange et ses collaborateurs [2007] ont approfondi les travaux de Bonnetain et ses collègues [2006] et de Bedenne et ses collaborateurs [2007] afin de comparer les résultats de deux protocoles de radiothérapie (classique *versus split course*) accompagnée de chimiothérapie (5-fluorouracil et cisplatine). Cette étude de qualité moyenne (score de Jadad de 3/5) a inclus 446 patients évaluable présentant un cancer de l'œsophage résécable de stade T3 N0-1 M0, dont 285 traités par chimiothérapie et radiothérapie (*split course*) et 161 traités par chimiothérapie et radiothérapie (classique ou irradiation continue). Les patients qui ont eu une réponse clinique complète ou partielle après le premier cycle de chimioradiothérapie (n = 259) ont été randomisés dans deux groupes, l'un devant recevoir soit une chirurgie entre

50 et 60 jours après le début du traitement (n = 129), et l'autre devant continuer la chimioradiothérapie (n = 130). Les patients qui n'avaient pas eu de réponse clinique après le premier cycle de chimioradiothérapie (n = 187) ont eu une chirurgie ou ont continué la chimioradiothérapie. Les groupes de patients étaient équivalents, sauf pour l'âge et le type histologique (les patients étaient légèrement plus jeunes et il y avait plus d'adénocarcinomes dans le groupe affecté à la radiothérapie classique). Le stade et la position des tumeurs ne sont pas indiqués. Les résultats ont été analysés selon l'intention de traiter. Dans cette section, nous aborderons seulement les résultats des patients randomisés et affectés à la chimioradiothérapie avec radiothérapie en *split course* (n = 171) (deux séances de 15 Gy en une semaine, séparées par une période de deux semaines de repos, puis 15 Gy en une semaine après randomisation) ou à la radiothérapie classique (n = 88) (46 Gy en 4,5 semaines avant randomisation, et 20 Gy en deux semaines après randomisation). Les résultats sur la réponse thérapeutique (notamment histologique) dans le groupe traité par chirurgie regroupent ceux des patients randomisés et non randomisés. Ces résultats ne seront pas retenus.

4.6.1 Survie

Le tableau 45 présente les résultats relatifs à la survie globale et sans récurrence locale de ces deux études.

TABEAU 45

Survie globale et sans récurrence locale chez les patients traités par chimioradiothérapie avec différentes modalités de radiothérapie					
ÉTUDES	INDICATEUR	PROTOCOLE DE CRT	MESURE	RÉSULTATS	VALEUR DE <i>p</i>
Minsky <i>et al.</i> , 2002	Survie globale	64,8 Gy vs 50,4 Gy	% à 2 ans	31 vs 40 %	n.s.*
Crehan <i>et al.</i> , 2007	Survie sans récurrence locale	Classique vs en <i>split course</i>	% à 2 ans	72,7 vs 49,6 %	0,01
			QRI (IC à 95 %)	0,40 (de 0,19 à 0,82)	0,012

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; IC : intervalle de confiance; QRI : quotient de risque instantané; n.s. : valeur non significative; vs : *versus*.

* Valeur non indiquée.

Les résultats de l'étude de Minsky et ses collègues [2002] ne montrent pas de différence significative (valeur de *p* non indiquée) dans la survie globale à deux ans entre la chimioradiothérapie avec radiothérapie à dose standard (50,4 Gy) et à dose élevée (64,8 Gy). En raison des taux élevés de décès relevés dans le groupe ayant reçu une dose élevée, les auteurs ont entrepris une analyse de survie séparée en incluant seulement les patients qui ont reçu la dose de radiothérapie prévue (selon le respect du protocole), et la survie est restée similaire dans les deux groupes.

Dans l'étude de Crehan et ses collaborateurs [2007], la survie sans récurrence locale était significativement plus longue chez les patients qui avaient répondu à la chimioradiothérapie avec radiothérapie classique qu'avec une radiothérapie en *split course* (*p* = 0,012). Aucune différence significative n'a été relevée entre les groupes dans la survie globale (*p* = 0,79).

4.6.2 Résultats secondaires

4.6.2.1 Récidives tumorales

Dans l'étude de Minsky et ses collaborateurs [2002], il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (chimioradiothérapie avec radiothérapie à dose élevée [64,8 Gy] et à dose standard [50,4 Gy]) sur les taux de récurrences locales (9 *versus* 12 %), régionales (7 *versus* 7 %) et à distance (9 *versus* 16 %) (valeurs de *p* non indiquées).

Par contre, le taux de récurrences tumorales locorégionales était plus élevé lorsque la chimioradiothérapie était administrée avec un mode d'irradiation en *split course* (51 %) qu'avec un mode d'irradiation classique (20 %) [Crehange *et al.*, 2007].

4.6.2.2 Effets indésirables

Dans l'étude de Minsky et ses collaborateurs [2002], la toxicité aiguë de grade 3 (46 *versus* 43 %) et de grade 4 (21 *versus* 26 %) ainsi que la toxicité tardive de grade 3 (34 *versus* 24 %) et de grade 4 (11 *versus* 13 %) (selon la classification du RTOG) étaient similaires dans les deux groupes, soit dans le groupe traité par radiothérapie à dose élevée et à dose standard, respectivement. Onze décès liés au traitement ont été signalés dans le groupe traité par radiothérapie à dose élevée, comparativement à deux dans le groupe traité par radiothérapie à dose standard. Bien que la mortalité liée au traitement ait été plus élevée chez les patients affectés à la radiothérapie à dose élevée, 7 des 11 cas de décès sont survenus chez des patients qui avaient reçu 50,4 Gy ou moins. Des quatre autres décès, il y en a eu trois dans le groupe qui a reçu des doses de 54 Gy ou plus, et un patient est décédé d'une fistule neuf mois après avoir terminé le traitement à la dose de 64,8 Gy.

4.6.3 Résumé

Les conclusions qui suivent reposent sur les résultats de deux ECR de qualité moyenne.

Lors d'un traitement de chimioradiothérapie concomitante, une dose élevée de radiothérapie de plus de 50,4 Gy n'améliore pas la survie ni ne réduit les récurrences locorégionales du cancer localisé et localement avancé.

La chimioradiothérapie seule, avec radiothérapie en mode continu, donne un meilleur gain de survie sans récurrence locorégionale chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé que la radiothérapie en *split course*.

5.1 Synthèse de la littérature

Déterminer l'efficacité des différentes options thérapeutiques du cancer de l'œsophage est une tâche complexe. En effet, les études sont hétérogènes et diffèrent quant aux techniques chirurgicales, aux protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie (doses classiques ou doses élevées, divers modes de fractionnement des doses, association concomitante ou séquentielle de chimioradiothérapie) et aux caractéristiques cliniques des patients et des tumeurs, qui ne sont pas toujours décrites. Les tests statistiques utilisés varient, de même que les périodes de suivi. Le délai entre la thérapie néoadjuvante et l'intervention chirurgicale est également variable, mais aucune étude n'a examiné les conséquences du délai sur le risque de récurrence tumorale.

Les études incluses dans la présente revue systématique ont de nombreuses faiblesses méthodologiques. La plupart des ECR avaient des échantillons de petite taille, car la relative rareté de ce type de cancer compromet le recrutement des patients. De plus, la comparaison avec le traitement chirurgical ne permet pas de réaliser les études à l'insu, et la complexité du sujet ne permet pas d'obtenir une bonne qualité méthodologique.

Les critères de sélection des patients ne sont pas clairement définis dans certains ECR, et les méthodes de randomisation ne sont pas toujours décrites ou ne le sont que partiellement. L'analyse n'a pas été effectuée selon l'intention de traiter dans toutes les études.

Des données importantes manquent ou sont incomplètes dans certains ECR. Par exemple, les caractéristiques des patients, notamment les stades tumoraux préthérapeutiques, ne sont pas toujours indiquées, ce qui ne permet pas de juger de la comparabilité des patients ni d'interpréter les résultats, notamment sur la survie en fonction du stade d'évolution de la tumeur. Certains auteurs n'utilisent pas les critères de classification TNM (UICC, AJCC) mais d'autres critères, tels que la longueur tumorale, la déviation de l'axe œsophagien et le degré d'obstruction de l'œsophage par la tumeur, ou désignent le stade tumoral comme étant précoce, modérément avancé ou localement avancé. Certaines études n'ont pas utilisé la tomодensitométrie ou l'échoendoscopie pour effectuer la stadification tumorale préthérapeutique. Les critères de réponse thérapeutique ne sont pas toujours décrits de la même façon ou clairement définis, ce qui rend difficile l'analyse de ces paramètres. Aussi, les taux de survie sont présentés sous forme de pourcentage, de quotient de risque instantané (QRI) ou de courbes de survie, sans que le nombre d'événements (taux de décès global ou de survie globale) soit indiqué. La qualité de vie a été très peu explorée.

5.2 Chimiothérapie néoadjuvante comparée avec la chirurgie seule

5.2.1 Survie

Les résultats de la plupart des études originales montrent que la chimiothérapie néoadjuvante n'améliore pas la survie globale des patients atteints d'un cancer de l'œsophage résecable, et la combinaison des résultats de huit essais cliniques randomisés (ECR) réalisée par Malthaner et ses collaborateurs [2006] montre que la survie globale est similaire dans les deux groupes de traitement. Une seule étude, celle du Medical Research Council [MRC, 2002], fait état d'une amélioration significative de la

survie globale à cinq ans chez des patients traités avec deux cycles de cisplatine et de 5-fluorouracil, particulièrement pour les cas d'adénocarcinome de l'œsophage, ainsi que d'une amélioration de la survie sans récurrence.

Deux études de grande envergure de qualité moyenne montrent des résultats divergents. Il s'agit des études du MRC [2002] et de Kelsen et ses collaborateurs [1998]. Nous nous sommes intéressés aux différences entre ces deux études, présentées au tableau D-3 (annexe D). Ce sont les seules études qui ont inclus l'adénocarcinome, qui est le type histologique prédominant dans l'étude du MRC. Le taux de participation au traitement prévu était plus important (90 %) dans le groupe affecté à la chimiothérapie néoadjuvante dans l'étude du MRC [2002] que dans celle de Kelsen et ses collègues [1998] (71 %). Le protocole de chimiothérapie (cisplatine et 5-fluorouracil) est commun aux deux études, mais les doses étaient plus importantes dans l'étude de Kelsen et ses collaborateurs [1998], ce qui pourrait être la cause d'un taux de décès préopératoires plus élevé. La dose élevée de chimiothérapie administrée a pu également être nuisible aux patients qui ont subi par la suite l'œsophagectomie et aurait pu compromettre un éventuel gain de survie [Malthaner *et al.*, 2006; MRC, 2002; Kelsen *et al.*, 1998]. Selon certains auteurs, le fait que la période d'administration de la chimiothérapie néoadjuvante était plus longue dans l'étude de Kelsen et ses collaborateurs [1998] pourrait avoir favorisé la propagation métastatique des tumeurs « non chimiosensibles » avant la chirurgie définitive [Chong et Cunningham, 2005].

En ce qui concerne l'intervention chirurgicale, Kelsen et ses collaborateurs [1998] ont fortement recommandé que les chirurgiens participants aient une expertise équivalente à au moins quatre résections par année. C'est probablement pour cette raison que les taux de mortalité postopératoire sont moins importants dans les deux groupes de traitement (4 % *versus* 5,5 %) que dans l'étude du MRC [2002] (9 % *versus* 10 %), où l'expertise du chirurgien n'était pas prise en compte. Toutefois, dans l'étude du MRC, les taux de résections complètes (R0) étaient plus élevés chez les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante, alors que dans celle de Kelsen, les taux étaient similaires dans les deux groupes.

En somme, l'effet bénéfique de la chimiothérapie néoadjuvante sur la survie relevé dans l'étude du MRC [2002] pourrait être attribué à l'utilisation d'une dose plus faible de chimiothérapie, donc plus tolérable pour le patient, et au fait que les tumeurs étaient surtout situées dans le tiers inférieur de l'œsophage, ce qui facilite la résection tumorale, et aux taux élevés de résections complètes de la tumeur. Étant donné l'absence de données sur le stade tumoral préthérapeutique des patients de cette étude, nous ne pouvons apprécier à quel stade tumoral TNM ce bénéfice de survie est attribué.

Il est important de souligner que l'étude du MRC [2002] regroupait le plus grand nombre d'adénocarcinomes, notamment dans l'œsophage inférieur, fait important à cause de l'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes signalée par les études épidémiologiques. Les résultats de l'étude du MRC pourraient influencer le choix du traitement optimal de l'adénocarcinome. En 2008, les auteurs ont présenté au symposium de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) les résultats relatifs à la survie globale sur une période de suivi de 10 ans. Ces résultats confirment l'amélioration de la survie après une chimiothérapie néoadjuvante. Dans l'étude de Kelsen et ses collaborateurs [2007], le taux de survie globale demeurait similaire dans les deux groupes de traitement après un suivi de plus de cinq ans (médiane de 8,8 ans).

D'autre part, les experts cliniciens consultés mentionnent l'importance d'un grand essai clinique randomisé multicentrique (45 centres au Royaume-Uni; autres : Pays-Bas,

Allemagne, Brésil, Singapour et Nouvelle-Zélande), l'étude MAGIC de Cunningham et ses collaborateurs [2006], qui avait pour objectif de comparer l'efficacité d'un protocole de chimiothérapie à base de trois cycles d'épirubicine, de cisplatine et de 5-fluorouracil (n = 250) à celle de la chirurgie seule (n = 253) pour le traitement de l'adénocarcinome gastrique opérable incluant un petit nombre de cancers de l'œsophage inférieur (37 vs 36) et de la jonction œsogastrique. Cette étude montre l'efficacité de la chimiothérapie avant et après chirurgie pour le traitement de l'adénocarcinome. Elle n'a pas été retenue dans notre analyse, puisque la majorité des patients avaient un cancer gastrique et que la chimiothérapie était périopératoire. Toutefois, ces résultats sont importants, car l'incidence des adénocarcinomes augmente, et peu d'essais ont étudié spécifiquement ce type de cancer (tableau D-1, annexe D).

Quatre études originales s'accordent à dire que le bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante sur le plan de la survie est plus important chez les patients qui ont bien répondu à la chimiothérapie [Kelsen *et al.*, 2007; Ancona *et al.*, 2001; Law *et al.*, 1997; Roth *et al.*, 1988]. Toutefois, il faut souligner que l'analyse de la survie en fonction de la réponse thérapeutique faisait partie des objectifs d'une seule étude [Kelsen *et al.*, 2007]. Seule l'étude de Law et ses collaborateurs [1997] a comparé les caractéristiques des patients qui n'ont pas répondu à la chimiothérapie néoadjuvante (n = 25) avec celles de ceux qui y ont répondu (n = 35), en notant que seuls ces derniers présentaient des tumeurs à un stade précoce (6 *versus* 0) et de plus courte longueur à l'examen endoscopique (4 cm ± 0,3 *versus* 6 cm ± 0,6; p = 0,003). D'autres études sont donc nécessaires.

La combinaison des données sur la mortalité globale à un an de six ECR réalisée par Malthaner et ses collaborateurs [2005] ne montre pas de différence significative entre les deux groupes de traitement. Les auteurs soulignent que les résultats des ECR sont divergents et concluent que chez les patients opérables, seule la chirurgie sans thérapie néoadjuvante est recommandée comme traitement standard du cancer des deux tiers inférieurs de l'œsophage.

Toutefois, la dernière mise à jour du guide de pratique clinique ontarien [Malthaner *et al.*, 2008] recommande la chimiothérapie néoadjuvante comme option de rechange pour le traitement des cancers résécables et opérables des deux tiers inférieurs de l'œsophage. Ces recommandations se fondent sur les résultats de la méta-analyse de Thirion et ses collaborateurs [2007], dont les données ne sont disponibles que sous forme de résumé, ce qui semble nettement insuffisant. Aussi, selon une présentation des résultats donnée au congrès de l'ASCO, cette méta-analyse a inclus les résultats des quatre groupes de patients d'un ECR [Nygaard *et al.*, 1992]²⁸, ceux du groupe 1 (chirurgie seule) comparés à ceux du groupe 2 (chimiothérapie néoadjuvante); et ceux du groupe 3 (radiothérapie néoadjuvante) comparés à ceux du groupe 4 (chimioradiothérapie néoadjuvante). Ce dernier type de comparaison ne répond pas à nos objectifs.

L'amélioration – toutefois non significative – de la survie globale relevée dans les études qui ont utilisé l'association de cisplatine et de 5-fluorouracil avec la chirurgie a permis à Malthaner et ses collaborateurs [2006] de conclure que cette association est probablement la plus appropriée, mais il n'y a pas de recommandations quant aux doses efficaces ni au nombre optimal de cycles. Les auteurs concluent que si la survie est le principal objectif, la chimiothérapie néoadjuvante peut être indiquée chez les patients présentant un cancer résécable de l'œsophage thoracique.

28. ECR comportant quatre sous-groupes : chirurgie seule, chimiothérapie néoadjuvante, radiothérapie néoadjuvante, chimioradiothérapie néoadjuvante.

En somme, l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante pour améliorer la survie n'ayant pas été établie pour le carcinome épidermoïde, la chirurgie demeure le traitement classique du cancer résecable de l'œsophage chez les patients opérables. En ce qui concerne l'adénocarcinome, la chimiothérapie néoadjuvante pourrait s'avérer une option prometteuse, notamment pour les patients qui répondent bien au traitement. Toutefois, nous ne disposons pas de données sur le profil de ces patients.

5.2.2 Résultats secondaires

Les données de cinq ECR ne permettent pas de conclure que la chimiothérapie néoadjuvante réduit le risque de récidives locorégionales et à distance.

Les taux de résections complètes et les faibles taux de réponses histologiques complètes relevés après une chimiothérapie suivie d'une chirurgie indiquent que la chimiothérapie n'est pas suffisamment efficace pour assurer le contrôle local du processus tumoral. Le concept de « réponse » à la chimiothérapie néoadjuvante introduit dans quelques ECR est intéressant, car la sélection de ces patients pour la chirurgie pourrait permettre d'obtenir de meilleurs résultats de résection tumorale. Toutefois, les limites méthodologiques des essais (absence de données sur les stades préthérapeutiques, variabilité des méthodes d'évaluation de la réponse à la chimiothérapie et autres faiblesses méthodologiques déjà mentionnées) et la difficulté de définir des sous-groupes alors que les échantillons sont déjà de faible taille ne permettent pas de vérifier cette hypothèse.

L'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante pour améliorer la réponse thérapeutique n'est pas établie. La morbidité et la mortalité postopératoires sont des risques inhérents à une chirurgie aussi complexe que l'œsophagectomie. Cependant, la chimiothérapie associée à la chirurgie n'augmente pas les complications ni la mortalité postopératoire.

5.3 Chimioradiothérapie néoadjuvante comparée avec la chirurgie seule

5.3.1 Survie

La majorité des études montrent que la chimioradiothérapie néoadjuvante concomitante ou séquentielle n'améliore pas la survie globale des patients atteints d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome de l'œsophage localisé et localement avancé qui ont subi une chirurgie curative. Une seule étude de petite taille (56 patients) fait état d'un meilleur taux de survie globale et sans récurrence lié à l'administration de chimioradiothérapie concomitante néoadjuvante chez les patients opérés pour un carcinome épidermoïde ou un adénocarcinome de stade II ou III [Tepper *et al.*, 2008]. Cependant, en raison d'un faible taux de recrutement, cette étude a été interrompue alors qu'on prévoyait recruter 475 patients.

Bosset et ses collaborateurs [1997] ont aussi relevé un avantage de la chimioradiothérapie néoadjuvante par rapport à la chirurgie seule pour améliorer la survie sans récurrence chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage de stade I ou II. Cet avantage semble lié au taux élevé de réponses histologiques complètes relevé dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante, soit 29 stades T0 et 66 stades N0.

Burmeister et ses collaborateurs [2005] concluent également que la chimioradiothérapie néoadjuvante améliore la survie sans récurrence des patients opérés pour un carcinome épidermoïde, amélioration qui serait également liée au taux significativement plus élevé

de réponses histologiques complètes dans ce groupe (10/37 patients) que dans le groupe présentant un adénocarcinome (6/66 patients) ($p = 0,02$).

Le taux élevé de réponses histologiques complètes obtenu après une chimioradiothérapie néoadjuvante montre que celle-ci fait régresser la tumeur et pourrait ainsi améliorer la survie sans récurrence. Toutefois, la démonstration n'en a pas encore été faite.

En l'absence de gain de survie dans les ECR originaux, les auteurs de la version 2005 du récent guide de pratique clinique ontarien ont donné priorité à la chirurgie sans thérapie néoadjuvante [Malthaner *et al.*, 2005]. La mise à jour de 2008 recommande la chimioradiothérapie néoadjuvante comme modalité thérapeutique de prédilection du cancer résécable des deux tiers inférieurs de l'œsophage sur la base des résultats positifs en faveur de la chimioradiothérapie néoadjuvante de la méta-analyse de GebSKI et ses collaborateurs [2007]. Cette dernière n'a pas été retenue dans notre analyse en raison de certaines lacunes méthodologiques (indiquées au tableau D-1 de l'annexe D).

