



**HAL**  
open science

# Facteurs pronostiques des patients en réponse clinique complète après radio-chimiothérapie exclusive pour un cancer de l'oesophage

Charline Marre

► **To cite this version:**

Charline Marre. Facteurs pronostiques des patients en réponse clinique complète après radio-chimiothérapie exclusive pour un cancer de l'oesophage. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01063451

**HAL Id: dumas-01063451**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01063451>**

Submitted on 12 Sep 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2014

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

MARRE Charline

NEE LE 03 AOUT 1986 AU HAVRE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE MERCREDI 18 JUIN 2014

**Facteurs pronostiques des patients en réponse clinique  
complète après radio-chimiothérapie exclusive  
pour un cancer de l'œsophage.**

Monsieur le Professeur Pierre MICHEL

Monsieur le Docteur Frédéric DI FIORE

Monsieur le Professeur Guillaume SAVOYE

Monsieur le Professeur Eric LEREBOURS

Monsieur le Docteur Ahmed BENYOUCEF

PRESIDENT DE JURY

DIRECTEUR DE THESE

MEMBRES DU JURY



FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2014

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

MARRE Charline

NEE LE 03 AOUT 1986 AU HAVRE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE MERCREDI 18 JUIN 2014

**Facteurs pronostiques des patients en réponse clinique  
complète après radio-chimiothérapie exclusive  
pour un cancer de l'œsophage.**

Monsieur le Professeur Pierre MICHEL

Monsieur le Docteur Frédéric DI FIORE

Monsieur le Professeur Guillaume SAVOYE

Monsieur le Professeur Eric LEREBOURS

Monsieur le Docteur Ahmed BENYOUCEF

PRESIDENT DE JURY

DIRECTEUR DE THESE

MEMBRES DU JURY

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-  
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -, DESHAYES  
- C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B.  
HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET -  
M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M<sup>le</sup> MAGARD - MM. B.  
MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M.  
ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-  
DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -,TESTART - J.M. THOMINE  
– C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY (Surnombre)</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART (Surnombre)</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD (Surnombre)</b>	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie

M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN (Surnombre)</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL

M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
M. Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues <b>VIVIER</b>	HCN	Imagerie Médicale

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique

Mme Marie-Laure **GROULT**

Botanique

M. Hervé **HUE**

Biophysique et Mathématiques

Mme Laetitia **LE GOFF**

Parasitologie Immunologie

Mme Hong **LU**

Biologie

Mme Sabine **MENAGER**

Chimie organique

Mme Christelle **MONTEIL**

Toxicologie

M. Mohamed **SKIBA**

Pharmacie Galénique

Mme Malika **SKIBA**

Pharmacie Galénique

Mme Christine **THARASSE**

Chimie thérapeutique

M. Frédéric **ZIEGLER**

Biochimie

### PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**

Anglais

### ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane **EL MEOUCHE**

Bactériologie

Mme Juliette **GAUTIER**

Galénique

M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN-TARTARIN** UFR Médecine Générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle                      HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME  
CB - Centre HENRI BECQUEREL                      CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray  
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## Table des abréviations

ADK : Adénocarcinome  
AJCC : American Joint Committee on Cancer  
Bx : Biopsies  
CACIS : Cisplatine + Irinotecan  
CDDP : Cisplatine  
CE : Carcinome Epidermoïde  
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire  
CRP : C-Reactive Protein  
CT : Chimiothérapie  
EBO : Endobrachyoesophage  
FEP : Fluoro-uracile Etoposide Platine  
FFCD : Fédération Française de Cancérologie Digestive  
FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale  
FOLFOX : Fluoro-uracile + Leucovorine + Oxaliplatine  
FU : Fluoro-Uracile  
Gy : Gray  
Hb : Hémoglobine  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
INCa : Institut National du Cancer  
ND : Non Déterminé  
NS : Non Significatif  
NLR : Neutrophile Lymphocyte Ratio  
OMS : performance status  
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie  
Pa : Paquet année  
PA : Poids Actuel  
PH : Poids Habituel  
PLR : Plaquette Lymphocyte Ratio  
RCC : Réponse Clinique Complète  
RCT : Radio-Chimiothérapie  
RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RT : Radiothérapie

SG : Survie Globale

SNG : Sonde Naso-Gastrique

SSR : Survie Sans Récidive

SUV : Standardized Uptake Value

TEP FDG : Tomodensitométrie par Emission de Positrons au Fluorodeoxyglucose

TDM : Tomodensitométrie

TNCD : Thesaurus National de Cancérologie Digestive

TOGD : Transit Oeso-Gastro-Duodéal

Vs : Versus

# Table des matières

<b>I) INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>A. Rationnel et contexte de l'étude .....</b>	<b>1</b>
<b>B. Généralités sur le cancer de l'œsophage .....</b>	<b>3</b>
1) Epidémiologie .....	3
2) Facteurs de risque.....	4
3) Diagnostic .....	5
4) Bilan d'extension .....	7
<b>C. Prise en charge thérapeutique du cancer de l'œsophage .....</b>	<b>8</b>
1) Classification.....	9
2) Prise en charge des cancers .....	11
a) Cancers opérables.....	11
b) Cancers non opérables.....	12
<b>D. La radio-chimiothérapie (RCT).....</b>	<b>12</b>
1) Principaux schémas de RCT .....	12
2) Résultats carcinologiques de la RCT exclusive .....	15
a) Dans les principaux essais randomisés.....	15
a.1) Réponse à la RCT .....	16
a.2) Survie sans récurrence (SSR).....	17
a.3) Survie globale (SG).....	18
b) Dans les principales études rétrospectives .....	19
3) Réponse à la RCT : une étape déterminante .....	21
a) Définition et limites de la réponse clinique complète (RCC).....	21
b) Evolution et facteurs pronostiques des patients après RCC.....	23
<b>II) BUT DE L'ETUDE .....</b>	<b>26</b>
<b>III) MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>27</b>
<b>A. Sélection de la population .....</b>	<b>27</b>
<b>B. Protocole de traitement.....</b>	<b>27</b>
<b>C. Variables étudiées.....</b>	<b>28</b>
<b>D. Analyses statistiques.....</b>	<b>29</b>
<b>IV) RESULTATS .....</b>	<b>31</b>
<b>A. Description de la cohorte globale.....</b>	<b>31</b>
<b>B. Caractéristiques des patients en RCC .....</b>	<b>33</b>

1) Données clinico–biologiques et tumorales .....	33
2) Données thérapeutiques .....	37
<b>C. Evolution des patients en RCC .....</b>	<b>38</b>
1) Survies .....	38
2) Récidives .....	40
3) Sites de récurrences .....	41
<b>D. Facteurs pronostiques après RCC .....</b>	<b>46</b>
1) Facteurs pronostiques de survie .....	46
2) Facteurs pronostiques de récurrence .....	47
<b>V) DISCUSSION .....</b>	<b>49</b>
<b>VI) CONCLUSION .....</b>	<b>57</b>
<b>VII) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>58</b>
<b>VII) ANNEXES .....</b>	<b>64</b>

Thèse

# **I) INTRODUCTION**

## **A. Rationnel et contexte de l'étude**

Le pronostic du cancer de l'œsophage est l'un des plus sombres parmi les cancers digestifs avec une survie à 5 ans de l'ordre de 15 à 25% (1). Lors de la prise en charge initiale, approximativement la moitié des patients ont une maladie métastatique ou localement avancée caractérisée par un envahissement tissulaire péri-œsophagien et/ou des structures avoisinantes, ou un envahissement ganglionnaire.

Si la chirurgie est le traitement de référence des formes localisées, la prise en charge thérapeutique optimale des formes localement avancées est une question débattue. Actuellement la radio-chimiothérapie (RCT) exclusive et la chirurgie sont deux alternatives thérapeutiques possibles dans le cancer de l'œsophage localement avancé (Thésaurus National de Cancérologie Digestive : TNCD 2013) (2)(3)(4). A ce jour, la RCT exclusive est un traitement validé dans les carcinomes épidermoïdes (CE) (grade A) et une option possible dans les adénocarcinomes (ADK) (accord d'expert).

La principale problématique actuelle est de définir la séquence thérapeutique des patients en réponse clinique à la RCT. En effet, les résultats de l'étude randomisée de la Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD) (essai FFCD 9102) ont clairement montré qu'il n'existe pas de différence de survie globale entre la RCT seule versus RCT plus chirurgie chez les patients en réponse à la RCT (3). Ces données ont été publiées en 2007 et restent aujourd'hui la référence en France avec des centres qui ont opté pour l'une ou l'autre de ces deux attitudes. Le prochain défi est donc d'identifier les patients qui pourraient bénéficier du traitement « conservateur » par RCT exclusive de ceux pour qui la chirurgie est nécessaire. Dans ce contexte, la recherche de facteurs pronostiques spécifiques des patients en réponse à la RCT est une étape indispensable pour personnaliser le traitement de ces patients.

A ce jour, seules deux études rétrospectives ont porté sur la recherche de facteurs pronostiques de survie globale et de survie sans récurrence chez les patients répondeurs à la RCT avec une définition de la réponse basée sur l'absence d'anomalies à la tomographie assistée par ordinateur (TDM) et à la fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) avec biopsies systématiques négatives réalisées dans les 4 à 10 semaines après la fin de la RCT. L'étude de Ishihara et al. a été conduite sur 110 patients en réponse clinique complète (RCC) et présentant exclusivement un CE avec 58% de stade T1 (5). L'étude d'Adenis et al. comportait un effectif de 110 patients également avec une majorité de CE (94%) localement avancés (6).

Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude rétrospective dont le but était de rechercher les facteurs pronostiques des patients en RCC après RCT.

## **B. Généralités sur le cancer de l'œsophage**

### **1) Epidémiologie**

Au niveau mondial, selon la base de données GLOBOCAN, le cancer de l'œsophage est la 7<sup>ème</sup> cause de mortalité et occupe la 9<sup>ème</sup> place en terme d'incidence avec plus de 450 000 cas par an (7). En 2008, parmi les 480 000 cas recensés, 400 000 survenaient chez l'homme et seulement 80 000 chez la femme. En France, il s'agit de la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité avec 3470 décès en 2010 après les cancers du poumon, du colon-rectum et de la prostate (8). Il touche chaque année environ 4300 personnes dont 75% d'hommes avec un sexe ratio de 2.75. Les hommes sont plus touchés par un type histologique spécifique : le carcinome épidermoïde (CE) alors que le sexe ratio pour le deuxième type histologique (adénocarcinome ADK) est de 1.

Il existe de grandes disparités géographiques et parmi les pays d'Europe de l'Ouest, c'est en France que l'incidence est la plus élevée, estimée à 11.4/100000. De fortes disparités sont observées avec un gradient décroissant nord-sud. Les régions du Nord-Ouest (la Bretagne, la Haute et la Basse Normandie, la Picardie et le Nord) connaissent ainsi une incidence de l'ordre de 21.5/100000, alors que dans les régions du Sud (Midi-Pyrénées, Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Aquitaine et Poitou-Charentes) l'incidence oscille de 6.2 à 7/100000.

Environ 3/4 des cancers de l'œsophage sont des CE alors que les ADK représentent un quart des cas. L'incidence tend à diminuer pour les CE alors qu'elle augmente pour les ADK dans les pays développés et ce, dans les deux sexes (9)(10). Il s'agit de l'augmentation de fréquence la plus élevée parmi tous les cancers des pays occidentaux ; cette évolution épidémiologique a été constatée aux Etats-Unis, puis en Europe (11).

Malgré les moyens diagnostiques et thérapeutiques, le pronostic reste sombre avec une survie globale à 5 ans qui stagne actuellement à environ 10% tous stades confondus (12). Au moment du diagnostic, il est estimé que 23% des tumeurs sont à un stade localisé, 30% à un stade loco-régional avancé, 32% à un stade métastatique et 15% à un stade indéterminé. Les survies relatives sont respectivement de 37%, 18%, 3% et 11% (8). De manière superposable et comme l'illustrent les données récentes de l'Institut National du Cancer (INCa), la survie à 5 ans est étroitement liée au stade de la maladie (**tableau 1**).

**Tableau 1 : Survie à 5 ans selon le stade (13).**

Stades	Survie
Stade I	37%
Stade II	17%
Stade III	15%
Stade IV	7%

*Etude PETRI données INCa*

## **2) Facteurs de risque**

Les principaux facteurs de risque connus pour le CE sont l'alcool et le tabac (exposition aux nitrosamines). L'alcool et le tabac sont deux facteurs de risque indépendants qui se potentialisent. Pour le tabac, le risque est essentiellement corrélé à la durée globale de l'intoxication, avec un risque relatif évalué à 2.3 pour une ancienneté d'intoxication de 16 à 30 ans, contre 4.3 lorsque la durée d'intoxication dépasse trente années (14)(15)(16). Les autres facteurs classiquement décrits sont la consommation de noix d'arec (familles des alcaloïdes), des facteurs socio-économiques bas, une mauvaise hygiène bucco-dentaire, un déficit nutritionnel, des antécédents de radiothérapie médiastinale et de cancer des voies aéro-digestives supérieures (1).

Pour l'ADK, le reflux gastro-oesophagien, l'obésité, l'endobrachyœsophage (EBO ou œsophage de Barrett), le tabagisme, les régimes pauvres en fruits et légumes sont les facteurs de risque décrits (17). L'EBO est associé à un risque d'ADK de 30 à 125 fois plus important que dans la population générale et est caractérisé par le remplacement de la muqueuse malpighienne de l'extrémité distale de l'œsophage par une muqueuse glandulaire, avec sur le plan histologique la présence au sein de cette métaplasie d'un épithélium spécialisé de type intestinal (18). Le risque de transformation maligne se situe entre 7-10% (19). La surveillance endoscopique est bien codifiée en ce qui concerne le rythme des examens et la procédure selon laquelle doivent être effectués les prélèvements biopsiques lors de ces endoscopies (20). En revanche, aucune démonstration de l'utilité de cette surveillance n'a encore été établie (21).

### **3) Diagnostic**

Le diagnostic du cancer de l'œsophage est généralement posé à un stade tardif, coïncidant fréquemment avec l'apparition d'une dysphagie présente dans près de 80% des cas. Le score de dysphagie selon Atkinson est utilisé en pratique courante pour grader ce symptôme (22) (**tableau 2**). D'autres symptômes peuvent être révélateurs tels un épisode d'hémorragie digestive, l'apparition d'une dysphonie témoignant d'une paralysie récurrentielle ou une toux lors de la déglutition, évocatrice de fistule oeso-bronchique.

**Tableau 2 : Score de dysphagie selon Atkinson .**

<b>Score</b>	<b>Définition</b>
<b>0</b>	Pas de dysphagie
<b>1</b>	Accrochage à la déglutition des solides
<b>2</b>	Alimentation semi liquide possible
<b>3</b>	Alimentation liquide possible
<b>4</b>	Aphagie

La FOGD est l'examen de référence pour affirmer le diagnostic. Cet examen renseigne sur l'aspect macroscopique de la lésion en précisant le siège (notamment la hauteur : distance des pôles supérieur et inférieur par rapport aux arcades dentaires et au cardia muqueux), son caractère sténosant (franchissable ou non en endoscopie) et l'existence ou non d'un EBO associé avec le pourcentage de la circonférence atteinte. La réalisation de prélèvements biopsiques au cours de l'examen permet d'obtenir la preuve anatomopathologique de la malignité de la tumeur ainsi que son type histologique et son degré de différenciation. Ces biopsies doivent être renouvelées si elles s'avèrent initialement négatives.

Le terrain sur lequel survient le cancer de l'oesophage participe notablement à en assombrir le pronostic. Il s'agit de patients souvent âgés de plus de 70 ans dans près d'un tiers des cas, en mauvais état général car dénutris en raison de la dysphagie et de l'anorexie dans près de 2/3 tiers de cas (23)(24)(25). Par ailleurs, la présence de co-morbidités telles que l'intoxication alcool-tabagique passée et/ou présente implique la recherche systématique d'autres localisations tumorales synchrones avec notamment un cancer de la sphère ORL qui peut être observé de manière concomitante dans 12 à 17% des cas (2).

#### **4) Bilan d'extension**

Le bilan d'extension repose sur les données de l'examen clinique, une évaluation nutritionnelle et des explorations para-cliniques. Parmi les explorations para-cliniques, la TDM thoraco-abdominale permet de préciser les caractéristiques de la tumeur comme le diamètre tumoral, le franchissement de la paroi (statut ctT) et/ou l'atteinte ganglionnaire (statut ctN) et s'avère par ailleurs sensible et spécifique pour le diagnostic de métastases viscérales (statut ctM). C'est la classification tomodensitométrique de Wurtz et al. modifiée par Bosset et al. qui est actuellement utilisée avec la TDM [**annexe 1**] (26)(27).

En cas de tumeur semblant localisée à la TDM, l'écho-endoscopie oesophagienne lorsqu'elle peut être réalisée, renseigne plus précisément sur l'envahissement pariétal et ganglionnaire y compris au niveau coeliaque. Elle présente une sensibilité de 83% et une spécificité de 86% pour les stade III (28). Elle doit préciser le stade uT, uN, le caractère franchissable en écho-endoscopie, l'épaisseur tumorale, le nombre de ganglions envahis et la classification uTNM. Dans le cas de tumeurs classées uT1 ou uT2, la biopsie des adénopathies suspectes est recommandée pour orienter les options thérapeutiques. En pré-thérapeutique la référence est la classification écho-endoscopique d'après Tio et al. [**annexe 2**] (29).

Le bilan de première intention doit également comporter la réalisation d'une fibroscopie trachéo-bronchique et en cas de CE, un examen de la sphère ORL avec laryngoscopie indirecte à la recherche de signes d'extension aux structures de voisinage ou de deuxième localisation broncho-pulmonaire ou ORL synchrone.

