



**HAL**  
open science

# Analyse rétrospective mono-centrique au CHU de Clermont Ferrand des oesophagectomies pour cancers oesophagiens

Julien Aussel

► **To cite this version:**

Julien Aussel. Analyse rétrospective mono-centrique au CHU de Clermont Ferrand des oesophagectomies pour cancers oesophagiens : Intérêt du dosage de l'amylase salivaire dans les drains thoraciques pour le dépistage précoce de fistules anastomotiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02433576

**HAL Id: dumas-02433576**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02433576>**

Submitted on 9 Jan 2020

**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.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

AUSSEL Julien

Présentée et soutenue publiquement le 14/10/2019

Analyse rétrospective mono-centrique au CHU de Clermont Ferrand des  
œsophagectomies pour cancers œsophagiens  
Intérêt du dosage de l'amylase salivaire dans les drains thoraciques pour le dépistage  
précoce de fistules anastomotiques.

**Président du jury :**

*Monsieur le Pr BAZIN Jean-Etienne*, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand, Pôle de Médecine Périopératoire

**Membres du jury :**

*Monsieur le Pr FUTIER Emmanuel*, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand, Pôle de Médecine Périopératoire

*Monsieur le Pr BUC Emmanuel*, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand, Service de Chirurgie Digestive et Hépato-Biliaire

*Monsieur le Pr POINCLOUX Laurent*, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand, Service de Médecine Digestive et Hépato-Biliaire

**Directeur de Thèse :**

*Monsieur le Dr GODET Thomas*, Praticien Hospitalier, CHU de Clermont-Ferrand – Pôle de Médecine Périopératoire





UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

AUSSEL Julien

Présentée et soutenue publiquement le 14/10/2019

Analyse rétrospective mono-centrique au CHU de Clermont Ferrand des  
œsophagectomies pour cancers œsophagiens  
Intérêt du dosage de l'amylase salivaire dans les drains thoraciques pour le dépistage  
précoce de fistules anastomotiques.

**Président du jury :**

*Monsieur le Pr BAZIN Jean-Etienne*, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand, Pôle de Médecine Périopératoire

**Membres du jury :**

*Monsieur le Pr FUTIER Emmanuel*, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand, Pôle de Médecine Périopératoire

*Monsieur le Pr BUC Emmanuel*, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand, Service de Chirurgie Digestive et Hépato-Biliaire

*Monsieur le Pr POINCLOUX Laurent*, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand, Service de Médecine Digestive et Hépato-Biliaire

**Directeur de Thèse :**

*Monsieur le Dr GODET Thomas*, Praticien Hospitalier, CHU de Clermont-Ferrand – Pôle de Médecine Périopératoire



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## Liste du personnel enseignant

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges -Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DETEIX Patrice – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### **PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie

M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation

Mme HENG Anne-Elisabeth  
M. MOTREFF Pascal  
Mme PICKERING Gisèle  
M. RABISCHONG Benoît

Néphrologie  
Cardiologie  
Pharmacologie Clinique  
Gynécologie Obstétrique

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle  
M. FAICT Thierry  
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna  
M. TCHIRKOV Andréï  
M. CORNELIS François  
M. DESCAMPS Stéphane  
M. POMEL Christophe  
M. CANAVESE Fédérico  
M. LESENS Olivier  
M. AUTHIER Nicolas  
M. BROUSSE Georges  
M. BUC Emmanuel  
M. CHABROT Pascal  
M. LAUTRETTE Alexandre  
M. AZARNOUSH Kasra  
Mme BRUGNON Florence

Biochimie et Biologie Moléculaire  
Médecine Légale et Droit de la Santé  
Pédiatrie  
Cytologie et Histologie  
Génétique  
Chirurgie Orthopédique et Traumatologique  
Cancérologie – Chirurgie Générale  
Chirurgie Infantile  
Maladies Infectieuses et Tropicales  
Pharmacologie Médicale  
Psychiatrie Adultes/Addictologie  
Chirurgie Digestive  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Néphrologie Réanimation Médicale  
Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire  
Biologie et Médecine du Développement et  
de la Reproduction

Mme HENQUELL Cécile  
M. ESCHALIER Romain  
M. MERLIN Etienne  
Mme TOURNADRE Anne  
M. DURANDO Xavier  
M. DUTHEIL Frédéric  
Mme FANTINI Maria Livia  
M. SAKKA Laurent  
M. BOURDEL Nicolas  
M. GUIEZE Romain  
M. POINCLOUX Laurent  
M. SOUTEYRAND Géraud  
M. EVRARD Bertrand  
M. POIRIER Philippe

Bactériologie Virologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Cancérologie  
Médecine et Santé au Travail  
Neurologie  
Anatomie – Neurochirurgie  
Gynécologie-Obstétrique  
Hématologie  
Gastroentérologie  
Cardiologie  
Immunologie  
Parasitologie et Mycologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles  
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne  
M. VORILHON Philippe

Médecine Générale  
Nutrition Humaine  
Médecine Générale



## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUVELOUP Corinne	Nutrition

### MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Franck	Santé Publique

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

## Remerciements

**Monsieur le Professeur Bazin**, merci d'être présent en ce jour si particulier pour moi et de me faire l'honneur de présider mon jury de Thèse. Merci de votre bienveillance lors de ces années d'internat, vous nous avez fait réfléchir plus loin que notre spécialité. Merci pour ce que vous fait pour le département d'Anesthésie-Réanimation de Clermont-Ferrand. Je tacherai de garder vos enseignements durant toute ma carrière.

**Monsieur le Professeur Futier**, un grand merci également d'être présent pour juger mon travail de Thèse. Votre éloquence et vos argumentaires sur les différents sujets qui agitent notre spécialité, nous poussent à réfléchir et à se remettre en permanence en question. Je me souviendrai du premier jour où je vous ai croisé au bloc visitant les locaux avec le Dr Christophe en tant que guide.

**Monsieur le Professeur Buc**, je souhaitais vivement vous convier afin de juger mon travail et d'apporter votre expertise sur cette problématique médico-chirurgicale. Je vous remercie d'être présent, merci de votre disponibilité. Merci pour vos explications et votre pédagogie durant tout mon cursus.

**Monsieur le Professeur Poincloux**, je vous remercie sincèrement de compléter ce jury et j'en suis très honoré. Votre travail indissociable de cette problématique et votre avis sur la question est essentiel. Je vais tâcher d'oublier, le temps de la thèse, mes origines catalanes.

**Monsieur le Docteur Godet**, merci de m'avoir permis de mener à bien cette thèse, merci pour ton investissement dans mon travail, pour tes avis, pour ta disponibilité, mais aussi ton implication dans ma formation et celle de tous mes co-internes ! Ta capacité de travail est remarquable, et force le respect. Merci encore.

## Table des matières

<b>Liste du personnel enseignant</b> .....	5
<b>Remerciements</b> .....	10
<b>Table des matières</b> .....	11
<b>Liste des tableaux et figures</b> .....	14
<b>Abréviations</b> .....	15
<b>Introduction</b> .....	17
1. Incidence et mortalité.....	17
2. Physiopathologie .....	18
3. Changement dans l'épidémiologie des cancers de l'œsophage .....	19
4. Pronostic.....	23
5. Diagnostic .....	23
6. Stadification tumorale .....	24
7. Stratégies thérapeutiques.....	27
8. Evaluation pré-opératoire .....	29
9. Les scores .....	34
10. La chirurgie .....	36
11. Particularité de la gestion anesthésique de l'oesophagectomie .....	38
11.1 <i>L'analgésie et l'anesthésie péridurale</i> .....	38
11.2 <i>Remplissage vasculaire et monitoring hémodynamique</i> .....	39
11.3 <i>Les vasopresseurs</i> .....	40
11.4 <i>La ventilation</i> .....	40
11.5 <i>La réhabilitation améliorée</i> .....	41
12. La fistule anastomotique .....	42

<b>Méthodes</b> .....	44
1. Population étudiée .....	44
2. Facteurs de risques et complications .....	44
3. Analyses statistiques .....	48
<b>Résultats</b> .....	50
1. Données médico-démographiques .....	50
1.1 <i>Analyse descriptive</i> .....	50
1.2 <i>En fonction de la présence ou non d'une FA</i> .....	50
1.3 <i>En fonction de la présence ou non d'une CCR</i> .....	51
2. Données opératoires, histologiques et sur les traitements néo-adjuvants .....	51
2.1 <i>Analyse descriptive</i> .....	51
2.2 <i>En fonction de la présence ou non d'une FA</i> .....	52
2.3 <i>En fonction de la présence ou non d'une CCR</i> .....	53
3. Données biologiques pré-opératoire et <i>outcomes</i> .....	53
3.1 <i>Analyse descriptive</i> .....	53
3.2 <i>En fonction de la présence ou non d'une FA</i> .....	54
3.3 <i>En fonction de la présence ou non d'une CCR</i> .....	54
4. Analyse des complications .....	55
5. Valeurs biologiques post-opératoire .....	56
5.1 <i>La CRP</i> .....	56
5.2 <i>L'amylase dans le drain thoracique</i> .....	56
5.3 <i>Les GB</i> .....	57
5.4 <i>L'albuminémie</i> .....	57
5.5 <i>Les valeurs biologiques post opératoire et la FA</i> .....	57

<b>Discussion</b> .....	59
1. Sur la cohorte .....	59
2. Les complications .....	61
3. La FA et l'amylase .....	66
<b>Conclusion</b> .....	69
<b>Bibliographie</b> .....	89
<b>Serment d'hippocrate</b> .....	112

## Liste des tableaux et figures

Tableau 1 : Score cTNM pour l'adénocarcinome de l'œsophage

Tableau 2 : Stade pTMN pour l'adénocarcinome de l'œsophage

Tableau 3 : Données médico-démographiques

Tableau 4 : Données péri-opératoire, histologique, et sur les thérapeutiques néo-adjuvantes

Tableau 5 : Données biologiques pré-opératoire et les *outcomes*

Tableau 6 : Les différentes complications post opératoire

Tableau 6 : Évolution de la CRP, de l'amylase, du taux de GB et de l'albuminémie à J0, J2, J4, J6, J8 et J10 post opératoire

Tableau 7 : Valeurs en U/L (et sensibilité/spécificité en %) d'amylase salivaire dans les drains thoraciques en fonction des différentes études et des jours post opératoire du dosage

Figure 1 : Taux d'incidence des cancers œsophagiens

Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers de l'œsophage

Figure 3 : Nombre de publications listées par PubMed du terme "*Barrett's Esophagus*"

Figure 4 : Survie nette des cancers oesophagiens à 1 an et 5 ans en France entre 1992 et 2004