5.3.2 Résultats secondaires

Plusieurs essais ont étudié les récurrences tumorales locorégionales et à distance. Les résultats combinés de six ECR montrent que le risque de récurrences locorégionales et à distance est similaire chez les patients traités avec la chimioradiothérapie néoadjuvante et avec la chirurgie seule. Une seule étude, celle d'Urba et ses collaborateurs [2001], fait état d'un taux de récurrences tumorales locorégionales significativement plus bas dans le groupe de patients traités avec la chimioradiothérapie néoadjuvante.

Un seul ECR, celui de Burmeister et ses collaborateurs [2005], montre que la chimioradiothérapie néoadjuvante améliore significativement les taux de résections tumorales complètes, et que les taux de réponses histologiques complètes sont plus importants pour le carcinome épidermoïde que pour l'adénocarcinome ($p = 0,014$). L'hétérogénéité de quatre études ($I^2 = 82\%$) [Natsugoe *et al.*, 2006; Burmeister *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2004; Nygaard *et al.*, 1992] ne permet pas d'établir l'effet combiné de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur les taux de résections complètes.

Les données disponibles sont insuffisantes pour permettre d'établir l'effet de la chimioradiothérapie néoadjuvante sur les taux de résections complètes. Par contre, l'observation indirecte montre que la chimioradiothérapie néoadjuvante donne de meilleurs taux de réponses histologiques complètes que la chimiothérapie néoadjuvante.

Seul l'ECR de Bosset et ses collaborateurs [1997] a relevé un taux de mortalité postopératoire trois fois plus élevé dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante. Il y a eu dans ce groupe plus de cas d'insuffisance respiratoire (6 *versus* 0) et de complications infectieuses (infection médiastinale ou septicémie) (7 *versus* 2). En outre, le recrutement des patients dans cette étude a été interrompu plus tôt que prévu en raison d'une augmentation des taux de mortalité postopératoire légèrement plus élevée que prévu dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante. Selon les auteurs, la dose élevée de radiothérapie de 3,7 Gy par fraction pourrait avoir eu un effet nocif sur les tissus pulmonaires dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante. De plus, nous pensons que le court délai (20 jours) entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie pourrait avoir été néfaste pour certains patients. Par contre, la méta-analyse de l'ensemble des études ne révèle pas de différence significative entre les groupes.

En somme, la chimioradiothérapie néoadjuvante ne réduit pas le risque de récurrences tumorales locorégionales et à distance. Toutefois, elle fait régresser la tumeur et pourrait ainsi améliorer la survie sans récurrence chez des patients susceptibles d'avoir une

réponse histologique complète. L'administration de chimioradiothérapie néoadjuvante n'augmente pas les taux de complications postopératoires, et les données disponibles ne permettent pas de conclure à une différence dans la mortalité postopératoire entre les deux traitements.

5.4 Chimioradiothérapie seule comparée avec la chirurgie seule

Les trois études disponibles portant sur ce volet sont de faible qualité, et deux d'entre elles sont des études rétrospectives [Hironaka *et al.*, 2003; Chan et Wong, 1999]. Leurs résultats doivent être interprétés avec prudence à cause des biais potentiels dus au fait que les patients étaient soumis au traitement le plus indiqué, ce qui est fréquent dans les études rétrospectives et se solde par des groupes de patients non équivalents. Dans l'étude de Chan et Wong [1999], il y avait un taux plus élevé de cancers du tiers inférieur de l'œsophage chez les patients traités par chirurgie seule. Comme ces tumeurs sont plus accessibles par voie transhiatale, c'est cette technique qui a été privilégiée. Plusieurs chirurgiens ont préféré la chimioradiothérapie seule pour traiter les tumeurs du tiers moyen (thoracique) et supérieur (cervical) de l'œsophage ainsi que pour les patients non admissibles à une résection radicale par thoracotomie à cause de leur état clinique et ceux dont la maladie était à un stade avancé. Dans l'étude d'Hironaka et ses collègues [2003], les patients choisissaient leur traitement et, par conséquent, ceux qui étaient traités par chimioradiothérapie seule étaient plus âgés et (ou) présentaient un stade plus avancé que ceux qui étaient traités par chirurgie seule.

5.4.1 Survie

Les taux de survie globale sont similaires chez les patients traités par chimioradiothérapie seule et ceux qui ont reçu la chirurgie seule. Selon Hironaka et ses collaborateurs [2003], ces résultats indiquent que la chimioradiothérapie seule constitue une option thérapeutique du cancer de l'œsophage (stades IIA, IIB et III), option à envisager notamment pour les patients plus âgés et présentant des stades tumoraux plus avancés, comme ceux qui ont été inclus dans l'étude. Selon Chan et Wong [1999], la chimioradiothérapie est aussi efficace que la chirurgie pour le traitement du cancer de l'œsophage (stades I, II et III). Encore une fois, l'état clinique des patients orientés vers la chimioradiothérapie était plutôt mauvais, et les stades tumoraux plus avancés. En d'autres termes, il s'agit de groupes non équivalents pour qui l'option thérapeutique sélectionnée au départ avait pour objectifs principaux de diminuer les risques de complications et d'améliorer la survie. Dans le seul ECR publié sur la question, Chiu et ses collaborateurs [2005] recommandent les deux options thérapeutiques pour le carcinome épidermoïde de l'œsophage (stades IIB et III).

5.4.2 Résultats secondaires

Il n'y a pas suffisamment de données sur l'efficacité de la chimioradiothérapie seule pour la prévention des récives tumorales.

La comparaison de deux types de traitements différents, soit médical *versus* chirurgical, n'est pas simple. Les méthodes d'évaluation de la réponse thérapeutique diffèrent (évaluation clinique *versus* examen de la pièce de résection), et les effets indésirables sont liés à la toxicité de la chimioradiothérapie ou aux complications postopératoires.

Les études qui ont comparé la chimioradiothérapie à la chirurgie n'ont relevé aucun cas de décès post-thérapeutique dans le groupe traité par chimioradiothérapie, probablement parce que les patients qui encourent un risque élevé de complications postopératoires sont soumis au traitement non chirurgical (chimioradiothérapie seule).

En somme, la qualité des études disponibles ne permet pas de conclure quant à l'efficacité de l'une ou l'autre des thérapies pour améliorer la survie globale. Chiu et ses collaborateurs [2005] ont pris soin d'exclure de leur étude les patients âgés de plus de 75 ans ou qui souffraient de maladies concomitantes graves ou de tout problème physique compromettant la réalisation d'une thoracotomie. Dans les études rétrospectives, il est clair que l'état général des patients qui ont reçu la chimioradiothérapie est moins bon et que ce biais de sélection affecte la comparaison.

Les résultats relatifs à la survie sont similaires, mais ils découlent d'études de piètre qualité. La chimioradiothérapie seule demeure le traitement à privilégier pour les patients qui présentent des contre-indications au traitement chirurgical.

5.5 Chimioradiothérapie seule comparée avec la radiothérapie seule

5.5.1 Survie

La supériorité de la chimioradiothérapie concomitante sur la radiothérapie seule pour réduire la mortalité globale a été établie par deux méta-analyses [Wong et Malthaner, 2006; Wong *et al.*, 2005]. Celle de Wong et ses collaborateurs [2005] indique un effet favorable de la chimioradiothérapie concomitante sur une période de suivi d'un an. Toutes les études ont relevé des taux de mortalité globale similaires dans les deux groupes de traitement, sauf deux études ayant une taille d'échantillon suffisamment grande [Cooper *et al.*, 1999; Roussel *et al.*, 1994], qui ont montré que la mortalité globale est significativement moindre avec la chimioradiothérapie concomitante qu'avec la radiothérapie. Le résultat d'une analyse de sensibilité réalisée en excluant l'étude de Roussel et ses collaborateurs [1994], disponible sous forme de résumé, est également significatif.

Selon Wong et Malthaner [2006], la chimioradiothérapie concomitante entraînerait une réduction de la mortalité globale de 27 % (entre 16 et 36 %; $p < 0,00001$) par rapport à la radiothérapie seule. Des 12 ECR inclus dans la méta-analyse, celui du RTOG [Cooper *et al.*, 1999] est le seul qui fasse état d'une réduction significative de la mortalité globale de 41 % en faveur de la chimioradiothérapie concomitante du cancer de l'œsophage de stade T1-3 N0-1 M0, alors qu'aucun patient du groupe traité par radiothérapie seule n'avait survécu après deux ans de suivi. Les doses de radiothérapie utilisées pour traiter les patients du groupe affecté à la radiothérapie seule (64 Gy) étaient plus élevées que les doses administrées aux patients traités par chimioradiothérapie (50 Gy). Dans un ECR, la survie sans récurrence était meilleure dans le groupe traité par chimioradiothérapie concomitante [Al-Sarraf *et al.*, 1997]. Cette étude est une publication antérieure à celle de Cooper et ses collaborateurs [1999] et regroupe la même population de patients. Il n'y a aucune preuve que la chimioradiothérapie séquentielle procure un bénéfice clinique.

Huit ECR publiés en langue chinoise [Ji *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2000; Tian, 2000; Zhu *et al.*, 2000; Lu *et al.*, 1995; Zhou, 1991; Zhang, 1984] et japonaise [Kaneta *et al.*, 1997] et un résumé [Roussel *et al.*, 1994] ont été inclus dans l'une ou l'autre des

deux méta-analyses [Wong et Malthaner, 2006; Wong *et al.*, 2005]. L'impossibilité d'interpréter leurs données limite notre analyse et constitue une faiblesse du présent rapport.

Globalement, la majorité des études originales sont de faible qualité. Elles portaient sur des patients atteints d'un cancer (surtout épidermoïde) de l'œsophage localisé ou localement avancé, opérables ou non, présentant des tumeurs résécables ou non. La plupart de ces études n'indiquent pas la cause de non-opérabilité. De plus, certains auteurs n'ont pas décrit les stades tumoraux.

Selon des experts cliniciens, la majorité des radio-oncologues du Québec utilisent le protocole de chimioradiothérapie concomitante de l'étude RTOG 85-01 [Cooper *et al.*, 1999] comme traitement standard du cancer de l'œsophage inopérable.

5.5.2 Résultats secondaires

Comparativement à la radiothérapie seule, la chimioradiothérapie concomitante diminue le risque de récidives tumorales locorégionales et augmente la toxicité aiguë (grade 3-4), mais pas la toxicité tardive ni les décès dus au traitement. Ces résultats vont dans le même sens que ceux qui ont été obtenus dans les méta-analyses [Wong et Malthaner, 2006; Wong *et al.*, 2005].

La chimioradiothérapie séquentielle ne prévient pas les récidives tumorales locales ou à distance. En raison de la nature des données disponibles sur la toxicité aiguë, présentées sous forme de description narrative, et de la rareté des données sur la toxicité tardive, nous n'avons pas tenté d'analyser l'effet global en comparant les effets de la chimioradiothérapie séquentielle avec ceux de la radiothérapie.

De plus, comme on l'a mentionné à la section 4.2.3.2, la chimioradiothérapie fait régresser la tumeur. En somme, tout porte à croire que la chimioradiothérapie concomitante est une meilleure option que la radiothérapie. Son choix relève de l'opinion des experts cliniciens et doit tenir compte de l'état clinique du patient.

5.6 Chimioradiothérapie seule comparée avec la chimioradiothérapie néoadjuvante

Un ECR a indiqué que la chirurgie après chimioradiothérapie ne semble pas offrir d'avantage pour le traitement du cancer de l'œsophage localement avancé, notamment du carcinome épidermoïde, chez les patients qui répondent à la chimioradiothérapie [Bedenne *et al.*, 2007]. Cette conclusion se fonde sur le fait que la survie globale et la qualité de vie à long terme étaient similaires après une chimioradiothérapie avec ou sans chirurgie. Bien que les taux de récidives locorégionales aient été moins importants dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante, les auteurs ne recommandent pas la chirurgie après une chimioradiothérapie, d'autant plus que les taux de mortalité post-traitement étaient plus élevés dans le groupe traité par chimioradiothérapie néoadjuvante. Il s'agissait toutefois de patients qui avaient pour la plupart eu une réponse partielle à la chimioradiothérapie (n = 232), définie comme une diminution de plus de 30 % de la longueur tumorale à l'œsophagogramme. Les critères utilisés pour définir le type de réponse à la chimioradiothérapie sont des critères cliniques et radiologiques basés sur l'évaluation de la dysphagie et de la tumeur objectivée à l'œsophagogramme. Ces critères sont nettement insuffisants et limitent l'interprétation des résultats obtenus sur la réponse à la chimioradiothérapie. De plus, cette étude a présenté les résultats histopathologiques des 110 patients qui ont subi la chirurgie avec ceux du groupe

qui a reçu la chimioradiothérapie néoadjuvante. Les auteurs font état d'un nombre important de résidus tumoraux microscopiques (n = 18 patients) et macroscopiques (n = 67 patients), alors que seulement 25 patients n'avaient pas de résidus tumoraux.

On note d'autres lacunes méthodologiques dans l'étude de Bedenne et ses collaborateurs [2007], notamment une technique chirurgicale non standardisée. De plus, la radiothérapie a été administrée avec des doses totales et des modes d'irradiation différents, en *split course* (45 Gy) ou selon un modèle classique (66 Gy), et trois cycles additionnels de chimiothérapie ont été administrés au groupe traité par chimioradiothérapie seule. Il aurait été intéressant d'évaluer l'efficacité de la chirurgie chez les patients qui ont eu une réponse complète à la chimioradiothérapie.

En résumé, la chimioradiothérapie seule peut être une option thérapeutique du cancer de l'œsophage localement avancé, notamment du carcinome épidermoïde, chez les patients qui répondent au traitement. Des critères prédictifs de la réponse thérapeutique à la chimioradiothérapie devraient être élaborés.

5.7 Comparaison de différentes modalités de radiothérapie dans un protocole de chimioradiothérapie

Le mode d'irradiation classique²⁹ de la radiothérapie associée à la chimiothérapie améliore les résultats du traitement du cancer de l'œsophage localement avancé (surtout épidermoïde), d'autant plus que la survie sans récurrence locale à deux ans est meilleure et que le taux de récurrences tumorales locorégionales est plus bas qu'avec la chimioradiothérapie avec radiothérapie en *split course*³⁰ [Crehange *et al.*, 2007]. Par contre, l'étude de Minsky et ses collègues [2002] n'a pas démontré l'intérêt d'une dose élevée de radiothérapie de plus de 50,4 Gy pour le traitement du cancer de l'œsophage localisé et localement avancé.

5.8 Qualité de vie

La qualité de vie a été peu explorée dans les études portant sur la chimiothérapie néoadjuvante et ne l'a pas été dans celles qui ont porté sur la chimioradiothérapie néoadjuvante. En ce qui concerne la chimioradiothérapie seule comparée avec la chirurgie seule, la radiothérapie seule ou la chimioradiothérapie néoadjuvante, il n'y a pas assez de données pour conclure qu'il y a une différence significative entre les groupes de traitement.

5.9 Guides de pratique clinique

Dans l'ensemble, les organismes européens recommandent la chirurgie seule comme traitement standard du cancer de l'œsophage localisé et résécable [Stahl et Oliveira, 2008; Peeters *et al.*, 2008; SNFGE, 2007]. Le Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN, 2006] est le seul guide européen qui recommande la chimiothérapie néoadjuvante, avec deux cycles de cisplatine et de 5-fluorouracil.

Par ailleurs, les lignes directrices états-unienues sont moins précises. En effet, le National Comprehensive Cancer Network [NCCN, 2009] recommande trois options thérapeutiques : la chimiothérapie néoadjuvante pour l'adénocarcinome de l'œsophage

29. Radiothérapie classique : administrée avant randomisation en 4,5 semaines, chaque séquence d'une semaine comprenant 2 Gy par jour pendant cinq jours (10 Gy par semaine; dose totale de 46 Gy), puis deux semaines après la randomisation (dose totale de 66 Gy).

30. Radiothérapie en *split course* : administrée en deux séquences, chaque séquence d'une semaine comprenant 3 Gy par jour pendant cinq jours (15 Gy par semaine; dose totale de 30 Gy), séparée par deux semaines, puis une semaine après la randomisation (dose totale de 45 Gy).

distal ou de la jonction œsogastrique, la chimioradiothérapie définitive ou la chimioradiothérapie néoadjuvante pour les patients médicalement opérables présentant des tumeurs de stades I, II, III ou IVA résécables.

En 2005, le *Program in Evidence-based Care* (PEBC)³¹ d'Action Cancer Ontario recommandait la chirurgie seule comme traitement standard des tumeurs résécables des deux tiers inférieurs de l'œsophage thoracique. Ces recommandations se fondaient sur peu de données issues d'ECR originaux et sur une analyse combinée de leurs données. En revanche, la mise à jour de 2008 recommande la chimiothérapie à base de cisplatine avec radiothérapie préopératoire comme modalité thérapeutique de prédilection pour la prise en charge chirurgicale du cancer résécable des deux tiers inférieurs de l'œsophage, et la chimiothérapie préopératoire à base de cisplatine sans radiothérapie comme option de rechange. Ces recommandations se fondent sur les résultats des ECR et des méta-analyses publiés sur le sujet. Cependant, la présente évaluation a signalé les nombreuses faiblesses méthodologiques de ces études et méta-analyses, qui doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats.

À la lumière de la littérature analysée, et compte tenu de ses limites, le tableau 46 résume les résultats de l'analyse des données.

31. Le *Program in Evidence-based Care* (programme de soins fondé sur les données probantes) est un projet soutenu par Action Cancer Ontario (ACO) et le ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario. Le programme a pour but d'améliorer les résultats du traitement du cancer, d'aider les praticiens à fonder leurs décisions cliniques sur les meilleures données probantes disponibles, et de promouvoir une utilisation responsable de ressources de soins (<http://www.cancercare.on.ca/>).

TABLEAU 46

Résumé des résultats obtenus									
RÉSULTATS EN FAVEUR DE	AMÉLIORATION DE LA SURVIE			DIMINUTION DES RÉCIDIVES TUMORALES		AMÉLIORATION DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE		DIMINUTION DES EFFETS INDÉSIRABLES	AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE
	GLOBALE	SELON LA RÉPONSE À LA CT	SANS RÉCIDIVE	LOCO-RÉGIONALES	À DISTANCE	RCC-RHC	RO		
Tumeurs de stades I, II ou III résécables, patients opérables									
CT néoadjuvante vs chirurgie	Oui (1 ECR) Non (2 méta-analyses)	Oui (4 ECR)	Oui (1 ECR)	Similaire	Similaire	Oui *	Similaire	Similaire	Oui : soulagement de la dysphagie Non : capacité fonctionnelle (1 ECR)
CRT néoadjuvante vs chirurgie	Oui (1 ECR)	n.d.	Oui (2 ECR)	Similaire	Similaire	Oui	Non évaluable†	Similaire	n.d.
CRT vs chirurgie	Similaire	n.d.	Similaire	Données insuffisantes	Données insuffisantes	n.d.	n.d.	Oui (mortalité liée au traitement)	Oui : état nutritionnel et poids corporel (2 études)
CRT vs CRT (modalités de RT différentes)	Similaire	n.d.	Similaire	Oui# (1 ECR)	Similaire	n.d.	n.d.	Données insuffisantes	n.d.
Tumeurs de stades I, II ou III non résécables, ou patients cliniquement inopérables ou refusant la chirurgie									
CRT concomitante vs RT	Oui (1 ECR et 2 méta-analyses)	n.d.	Oui (1 ECR)	Oui	Similaire	n.d.	n.d.	Non (toxicité aiguë)	Similaire
CRT séquentielle vs RT	Similaire	n.d.	n.d.	Similaire	Similaire	n.d.	n.d.	Similaire	Similaire
Tumeurs de stades IIA ou III (localement avancées et opérables)									
CRT néoadjuvante vs CRT	Similaire	n.d.	n.d.	Oui (1 ECR)	Similaire	n.d.	n.d.	Non (1 ECR)	Similaire

Abréviations : CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; ECR : essai clinique randomisé; n.d. : donnée non disponible; R0 : résection complète; RCC : réponse clinique complète; RHC : réponse histologique complète; RT : radiothérapie; vs : versus.

* Faibles taux de réponses cliniques et histologiques complètes.

† Données hétérogènes.

‡ Avec la chimioradiothérapie classique.