Dans la situation où la TDM conclut à une tumeur non métastatique, la tomographie par émission de positrons au 18 F-Fluorodeoxyglucose (TEP FDG) doit être réalisée si un traitement curatif est envisagé. Cet examen possède en effet une plus grande sensibilité de 67% et spécificité de 97% que l'association TDM/écho-endoscopie pour la détection des

métastases à distance (30). Dans ce contexte et si cela est réalisable, il est préconisé de confirmer la nature histologique métastatique des anomalies repérées uniquement par la TEP FDG.

Enfin, si une chimiothérapie est envisagée, un examen cardiologique avec une échographie cardiaque éventuelle est à réaliser pour le 5-Fluoro-uracile (5-FU) compte-tenu de la toxicité coronarienne potentielle et pour le cisplatine (CDDP) compte-tenu de l'hyperhydratation nécessaire en prévention de la toxicité rénale.

### **C. Prise en charge thérapeutique du cancer de l'œsophage**

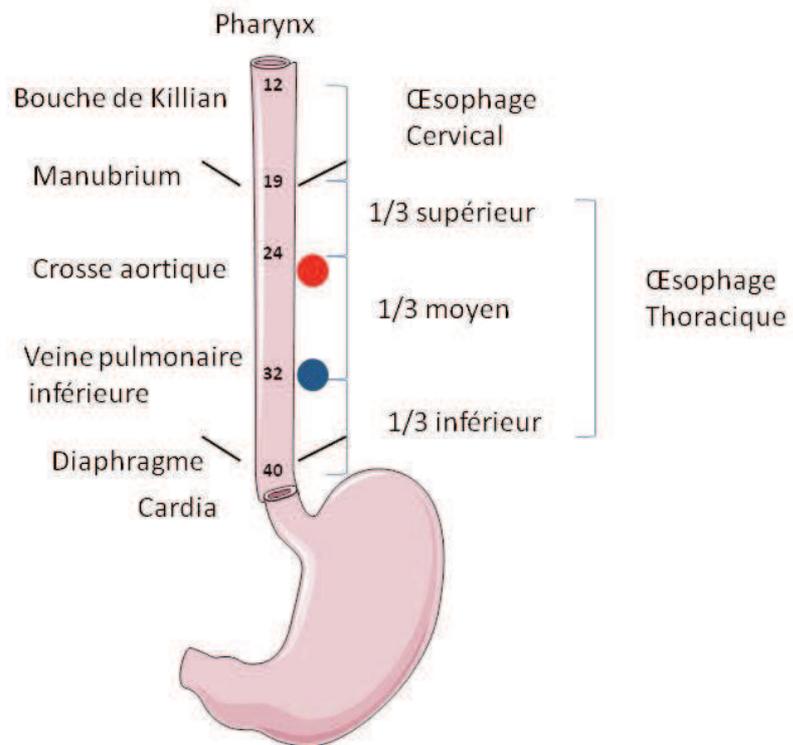
Les différentes localisations du cancer de l'œsophage sont représentées sur la **figure 1** ci-dessous :

L'œsophage cervical qui débute du bord inférieur du cartilage cricoïde jusqu'à l'entrée dans le thorax vers 19cm des arcades dentaires.

L'œsophage thoracique qui se divise en trois segments :

- Le tiers supérieur va de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale à 24cm des arcades dentaires environ.
- Le tiers moyen débute sous la bifurcation trachéale de 25 à 32cm des arcades dentaires environ.
- Le tiers inférieur de 32 à 40cm des arcades dentaires environ.

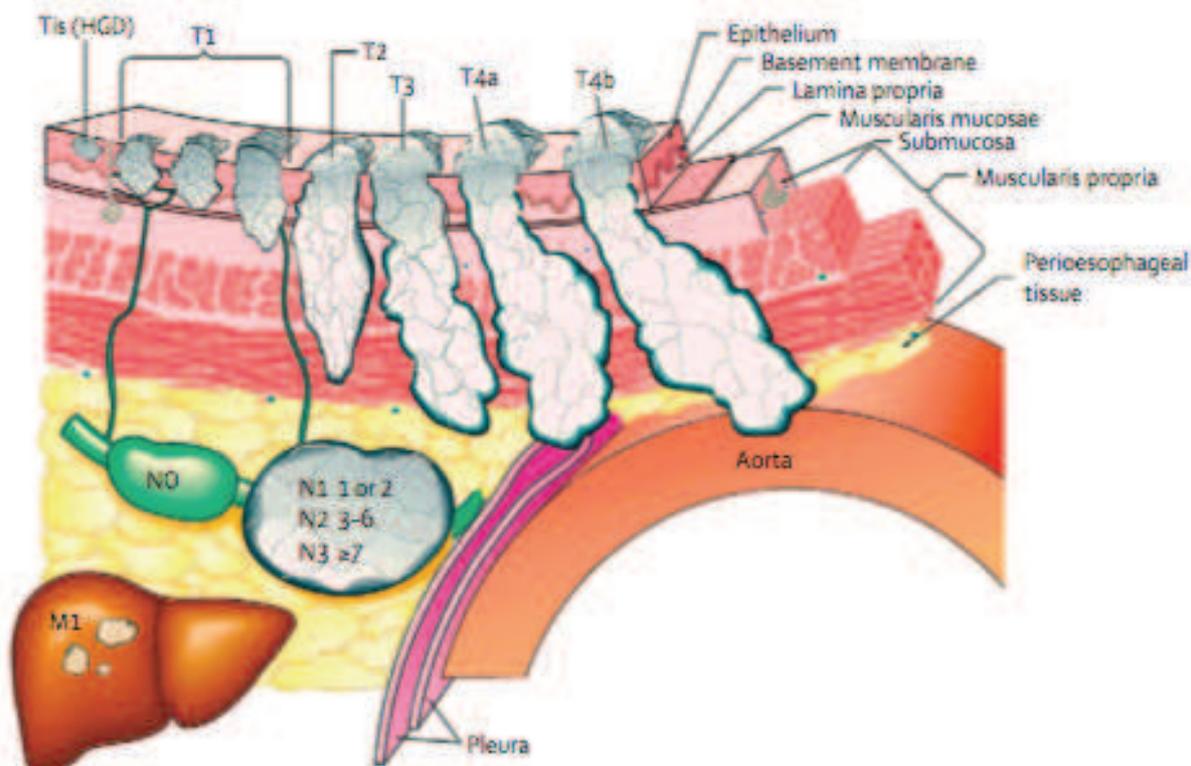
*Figure 1 : Localisation anatomique des tumeurs oesophagiennes.*



## **1) Classification**

La classification pTNM des cancers de l'oesophage actuellement utilisée est la 7<sup>ème</sup> édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 2009 rappelée ci-dessous sur la **figure 2** permettant un regroupement en stades correspondants (**tableau 3**) [**annexe 3**] (31).

**Figure 2 : 7<sup>ème</sup> édition de la Classification AJCC pTNM (1).**



*D'après Cleveland Clinic Center for Medical Art ans Photography*

**Tableau 3 : Regroupement en stades (2).**

<b>Stade 0</b>	<b>pTis N0M0</b>
<b>Stade IA</b>	<b>pT1 N0M0</b>
<b>Stade IB</b>	<b>pT2 N0M0</b>
<b>Stade IIA</b>	<b>pT3 N0M0</b>
<b>Stade IIB</b>	<b>pT1-T2 N1M0</b>
<b>Stade IIIA</b>	<b>pT4a N0M0, pT3 N1M0, pT1-2 N2M0</b>
<b>Stade IIIB</b>	<b>pT3 N2M0</b>
<b>Stade III C</b>	<b>pT4a tout N M0, pT4b tout N M0, tout pT N3M0</b>
<b>Stade IV</b>	<b>Tout pT pN M1</b>

## **2) Prise en charge des cancers**

On rappelle que la chirurgie reste le traitement de référence pour les stades localisés, cependant la RCT peut être proposée en cas de contre-indication ou de refus de la chirurgie pour les stades IA et IB (T1N0M0,T2N0M0) (grade A).

La prise en charge des cancers de l'œsophage localement avancés selon le TNCD de 2013 se divise en deux parties selon l'opérabilité de la lésion (2).

### **a) Cancers opérables**

- Pour les stades IIA et IIB (T3N0M0,T1-2N1M0) il n'y a pas de référence, plusieurs options sont envisageables telles que :

- ♦La RCT exclusive en cas de contre-indication ou refus de la chirurgie (grade A)
- ♦La RCT puis chirurgie (grade A)
- ♦La chimiothérapie puis chirurgie (grade A)

- Pour les stades III type **CE** (tous T4 tous N M0,T3N1M0,T1-2N2M0,T3N2M0), il existe deux possibilités thérapeutiques :

- ♦Une RCT exclusive sans dépasser 50.4grays (Gy) (grade A)
- ♦Une RCT néo-adjuvante suivie d'une chirurgie dans un centre expert (grade A)

- Pour les stades III type **ADK** (tous T4 tous N M0,T3N1M0,T1-2N2M0,T3N2M0), il y a plusieurs options thérapeutiques :

- ♦La RCT exclusive sans dépasser 50.4Gy (accord d'experts)
- ♦La chirurgie encadrée d'une chimiothérapie (grade A)
- ♦La chirurgie encadrée de chimiothérapie péri-opératoire pour les ADK de la jonction

oeso-gastrique.

## **b) Cancers non opérables**

- En l'absence d'envahissement trachéo-bronchique soit le stade III non métastatique sauf contre-indication le traitement de référence est :

◆ Une RCT exclusive (grade A) (32).

- S'il existe un envahissement trachéo-bronchique, ce n'est pas une contre-indication absolue à la radiothérapie seule (RT) ou à la RCT car le risque de fistule oeso-trachéale existe spontanément et celle-ci peut être palliée par une endoprothèse, la radiothérapie est étalée et précédée d'une chimiothérapie d'induction. Deux options sont possibles pour le stade III :

◆ La chimiothérapie première suivie de RCT en cas de disparition de l'envahissement trachéo-bronchique (accord d'experts)

◆ Le traitement endoscopique exclusif de l'obstruction oesophagienne ou trachéo-bronchique (accord d'experts).

- Pour le cancer de l'œsophage cervical, une RCT exclusive en première intention est le traitement standard surtout lorsqu'une pharyngolaryngectomie totale est nécessaire. La résection est proposée dans un centre expert en l'absence de réponse complète, si une résection R0 est a priori possible (accord professionnel).

## **D. La radio-chimiothérapie (RCT)**

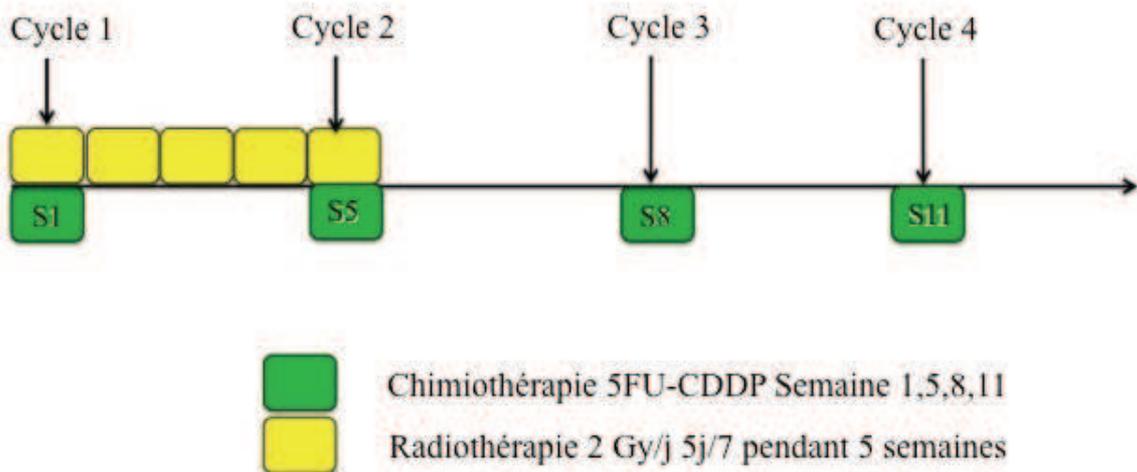
### **1) Principaux schémas de RCT**

Deux principaux schémas de RCT concomitante sont recommandés : le schéma dit « HERSKOVIC » publié en 1992 et plus récemment le schéma développé par Conroy et al. (essai PRODIGE 5/ACCORD17) (32)(33). En effet, les résultats de l'essai de Conroy et al. ont notamment montré que le schéma de RCT basé sur du 5-FU leucovorine et oxaliplatine (FOLFOX) était d'efficacité non différente et avec significativement moins de toxicités des

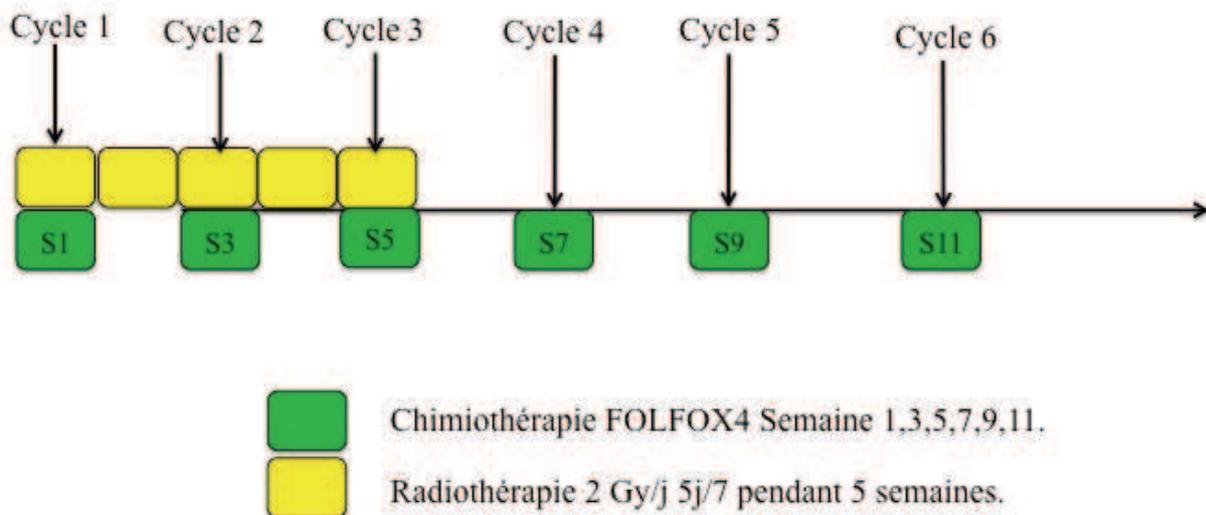
phanères, des muqueuses et rénales que le schéma « HERSKOVIC » par 5FU-CDDP (**figure 3**). En conséquence, le schéma « CONROY » est depuis cette année considéré comme le standard (33) (**figure 4**).

Les schémas de ces deux études sont illustrés ci-dessous.

*Figure 3 : Schéma d'après HERSKOVIC et al. (32).*



*Figure 4 : Schéma d'après CONROY et al. (33).*



Comme le montrent les schémas ci-dessus la **radiothérapie** est étalée avec un fractionnement classique sur 5 semaines, de 1.8 à 2Gy par fraction en 25 à 30 fractions jusqu'à la dose cumulée de 50Gy. La dose est limitée, elle doit être inférieure à 55 Gy car une majoration des doses n'améliore pas le contrôle local ni la survie (34). La RCT avec irradiation en split course, type 2 séries de 20Gy en 5 fractions ou 3 séries de 15Gy en 5 fractions, est utilisée seulement en situation palliative notamment chez les patients métastatiques (34)(35).

Concernant le protocole de **chimiothérapie**, celui-ci est basé sur une association de deux drogues de chimiothérapie telle que par exemple : le 5FU-CDDP ou le FOLFOX selon le protocole choisi.

- Le 5FU-CDDP est administré avec 1000mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue de J1 à J4 et le CDDP 75mg/m<sup>2</sup> à J1 ou J2. Les principales toxicités tous grades confondus [annexe 4 classification selon l'Organisation Mondiale de la Santé] de ces produits sont : digestives (61% de nausées, 33% de vomissements, 15% de diarrhées), cardiaques (15% d'angor/troubles du rythme), hématologiques (45% de neutropénie, 63% d'anémie et 43% de thrombopénie), des anomalies cutanéomuqueuses (24% de mucite, 14% de syndrome main-pied) et plus spécifiquement pour le CDDP : complications rénales 5% telle que la nécrose tubulaire aiguë et/ou chronique, neurologiques dans 2% des cas comme les neuropathies sensitives et l'ototoxicité, et allergiques telles que les éruptions cutanées (32). Les effets secondaires toxiques de grade  $\geq 3$  sont : digestifs et hématologiques observés respectivement dans 41% et 48% des cas chez des patients recevant le traitement combiné dans l'étude d'Herskovic (32).

- Le FOLFOX est administré avec le 5FU 1600mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue sur 48 heures, la leucovorine 200mg/m<sup>2</sup>, le bolus de 5FU de 400mg/m<sup>2</sup> et l'oxaliplatine 85mg/m<sup>2</sup> à J1. Les principales toxicités de ce protocole sont neurologiques (47% de paresthésies, 18%

de neuropathies périphériques), digestives (49% de nausées, 25% de vomissements, 16% de diarrhées), hématologiques (52% de neutropénie, 58% d'anémie et 47% de thrombopénie) (33).

Le paclitaxel carboplatine radiothérapie en pré-opératoire semble également une alternative intéressante. En effet, l'étude de van Hagen et al. comportant une majorité d'ADK (75%) localement avancé (T3 dans 81% et N+ dans 65%) a montré une augmentation significative de la survie chez les patients traités par RCT à base de taxol-carboplatine et radiothérapie de 41.4Gy puis chirurgie par rapport à ceux traités par chirurgie seule (37).