Figure 5 : Définition du RGO selon la définition de Montréal

Figure 6 : Représentation histologique de la classification TNM des ADK de l'œsophage

Figure 7 : Survie en fonction du stade tumoral à 1 et 5 ans

Figure 8 : Évolution du nombre de FA, de CCR et du volume opératoire par année

Figure 9 : Nombre de diagnostic de pneumopathies par jour et cumul en fonction du jour du diagnostic de FA

Figure 10 : Évolution de la CRP à J0, J2, J4, J6., J8 et J10 pour les patients avec et sans FA

Figure 11A : Courbe ROC de l'amylase maximale

Figure 11B : Courbe ROC de la CRP, des GB et de l'albumine à J4

## Abréviations

5-FU : Fluorouracile

ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

ADK: Adénocarcinome

AJCC : Comité Américain du Cancer (*American Joint Committee on Cancer*)

AKI : insuffisance rénale aiguë (*Acute kidney injury*)

APD : Anesthésie péridurale

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ASA : *American society of anesthesiologists*

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CAM-ICU : *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*

CCR: Complications cardio-respiratoires

CPAP : Pression positive continue (*Continuous Positive Airway Pressure*)

CE : Carcinome épidermoïde

CRP : Protéine C-réactive

CT : Chimiothérapie

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

DMS : Durée médiane de séjour hospitalier

DNID : Diabète non insulino-dépendant

DSU : Durée de séjour en réanimation/soins continus

ECG : Electrocardiogramme

ERAS : Réhabilitation améliorée après chirurgie (*Enhanced Recovery After Surgery*)

ESD : Dissection endoscopique sous-muqueuse (*Endoscopic submucosal dissection*)

EE : Echo-endoscopie

EMR : Résection endoscopique muqueuse (*Endoscopic mucosal resection*)

F : Femme

FOGD : Fibroscopie œso-gastro-duodénale

GB : Globules blancs

Hb : Hémoglobine

H : Homme



HP : *Helicobacter pylori*

HR : *Hazard Ratio*

Ht : Hématocrite

HTA : Hypertension artérielle

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IMC : Indice de masse corporelle

INR : *International Normalized Ratio*

LS : Lewis-Santy

IQR : Intervalle inter-quartile

MB : Muqueuse de Barrett

MET: Equivalent métabolique (*Metabolic Equivalent of Task*)

MRA : Manœuvre de recrutement alvéolaire

NYHA: *New York Heart Association*

ORL: Oto-Rhino-Laryngologie

PaO<sub>2</sub> : Pression artérielle en oxygène

PEEP : Pression expiratoire positive (*Positive End Expiratory Pressure*)

PTI : Poids idéal théorique

POSSUM: *Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity*

Radio-CT : Radio-chimiothérapie

RR : Risque relatif

RGO : Reflux gastro-œsophagien

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

TH : Trans-hiatal

TP : Taux de prothrombine

TT : Trans-thoracique

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

VO<sub>2</sub>max : Consommation maximale d'oxygène

## Introduction

Le cancer de l'œsophage n'est pas qu'une extension d'une tumeur cardiaque, contrairement aux premières descriptions (1). C'est une entité bien définie qui se situe à la limite de la muqueuse des voies aériennes supérieures et de la muqueuse digestive.

### **1. Incidence et mortalité**

Au niveau mondial, le cancer de l'œsophage fait, selon les estimations de l'agence internationale de recherche contre le cancer en 2012 (2), environ 456 000 décès chaque année, ce qui en fait le 8<sup>ème</sup> cancer par ordre de fréquence. Au niveau mondial, l'incidence chez les hommes est en moyenne de 9/100 000 contre 3,1 chez les femmes, avec une mortalité de 7,7 et 2,7/100 000, respectivement (3), cachant cependant de grandes disparités géographiques, économiques et culturelles.

En France la dernière enquête d'incidence de la base de données « *French Network of Cancer Registries* » (FRANCIM) (4) date de 2012. Elle rapporte une incidence de 6,2/100 000 chez les hommes et 1,5/100 000 chez les femmes et une mortalité respective de 4,6 et 0,9/100 000, légèrement inférieures à la moyenne mondiale. Les cancers de l'œsophage ne représentent que la 11<sup>ème</sup> cause de cancer solide en termes d'incidence en France mais ils représentent le 8<sup>ème</sup> en terme de mortalité. Juste en 2012, le cancer de l'œsophage a concerné 3503 nouveaux cas chez les hommes (H) et 1129 chez les femmes (F) en France, soit un total de 4632 cas avec un ratio H/F de 4,1.

L'incidence en France a drastiquement diminué : de près de 16/100 000 dans les années 1989 à 8,5/100 000 en 2005 puis 6,2/100 000 en 2012 (Figure 2). Cette baisse annuelle d'environ 3% entre 1980 et 2012, s'est accentuée à partir de 2005, avec, durant la période

2005-2012, une baisse annuelle de 4,5%. La mortalité a elle baissé de 3,4% annuellement entre 1980 et 2012 jusqu'à atteindre 5%/an entre 2005 et 2012 (4).

## 2. Physiopathologie

Les néoplasies œsophagiennes sont dominées par 2 types histologiques bien distincts, tant sur le plan étiologique, que génétique: le cancer épidermoïde (CE) et l'adénocarcinome (ADK). Ces deux entités représentent plus de 90% des tumeurs de l'œsophage (5). Le reste se répartit entre les carcinomes, les mélanomes, les léiomyosarcomes et les tumeurs carcinoïdes. Les ADK représentent plus de ¾ des tumeurs de l'œsophage distal contrairement aux CE qui siègent préférentiellement dans le tiers moyen et le haut œsophage.

Les facteurs de risque principaux sont, par ordre de sur-risque (5):

- Ingestion de caustiques, syndrome de Plummer–Vinson, tylosis (génétique), néoplasie ORL (risque relatif (RR) > x8) ; tabac et alcool, achalasie, radiothérapie pour cancer du sein (RR> x4) ; pauvreté (RR > x2 à 4) ; et ingestion de boissons extrêmement chaudes (RR > x1 à 2) pour le CE.
- Muqueuse de Barrett (MB) (RR > x8) ; reflux gastro-œsophagien (RGO) et radiothérapie pour cancer du sein (RR> x4) ; le tabac et l'obésité (RR > x2 à 4) et un doute quant à la prise de bétabloquants, pour l'ADK.

La prise d'anti-acides, l'existence d'une hernie hiatale ou d'ulcères œsophagiens, étant intrinsèquement liées au RGO, sont retrouvées comme étant associées à une augmentation du risque mais sans apparaître comme des facteurs de risques indépendants (6).

A noter que la présence d'*Helicobacter pylori* (HP) semble être associée avec une diminution de fréquence d'une MB et d'ADK (7). Les 2 principales hypothèses sont :

- la diminution de l'acidité gastrique par HP (d'où une augmentation des ADK gastriques non cardiaux), principalement par un sous-groupe bactérien CagA positif, entraînant une atrophie gastrique plus importante (8)
- une autre hypothèse (9) évoque le fait qu'une infection à HP diminue le risque d'obésité (qui est déjà un facteur de risque indépendant reconnu d'ADK). Cela entraînerait non seulement moins de RGO mais surtout abaisserait le taux d'insuline dans le sang, or l'insuline active la sécrétion d'IGF, un facteur de croissance, qui stimule la prolifération de la MB.

L'incidence des infections à HP est en décroissance dans les pays occidentaux (10), notamment avec une meilleure hygiène de vie et moins de promiscuité.

Le point commun de beaucoup de ses facteurs de risque sur la muqueuse œsophagienne dans la genèse des cancers étant probablement un stress oxydant cellulaire.

### **3. Changement dans l'épidémiologie des cancers de l'œsophage**

L'incidence dans les pays ayant réalisés leur transition démographique diminue contrairement à ceux toujours en voie de développement. La mortalité suit la même évolution.

Si l'on regarde de plus près l'évolution des ADK pris isolément depuis 30 ans : l'incidence est en grande augmentation, phénomène d'abord observé chez les hommes blancs aux USA. En 1975, 71% des cancers de l'œsophage diagnostiqués outre-Atlantique étaient des

CE, les ADK représentaient donc seulement 17% des cas (11). Depuis les années 1970, l'incidence de l'ADK a augmenté de plus de 350% pour dépasser celle des CE dans les années 1990.

De même, en France, depuis les années 1980, l'incidence et la mortalité diminuent de manière importante (4). Mais le nombre d'ADK augmente : durant la période 1996-2001 en Bourgogne, les ADK ont augmenté de 24.7% chez les hommes et de 64.4% chez les femmes. Cette augmentation a débuté en France vers 1985, soit 15 ans plus tard qu'aux USA environ. En effet tous les facteurs de risques d'ADK œsophagien ont, eux-mêmes augmentés. La MB, état précancéreux, caractérisée par un remplacement de l'épithélium malpighien normal par un épithélium pavimento-cylindrique dans l'œsophage distal avec métaplasies intestinales, à cause d'un RGO (12). Historiquement, la MB se décrit selon les critères de Prague C et M (13), en extension et en circonférence. La définition actuelle ne fait pas consensus, la société Européenne de gastroentérologie retenant comme critère diagnostique une longueur supérieure à 1cm, avec à l'analyse histologique la présence d'une métaplasie intestinale dans l'épithélium épidermoïde (14). Avec une incidence de 8 à 20% dans nos pays (15), le diagnostic est avant tout endoscopique. Les biopsies permettent de classer les lésions en : pas de dysplasie, dysplasie indéfinie, dysplasie de bas grade, de haut grade et cancer. Le taux de conversion entre l'absence de dysplasie et un cancer est faible, de l'ordre de 0,1 à 0,3% par patient et par an, mais peut monter à 6,5% en cas de dysplasie de haut grade (16). Le facteur de risque principal est le RGO. D'autres facteurs de risques sont aussi évoqués, mais anecdotiques dans la physiopathologie, comme l'œsophagite médicamenteuse, alcoolique, infectieuse ou le

déficit vitaminiq (17). La figure 3 montre l'augmentation importante de publications sur la MB à partir des années 1990, alors que cette pathologie est connue depuis les années 1950 .