Le présent rapport évalue l'efficacité relative de la chimiothérapie néoadjuvante, de la chimioradiothérapie néoadjuvante et de la chimioradiothérapie seule (sans chirurgie) pour le traitement à visée curative du cancer de l'œsophage. Sur la base de l'analyse des études recensées, l'AETMIS conclut que :

- La démonstration de l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante pour améliorer la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde n'a pas été faite. Une seule étude de grande envergure a fait état d'un avantage de la chimiothérapie néoadjuvante (deux cycles de cisplatine et de 5-fluorouracil) par rapport à la chirurgie seule pour améliorer la survie globale des patients souffrant d'un adénocarcinome du tiers inférieur de l'œsophage. Cette thérapie pourrait s'avérer une option prometteuse pour le traitement de l'adénocarcinome, dont l'incidence augmente actuellement de façon importante. Par contre, la méta-analyse de l'ensemble des études n'indique pas de différence entre les deux types de traitement.
- L'efficacité de la chimioradiothérapie néoadjuvante pour améliorer la survie globale des patients atteints d'un cancer de l'œsophage n'est pas démontrée. Toutefois, le taux de réponses histologiques complètes observé après ce traitement semble indiquer qu'il pourrait contribuer à améliorer la survie sans récurrence. Cependant, à ce jour, on ne dispose pas de critères qui permettraient de cibler les sous-groupes de patients qui répondent bien à la chimioradiothérapie. Trois ECR ont montré une amélioration de la survie sans récurrence, notamment chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde.
- Par ailleurs, la thérapie néoadjuvante (chimiothérapie ou chimioradiothérapie) n'augmente ni les complications, ni la mortalité postopératoire.
- L'ajout préopératoire de chimiothérapie ou de chimioradiothérapie doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire par les experts cliniciens, et la décision doit tenir compte de l'évaluation préthérapeutique du patient, du stade d'évolution de la tumeur et des préférences du patient.
- L'insuffisance de données ne permet pas de conclure quant à la supériorité de la chimioradiothérapie sur la chirurgie. Il faudra effectuer d'autres études randomisées pour confirmer le meilleur choix. La chimioradiothérapie demeure le traitement de prédilection des patients atteints d'un cancer de l'œsophage de stade I, II ou III qui présentent des contre-indications au traitement chirurgical.
- Dans le cas du carcinome épidermoïde de l'œsophage localisé ou localement avancé et chez les patients inopérables, les données disponibles ne permettent pas d'établir l'effet réel de la chimioradiothérapie sur la survie globale. Cependant, étant donné que la chimioradiothérapie concomitante est plus efficace que la radiothérapie pour réduire la mortalité à un an et prévenir les récurrences tumorales locorégionales et qu'elle fait régresser la tumeur, elle constitue une meilleure option thérapeutique. Toutefois, elle augmente la toxicité aiguë (grade 3-4). Son choix relève de l'opinion des experts cliniciens et doit tenir compte de l'état clinique du patient. Cependant, si on décide d'utiliser la chimioradiothérapie seule, la radiothérapie avec un mode d'irradiation classique à dose standard (50,4 Gy) est conseillée. Les données sur l'adénocarcinome étant rares, ces conclusions ne s'appliquent qu'au carcinome épidermoïde.

- La qualité de vie, dont le degré de dysphagie et la capacité fonctionnelle, n'a pas été suffisamment explorée.

Les données disponibles ne permettent pas de sélectionner l'option thérapeutique la plus efficace parmi les traitements examinés dans le présent rapport. En fait, le choix de la prise en charge thérapeutique dépend du type histologique de la tumeur, de son stade d'évolution et de l'état clinique du patient. Il est établi que les patients qui répondent bien au traitement néoadjuvant ont un meilleur pronostic et de meilleures chances de survie. Toutefois, il n'y a pas à l'heure actuelle de critères permettant de définir le profil des patients susceptibles de répondre aux traitements néoadjuvants afin de mieux les cibler.

ANNEXE A

CLASSIFICATION TNM DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE

TABEAU A-1

Classification TNM du cancer de l'œsophage
TUMEUR PRIMITIVE (T) Tx Tumeur primitive impossible à évaluer T0 Pas de signe de tumeur primitive Tis Carcinome <i>in situ</i> T1 Tumeur envahissant la <i>lamina propria</i> ou la sous-muqueuse T2 Tumeur envahissant la musculuse T3 Tumeur envahissant l'adventice T4 Tumeur envahissant les structures adjacentes
ADÉNOPATHIES RÉGIONALES (N) Nx Ganglions régionaux impossibles à évaluer N0 Pas de métastases aux ganglions lymphatiques N1 Métastases aux ganglions lymphatiques régionaux
MÉTASTASES À DISTANCE (M) Mx Métastases à distance impossibles à évaluer M0 Pas de métastases à distance M1 Métastases à distance Tumeurs dans l'œsophage thoracique inférieur M1a Métastases aux ganglions cœliaques M1b Autres métastases à distance Tumeurs dans l'œsophage thoracique moyen M1a Sans objet M1b Métastases dans les ganglions non régionaux et (ou) autres métastases à distance Tumeurs dans l'œsophage thoracique supérieur M1a Métastases dans les ganglions cervicaux M1b Autres métastases à distance

STADES TNM

Stade 0	Tis N0 M0
Stade I	T1 N0 M0
Stade IIA	T2 N0 M0
	T3 N0 M0
Stade IIB	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
Stade III	T3 N1 M0
	T4 tout N, M0
Stade IV	tout T, tout N, M1

Sources : American Joint Committee on Cancer (AJCC) [Greene *et al.*, 2002]; Union Internationale Contre le Cancer (UICC) [Sobin et Wittekind, 2002].

TABLEAU A-2

Grille d'évaluation de la qualité d'un essai clinique randomisé élaborée par Jadad

1) L'étude est-elle définie comme un essai randomisé ?

2) L'étude est-elle définie comme un essai à double insu ?

3) L'étude contient-elle une bonne description des cas d'attrition (retraits et abandons) ?

Score des items :

Donner 1 point pour chaque réponse positive.

Ajouter 1 point si la randomisation ou l'application du double insu sont bien faites.

Soustraire un point si la randomisation ou l'application du double insu sont mal faites.

Score total maximum de 5

Source : Jadad *et al.*, 1996.

ANNEXE B

RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE

TABEAU B-1

Recommandations sur le traitement du cancer de l'œsophage	
ORGANISMES	RECOMMANDATIONS
Action Cancer Ontario (guide de pratique clinique) [Wong <i>et al.</i> , 2005]	La chimioradiothérapie concomitante est recommandée pour les patients ayant un cancer localisé (T1-3 N1 M0) de petit volume qui ont une bonne capacité fonctionnelle lorsqu'une approche non chirurgicale est indiquée.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN, 2006]	- La chimiothérapie néoadjuvante (cisplatine et 5-fluorouracil) est indiquée pour les patients qui doivent subir la chirurgie ou être proposée dans le cadre d'un essai clinique. - La chimioradiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques. - La chimioradiothérapie seule est recommandée pour les patients qui souffrent d'un cancer de l'œsophage localement avancé et ceux qui présentent des contre-indications à la chirurgie ou qui refusent cette option.
Société Nationale Française de Gastroentérologie (thésaurus national de cancérologie digestive) [SNFGE, 2007]	Cancer de l'œsophage thoracique Stades u*T1-T2 N0 (accord professionnel) : - Chirurgie (traitement standard) - Chimioradiothérapie exclusive (option) Stades u*T1N1, T2 N1, T3 N0 : - Pas de traitement standard 3 options : chimioradiothérapie néoadjuvante, chimiothérapie néoadjuvante (cisplatine et 5-fluorouracil), chimioradiothérapie seule Tumeurs de stade III : T3 N1, T4 N0N1 Carcinome épidermoïde : chimioradiothérapie seule (traitement standard) Adénocarcinome : chimiothérapie néoadjuvante (traitement standard) Carcinome épidermoïde ou adénocarcinome : chimioradiothérapie néoadjuvante (option) Adénocarcinome : chimioradiothérapie seule (autre option) Cancer de l'œsophage cervical : chimioradiothérapie seule Cancer inopérable, non métastatique : chimioradiothérapie seule

* u : classification par échoendoscopie.

TABLEAU B-1 (suite)

Recommandations sur le traitement du cancer de l'œsophage	
ORGANISMES	RECOMMANDATIONS
European Society for Medical Oncology (ESMO) [Stahl et Oliveira, 2008]	Cancer de l'œsophage localisé (Tis-T2 N0-1 M0) - La chirurgie est le traitement standard pour les stades T1-T2, N0-1 du carcinome épidermoïde. - La chimiothérapie néoadjuvante est une option standard pour le traitement de l'adénocarcinome localisé. - La chimioradiothérapie seule est supérieure à la radiothérapie pour les patients inopérables. Cancer de l'œsophage localement avancé (T3-T4 N0-1 M0) Carcinome épidermoïde : chimiothérapie néoadjuvante ou chimioradiothérapie néoadjuvante, chimioradiothérapie avec chirurgie de rattrapage, particulièrement pour les tumeurs situées dans le tiers supérieur de l'œsophage Adénocarcinome : la chimioradiothérapie néoadjuvante (cisplatine et 5-fluorouracil) avec radiothérapie (40 Gy) constitue une option thérapeutique.
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (guide de pratique clinique sur la prise en charge du cancer œsophagien et gastrique : éléments scientifiques à l'intention du Collège d'oncologie, KCE reports 75B) [Peeters <i>et al.</i> , 2008]	- La résection chirurgicale en bloc par voie transthoracique avec lymphadénectomie à deux champs est considérée comme le traitement standard du cancer résécable de l'œsophage (recommandation de niveau 1A). - La thérapie néoadjuvante n'est pas indiquée pour tous les patients atteints d'un cancer de l'œsophage (recommandation de niveau 2A). L'indication d'un traitement néoadjuvant pour chaque patient doit être discutée en réunion de concertation multidisciplinaire (opinion d'expert). - Si le traitement néoadjuvant est utilisé, il est recommandé d'enregistrer prospectivement les résultats cliniques et les effets indésirables du traitement combiné (opinion d'expert). - La chimioradiothérapie définitive est indiquée pour le traitement du cancer localement avancé, non résécable, chez les patients inopérables ou qui refusent la chirurgie (recommandation de niveau 1A), et peut être une option pour le traitement du cancer de l'œsophage cervical afin de préserver le larynx (recommandation de niveau 1C).
Action Cancer Ontario (guide de pratique clinique) [Malthaner <i>et al.</i> , 2008]	Ces recommandations s'appliquent aux cancers résécables et opérables des deux tiers inférieurs de l'œsophage : - La chimiothérapie à base de cisplatine avec radiothérapie préopératoire est recommandée comme modalité thérapeutique de prédilection dans la prise en charge chirurgicale du cancer résécable de l'œsophage. - La chimiothérapie préopératoire à base de cisplatine sans radiothérapie est une option de rechange dans la prise en charge chirurgicale du cancer résécable de l'œsophage.
National Comprehensive Cancer Network [NCCN, 2009] (version 1)	L'œsophagectomie est indiquée pour les patients qui ne présentent pas de contre-indications médicales à la chirurgie ayant une tumeur résécable de stade T1b N0 NX. Trois options pour les tumeurs de stades T1b, N1 ou T2-T4 N0-1, Nx ou IVA résécables et les patients qui ne présentent pas de contre-indications médicales à la chirurgie : - Chimiothérapie néoadjuvante - Chimioradiothérapie néoadjuvante - Chimioradiothérapie seule Chimioradiothérapie définitive pour : - les patients qui présentent des contre-indications médicales à la chirurgie; - les patients atteints d'un cancer de l'œsophage cervical de stade T1b N0 Nx.

ANNEXE C

STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Bases de données bibliographiques

PubMed

Recherche effectuée le 2 décembre 2007

- #1 esophageal neoplasms/th[majr] OR ((esophageal OR esophagus OR esophag* OR oesophag* OR esophagogastric junction[mh] OR ((esophagogastric OR gastroesophageal) AND junction) OR cardia[mh] OR cardia) AND (cancer OR cancers OR neoplasm* OR carcinom* OR squamous cell carcinoma OR adenocarcinom* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR malignan* OR adenoma* OR metastas*))
- #2 surgery OR surgeries OR therapeutic* OR therapy OR treatment OR radiotherapy OR drug therapy OR chemotherapy OR esophagectomy OR chemoradiation OR trimodality
- #3 (clinical[tiab] AND trial[tiab]) OR clinical trials[mh] OR clinical trial[pt] OR random*[tiab] OR random allocation[mh] OR therapeutic use[sh]
- #4 #1 AND #2 AND #3

The Cochrane Library, Issue 4, 2007

Recherche effectuée le 2 décembre 2007

Limites : de 1999 à 2007

- #1 esophageal neoplasms[kw] OR ((esophageal OR esophagus OR esophag* OR oesophag* OR esophagogastric junction[kw] OR ((esophagogastric OR gastroesophageal) AND junction) OR cardia[kw] OR cardia) AND (cancer OR cancers OR neoplasm* OR carcinom* OR adenocarcinom* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR malignan* OR adenoma* OR metastas*))
- #2 surgery OR surgeries OR therapeutic* OR therapy OR treatment OR radiotherapy OR drug therapy OR chemotherapy OR esophagectomy OR minimally invasive surgery OR MIS
- #3 practice guidelines[kw] OR review[kw]
- #4 #1 AND #2 AND #3

EMBASE file 72 par Ovid

Recherche effectuée le 2 décembre 2007

Limites : de 1999 à 2007; anglais, français, espagnol

- #1 exp esophagus cancer/th OR exp esophagus carcinoma/th OR exp esophagus tumor/th
- #2 exp esophagus cancer/ OR exp esophagus carcinoma/ OR exp esophagus tumor/ OR ((esophageal OR esophagus OR esophag\$ OR oesophag\$ OR ((esophagogastric OR gastroesophageal) AND junction)) ADJ (cancer OR cancers OR neoplasm\$ OR carcinom\$ OR adenocarcinom\$ OR malignan\$ OR adenoma\$ OR metastas\$)).tw. OR (lower esophagus sphincter/ OR cardia/ OR cardia.mp.) AND (cancer OR cancers OR neoplasm\$ OR carcinom\$ OR adenocarcinom\$ OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR malignan\$ OR adenoma\$ OR metastas\$).tw.
- #3 (lower esophagus sphincter/ OR cardia/) AND (cancer OR cancers OR neoplasm\$ OR carcinom\$ OR adenocarcinom\$ OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR malignan\$ OR adenoma\$ OR metastas\$).tw.
- #4 #2 OR #3
- #5 (surgery OR surgeries OR therapeutic\$ OR therapy OR treatment OR radiotherapy OR drug therapy OR chemotherapy OR esophagectomy OR minimally invasive surgery OR lymphadenectomy OR therapeutic endoscopy OR radiation therapy OR chemoradiation therapy OR neoadjuvant therapy OR combined modality therapy OR endoscopy OR oesophageal resection OR endoscopic mucosal resection OR thermo-ablative OR photodynamic therapy OR brachytherapy).mp. OR MIS.ti,ab.
- #6 (clinical ADJ trial).ti,ab. OR clinical trial/ OR random\$.ti,ab. OR randomization/ OR drug therapy/
- #7 #4 AND #5 AND #6
- #8 #1 OR #7

Littérature grise

Pour la recherche de la littérature grise, Copernic, Google Scholar, AlltheWeb et Scirus ont été interrogés. Les stratégies utilisées étaient : («esophageal neoplasms» ou «esophageal cancer» ou «oesophageal neoplasms» ou «oesophageal cancer» ou «esophagus neoplasms» ou «esophagus cancer» ou «esophageal tumors» ou «oesophageal tumors» ou «esophagus tumors») et (therapy ou therapeutics ou treatment ou surgery ou radiotherapy).

De plus, en utilisant les mêmes concepts de recherche, nous avons aussi interrogé les sites Web d'agences d'évaluation des technologies de la santé, d'organismes qui émettent des recommandations pour la pratique clinique et d'associations professionnelles comme :

- INAHTA (<http://www.inahta.org>)
- Standards, Options et Recommandations (<http://www.sor-cancer.fr>)
- National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org>)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk>)
- Cancer Care Ontario (<http://www.cancercare.on.ca>)
- BC Cancer Agency (<http://www.bccancer.bc.ca>)
- Association canadienne des radiologistes (<http://www.car.ca>)
- American Society of Clinical Oncology (<http://www.asco.org>)
- American Society of Gastrointestinal Endoscopy (<http://www.asge.org>)
- Association canadienne de gastroentérologie (<http://www.cag-acg.org>)

Ces sites Web ont été visités pour la dernière fois en août 2008.

ANNEXE D

CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES EXCLUES

TABLEAU D-1

Caractéristiques des études exclues		
ÉTUDES	CARACTÉRISTIQUES	MOTIFS D'EXCLUSION
Chimiothérapie néoadjuvante versus chirurgie seule		
Bhansali <i>et al.</i> , 1996 Inde	Méta-analyse de 12 ECR (1 443 patients) et de 8 études de cohortes historiques qui ont évalué l'effet de la chimiothérapie sur la survie de patients atteints d'un cancer de l'œsophage.	Deux ECR sélectionnés pour la méta-analyse incluaient des patients présentant un cancer de l'œsophage inopérable. L'analyse incluait des stratégies thérapeutiques combinées de chimiothérapie seule, de chimioradiothérapie et de radiothérapie seule, en préopératoire et en postopératoire.
Urschel <i>et al.</i> , 2002 Canada	Méta-analyse de 11 ECR (1 976 patients)	La recherche d'articles a été restreinte à une seule banque de données (Medline) et complétée par une recherche manuelle. La méta-analyse ne donne pas de description des études ni d'analyse de leur qualité méthodologique ou de l'hétérogénéité clinique. On ne mentionne pas si une analyse de sensibilité a été faite pour évaluer la stabilité des résultats.
Kaklamanos <i>et al.</i> , 2003 États-Unis	Méta-analyse de 7 ECR (1 683 patients)	Cette méta-analyse ne présente qu'une description succincte des caractéristiques des ECR et ne fournit pas d'analyse de leur qualité méthodologique; de plus, ces essais ne sont pas cités dans les références. Les résultats des études ont été combinés à l'aide du modèle à effets fixes malgré l'hétérogénéité des ECR. Il n'y a pas eu d'analyse de sensibilité pour évaluer la stabilité des résultats.
Gebski <i>et al.</i> , 2007 Australie	Méta-analyse de 8 ECR (1 724 patients)	La recherche d'articles a été restreinte aux études qui ont réalisé une analyse selon l'intention de traiter. Pourtant, des ECR qui ne répondaient pas à ce critère d'inclusion ont été inclus [Ancona <i>et al.</i> , 2001; Maipang <i>et al.</i> , 1994; Nygaard <i>et al.</i> , 1992; Schlag, 1992; Roth <i>et al.</i> , 1988]. À cause de la variabilité dans la présentation des données de beaucoup d'ECR, les auteurs n'ont pas incorporé d'évaluation de la qualité des études.
Graham <i>et al.</i> , 2007 Canada	Méta-analyse de 6 ECR (1 664 patients) visant deux objectifs : 1) comparer les taux de survie avec trois stratégies de traitement du cancer de l'œsophage localement avancé ou de la jonction œsogastrique (T2N0M0, T3N0M0, T1N1M0, T2N1M0 et T3N1M0), soit la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule, la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule, et la chimioradiothérapie adjuvante avec la chirurgie seule; et 2) élaborer une analyse décisionnelle incorporant les effets du traitement sur la survie et la qualité de vie.	Certaines erreurs ont été notées, comme le nombre total de patients de certains ECR indiqué par les auteurs de la méta-analyse, et les résultats relatifs à la survie ne sont pas détaillés.

TABLEAU D-1 (suite)

Caractéristiques des études exclues		
ÉTUDES	CARACTÉRISTIQUES	MOTIFS D'EXCLUSION
Chimioradiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> chirurgie seule		
Law <i>et al.</i> , 1998 Hong-Kong	Étude non disponible repérée dans la méta-analyse d'Urschel et Vasan publiée en 2003.	Étude publiée sous forme de résumé
Walsh <i>et al.</i> , 1996 Irlande	ECR (113 patients)	Essai présentant des incohérences Nombre important (11) de dérogations au protocole, notamment dans le groupe affecté à la chimioradiothérapie néoadjuvante (10) Il n'y a aucune donnée sur le taux de participation au traitement dans chaque groupe, et les auteurs mentionnent que 45 patients ont subi la chirurgie mais n'ont pas été randomisés. Il est difficile de suivre le déroulement de cet essai. La tomodensitométrie n'était effectuée que chez les patients qui présentaient des anomalies à l'examen radiographique. De plus, le nombre anormalement bas de survivants dans le groupe traité par chirurgie seule n'est pas expliqué.
Urschel et Vasan, 2003 Canada	Méta-analyse de 9 ECR (1 116 patients)	La recherche d'articles s'est limitée à une seule banque de données (Medline) et a été complétée par une recherche manuelle. La méta-analyse ne fournit pas de description des études ni d'analyse de leur qualité méthodologique ou de l'hétérogénéité clinique. On ne mentionne pas si une analyse de sensibilité a été faite pour évaluer la stabilité des résultats. De plus, cette méta-analyse incluait l'étude de Walsh et ses collaborateurs [1996].
Kaklamanos <i>et al.</i> , 2003 États-Unis	Méta-analyse de 5 ECR (684 patients)	Mêmes commentaires que dans la section des études comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule. De plus, cette méta-analyse incluait l'étude de Walsh et ses collaborateurs [1996].
Fiorica <i>et al.</i> , 2004 Italie	Méta-analyse de 6 ECR (753 patients)	Certaines valeurs numériques des études originales ne sont pas correctement rapportées. De plus, cette méta-analyse incluait l'étude de Walsh et ses collaborateurs [1996].
Malthaner <i>et al.</i> , 2005 Canada	Méta-analyse de 8 ECR (854 patients)	Cette méta-analyse incluait l'étude de Walsh et ses collaborateurs [1996].
Greer <i>et al.</i> , 2005 Liban	Méta-analyse de 6 ECR (753 patients)	La taille des échantillons indiquée dans la méta-analyse ne correspond pas à la taille des échantillons des ECR inclus dans l'analyse du risque de décès (figure 2). De plus, cette méta-analyse incluait l'étude de Walsh et ses collaborateurs [1996].
Stahl <i>et al.</i> , 2005 Allemagne	ECR (172 patients) comparant la chimioradiothérapie avec et sans chirurgie pour le traitement du cancer localement avancé de l'œsophage	Au départ, une chimiothérapie d'induction était administrée aux deux groupes de traitement, soit le groupe affecté à la chimioradiothérapie seule et le groupe affecté à la chimioradiothérapie suivie de la chirurgie.