## **2) Résultats carcinologiques de la RCT exclusive**

### **a) Dans les principaux essais randomisés**

Les principaux résultats des études randomisées de la RCT exclusive dans la littérature sont illustrés dans le **tableau 4**. Ces études portent sur une longue période et ont un design très différent les unes par rapport aux autres.

Concernant le design, l'essai d'Herskovic est une étude de phase III de référence pour la RCT, 121 patients ont été inclus dont 84% de CE, 82% de stade T2, randomisés en deux bras : un bras RCT et un RT seule. Le critère de jugement principal était la survie globale (SG) (32).

En 2005, l'étude de Stahl et al. rapportait les résultats d'une phase III entre une RCT pré-opératoire puis une chirurgie et une RCT exclusive. Elle comportait un total de 172 patients avec un CE localement avancé dans 63% des cas de stade uT3N1. Le critère de jugement principal était la survie globale (4).

Par la suite, l'essai de phase III multicentrique français (FFCD 9102) a inclus 259 patients présentant une tumeur T3, N0-1, M0 avec 89% de CE. Les malades répondeurs après deux cures de chimiothérapie par 5FU-CDDP et une irradiation (45Gy en étalement continu

ou fractionné) ont été randomisés soit dans le bras comportant une chirurgie, soit dans le bras comportant la poursuite de RCT avec un complément d'irradiation (20Gy en continu ou fractionnée) associée à 3 cures de 5FU-CDDP. En cas de non-réponse à la RCT, une chirurgie de rattrapage était réalisée (3).

Enfin, dans l'étude de Conroy et al. 267 patients étaient randomisés entre deux modalités de RCT exclusive selon les deux protocoles expliqués ci-dessus, il y avait 85% de CE et 56% de stade III. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (33).

**Tableau 4 : Principales études randomisées de la RCT exclusive dans le cancer de l'œsophage.**

Auteur, (année,ref)	N (%CE)	Traitement	SG médiane (mois, p)	SG 2 ans (% , p)	SSR 2 ans (% , p)	Réponse à la RCT (% , p)
<b>Herskovic, 1992 (34)</b>	121 (84)	5FU-CDDP+50Gy	12.5	38	-	-
		vs RT64Gy	8.9	10	-	-
			p < 0.001	p = 0.001		
<b>Stahl, 2005 (4)</b>	172 (100)	FEP+64Gy	16.4	35	41	-
		vs FEP+45Gy+chirurgie	14.9	40	64	-
			ns	ns	p = 0.003	
<b>Bedenne, 2007 (3)</b>	259 (89)	4x5FU-CDDP+64Gy	19.3	40	57	57
		vs 2x5FU-CDDP+45Gy+chirurgie	17.7	34	66.4	
			ns	ns	p < 0.001	
<b>Conroy, 2014 (33)</b>	267 (85)	FOLFOX+50Gy	20.2	45.2	18.2	41
		vs 5FU-CDDP+50Gy	17.5	36	17.4	39
			ns	ns	ns	ns

CE : carcinome épidermoïde, SG : survie globale, SSR : survie sans récurrence, RCT : radio-chimiothérapie, RT : radiothérapie seule, vs : versus, 5FU-CDDP : 5 fluoro-uracile cisplatine, FOLFOX : fluoro-uracile leucovorine oxaliplatine, FEP : fluoro-uracile etoposide platine, ns : non significatif

### a.1) Réponse à la RCT

Le taux de réponse complète sur pièces opératoires après RCT est de l'ordre de 15 à 25% dans la littérature (27)(38). Concernant la réponse à la RCT exclusive, seules les études de Bedenne et al. et de Conroy et al. rapportent des données sur la réponse à la RCT mais sur des définitions différentes. En effet, dans l'étude de Conroy et al., la réponse à la RCT était

définie à la semaine 15 après la RCT soit par des biopsies négatives avec une absence de sténose et d'ulcération à la FOGD et une absence de progression à la TDM, soit selon les critères RECIST version 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (39). Pour le premier type de réponse : il y avait 41% de réponse pour le FOLFOX et 39% pour le 5FU-CDDP, pour les critères RECIST : 44% pour le FOLFOX et 43% pour le 5FU-CDDP (33).

A l'inverse, dans l'étude FFCD 9102, les patients inclus étaient des patients répondeurs à la RCT ; sur les 444 patients ayant bénéficié d'une RCT, 259 ont eu une réponse complète à la RCT soit 57%. La réponse était définie dans cet article de façon clinique par l'absence de dysphagie et l'absence de tumeur sur le transit oeso-gastro-duodénal (TOGD). L'absence de résidu tumoral sur pièces opératoires après une réponse à la RCT était de 23% (3).

Dans ce contexte, les résultats de nos travaux rétrospectifs ont montré un taux de réponse complète variant de 60 à 70% en cas d'analyse restreinte aux patients avec biopsies négatives à la FOGD (40)(41).

## **a.2) Survie sans récurrence (SSR)**

La récurrence après RCT exclusive est une donnée dont la valeur est dépendante de la population étudiée. En effet, cette variable est radicalement différente selon que l'on considère l'ensemble de la population globale ou uniquement les patients répondeurs. La survie sans progression et le taux de récurrence sont les deux paramètres utilisés pour explorer cette donnée.

Seule l'étude randomisée de Bedenne et al. permet d'avoir des informations sur la récurrence des patients répondeurs. Dans cette étude, la probabilité de récurrence à 2 ans était de 56.7% en cas de chirurgie et de 59.6% en cas de RCT exclusive. Le taux de contrôle local à 2 ans était ainsi de 66.4% en cas de chirurgie versus 57% en cas de RCT exclusive ( $p < 0.001$ ). La survie médiane après récurrence était de 4.2 mois +/- 0.4 mois. La récurrence apparaissait dans

les 12 mois après la fin du traitement par RCT dans 60.6% des cas et dans les 24 mois dans 80.3% des cas (3).

A l'inverse, les résultats de l'étude de Conroy et al. concernaient l'ensemble de la population avec une médiane de survie sans progression de 9.7 mois avec le FOLFOX versus 9.4 mois pour le 5FU-CDDP ( $p = 0.64$ ). La SSR à 3 ans était respectivement de 18.2% versus 17.4% pour l'ensemble de la population (33).

Ces résultats illustrent ainsi le manque de données précises sur la SSR des patients en RCC après RCT.

### **a.3) Survie globale (SG)**

Les résultats de la RCT dans l'étude d'Herskovic et al. ont été significativement supérieurs à ceux de la radiothérapie seule pour la médiane de survie et la survie globale à 1 an (50% versus 33%) et à 5 ans (10% versus 0%) respectivement. Ces résultats ont été décisifs pour considérer cette modalité thérapeutique comme une alternative possible dans les cancers de l'œsophage localement avancés (32).

Dans l'étude FFCD 9102 les résultats ont montré un bénéfice équivalent avec une survie à 2 ans de 40% en cas RCT exclusive contre 34% dans le groupe RCT associé à la chirurgie. De plus, les malades opérés avaient une mortalité précoce à 3 mois plus importante (9.3% versus 0.8%) ainsi qu'à 6 mois avec 16% dans le groupe chirurgie contre 6% dans le groupe RCT exclusive ( $p = 0.015$ ). Ces données ont ainsi montré que chez les patients atteints de cancer localement avancé de l'œsophage et répondeurs à la RCT, les résultats ne sont pas différents avec ou sans chirurgie (3).

Ces résultats ont par ailleurs été confirmés par l'essai de Stahl et al. où la survie observée à 3 ans était de 30% pour le groupe traité par RCT puis chirurgie et de 24% pour le groupe traité par RCT exclusive. L'équivalence des stratégies avec ou sans chirurgie a donc été confirmée avec un contrôle local amélioré par la chirurgie mais une mortalité plus

importante dans ce cas (10.2% versus 3.8%). La survie globale à 3 ans dans cet essai était de plus de 50% chez les patients répondeurs à la RCT et la réponse à la RCT était identifiée comme un facteur pronostique de survie ( $p < 0.001$ ). Les patients non répondeurs dans le bras RCT exclusive avaient une médiane de survie de 10.7 mois et une survie à 3 ans de 9.4% sur la population globale et de 32% en cas de résection secondaire R0 (4).

La survie à 3 ans dans l'essai de Conroy et al. était de 19.9% dans le groupe FOLFOX et de 26.9% dans le groupe 5FU-CDDP. Après exclusion des patients métastatiques, la survie était de 23.5 mois dans le groupe FOLFOX et de 17.4 mois dans le groupe 5FU-CDDP. La médiane de survie était similaire dans les deux groupes avec 20.2 mois pour le FOLFOX et 17.5 mois pour le 5FU-CDDP ( $p = 0.7$ ) (33).

#### **b) Dans les principales études rétrospectives**

Parmi les études citées dans l'**annexe 5**, quatre ont abordé de manière détaillée le point spécifique des facteurs pronostiques de la RCT exclusive, réalisée en majorité chez des patients avec un CE (**tableau 5**).

Au sein de notre équipe, l'étude réalisée en 2006 évaluait les facteurs pronostiques de survie chez des patients ayant bénéficié d'une RCT exclusive pour un CE. Le taux de réponse à la RCT était de 74% définie à 2 mois du traitement par une FOGD sans lésion tumorale et une TDM sans métastases. La survie médiane était de 20 mois, les survies globales à 3 et 5 ans étaient respectivement de 39.6% et 9.4%. La survie des répondeurs était de 25 mois versus 9 mois chez les non répondeurs ( $p < 0.001$ ), les répondeurs récidivaient dans 40% des cas. La perte de poids  $\leq 10\%$ , le performance status (OMS)  $< 2$  et la réponse à la RCT étaient des facteurs indépendants de survie en analyse multivariée (41).

**Tableau 5 : Principales études rétrospectives sur les facteurs pronostiques après RCT.**

Auteur, (année,ref)	N (CE%)	RCT exclusive %	Analyse Univariée	p	Analyse Multivariée	p
<b>Di Fiore, 2006(41)</b>	116 (100)	100	OMS < 2	0.01	OMS < 2	0.046
			Tumeur < 6cm	0.045	Perte de poids < 10%	0.034
			RCC	< 0.001	RCC	< 0.001
			Perte de poids < 10%	0.053		
<b>Hamai, 2012 (42)</b>	74 (94.6)	64.9	NLR < 5	0.047	Albumine ≥ 35g/l	0.03
			Hb ≥ 13g/dl	0.02		
			Albumine ≥ 35g/l	0.003		
<b>Kim, 2013 (43)</b>	63 (100)	100	> 20 Pa	0.031	> 20 Pa	0.016
			OMS ≥ 2	0.002	Dysphagie grade 3-4	0.034
			Dysphagie grade 3-4	0.01		
			Perte de poids	0.026		
			CRP > 15mg/L	0.004		
<b>Di Fiore, 2012 (40)</b>	40 (87.5)	100	Albumine	0.04	RCC	0.001
			RCC	0.0004	Réponse TEP FDG	0.043
			Perte de poids < 10%	0.045	Dose de radiothérapie	0.056
			SUV post RCT	0.023		
			Réponse TEP FDG	0.054		

*OMS : performance status, NLR : neutrophile lymphocyte ratio, CRP : C-reactive protein, Pa : Paquet année, RCC : réponse clinique complète, SUV : standardized uptake value, TEP FDG : tomодensitométrie par émission de positrons au fluorodeoxyglucose*

L'étude de Hamai et al. en 2012 avait comme objectif la recherche de facteurs pronostiques chez 74 patients traités par RCT dont 94.6% de CE. La RCT était exclusive dans 64.9% des cas, les autres patients étaient traités par RCT suivie d'une chirurgie. La médiane de survie globale était de 11.3 mois, il n'y avait pas de différence significative entre les médianes de survie des patients traités par RCT exclusive versus des patients traités avec une chirurgie en plus de la RCT. L'âge < 60ans, l'hémoglobine ≥ 13g/dl étaient identifiés comme facteurs indépendants de RCC en analyse multivariée, l'albumine ≥ 35g/l était le seul facteur identifié comme facteur pronostique de survie (42).

Une autre étude rétrospective de Kim et al. en 2013, incluant 63 patients traités par RCT exclusive pour un CE avec 81% de stade III, a identifié le tabagisme à plus de 20 paquets années (Pa) et la dysphagie comme facteurs associés à la survie. La survie globale et

la survie sans récurrence à 2 ans étaient de 45.4% et 20.8% respectivement, la médiane de survie globale était de 23 mois et la médiane de survie sans progression de 10.9 mois (43).

Enfin, notre équipe a également réalisé une étude rétrospective sur l'impact des données de la TEP FDG initiale et après RCT sur une série de 40 patients. En tenant compte de l'effectif limité, les résultats ont cependant montré que la RCC, la réponse à la TEP FDG post RCT et la dose de RT étaient des facteurs indépendants de survie en analyse multivariée (40).

### **3) Réponse à la RCT : une étape déterminante**

L'ensemble des données actuellement disponibles sur la RCT dans le cancer de l'œsophage montre clairement que l'obtention d'une réponse clinique à la RCT est un facteur pronostique majeur. En conséquence, l'identification des « vrais » patients répondeurs à la RCT représente actuellement un axe important de recherche. En effet, l'objectif principal est de pouvoir identifier les patients à haut risque de non réponse ou de récurrence précoce à la RCT et donc potentiellement candidats à une autre modalité thérapeutique comme la chirurgie.

Dans ce contexte, la définition de la réponse à la RCT doit être consensuelle afin de pouvoir identifier ces patients à partir d'un rationnel robuste.

#### **a) Définition et limites de la réponse clinique complète (RCC)**

Il existe plusieurs définitions de la réponse à la RCT. Pour la RCC citée dans le TNCD, il s'agit de l'absence de résidu tumoral à la FOGD avec biopsies négatives et en TDM à la fois sur la lésion primitive et les adénopathies. Historiquement, pour Bedenne et al. la réponse à la RCT était une réponse clinique basée sur l'absence de dysphagie et de tumeur au TOGD (3). A l'inverse, pour les études plus récentes comme celle de Conroy et al., la réponse était définie par les critères RECIST mais intégrait également la notion de réponse histologique avec la réalisation de biopsies post RCT (33)(39). Actuellement, la RCC est

définie sur des critères plus restrictifs regroupant une réponse endoscopique complète avec biopsies négatives et l'absence d'extension métastatique à l'imagerie par TDM. L'évaluation de la RCC est réalisée dans un délai de 6 à 10 semaines après la fin de l'irradiation (2).

Cependant, la valeur prédictive négative des biopsies négatives en fin de traitement par RCT est faible et à 31% dans l'étude de Sarkaria et al.. Dans ce travail, parmi les 118 patients ayant des biopsies négatives obtenues après RCT et avant oesophagectomie, seuls 31.4% n'avaient plus de résidus tumoraux sur pièce opératoire et étaient jugés par les auteurs comme des répondeurs à la RCT. A l'inverse, seuls 5.3% des patients ayant une biopsie positive étaient jugés en réponse complète. Sur la base de l'effectif étudié, la survie globale était équivalente après chirurgie quelque soient les résultats des biopsies pré-opératoires post RCT (44).

D'autres définitions plus approfondies de la réponse à la RCT intégrant notamment les résultats de la TEP FDG initiale, et/ou pendant et/ou post RCT ont été par conséquent étudiées. Concernant la TEP FDG initiale, Suzuki et al. sur une série de 75.6% d'ADK dont 24% d'œsophages traités par RCT exclusive, ont montré que le Standardized Uptake Value (SUV) initial était associé à la survie et à une moins bonne réponse à la RCT (49). Pour la TEP FDG post RCT, Monjazeb et al. ont étudié l'intérêt de l'examen pour prédire la nécessité d'une chirurgie ou non. Le travail comprenait 105 patients traités soit par RCT pré-opératoire puis chirurgie ou RCT exclusive (quand les patients n'étaient pas jugés opérables). La réponse à la RCT était définie par une valeur de  $SUV \leq 3$  lors de la deuxième TEP FDG. Trente et un pour cent des patients étaient jugés répondeurs sur cette définition avec une différence de survie à 2 ans des patients avec RCT exclusive et répondeurs de 71% versus 11% chez les non répondeurs ( $p < 0.01$ ). Le fait d'être répondeur à la TEP FDG ( $SUV \leq 3$ ) était un facteur pronostique de survie avec une équivalence des survies que les patients aient ou non bénéficié d'une chirurgie complémentaire (45). Si les données de la TEP FDG post-thérapeutique sont

de plus en plus considérées pour la définition de la RCC, les données actuelles ne sont pas encore suffisantes pour l'intégrer dans la prise en charge standard du patient.

### **b) Evolution et facteurs pronostiques des patients après RCC**

Ce point est une vraie question puisqu'il n'y a que très peu de données actuellement disponibles dans la littérature sur l'évolution des patients en RCC après une RCT exclusive. Dans l'étude randomisée de Bedenne et al., décrite précédemment et incluant uniquement des patients répondeurs à la RCT selon l'ancienne définition, les taux de récurrence locale et à distance étaient respectivement de 43% et 29% à 2 ans (3). Aucune donnée n'a été rapportée sur ces patients dans l'étude récemment publiée de Conroy et al.. Enfin parmi les études rétrospectives, seuls deux travaux ont étudié le devenir des patients en RCC. Les résultats de ces études sont représentés dans le **tableau 6**.