Le RGO, première cause de MB, est un facteur de risque central dans la genèse des ADK œsophagiens avec une prévalence dans la population européenne de 8,8%–25,9% (18). Le risque de cancer augmente avec ses symptômes : fréquence, durée, intensité mais aussi durée totale de la maladie de reflux (19). Toutes les modifications du régime de pressions abdomino-thoraciques (obésité, grossesse, Trendelenburg...), tout problème au niveau du système anti-reflux (sphincter inférieur de l'œsophage, angle de His et diaphragme) ou tout problème de la vidange gastrique peuvent conduire à un RGO. Certains médicaments, comme les antidépresseurs et produits hypnotiques notamment (20) ou certains aliments (alcool, ail, épices, café, tomates) inhibent le tonus du sphincter. La hernie hiatale, plus commune chez les patients obèses (21), empêche le bon fonctionnement du sphincter inférieur de l'œsophage et du diaphragme. Enfin toute obstruction mécanique (ulcère, polype, cancer) ou fonctionnelle (gastroparésie, bol alimentaire important) ralentit la vidange gastrique et entraîne une surpression abdominale. Le traitement du RGO associe des règles hygiéno-diététiques, des anti-sécrétoires gastriques et la chirurgie.

Le lien entre l'obésité et le risque de développement d'ADK œsophagien ou du cardia est bien démontré. Un IMC > 25 est associé à un sur-risque des 2 cancers dès l'âge de 20 ans (22). Ce lien est encore plus fort chez les enfants (Hazard Ratio (HR) = 1,76, IC 95% [1,35–2,29],  $p < 0,001$ ) (23). La capacité gastrique est réduite chez les patients obèses, par augmentation de la pression abdominale, avec un risque augmenté de hernie hiatale. L'obésité entraîne

aussi des altérations métaboliques et un état d'inflammation systémique (24). Une vaste cohorte (25) prospective de 578 700 participants a retrouvé, outre l'obésité, le syndrome métabolique comme facteur de risque d'ADK (RR = 1,56 IC 95% [1,19–2,05], p <0,001). Inversement une obésité glutéo-fémorale serait un facteur protecteur (26).

Le tabac est lui aussi un facteur de risque bien établi. Il doublerait le risque de développer un ADK (RR 1,96, IC 95% [1,64–2,34], p <0,001) (27) par hyperméthylation des tissus œsophagiens (28). De plus, il semblerait que l'arrêt du tabac n'ait pas un grand impact sur la diminution de ce sur-risque (29).

La prise alimentaire de fibre réduirait le risque de cancer de 33% (30). Une très grande étude (31) de plus de 1,4 millions de patients s'est intéressée à l'association activité physique et cancer : l'ADK œsophagien était celui qui ressortait le plus significatif (HR = 0,58 IC 95% [0,37–0,89], p <0,001).

On comprend bien pourquoi l'incidence des ADK œsophagiens a explosé dans les pays occidentaux à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle. Notre société, sédentaire, avec un fort taux de surcharge pondérale, des conduites addictives (tabac), des dérives nutritionnelles et une polymédication, mais aussi diminution de l'incidence d'infection à HP, n'a fait qu'accumuler des facteurs de risques. Il semblerait cependant qu'un seuil soit atteint (dans les pays occidentaux). En effet la dernière enquête (32) réalisée en Suède retrouvait une « relative stabilité » de l'incidence des ADK œsophagiens entre 2001–2008. De plus, une projection américaine prédit une stabilité de l'incidence des ADK œsophagiens pour les nouvelles naissances à partir de 2013 (33).

#### **4. Pronostic**

Le pronostic reste sombre avec une survie à 5 ans de 10,3% pour les hommes et 14,3% pour les femmes (en Europe) qui chute à 6 et 13% respectivement à 10 ans. En France, les chiffres sont à peine au-dessus de la moyenne européenne : 13,9% à 5 ans dans la dernière étude épidémiologique de 2015 (34).

Le taux de survie s'améliore doucement (figure 4) : à 5 ans, il passe de 9% en 1992 à 13% en 2004 (35). Le principal facteur pronostic reste le stade du cancer : plus de 95% de survie à 5 ans pour un stade 0 à moins de 5% pour un stade métastatique (5). Ce pronostic sombre est en partie expliqué par le diagnostic tardif, à un stade trop avancé pour pouvoir recourir à la chirurgie.

#### **5. Diagnostic**

La détection précoce de ce type de cancer est au centre des enjeux (36). Les signes cliniques sont frustrés et surtout tardifs (dysphagie (74%), amaigrissement (57%), RGO (20%), odynophagie (16%) et dyspnée (12%)), et peuvent être assez classiques et peu évocateurs dans une population vieillissante.

Les recommandations américaines de 2012 (37) puis européennes de 2014 (38) proposent un dépistage par fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) se basant sur les symptômes de RGO classique selon la définition de Montréal (39) et en y ajoutant des signes de gravité (dysphagie, anémie, perte de poids), notamment (figure 5). Des scores ont été établis en se basant sur ces facteurs de risque et des analyses génétiques (40), tentant de prédire le risque de développer un cancer.



D'autres méthodes se développent ou ont été proposées, surtout pour le dépistage , moins invasives et moins chères (41) que la FOGD. Citons :

- la fibroscopie trans-nasale, mieux tolérée par le patient, est recommandée par la société américaine de Gastro-Entérologie (42) pour le dépistage de la MB ;
- l'endomicroscopie confocale : une technique d'imagerie basé sur la fluorescence permettant de réaliser un examen à l'échelle subcellulaire in vivo et in situ (43) ;
- des marqueurs sanguins circulants : les micro marqueurs ARN sont en cours de validations (44) ;
- la cytosponge (PA Consulting Group, Melbourne, Royaume Uni), qui est une capsule qui, une fois avalée, se dissout en libérant l'éponge. Le dispositif est ensuite récupéré, recueillant un échantillon cytologique de la muqueuse œsophagienne. L'analyse consiste en un immuno-marquage des biomarqueurs de MB (45). Ce test a une sensibilité de 73,3% et une spécificité de 93,8% (46) ;
- des tests de détection respiratoire de composés organiques volatiles existent (47) ;
- enfin, la vidéo capsule a été étudiée mais possède une sensibilité et spécificité moyenne (48).

## **6. Stadification tumorale**

La 8<sup>ème</sup> édition révisée du Comité Américain du Cancer (AJCC) (49)(50) de la stadification tumorale des cancers œsophagiens introduit une triple classification : clinique (cTNM) (figure 6), anatomopathologique (pTNM) et post-thérapeutiques néo adjuvantes (ypTNM).

La cTNM s'établit après les examens paracliniques et le bilan d'extension :

- la FOGD et les biopsies, permettent le diagnostic ;
- l'écho endoscopie (EE), permet de distinguer avec de bons taux de succès les stades T1 et T2 des stades T3 et T4 (51). Associée à la résection endoscopique muqueuse (EMR) et sous muqueuse (ESD), elle permet confirmer le cT1 et de différencier le cT1a du cT1b (52). Cette distinction est importante car le stade T1b est associé dans 41% à un stade N+ (53). De plus, l'EE est recommandée (54), associée à l'aspiration par aiguille fine, pour la stadification ganglionnaire des stades T1 (+/- T2), avec de très bonnes sensibilité (92%) et spécificité (93%) (55) ;
- la tomographie par émission de positons au fluorodesoxyglucose (TEP-scan) permet de compléter la stadification ganglionnaire et métastatique. Concernant le statut cM1, le TEP-Scan à une sensibilité de 69% et une spécificité de 93% et est plus performante que le scanner seul (56).

Deux stratégies sont possibles pour déterminer le stade cTNM (tableau 1) :

- une FOGD première avec résection muqueuse et sous muqueuse, puis (ou dans le même temps) une EE avec aspiration à l'aiguille fine pour déterminer le type tumoral, les stades cT et cN, suivit par un TEP-scan pour affiner les stades cN et cM. Cette stratégie est efficace mais couteuse ;
- la seconde consiste à réaliser le TEP-scan en premier et ne pas poursuivre les investigations si positives (outre-Atlantique surtout).

Cette classification clinique est utile pour la prise en charge et pose l'indication d'une chimiothérapie néo-adjuvante (N+ ou forte probabilité T3 et T4). Mais elle n'est pas aussi efficace que le pTNM pour le pronostic (57).

La classification pTNM (tableau 2) implique une résection chirurgicale. Les marges sont dites R1 (ou non saines) si la tumeur arrive à 1 mm ou moins de la marge de la pièce opératoire (selon le Collège Royal Anglais des Anatomopathologistes). Cela est d'autant plus probable que le stade cT est élevé.

A noter que pour les adénocarcinomes superficiels, le Collège Américain de Gastroentérologie (ACG), autorise la EMR et ESD pour le diagnostic (stadification pT et envahissement lymphonodulaire) et le traitement (42), avec pour ce dernier un bon taux de succès pour la ESD (environ 92,7%) comparé à l'ESM (52,7%) et un faible taux de récurrence (0,3% vs 11,5% respectivement) (58). Le principal risque est la sténose œsophagienne, (environ 5%) (59).

La survie décroît avec l'augmentation du stade tumoral comme le montre la figure 7, représentant la survie à 1 et 5 ans en fonction du stade tumoral (chez des patients en Irlande du Nord) entre 2003 et 2010 (23). Le nombre de patients inclus dans les stades I, II, III, IV et *unknown* (indéfini) était de 59, 95, 112, 185 et 288, respectivement.

Une autre classification existe: la classification de Siewert (60). Elle permet une classification anatomique et chirurgicale des ADK de la jonction œsogastrique.

- Type I : ADK développé au dépend du bas œsophage entre 5 et 1cm de la jonction œsogastrique ;
- Type II : Tumeur du cardia à proprement dit ;
- Type III : Tumeur sous cardiale, gastrique, qui infiltre la jonction œsogastrique par en dessous.

Il s'agit surtout d'une classification chirurgicale (61), les types I se traitant comme des cancers œsophagiens et les types III comme des tumeurs gastriques.

Enfin, les cancers peuvent être classés selon leur localisation anatomique (50) :

- Supérieur : de l'œsophage cervical jusqu'au bord inférieur de la veine azygos ;
- Moyen : du bord inférieur de la veine azygos au bord inférieur de la veine pulmonaire inférieure ;
- Inférieur : du bord inférieur de la veine pulmonaire inférieure à l'estomac, y compris la jonction œsophagogastrique.

## **7. Stratégies thérapeutiques**

- Pour les cancers localisés (cT1-T2 cN0 cM0) :

La résection doit être envisagée, par EMR ou ESD pour les stades cT1a dans les centres spécialisés (62). Le risque de métastase ganglionnaire augmente fortement entre les stades cT1a et cT1b, passant de 5% à 17% (63). La chirurgie reste le traitement de référence pour les stades localisés (cT1 cN0) mais a fortiori à partir du cT1b.