TABLEAU D-1 (suite)

Caractéristiques des études exclues		
ÉTUDES	CARACTÉRISTIQUES	MOTIFS D'EXCLUSION
Cunningham <i>et al.</i> , 2006 Royaume-Uni	ECR (503 patients) comparant l'efficacité de la chimiothérapie avant et après chirurgie (periopératoire) pour le traitement du cancer gastrique.	L'étude devait porter au départ sur l'adénocarcinome du cancer gastrique. La majorité des patients (n = 382) avaient un diagnostic de cancer gastrique, et un nombre moins important avait un diagnostic d'adénocarcinome de l'œsophage inférieur (n = 73) et de la jonction œsogastrique (n = 58). La chimiothérapie a été administrée avant et après la chirurgie. De plus, les résultats, notamment les courbes de survie, regroupaient les deux types de cancer (gastrique et œsophagien).
Geh <i>et al.</i> , 2006 Royaume-Uni	Revue systématique de 26 études comparatives randomisées et non randomisées (1 335 patients) ayant pour objectif d'évaluer la relation entre les doses de chimiothérapie et de radiothérapie et la réponse histologique complète pour le traitement du cancer de l'œsophage.	L'analyse incluait des études d'observation non randomisées. De plus, l'étude de Walsh et ses collaborateurs [1996] était incluse dans la revue systématique.
Gebski <i>et al.</i> , 2007 Australie	Méta-analyse de 10 ECR (1 227 patients)	Mêmes commentaires que dans la section des études comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule. De plus, cette méta-analyse incluait l'étude de Walsh et ses collaborateurs [1996].
Chimioradiothérapie seule versus chirurgie seule		
Toh <i>et al.</i> , 2006 Japon	Étude non randomisée (49 patients)	L'étude comprenait trois patients ayant de multiples cancers.

TABLEAU D-2

Essais cliniques randomisés (ECR) inclus dans les méta-analyses comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR	URSCHEL <i>ET AL.</i> , 2002 CANADA	KAKLAMANOS <i>ET AL.</i> , 2003 ÉTATS-UNIS	MALTHANER <i>ET AL.</i> , 2005 CANADA	MALTHANER <i>ET AL.</i> , 2006 CANADA	GRAHAM <i>ET AL.</i> , 2007 CANADA	GEBSKI <i>ET AL.</i> , 2007 AUSTRALIE
	Jusqu'au 6 août 2001	De 1960 à 2002	De 1966 à 2005	De 1966 à 2006	Jusqu'à octobre 2004	De 1980 à 2006
Wang, 1986	x					
Roth <i>et al.</i> , 1988	x	x		x		x
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	x	x	x	x	x	x
Schlag, 1992	x		x	x		x
Maipang <i>et al.</i> , 1994	x	x	x	x		x
Kok <i>et al.</i> , 1997 (résumé)	x		x	x	x	x
Law <i>et al.</i> , 1997	x	x	x	x	x	x
Kelsen <i>et al.</i> , 1998	x	x		x	x	x
Baba <i>et al.</i> , 1999	x					
Baba <i>et al.</i> , 2000			x	x		
Ancona <i>et al.</i> , 2001	x	x	x	x	x	x
Clark, 2001 (résumé)*	x					
Wang <i>et al.</i> , 2001			x	x		
MRC, 2002		x	x	x	x	x

* L'ECR publié par Clark en 2001 n'est autre que celui de l'étude anglaise du MRC, dont les données ont été publiées en 2002.

TABLEAU D-3

Description sommaire des études du MRC et de Kelsen

ECR	PROTOCOLE DE CT				DÉLAI ENTRE CT NÉOADJUVANTE ET CHIRURGIE	PARTICIPATION AU TRAITEMENT			TAUX DE RÉSECTIONS	
	CT	DOSE TOTALE (MG/M ²)	CYCLES	CHIRURGIE		CT		CHIRURGIE SEULE	COMPLÈTES (R0)	INCOMPLÈTES (R1)
						CT	CT et chirurgie			
Kelsen <i>et al.</i> , 1998	Cisplatine 5-fluorouracil	300 3 000	3	Choix de la technique chirurgicale selon un protocole standardisé Expertise requis (4 résections/an)	2 à 4 sem. après CT	Préopératoire : 3 cycles : 144 pts 2 cycles : 26 pts 1 cycle : 32 pts Postopératoire : 3 cycles : 48 pts 2 cycles : 18 pts	Réssections : 171 (73 %) Décès préopératoires : 12 (5 %) Décès postopératoires : 10 (4 %)	Réssections : 217 (93 %) Décès préopératoires : n.d. Décès postopératoires : 13 (6 %)	133 (57 %) vs 135 (58 %) <i>p</i> = n.s. (n.d.)	8 (3 %) vs 35 (15 %) (<i>p</i> = 0,001)
MRC, 2002	Cisplatine 5-fluorouracil	160 2 000	2	La technique employée dépendait de la position de la tumeur et de la pratique locale. Expertise non requis	3 à 5 sem. après le début du 2 ^e cycle	Préopératoire : 2 cycles : 350 pts 1 cycle : 22 pts	Réssections : 361 (90 %) Décès préopératoires : 13 (3 %) Décès postopératoires : 36 (9 %)	Réssections : 386 (96 %) Décès préopératoires : 2 (< 1 %) Décès postopératoires : 40 (10 %)	233 (58 %) vs 215 (54 %) <i>p</i> < 0,0001	70 (18 %) vs 63 (16 %) (<i>p</i> = n.d.)

Abréviations : CT : chimiothérapie; n.d. : donnée non disponible; n.s. : valeur non significative; pts : patients; sem. : semaine; vs : versus.

TABLEAU D-4

Essais cliniques randomisés (ECR) inclus dans les méta-analyses comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule							
ECR	URSCHEL ET VASAN, 2003 CANADA	KAKLAMANOS ET AL., 2003 ÉTATS-UNIS	FIORICA ET AL., 2004 ITALIE	MALTHANER ET AL., 2005 CANADA	GRAHAM ET AL., 2007 CANADA	GREER ET AL., 2005 LIBAN	GEBSKI ET AL., 2007 AUSTRALIE
	Jusqu'à novembre 2002	De 1960 à 2002	De 1970 à 2002	De 1966 à 2006	Jusqu'à octobre 2004	De 1966 à janvier 2003	De 1980 à 2006
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	x	x	x	x	x	x	x
Apinop <i>et al.</i> , 1994	x		x	x	x	x	x
Le Prise <i>et al.</i> , 1994	x	x	x	x	x	x	x
Walsh, 1995*							x
Walsh <i>et al.</i> , 1996	x	x	x	x	x	x	x
Bosset <i>et al.</i> , 1997	x	x	x	x	x	x	x
Law <i>et al.</i> , 1998 (résumé)	x						
Walsh <i>et al.</i> , 2000 (résumé)	x						
Urba <i>et al.</i> , 2001	x	x	x	x	x	x	x
Burmeister <i>et al.</i> , 2002 (résumé)	x			x			
Walsh <i>et al.</i> , 2002				x			
Lee <i>et al.</i> , 2004				x			x
Burmeister <i>et al.</i> , 2005							x
Tepper <i>et al.</i> , 2006 (résumé)							x

* Il s'agit d'un chapitre de la thèse de doctorat de T.N. Walsh cité par GebSKI et ses collaborateurs [2007].

TABLEAU D-5

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)		
Roth <i>et al.</i> , 1988 États-Unis De 1982 à 1986	n = 39 (19/20) Il n'y a pas de description détaillée des caractéristiques des patients.	CE Tiers moyen ou inférieur de l'œsophage	Stade TNM : n.d. Cancer de l'œsophage localisé sans métastases	T0 : 1 Autres données non disponibles	CT néoadjuvante : Cisplatine : 120 mg/m ² pendant 1 j x 1 cycle Vindésine : 3 mg/m ² pendant 4 j x 2 cycles Bléomycine : 10 U/m ² pendant 4 j x 2 cycles CT adjuvante : Cisplatine pendant 6 sem. + vindésine pendant 2 sem., pendant 6 mois Délai entre CT et chirurgie : n.d. Chirurgie : Abord transthoracique, anastomose cervicale ou intrathoracique Dissection ganglionnaire : médiastinale et cœliaque Suivi : 3 ans	Échantillon de petite taille Groupes non équivalents en ce qui a trait à l'âge, au pourcentage de perte pondérale au moment du diagnostic, à la capacité fonctionnelle et à l'alimentation parentérale totale Pas de description des stades TNM préthérapeutiques Analyse selon le respect du protocole Qualité méthodologique faible 2/5

TABLEAU D-5 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)		
Schlag, 1992 Allemagne Période non indiquée	n = 46 (22/24) Prédominance masculine Âge médian : 54,8 vs 58,8 ans Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky > 70 %	CE Tiers supérieur : 1 vs 1 Tiers moyen : 9 vs 11 Tiers distal : 11 vs 12	n.d.	n.d.	CT néoadjuvante : Cisplatine : 20 mg/m ² en 5 j x 3 cycles 5-fluorouracil : 1 000 mg/m ² en 5 j x 3 cycles Si réponse au moins mineure au 1 ^{er} cycle de CT, poursuite du traitement avec 2 autres cycles, sinon, chirurgie Délai entre CT et chirurgie : 2 à 3 sem. Chirurgie : Abord thoraco-abdominal pour les tumeurs de la jonction œsogastrique Abord thoraco-abdomino-cervical pour les autres positions tumorales Dissection ganglionnaire cœliaque et médiastinale postérieure, incluant la région paratrachéale et para- œsophagienne Plastie gastrique : majoritaire Suivi : jusqu'au décès	Échantillon de petite taille Groupes équivalents quant au sexe, à l'âge, à la position et à la longueur de la tumeur 31 patients ont refusé la randomisation. Les résultats relatifs aux effets indésirables incluaient ceux des patients non randomisés. Analyse selon le respect du protocole Qualité méthodologique faible 2/5
Nygaard <i>et al.</i> , 1992 (étude multi- centrique) Norvège De 1983 à 1988	n = 106 (56/50) Prédominance masculine Âge médian : 62,9 (44-77) vs 61,4 (43- 78) ans Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky : 50 %	CE Position de la tumeur : n.d.	T1 : 4 vs 3 T2 : 46 vs 37 Pas d'information sur 1 patient (du groupe affecté à la chirurgie seule)	n.d.	CT néoadjuvante : Cisplatine : 20 mg/m ² en 5 j x 2 cycles Bléomycine : 10 mg/m ² en 5 j x 2 cycles Délai entre CT et chirurgie : 3 sem. Chirurgie : Transthoracique (laparotomie + thoracotomie) Suivi : 3 ans	Groupes équivalents sauf pour le stade tumoral : stade T2 plus important dans le groupe affecté à la CT néoadjuvante (n = 46) que dans le groupe affecté à la chirurgie seule (n = 37) Analyse non réalisée selon l'intention de traiter Qualité méthodologique faible 2/5

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule

ECR ORIGINAUX					
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)	
Maipang <i>et al.</i> , 1994 Thaïlande De 1988 à 1990	n = 46 (24/22) Prédominance masculine Âge moyen : 64,2 (43-74) vs 64,8 (44-74) ans Capacité fonctionnelle (ECOG) : score 0, 1 ou 2	CE Niveau de la tumeur (à partir des incisives supérieures) : 20-25 cm = 6 vs 4 26-30 cm = 9 vs 11 31-35 cm = 7 vs 6 36-40 cm = 2 vs 1	Stade I : 0 vs 3 Stade II : 24 vs 19	n.d.	CT néoadjuvante : Cisplatine : 100 mg/m ² en 1 j x 2 cycles Vinblastine : 3 mg/m ² en 4 j x 2 cycles Bléomycine : 10 mg/m ² en 5 j x 2 cycles Délai entre CT et chirurgie : 2 sem. après la fin du 2 ^e cycle Chirurgie : Transthoracique Plastie gastrique ou interposition colique Suivi : 3 ans
Law <i>et al.</i> , 1997 Hong-Kong De 1989 à 1995	n = 147 (74/73) Prédominance masculine Âge moyen : 64 ans ± 1,1 vs 63 ans ± 1,1 <i>p</i> = n.s.	CE Œsophage thoracique supérieur : 4 vs 6 moyen : 61 vs 61 inférieur : 7 vs 5 <i>p</i> = n. s. Double niveau : 2 vs 1	Stade précocé : 6 vs 3 Stade modérément avancé : 46 vs 44; <i>p</i> = n.s. Stade localement avancé : 22 vs 26	Stade 0 : 4 vs 0 Stade I : 6 vs 1 Stade IIA : 8 vs 7 Stade IIB : 5 vs 2 Stade III : 37 vs 59 <i>p</i> = 0,009	Groupes équivalents Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique faible 2/5

QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE

SCORE DE JADAD

Échantillon de petite taille

Groupes équivalents quant

à l'âge, au sexe, aux stades

tumoraux et à la position de la

tumeur

Analyse selon l'intention

de traiter non clairement

mentionnée

Qualité méthodologique faible

2/5

Groupes équivalents

Analyse selon l'intention de

traiter

Qualité méthodologique faible

2/5

Suivi : 5 ans

Transthoracique ou transhiatale

Suivi : 5 ans

TABLEAU D-5 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule					
ECR ORIGINAUX					
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)	
Kelsen <i>et al.</i> , 1998 (étude RTOG, multicentrique, 123 centres)	n = 467 (233/234) Prédominance masculine Âge médian : 62 ans ± 9,8 vs 61 ans ± 9,4	CE : 103 vs 110 ADC : 120 vs 124 Type histologique non précisé pour 10 patients	Stade I, II, ou III; tout N; M0	T0N0M0 : 2,5 % des patients (5/202) ont reçu le 1 ^{er} cycle de CT	CT néoadjuvant : Cisplatine : 100 mg/m ² pendant 1 j x 3 cycles 5-fluorouracil : 1 000 mg/m ² pendant 5 j x 3 cycles CT adjuvant : Cisplatine : 75 mg/m ² x 2 cycles 5-fluorouracil : 1 000 mg/m ² x 2 cycles RT si marges de résection positives Délai entre CT et chirurgie : 93 j Chirurgie : Choix de la technique chirurgicale selon un protocole standardisé (transthoracique ou transhiatale) Suivi : 5 ans
États-Unis					Groupes équivalents Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique moyenne 3/5
De 1990 à 1995	Perte de poids > 10 % : 23 % ± 7,3 vs 23 % ± 7,1	Œsophage thoracique, abdominal et jonction œsogastrique			

TABLEAU D-5 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)		
Baba <i>et al.</i> , 2000 Japon De 1993 à 1995	n = 42 (21/21) Prédominance masculine Âge moyen : 63,6 ans $\pm$ 6,7 vs 60,1 ans $\pm$ 7,8 Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky : ≥ 90 % Perte de poids moyenne : 1,7 kg $\pm$ 2,2 vs 2,3 kg $\pm$ 1,6 $p = 0,0357$	CE Œsophage thoracique supérieur : 1 vs 2 moyen : 16 vs 15 inférieur : 4 vs 4 $p = 0,0352$	Stades TNM : n.d. Patients sans métastases viscérales ou fistules trachéobronchiques inclus dans l'étude	T0 N0 : 0 pT1 : 6 vs 7 pT2 : 3 vs 1 pT3 : 8 vs 10 pT4 : 4 vs 3 pN0/M1 : 8/13 vs 9/12 pM0/M1 : 17/4 vs 15/6 p stade I : 4 vs 6 p stade II : 6 vs 4 p stade III : 7 vs 5 p stade IV : 4 vs 6	CT néoadjuvante : Cisplatine : 70 mg/m ² en 1 j x 2 cycles 5-fluorouracil : 700 mg/m ² en 5 j x 2 cycles Leucovorine : 20 mg/m ² en 5 j x 2 cycles Délai entre CT et chirurgie : Médiane : 35 j $\pm$ 7 Chirurgie : Thoracotomie droite, laparotomie, cervicotomie Dissection ganglionnaire : 2 ou 3 champs Suivi : 5 ans	Échantillon de petite taille Groupes équivalents 13 autres patients présentant des stades tumoraux moins avancés ont refusé la randomisation et ont préféré subir la chirurgie immédiatement. Les résultats relatifs à la survie globale à 5 ans dans le groupe affecté à la chirurgie seule incluaient ceux des 13 patients qui ont refusé la randomisation. Un patient (groupe de traitement non précisé) a été exclu de l'analyse après randomisation. Analyse selon l'intention de traiter pour les autres patients Qualité méthodologique moyenne 3/5

TABLEAU D-5 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)		
Ancona <i>et al.</i> , 2001 Italie De 1992 à 1997	n = 96 (48/48) Prédominance masculine Âge moyen : 58 ans ± 9,7 vs 58 ans ± 9,3 p = n.s. (n.d.)	CE Œsophage cervical : 3 vs 4; p = ns Œsophage thoracique supérieur : 20 vs 19 moyen : 11 vs 15 inférieur : 14 vs 10	Stade IIA (T2-T3, N0, M0) : 32 vs 31; p = n.s. Stade IIB (T1-T2, N1, M0) : 4 vs 6 Stade III (T3, N1, M0) : 12 vs 11	pT0 N0 M0 : 6 (13 %) Stades préopératoires de ces patients : stade IIA (T3 N0 M0) : 2 stade IIB (T2 N1 M0) : 2 stade III (T3 N1 M0) : 2 Autres : pTis N0 M0 : 2 pT0 N1 : 2 Stade IIA ou moins : 46,8 vs 27,6 % Stade IIB ou plus : 53,2 vs 72,4 %	CT néoadjuvante : Cisplatine : 100 mg/m ² en 1 j x 2 cycles 5-fluorouracil : 1 000 mg/m ² en 5 j x 2 cycles Les patients qui ont répondu aux 2 premiers cycles de CT ont eu un 3 ^e cycle. Chirurgie après le 2 ^e cycle de CT pour ceux qui n'y ont pas répondu (tumeur stationnaire ou en évolution) Délai entre CT et chirurgie : de 3 à 4 sem. après le dernier cycle de CT Chirurgie : thoracotomie droite et laparotomie et dissection ganglionnaire en bloc RT et (ou) CT postopératoire en cas de résection chirurgicale incomplète Suivi : 5 ans	Étude interrompue après le recrutement de 96 patients admissibles en raison de la durée trop longue de la phase de recrutement et de l'absence de gain de survie globale dans le groupe traité par CT néoadjuvante Les auteurs affirment qu'ils ont effectué l'analyse de survie selon l'intention de traiter, mais ils en ont exclu 2 patients, dont 1 du groupe affecté à la CT, pour dérogation majeure au protocole. Qualité méthodologique faible 2/5

TABLEAU D-5 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)		
MRC, 2002 (étude multi- centrique, 42 centres européens)	n = 802 (400/402) Prédominance masculine Âge médian : 63 (36-84) vs 62 (30- 80) ans	CE : 123 vs 124 ADC : 265 vs 268 Tumeur non différenciée : 11 vs 10 Stade inconnu : 1 vs 0	Cancer résécable de l'œsophage (pas d'autres précisions) Stades TNM : n.d.	n.d.	CT néoadjuvant : Cisplatine : 80 mg/m ² en 1 j x 2 cycles 5-fluorouracil : 1 000 mg/m ² en 4 j x 2 cycles RT* : 25 Gy en 5 fr. en 1 sem. 32,5 Gy en 10 fr. en 2 sem. Chirurgie : RT* : 25-32,5 Gy en 10 fr. en 2 sem. Délai entre CT et chirurgie : 63 j Chirurgie : n.d. Suivi : 5 ans	Groupes de patients équivalents quant à l'âge, au sexe, au type histologique, à la position de la tumeur, au degré de dysphagie et à la capacité fonctionnelle. Les stades tumoraux ne sont pas décrits, ce qui ne permet pas de juger de l'équivalence des deux groupes. Exclusion de l'analyse de 69 patients d'origine chinoise (35 du groupe CT néoadjuvant et 34 du groupe chirurgie seule) parce qu'il n'y avait pas de données sur le suivi à cause d'un changement dans le financement du système de santé chinois. Analyse selon l'intention de traiter pour le reste des patients
Royaume-Uni De 1992 à 1998	Capacité fonctionnelle selon l'indice de l'OMS (scores majoritaires) : Score 0 : 66 vs 66 % Score 1 : 31 vs 30 %	Tiers supérieur : 3 vs 4 Tiers moyen : 97 vs 102 Tiers inférieur : 260 vs 254 Cardia : 40 vs 42				
						Qualité méthodologique moyenne 3/5

* La radiothérapie n'était pas administrée systématiquement, mais seulement sur décision du chirurgien.