L'étude d'Ishihara et al. incluait 110 patients avec un CE en RCC après RCT exclusive (5FU-CDDP et 60Gy). Les patients présentaient 42% de stade T2-4 et 73% de stades N0. Le but de l'étude était la recherche des facteurs pronostiques de récurrence sur un suivi médian de 21 mois. Le taux de récurrence globale à 1 an était de 18% et à 3 ans de 32% avec un taux de récurrence locale de 12%, loco-régionale de 6% et viscérale de 7%. La survie sans récurrence était de 9 mois avec une médiane de survie après récurrence de 21 mois. La survie globale des patients sans récurrence était de 63 mois et de 36 mois en cas de récurrence. Le stade T2-4 versus T1 était le seul facteur pronostique de récurrence locale en analyse multivariée. L'âge inférieur à 65 ans et la localisation au tiers supérieur de l'œsophage ou à l'œsophage cervical étaient les deux facteurs pronostiques de récurrence à distance. Les facteurs pronostiques de survie globale n'ont pas été recherchés alors que la localisation de la tumeur (tiers moyen et inférieur versus tiers supérieur et cervical) et le délai de récurrence ( $\geq 9$  mois) étaient des facteurs de survie globale après récurrence (5).

Adenis et al. ont inclus 110 patients (93% de CE, 45% de stades II) en RCC après RCT exclusive ou RT seule sans que le chiffre soit clairement précisé dans la publication. La survie médiane était de 30 mois et les survies à 3 et 5 ans étaient de 46.9% et 33.5%, respectivement. Au total, 16 patients ont eu une chirurgie dont trois pour une récurrence locale, deux pour dysphagie et onze par souhait du patient après discussion avec le chirurgien. En analyse multivariée, la dysphagie  $\geq$  grade 3 post RCT et la perte de poids  $\geq$  10% pendant la RCT étaient des facteurs pronostiques de survie. Les facteurs pronostiques de récurrence n'ont pas été détaillés dans le travail (6).

Compte-tenu de ces données actuellement disponibles, il n'y a pas de consensus clair sur la prise en charge des patients en RCC à une RCT exclusive. Les avis d'experts divergent sur la surveillance simple ou la chirurgie systématique. En effet, un travail rétrospectif cas-témoins a montré un avantage significatif en terme de survie globale pour les patients traités par chirurgie après RCC en comparaison à ceux traités par RCT seule (survie globale 83 mois versus 31 mois,  $p = 0.001$ ) (46). Ces données sont très intéressantes mais soumises à un certain nombre de biais tel que le caractère hypersélectionné des patients opérés de surcroît dans un centre expert, rendant par conséquent difficile l'extrapolation des résultats. A l'inverse, si la RCT exclusive peut être envisagée en cas de RCC, il apparaît évident que tous les patients ne puissent pas en bénéficier comme l'illustrent notamment les données de récurrences précoces. Parmi les perspectives actuellement discutées, le traitement à la carte des patients en RCC apparaît comme une alternative pertinente sous réserve que nous puissions identifier les patients candidats à l'une ou l'autre des modalités thérapeutiques.

**Tableau 6 : Facteurs pronostiques de survie globale ❖ et de récurrence ⚡ chez des patients en RCC post RCT exclusive.**

Auteur, année (ref)	N (ADK)	Analyse univariée	p	Analyse multivariée	p
<b>Ishihara 2011(5)</b>	110 (0)	❖Après récurrence : Localisation tumeur 1/3 moyen et inférieur	0.043	❖Après récurrence : Localisation tumeur 1/3 moyen et inférieur	0.024
		⚡ Récurrence ≥ 9 mois	0.025	⚡ Récurrence ≥ 9 mois	0.018
		⚡ Locale : Stade T2-4	0.002	⚡ Locale : Stade T2-4	0.015
		⚡ A distance : Age < 65 ans	0.022	⚡ A distance: Age < 65 ans	0.034
		Localisation tumeur 1/3 supérieur et cervical	0.002	Localisation tumeur 1/3 supérieur et cervical	0.004
<b>Adenis 2013(6)</b>	110 (7)	❖Dysphagie ≥ 3 en post traitement	0.0016	❖ Dysphagie ≥ 3 en post traitement	0.007
		Perte de poids ≥ 10% pdt la RCT	0.039	Perte poids ≥ 10% pdt la RCT	0.04

ADK : adénocarcinome, RCT : radio-chimiothérapie

\*Les données sont retranscrites comme dans les essais qu'ils soient des facteurs de bon ou de mauvais pronostiques.

## **II) BUT DE L'ETUDE**

Le but de notre travail rétrospectif était d'étudier les caractéristiques et les facteurs pronostiques des patients en RCC après RCT exclusive.

### **III) MATERIELS ET METHODES**

#### **A. Sélection de la population**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée d'avril 1994 à décembre 2012. Tous les patients présentant un CE ou un ADK de l'œsophage histologiquement prouvé, non métastatique et traités à visée exclusive par RCT concomitante ont été inclus. La chimiothérapie était délivrée dans l'unité d'oncologie digestive du CHU Charles Nicolle et l'irradiation dans le département de radiothérapie du Centre Henri Becquerel à Rouen.

Pour tous les patients, le bilan d'extension initial reposait sur une FOGD avec biopsies, une TDM thoraco-abdominale et une écho-endoscopie oesophagienne lorsque cette dernière s'avérait possible. La 6<sup>ème</sup> classification AJCC a été utilisée pour la stadification de la maladie.. La recherche d'un second cancer ORL et pulmonaire n'était pas un critère d'inclusion mais ces données ont été colligées lorsqu'elles étaient mentionnées. Concernant la TEP FDG, les données de la TEP pré-thérapeutique (TEP1) et post-thérapeutique (TEP2) ont été également colligées bien que réalisées sur un nombre limité de patients.

L'évaluation de la réponse au traitement s'effectuait selon les habitudes du centre dans un délai de 6 à 8 semaines après la fin de la radiothérapie par une FOGD +/- biopsies pour le bilan local et par une TDM thoraco-abdominale pour le bilan à distance.

Le recueil de données a été réalisé de manière rétrospective par l'analyse des dossiers informatiques (logiciel CDP2) et des dossiers archivés .

#### **B. Protocole de traitement**

Le protocole de RCT reposait, selon la période, sur le schéma d'Herskovic et al. (32), de Michel et al.(47), de Dahan et al.(48) et tout récemment de Conroy et al. (33).

## C. Variables étudiées

Pour les besoins de l'étude, nous avons recueilli les données suivantes :

- Données épidémiologiques : l'âge au moment du diagnostic, le sexe.
- Données cliniques initiales : le performance status (OMS) au diagnostic, le score de dysphagie gradé selon le score d'Atkinson (**tableau 2**), les paramètres nutritionnels avec le dosage de l'albumine (grammes/litre ou g/l) souvent réalisé avant la première cure chimiothérapie, l'indice de masse corporelle ou IMC (kilogrammes/mètre carré ou kg/m<sup>2</sup>), le poids habituel (PH), le poids actuel (PA) (kilogrammes ou kg) au moment du diagnostic et le pourcentage de perte de poids [(PH-PA)/100] ; la nécessité d'un support nutritionnel initié avant ou pendant le traitement et correspondant à la pose d'une sonde nasogastrique (SNG), un geste endoscopique (dilatation endoscopique et pose de prothèse), une gastrectomie (endoscopique, radiologique ou chirurgicale), ou une nutrition parentérale.
- Données biologiques initiales recueillies lors de la première cure de chimiothérapie : l'hémoglobine (Hb) (grammes/décilitre ou g/dl) ; le taux de leucocytes (giga/litre ou G/l) ; le taux de polynucléaires neutrophiles (giga/litre ou G/l) ; le taux de plaquettes (giga/litre ou G/l) ; la créatinine (micromoles/litre ou µmol/l) ; le calcul du ratio neutrophile/lymphocyte (NLR) ainsi que du ratio plaquette/lymphocyte (PLR).
- Données tumorales initiales : le statut TNM et le stade tumoral, la hauteur de la lésion en endoscopie (en centimètres), la présence d'une sténose à l'endoscopie.
- Données d'imagerie par la TEP pour le sous-groupe de patients ayant bénéficié de l'examen : le SUV à la TEP1, le SUV à la TEP2, le calcul du delta

SUV ( $\Delta$  SUV) entre la TEP1 et la TEP2 exprimé en pourcentage selon la formule :  $\Delta\text{SUV} = (\text{SUV1} - \text{SUV2}) / \text{SUV1}$  (40) .

- Données sur la prise en charge thérapeutique : la date de début de traitement (première cure de chimiothérapie), le type de protocole réalisé, la réalisation du schéma complet de chimiothérapie, la réalisation du schéma de radiothérapie complet, la dose de radiothérapie reçue, la survenue d'une réduction de dose de chimiothérapie, les épisodes de toxicités grade 3 ou 4 (gastro-intestinale, hématologique ou rénale) selon la classification des toxicités de l'Organisation Mondiale de la Santé [annexe 4].
- Données de suivi : la date d'évaluation de la RCT (consultation avec l'oncologue digestif après contrôle endoscopique et tomодensitométrie), la survenue d'une récurrence, le délai et le site de récurrence, le traitement de la récurrence, la survenue du décès ou la date des dernières nouvelles pour les perdus de vue ou les patients vivants.

## **D. Analyses statistiques**

L'objectif principal du travail était l'étude des facteurs pronostiques des patients en RCC à la RCT. Les objectifs secondaires étaient l'étude des caractéristiques des patients en RCC et des sites de récurrence après la RCT.

La RCC était définie sur l'absence d'anomalies suspectes à la FOGD avec biopsies systématiques négatives et par l'absence d'extension métastatique à la TDM lors de l'évaluation réalisée 6 à 8 semaines après la fin de la radiothérapie. Les sites de récurrence ont été systématiquement colligés. La survie sans récurrence était calculée à partir de l'évaluation de la RCC jusqu'à la date de diagnostic de la première récurrence. La survie globale était calculée à partir de la date de diagnostic jusqu'à la date de décès ou la date des dernières nouvelles pour

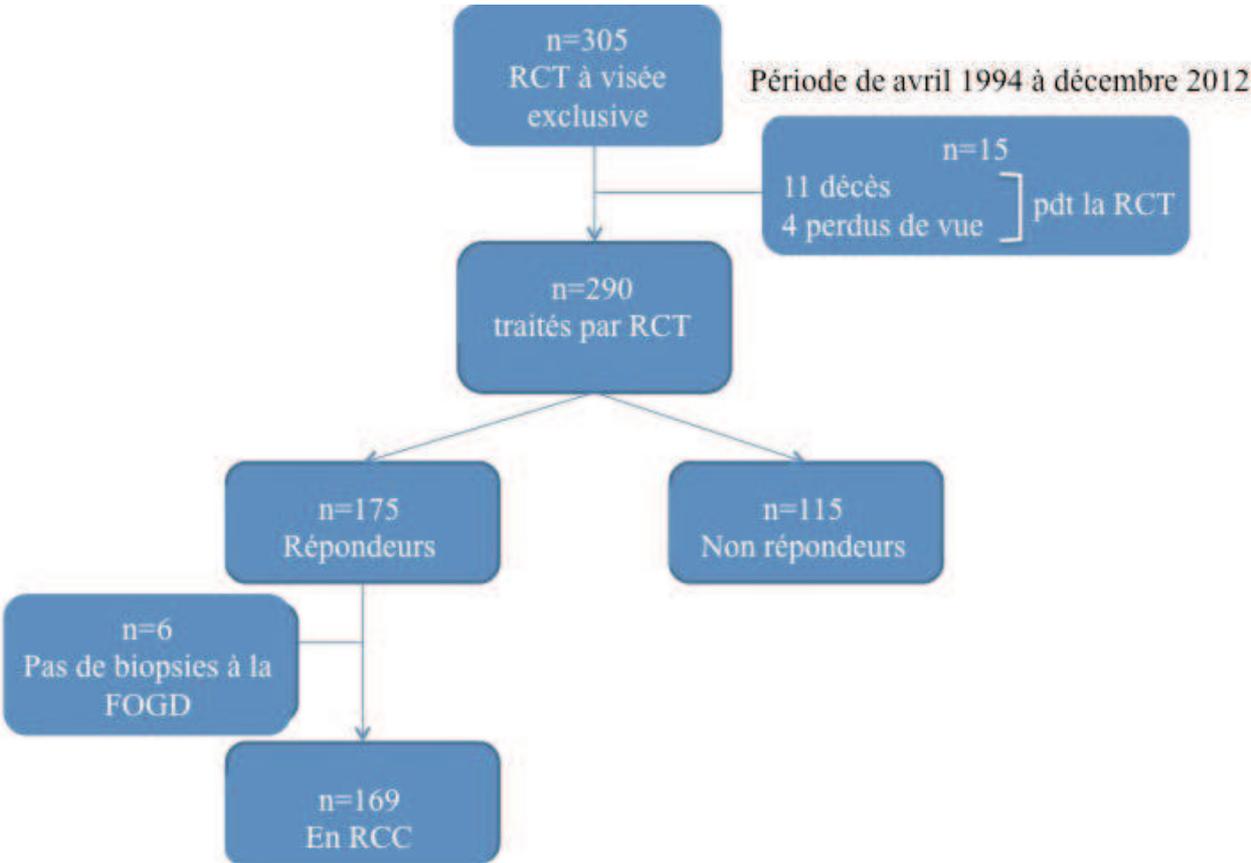
les perdus de vue ou les patients vivants. Les survies ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Log Rank . Les facteurs pronostiques cliniques, biologiques et tumoraux de récurrence (locale et/ou ganglionnaire et/ou viscérale) et de survie globale à 12 mois et 18 mois ont été recherchés en analyse univariée et multivariée. L'effet période a été considéré pour l'analyse des événements de suivi (récurrence, décès) en considérant 2 périodes : 1994-2003 et 2004-2012. L'analyse descriptive et de suivi en fonction du type histologique a été également réalisée mais doit être considérée comme exploratoire compte-tenu des effectifs des patients avec ADK. Le seuil  $p < 0.05$  a été considéré pour les variables intégrées dans l'analyse multivariée. Les seuils de 12 et 18 mois ont été retenus car se rapprochant des médianes de survie décrites dans la littérature (3)(4)(32)(33) et dans le **tableau 4**. Les analyses ont été effectuées sur le logiciel STATVIEW (StatVIEW statistical software, SAS institute Inc., USA).

# IV) RESULTATS

## A. Description de la cohorte globale

Sur la période d'inclusion, allant d'avril 1994 à décembre 2012, 305 patients ont été traités au CHU de Rouen Charles Nicolle et au Centre Henri Becquerel pour un cancer de l'œsophage par RCT à visée exclusive. Le diagramme de flux de l'étude est représenté sur la figure 5.

Figure 5 : Diagramme de flux de l'étude.



Parmi les 305 patients traités, 11 patients sont décédés avant la fin de l'évaluation de la RCT. Un patient est décédé brutalement de cause indéterminée après la première cure de chimiothérapie ; un patient a présenté une insuffisance rénale aigue avec pneumopathie d'inhalation lors de la deuxième cure, un patient est décédé d'une insuffisance rénale aigue post injection de CDDP ; un patient a bénéficié de 3 cures de chimiothérapie puis d'une chirurgie précoce avec décès survenu en post opératoire à J10 ; un patient est décédé d'un choc septique et d'une détresse respiratoire lors de la deuxième cure ; un patient est décédé d'une médiastinite par fistule oeso-trachéale puis d'une ischémie mésentérique après la première cure de chimiothérapie ; un patient est décédé d'une aplasie fébrile avec détresse respiratoire lors de la deuxième cure de chimiothérapie ; deux patients sont décédés des suites d'une hémorragie digestive en cours de RCT ; un patient est décédé suite à une dyspnée sur

fibrose pulmonaire majeure et cœur pulmonaire chronique entraînant un arrêt de la chimiothérapie à la troisième cure ; enfin un patient est décédé suite à une détresse respiratoire lors de sa dernière cure. Quatre patients ont été perdus de vue et n'ont pas réalisé leur évaluation dans notre centre.

Les caractéristiques principales des 305 patients ayant bénéficié d'une RCT exclusive sont en majorité de sexe masculin (86.56%), d'âge moyen de 62 ans, avec un CE dans 81.31% des cas, localisé dans 72.66% au tiers moyen et inférieur de l'œsophage. Le stade prédominant de la tumeur était le stade III-IVa (60%) et la dose reçue de radiothérapie moyenne était de 52.4Gy. Le suivi médian de la cohorte globale était de 18.1 mois et la survie médiane globale était de 20.4 mois et de 30.3 mois chez les patients en RCC versus 11.1 mois pour les patients non répondeurs ( $p < 0.0001$ ) .

Le nombre de patients en RCC après la RCT, définie par l'absence de lésion tumorale en endoscopie avec biopsies négatives et l'absence de progression à la TDM, était de 169 soit 55.2%. Il existait une différence significative pour le taux de RCC en fonction de la période

de traitement avec 47% de RCC à la période 1 versus 66% à la période 2 ( $p = 0.0007$ ). Parmi les patients en RCC, il est à noter qu'il persistait pour 96 d'entre eux (57.57%) une lésion ou une ulcération visible en endoscopie lors de la FOGD d'évaluation avec biopsies systématiques négatives. De plus, 43 patients (26%) avaient une sténose résiduelle ou post radique. Dix sept patients (10%) ont été opérés dont 10 pour une récurrence loco-régionale seule, 3 pour une aggravation de la dysphagie avec sténose non tumorale, 1 pour un hypermétabolisme à la TEP FDG, 3 après nouvelle discussion pluridisciplinaire et souhait du patient dont un ADK.

## **B. Caractéristiques des patients en RCC**

La population étudiée comprenait 169 patients répondeurs à la RCT exclusive pour un cancer de l'œsophage.

### **1) Données clinico-biologiques et tumorales.**

Les principales caractéristiques de la population sont illustrées dans le **tableau 7**.