- Pour les cancers localement avancés (cT3-cT4 ou cN1-cN3 cM0) :

La chirurgie seule ne suffit pas (R0 impossible dans 30% des T3 et 50% des T4) et doit être associée à un traitement par chimiothérapie (CT) ou radio-chimiothérapie (Radio-CT) (62). L'association radio-CT n'a pas fait la preuve de sa supériorité en terme de survie par rapport à la CT seule (64). Cela s'explique probablement par le fait que les doses de CT dans les protocoles de radio-CT sont plus faibles et donc que le contrôle systémique des micro-

métastases est moins bon. La radio-CT doit donc être réservée aux patients avec un risque métastatique modéré ( $\leq$  cT3 et tumeur moins de 5x8cm) (65). A noter que les ADK sont moins radiosensibles que les CE.

L'essai OEO2 (66) a montré que l'association de 2 cycles de Cisplatine et Fluorouracile (5-FU) précédant la chirurgie donnait de bons résultats en comparaison à la chirurgie seule (HR = 0,84 ; IC 95% [0,72–0,98] ; p = 0,03) dans une cohorte prospective de 802 patients avec 66% d'ADK et 30% de CE. D'autres protocoles ont été proposés comme l'association de 2 cycles de Cisplatine et 5-FU suivie de 4 cycles d'Epirubicine, Cisplatine et Capecitabine, mais sans bénéfice prouvé sur la mortalité. Plus récemment, l'étude FLOT4 (67) publiée dans le *Lancet* préconisait une CT péri-opératoire type FLOT (5-FU plus Leucovorine, Oxaliplatine, et Docetaxel). Cette dernière était comparée à un protocole plus classique (Epirubicine, Cisplatine, 5-FU ou Capecitabine), avec une survie médiane de 50 mois pour le protocole FLOT contre 35 mois pour le protocole classique.

A noter qu'en Asie la CT est plutôt post-opératoire, et qu'en Amérique du Nord la CT est associée à une radiothérapie néo-adjuvante.

La durée optimale entre CT et chirurgie n'est pas encore connue (entre 4-6 semaines et jusqu'à 12 semaines) et fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) NCT02415101).

- Pour les cancers métastatiques (M1) :

Une métastase d'un cancer œsophagien ne relève pas, pour l'instant, d'un traitement curatif.

La CT seule (Cisplatine et 5-FU) reste envisageable pour les patients avec un état général

correct. Une thérapie ciblée (Trastuzumab) peut aussi être proposée à condition que les cellules tumorales expriment HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*), comme pour les cancers gastriques (68).

Pour les patients non métastatiques mais non opérables, une radio-CT peut être proposée, et fait mieux en termes de survie que la radiothérapie seule (69).

## **8. Evaluation pré-opératoire**

Au vu du changement dans l'épidémiologie des cancers de l'œsophage, le profil des patients éligibles à une intervention chirurgicale a changé. Plus de 25% ont un score ASA (*American Society of Anesthesiologists*) supérieur à III (70). La mortalité péri-opératoire atteint 5% dans les centres entraînés (60). Il n'est donc pas licite d'amener tous les patients éligibles à la chirurgie. L'indication peut être revue en coopération entre les équipes médico-chirurgicales et l'anesthésiste-réanimateur chez les patients qui n'ont pas intérêt à subir une intervention, quand celle-ci risque de diminuer leur chance de survie.

Plusieurs facteurs potentiels de morbi/mortalités ont été étudiés :

1. L'âge : déjà dans les années 2000 l'âge médian d'œsophagectomie était de 67 ans en Amérique du nord (71). Au vu de la démographie et de l'espérance de vie, la proportion de patients âgés va augmenter. En effet, selon les projections démographiques des Nations Unies, les personnes de plus de 65 ans seront plus nombreuses que les enfants de moins de 15 ans en 2047 (72). L'âge était classiquement retrouvé comme un facteur de risque indépendant de complications cardio-pulmonaires ou de mortalité (73) (74). Plus récemment,

de nouvelles études n'ont pas retrouvé ce risque, le taux de mortalité ou la survie à 5 ans entre les patients de plus ou de moins 70 ans étant identiques (75). Il y aurait même un surplus de complications cardiovasculaires (13% vs. 3%  $p < 0,001$ ) dans le groupe  $< 65$  ans par rapport au groupe  $> 65$  ans (76). Dernièrement, une étude parue en 2017 (77) ne retrouvait pas de différence de morbidité ou de mortalité (respectivement 56% et 9%) ni de durée de séjour (moyenne à 13 jours) chez 33 patients de plus de 80 ans par rapport aux patients plus jeunes. Il semblerait donc que l'âge ne soit pas un critère d'exclusion pour la chirurgie, et que des patients âgés bien sélectionnés n'ont pas de sur-risque. L'explication possible serait que ce n'est pas tant l'âge mais plus les comorbidités associés qui auraient un impact.

2. l'état général : plusieurs façons (généralement sous forme de score) ont été décrites pour décrire l'état général du patient. Bartels (78) en 1998 se base sur le score de Karnofsky (échelle de 0 à 100). Il retrouve qu'une altération sévère de l'état général (Karnofsky  $< 80\%$ ) est un facteur de risque de mortalité (RR = 3,6 ;  $p < 0,001$ ). Mariette (79) retrouvait quant à lui un score ASA III comme un facteur de risque de mortalité (RR = 5,3 ; IC 95% [1,8–15,8] ;  $p < 0,01$ ). Enfin, McCulloch dans l'étude prospective ASCOT (80) évalue l'état général de 4 façon :

- le score ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) (81) ;
- le score ASA ;
- l'aptitude à la chirurgie, évalué simplement. Grade 1 : éligible à la chirurgie, grade 2 : éligible à la chirurgie mais plusieurs comorbidités, grade 3 : sérieuses comorbidités, risque important en post opératoire ;

- le score POSSUM (*Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity*) (82).

Seul le score POSSOM et l'aptitude à la chirurgie ressortaient significatifs. Dans tous les cas, il semble licite de considérer le patient au vu de tous ses antécédents et de son « âge physiologique » ;

3. la fonction cardiaque : aux problèmes cardiaques spécifiques de la chirurgie œsophagienne (arythmie cardiaque notamment), se rajoute la problématique péri-opératoire habituelle lors d'une chirurgie à risque intermédiaire abdomino-thoracique potentiellement hémorragique. L'évaluation classique comprend l'appréciation de l'activité physique du patient, exprimée en équivalent métabolique (MET) (83) et le score de Lee clinique (84). La réalisation d'un ECG est systématique. Des valeurs de consommation en oxygène maximale ( $VO_2max$ ) à moins de 20 et 15 ml/kg/min sont respectivement associées à 44 et 86 % de complications cardio-respiratoires (85). Dans une analyse de cohorte parue en 2006 sur plus de 3500 œsophagectomies (86), la présence de symptômes cardio-vasculaires (syndrome coronarien aigu, arrêt cardiaque, artériopathie périphérique, pathologie vasculo-cérébrale) étaient significativement associés à augmentation du risque de mortalité à J30. En général, les recommandations de la prévention cardio-vasculaire péri-opératoire en chirurgie non cardiaque s'imposent (87) ;

4. la fonction respiratoire : les problèmes pré-opératoires respiratoires influent directement sur les complications respiratoires post-opératoires. La chirurgie consiste en une intervention



de part et d'autre du diaphragme, ce qui peut altérer son fonctionnement. Le geste chirurgical peut aussi léser le nerf récurrent (88) ainsi que l'innervation bronchique. La ventilation unipulmonaire durant le temps thoracique peut aussi être source de morbidité. Enfin l'immunodépression transitoire liée au traumatisme chirurgical peut favoriser les infections post-opératoires. Le meilleur marqueur de l'état pulmonaire est le VEMS (Volume Expiratoire Maximal en une Seconde) : inférieur à 70% en pré-opératoire il serait un marqueur de mauvais pronostic (89) et augmenterait la durée de ventilation et de séjour intra-hospitalier (90). Un dépistage par une spirométrie chez un patient fumeur, ou avec un état respiratoire précaire peut être recommandé. Une pré-habilitation consistant en une prise en charge pré-opératoire par de la kinésithérapie respiratoire peut-être proposée. Une méta-analyse Cochrane sur de la chirurgie digestive majeure et de la chirurgie cardiaque (91) retrouvait une diminution des atélectasies et pneumopathies (RR respectivement à 0,53 et 0,45) mais aussi une diminution de la durée de séjour lors de la mise en place d'un protocole spécifique pré-opératoire. Une étude prospective est en cours dans les chirurgies œsophagiennes (92).

5. l'état nutritionnel: le patient atteint d'un cancer œsophagien cumule plusieurs facteurs de risque de dénutrition : souvent l'âge, une dysphagie, des nausées, des vomissements, une sensation de satiété précoce, des douleurs, un traitement néo-adjuvant, ou la poly-médication (93). Elle est pourvoyeuse d'un sur-risque infectieux, mais aussi d'une augmentation des problèmes de cicatrisation comme les fistules anastomotiques. Une prise en charge nutritionnelle est possible en pré-opératoire, et permettrait de diminuer les infections de site opératoire (94).

A l'inverse, au vu des changements de mode de vie, il y a une augmentation du nombre de patients en surpoids, voir obèses. Ces patients sont plus sensibles aux atélectasies et aux hypoxies, et font plus de complications respiratoires que les non obèses (95). Ceci dit ils n'ont pas de plus mauvais pronostic à long terme (96), ce qui ne doit pas contre-indiquer la chirurgie.

5. la fonction hépatique : dans une revue de la littérature de 2008, Mariette (97) faisait le point sur la chirurgie œsophagienne et les patients cirrhotiques. Il retrouvait des taux de morbidité (83-87%) et de mortalité (17-30%) chez les cirrhotiques qui étaient comparables aux patients non-cirrhotiques. La principale cause de complication était l'ascite, responsable de 30% des décès (98) chez ces patients. Il proposait 4 facteurs pouvant faire déconseiller une intervention chirurgicale: un score de Child-Pugh B ou C, un TP spontané < 60%, une hépatite alcoolique aigue, et une perte de poids de plus de 15%.

6. le diabète : c'est une maladie chronique qui touche de nombreux organes et qui augmente significativement le risque cardio-vasculaire. C'est un facteur de risque souvent retrouvé dans la chirurgie œsophagienne, fortement corrélé avec les complications et la mortalité (OR = 11 ; IC 95% [1,37–1,15] ; p < 0,001) (99).

Pour conclure ont été proposé des critères simples de non-opérabilités (100) :

1. Insuffisance respiratoire ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ,  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ,  $\text{VEMS} < 1 \text{ L/s}$ )
2. Cirrhose (TP < 60 %, hypertension portale, décompensation récente)
3. Dyspnée stade III-IV

4. Perte de poids > 20 % par rapport au poids de forme

## 9. Les scores

Pour aider le praticien à rationaliser sa décision et anticiper les complications, plusieurs scores ont été établis.