TABLEAU D-5 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)		
Kelsen <i>et al.</i> , 2007 (étude RTOG 8911) États-Unis De 1990 à 1995	n = 467 (233/234) Prédominance masculine Âge médian : 62 ans ± 9,5 vs 61 ans ± 9,7 Perte pondérale > 10 % : 23 % ± 7,1 vs 23 % ± 7,3	CE : 108 vs 112 ADC : 126 vs 121 Œsophage thoracique, abdominal et jonction œsogastrique	Stade I, II ou III; tout N; M0	n.d.	CT néoadjuvant : Cisplatine : 100 mg/m ² en 1 j x 3 cycles 5-fluorouracil : 1 000 mg/m ² en 5 j x 3 cycles CT adjuvant pour les patients qui ont répondu au traitement : 75 mg/m ² de cisplatine et 1 000 mg/m ² de 5-fluorouracil x 2 cycles Dose totale de 45 à 50 Gy de RT : si marges de résection positives, R1 ou R2, ou récurrence locale Si état stable ou R0 : 2 cycles de CT postopératoire : 150 mg/m ² de cisplatine et 1 000 mg/m ² de 5-fluorouracil Œsophagectomie : Trans thoracique : Ivor Lewis avec anastomose intrathoracique au- dessus de la veine Thoraco-abdominale gauche avec anastomose au-dessus de la crosse aortique Anastomose œsogastrique ou interposition colique avec anastomose cervicale Transhiatale pour les tumeurs situées au-dessous de la carène Suivi médian : 8,8 ans	Groupes équivalents Analyse selon le respect du protocole Qualité méthodologique moyenne 3/5

Abréviations : ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CT : chimiothérapie; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; fr. : fraction; n : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; n.s. : valeur non significative; OMS : Organisation mondiale de la santé; R0 : absence de résidus tumoraux; R1 : marges envahies par des résidus microscopiques; R2 : marges envahies par des résidus macroscopiques; vs : *versus*.

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule

ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES				QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)	PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	
Nygaard <i>et al.</i> , 1992 (étude multicentrique) Norvège De 1983 à 1988	n = 103 (53/50) Prédominance masculine Âge médian : 62,9 (44-77) vs 61,4 (43-78) ans Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky : 50 %	CE Position non indiquée	T1 : 7 vs 3 T2 : 38 vs 37 Pas d'information sur 2 patients (groupe CRT néoadjuvante)	n.d.	CRT néoadjuvante : CT : cisplatine : 20 mg/m ² en 5 j x 2 cycles; bléomycine : 10 mg/m ² en 5 j x 2 cycles RT (3 sem. après la fin de la CT) : 1,75 Gy par fr., 5 j par sem., pendant 4 sem. Dose totale : 35 Gy en 20 fr. CRT séquentielle Délai entre la CRT néoadjuvante et la chirurgie : 3 sem. après la fin de la RT Chirurgie : Transthoracique (laparotomie + thoracotomie droite) Suivi : 3 ans	Groupes équivalents Analyse selon le respect du protocole Les auteurs précisent que seule l'analyse des patients évaluables est présentée, mais qu'elle ne diffère pas de celle de tous les patients inclus dans l'étude. Qualité méthodologique faible
Apinop <i>et al.</i> , 1994 Thaïlande De 1986 à 1992	n = 69 (35/34) Prédominance masculine Âge moyen : 59,6 (40-81) vs 59,8 (44-75) ans Capacité fonctionnelle : Score 0 : 26 vs 28 patients Score 1 : 9 vs 6 patients	CE Tiers moyen de l'œsophage : 16/15 Tiers inférieur de l'œsophage : 15/15 Cardia : 4/4	Stade IIB : 6 vs 5 Stade III : 29 vs 28	n.d.	CRT néoadjuvante : CT : cisplatine 100 mg/m ² (j1 et j29) x 2 cycles 5-fluorouracil : 1 000 mg/m ² (j1 à j4 et j29 à j32) x 2 cycles RT : dose totale de 40 Gy en 20 fr. CRT concomitante : En l'absence de progression de la maladie, le patient subissait la chirurgie 4 sem. après le dernier jour de CT. Chirurgie : thoracotomie droite Suivi : 5 ans	Groupes équivalents Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique faible 2/5

TABLEAU D-6 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES				QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)	PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	
Le Prise <i>et al.</i> , 1994 France De 1988 à 1991	n = 86 (41/45) Âge médian : 56 (32-69) vs 59 (40-70) ans	CE Position de la tumeur non indiquée	Stade I : 5 vs 16 Stade II : 27 vs 25 (classification de l'AJCC de 1978)	Tis N0 : 0 vs 1 T0 N0 : 4 vs 0 T0 N1 : 1 vs 0 T1 N0 : 3 vs 1 T1 Nx : 1 vs 1 T2 N0 : 6 vs 6 T2 N1 : 2 vs 0 T2 Nx : 3 vs 4 T3 N0 : 4 vs 7 T3 N1 : 6 vs 12 T3 Nx : 1 vs 5 T4 N1 : 1 vs 4	CRT néoadjuvante : CT : cisplatine : 100 mg/m ² (j1 et j2 à j5) x 2 cycles 5-fluorouracil : 600 mg/m ² x 2 cycles RT : j8 à j19 : 20 Gy (10 fr.) j21 : cisplatine : 100 mg/m ² j22 à j25 : 600 mg/m ² CRT séquentielle Chirurgie : type non mentionné Délai entre la fin de la CRT et la chirurgie : 42 j Suivi (médiane) : 16 mois	Les auteurs affirment que les groupes de patients sont équivalents, mais il n'y a pas de comparaison statistique (valeur de <i>p</i> non indiquée). Tomodensitométrie non pratiquée systématiquement 18 patients exclus après randomisation Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique faible 2/5
Bosset <i>et al.</i> , 1997 (étude multicentrique) France De 1989 à 1995	n = 282 (143/139) patients évaluables Âge moyen : 56,7 ans ± 8 vs 56,6 ans ± 7,6 Perte de poids moyenne : 5 kg ± 2,8 vs 4,9 kg ± 2,6	CE Œsophage supérieur : 22 vs 26 Œsophage moyen : 74 vs 72 Œsophage inférieur : 47 vs 41	T1 N0 : 24 vs 25 T2 N0 : 48 vs 44 T3 N0 : 38 vs 38 T1 N1 ou T2 N1 : 33 vs 32	T0 : 29* vs 0 T1 : 27 vs 26 T2 : 23 vs 17 T3 : 31 vs 47 Tx : 2 vs 4 N0 : 66 vs 41 N1 : 42 vs 52 Nx : 4 vs 1 Différence entre les groupes de traitement pour les stades T : <i>p</i> = 0,001 pour les stades N : <i>p</i> = 0,03	CRT néoadjuvante : CT : Cisplatine : 80 mg/m ² , 0 à 2 j avant chaque séance de RT x 2 cycles RT : 3,7 Gy en 5 j avec 18,5 Gy par séquence x 2, dose totale de 37 Gy (10 fr.) CRT en <i>split course</i> Chirurgie : Œsophagectomie thoraco-abdominale droite pour les tumeurs du médiastin moyen et inférieur Voie cervicale pour les tumeurs du médiastin supérieur Délai médian entre la fin de la CRT et la chirurgie : 21 j (entre 6 et 126 j) Suivi (médiane) : 55,2 mois	Groupes équivalents sauf pour les patients ayant une capacité fonctionnelle (ECOG) de score 1, plus nombreux dans le groupe affecté à la CRT néoadjuvante 11 patients (5 du groupe affecté à la chirurgie seule et 6 du groupe affecté à la CRT néoadjuvante) ont été exclus de l'analyse après randomisation. Analyse selon l'intention de traiter pour le reste des patients Le recrutement des patients a été interrompu plus tôt que prévu en raison d'une légère augmentation des taux de mortalité postopératoire dans le groupe traité par CRT. Qualité méthodologique moyenne 3/5

* ECR de Bosset *et al.*, 1997 : deux patients supplémentaires avaient eu au départ une excision macroscopique incomplète (résection non curative). La stadification histopathologique a montré que la CRT avait complètement stérilisé les tumeurs.

TABLEAU D-6 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)		
Urba <i>et al.</i> , 2001 États-Unis De 1989 à 1994	n = 100 (50/50) Prédominance masculine Âge moyen : 62 (39-75) vs 64 (42-75) ans	CE : 13 vs 12 ADC : 37 vs 38 Œsophage cervical et supérieur : 4 vs 4 Œsophage moyen et distal : 46 vs 46	n.d.	Groupe CRT néoadjuvante T0 N0 : 14/50	CRT néoadjuvante : CT : Cisplatine : 20 mg/m ² /j (j1 à j5 et j17 à j21) x 2 cycles 5-fluorouracil : 300 mg/m ² /j (j1 à j21) Vinblastine : 1 mg/m ² /j (j1 à j4 et j17 à j20) x 2 cycles RT : 1.5 Gy 2 fois par jour (j1 à j5; j8 à j12 et j15 à j19) Dose totale de 45 Gy en 30 fr. RT adjuvante en cas de marges de résection positives CRT concomitante Chirurgie : Œsophagectomie transthoracique ou transhiatale Délai entre CRT et chirurgie : 42 j Suivi : 8,2 ans	Groupes équivalents sauf peut-être pour le stade tumoral (l'absence de données ne permet pas de juger de l'équivalence des groupes de traitement) Analyse selon l'intention de traiter 2/5

TABLEAU D-6 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES				QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)	PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	
Lee <i>et al.</i> , 2004 Corée du Sud De 1999 à 2002	n = 101 (51/50) Prédominance masculine Âge médian : 63 (42-73) vs 63 (39-75) ans Capacité fonctionnelle selon l'indice de l'ECOG : 1 ^{er} groupe : Score 0 = 1 Score 1 = 4 2 ^e groupe : Score 0 = 4 Score 1 = 46	CE Tiers supérieur : 2 vs 0 Tiers moyen : 28 vs 30 Tiers inférieur : 16 vs 17 Tumeur diffuse : 5 vs 3	Stade IIA : 14 vs 22 Stade IIB : 12 vs 10 Stade III : 25 vs 18 N0 : 14 vs 22 N1 : 37 vs 28	Stade 0 : 15 vs 0 Stade I : 1 vs 1 Stade IIA : 5 vs 8 Stade IIB : 8 vs 8 Stade III : 3 vs 28 Stade IVA : 2 vs 1 T0 N1M0 : 1 cas dans le groupe affecté à la CRT néoadjuvante Différence : $p < 0,001$	CRT néoadjuvante CT : Cisplatine : 60 mg/m ² IV (j1 et j21) 5-fluorouracil : 1 000 mg/m ² /j (j2 à j5) RT : 1,2 Gy x 38 fr. = dose totale de 45,6 Gy (j1 à j28) CRT concomitante Délai entre CRT et chirurgie : 3 ou 4 sem. Chirurgie : transthoracique; marges proximale et distale d'au moins 6-8 cm; dissection ganglionnaire en bloc Patients dont la tumeur n'avait pas progressé ou répondant à la CRT : 3 cycles additionnels de CT postopératoire : 60 mg/m ² de cisplatine (j1) et 1 000 mg/ m ² de 5-fluorouracil (j2 à j5) de 4 à 6 sem. après la chirurgie Suivi (médiane) : 25 mois	Groupes équivalents sauf pour les stades TNM, avec prédominance du stade IIA dans le groupe traité par chirurgie seule comparativement au groupe traité par CRT néoadjuvante (22 vs 14 patients) et prédominance du stade III dans le groupe traité par CRT néoadjuvante comparativement au groupe traité par chirurgie seule (25 vs 18 patients) Différence non significative ($p = 0,13$) à l'analyse intermédiaire CT postopératoire pour les patients qui avaient répondu à la CRT et ceux dont la tumeur n'avait pas progressé. Il n'est pas clairement mentionné si tous les patients ont été inclus dans l'analyse. Qualité méthodologique moyenne 3/5

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule

ECR ORIGINAUX					
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)	PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI
Burmeister <i>et al.</i> , 2005 Australie De 1994 à 2000	n = 257 (129/128) Prédominance masculine Âge médian : 61 (41-80) vs 62 (28-83) ans Capacité fonctionnelle selon l'indice de l'ECOG : Score 0 : 40 vs 44 Score 1 : 88 vs 84	CE : 45 vs 50 ADC : 80 vs 78 Mixte ou autre : 3 vs 0 Tiers inférieur de l'œsophage : 99 vs 104 Tiers moyen ou supérieur de l'œsophage : 29 vs 24 Œsophage thoracique Cardia gastrique (tumeur limitée au tiers inférieur de l'œsophage, située principalement dans l'œsophage)	T1-3, N0-1 N0 et N1 (tumeur évaluée par tomodensitométrie) N0 : 108 vs 109 N1 : 20 vs 19	n.d.	CRT néoadjuvante : CT : 80 mg/m ² de cisplatine (j1) + 800 mg/m ² de 5-fluorouracil (j1 à j4) RT : 35 Gy en 15 fr. en 3 sem. CRT concomitante Chirurgie : œsophagectomie trans thoracique ou transhiatale, thoracotomie gauche ou abord abdominal avec résection transdiaphragmatique basse Dissection ganglionnaire : 2 champs RT postopératoire : en cas de résidus tumoraux Délai entre CRT et chirurgie : de 3 à 6 sem. après la fin de la RT Suivi (médiane) : 65 mois
Natsugoe <i>et al.</i> , 2006 Japon De 1997 à 2001	n = 45 (22/23) Caractéristiques des patients non décrites	CE Position de la tumeur non indiquée	Stade II : 5 vs 4 Stade III : 11 vs 13 Stade IV : 6 vs 6 Différence : p = n.s. (n.d.)	Stade II : 6 vs 7 Stade III : 8 vs 8 Stade IV : 6 vs 8 Différence : p = n.s. (n.d.)	Groupes équivalents quant au stade tumoral Analyse selon le respect du protocole Qualité méthodologique faible 2/5 CRT concomitante Chirurgie : œsophagectomie trans thoracique Suivi (médiane) : 24 mois

QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE
SCORE DE JADAD

Groupes équivalents

Analyse selon l'intention de
traiterUn patient non admissible a
été exclu après randomisation.

Taux de participation élevé

dans les deux groupes :

105 patients dans le groupe
affecté à la CRT néoadjuvante

vs 110 dans le groupe affecté à

la chirurgie seule

Qualité méthodologique

moyenne

3/5

Groupes équivalents quant au
stade tumoralAnalyse selon le respect du
protocoleQualité méthodologique faible
2/5**CRT concomitante****Chirurgie :** œsophagectomie
trans thoracique

Suivi (médiane) : 24 mois

TABLEAU D-6 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chirurgie seule						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES				QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	STADE TUMORAL (PATHOLOGIQUE; POST- THÉRAPEUTIQUE)	PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	
Tepper <i>et al.</i> , 2008 (étude CALGB 9781) États-Unis De 1997 à 2000	n = 56 (30/26) Prédominance masculine Âge moyen : 60,9 vs 61,9 ans Capacité fonctionnelle (échelle de mesure non précisée) : Score 0 : 19 vs 18 Score 1 : 8 vs 8 Score 2 : 3 vs 0	CE : 7 vs 7 ADC : 23 vs 19 Œsophage thoracique Jonction œsogastrique	IIA, IIB, III T2 N0 : 2 vs 1 T2 N1 : 1 vs 1 T3 N0 : 17 vs 20 T3 N1 : 9 vs 3 T4 N0 : 1 vs 0 Inconnu : 0 vs 1 N0 : 20 vs 22 N1 : 10 vs 4	n.d.	CT : Cisplatine : 100 mg/m ² IV (j1 et j29) 5-fluorouracil : 1 000 mg/j en perfusion (j1 à j4 et j29 à j32) RT : 1,8 Gy, 5 j par sem. pendant 5,5 sem.; dose totale de 50,4 Gy en 28 fr. CRT concomitante Délai entre CRT et chirurgie : 3-8 sem. Chirurgie : Transthoracique : - thoracotomie gauche - thoracotomie et laparotomie - thoracotomie droite et laparotomie - cœliotomie, thoracotomie droite et cervicotomie Transhiatale Chirurgie exploratoire Œsophagectomie transthoracique pour les tumeurs de l'œsophage moyen et de la jonction œsogastrique Suivi (médiane) : 6 ans	Groupes équivalents Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique moyenne 3/5

Abréviations : ADC : adénocarcinome; AJCC : American Joint Committee on Cancer; CALGB : Cancer and Leukemia Group B Oncology; CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; fr. : fraction; n : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; n.s. : valeur non significative; RT : radiothérapie; vs : versus.

TABLEAU D-7

Description complète des études comparant la chimioradiothérapie avec la chirurgie

ÉTUDE PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL CLINIQUE	STADE TUMORAL PATHOLOGIQUE		
Chan et Wong, 1999 (étude rétrospective)	n = 163 (82/81) Âge médian : 60 (de 41 à 85) vs 60 (de 31 à 83) ans Sexe : 55 H; 27 F vs 63 H; 18 F	CE : 68 vs 24 ADC : 14 vs 57 Tiers supérieur de l'œsophage : 8 vs 3 Tiers moyen de l'œsophage : 34 vs 9 Tiers inférieur de l'œsophage ou jonction œsogastrique : 40 vs 69	Classification de l'AJCC 1983 Stade I (T1N0/xM0) : 9 vs 23 Stade II (T2N0/xM0) : 48 vs 45 Stade III (T3, tout N, M0 tout T, N1M0) : 25 vs 13	n.d.	Groupe CRT : 3 sous-groupes n = 23 CT : 8 mg/m ² de mitomycine C (j1) + 20 mg/kg/j de 5-fluorouracil (j1 à j4) RT en <i>split-course</i> : 25 Gy en 10 fr. en 2 sem. Repos de 4 sem., puis traitement répété sans mitomycine C au j1 n = 33 CT : 8 mg/m ² de mitomycine C (j1) + 20 mg/kg/j de 5-fluorouracil (j1 à j4 et j22 à j25) RT : 60 Gy en continu en 30 fr. pendant 6 sem. n = 26 CT : 20 mg/kg/j de 5-fluorouracil (j1) avec 20mg/m ² par jour de leucovorine (j1 à j4 et j22 à j25) RT : protocole non mentionné CRT concomitante Groupe chirurgie : OTT (Ivor Lewis) : n = 31 OTH : n = 50 RT postopératoire : 40-60 Gy : 19 patients, dont 15 avec stade N1 après résection curative Marges de résection non clairement définies et N1 : 4 patients Pas de CT Suivi : de 4 à 13 ans	Groupes non équivalents Pas de critères d'exclusion Tous les patients ont été traités et inclus dans l'analyse. Qualité méthodologique faible

TABLEAU D-7 (suite)

Description complète des études comparant la chimioradiothérapie avec la chirurgie						
ÉTUDE PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL CLINIQUE	STADE TUMORAL PATHOLOGIQUE		
Hironaka <i>et al.</i> , 2003 (étude rétrospective) Japon De 1992 à 1999	n = 98 (53/45) Âge médian : 64 (38-75) vs 58 (40- 75) ans Sexe : 45 H; 8 F vs 44 H; 1 F	CE Tiers supérieur : 4 vs 0 Tiers inférieur : 33 vs 22 Tiers moyen : 16 vs 23	T2 : 10 vs 15 T3 : 43 vs 30 N0 : 22 vs 31 N1 : 31 vs 14 Stade IIA : 22 vs 31 Stade IIB : 6 vs 3 Stade III : 25 vs 11	n.d.	Au choix du patient CT : 5-fluorouracil : 400 mg/m ² /j (j1 à j5 et j8 à j12) + cisplatine : 40 mg/m ² /j (j1 et j8); répété 5 sem. après RT : 2 Gy/j, 5j par sem. Dose totale de 60 Gy, repos de 2 sem. après une dose de 30 Gy CRT concomitante Si réponse au traitement : CT additionnelle Groupe chirurgie : Thoracotomie droite ou gauche Dissection ganglionnaire à 3 champs Patients à risque de complications : thoracotomie gauche et dissection ganglionnaire abdominale, médiastinale, cervicale Suivi en cas de réponse complète à la chirurgie (R0) : tous les 6 mois et ensuite tous les 12 mois Suivi : minimum de 22 mois	Groupes non équivalents Il n'est pas clairement précisé si tous les patients ont été inclus dans l'analyse de survie. Qualité méthodologique faible

TABLEAU D-7 (suite)

Description complète des études comparant la chimioradiothérapie avec la chirurgie					
ÉTUDE PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL CLINIQUE	STADE TUMORAL PATHOLOGIQUE	
Chiu <i>et al.</i> , 2005 (ECR multicentrique) Chine De 2000 à 2004	81 (36/45) Âge moyen : 62 ans ± 8,6 vs 62 ans ± 9,7 Sexe : 27 H; 9 F vs 39 H; 5 F	CE Tiers moyen de l'œsophage : 21 vs 26 Tiers inférieur de l'œsophage : 15 vs 19	Stade préthérapeutique (classification TNM 1987) évalué par tomodensitométrie thoracique : T2 : 13 vs 10 T3 : 23 vs 34 N1 : 14 vs 23 Stade préthérapeutique évalué par échodopsonographie : T1 : 2 vs 1 T2 : 11 vs 12 T3 : 21 vs 29 T4 : 2 vs 2 N1 : 17 vs 25 Stades IIB et III	Groupe chirurgie seule : T1 : 3 T2 : 7 T3 : 31 T4 : 3 N1 : 19 M1a : 5	CT : 60 mg/m ² de cisplatine (j1 et j22) + 200 mg/m ² /j de 5-fluorouracil (j1 à j42) RT (administrée en 3 phases) : 30 Gy, 20 Gy et 10 Gy, avec au total 50-60 Gy en 25 ou 30 fr. en 5 ou 6 sem. CRT concomitante Chirurgie : Technique effractive à 2 ou à 3 voies; pharyngo-laryngo- œsophagectomie Si R1 : CT ou RT adjuvante Dissection ganglionnaire à 2 champs Suivi (médiane) : 16,9 mois
					Groupes équivalents Nombre de patients plus élevé dans le groupe affecté à la chirurgie Un patient du groupe affecté à la chirurgie a été exclu de l'analyse après randomisation et n'a pas subi la chirurgie parce que l'évaluation préthérapeutique a montré que la tumeur était à un stade localement avancé. Analyse selon l'intention de traiter pour le reste des patients Qualité méthodologique faible 2/5

Abréviations : ADC : adénocarcinome; AJCC : American Joint Committee on Cancer; CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; ECR : essai clinique randomisé;
F : femme; fr. : fraction; H : homme; n : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; OTH : œsophagectomie transhiatale; OTT : œsophagectomie transthoracique; R1 : marges envahies par des résidus
microscopiques; RT : radiothérapie; vs : *versus*.