Il s'agissait en majorité de CE (82.25%) et de stade III-IVa (58%). Le grade de dysphagie 3-4 était observé chez 18.34% des patients, la perte de poids moyenne au moment du diagnostic était de 6.34 % avec 19.53% de patients ayant perdu plus de 10% de leur poids habituel. La hauteur moyenne de la lésion en endoscopie était de 5,19cm.

Sur les 169 répondeurs, 26 patients soit 15.38% avaient un antécédent de cancer. Il s'agissait de 13 cancers ORL, 3 cancers pulmonaires, 1 carcinome urothélial, 1 cancer du col de l'utérus, 1 carcinome épidermoïde de la peau, 3 cancers de la prostate, 3 cancers du sein, et 1 cancer du rectum. En conséquence, 17/26 soit 65.38% avaient un lien probable avec la consommation de tabac et/ou d'alcool dont 16 CE.

Les patients présentant une sténose lors de la première FOGD diagnostique représentaient 42% des cas (42.22 % pour les CE et 41.38 % pour les ADK). La sténose était non franchissable par l'endoscope standard dans 41% des cas dont 2 patients ayant un ADK et 26 ayant un CE. Sur la période d'étude, 58 (34%) patients ont eu une écho-endoscopie dans le bilan initial de leur maladie.

Les patients ayant bénéficié d'un support nutritionnel avant et/ou pendant la RCT représentaient 47.3% de la population (49.27% des CE et 37.93% des ADK). Les supports nutritionnels étaient : un traitement endoscopique avec dilatation ou pose d'une prothèse (35.44%), une nutrition entérale par SNG ou gastrostomie (44.3%) ou une association de ces différents supports (17.72%).

**Tableau 7 : Caractéristiques clinico-biologiques de la population des répondeurs  
n=169.**

Paramètres	Population globale		CE		ADK	
	n=169	%	n= 139	%	n= 30	%
<b>Sexe</b>						
Masculin	147	86.98	118	84.89	29	96.67
Féminin	22	13.01	21	15.11	1	3.33
<b>Age moyen</b>	62.54		61.06		69.4*	
(Min-Max)	(35-92)		(35-85)		(53-92)	
> 60ans	90	53.25	66	47.48	24*	80
<b>OMS</b>						
OMS = 0	69	40.83	55	39.57	14	46.67
OMS ≤ 1	155	91.71	126	90.65	29	96.67
<b>Histologie</b>						
CE	139	82.25	139			
ADK	30	17.75			30	
<b>Stade</b>						
I-II	61	36.01	53	38.13	8	26.67
III-IV	98	57.99	79	56.83	19	63.33
ND	10		7		3	
<b>Localisation</b>						
1/3 supérieur	38	22.48	38	27.34	0*	0
1/3 moyen	71	42.01	69	49.64	2*	6.67
1/3 inférieur	60	35.51	32	23.02	28*	93.33
<b>Dysphagie</b>						
0-2	137	81.06	108	77.70	29*	96.67
3-4	31	18.34	30	21.58	1*	3.33
ND	1		1		0	
<b>Hauteur (Ht)</b>						
Ht moyenne	5.19		4.84		6.71*	
(Min-Max)	(1-17)		(1-15)		(1.5-17)	
> 5cm	58	34.32	39	28.05	19*	63.33
ND	14		13		1	
<b>IMC moyen</b>	24.28		23.83		26 *	
(Min-Max)	(16.1-40)		(16.1-40)		(18-34.40)	
<b>Perte de poids</b>						
≥ 10%	33	19.53	29	20.86	4	13.33
% moyen		6.34		6.47		5.74
ND	14		12		2	
<b>Albumine</b>						
< 35g /dl	25	14.80	19	13.67	6	20
moyenne g/dl	39.08		39.06		39.17	
(Min-Max)	(21.2-50)		(21.2-50)		(31-47)	
<b>Valeurs biologiques</b>						
<b>(moyenne)</b>						
Hémoglobine (g/dL)	13.14		13.17		13.02	
Globules blancs (G /l)	8.35		8.2		8.49	
Polynucléaires neutrophiles (G /l)	5.51		5.48		5.64	
Lymphocytes (G /l)	1.83		1.76		1.86	
Plaquettes (G /l)	293.34		286.38		328.13*	
Créatinine (µmol/l)	75.70		72.94		88.41*	

\* $p < 0,05$  pour la comparaison population CE versus ADK, ND : non déterminé, OMS : Performance status

Le groupe des patients porteurs d'un CE a été comparé au groupe des patients porteurs d'un ADK comme indiqué dans le tableau 7 ci-dessus. Ainsi l'âge moyen était plus élevé chez les ADK (69.4 ans vs 61.06 ans,  $p < 0.0001$ ) avec des sujets  $> 60$  ans pour 80% des ADK versus 48% des CE ( $p = 0.0012$ ) et un IMC moyen plus élevé (26 versus 23.83,  $p = 0.03$ ). La localisation au 1/3 inférieur de l'œsophage concernait 93% des ADK versus 23% des CE ( $p < 0.00001$ ). La dysphagie grade 3-4 concernait 21% des CE versus 3% des ADK ( $p = 0.018$ ) alors que la hauteur moyenne en endoscopie ainsi que le nombre de patients avec une hauteur tumorale  $> 5$ cm étaient plus fréquemment observés en cas d'ADK ( $p = 0.0005$  et  $p = 0.0011$ ). Enfin, les taux moyens de plaquettes et de créatinine étaient aussi plus élevés chez les patients avec un ADK ( $p = 0.06$  et  $p = 0.001$ ).

Compte-tenu de la période d'étude, 63 patients (37.27%) ont eu une TEP FDG au début de leur traitement (TEP FDG n°1). La valeur moyenne du SUV moyen était de 12,3 (12.88 pour les CE et 11.5 pour les ADK). Soixante et un patients (36%) ont eu une TEP lors de leur évaluation (TEP FDG n°2) avec une moyenne de SUV à 5.12. Parmi les 60 patients (35.5%) ayant bénéficié de 2 TEP FDG, le  $\Delta$ SUV avait une valeur de 0.56 (0.48 pour les CE et 0.42 pour les ADK). Les données de ces patients ont été utilisées pour la travail de thèse du Dr Charles Lemarignier.

## 2) Données thérapeutiques

Les données relatives au traitement de RCT ont été détaillées dans le **tableau 8**.

**Tableau 8 : Caractéristiques du traitement de la population des répondeurs n=169.**

Paramètres	Population globale		CE n =139 (%)		ADK n=30 (%)	
	n=169	(%)				
<b>Réduction de doses</b>	78	46.15	67	48.20	11	36.67
ND	1		1		0	
<b>Dose RT moyenne</b>	53.24		53.32		52.92	
(Min-Max)	30-66		30-66		45-64	
Dose > 50.4 Gy	84	49.70	70	50.36	14	46.67
ND	10		9		1	
<b>Toxicités 3-4</b>	52	30.77	44	31.65	8	26.67
Digestive	15	8.87	14	10.07	1	3.33
Rénale	8	4.73	6	4.32	2	6.67
Hématologique	35	20.71	29	20.86	6	20
ND	1		1		0	
<b>Schéma de CT complet</b>	140	82.84	115	82.73	25	83.33
<b>Schéma de RT complet</b>	144	85.21	117	84.17	27	90
ND CT/ND RT	1/8		1/8		0/0	

*CE : carcinome épidermoïde, ADK : adénocarcinome, CDDP : cisplatine, CACIS : CDDP+irinotecan, ND : non déterminé, CT : chimiothérapie, RT : radiothérapie.*

La chimiothérapie à base de CDDP était la plus utilisée pour un total de 134 patients soit 80%. Inversement, le schéma à base de CDDP et d'irinotecan « CACIS » n'a été utilisé que pour 27 patients (16%) et la chimiothérapie à base d'oxaliplatine pour 8 patients (4%). La dose de radiothérapie moyenne était de 53.24Gy. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un épisode de toxicités de grade 3-4 était de 30.77% avec un schéma complet de RCT dans plus de 80% des cas. Au moins un report de cure était présent dans 46.15% des cas (48.2% pour les CE et 36.67% pour les ADK). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le traitement des patients avec un CE par rapport aux ADK.

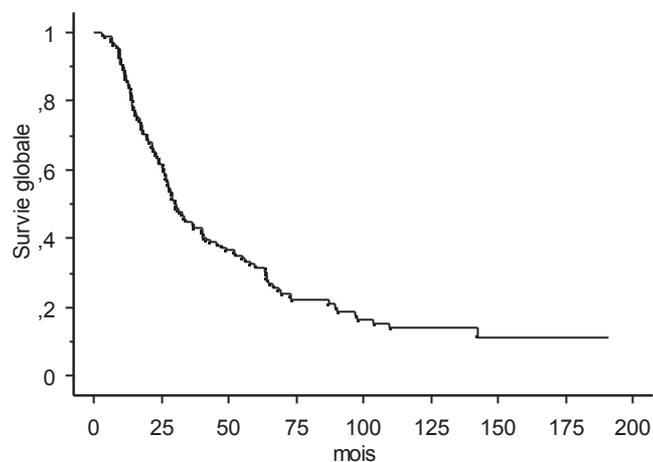
## C. Evolution des patients en RCC

### 1) Survies

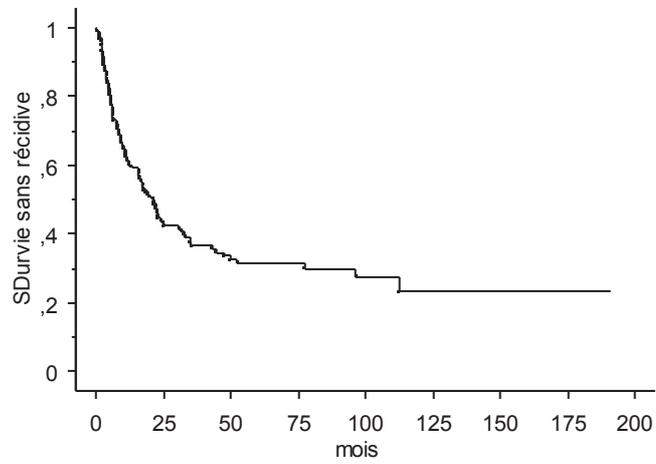
Le suivi médian des patients était de 27.8 mois (3-190). La survie globale était de 30.3 mois avec respectivement 30.1 mois pour les CE et 36.6 mois pour les ADK (ns). La survie sans récurrence était de 21.27 mois, 21.5 mois pour les CE et 12.2 mois pour les ADK (ns). Il n'y avait pas de différence significative pour la survie globale médiane ainsi que pour le taux de survie précoce ou tardif selon la période de traitement. Les **figures 6 et 7** représentent les courbes de survie globale et sans récurrence de l'ensemble des patients en RCC.

La **figure 8** illustre la survie globale des patients à 12, 18, 24 et 36 mois. Pour les CE les pourcentages de patients vivants à 12, 18, 24 et 36 mois étaient respectivement de 86%, 72%, 60% et 37% et pour les ADK de 77%, 60%, 53% et 43% sans différence significative entre les deux types histologiques. Le pourcentage de patients vivants était ainsi de 38% à 36 mois et de 22.5% à 60 mois.

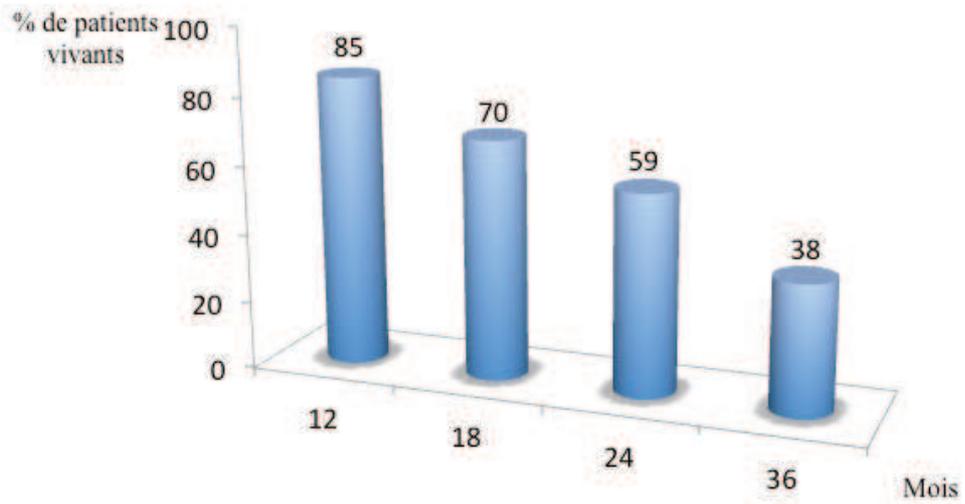
**Figure 6 : Courbe de survie globale des répondeurs n = 169.**



*Figure 7 : Courbe de survie sans récurrence des répondeurs n = 169.*



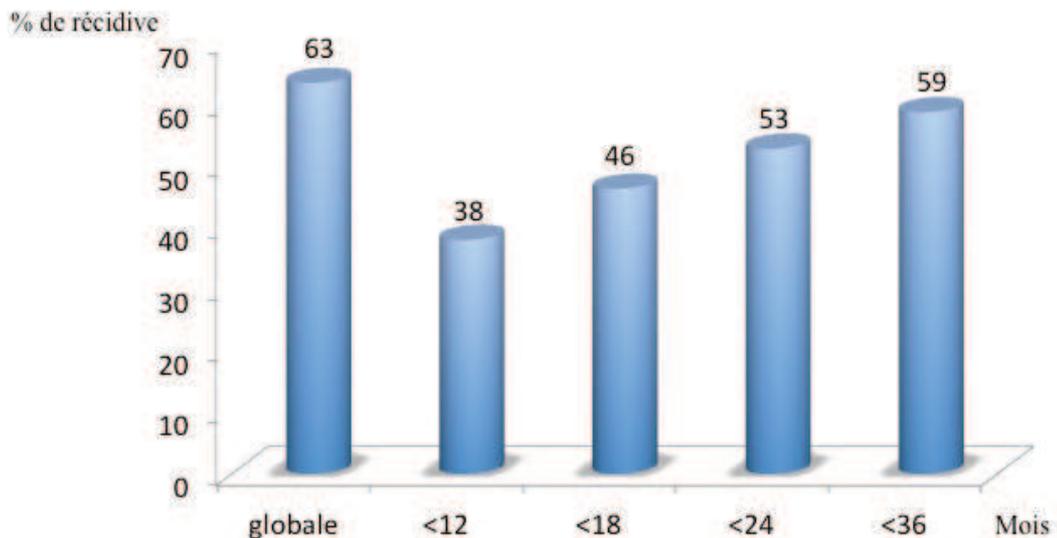
*Figure 8 : Taux de survie des répondeurs n=169.*



## 2) Récidives

Parmi les répondeurs, 107 patients soit 63% ont présenté une récurrence. Parmi eux, 64 soit 38% survenues précocement lors des douze premiers mois après l'évaluation de la RCC à la RCT. La **figure 9** ci-dessous met en évidence le pourcentage de récurrences précoces ou tardives pour l'ensemble de la population. Pour les CE le pourcentage de récurrence globale était de 63% avec 36% de récurrences précoces, 44% de récurrences dans les 18 mois et 52% dans les 36 mois. Pour les ADK, 61% des patients ont récidivé avec 47% de récurrences précoces, 57% < 18 mois et 60% < 36 mois. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux types histologiques. En revanche, la fréquence des récurrences globales était plus élevée sur la période 1 que la période 2 (72% versus 55%  $p = 0.02$ ) mais sans différence significative en fonction du caractère précoce ou tardif des événements.