1. En 1998, Bartels (78) a proposé un score pour prédire la mortalité à J30. Il va de 11 jusqu'à 33, avec comme items (chacun sur 3 points, avec pondérations) : la fonction pulmonaire (capacité vitale et PaO<sub>2</sub>), la fonction hépatique (test respiratoire à l'aminopyrine et cirrhose), la fonction cardiaque (basée sur l'impression du cardiologue), et l'état général (index de Karnofsky).
2. En 2004, Tekkis (101) a adapté le « *Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity – POSSUM* » pour la chirurgie œsophagienne : le O-POSSUM. C'est un score prédictif de mortalité complexe qui comprend de nombreuses variables dont l'âge, les symptômes cardiaques et respiratoires, la pression systolique, la fréquence cardiaque, le score de Glasgow, l'hémoglobine (Hb), les globules blancs (GB), l'urée, le sodium et le potassium, et l'ECG. Mais aussi des données sur le « contexte » : les procédures multiples, la perte de sang per-opératoire, la malignité, le type de chirurgie.
3. En 2006, Steyerberg (86) a proposé un « *score chart* » pour estimer la mortalité à J30 post-chirurgie. Les items sont l'âge, les comorbidités (pulmonaire, cardio-vasculaire,

diabète, hépatique et rénal), les traitements néo-adjuvants (radiothérapie, chimiothérapie), et l'expertise du centre (1 ; 2 ; 3 ; >50 /années).

4. Toujours en 2006, Schrödler (74) a publié un score composite sur la morbidité post-opératoire associant différents paramètres (chacun sur 3 points, avec pondérations). Il reprend les items de Bartels (78) et rajoute la fonction endocrine et rénale et les thérapies néo-adjuvantes. Il obtient un score qui va de : bas (13-16) jusqu'à haut (23-38).

D'autres scores sont plus spécifiques d'une complication post opératoire ont été décrits :

1. En 2011, Ferguson (102) a retrouvé, en se basant sur une analyse rétrospective de 516 patients sur près de 30 ans, l'âge, le VEMS, la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), la créatinine, l'état général (*performance status*), le tabac et la méthode chirurgicale (thoracotomie ou non) comme facteurs de risques de complications pulmonaires. Il a proposé un score prédictif qui va de 0 à 13 et sépare les patients en 5 groupes de risques croissants. L'AUC est de 0,71 (IC 95% [0,67; 0,75]).
2. Enfin en 2012, Noble (103) a présenté le « *NUn score* » pour prédire le risque de fistule anastomotique (FA). Il comprend la CRP, le taux de leucocytes (GB) et l'albuminémie (selon la formule :  $NUn\ score = 11,3894 + (0,005 \times CRP) + (GB \times 0,186) - (0.174 \times albumine)$ ) en post-opératoire. L'AUC est de 0,80 (IC 95% [0,69–0,91]). Ce score se base sur la réaction inflammatoire systémique pour prédire le risque.

## 10. La chirurgie

Elle s'impose, seule, dans les cancers localisés cT2N0 et les stades cT1a ou cT1b après résection incomplète ou échec de résection muqueuse ou sous muqueuse. Elle est associée à une thérapeutique néo-adjuvante en cas de cancer localement avancé N+ (104). Le but principal de la chirurgie est la résection en marge seine (R0), puisque c'est un facteur pronostic important (105).

La chirurgie comporte plusieurs temps. Tout d'abord un temps abdominal, obligatoire, puis :

- soit un temps trans-thoracique (TT) associé, c'est l'intervention dite de Ivor-Lewis Santy (LS) ;
- soit un temps cervical associé, la voie trans-hiatale (TH) ;
- ou bien une triple voie d'abord, abdomino-thoraco-cervicale :
  - o Intervention d'Akiyama, avec un trajet de la plastie en rétrosternal
  - o Intervention de McKeown, avec un trajet de la plastie dans le médiastin postérieur.

Le temps abdominal, débute par la gastrolyse ou libération complète de l'estomac, puis la formation d'un tube avec l'estomac libéré, la gastroplastie. La tumeur est ensuite réséquée soit par voie TT droite soit TH. La voie TT gauche est non recommandée, n'ayant pas apporté de preuve de son efficacité (106). L'anastomose est soit thoracique, soit cervicale. La voie TH, sans temps thoracique, consiste en une anastomose cervicale directe. Sur de précédentes études il semblerait que la TH soit moins pourvoyeuse de problèmes respiratoires

et de chylothorax (107). Mais la voie trans-thoracique offre une meilleure dissection tumorale et ganglionnaire, et permet une résection en bloc. Dernièrement une étude prospective (108) de plus de 850 patients a étudié les principales techniques chirurgicales : il n'y avait pas de différence sur la mortalité, mais les FA étaient moins fréquentes et la durée de séjour plus courte dans le groupe TT par rapport au groupe TH. La voie TT est depuis devenue la technique de référence (100).

Chaque technique chirurgicale peut être réalisée selon différentes techniques :

- laparotomie et thoracotomie, technique dite « *open* »
- sous scopie au temps abdominal ou thoracique, technique dite « hybride »
- sous scopie au temps abdominal et thoracique, technique dite « mini-invasive »
- ou sous chirurgie assisté par robot.

Cela dépend du centre, de l'expertise du chirurgien et du plateau technique disponible.

De récentes études (109) (110) ont montré que lors d'une intervention de LS, la technique mini-invasive ou hybride entraînaient moins de complications notamment pulmonaires. Pour la technique hybride, le pronostic oncologique à moyen terme n'est pas inférieur à la procédure « *open* ». Le temps cœlioscopique est donc devenu un standard (62). L'intérêt de la thoracoscopie reste à être démontré. Même si plusieurs études sont encourageantes vis-à-vis de la chirurgie mini-invasive d'autres travaux sont encore en cours pour évaluer ces techniques (111).

La lymphadénectomie est une étape essentielle. Pour maximiser les chances de survie, elle doit emporter, environ 10 ganglions pour les stades pT1, 20 pour les pT2, et > de 30 pour pT3 (112). Initialement, des études avaient préconisé de larges résections lymphatiques sachant que de larges lymphadénectomies n'auraient pas de retentissement sur la qualité de vie post-opératoire du patient (113). Au final, l'expertise du chirurgien, avec la connaissance de la localisation des métastases ganglionnaires permettrait un curage « sur mesure » avec un bon échantillonnage (114).

Il est important de noter que l'expérience du chirurgien et de l'équipe est très importante. Ainsi le volume hospitalier annuel d'œsophagectomies est directement corrélé à la morbi-mortalité (115).

## **11. Particularité de la gestion anesthésique de l'oesophagectomie**

### *11.1 L'analgésie et l'anesthésie péridurale*

L'anesthésie péridurale (APD) thoracique à une réelle importance, et son rôle mérite d'être souligné (116). Outre son action analgésique, supérieure à des opioïdes IV, elle permet d'éviter les complications de ces derniers. L'APD réduit le risque de complications pulmonaires (réduction de l'incidence des pneumopathies de 32 à 19,7%), de fistules anastomotiques (de 23% à 14%) (117), et atténue l'immunosuppression liée au stress chirurgical, elle diminue également la vasoconstriction gastrique par inhibition sympathique et diminue la durée de l'iléus. En permettant une réhabilitation précoce (118), une mobilisation et de la kinésithérapie, elle diminue la mortalité, et la durée de séjour. Le bloc para-vertébral peut être une alternative à l'APD.

Le paracétamol a montré son efficacité sur la reprise de la marche précoce, la DSU ou même la DMS (119). A noter que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) augmenteraient le risque de fistule et ne doivent pas être utilisés (120).

### *11.2 Remplissage vasculaire et monitoring hémodynamique*

Il est bien établi qu'un excès de remplissage péri-opératoire (> 10mL/kg/h) est associé à plus de complications respiratoire après oesophagectomie (121)

La position en décubitus latéral gauche lors du temps thoracique, la ventilation uni-pulmonaire et la non-disponibilité du doppler œsophagien peuvent rendre difficile le monitoring hémodynamique de ces patients. Quelques études se sont intéressées à la variation de pression pulsée en chirurgie cardio-thoracique (122) mais cela nécessite de nouvelles recherches (123). Le système FloTrac/Vigileo™ (Edwards Lifesciences, Irvine, Californie) a montré son efficacité dans la chirurgie œsophagienne pour la prédiction de la réponse au remplissage vasculaire (124). La thermodilution transpulmonaire peut être utile en post-opératoire pour prédire les complications pulmonaires en se basant sur l'eau pulmonaire extra vasculaire (125).

Dans tous les cas, le monitoring est possible durant le temps abdominal, mais il est nécessaire d'être vigilant lors du temps thoracique. En effet, une balance hydrique positive à J1 post-opératoire est associée à une morbi-mortalité accrue (126). Lors de stratégies de remplissage restrictif, il n'a pas été retrouvé de sur-risque d'insuffisance rénale aigüe (AKI), pour un volume de fluides per-opératoire <3mL/kg/h (voire moins) en chirurgie thoracique (127). Un remplissage de 2 à 3 mL/kg/h semble donc raisonnable en dehors de l'utilisation moyens de



monitorage adaptés, le remplissage guidé (*goal-directed therapy*) n'ayant pas fait ses preuves en chirurgie oesophagienne (128).

### *11.3 Les vasopresseurs*

L'ischémie de la plastie peut être une cause de FA, il a longtemps été admis que les catécholamines pouvaient être délétères sur la perfusion de l'anastomose. Les principales causes d'hypotension sont liées à l'anesthésie (générale et APD) et la perte sanguine. En situation d'euvolémie, les vasopresseurs sont alors bénéfiques pour maintenir une pression de perfusion satisfaisante (129).

### *11.4 La ventilation*

Le temps thoracique de l'œsophagectomie implique une ventilation uni-pulmonaire, avec une sonde double lumière gauche, afin d'optimiser les conditions opératoires (en particulier pour le curage ganglionnaire) et de protéger le parenchyme pulmonaire au cours de l'intervention. Cependant, cette technique entraîne une dégradation significative des échanges gazeux. En effet, le maintien de la perfusion du poumon non ventilé induit un shunt important, ce qui a pour conséquence l'apparition d'une hypoxémie, d'autant plus marquée que le patient présente une pathologie pulmonaire sous-jacente. L'évolution de la pression partielle artérielle en oxygène ( $PaO_2$ ) dépend principalement de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique dans le poumon exclu. Une pression continue dans les voies aériennes (CPAP) peut être maintenue sur le poumon exclu pour limiter l'inflammation (130).