TABLEAU D-8

Essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie avec la radiothérapie et indicateurs d'efficacité évalués							
ECR	NOMBRE DE PATIENTS	SURVIE		RÉCIDIVES TUMORALES	RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE	EFFETS INDÉSIRABLES (TOXICITÉ)	QUALITÉ DE VIE
		GLOBALE	SANS RÉCIDIVE				
Chimioradiothérapie concomitante versus radiothérapie							
Earle <i>et al.</i> , 1980 États-Unis	91	x				x	x
Andersen <i>et al.</i> , 1984 Danemark	88	x					x
Araujo <i>et al.</i> , 1991 Brésil	59	x		x	x	x	
Slabber <i>et al.</i> , 1998 Afrique du Sud	70	x				x	
Cooper <i>et al.</i> , 1999 États-Unis	123	x	x	x			
Gao <i>et al.</i> , 2002 Chine	81	x	x	x		x	
Zhao <i>et al.</i> , 2005 Chine	111	x		x		x	
Chimioradiothérapie séquentielle versus radiothérapie							
Roussel <i>et al.</i> , 1989 France	170	x		x		x	x
Hishikawa <i>et al.</i> , 1991 Japon	Radiothérapie externe + brachythérapie + chimiothérapie vs radiothérapie externe : 49	x			x	x	
Hatlevoll <i>et al.</i> , 1992 Norvège	100	x		x		x	x
Wobbes <i>et al.</i> , 2001 Hollande	221	x	x	x		x	

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie concomitante avec la radiothérapie

ECR ORIGINAUX

ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	CRITÈRE D'INCLUSION OU CAUSE DE NON- OPÉRABILITÉ		
Earle <i>et al.</i> , 1980 (étude multicentrique, 25 centres) États-Unis De 1974 à 1978	n = 91 (47/44) Âge moyen : 63 (48-79) vs 61 (51-92) ans Prédominance masculine Capacité fonctionnelle : Score 0 ou 1 : 32 vs 33 Score 2 ou 3 : 8 vs 4	CE Œsophage cervical : 6 vs 2 tiers supérieur : 10 vs 11 tiers moyen : 15 vs 13 tiers inférieur : 9 vs 11	Tumeur localisée Stade TNM : n.d.	Tumeur non résécable (envahissement de la région de la crosse de l'aorte), ou patient médicalement inopérable, ou résection palliative (tumeur non résécable, résection incomplète, récurrence après résection)	CT : Bléomycine : 3 mg (j1 et j2), total de 210 mg (par voie IV) RT : 5 000 rads ou 50 Gy (pendant 5 ou 6 sem. avec 5 ou 6 fr. par sem.) Dose augmentée à 6 000 rads ou à 60 Gy après inclusion du tiers des patients RT seule : idem Suivi : de 1 à 4 ans	Groupes équivalents, sauf peut-être pour les stades tumoraux (ne sont pas décrits) Exclusion de 11 patients après randomisation Analyse selon le respect du protocole Qualité méthodologique faible 2/5
Andersen <i>et al.</i> , 1984 Danemark De 1977 à 1981	Groupe B n = 88 (44/44) Âge médian : 72 vs 74 ans Prédominance masculine	CE Œsophage supérieur : 9 vs 9 Œsophage moyen supérieur : 9 vs 11 Œsophage moyen inférieur : 14 vs 8 Œsophage inférieur : 8 vs 14	T1-2 N0 M0 T1 : 6 vs 6 T2 : 34 vs 36 N0 : 40 vs 42 M0 : 40 vs 42	Patients inopérables pour raisons médicales (non précisées)	CT : Bléomycine (IM) : 5 mg x 20 fois en 4 sem. et 5 mg x 15 fois en 3 sem. RT : 30 Gy en 4 sem. + 25 Gy en 3 sem. en <i>split course</i> Bléomycine en traitement adjuvant : 5 mg IM, 2 fois par sem. pendant 6 mois RT seule : 35 Gy en 4 sem. + 28 Gy en 3 sem. en <i>split course</i> Suivi : 2 ans	Les groupes semblent équivalents bien qu'aucun test statistique ne soit fourni. Analyse selon le respect du protocole Qualité méthodologique faible 2/5

TABLEAU D-9 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie concomitante avec la radiothérapie

ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	CRITÈRE D'INCLUSION OU CAUSE DE NON- OPÉRABILITÉ		
Araujo <i>et al.</i> , 1991 Brésil De 1982 à 1985	n = 59 (28/31) Âge médian : 53 (30-69) vs 55 (42-65) ans Prédominance masculine Capacité fonctionnelle selon l'indice de l'ECOG : Score 0-1 : 1 vs 1 Score 2-3 : 25 vs 30 Score 4 : 2 vs 0	CE Œsophage thoracique	Stade II	n.d.	CT : 5-fluorouracil : 1 000 mg/m ² /24 h (j1, j2, j3) Mitomycine C : 10 mg/m ² (j1) Bléomycine : 15 unités IM par sem. pendant 5 sem. RT : 5 000 cGy ou 50 Gy (25 fr.) (200 cGy ou 2 Gy/fr./j, 5 j par sem. pendant 5 sem.) RT seule : idem Suivi (médiane) : 32 vs 27 mois	Les groupes semblent équivalents, mais aucun test statistique n'est fourni. Il n'est pas clairement indiqué si l'analyse a été réalisée selon l'intention de traiter Qualité méthodologique faible 2/5
Slabber <i>et al.</i> , 1998 Afrique du Sud De 1991à 1995	n = 70 (34/36) Âge médian : 49 (27-73) vs 54 (38-72) ans Prédominance masculine dans les deux groupes, mais le nombre de femmes était plus important dans le groupe RT que dans le groupe CRT. Capacité fonctionnelle selon l'indice de l'ECOG : Score 0 : 0 Score 1 : 24 vs 22 Score 2 : 10 vs 14	CE Tiers supérieur de l'œsophage : 4 vs 1 Tiers moyen de l'œsophage : 22 vs 27 Tiers inférieur de l'œsophage : 8 vs 8	T3 Nx M0 : 34 vs 36	Patients inopérables ayant une tumeur de stade très avancé, conditions défavorables, capacité fonctionnelle < 3	CT : Cisplatine : 15 mg/m ² /j en bolus IV 5-fluorouracil : 600 mg/m ² /j en perfusion (j1 à j5 et j29, j33) RT en <i>split course</i> : 4 Gy/j (j1 à j5 et j29 à j33) Total : 40 Gy en 4 sem. RT seule : idem Suivi : jusqu'au décès	Groupes équivalents sauf pour le sexe : 36 % de femmes dans le groupe RT vs 15 % dans le groupe CRT (<i>p</i> = 0,02) Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique faible 2/5

TABLEAU D-9 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie concomitante avec la radiothérapie						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	CRITÈRE D'INCLUSION OU CAUSE DE NON- OPÉRABILITÉ		
Cooper <i>et al.</i> , 1999* (étude RTOG 85-01) États-Unis De 1986 à 1990	n = 129 (nombre de patients par groupe de traitement non indiqué) 123 admissibles (61/62) Âge : n.d. Prédominance masculine Score de Karnofsky : $\geq$ 50 %	CE : 52 vs 56 ADC : 9 vs 6 Œsophage cervical : 1 vs 0 Œsophage supérieur : 9 vs 13 supérieur/moyen : 1 vs 0 moyen : 31 vs 29 moyen/inférieur : 0 vs 2 inférieur : 19 vs 18	T1-T3, Nx, N0-1, M0	Tumeur résécable (sans dissémination de la tumeur ou atteinte de l'arbre trachéobronchique)	CT : Cisplatine : 75 mg/m ² IV (j1 des sem. 1, 5, 8 et 11) 5-fluorouracil : 1 g/m ² en perfusion continue (j1 à j4 des sem. 1, 5, 8 et 11) RT : 30 Gy en 15 fr. en 3 sem., puis 20 Gy en 10 fr. en 2 sem. 2 cycles additionnels des mêmes doses de CT 3 sem. après la RT RT seule : dose totale de 64 Gy (32 fr.) pendant 6,4 sem. Suivi : 5 ans et plus	Les auteurs affirment que les groupes sont équivalents, mais ces derniers ne sont pas décrits. Analyse selon l'intention de traiter Inclusion de 73 patients non randomisés Qualité méthodologique faible 2/5
Gao <i>et al.</i> , 2002 Chine Du 18 mars 1997 au 24 novembre 1997	n = 81 (41/40) Âge médian : 60 (40- 70) vs 61 (40-70) ans Prédominance masculine	CE Œsophage thoracique : supérieur : 11 vs 11 moyen : 24 vs 24 inférieur : 5 vs 6	n.d.	n.d.	CT : Cisplatine : 20 mg/j (j1 à j5) pendant la 1 ^{re} et la 4 ^e sem. de RT RT : 1. Classique : 2 Gy/fr., 5 fois par sem., pour un total de 30 Gy (15 fr.) en 3 sem. (sem. 1, 2 et 3) 2. Hyperfractionnement accéléré retardé (<i>late course</i>) : 1,5 Gy/fr., 2 fois par jour, 5 fois par sem., pour un total de 30 Gy en 20 fr. en 2 sem. (sem. 4 et 5) RT seule : idem Suivi : 3 ans	Groupes équivalents quant au sexe, à l'âge, à la longueur et à la position de la tumeur Stades tumoraux non indiqués Il n'est pas clairement précisé si l'analyse a été réalisée selon l'intention de traiter. Qualité méthodologique faible 2/5

* La description des caractéristiques des patients a été présentée dans des publications antérieures [Al-Sarraf *et al.*, 1997; Herskovic *et al.*, 1992].

TABLEAU D-9 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie concomitante avec la radiothérapie					
ECR ORIGINAUX					
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	CRITÈRE D'INCLUSION OU CAUSE DE NON- OPÉRABILITÉ	
Zhao <i>et al.</i> , 2005 Chine De 1998 à 2000	n = 111 (54/57) Groupe CRT (HAR)/ Groupe RT (HAR) Âge médian : 54,5 (39- 74) vs 61 (41-74) ans Prédominance masculine Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky : Score 70 %: 2 vs 3 Scores entre 80 et 100 % : 52 vs 54	CE Œsophage cervical : 4 vs 3 Œsophage thoracique supérieur : 12 vs 18 Œsophage thoracique moyen : 36 vs 34 Œsophage thoracique inférieur : 2 vs 2	Classification de l'UICC (1997) Groupe RT (HAR) + CT : T1-2 N0M0 : 11 vs 11 T3-T4 N0M0 : 37 vs 37 T1-4 N1M0 : 6 vs 9	n.d.	Groupes équivalents Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique faible 2/5
				CT : Cisplatine : 25 mg/m ² /j x 4 cycles (j1 à j3) 5-fluorouracil : 600 mg/m ² /j (j1 à j3) toutes les 4 sem. avec le 1 ^{er} et le 2 ^e cycle pendant les séquences de RT RT en deux phases : Phase 1 : Fractionnement classique : 1,8 Gy/fr., 5 fr. par sem.; dose totale de 41,4 Gy en 23 fr. en 4,6 sem. Phase 2 : RT en hyperfractionnement accéléré retardé : 1,5 Gy/fr., 2 fois par jour à 6 h d'intervalle, 10 fr. par sem. à 27 Gy en 18 fr. en 1,8 sem. Dose totale (phases 1 et 2) : 68,4 Gy en 41 fr. en 44 j RT seule : idem Suivi (médiane) : 61,7 mois	

Abréviations : ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; fr. : fraction; HAR : hyperfractionnement accéléré retardé (*late course*); j : jour; n : nombre de patients; n.d.: donnée non disponible; RT : radiothérapie; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group; sem. : semaine; UICC : Union Internationale Contre le Cancer; vs : *versus*.

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie séquentielle avec la radiothérapie

ECR ORIGINAUX

ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	CRITÈRE D'INCLUSION OU CAUSE DE NON- OPÉRABILITÉ		
Roussel <i>et al.</i> , 1989 (étude multicentrique, 7 centres) France De 1976 à 1982	n = 170 (84/86) Âge médian : 60 (41-78) vs 63 (31-74) ans Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky : médiane de 80 % (50-100) vs 80 % (50-100) Prédominance masculine	CE Position tumorale : n.d.	n.d.	Inopérabilité	CT : Méthotrexate : 0,5 mg/10 kg en injection, puis 1,5 mg/m ² en injection (16 injections) RT : 2,25 Gy (5 fr./sem.), pendant 5 sem., pour un total de 40,5 Gy en 18 fr., puis 2,25 Gy en 7 fr. pour un total de 15,75 Gy en 7 fr. Dose totale de RT : 56,25 Gy en 25 fr. RT seule : idem Suiwi : n.d.	Groupes équivalents quant au sexe, à l'âge, à la capacité fonctionnelle, à la perte pondérale Stade TNM non indiqué Trois cas de dérogation majeure au protocole dans le groupe RT Analyse selon le respect du protocole Qualité méthodologique moyenne 3/5
Hishikawa <i>et al.</i> , 1991 (étude multicentrique, 9 hôpitaux) Japon De 1987 à 1988	Groupe 1 (RTE + brachythérapie intraluminale + CT vs RTE) : 24/25* Groupe 2 : CRT vs RTE : 5/8 (exclus) Âge moyen : Groupe 1 : 69,7 (51-79) vs 68,8 (54- 79) ans Prédominance masculine Capacité fonctionnelle : Groupe 1 : Score 1 : 3 vs 8 Score 2 : 14 vs 10 Score 3 : 5 vs 3 Score 4 : 2 vs 4	Type histologique : n.d. Groupe 1 : Œsophage cervical : 2 vs 0 Œsophage supérieur : 3 vs 4 Œsophage moyen : 15 vs 18 Œsophage inférieur : 4 vs 3	Groupe 1 : Stade 1 : 6 vs 5 Stade 2 : 8 vs 10 Stade 3 : 6 vs 7 Stade 4 : 4 vs 3	n.d.	CT : Futrafur : 600 mg/j pendant au moins 1 mois RT : RTE : de 1,8 à 2 Gy/j, 5 fois par sem., pour un total de 50-60 Gy + brachythérapie : 10-15 Gy RTE seule : total de 60 à 70 Gy Suiwi : 3 ans	Groupes équivalents Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique faible 2/5

* Dans le groupe affecté à la CRT, le groupe 1 a reçu de la radiothérapie externe et de la brachythérapie.

TABLEAU D-10 (suite)

Description complète des essais cliniques randomisés (ECR) retenus comparant la chimioradiothérapie séquentielle avec la radiothérapie						
ECR ORIGINAUX						
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES			PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	CRITÈRE D'INCLUSION OU CAUSE DE NON- OPÉRABILITÉ		
Hatlevoll <i>et al.</i> , 1992 Norvège De 1983 à 1988	n = 100 (49/51) Patients évaluable : 97 Âge médian : 64,5 vs 66,6 ans Prédominance masculine	CE Tiers supérieur de l'œsophage (< 21 cm) : 17 vs 13 Œsophage moyen/ inférieur : 27 vs 38 Pas d'information : 2 vs 0	T1 : 5 vs 6 T2 : 26 vs 29 T3 : 15 vs 15 Pas d'information : 0 vs 1 N0 : 33 vs 39 N1 : 2 vs 1 N2 : 0 vs 1 N3 : 2 vs 0 Nx : 9 vs 10 M0 : 44 vs 48 M1 : 2 vs 0 Pas d'information : 0 vs 3	Refus ou contre- indications médicales	CT : 20 mg/m ² de cisplatine et 10 mg ² /m de bléomycine (j1 à j5 et j15 à j19) Si toxicité après le 1 ^{er} cycle, le 2 ^e était administré aux jours 22 à 26 RT (split course) : 35 Gy en 20 fr. (5 fr./sem.) et 28 Gy (16 fr.) RT seule : idem Suivi : 3 ans	Groupes équivalents sauf pour la position de la tumeur : nombre plus élevé de tumeurs situées dans l'œsophage moyen inférieur dans le groupe traité par RT Analyse selon le respect du protocole Qualité méthodologique faible 2/5
Wobbes <i>et al.</i> , 2001 (étude multicentrique, 11 centres) Hollande De 1983 à 1989	n = 221 (110/111) Patients admissibles : 102/101 Âge médian : 62 (40-75) vs 61 (44-75) ans Prédominance masculine Capacité fonctionnelle (OMS) : Score 0 : 22 vs 19 % Score 1 : 52 vs 50 % Score 2 : 18 vs 24 % Score 3 : 1 vs 0 % Inconnu : 9 vs 8 %	CE Position tumorale : n.d.	T1 : 12 vs 21 T2 : 70 vs 66 T3 : 20 vs 13 Inconnu : 0 vs 1 N0 : 68 vs 69 N1 : 3 vs 4 N2 : 1 vs 1 N3 : 0 vs 1 Nx : 30 vs 26 M0 : 100 vs 97 M1 : 2 vs 4 Selon la classification de l'UICC de 1979 : T1 : tumeur ≤ 5 cm T2 : tumeur > 5 cm T3 : envahissement extra-œsophagien	Patients inopérables pour cause de problèmes physiques généraux ou de refus de la chirurgie	CRT : Cisplatine : 100 mg/m ² , 3 à 4 j avant chaque séance de RT (total de 6 cycles) RT : 2 séries de 20 Gy (5 fr. de 4 Gy en 5 j) avec intervalle de 2 sem., en <i>split course</i> Dose totale : 40 Gy RT seule : idem Suivi : plus de 4 ans (ou jusqu'au décès)	Groupes équivalents quant à l'âge, au sexe, à la capacité fonctionnelle et à la perte pondérale Bien que l'étude soit l'une des plus récentes, la classification TNM de l'UICC de 1979 a été utilisée. Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique faible 2/5

Abréviations : CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; fr. : fraction; j : jour; n : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible; OMS : Organisation mondiale de la santé; RT : radiothérapie; RTE : radiothérapie externe; UICC : Union Internationale Contre le Cancer; vs : *versus*.

TABLEAU D-11

Description sommaire d'un essai clinique randomisé (ECR) comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chimioradiothérapie

ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES		PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)		
Bonnetain <i>et al.</i> , 2006 (étude FFCD 9102) France De 1993 à 2000	n = 259 (129/130) Âge moyen : 55,80 vs 57,74 ans Prédominance masculine	CE : 89,1 vs 88,5 % ADC : 10,9 vs 11,5 % Position tumorale : n.d.	T3-4/N0-1/M0	CT : Avant randomisation pour les 2 groupes de traitement : 2 cycles 5-fluorouracil : 800 mg/m²/j (j1 à j5) Cisplatine : 15 mg/m² (j1 à j5) Après randomisation dans le groupe CRT seule : 3 cycles (j43, j64 et j92) RT (<i>split course</i>) : Avant randomisation pour les 2 groupes : 3 Gy/fr. (2 séquences : j1 à j5 et j22 à j26), total de 30 Gy Après randomisation dans le groupe CRT seule : 1 séquence additionnelle de 3 Gy (j43 à j47) = 15 Gy, pour un total de 45 Gy Chaque séquence a été séparée par une période de repos de 2 sem. RT classique : Pour les 2 groupes (CRT et chirurgie et CRT seule) : 5 fr. de 2 Gy par sem. (4,5 sem. avant la randomisation), total de 46 Gy Pour le groupe CRT seule : 2 sem. après randomisation (20 Gy), total de 66 Gy CRT concomitante Chirurgie : Œsophagectomie transthoracique : 103 patients (93,6 %) - thoracotomie droite avec laparotomie - laparoscopie et thoracotomie ou laparotomie et thoracophrénotomie gauche Œsophagectomie transhiatale : 4 patients (3,6 %) - thoracotomie exploratoire - laparotomie exploratoire Délai entre CRT et chirurgie : entre 50 et 60 j Suivi : 2 ans	Groupes équivalents sauf pour le stade TNM (stades tumoraux non indiqués par groupe de traitement) Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique moyenne 3/5

TABLEAU D-11 (suite)

Description sommaire d'un essai clinique randomisé (ECR) comparant la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la chimioradiothérapie				
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES		PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)	
Bedenne <i>et al.</i> , 2007 France De 1993 à 2000	n = 259 (129/130) Âge moyen : 55,3 vs 59,3 ans Prédominance masculine	CE : 115 vs 115 ADC : 14 vs 15 Position tumorale : n.d.	T3N0-1M0	Voir étude de Bonnetain <i>et al.</i> , 2006 Suivi (médiane) : 47,4 mois
				Groupes équivalents, sauf peut-être pour le stade TNM (stades tumoraux non indiqués par groupe de traitement) Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique moyenne 3/5

Abréviations : ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; FFCD : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive; fr : fraction; j : jour; n.d. : donnée non disponible; RT : radiothérapie; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group; vs : *versus*.