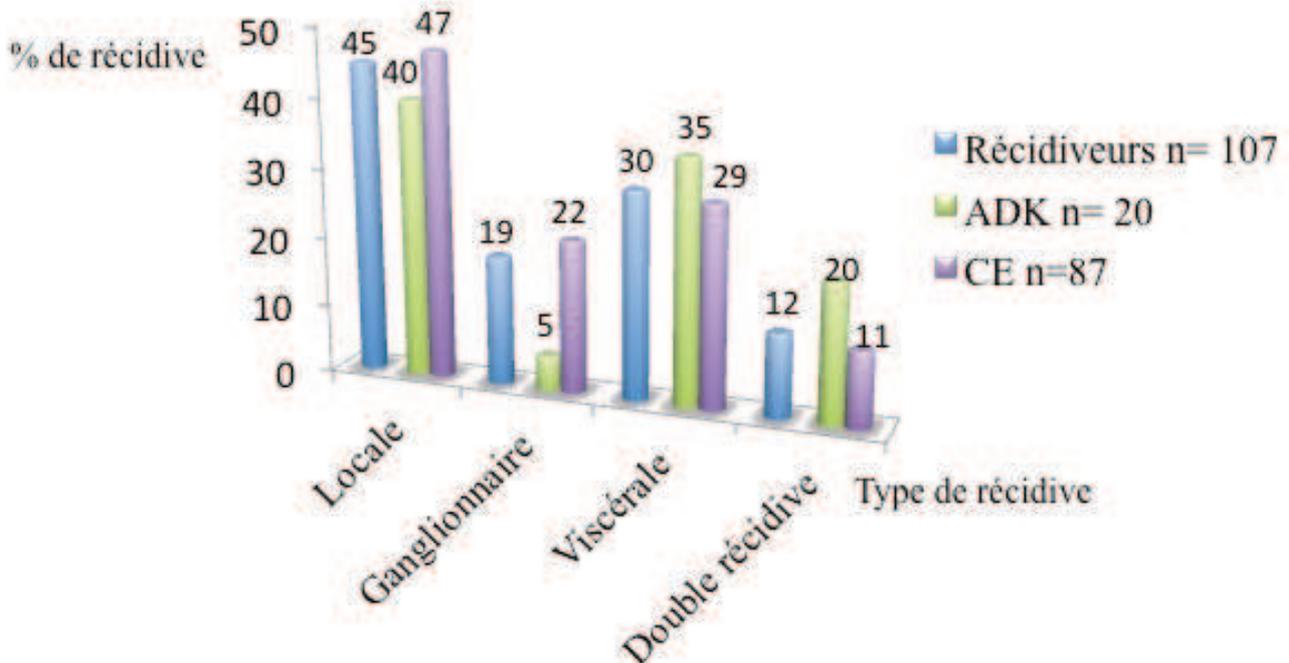
**Figure 9 : Taux de récurrence globale, précoce et tardive (n= 169).**



### 3) Sites de récurrences

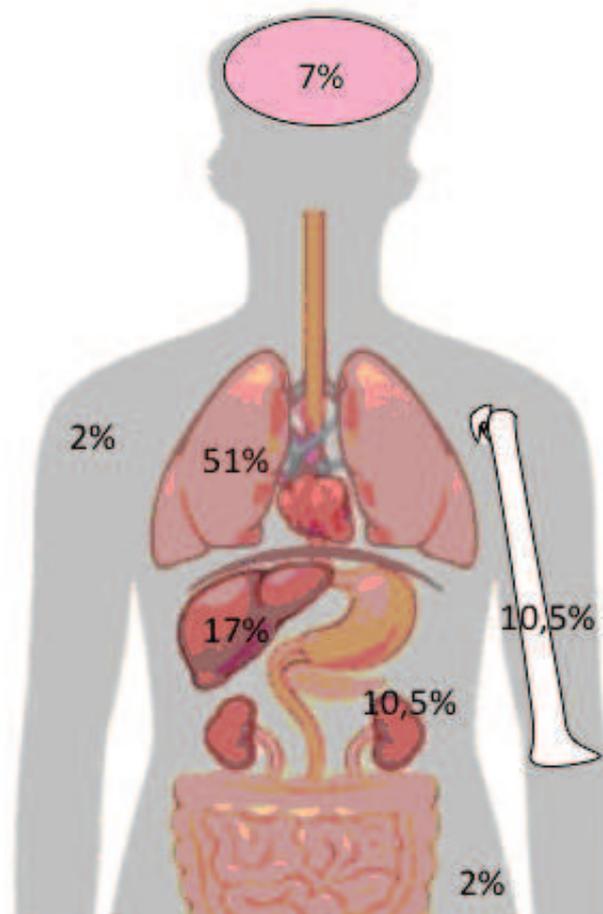
Les récurrences ont été considérées selon les sites suivants : local, ganglionnaire et viscéral. Comme l'illustre la **figure 10** ci-dessous, le site de récurrence le plus fréquent était la récurrence locale observée chez 48 patients, soit 45% des cas (47% pour les CE et 40% pour les ADK). Une récurrence ganglionnaire a été observée chez 15 patients, 19% des cas (ADK 5% et CE 22%) alors que la double récurrence était observée chez 13 patients, 12% des cas (ADK 20% et CE 11%). Enfin la récurrence viscérale était observée chez 32 patients, 30% des cas. Il n'y avait pas de différence significative concernant les sites de récurrence en fonction de la période de traitement.

*Figure 10 : Taux de récurrence en fonction de la localisation et en fonction du type histologique.*



Le détail des récurrences viscérales est représenté sur la **figure 11** ci-dessous. Au total, 24 patients (51%) ont présenté des métastases pulmonaires, 8 (17%) des métastases hépatiques, 5 (10.5%) des métastases osseuses, 5 (10.5%) des métastases surrenaliennes, 3 (7%) des métastases cérébrales, 1 (2%) une carcinose péritonéale et 1 (2%) une localisation cutanée. Parmi ces patients, certains avaient une double localisation : 3 avaient des métastases hépatiques et pulmonaires et 1 patient avait des métastases hépatiques et surrenaliennes.

**Figure 11 : Détail de la localisation des récurrences viscérales (n=32).**



Comme l'illustre le **tableau 9**, la quasi totalité des variables initiales des patients avec récurrence ne différaient significativement pas de celles de patients sans récurrence observées sur la durée de l'étude. En effet seul le stade de la maladie (stade III-IVa versus I-II) était associé au risque de récurrence globale en analyse univariée ( $p = 0.04$ ).

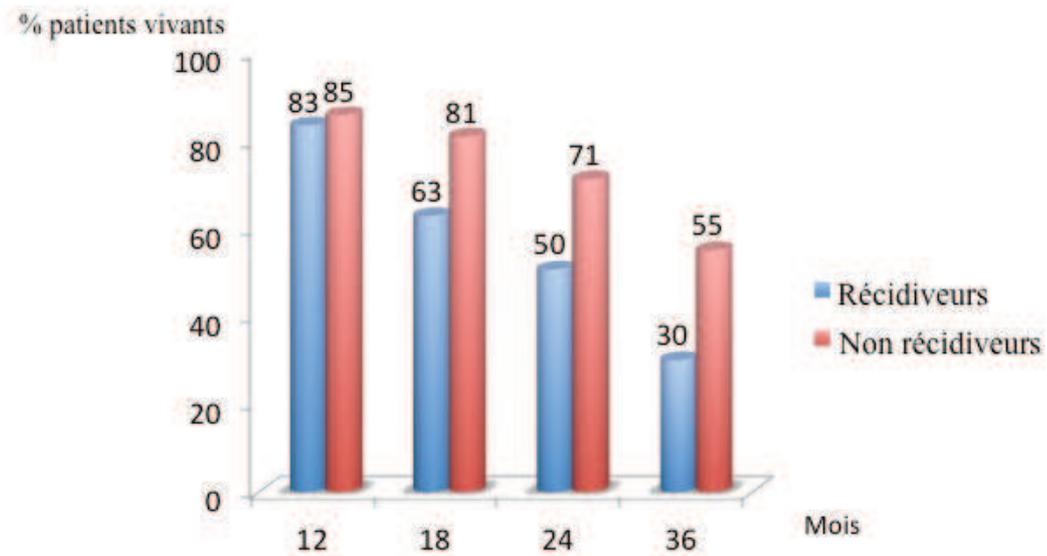
**Tableau 9 : Analyse univariée des patients avec récurrence versus patients sans récurrence.**

Paramètres	Récidiveurs n=107 (%)		Non récurrenceurs n= 62 (%)		p
<b>Age (années)</b>					
moyen	62		63		0.71
> 60ans	58	54.20	32	51.61	0.75
<b>Type histologique</b>					0.81
CE	87	81.30	52	83.87	
ADK	20	18.70	10	16.13	
<b>Ht moyenne en endoscopie (cm)</b>		5.1		5.36	0.72
<b>Grade de dysphagie</b>					0.07
0-2	88	82.25	51	82.26	
3-4	19	17.75	11	17.74	
<b>Sexe masculin</b>	95	88.78	52	83.87	0.8
<b>OMS =0</b>	44	41.12	27	43.54	0.80
<b>Stade</b>					<b>0.04</b>
I-II	33	30.84	28	45.16	
III-IV	69	64.49	29	46.77	
ND	5		5		
<b>Localisation</b>					0.93
Supérieur	25	23.36	14	22.68	
Moyen	44	41.12	27	43.55	
Inférieur	38	35.51	21	33.87	
<b>IMC moyen</b>		23.90		24.47	0.72
<b>Perte de poids</b>					
%		5.97		7	0.33
≥ 10%	20	18.70	12	19.35	0.99
ND	9		7		
<b>Albumine</b>					
moyenne (g/dL)	39.50		38.49		0.16
< 35 g/dL	13	12.15	13	20.97	0.11
ND	8		0		
<b>Valeurs biologiques (moyennes)</b>					
Hémoglobine (g/dL)		13.26		13	0.48
Polynucléaires neutrophiles (G/l)		5.45		5.50	0.90
Lymphocytes (G/l)		1.81		1.72	0.40
Plaquettes (G/l)		297.65		287.04	0.54
Créatinine (µmol/l)		75.40		75.10	0.79
Globules blancs (G/l)		8.37		8.31	0.69
NLR		3.60		3.80	0.66
PLR		192		185	0.73
<b>Diminution de doses</b>	65	60.74	31	50.82	0.26
<b>Toxicités grade 3-4</b>	30	30.95	23	37.70	0.16
<b>Dose RT</b>					
Moyenne	53.29		52.68		0.55
> 50.4Gy	83	77.57	28	45.16	0.50
<b>Schéma RT complet</b>	90	84.11	54	87.10	0.60
<b>Schéma CT complet</b>	95	88.78	48	77.42	0.28

*Ht : hauteur, OMS : performance status, IMC : indice de masse corporelle, RT : radiothérapie, CT : chimiothérapie, ND : non déterminé, NLR : ratio neutrophile/lymphocyte, PLR : ratio plaquette/lymphocyte*

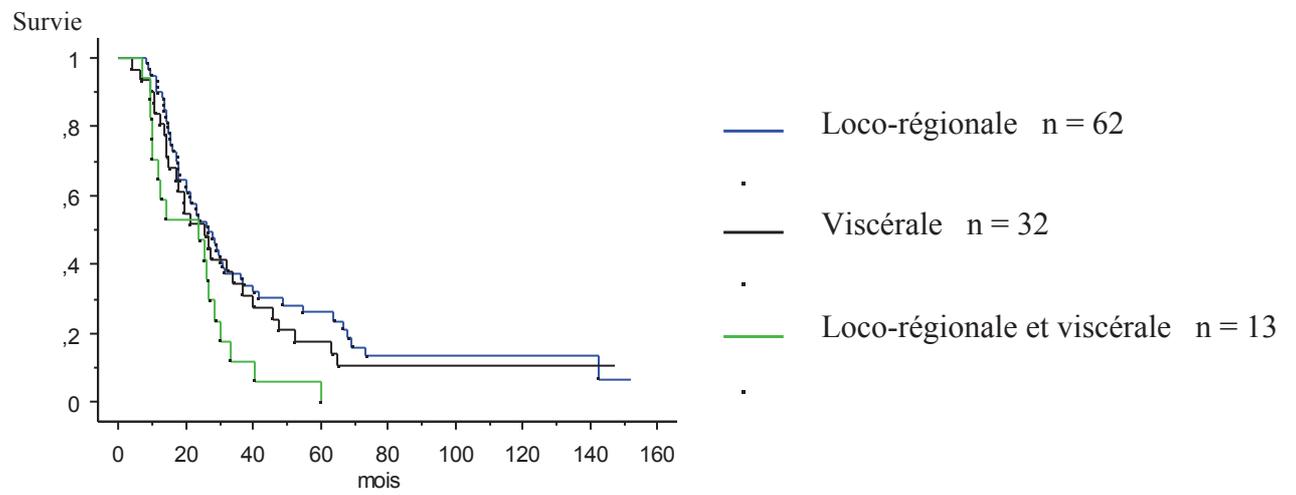
Comme attendu, la survenue d'une récurrence a eu un impact significatif sur la survie avec une tendance nette observée dès 18 mois. Ainsi, le taux de patients avec récurrence était de 63% versus 81% sans récurrence à 18 mois, de 50% versus 71% à 24 mois et de 30% versus 55% à 36 mois (**figure 12**) .

**Figure 12: Taux de survie des patients avec récurrence versus patients sans récurrence.**



Comme l'illustre la **figure 13** ci-dessous, il est observé une différence significative de survie selon le site de récurrence. Ainsi, la survie médiane des patients avec une récurrence loco-régionale était de 26 mois, pour la récurrence viscérale 25 mois et pour la double récurrence de 10 mois ( $p = 0.04$ ).

*Figure 13 : Survie globale en fonction du site de récurrence.*



## **D. Facteurs pronostiques après RCC**

### **1) Facteurs pronostiques de survie**

Les facteurs pronostiques de survie retrouvés à 12 et 18 mois sont représentés dans le **tableau 10**. Certaines analyses ont été réalisées en considérant à la fois le caractère qualitatif et quantitatif de la variable.

Pour l'analyse à 12 mois, le pourcentage de perte de poids ( $p = 0.02$ ), la perte de poids initiale  $\geq 10\%$ , ( $p = 0.01$ ), la dose de radiothérapie en variable continue ( $p = 0.02$ ), la réalisation du schéma complet de radiothérapie ( $p = 0.02$ ) et la hauteur tumorale  $> 5\text{cm}$  ( $p = 0.01$ ) étaient identifiés en analyse univariée. Parmi ces variables, seule la hauteur tumorale inférieure à 5 cm était identifiée comme facteur indépendant de survie à 12 mois (HR 0.28, IC 95% 0.1-0.8,  $p = 0.016$ ). Pour l'analyse de survie à 18 mois, le pourcentage de perte de poids ( $p = 0.05$ ), la perte de poids  $\geq 10\%$  ( $p = 0.05$ ), l'âge ( $p = 0.01$ ) et le taux de plaquettes ( $p = 0.03$ ) étaient identifiés en analyse univariée. L'âge jeune en variable continue (HR 0.95, IC 95% 0.91-0.98,  $p = 0.009$ ) et l'absence de perte de poids  $\geq 10\%$  (HR 0.4, IC 95% 0.17-0.95,  $p = 0.03$ ) étaient identifiés comme facteurs indépendants de survie à 18 mois.

**Tableau 10 : Facteurs pronostiques de survie globale à 12 et 18 mois.**

Variables	Analyse univariée 12 mois (p)	Analyse multivariée 12 mois (p)	Analyse univariée 18 mois (p)	Analyse multivariée 18 mois (p)
Sexe	ns	ns	ns	ns
Age	ns	ns	<b>0.01</b>	<b>0.009</b>
Age > 60 ans	ns	ns	ns	ns
OMS = 1	ns	ns	ns	ns
Type histologique	ns	ns	ns	ns
Stade III-IV	ns	ns	ns	ns
Localisation	ns	ns	ns	ns
Dysphagie	ns	ns	ns	ns
Hauteur de la lésion	ns	ns	ns	ns
Hauteur tumorale > 5cm	<b>0.01</b>	<b>0.016</b>	ns	ns
IMC	ns	ns	ns	ns
Perte de poids (%)	<b>0.02</b>	ns	<b>0.05</b>	ns
% perte de poids $\geq$ 10%	<b>0.01</b>	ns	<b>0.05</b>	<b>0.03</b>
Albumine (g/dL)	ns	ns	ns	ns
Albumine < 35 g/dL	ns	ns	ns	ns
Hémoglobine	ns	ns	ns	ns
Globules blancs	ns	ns	ns	ns
Plaquettes	ns	ns	<b>0.03</b>	ns
Polynucléaires neutrophiles	ns	ns	ns	ns
Lymphocytes	ns	ns	ns	ns
NLR	ns	ns	ns	ns
PLR	ns	ns	ns	ns
Diminution des doses de CT	ns	ns	ns	ns
Radiothérapie (Gy)	<b>0.02</b>	ns	ns	ns
RT > 50.4Gy	ns	ns	ns	ns
Schéma RT complet	<b>0.02</b>	ns	ns	ns

## **2) Facteurs pronostiques de récurrence**

Les facteurs de récurrence en analyse uni et multivariée à 12 et 18 mois sont représentés sur le **tableau 11**.

Concernant l'analyse de la récurrence à 12 mois, le taux moyen de globules blancs ( $p = 0.006$ ), le taux moyen de plaquettes ( $p = 0.05$ ), le stade III-IVa ( $p = 0.04$ ), le pourcentage de perte de poids  $\geq 10\%$  ( $p = 0.04$ ) ont été identifiés en analyse univariée. Aucune de ces variables n'était significativement associée à la récurrence à 12 mois en analyse multivariée.

Concernant l'analyse de récurrence à 18 mois le taux moyen globules blancs ( $p = 0.02$ ), le taux moyen de plaquettes ( $p = 0.03$ ) et le stade III-IVa étaient retrouvés en analyse

univariée. En analyse multivariée, seul le stade III-IV était identifié comme facteur indépendant de récurrence à 18 mois (HR 2.27, IC 95% 1.13-4.55, p = 0.01).

*Tableau 11 : Facteurs pronostiques de récurrence à 12 et 18 mois .*

Variables	Analyse univariée 12 mois (p)	Analyse multivariée 12 mois (p)	Analyse univariée 18 mois (p)	Analyse multivariée 18 mois (p)
Sexe	ns	ns	ns	ns
Age	ns	ns	ns	ns
Age > 60 ans	ns	ns	ns	ns
OMS = 1	ns	ns	ns	ns
Type histologique	ns	ns	ns	ns
Stade III-IV	<b>0.04</b>	ns	<b>0.008</b>	<b>0.01</b>
Localisation	ns	ns	ns	ns
Dysphagie	ns	ns	ns	ns
Hauteur de la lésion	ns	ns	ns	ns
Hauteur tumorale > 5cm	ns	ns	ns	ns
IMC	ns	ns	ns	ns
Perte de poids (%)	ns	ns	ns	ns
% perte de poids ≥ 10%	<b>0.04</b>	ns	ns	ns
Albumine (g/dL)	ns	ns	ns	ns
Albumine < 35 g/dL	ns	ns	ns	ns
Hémoglobine	ns	ns	ns	ns
Globules blancs	<b>0.006</b>	ns	<b>0.02</b>	ns
Plaquettes	<b>0.05</b>	ns	<b>0.03</b>	ns
Polynucléaires neutrophiles	ns	ns	ns	ns
Lymphocytes	ns	ns	ns	ns
NLR	ns	ns	ns	ns
PLR	ns	ns	ns	ns
Diminution des doses de CT	ns	ns	ns	ns
Radiothérapie (Gy)	ns	ns	ns	ns
RT > 50.4Gy	ns	ns	ns	ns
Schéma RT complet	ns	ns	ns	ns

## **V) DISCUSSION**

Notre travail avait comme objectifs de décrire les caractéristiques, d'analyser les sites de récurrence ainsi que les facteurs pronostiques des patients en RCC après RCT.