La ventilation uni-pulmonaire protectrice nécessite l'administration de faibles volumes courants (de 4 à 5 mL/kg de poids idéal théorique, PIT), une pression expiratoire positive de 5-10 cmH<sub>2</sub>O (PEEP) et des manœuvres de recrutements alvéolaires (MRA). Ce type de

ventilation à montré un bénéfice par rapport à un volume courant de 8 mL/kg de PIT sans PEEP, en réduisant les défaillances respiratoires après thoracotomie (131). Elle limite également la réaction inflammatoire, améliore les échanges gazeux, et permet une extubation précoce (132). Peut-être qu'une PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O ne serait pas suffisante chez un patient à poumon sain. Il convient alors de titrer la PEEP sur la compliance thoraco-pulmonaire après MRA (133).

### *11.5 La réhabilitation améliorée*

La réhabilitation améliorée après chirurgie (ERAS) a pour but de standardiser et d'améliorer la prise en charge afin de minimiser les complications et accélérer la sortie de l'hôpital. Tous les gains marginaux sur chaque aspect de la prise du patient se combinent pour diminuer significativement la morbi-mortalité post-opératoire. Mais cela nécessite un changement de pratique (134). Les recommandations anesthésiques de grade A en chirurgie œsophagienne sont encore peu nombreuses (135):

- Jeune limité (6h pour les solides et 2h pour les liquides)
- APD per-opératoire et analgésie multimodale
- Réalimentation précoce (136)
- Thromboprophylaxie

Auxquelles on peut rajouter, avec un niveau de preuve moindre : nutrition pré-opératoire (grade B), correction de l'anémie pré-opératoire (grade C), optimisation hémodynamique (grade C), mobilisation précoce (grade D), retrait des systèmes de drainages dès que possible (grade C).

## 12. La fistule anastomotique

De toutes les complications, la FA est celle qui grève le plus le pronostic à court terme (137). Même si sa mortalité (1,7%) tend à diminuer (138), elle reste pourvoyeuse d'une morbidité certaine, avec notamment une augmentation de la durée du séjour hospitalier. La FA survient vers le 7<sup>ème</sup> jour post-opératoire (80). Or la durée moyenne de séjour normale est entre 2 à 3 semaines après oesophagectomie. C'est donc une complication qui arrive alors que le patient est encore hospitalisé. De plus, avec les procédures de réhabilitation améliorée et la chirurgie mini invasive, la durée du séjour hospitalier tend à se raccourcir. Le dépistage précoce des FA est donc un enjeu majeur.

La FA ne possède pas de définition standardisée. Les modalités diagnostiques diffèrent selon les séries (139), et son incidence varie donc entre 4,0% et 28,6% (140). Le dépistage n'est pas aisé et prend souvent du retard devant un tableau de sepsis aspécifique. Les examens à disposition sont l'oesographie, le scanner avec injection IV ou/et ingestion de produit de contraste, et l'endoscopie.

L'oesographie impacte peu le management post-opératoire, mais est peu sensible (141). Le scanner avec injection IV et ingestion orale de produit radio-opaque est très sensible (86%) mais peu spécifique (33%) (142). Enfin, l'endoscopie systématique à une semaine post-opératoire permet de détecter toutes les FA (143), mais cela reste un examen invasif.

Récemment (144) les fistules ont été classées en 3 groupes (4 pour les fistules cervicales) :

I : Sub-clinique, diagnostic radiologique. Traitement médical le plus souvent ;

II : Fuite visible dans un drain, avec des symptômes respiratoires. Traitement endoscopique préférentiellement ;

III : Nécrose de la plastie. Traitement chirurgical.

L'analyse du taux d'amylase dans les drains est déjà utilisée pour la détection des fistules pancréatico-jéjunales (125) ou après chirurgie gastrique (145). Une récente analyse Cochrane ne permet cependant pas de conclure avec certitude sur l'efficacité de l'amylase pour le diagnostic de FA pancréatique (146).

Le dosage de l'amylase salivaire dans les drains thoraciques, est un examen simple, non invasif, avec un faible coût. Ce dosage est répétable et pourrait être intéressant pour dépister précocement les FA. Étant donné que le diagnostic des FA intervient vers la fin de la 1<sup>ère</sup> semaine post-opératoire, un dépistage à J4 ou J6 nous permettrait d'anticiper la complication.

Le but de cette étude était de répertorier les œsophagectomies pour cancer œsophagien ou gastrique ayant été réalisées au CHU de Clermont-Ferrand, et d'analyser des facteurs de risque pré-opératoires de morbi-mortalité potentiels. Elle s'est intéressée tout particulièrement à la FA, et aux évènements clinico-biologiques post-opératoires pouvant prédire sa survenue. Dans ce cas précis, il est discuté l'intérêt du dosage de l'amylase salivaire dans les drains thoraciques comme marqueur potentiel de FA.

## Méthodes

### **1. Population étudiée**

A partir du dossier patient informatisé (ICCA, *IntelliSpace Critical Care and Anesthesia*, Philips) de notre hôpital (Centre Hospitalier Régional Universitaire de Clermont-Ferrand, France), nous avons identifié de façon exhaustive tous les patients ayant comme codage diagnostic : C15x (correspondant à une tumeur maligne de l'œsophage). Tous les patients ayant bénéficié, de mars 2009 jusqu'à juin 2019, d'une œsophagectomie pour cancer œso-gastrique sur le centre ont été recensés.

N'ont pas été inclus :

- Les patients n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie (choc, rupture œsophagienne, prise en charge palliative), n=28
- Ceux qui n'ont pas eu d'anastomose œso-gastrique (type œsophagostomie et gastrostomie), n=1
- Les patients ayant eu des œsophagectomies sur d'autres centres et qui ont été rapatriés lors d'une complication, n=3
- En cas de réalisation d'un geste plus complexe (œsophagopharyngectomie avec trachéostomie ou coloplastie rétrosternale), n=4

### **2. Facteurs de risques et complications**

Différentes données ont été récoltées dans le dossier médical informatisé, dès lors que cela été possible, pour chaque patient.

Les données démographiques comprenaient : l'âge, poids, l'IMC, une perte de poids > 10 kg dans les 6 derniers mois, mais aussi l'année de l'intervention. Les intoxications potentielles comme le tabac durant la dernière année ou l'alcool jusqu'à 2 semaines avant l'intervention ont été renseignés. Pour l'état général du patient, le score ASA (coté le jour de la consultation d'anesthésie, ou à défaut évalué *a posteriori* sur son dossier médical avant l'intervention) et le nombre de comorbidités (une par organe défaillant) ont été recueillis. Les déficiences d'organes ou les antécédents ont aussi été consigné : une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), une dyspnée (coté selon la classification *New York Heart Association* (NYHA)  $\geq$  II), une hypertension artérielle (HTA) sous traitement médicamenteux, un problème coronarien (antécédent de syndrome coronarien aigu, d'arrêt cardio-respiratoire ou de stents coronariens), une ACFA (paroxystique ou permanente), une artériopathie périphérique (claudication ou antécédent de chirurgie vasculaire artérielle périphérique, AOMI), un diabète (prise d'insuline ou d'antidiabétique oraux), ou des antécédents de chirurgie abdominale ou thoracique. Tous ces facteurs pouvaient être des facteurs de risques ou des facteurs associés à une complication post opératoire et se retrouvaient dans plusieurs scores qui évaluent la morbi-mortalité post-œsophagectomie.

L'abord (LS ou TH ou Akiyama/McKeown), la technique chirurgicale (open, hybride ou mini-invasive) et la localisation de l'anastomose (cervicale ou thoracique) ont été relevés. Nous nous sommes aussi intéressés à la présence d'une conversion chirurgicale, à la transfusion en culot globulaire per-opératoire ou la durée de la chirurgie (comme notifié par le chirurgien sur le compte rendu opératoire, ou à défaut sur la feuille de bloc informatisée).

Au niveau tumoral, le siège de la tumeur (œsophage supérieur, moyen, distal et jonction) et le type histologique (ADK, CE ou autre après histologie sur pièce opératoire, ou à défaut sur biopsie), puis les stades pTNM (selon la classification de rigueur à l'époque du diagnostic (49) (147)) ont été recherchés sur les compte-rendus. Le type de traitement néo-adjuvant a aussi été renseigné (radio-CT, CT, ou aucun).

Nous avons recueilli l'hémoglobine (Hb) et l'hématocrite (Ht), l'urée et la créatinine, l'albumine, la bilirubine, le taux de prothrombine (TP) et l'INR (*International Normalized Ratio*), le taux de plaquettes et la natrémie sur des bilans biologiques pré-opératoire (datant d'au maximum un mois avant la chirurgie).

Pour les données post-opératoire nous nous sommes intéressés à l'albuminémie, la CRP et aux GB. Ces dosages ont été relevés régulièrement en post-opératoire, tant que les données étaient disponibles et le patient hospitalisé : à J0 (post-opératoire immédiat), J2, J4, J6, J8 et J10. Nous avons aussi dosé l'amylase salivaire dans le drain thoraco-médiastinal, systématiquement à partir d'aout 2018. Ces données à J0, J2, J4, J6, J8 et J10 ont aussi été relevées.

En ce qui cerne les complications, nous avons étudié tous les événements graves ayant été rapportés dans les comptes rendus ainsi que leur jour de survenu post opératoire.

Nous nous sommes particulièrement intéressés aux complications :

1. Pulmonaires :

- Pneumopathie : dégradation respiratoire clinique (toux, dyspnée, oxygénéodépendance) avec nécessité d'introduction d'une antibiothérapie devant des signes infectieux ;
  - Syndrome de détresse respiratoire aigu : selon les critères de Berlin (148) ;
  - Détresse respiratoire aiguë : définie comme une faillite de la filière respiratoire nécessitant une intubation oro-trachéale ;
  - Épanchement pleural : tout épanchement nécessitant un drainage pleural.
2. FA : après confirmation par une endoscopie.
  3. Cardiaques :
    - Arythmie : supra-ventriculaire (ACFA et flutter) ou ventriculaire
    - Choc cardiogénique ou syndrome coronarien aigu
  4. Chylothorax : après dosage des triglycérides dans le drain thoraco-médiastinal ou traitement épreuve d'éviction positif.
  5. *Delirium* : état d'agitation ou de confusion (objectivé ou non par le score CAM-ICU) ;
  6. Évènements thrombo-emboliques : embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde ;
  7. Hémorragie : saignement post opératoire nécessitant une transfusion.

Le terme « complication cardio-respiratoire » (CCR) regroupera toutes les complications cardiaques et respiratoires.



Pour ce qui est des « *outcomes* », outre la mortalité (à J7, J28 et J90), les reprises chirurgicale (sous anesthésie générale) ont aussi été colligées, ainsi que les réadmissions en urgence dans les 30 jours post-opératoire. La durée de séjour hospitalier (DMS) et celle en USC, ou en réanimation (DSU) ont été calculées.