TABLEAU D-12

Description sommaire d'un essai clinique randomisé (ECR) comparant la chimioradiothérapie seule à des doses de radiothérapie élevées (60,4 Gy) avec la chimioradiothérapie seule à des doses de radiothérapie standard (50,4 Gy)					
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES		PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)		
Minsky <i>et al.</i> , 2002 (étude RTOG 9405, multicentrique : RTOG, ECOG, NCCTG) États-Unis De 1995 à 1999	n = 218 (109/109) Âge médian : 64 (43-80) vs 64 (37-81) ans Prédominance masculine Capacité fonctionnelle selon l'indice de Karnofsky : Score 60-80 % : 46 vs 52 Score 90-100 % : 63 vs 57	CE : 95 vs 92 ADC : 14 vs 17 Œsophage cervical, moyen ou distal	T1 : 6 vs 9 T2 : 35 vs 30 T3 : 46 vs 38 T4 : 7 vs 10 Tx : 15 vs 22 N0 : 67 vs 73 N1 : 29 vs 18 Nx : 13 vs 18	CT : 75 mg/m ² de cisplatine (j1) avec 1 000 mg/m ² /24 h de 5-fluorouracil (j1 à j4) par cycle, 4 cycles RT : 1,8 Gy/fr./j, 5j/sem., pour un total de 64,8 Gy, vs le même protocole de CT avec RT à dose de 50,4 Gy CRT concomitante Suivi : 16,4 mois	Groupes équivalents Stades TN majoritaires : T2, T3, N0 Analyse selon le respect du protocole Qualité méthodologique moyenne 3/5

Abréviations: ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; fr. : fraction; j : jour; n : nombre de patients; NCCTG : North Central Cancer Treatment Group; RT : radiothérapie; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group; vs : *versus*.

TABLEAU D-13

Description sommaire d'un essai clinique randomisé (ECR) comparant la chimiothérapie et la radiothérapie classique avec la chimiothérapie et la radiothérapie en <i>split course</i>					
ECR PAYS PÉRIODE	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES TUMORALES		PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE SUIVI	QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE SCORE DE JADAD
		TYPE HISTOLOGIQUE ET POSITION DE LA TUMEUR	STADE TUMORAL (CLINIQUE; PRÉTHÉRAPEUTIQUE)		
Crehange <i>et al.</i> , 2007	n = 259 (129/130)	CE : 158 vs 72 ADC : 13 vs 16 $p = 0,01$	T3, N0-1, M0	CT : Avant randomisation : 2 cycles de 15 mg/m ² de cisplatine (j1 à j5 et j22 à j26) ou 75 mg/m ² (j2) + 800 mg/m ² de 5-fluorouracil (j1 à j5 et j22 à j26) Après randomisation : 3 cycles (j43 à j47, j64 à j68 et j92 à j96) RT : RT classique : 5 fr. par sem. de 2 Gy par j en 4,5 sem. (total : 46 Gy) avant randomisation, et en 2 sem. (total de 20 Gy) après randomisation Dose totale de 66 Gy RT en <i>split course</i> : 2 séquences d'une sem. (3 Gy en 5 fr. quotidiennes : 15 Gy x 2) séparées par deux sem. avant randomisation, et une séquence d'une sem. (15 Gy) après randomisation, dose totale de 45 Gy CRT concomitante Suivi (médiane) : 47,4 mois	Groupes équivalents à l'exception de l'âge et du type histologique Analyse selon l'intention de traiter Qualité méthodologique moyenne 3/5
ECR	Âge moyen : 59,33 vs 57,35 ans $p = 0,03$	Position tumorale non indiquée			
France	Prédominance masculine				
De 1993 à 2000	Indice de Spitzer : moyenne de 8,36 vs 8,39; $p = 0,85$				

Abréviations : ADC : adénocarcinome; CE : carcinome épidermoïde; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; fr. : fraction, j : jour; n : nombre de patients; n.d. : donnée non disponible;
RT : radiothérapie; vs : versus.

ANNEXE E

RÉSULTATS DES ÉTUDES INCLUSES

TABEAU E-1

Fistules anastomotiques dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule			
MÉTA-ANALYSE DE MALTHANER ET AL., 2006			
ÉTUDES	GROUPE CT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Roth <i>et al.</i> , 1988	1/19	3/20	0,35 (de 0,04 à 3,09)
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	3/56	2/50	1,34 (de 0,23 à 7,69)
Law <i>et al.</i> , 1997	3/74	0/73	6,91 (de 0,36 à 131,40)
Baba <i>et al.</i> , 2000	5/21	6/21	0,83 (de 0,30 à 2,31)
Ancona <i>et al.</i> , 2001	2/48	1/48	2,00 (de 0,19 à 21,33)
Wang <i>et al.</i> , 2001	0/50*	0/50*	Impossible à estimer*
MRC, 2002	23/400	26/402	0,89 (de 0,52 à 1,53)
Total†	37/668	38/664	0,93 (de 0,60 à 1,45)

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; MRC : Medical Research Council; n : nombre de cas de fistules anastomotiques; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Les données de cette étude n'ont pu être vérifiées.

† Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,67$.

TABEAU E-2

Complications pulmonaires dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule			
MÉTA-ANALYSE DE MALTHANER ET AL., 2006			
ÉTUDES	GROUPE CT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Roth <i>et al.</i> , 1988	4/19	1/20	4,21 (de 0,52 à 34,36)
Nygaard <i>et al.</i> , 1992	3/56	5/50	0,54 (de 0,13 à 2,13)
Law <i>et al.</i> , 1997	24/74	33/73	0,72 (de 0,47 à 1,09)
Baba <i>et al.</i> , 2000	9/21	4/21	2,25 (de 0,82 à 6,18)
Ancona <i>et al.</i> , 2001	8/48	8/48	1,00 (de 0,41 à 2,45)
Wang <i>et al.</i> , 2001	0/50*	0/50*	Impossible à estimer*
MRC, 2002	56/400	58/402	0,97 (de 0,69 à 1,36)
Total†	104/668	109/664	0,96 (de 0,68 à 1,36)

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; MRC : Medical Research Council; n : nombre de cas de complications pulmonaires; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Les données de cette étude n'ont pu être vérifiées.

† Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,21$.

TABLEAU E-3

Complications cardiaques dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule			
MÉTA-ANALYSE DE MALTHANER ET AL., 2006			
ÉTUDES	GROUPE CT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Law <i>et al.</i> , 1997	20/74	18/73	1,10 (de 0,63 à 1,90)
Ancona <i>et al.</i> , 2001	1/48	2/48	0,50 (de 0,05 à 5,33)
Wang <i>et al.</i> , 2001	2/50*	1/50*	2,00 (de 0,19 à 21,36)*
MRC, 2002	14/400	15/402	0,94 (de 0,46 à 1,92)
Total†	37/572	36/573	1,03 (de 0,68 à 1,57)

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; n : nombre de cas de complications cardiaques; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Les données de cette étude n'ont pu être vérifiées.

† Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,86$.

TABLEAU E-4

Complications infectieuses dans les groupes traités par chimiothérapie néoadjuvante <i>versus</i> par chirurgie seule			
MÉTA-ANALYSE DE MALTHANER ET AL., 2006			
ÉTUDES	GROUPE CT NÉOADJUVANTE (n/N)	GROUPE CHIRURGIE SEULE (n/N)	RR (IC à 95 %)
Roth <i>et al.</i> , 1988	1/19	3/20	0,35 (de 0,04 à 3,09)
Law <i>et al.</i> , 1997	4/74	7/73	0,56 (de 0,17 à 1,84)
Ancona <i>et al.</i> , 2001	3/48	3/48	1,00 (de 0,21 à 4,71)
Wang <i>et al.</i> , 2001	0/50*	0/50*	Impossible à estimer*
MRC, 2002	21/400	32/402	0,66 (de 0,39 à 1,12)
Total†	29/591	45/593	0,65 (de 0,41 à 1,02)

Abréviations : CT : chimiothérapie; IC : intervalle de confiance; MRC : Medical Research Council; n : nombre de cas de complications infectieuses; N : nombre de patients; RR : risque relatif.

* Les données de cette étude n'ont pu être vérifiées.

† Test d'hétérogénéité des études : $p = 0,88$.

ANNEXE F

MÉTA-ANALYSES DES ÉTUDES INCLUSES

FIGURE F-1

Récidives tumorales locorégionales dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante *versus* par chirurgie seule : méta-analyse de six ECR

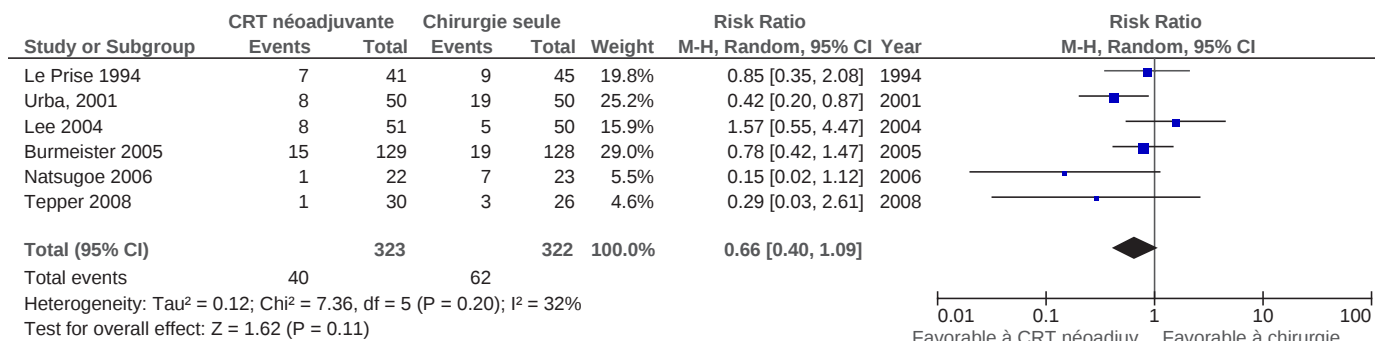


FIGURE F-2

Récidives tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante *versus* par chirurgie seule : méta-analyse de six ECR

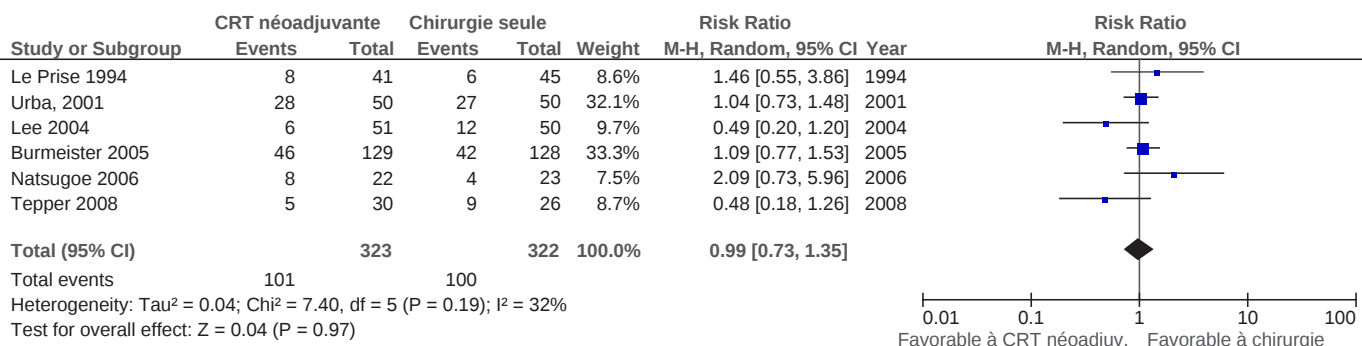


FIGURE F-3

Mortalité postopératoire dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante *versus* par chirurgie seule : méta-analyse de neuf ECR

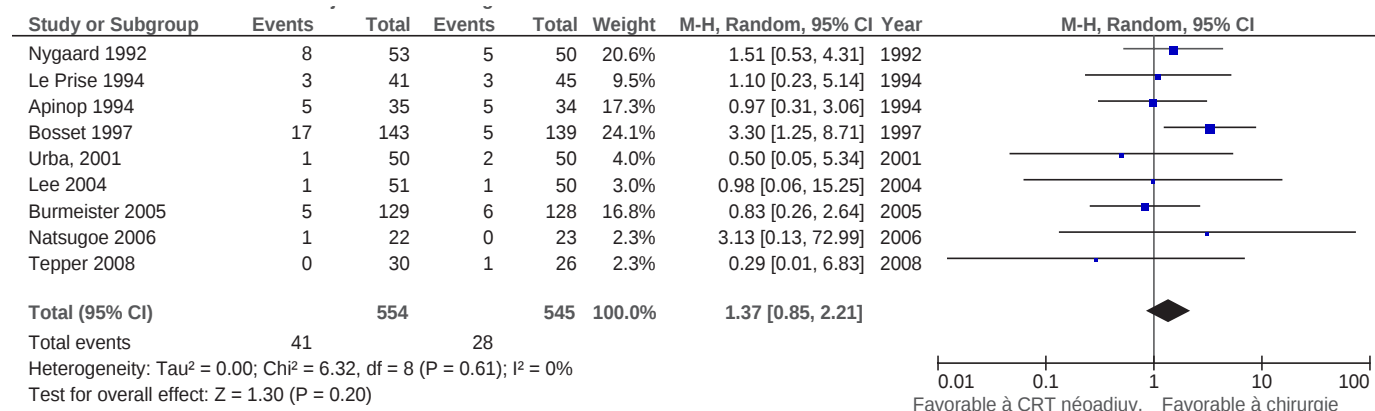


FIGURE F-4

Fistules anastomotiques dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule : méta-analyse de sept ECR

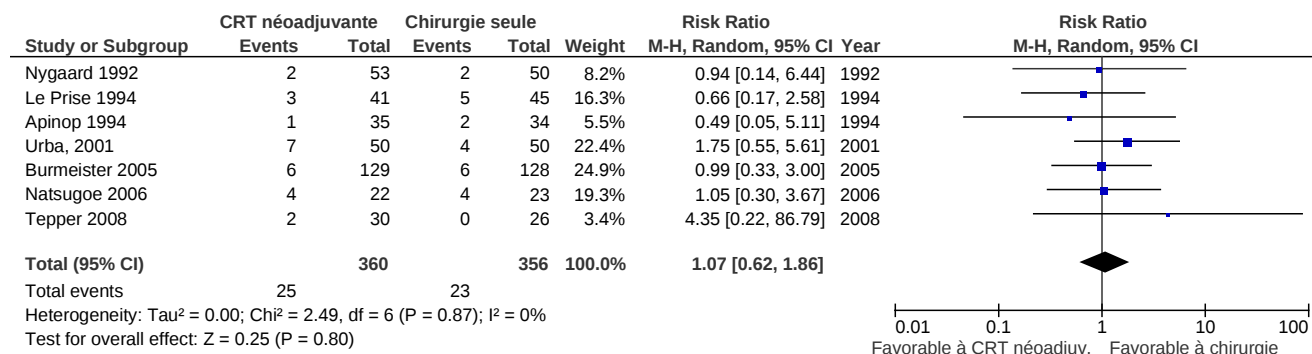


FIGURE F-5

Complications pulmonaires dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule : méta-analyse de cinq ECR

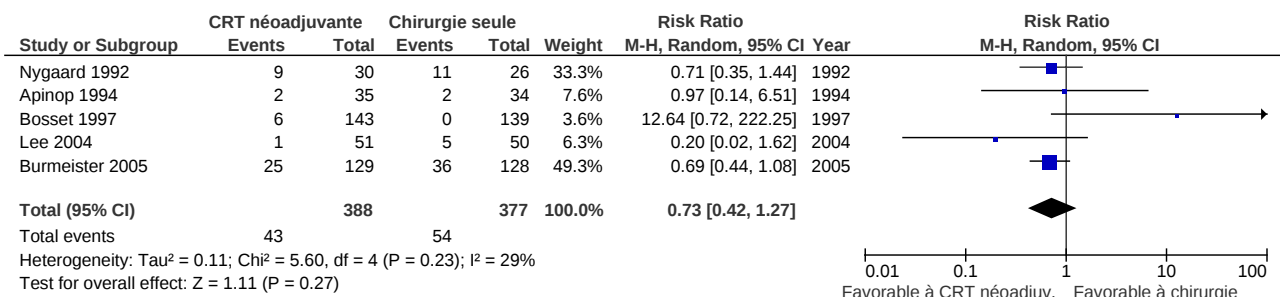


FIGURE F-6

Complications cardiaques dans les groupes traités par chimioradiothérapie néoadjuvante versus par chirurgie seule : méta-analyse de deux ECR

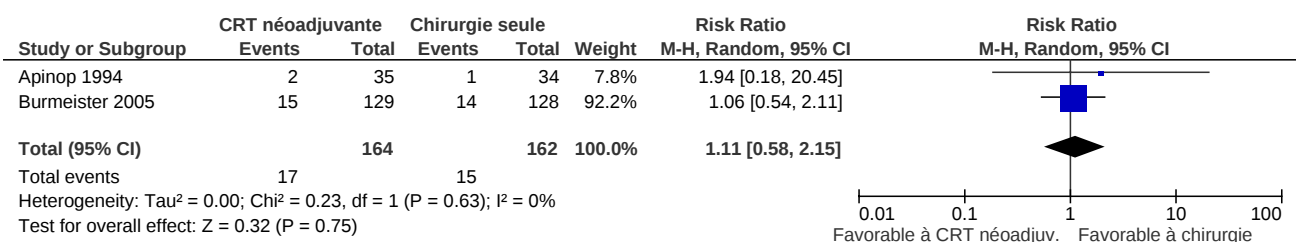


FIGURE F-7

Récidives tumorales locorégionales dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante versus par radiothérapie : méta-analyse de trois ECR

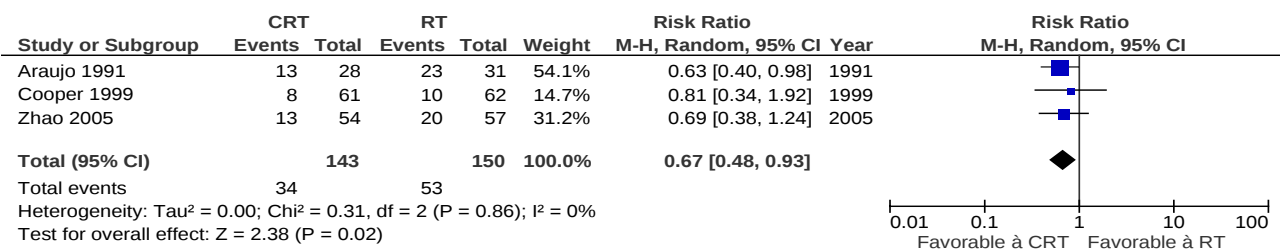


FIGURE F-8

Récidives tumorales locales dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle *versus* par radiothérapie : méta-analyse de trois ECR

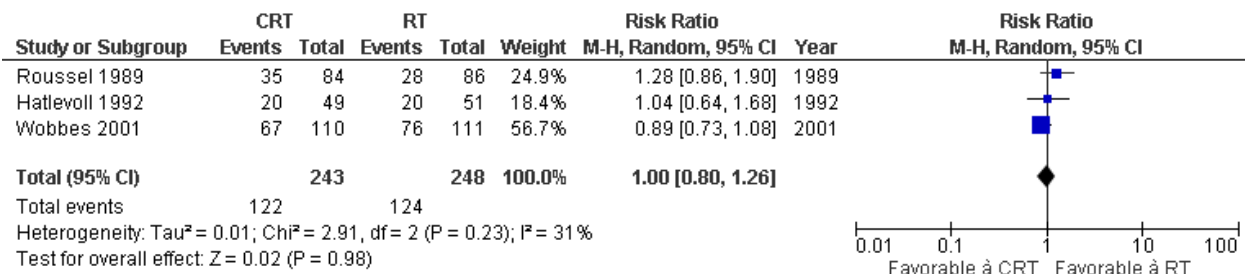


FIGURE F-9

Récidives tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante *versus* par radiothérapie : méta-analyse de trois ECR

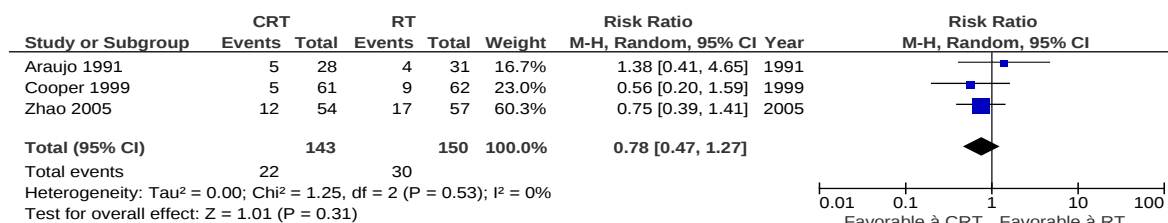


FIGURE F-10

Récidives tumorales à distance dans les groupes traités par chimioradiothérapie séquentielle *versus* par radiothérapie : méta-analyse de deux ECR