Nos principaux résultats ont ainsi mis en évidence que le taux de RCC globale sur l'ensemble de l'étude était de 55.2% avec une différence significative en fonction de la période de traitement (47% à la période 1 versus 66% à la période 2). Concernant l'étude spécifique des patients en RCC selon notre définition, notre travail a permis de décrire précisément les sites de récurrence et les données de survie des patients. Ainsi, la survie médiane globale des patients en RCC était de 30.3 mois avec un taux de récurrence globale de 63% sur la période de suivi. Plus précisément, le taux de récurrence précoce dans les 12 mois était de 38% avec un impact pronostique significatif selon le site de récurrence et selon le délai de survenue de l'événement. Enfin, notre travail a permis d'identifier les facteurs pronostiques de récurrence et de survie à 12 et 18 mois, ces seuils ayant été choisis selon les données des essais randomisés sur la RCT à visée exclusive (3)(4)(33)(34). Concernant la survie et la récurrence, de nombreuses variables clinico-biologiques, tumorales et de traitement ont été retrouvées en analyse univariée. Cependant, l'analyse multivariée a identifié la hauteur tumorale comme facteur indépendant de survie à 12 mois et a retrouvé l'âge et la perte de poids comme facteurs pronostiques de survie à 18 mois. Enfin, seul le stade de la maladie a été identifié comme un facteur indépendant de récurrence après RCC.

Dans notre étude, le pourcentage global de patients en RCC est donc de 55.2% et apparaît proche de ceux antérieurement publiés sur la base d'une même définition de la RCC. Concernant les études randomisées sur la RCT à visée exclusive, seul le travail de Conroy et al. a rapporté des informations sur le sujet avec un pourcentage de patients ayant une FOGD et des biopsies négatives après RCT de 41%, la proportion exacte de RCC selon notre définition n'étant pas directement mentionnée dans le travail (33). Concernant les principales

études rétrospectives sur la RCT à visée exclusive, les données sur la RCC sont également peu nombreuses. Dans le travail d'Ishihara et al. réalisé sur 110 patients avec CE traités par RCT, le taux de RCC était de 64% avec une évaluation réalisée à 4 semaines et une majorité de tumeurs de faible volume (T1 dans 58% des cas) et sans envahissement ganglionnaire sur les données d'imagerie (73% des cas) (5). L'obtention d'une RCC après RCT à visée exclusive est considérée comme un facteur pronostique majeur. Nous avons par ailleurs observé une augmentation significative de 19% du taux de RCC durant la période de l'étude. Si ces résultats reflètent probablement une amélioration de la prise en charge globale des patients, d'autres facteurs peuvent également intervenir comme notamment les modalités d'irradiation. En effet, la radiothérapie peut avoir influencé les résultats avec un pourcentage a priori plus important de patients traités par un étalement split-course pendant la période 1. Il est actuellement admis que cette modalité d'irradiation est inférieure pour le contrôle local à un étalement continu (49)(50). Nous n'avons pas mis en évidence de différence notable concernant les principales caractéristiques telles que notamment les paramètres nutritionnels, le stade T, la hauteur tumorale, l'envahissement ganglionnaire à l'imagerie et la survenue de toxicités grade 3-4 pendant la RCT.

La définition de la RCC que nous avons adoptée dans notre étude repose sur l'absence de lésion tumorale en endoscopie avec biopsies systématiques négatives et sur l'absence de lésion viscérale à la TDM. Si cette définition est considérée comme le standard dans cette situation, l'intérêt d'autres paramètres est discuté telle que la réponse à la TEP FDG. En effet, notre équipe a récemment montré sur une série de 40 patients un intérêt pronostique potentiel sur la survie d'une réponse à la TEP FDG couplée à la RCC après RCT (40). Ces données ont par ailleurs été également rapportées par d'autres études réalisées chez des patients traités par RCT exclusive ou pré-opératoire (45)(51). Ces résultats sont actuellement encore préliminaires et un essai intergroupe français doit prochainement débiter, qui

randomisera les patients en RCC et répondeurs à la TEP FDG entre une RCT exclusive et une RCT associée à une chirurgie.

La survie globale des patients en RCC était de 30.3 mois dans notre travail et ces chiffres sont similaires aux 30 mois rapportés par l'étude d'Adenis et al. menée sur 110 patients (6). Il est à noter que dans cette étude, tous les patients n'étaient pas traités par RCT exclusive et que par ailleurs la survie globale était calculée à partir du dernier jour de radiothérapie (6). Par ailleurs nous avons mis en évidence que la survie était de 59% à 2 ans, 38% à 3 ans et 22.5% à 5 ans. Dans l'étude de Bedenne et al., à partir d'une définition moins stricte de la réponse, le taux de survie à 2 ans était plus faible à 40% (3). Parmi les données rétrospectives, la survie à 3 ans était de 66% dans le travail de Ishihara et al. et de 46.9% dans la série d'Adenis et al., la population de la première étude étant caractérisée par des tumeurs moins avancées (5)(6). Nos résultats suggèrent donc que le pronostic global des patients en RCC est modeste, notamment en comparaison avec les résultats du travail de Piessen et al. (46). En effet, dans cette étude rétrospective multicentrique réalisée sur 177 patients en RCC, la survie à 5 ans des patients traités par RCT et chirurgie était significativement plus élevée que ceux traités par RCT seule (58.9% versus 33.4%,  $p = 0.001$ ). Les résultats de l'étude sont impressionnants pour le bras chirurgical mais également pour le bras témoin de RCT. Par ailleurs, les effectifs des 2 groupes restent relativement limités notamment pour le groupe de RCT qui comportait 59 patients. De plus, le biais majeur de l'étude est la sélection des patients au sein d'un centre de référence pour la chirurgie et avec une cohorte globale de patients jugés opérables et donc a priori loin de la population habituelle dans cette situation. Il est par ailleurs mentionné par les auteurs du travail que les patients ayant bénéficié d'une RCT exclusive avaient probablement un indice de performance plus faible que le groupe chirurgie mais cette donnée n'a pas été colligée. Enfin, les doses de RT différaient significativement entre le groupe chirurgie 45Gy versus le groupe RCT exclusive 50Gy ( $p =$

0.003). Cependant, et comme le montrent le bras témoin de l'étude de Piessen et al. ainsi que les travaux d'Ishihara, d'Adenis et nos résultats, il semble possible d'envisager qu'environ 1/3 des patients en RCC soient des « longs » répondeurs autant pour la survie globale que pour l'absence de récurrence. Un traitement personnalisé chez les patients en RCC après la RCT est par conséquent de plus en plus discuté. L'identification de facteurs pronostiques comme nous l'avons réalisé dans notre travail apparaît comme un élément important pour atteindre cet objectif.

Les facteurs pronostiques de survie globale retrouvés en analyse multivariée dans notre étude à 12 mois étaient la hauteur de la tumeur > 5cm et à 18 mois l'âge et le pourcentage de perte de poids  $\geq 10\%$ . Les résultats de notre analyse sont en accord avec nos études antérieures réalisées en 2006 dans lesquelles la hauteur tumorale < 6cm et la perte de poids étaient retrouvées comme facteurs pronostiques de survie chez des patients non sélectionnés (répondeurs et non répondeurs) après RCT exclusive (41). Dans l'étude de Crehange et al., la perte de poids >10%, le diamètre de la tumeur et la réponse (comme décrite dans l'essai FFCD 9102) ont ensuite été également retrouvés comme facteurs de survie chez des patients répondeurs après RCT exclusive mais avec une définition différente de la nôtre pour la réponse (49). Concernant les patients en RCC comme dans notre travail, seule l'étude d'Adenis et al. a recherché des facteurs pronostiques de survie dans cette situation. Dans ce travail, la perte de poids  $\geq 10\%$  pendant la RCT a été retrouvée comme facteur péjoratif de survie (6). Ce résultat avait été également retrouvé en analyse univariée dans une étude récente réalisée par notre équipe sur la variation des paramètres nutritionnels avec une survie globale des patients en RCC significativement différente selon la survenue ou non d'une perte de poids pendant le traitement (33 versus 59 mois) (24). Le score de dysphagie n'a pas été retrouvé dans notre étude alors que d'autres travaux l'avaient identifié mais sur une population globale de répondeurs et non répondeurs (25)(43). Parmi les facteurs que nous avons

retrouvés en analyse univariée uniquement, le taux moyen de plaquettes était de mauvais pronostic, ce critère n'avait jusqu'alors pas été étudié dans les études. Ce résultat peut s'expliquer par un syndrome inflammatoire important dû à la tumeur et qui peut être en relation avec le pronostic (52). En effet, la tumeur interagit directement et indirectement avec les cellules du système immunitaire (53). L'impact pronostique des ratios neutrophile/lymphocyte (NLR) et plaquette/lymphocyte (PLR) n'a pas été retrouvé dans notre analyse et ce résultat peut probablement s'expliquer par la sélection de patients en RCC à la RCT, ces ratios ayant été jusqu'alors étudiés en population globale (52)(53). De plus, l'impact précis du NLR et PLR reste discuté. Dans l'article de Feng et al., il est suggéré que le PLR a un impact plus prononcé que le NLR sur une population de 483 patients avec CE traités par RCT en pré-opératoire (52). Inversement, dans l'étude de Sharaiha et al., un  $NLR \geq 5$  en pré-opératoire était un facteur de mauvais pronostic et un facteur pronostique de récurrence soulignant ainsi que l'inflammation systémique créée par la tumeur est potentiellement associée au risque de propagation des métastases (53). De plus, un travail communiqué sous forme de poster par une équipe japonaise au congrès américain de cancérologie de 2013 a retrouvé la  $CRP \geq 30\text{mg/L}$  comme facteur pronostique indépendant de survie globale, ce facteur n'ayant pas été recueilli dans notre étude faute de réalisation systématique dans notre centre (54). En dépit de l'absence d'impact des ratios NLR et PLR dans notre travail, l'ensemble des données de la littérature suggèrent fortement qu'il serait nécessaire d'inclure systématiquement les critères reflétant l'état inflammatoire dans les futures études prospectives et tout particulièrement chez les patients en RCC. La dose de RT et la réalisation d'un schéma complet de RT étaient des facteurs pronostiques de survie en analyse univariée dans notre travail. Ce facteur avait été également retrouvé dans nos travaux antérieurs en population globale et est également considéré comme un élément important par l'ensemble des équipes travaillant sur le sujet autant pour la dose reçue que le mode d'étalement comme

cité plus haut (25). Par exemple, dans l'étude de Semrau et al. réalisée sur 160 patients traités par RCT ou RT seule, la dose de RT a été identifiée comme un facteur pronostique indépendant de survie globale (HR 3, IC 95% 1.77-5.10,  $p = 0.0001$ ) avec également le stade N et la réalisation d'une chimiothérapie (55). Ces observations sont discordantes par rapport aux résultats de l'étude de Minsky et al. (34). En effet, cet essai randomisé réalisé en 2002 chez 218 patients (87% de CE) traités par RCT exclusive, avait montré qu'une haute dose de radiothérapie de 64.8Gy versus une dose standard de 50.4Gy n'apportait pas de bénéfice sur la survie globale à 2 ans (31% versus 40%) et le contrôle loco-régional (44% versus 48%) avec de surcroît un taux de décès toxiques aigus plus élevé dans le groupe haute dose de radiothérapie (9% versus 2%) (34). Actuellement, le problème spécifique de la dose de radiothérapie est toujours en cours d'évaluation avec notamment l'essai PRODIGE 26/CONCORDE (NCT01348217) qui évalue l'intérêt d'une augmentation de dose à 66Gy versus 50Gy associé à une chimiothérapie par FOLFOX.

Le taux de récurrence globale de notre étude était de 63% avec une récurrence précoce dans un délai de 12 mois de 38%. De plus, nous avons mis en évidence que les taux de récurrence à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 38% 53% et 59% au sein de la population des patients en RCC. L'autre originalité de notre travail est d'avoir cartographié les sites de récurrences (**figures 10 et 11**). Ainsi, la récurrence était locale dans 45% des cas, ganglionnaire dans 19% des cas, viscérale dans 30% des cas et double dans 12% des cas. De plus, le site de récurrence influençait significativement le pronostic des patients en RCC avec une survie de 26 mois en cas de récurrence loco-régionale versus 25 mois en cas de récurrence viscérale versus 10 mois en cas de double récurrence. L'autre point à souligner est que nous avons observé une différence du taux de récurrence globale sur la période de l'étude, soit 72% sur la période 1 et 55% sur la période 2. Ces résultats sont concordants avec ceux concernant l'amélioration du taux de RCC également observée entre les deux périodes. En tenant compte de l'augmentation non

significative de la survie globale (26 mois versus 32 mois), notre étude semble ainsi confirmer qu'il existe une amélioration du pronostic des patients en RCC entre les 2 périodes, et tout particulièrement sur notre centre.

Seules les études d'Ishihara et al. et d'Adenis et al. ont analysé la récurrence des patients en RCC, l'étude de Bedenne et al. ayant en effet une définition différente de la réponse. Concernant ces travaux rétrospectifs, l'étude d'Adenis et al. n'a pas donné d'informations précises concernant les sites de récurrences et retrouvait des chiffres globaux proches des nôtres avec 45.5% de récurrences loco-régionales et 20.9% de récurrences viscérales (6). En revanche dans l'étude d'Ishihara et al., des précisions ont été apportées comme dans notre travail mais sur une population différente de la nôtre car incluant des tumeurs de plus faibles stades (T1 dans 58% des cas) et le plus souvent sans envahissement ganglionnaire sur les données d'imagerie (73% des cas) (5). Ainsi, le taux de récurrence était seulement de 18% à 1 an et de 32% à 3 ans. La récurrence était locale dans 12% et viscérale dans 7% contre respectivement 45% et 30% dans notre étude.

Dans notre analyse, la seule différence significative retrouvée entre les patients présentant une récurrence et ceux n'en présentant pas, était le stade de la tumeur. De manière concordante, ce facteur était le seul retrouvé en analyse multivariée de la récurrence à 18 mois. Dans l'étude d'Ishihara et al., le stade était également retrouvé comme un facteur pronostique de récurrence locale alors que l'âge et la localisation au 1/3 supérieur comme facteurs pronostiques de la récurrence à distance. Compte-tenu des fréquences observées avec une majorité de récurrences loco-régionales et de la taille de notre effectif, seule une analyse des facteurs pronostiques de récurrence globale (locale, ganglionnaire, viscérale et double) a été réalisée. Il est également à souligner que la perte de poids  $\geq 10\%$  et les taux moyens de globules blancs et de plaquettes, reflétant très probablement un état inflammatoire exacerbé, étaient des facteurs de récurrence en analyse univariée. Ces paramètres n'ont pas été rapportés

jusqu'ici et méritent donc d'être explorés sur des effectifs plus importants et de manière prospective.

En résumé, notre étude est, à notre connaissance, la première à décrire de manière détaillée et sur un large effectif le pronostic des patients en RCC après RCT à visée exclusive pour un cancer localement avancé de l'œsophage. Cependant, notre étude comporte des limites. En effet, il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique avec de plus un effet période qui a été retrouvé. Si ce dernier permet de montrer l'amélioration de notre pratique, une analyse sur un effectif plus important et concentrée sur une période plus récente serait méthodologiquement plus robuste. Dans cette perspective, une collaboration avec d'autres centres tel que Caen est envisagée. Parmi les autres limites de ce travail, l'absence de prélèvements biologiques exhaustifs et systématiques avant, pendant et après le traitement a probablement limité l'identification d'autres facteurs comme par exemple les marqueurs de l'inflammation. Enfin, des analyses moléculaires telles que l'étude des marqueurs circulants (ADN et cellules tumorales circulantes) n'ont pu être réalisées compte-tenu du caractère rétrospectif et des études prospectives intégrant ces marqueurs sont en cours de réalisation et d'élaboration. Concernant, l'étude des marqueurs moléculaires dans la tumeur, l'identification des prélèvements disponibles a été réalisée sur cette cohorte et pourra faire l'objet de travaux ultérieurs afin de compléter nos résultats. Enfin, nos données sur la TEP n'ont pu être colligées que pour un tiers de la population, les analyses en sous-groupes manquant de puissance à ce stade. Une étude nationale est prévue sur un plus grand effectif pour répondre au rôle de la TEP chez les patients en RCC post RCT exclusive.

## **VI) CONCLUSION**

Nos résultats montrent donc qu'il semble possible d'envisager la RCT exclusive pour environ un tiers des patients en RCC et qui présentent un pronostic de « long » répondeur autant pour la survie globale que l'absence de récurrence. Si les facteurs identifiés dans notre travail (l'âge, le stade, les paramètres nutritionnels, l'état inflammatoire et le traitement) ne permettent pas de définir précisément les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement personnalisé par RCT seule ou RCT et chirurgie, nos résultats nous orientent vers des paramètres de stratification possible ainsi que sur les axes prioritaires de prise en charge à développer tels que le soutien nutritionnel et l'optimisation de la RCT.