### **3. Analyses statistiques**

Les données ont été recueillies dans les dossiers informatisés de chaque patient *via* les logiciels ICCA (*Intellispace Critical Care and Anesthesia*, Philips) et RESLAB. Pour chaque patient, les données ont été colligées dans un tableur Excel® (Microsoft) dédié et anonymisé. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata® (version 13.0) par Aurélien Mulliez, statisticien (DRCI, Direction à La Recherche Clinique et à l'Innovation, CHU de Clermont-Ferrand). Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du test du Chi2 ou de Fisher, tandis que les données quantitatives ont été comparées à l'aide du *t*-test de Student ou du test de Mann-Whitney selon la distribution de la population. La normalité a été testée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type ou en médiane (interquartile range) en fonction de leur distribution. Une *p-value* inférieure à 0.05 était considérée statistiquement significative. Une analyse multivariée a ensuite été conduite à l'aide d'une régression logistique (modèle *Logit*) en incluant les items dont la *p-value* était inférieure à 0.20 ou s'il était jugé cliniquement pertinent. L'analyse a ensuite été conduite par étapes successives par une méthode pas-à-pas. Une courbe ROC a été construite avec détermination de l'aire sous la courbe (AUC ROC). Si nécessaire, les données manquantes ont été supprimées de l'analyse. Les données ont été anonymisées en

attribuant un numéro à chaque patient de façon consécutive. La correspondance numéro – identification du patient (sous la forme 2 premières lettres du nom/2 premières lettres du prénom) n’était connue que de l’investigateur principal. Le statisticien en charge des analyses n’avait pas accès à ces informations.

## Résultats

### **1. Données médico-démographiques**

De mars 2009 à juin 2019, 153 patients ont été inclus dans l'analyse. Les données sont regroupées dans le tableau 3.

#### *1.1 Analyse descriptive*

L'âge moyen était de  $61,6 \pm 9,7$  ans, avec une majorité d'hommes (126, 82,9%) pour 26 femmes (17,1%). Ces patients étaient en moyenne en surpoids (IMC à  $25,8 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup>) mais 62 % avaient perdu plus de 10kg dans les 6 derniers mois. Concernant leur état général, plus de 75% étaient ASA II et seulement 4,2% étaient ASA III, moins de 15% des patients avaient 3 ou plus d'organes défaillants. Concernant les comorbidités, plus de 40% étaient hypertendus, 30,9% avaient un antécédent de chirurgie abdomino-thoracique, 11,3% avaient une BPCO, 9,2% avaient un antécédent d'arythmie cardiaque, 8,6% de diabète non insulino-dépendant (DNID), 6,6% une AOMI et moins de 5% une dyspnée > NYHA II. Ils étaient en majorité non-fumeur (62,6%) et n'avaient pas récemment pris d'alcool (74,5%).

#### *1.2 En fonction de la présence ou non d'une FA*

Si l'on regarde les patients ayant eu une FA, il n'y a pas de différence entre l'âge, le poids, le tabac ou l'alcool, sur le score ASA ou le nombre de comorbidité, par rapport à ceux qui n'ont pas eu de FA. (Tableau 3)

Au niveau des comorbidités, les patients avaient plus tendance à se compliquer de FA quand ils avaient un antécédent de chirurgie abdomino-thoracique ou une AOMI par rapport aux autres (respectivement 45,6 vs. 22,1% ;  $p = 0,01$ , et 12,3 vs. 3,2% ;  $p = 0,04$ ,

respectivement). A noter qu'il y avait plus de patient BPCO dans le groupe FA (16,1 vs. 8,4%) mais le résultat n'était pas significatif ( $p = 0,15$ ).

### *1.3 En fonction de la présence ou non d'une CCR*

Tous les patients ayant présenté une FA ont fait une CCR. Ces patients avaient tendance à être un peu plus âgés que les patients qui ne se compliquaient pas (62,3 vs. 60,2 ans;  $p = 0,11$ ). Un antécédent de chirurgie abdomino-thoracique (35,6%), une BPCO (13,6%), une arythmie (12,5%) ou un DNID (10,6%), semblaient aussi plus fréquents que chez les patients ayant une période post-opératoire plus simple (respectivement 20,8 ; 3,6 ; 2,1 et 4,2%) mais sans significativité. La seule comorbidité qui ressortait statistiquement différente entre les deux groupes était l'antécédent d'HTA (46,2 chez les patients faisant une FA vs. 29,2% ;  $p = 0,048$ ).

## **2. Données opératoires, histologiques et sur les traitements néo-adjuvants**

Ces données sont résumées dans le tableau 4

### *2.1 Analyse descriptive*

Dans notre centre ont été effectuées en moyenne plus de 15 interventions par année (sans prendre en compte 2009 et 2019, qui ne sont pas de années de recueil complet). La technique chirurgicale de choix était la voie TT hybride (coelioscopie et thoracotomie droite) à 62,4%. Il y a eu sur la période 8 interventions d'Akiyama et 7 de McKeown. Le taux de conversion était de 8,8% pour un temps d'intervention moyen de  $6h20 \pm 1h25$ . Chez les

patients qui se compliquaient d'une FA, 17% étaient des anastomoses cervicales, alors que chez les patients sans FA, les anastomoses cervicales représentaient seulement 4% ( $p = 0,003$ ). Concernant les données anesthésiques per opératoire, 98,7% des patients avaient une péridurale en début de geste et un peu plus de 10% bénéficiaient d'une transfusion de culots globulaires.

Les tumeurs étaient préférentiellement localisées dans le bas œsophage et au niveau du cardia. Cela représentait près de 90% en regroupant les cancers distaux, jonctionnels et du cardia. Au niveau histologique, 75,7% des cancers étaient des ADK et seulement 23% des CE. Il y a eu 2 autres types de cancer. Ils étaient à 50% classés pT3, 7% ont été opérés alors que la tumeur était classée pT4 et 7,8% des patients n'avaient pas de résidu tumoral (pT0) au niveau œsophagien. La majorité était classée pN1 à 28,6%. A noter que 4 patients opérés étaient M+. Enfin vis-à-vis du traitement néo-adjuvant, 57,9% des patients avaient reçu en pré-opératoire une CT et chez 16,5% une radio-CT.

## *2.2 En fonction de la présence ou non d'une FA*

Parmi les patients ayant eu une FA, 54% ont eu une chirurgie TT hybride contre 67% dans chez les patients sans FA en post-opératoire ( $p = 0,13$ ). Sur les 8 Akiyama, 6 se sont compliqués de FA (ce qui représentait 10,7% des FA ;  $p = 0,052$ ), et sur les 7 McKeown, 5 se sont compliqués (ce qui représente 9,1% des FA ;  $p = 0,10$ ). Dans le groupe FA il y avait plus souvent d'anastomose cervicale (17,3 contre 4,8% ;  $p = 0,01$ ), et plus de 15% des chirurgies ont dû être converties contre 5,5% dans le groupe sans FA ( $p = 0,07$ ). Il n'y avait pas de

différence de durée opératoire entre les 2 groupes. En ce qui concerne l'anesthésie, les taux de péridurale étaient similaires, avec une tendance à un recours plus large à la transfusion dans le groupe FA (16,4 vs. 6,5% ;  $p = 0,06$ ).

Histologiquement, les groupes étaient similaires tant sur la localisation tumorale que le stade pTNM. Dans le groupe des FA, les patients ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie étaient sur-représentés (24,6 vs. 11,6% ;  $p = 0,04$ ).

### *2.3 En fonction de la présence ou non d'une CCR*

70% des chirurgies sans CCR en post-opératoire étaient des chirurgies TT hybrides (contre moins de 60% dans le groupe CCR,  $p = 0,18$ ), avec un taux de conversion de 11 vs. 4,3% ( $p = 0,23$ ). Les temps opératoires étaient identiques.

Parmi les patients n'ayant eu aucune CCR, un tiers n'avaient eu aucune thérapeutique néo-adjuvante contre 18% dans le groupe CCR ( $p = 0,04$ ).

## **3. Données biologiques pré-opératoire et *outcomes***

Les données sont regroupées dans le tableau 5.

### *3.1 Analyse descriptive*

L'hémoglobine moyenne était de  $12,5 \pm 2,0$  g/L, l'albuminémie était à  $34,2 \pm 7,5$  g/L. Ils avaient en moyenne  $219 \pm 71$  G/L de plaquettes et un TP à  $87 \pm 18\%$ . Concernant les *outcomes* : la DMS médiane était de 23 [16; 35] jours, et la DSU de 11 [7; 19] jours. 5,3% des

patients ont été réadmis en urgence dans les 30 jours en post-opératoire et plus d'un tiers (36,2%) ont dû bénéficier d'un nouveau geste sous anesthésie générale.

En ce qui concernait la mortalité péri-opératoire, elle était de 3,3% à 1 mois (J28) et de 6% à 3 mois (J90).

### *3.2 En fonction de la présence ou non d'une FA*

Le seul paramètre biologique qui différait statistiquement était la créatininémie. En effet, dans le groupe FA elle était en moyenne à  $79,7 \pm 19,4$   $\mu\text{mol/L}$  contre  $73,0 \pm 20,6$   $\mu\text{mol/L}$  dans le groupe sans FA ( $p = 0,03$ ). L'albuminémie était comparable entre les deux groupes ( $35,7 \pm 8,8$  pour le groupe FA vs.  $33,5 \pm 6,6$  g/L ;  $p = 0,23$ ).

Les durées de séjour médianes sont significativement allongées dans le groupe FA : 22 [13; 33] vs. 8 [6; 11] jours pour la DSU ( $p < 0,001$ ) et 37 [24; 57] vs. 18 [14; 24] jours pour la DMS ( $p < 0,001$ ). Il y avait également plus de ré-opérations (82,5 vs. 8,4% ;  $p < 0,001$ ) et les réadmissions semblaient plus fréquentes (10,7 vs. 2,1% ;  $p = 0,052$ ) dans le groupe FA.

Il en allait de même pour les taux de mortalité, les patients se compliquant de FA ayant un taux de mortalité supérieur à J28. Les 5 patients décédés ont tous fait une FA en post-opératoire ( $p = 0,01$ ), et à J90 : 8 des 9 patients décédés avaient une FA ( $p = 0,01$ ).

### *3.3 En fonction de la présence ou non d'une CCR*

Il n'y a rien de significatif sur les données biologiques pré-opératoire, avec des taux similaires dans les 2 groupes. Sur les *outcomes*, comme pour les FA, les durées de séjours sont

augmentées en cas de CCR. Enfin sur la mortalité aucune différence entre les groupes n'est mise en évidence.