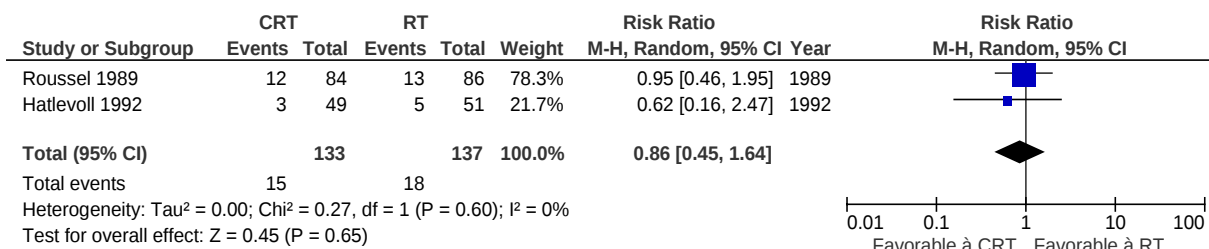


FIGURE F-11

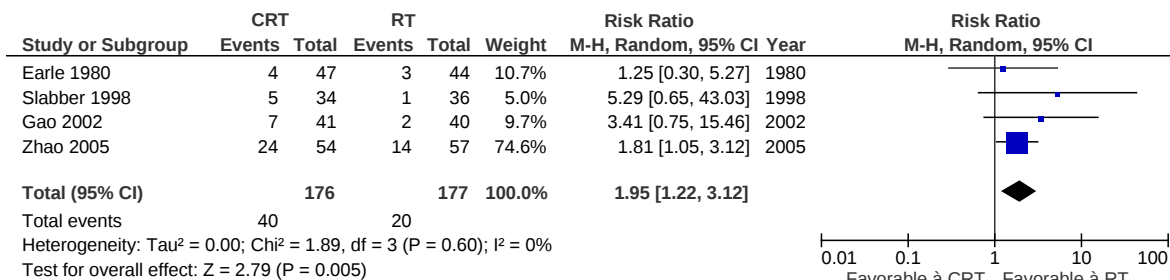
Toxicité aiguë (grade 3-4) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante *versus* par radiothérapie : méta-analyse de quatre ECR


FIGURE F-12

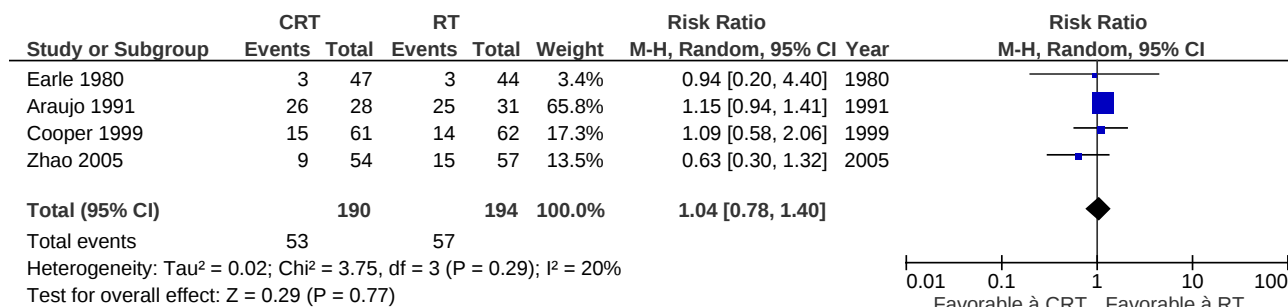
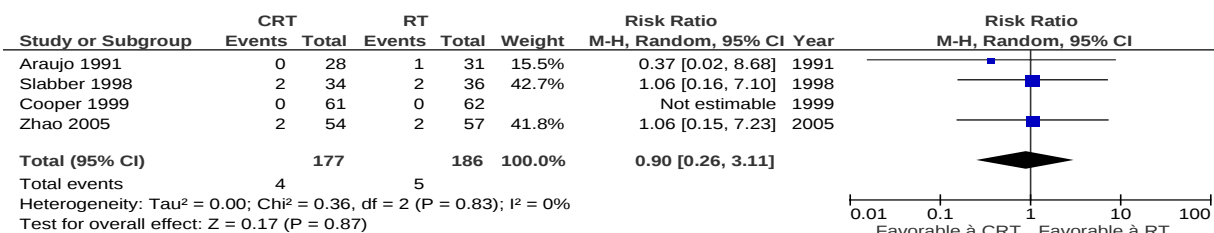
Toxicité tardive (grade 3-4) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante *versus* par radiothérapie : méta-analyse de quatre ECR


FIGURE F-13

Décès dus à la toxicité (grade 5) dans les groupes traités par chimioradiothérapie concomitante *versus* par radiothérapie : méta-analyse de quatre ECR


RÉFÉRENCES

- Adefna Pérez RI, Leal Mursulí A, Izquierdo Lara FT, Castellanos González J. Transthoracic esophagectomy vs transhiatal esophagectomy for the surgical treatment of esophageal carcinoma (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2): CD004199.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Grille d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris, France : ANAES; 2000. Disponible à : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>.
- 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(1):277-84.
- Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, 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 randomised, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001;91(11):2165-74.
- Andersen AP, Berdal P, Edsmyr F, Hagen S, Hatlevoll R, Nygaard K, et al. Irradiation, chemotherapy and surgery in esophageal cancer: A randomized clinical study. The first Scandinavian trial in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1984;2(3):179-88.
- Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 1994;41(4):391-3.
- Araujo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimtchuk MJ, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991;67(9): 2258-61.
- Baba M, Natsugoe S, Shimada M, Nakano S, Kusano C, Fukumoto T, et al. Prospective evaluation of preoperative chemotherapy in resectable squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus* 2000;13(2):136-41.
- Baba M, Natsugoe S, Shimada M, Nakano S, Shirao K, Kusano C, et al. Does preoperative chemotherapy cause adverse effects on the perioperative course of patients undergoing esophagectomy for carcinoma? *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47(5):199-203.
- Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1160-8.
- Bhansali MS, Vaidya JS, Bhatt RG, Patil PK, Badwe PA, Desai PB, et al. Chemotherapy for carcinoma of the oesophagus: A comparison of evidence from meta-analyses of randomised trials and of historical control studies. *Ann Oncol* 1996;7(4):355-9.
- Bolton JS et Teng S. Transthoracic or transhiatal esophagectomy for cancer of the esophagus—Does it matter? *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11(2):365-75.
- Bonnetain F, Bouche O, Michel P, Mariette C, Conroy T, Pezet D, et al. A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Ann Oncol* 2006;17(5):827-34.
- Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tîret E, Manton G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337(3):161-7.
- Burmeister BH, Smithers BM, Gebiski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, 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(9): 659-68.
- Burmeister BH, Smithers BM, Fitzgerald L, Gebiski V, Devitt P, Ackland S, et al. A randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (CR-S) versus surgery alone (S) for localized resectable cancer of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:130a [abstract 518].
- Chan A et Wong A. Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as surgical resection in localized esophageal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):265-70.
- Chiu PW, Chan AC, Leung SF, Leong HT, Kwong KH, Li MK, et al. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: Early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg* 2005;9(6):794-802.

- Chong G et Cunningham D. The role of preoperative chemotherapy for esophageal cancer: When is surgery alone feasible? *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(4):172-3.
- Clark P. Surgical resection with or without pre-operative chemotherapy in œsophageal cancer: An updated analysis of a randomised controlled trial conducted by the UK Medical Research Council upper GI tract group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:126a [abstract 502].
- Collard JM, Otte JB, Fiasse R, Laterre PF, De Kock M, Longueville J, et al. Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer. *Ann Surg* 2001; 234(1):25-32.
- 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(17):1623-7.
- Crehange G, Maingon P, Peignaux K, N'guyen TD, Mirabel X, Marchal C, et al. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9102. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4895-901.
- Cucherat M. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale [site Web]. Lyon, France : Faculté de médecine Laennec; 2001. Disponible à : <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/>.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1):11-20.
- Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, Fremgen AM. Esophageal cancer: Results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg* 2000;190(5):562-73.
- Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 1996;78(8):1820-8.
- Duyckaerts C, Fouret P, Hauw J-J. Anatomie pathologique. PCEM2 2002-2003. Paris, France : Université Paris-VI, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie; 2003. Disponible à : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/Cours/anapath.pdf>.
- Earle JD, Gelber RD, Moertel CG, Hahn 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(7):821-6.
- El-Serag HB. The epidemic of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31(2):421-40, viii.
- Enzinger PC et Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(23):2241-52.
- Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for œsophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53(7):925-30.
- Fumagalli U, Akiyama H, DeMeester TR. Resective surgery for cancer of the thoracic esophagus: Results of a consensus conference at the VIth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. *Dis Esophagus* 1996;9(Suppl 1):30-8.
- Gao XS, Qiao XY, Yang XR, Asaumi J, Zhou ZG, Wang YD, et al. Late course accelerated hyperfractionation radiotherapy concomitant with cisplatin in patients with esophageal carcinoma. *Oncol Rep* 2002;9(4):767-72.
- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in œsophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8(3):226-34.
- Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in œsophageal cancer: Evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother Oncol* 2006;78(3):236-44.
- Graham AJ, Shrive FM, Ghali WA, Manns BJ, Grondin SC, Finley RJ, Clifton J. Defining the optimal treatment of locally advanced esophageal cancer: A systematic review and decision analysis. *Ann Thorac Surg* 2007;83(4):1257-64.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. *AJCC cancer staging manual*. 6^e éd. New York, NY : Springer; 2002.
- Greer SE, Goodney PP, Sutton JE, Birkmeyer JD. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A meta-analysis. *Surgery* 2005;137(2):172-7.
- Hatlevoll R, Hagen S, Hansen HS, Hultborn R, Jakobsen A, Mantyla M, et al. Bleomycin/cisplatin as neoadjuvant chemotherapy before radical radiotherapy in localized, inoperable carcinoma of the esophagus. A prospective randomized multicentre study: The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1992; 24(2):114-6.

- Headrick JR, Nichols FC 3rd, Miller DL, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C, et al. High-grade esophageal dysplasia: Long-term survival and quality of life after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2002;73(6):1697-703.
- 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(24):1593-8.
- Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Nagashima F, Saito H, et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):425-33.
- Hishikawa Y, Miura T, Oshitani T, Yoshimura H, Ono K, Takahashi M, et al. A randomized prospective study of adjuvant chemotherapy after radiotherapy in unresectable esophageal carcinoma. *Dis Esoph* 1991;4(2):85-90.
- Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001;72(1):306-13.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1):1-12.
- Japanese Society for Esophageal Diseases (JSED). [Guidelines for the clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus] (volume en japonais). 9^e éd. Tokyo, Japon : Kanehara; 1999.
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
- Ji B, Cai C, Ma HR, Xie GD, Wang C. [Prospective randomized study on inductive chemotherapy plus radiotherapy for patients with upper and middle esophageal carcinoma] (article en chinois). *Chinese Journal of Radiation Oncology* 2002;11(1):12-4.
- Kaklamano IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2003;10(7):754-61.
- Kaneta T, Takai Y, Nemoto K, Kakuto Y, Ogawa Y, Ariga H, et al. [Effects of combination chemoradiotherapy with daily low-dose CDDP for esophageal cancer—Results of a randomized trial] (article en japonais). *Gan To Kagaku Ryoho* 1997;24(14):2099-104.
- Karnofsky DA et Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Dans : MacLeod CM, réd. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York, NY : Columbia University Press; 1949 : 191-205.
- Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-term results of RTOG Trial 8911 (USA Intergroup 113): A random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3719-25.
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339(27):1979-84.
- Kleinberg L et Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(26):4110-7.
- Kok TC, van Lanschot J, Siersema PD, van Overhagen H, Tilanus HW. Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer: Final report of a phase III multicenter randomized controlled study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:277a [abstract 984].
- Law S, Kwong DL, Tung PH, Chu KM, Sham JS, Choy DT, Wong J. Preoperative chemoradiation for squamous cell esophageal cancer: A prospective randomized trial. *Can J Gastroenterol* 1998;12 (Suppl B):56B [abstract].
- Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(2):210-7.
- Lee JL, Park SI, Kim SB, Jung HY, Lee GH, Kim JH, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(6):947-54.
- Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73(7):1779-84.
- Li AE, Shu BA, Lin YZ, Hu YH. [48 patients with advanced esophageal cancer treated with DDP+5-Fu combined radiotherapy] (article en chinois). *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation* 2000;7(6):79-80.

- Lu XJ, Miao RH, Li XQ. [Combination of selective arterial infusion chemotherapy with radiotherapy in the treatment of advanced esophageal carcinoma] (article en chinois). *Chin J Clin Oncol* 1995;22(4):262-5.
- Maipang T, Vasinakorn P, Petpichetchian C, Chamroonkul S, Geater A, Chansawwaang S, et al. Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1994;56(3):191-7.
- Malthaner RA, Wong RKS, Spithoff K, Rumble RB, Zuraw L, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Preoperative or postoperative therapy for resectable esophageal cancer: Evidentiary base. Toronto, ON : Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario; 2008. Disponible à : <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-11f.pdf>.
- Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3): CD001556.
- Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer. Toronto, ON : Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario; 2005.
- Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: Role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol* 2007;8(6):545-53.
- Mariette C, Finzi L, Fabre S, Balon JM, Van Seuning I, Triboulet JP. Factors predictive of complete resection of operable esophageal cancer: A prospective study. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(6):1720-6.
- Mariette C, Castel B, Toursel H, Fabre S, Balon JM, Triboulet JP. Surgical management of and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia. *Br J Surg* 2002;89(9):1156-63.
- Medical Research Council (Esophageal Cancer Working Group (MRC). Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1727-33.
- Metzger R, Bollschweiler E, Vallböhmer D, Maish M, DeMeester TR, Holscher AH. High volume centers for esophagectomy: What is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis Esophagus* 2004;17(4):310-4.
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT0123 (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(5):1167-74.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: The QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354(9193):1896-900.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology – v.1.2009: Esophageal cancer. Fort Washington, PA : NCCN; 2009. Disponible à : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/esophageal.pdf.
- Natsugoe S, Okumura H, Matsumoto M, Uchikado Y, Setoyama T, Yokomakura N, et al. Randomized controlled study on preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for esophageal squamous cell cancer in a single institution. *Dis Esophagus* 2006;19(6):468-72.
- Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, et al. Preoperative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multicenter study of preoperative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16(6):1104-10.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.
- Parfitt JR, Miladinovic Z, Driman DK. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and distal stomach in Canada: An epidemiological study from 1964-2002. *Can J Gastroenterol* 2006;20(4):271-6.
- Peeters G, Lerut T, Vlayen J, Mambourg F, Ectors N, Deprez P, et al. Guideline pour la prise en charge du cancer œsophagien et gastrique : éléments scientifiques à destination du Collège d'Oncologie. KCE reports 75B. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2008. Disponible à : http://kce.fgov.be/index_fr.aspx?S GREF = 10498&CREG = 10743.
- Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005;92(3):151-9.
- Pera M, Trastek VF, Carpenter HA, Allen MS, Deschamps C, Pairolero PC. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: An indication for esophagectomy? *Ann Thorac Surg* 1992;54(2):199-204.
- Reed CE. Surgical management of esophageal carcinoma. *Oncologist* 1999;4(2):95-105.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK. SEER cancer statistics review, 1973-1999. Bethesda, MD : National Cancer Institute; 2002. Disponible à : http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/esoph.pdf.

- Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, Graeber GM, Rosenberg JC, Steinberg S. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96(2):242-8.
- Roussel A, Haegele P, Paillot B, Gignoux M, Marinus A, Sahmoud T, Bleiberg H. Results of the EORTC-GTCCG Phase III trial of irradiation vs irradiation and CDDP in inoperable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:199 [abstract 583].
- Roussel A, Bleiberg H, Dalesio O, Jacob JH, Haegele P, Jung GM, et al. Palliative therapy of inoperable oesophageal carcinoma with radiotherapy and methotrexate: Final results of a controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):67-72.
- Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. *Arch Surg* 1992; 127(12):1446-50.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of oesophageal and gastric cancer: A national clinical guideline. Édimbourg, Écosse : SIGN; 2006. Disponible à : <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf>.
- Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. 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(3):360-9.
- Slabber CF, Nel JS, Schoeman L, Burger W, Falkson G, Falkson CI. A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1998;21(5):462-5.
- Sobin LH et Wittekind C, réd. TNM classification of malignant tumors. 6^e éd. New York, NY : Wiley-Liss; 2002.
- Société canadienne du cancer (SCC) et Institut national du cancer du Canada (INCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2008. Toronto, ON : SCC; 2008. Disponible à : http://www.cancer.ca/Canada-wide/About%20cancer/Cancer%20statistics/Canadian%20Cancer%20Statistics.aspx?sc_lang=fr-CA.
- Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE). Thésaurus national de cancérologie digestive [site Web]. Reims, France : SNFGE; 2007. Disponible à : <http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0g-thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>.
- Stahl M et Oliveira J. Esophageal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):ii21-2.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2310-7.
- Stewart BW et Kleihues P, réd. Le cancer dans le monde. Lyon, France : IARC Press; 2005.
- Sweedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Chemotherapy for cancer: A critical review of the literature. Volume II. Stockholm, Suède : SBU, 2001. Rapport n° 155/2.
- Sugimachi K, Watanabe M, Sadanaga N, Ikebe M, Mori M, Kitamura K, et al. Pre-operative estimation of complete resection for patients with oesophageal carcinoma. *Surg Oncol* 1994;3(6):327-34.
- Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, 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(7):1086-92.
- Tepper J, Krasna M, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed C, Goldberg R, et al. Superiority of trimodality therapy to surgery alone in esophageal cancer: Results of CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S):4012 [abstract].
- Thirion PG, Michiels S, Le Maître A, Tierney J. Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):4512 [abstract].
- Tian D. [Random study in radiotherapy and combined chemotherapy for advanced esophageal carcinoma of 112 patients] (article en chinois). *Chinese Journal of Clinical Medicine* 2000;7(4):409-10.
- Toh Y, Takefumi O, Itoh S, Kabashima A, Yamamoto K, Adachi E, et al. Treatment results of radical surgery and definitive chemoradiotherapy for patients with submucosal esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2006;26(3B):2487-91.
- Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):305-13.
- Urschel JD et Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185(6):538-43.

- Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002;183(3):274-9.
- Walsh TN, Grennell M, Mansoor S, Kelly A. Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. *Dis Esophagus* 2002;15(2):121-4.
- Walsh TN, McDonnell CO, Mulligan ED, Kelly A, Noonan N, Keeling N, Hennessy TP. Multimodal therapy versus surgery alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: A prospective randomized trial. *Gastroenterology* 2000;118 (4 Suppl 2):A1008 [abstract].
- Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(7):462-7.
- Walsh TN. The role of multimodality therapy in improving survival: A prospective randomised trial. Dans : Predicting, defining and improving outcomes for oesophageal carcinoma [MD thesis]. Dublin, Irlande : Trinity College, University of Dublin; 1995 : 124-50 (chapitre cité par Gebiski et ses collaborateurs [2007]).
- Wang C, Ding T, Chang L. [A randomized clinical study of preoperative chemotherapy for esophageal carcinoma] (article en chinois). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2001;23(3):254-5.
- Wang ZY. [Preoperative chemotherapy of esophageal cancer] (article en chinois). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1986;8(1):61-3.
- Wobbes T, Baron B, Paillot B, Jacob JH, Haegele P, Gignoux M, et al. Prospective randomised study of split-course radiotherapy versus cisplatin plus split-course radiotherapy in inoperable squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer* 2001;37(4):470-7.
- Wong RK et Malthaner RA. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1): CD002092.
- Wong RK, Malthaner RA, Zuraw L, Rumble RB, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus. Toronto, ON : Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario; 2005. Disponible à : <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-12f.pdf>.
- Wong RK, Crellin A, Malthaner R. Preoperative radiotherapy chemotherapy and surgery versus surgery alone for esophageal cancer (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002297.
- World Health Organization (WHO). WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Genève, Suisse : WHO; 1979.
- Wu PC et Posner MC. The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *Lancet Oncol* 2003;4(8):481-8.
- Zhang ZF. [Radiation combined with bleomycin in esophageal carcinoma—A randomized study of 99 patients] (article en chinois). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1984;6(5):372-4.
- Zhao KL, Shi XH, Jiang GL, Yao WQ, Guo XM, Wu GD, Zhu LX. Late course accelerated hyperfractionated radiotherapy plus concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: A phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1014-20.
- Zhou JC. [Randomized trial of combined chemotherapy including high dose cisplatin and radiotherapy for esophageal cancer] (article en chinois). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1991;13(4):291-4.
- Zhu S, Wan J, Zhou D. [Combination of external beam and intracavitary radiation and carboplatin chemotherapy in the treatment of esophageal carcinoma] (article en chinois). *Chin J Clin Oncol* 2000;27(1):5-8.