## **VII) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013 Feb 2;381(9864):400–12.
2. Thesaurus National de Cancérologie Digestive Cancer de l'oesophage [Internet]. 2013. Available from: [www.tnkd.org](http://www.tnkd.org)
3. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1160–8.
4. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2310–7.
5. Ishihara R, Yamamoto S, Iishi H, Takeuchi Y, Sugimoto N, Higashino K, et al. Factors predictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jan 1;76(1):123–9.
6. Adenis A, Tresch E, Dewas S, Romano O, Messenger M, Amela E, et al. Clinical complete responders to definite chemoradiation or radiation therapy for oesophageal cancer: predictors of outcome. *BMC Cancer*. 2013;13:413.
7. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
8. Guide-ALD HAS Cancer de l'oesophage [Internet]. 2011. Available from: [www.has-sante.fr/portail/ipload/docs/application/pdf/2011-10/ald\\_30\\_gm\\_k\\_oesophage\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/ipload/docs/application/pdf/2011-10/ald_30_gm_k_oesophage_web.pdf)
9. Pera M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer*. 2000;155:1–14.
10. Lepage C, Bouvier A-M, Manfredi S, Coatmeur O, Cheyrel N, Faivre J. Trends in incidence and management of esophageal adenocarcinoma in a well-defined population. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2005 Dec;29(12):1258–63.
11. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol*. 2004 Aug;31(4):450–64.
12. Bouvier AM, Binquet C, Gagnaire A, Jouve JL, Faivre J, Bedenne L. Management and prognosis of esophageal cancers: has progress been made? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2006 Jan;42(2):228–33.
13. Mazeau-Woynar. *Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux*. 2010.

14. Launoy G, Milan C, Day NE, Pienkowski MP, Gignoux M, Faivre J. Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1998 Mar 30;76(1):7–12.
15. Launoy G, Milan CH, Faivre J, Pienkowski P, Milan CI, Gignoux M. Alcohol, tobacco and oesophageal cancer: effects of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption. *Br J Cancer*. 1997;75(9):1389–96.
16. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Dec 4;349(23):2241–52.
17. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut*. 2008 Feb;57(2):173–80.
18. Paris Workshop on Columnar Metaplasia in the Esophagus and the Esophagogastric Junction, Paris, France, December 11-12 2004. *Endoscopy*. 2005 Sep;37(9):879–920.
19. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus ISDE*. 2007;20(1):36–41.
20. Boyer et al. Diagnostic et surveillance de l'endobrachy-oesophage. 2007 Jan;Recommandations de la SFED.
21. Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus. *Lancet*. 2009 Mar 7;373(9666):850–61.
22. Ogilvie AL, Dronfield MW, Ferguson R, Atkinson M. Palliative intubation of oesophagogastric neoplasms at fiberoptic endoscopy. *Gut*. 1982 Dec;23(12):1060–7.
23. Remontet L, Estève J, Bouvier A-M, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 2003 Feb;51(1 Pt 1):3–30.
24. Di Fiore A, Leclaire S, Gangloff A, Rigal O, Benyoucef A, Blondin V, et al. Impact of nutritional parameter variations during definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2014 Mar;46(3):270–5.
25. Di Fiore F, Leclaire S, Pop D, Rigal O, Hamidou H, Paillot B, et al. Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(11):2557–63.
26. Wurtz A, Chastanet P. [Malpighian carcinoma of the thoracic esophagus: what x-ray computed tomographic classification?]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1988 Dec;12(12):921–5.
27. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret 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 Jul 17;337(3):161–7.

28. Pech O, Günter E, Dusemund F, Origer J, Lorenz D, Ell C. Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy*. 2010 Jun;42(6):456–61.
29. Tio TL, Coene PP, den Hartog Jager FC, Tytgat GN. Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. *Hepatogastroenterology*. 1990 Aug;37(4):376–81.
30. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PMM, Pruijm J, Sloof GW, van Lanschot JJB, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3805–12.
31. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul;17(7):1721–4.
32. 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 Jun 11;326(24):1593–8.
33. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb 17;15:305-14
34. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1167–74.
35. Jacob JH, Seitz JF, Langlois C, Raoul JL, Bardet E, Bouché O, et al JH. Definitive concurrent chemoradiation therapy in squamous cell esophageal cancer. Results of a french randomized trial comparing standard versus split course irradiation (FNLCC-FFCD 9305). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999;270a.
36. Seitz JF, Milan C, Giovannini M, Dumas F, Cauvin JM, Conroy T, et al. Radiochimiothérapie concomitante concentrée dans les cancers épidermoïdes de l'oesophage. Résultats à long terme d'un essai national multicentrique de phase II chez 122 patients non opérables. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000;201–10.
37. Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2074–84.
38. 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 Aug 15;335(7):462–7.
39. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the

- United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 2;92(3):205–16.
40. Di Fiore F, Blondin V, Hitzel A, Edet-Sanson A, Benyoucef A, Huet E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after definitive chemoradiotherapy in patients with oesophageal carcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2012 Oct;44(10):875–9.
  41. Di Fiore F, Lecleire S, Rigal O, Galais M-P, Ben Soussan E, David I, et al. Predictive factors of survival in patients treated with definitive chemoradiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol WJG.* 2006 Jul 14;12(26):4185–90.
  42. Hamai Y, Hihara J, Emi M, Taomoto J, Aoki Y, Kishimoto I, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for thoracic esophageal cancer with clinical evidence of adjacent organ invasion. *Anticancer Res.* 2013 Aug;33(8):3495–502.
  43. Kim D-E, Kim U-J, Choi W-Y, Kim M-Y, Kim S-H, Kim M-J, et al. Clinical prognostic factors for locally advanced esophageal squamous carcinoma treated after definitive chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* 2013 Dec;45(4):276–84.
  44. Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, Tang LH, Ilson DH, Minsky BI, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2009 May;249(5):764–7.
  45. Monjazeb AM, Riedlinger G, Aklilu M, Geisinger KR, Mishra G, Isom S, et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4714–21.
  46. Piessen G, Messager M, Mirabel X, Briez N, Robb WB, Adenis A, et al. Is there a role for surgery for patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer? An intention-to-treat case-control study. *Ann Surg.* 2013 Nov;258(5):793–799; discussion 799–800.
  47. Michel P, Adenis A, Di Fiore F, Boucher E, Galais MP, Dahan L, et al. Induction cisplatin-irinotecan followed by concurrent cisplatin-irinotecan and radiotherapy without surgery in oesophageal cancer: multicenter phase II FFCD trial. *Br J Cancer.* 2006 Sep 18;95(6):705–9.
  48. Dahan et al. Chemoradiation with FOLFOX plus cetximab in locally advanced cardia on esophageal cancer . Final results of a GRECOR phase II trial (ERaFOX). *ASCO-GI.* 2010;P-4072.
  49. 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: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Nov 1;25(31):4895–901.

50. Di Fiore F, Lecleire S, Galais M-P, Rigal O, Vié B, David I, et al. Impact of radiation schedule and chemotherapy duration in definitive chemoradiotherapy regimen for esophageal cancer. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2006 Jul;30(6-7):845–51.
51. Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, Correa AM, Ajani JA, Bresalier R, et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004 Oct;78(4):1152–1160; discussion 1152–1160.
52. Feng J-F, Huang Y, Chen Q-X. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014;12:58.
53. Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, Port JL, Lee PC, Neugut AI, et al. Elevated preoperative neutrophil:lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3362–9.
54. Nishikawa et al. Clinical characteristics in recurrent esophageal cancer after definitive chemoradiotherapy for stage IB/II/III (non IV) esophageal squamous cell carcinoma. *ASCO-GI*. 2013;P 137.
55. Semrau R, Herzog SL, Vallböhmer D, Kocher M, Hölscher AH, Müller R-P. Prognostic factors in definitive radiochemotherapy of advanced inoperable esophageal cancer. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus ISDE*. 2012 Aug;25(6):545–54.
56. Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D, Ravi N, Rowley S, O’Byrne K, et al. Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):707–16.
57. Valencia Julve J, Alonso Orduña V, Escó Barón R, López-Mata M, Méndez Villamón A. Influence of hemoglobin levels on survival after radical treatment of esophageal carcinoma with radiotherapy. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2006 Jan;8(1):22–30.
58. Suzuki A, Xiao L, Hayashi Y, Macapinlac HA, Welsh J, Lin SH, et al. Prognostic significance of baseline positron emission tomography and importance of clinical complete response in patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Cancer*. 2011 Nov 1;117(21):4823–33.
59. Akutsu Y, Shuto K, Kono T, Uesato M, Hoshino I, Shiratori T, et al. The number of pathologic lymph nodes involved is still a significant prognostic factor even after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012 Jun 15;105(8):756–60.
60. Stahl M, Lehmann N, Walz MK, Stuschke M, Wilke H. Prediction of prognosis after trimodal therapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2012 Nov;48(16):2977–82.
61. Atsumi K, Nakamura K, Abe K, Hirakawa M, Shioyama Y, Sasaki T, et al. Prediction of outcome with FDG-PET in definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2013 Sep;54(5):890–8.

62. Chen C-Z, Chen J-Z, Li D-R, Lin Z-X, Zhou M-Z, Li D-S, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for patients with esophageal cancer following radiotherapy. *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Mar 14;19(10):1639–44.
63. Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, Paardekooper G, Timmer PR, Muller K, et al. Survival after definitive (chemo)radiotherapy in esophageal cancer patients: a population-based study in the north-East Netherlands. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jun;20(6):1985–92.
64. Okumura H, Uchikado Y, Matsumoto M, Owaki T, Kita Y, Omoto I, et al. Prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J Clin Oncol*. 2013 Apr;18(2):329–34.

## VII) ANNEXES

### *Annexe 1 : Classification tomodensitométrique ctTNM d'après Wurtz et al et modifié par Bosset et al. (27).*

#### Tumeur primitive (T)

ctT1 non visibilité ou masse < 10mm de diamètre

ctT2 masse de 10 à 30mm de diamètre

ctT3 masse > 30mm de diamètre sans signe d'invasion aux structures médiastinales

ctT4 idem + signe d'extension aux structures médiastinales

#### Ganglions (N)

ctN0 pas d'adénopathie décelable

ctN1 adénopathies régionales (médiastinales et/ou péri-gastriques)

#### Métastases à distance (M)

ctM0 pas de métastase à distance

ctM1 présence de métastases à distance (y compris adénopathies cœliaques et cervicales)

### *Annexe 2 : Classification écho-endoscopique us TNM selon Tio et al. (29).*

uT1	Tumeur envahissant la muqueuse et la sous muqueuse
uT2	Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser
uT3	Tumeur envahissant l'adventice (ou la séreuse)
uT4	Tumeur envahissant les structures adjacentes
uN0	Pas d'invasion ganglionnaire
uN1	Ganglions envahis péri-tumoraux : ronds, de même échogénicité que la tumeur
uN2	Ganglions envahis à distance de la tumeur (5 cm au-dessus ou en-dessous du pôle supérieur ou inférieur de la tumeur).

### **Annexe 3 : 7<sup>ème</sup> édition de la classification AJCC (2).**

#### **1. pT - Tumeur primitive**

pTx : Tumeur non évaluable

pT0 : Pas de signe de tumeur primitive

pTis : Carcinome *in situ*

pT1 : Tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse

pT1a tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse

pT1b tumeur envahissant la sous-muqueuse

pT2 : Tumeur envahissant la musculature

pT3 : Tumeur envahissant l'adventice

pT4 : Tumeur envahissant les structures adjacentes

pT4a Tumeur résécable envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme

pT4b Tumeur non résécable envahissant les autres structures de voisinage telles que l'aorte, les corps vertébraux, la trachée

#### **2. pN - Adénopathies régionales**

pNx : Ganglions non évalués

pN0 : Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

pN1 : 1 ou 2 adénopathies envahies

pN2 : 3 à 6 adénopathies envahies

pN3 : 7 adénopathies envahies ou plus

Les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures y compris cœliaques sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques.

#### **3. pM - Métastases à distance**

pM0 : Pas de métastase à distance

pM1 : Présence de métastase(s) à distance

**Annexe 4 : Classification des effets toxiques aigus et subaigus des chimiothérapies selon l'Organisation Mondiale de la Santé.**

<b>Toxicités</b>	<b>Grade 0</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Hématologique</b>					
Hémoglobine (g/dL)	≥ 11	9.5-10,9	8-9.4	6.5-7.9	< 6.5
Leucocytes (G/l)	≥ 4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	< 1
Polynucléaire neutrophile (G/l)	≥ 2	1.5-1.9	1-1,4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (G/l)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25
<b>Gastro-intestinale</b>					
Diarrhées	Absence	Transitoires ≤ 2 jours	Tolérable > 2 jours	Intolérable nécessitant traitement	Hémorragie, déshydratation
Nausées, vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant traitement	Vomissements incoercibles
<b>Rénale</b>					
Créatinine	< 1.25XN	1.26-2,5XN	2.6-5 XN	5-10 X N	> 10 X N

**Annexe 5 : Principaux résultats des facteurs pronostiques de la RCT +/- chirurgie dans la littérature en analyse multivariée.**

<b>Auteurs, année</b>	<b>Nombre de patients (CE%)</b>	<b>RCT exclusive %</b>	<b>Analyse multivariée</b>	<b>p</b>
<b>DiFiore, 2006 (41)</b>	116 (100)	100	OMS < 2 Perte de poids < 10% RCC (pas bx)	0.046 0.034 < 0.0001
<b>DiFiore, 2007 (25)</b>	105 (83)	100	Score de dysphagie < 2 IMC > 18kg/m <sup>2</sup> Dose de RT > 50 Gy RCC (pas bx)	0.008 0.003 < 0.0001 < 0.0001
<b>Reynolds, 2007 (56)</b>	243 (30)	12	Stade ypN0 Stade III	0.002 0.048
<b>Valencia Julve, 2008 (57)</b>	85 (96,5)	81,2	Hb > 13g/dl	< 0.0001
<b>Suzuki, 2011 (58)</b>	209 (24,4)	100	SUV intial Différenciation tumorale	0.024 0.016
<b>Semrau, 2012 (55)</b>	160 (78,8)	57,1	Dose de RT (Gy) Stade N Chimiothérapie associée	0.0001 0.019 0.002
<b>Akutsu, 2011 (59)</b>	88 (100)	0	Nombre d'adénopathie métastatique ≥ 3 Envahissement vasculaire veineux	0.012 0.011
<b>Stahl, 2012(60)</b>	107 (100)	0	R0	< 0.001
<b>DiFiore, 2012 (40)</b>	40 (87,5)	100	RCC Réponse au PET FDG Dose de RT	0.014 0.043 0.056
<b>Hamai, 2012 (42)</b>	74 (94,6)	64,9	Albumine ≥ 35g/dl	0.03
<b>Atsumi, 2013 (61)</b>	56 (100)	100	SUV max initial < 10	0.03
<b>Kim, 2013(43)</b>	63 (100)	100	> 20 PA Dysphagie grade 3-4	0.016 0.034
<b>Chen, 2013 (62)</b>	153 (100)	35,3	Diamètre antéropostérieur Volume total cible	0.019 0.023
<b>Smit, 2013 (63)</b>	287 (42,8)	39	Carcinome épidermoïde	0.0047
<b>Okumura, 2013 (64)</b>	38 (100)	0	T effect pN0	0.03 0.0074

CE : carcinome épidermoïde, RCT : radio-chimiothérapie, OMS : performance status, RT : radiothérapie, RCC : réponse clinique complète, IMC : indice de masse corporelle, SUV : standardized uptake value, bx : biopsies  
\*Les données sont retranscrites comme dans les essais qu'ils soient des facteurs de bon ou mauvais pronostiques selon les études.

## Résumé

**Introduction** La radio-chimiothérapie (RCT) exclusive est une alternative validée dans les cancers de l'œsophage localement avancés. En cas de réponse clinique complète (RCC), l'évolution des patients a été peu étudiée. L'objectif de notre étude rétrospective était d'analyser les caractéristiques et les facteurs pronostiques des patients en RCC après RCT exclusive.

**Patients et Méthodes** Tous les patients traités par RCT pour un cancer de l'œsophage entre 1994 et 2012 ont été analysés. La RCC était définie par l'absence de résidu tumoral à l'endoscopie avec biopsies et sur l'absence de lésion viscérale à la tomographie par ordinateur réalisée 2 mois après la fin de l'irradiation. Les données de récurrence et la survie globale (SG) ont été analysées en fonction des caractéristiques clinico-biologiques initiales. Les facteurs pronostiques de survie et de récurrence précoce à 12 et 18 mois ont été recherchés.

**Résultats** Parmi les 305 patients traités durant la période d'étude, 169 (55.2%) étaient en RCC avec une différence significative en fonction de la période de traitement (47% à la période 1 de 1994 à 2003 versus 66% à la période 2 de 2004 à 2012). Avec un suivi médian de 27.8 mois, 107 (63%) patients ont présenté une récurrence, dont 38% précocement, et avec une différence entre la période 1 et 2 (72% versus 55%,  $p=0.02$ ). La récurrence locale était la plus fréquente (45%) et les survies globales à 2 et 3 ans étaient respectivement de 59% et 38%. Le stade était le seul facteur indépendant de récurrence à 18 mois (HR 2.27, IC 95% 1.13-5.55,  $p = 0.01$ ). La hauteur tumorale inférieure à 5cm était identifiée comme facteur indépendant de survie à 12 mois (HR 0.28, IC 95% 0.1-0.8,  $p = 0.016$ ) alors que l'âge (HR 0.95, IC 95% 0.91-0.98,  $p = 0.009$ ) et l'absence de perte de poids  $\geq 10\%$  (HR 0.4, IC 95% 0.17-0.95,  $p = 0.03$ ) étaient identifiés comme facteurs indépendants de survie à 18 mois.

**Conclusion.** Près d'un tiers des patients en RCC présentent un pronostic de « long » répondeur après RCT. Si les facteurs identifiés (l'âge, le stade, les paramètres nutritionnels et le traitement) ne permettent pas de définir précisément le profil de ces patients, nos résultats suggèrent l'existence d'axes thérapeutiques prioritaires à développer tels que le soutien nutritionnel et l'optimisation de la RCT.

Mots clés : cancer localement avancé de l'œsophage, radio-chimiothérapie ou RCT exclusive, réponse clinique complète ou RCC, facteurs pronostiques.