#### 4. Analyse des complications

Dans notre série, 57 patients ont eu une FA, soit un taux de 37,5%. Elle survenait en médiane au 7<sup>ème</sup> jour [5; 27]. Pour le taux de complications cardio-respiratoires, il s'élevait à plus de 2/3 des patients (68,4%). La figure 8 montre l'évolution du nombre de FA, de CCR et du volume opératoire par année. La moyenne de FA sur la période 2009-2014 était de 46%, et celle sur 2014-2019 de 32%. Par contre la moyenne des CCR, restait stable autour de 70% entre les deux périodes.

Dans le tableau 6, sont reprises les principales complications pour la cohorte par rapport à la présence ou non d'une FA. Dans le groupe FA les patients faisaient statistiquement plus de pneumopathie (64,9% vs. 26,3% ;  $p < 0,001$ ), d'épanchement pleural (63,2% vs. 18,9% ;  $p < 0,001$ ), de détresse respiratoire (54,5% vs. 7,4% ;  $p < 0,001$ ), d'ACFA (45,6% vs. 17,9% ;  $p < 0,001$ ) et de *delirium* (30,1% vs. 14,7% ;  $p = 0,004$ ).

Il est également intéressant de regarder le délai de survenue des complications par rapport au diagnostic de FA. Le tableau 6 renseigne le nombre de complications survenues avant le jour où la FA était diagnostiquée. Ainsi on remarque que lorsque le patient présentait un *delirium* et une FA, le *delirium* précédait la FA chez plus de  $\frac{3}{4}$  des patients (73,7%). Similairement, chez les patients développant une pneumopathie et une FA, la pneumopathie survenait dans 64,8% des cas avant la fistule. L'ACFA précédait quant à elle la FA dans 57,7% des cas. L'épanchement pleural, le SDRA, et la détresse respiratoire quand ils étaient associés



à une FA, survenaient aussi bien avant qu'après le diagnostic. A noter que le chylothorax, lorsque celui-ci était associé à une FA, était presque toujours détecté avant le diagnostic (5 diagnostics de chylothorax sur les 6, soit 83%).

La figure 9 montre le cumul de pneumopathie au fil des jours post-opératoires en prenant comme repère le jour du diagnostic de FA. Le jour du diagnostic de FA, près de 2/3 des pneumopathies avait été diagnostiquées (lorsqu'il y en avait une).

## **5. Valeurs biologiques post-opératoire**

Les données sont présentées dans le tableau 6.

### *5.1 La CRP*

La CRP suivait une cinétique ascendante en post-opératoire, avec un pic médian à J2 à 157 [122; 197] mg/L puis descendait progressivement. Tant pour les patients ayant une fistule que ceux développant une CCR, la différence était statistiquement significative dès J2 : les patients présentant une complication avaient des taux de CRP plus haut (figure 10). Par exemple, dans le groupe FA la CRP était à 204 [168; 277] contre 125 [92; 172] mg/L à J4 ( $p < 0,001$ ). En cas de FA le pic était atteint à J6 avec une CRP à 219 [167; 261] mg/L.

### *5.2 L'amylase dans le drain thoracique*

Les dosages réguliers d'amylase salivaire dans les drains étaient assez stables en post-opératoire avec une valeur médiane de 35 [21; 50] mmol/L à J2 et 48 [22; 123] mmol/L à J8. Il n'y avait pas différence entre les patients se compliquant d'une FA et ceux qui ne présentaient

pas de fistule notamment sur les jours 4 et 6 : respectivement 24 [15; 39] vs. 26 [19; 41] mmol/L à J4 ( $p = 0,48$ ) et 25 [16; 27] vs. 25 [23; 56] mmol/L à J6 ( $p = 0,43$ ).

### *5.3 Les GB*

Les GB diminuaient de 10,9 [8,2; 13,1] G/L à J0 à 9,0 [7,3; 11,2] G/L à J4 puis remontaient progressivement pour atteindre une valeur de 14,2 [10,5; 17,0] G/L à J10. En présence d'une FA cette diminution n'était pas retrouvée, en effet à J6 dans le groupe fistule le taux de GB était plus élevé, 12,0 [9,4; 15,1] G/L contre 9,3 [7,8; 10,9] G/L dans le groupe sans FA ( $p < 0,001$ ). Cette différence persistait à J8 et se vérifiait aussi concernant les CCR.

### *5.4 L'albuminémie*

L'albuminémie avait tendance à chuter, et passait d'une médiane de 29 [26; 31] g/L à J0 à 22 [21; 24] g/L à J6. Ce phénomène s'accroissait en cas de complication. Dans le groupe FA, l'albuminémie à J6 et J8 était respectivement de 20 [19; 23] et 21 [19; 23] g/L contre 22 [20; 24] et 23 [21; 26] g/L dans le groupe sans FA ( $p = 0,03$  et  $p = 0,001$ ). Cela se vérifiait également pour les CCR.

### *5.5 Les valeurs biologiques post opératoire et la FA*

En modèle multivarié, sur les valeurs biologiques à J4, seule la CRP semblait intéressante pour prédire le risque de FA (OR = 1,02 ; IC95% [1,01; 1,02];  $p < 0,001$ ).

L'albumine à J4 (OR = 1,11; IC95% [0,95; 1.28]; p = 0,18) et les GB (OR= 0,99; IC95% [0,95; 1.03]; p = 0,47) ne ressortaient pas significatifs.

Dans le groupe FA, le taux d'amylase dans les drains avait tendance à être plus élevé. En effet à J2, l'amylase (en U/L) dans le groupe FA était de 51 [33; 131] contre 33 [20; 40] (p = 0,12), à J4 respectivement 26 [19; 41] contre 24 [15; 39] (p= 0,48), à J6 : 24 [23; 56] vs. 25 [16; 27] (p = 0,43) et à J8 : 68 [28; 177] vs. 16 [16; 16] (p = 0,18).

Si on observe l'amylase maximale, quel que soit le jour du dosage, la médiane dans le groupe FA était à 100 [54; 1397] U/L, significativement plus haute que dans le groupe sans fistule, 40 [27; 50] U/L; p <0,001.

Le taux maximal d'amylase, en régression logistique (figure 11A) présentait une AUC de 0,72 (IC95% [0,48; 0,96]). Ainsi un seuil d'amylase à 24 U/L en post-opératoire, peu importe le jour du dosage, permettait de prédire la survenue d'une FA avec une spécificité de 78% et une sensibilité de 82%. La CRP à J4 (figure 11B), avait quant à elle une AUC de 0,78 (IC 95% [0,69; 0,87]).

## Discussion

### **1. Sur la cohorte**

Ce recueil se veut exhaustif de toutes les œsophagectomies réalisées au CHU de Clermont-Ferrand depuis 10 ans.

Tout d'abord il est intéressant de souligner que nos patients sont légèrement plus jeunes (en moyenne 61,6 ans) que ceux retrouvés dans la littérature (autour de 63 ans (76) voire 67,8 ans (149)). Notre proportion d'hommes (83%) est légèrement supérieure à ce que l'on retrouve dans d'autres études, environ 75% (102). Concernant le poids, ou le statut tabagique, nos chiffres sont en accord avec la littérature. Nos patients étaient préférentiellement classés ASA II (à plus de 75%) et nous avons très peu de patients ASA III (<5%). Dans la littérature, on retrouve des proportions d'ASA III beaucoup plus importantes, jusqu'à 52% (150). Il existe de grandes variabilités dans la cotation du score ASA (151).

On retrouve une proportion habituelle d'ADK (75%) et de CE (23%), majoritairement du bas œsophage. En ce qui concerne les thérapeutiques néo-adjuvantes, les patients bénéficiaient majoritairement de chimiothérapie seule (57,9%). Mais comme on l'a vu les habitudes des centres sont très différentes sur ce sujet, et l'association radio-chimiothérapie est souvent préférée (152).

Malgré une longue période de recueil, et une évolution des techniques chirurgicales, la voie transthoracique (type Lewis-Santý) avec cœlioscopie et thoracotomie (hybride) représente près de 2/3 des interventions. Cela est en adéquation avec les recommandations internationales (62). Le taux de triple voie d'abord (Akiyama ou McKeown) restait faible (10%), ce qui s'explique par la faible proportion de cancer en position œsophagienne haute (10%) dans notre cohorte. La voie transhiatale reste anecdotique. Le taux de conversion de 8,8%

semblait comparable à ceux de la littérature : l'étude de Goecke de 2018 (150) retrouvait un taux à 2,5% tandis que Yerokum en 2016 rapportait un taux de 11,6% (153). Concernant la durée opératoire, notre cohorte se situe plutôt dans la fourchette haute avec un temps moyen de 6h20 (vs. sur d'autres séries 5h40 (99) et 4h30 (152)), pouvant s'expliquer par le caractère universitaire de notre centre. La péridurale ayant un réel avantage en termes de confort mais aussi de prévention des complications (154) est adoptée par presque 100% des patients. Il y a eu 2 patients qui n'en ont pas bénéficié : l'un par défaut sur échec de pose, l'autre par refus. Ce dernier aura quand même la péridurale à J4 post-opératoire, en même temps que le diagnostic de FA. Sur les données péri-opératoire le type d'anesthésie (inhalée ou IV), le remplissage vasculaire ou les doses de vasopresseurs n'ont pas été colligés. Or la quantité de fluide administré en période péri-opératoire semble influencer la qualité des anastomoses digestives (155).

Notre DMS est de 23 jours et notre DHU de 11 jours. Une étude avait retrouvé une médiane de séjour de 17 jours sur une série de 229 cas (80), une autre 18 jours (102), sans préciser si c'était en USC ou tout le séjour hospitalier. Il existe une grande disparité dans les pratiques : la durée médiane de séjour en USC va par exemple de 1 jour dans une cohorte européenne de plus de 1000 patients (156) à 57 jours dans une cohorte allemande de 424 patients (150). Cependant ces chiffres ne peuvent pas forcément être comparés, en effet le système hospitalier français et *a fortiori* notre fonctionnement local, n'est pas comparable à ce qui se pratique dans d'autres pays.

En ce qui concerne les chiffres de réadmission, ils oscillent dans la littérature entre 7,6 % (156) et 13,3% (152). Dans notre recueil on a retrouvé un taux plus faible à 5,3%,

probablement dû à un séjour hospitalier un peu plus prolongé. Les chiffres de mortalité, 3,3% à J28, sont eux en totale adéquation avec ce qui a pu être rapporté par d'autres équipes (99), voire inférieur (5).

## **2. Les complications**

La FA est l'une des complications les plus fréquentes après oesophagectomie (environ 10-15% selon les séries (157), qui peut monter jusqu'à 20% (158)). Dans notre série, 57 patients sur 152 étudiés ont présenté une FA, soit 37,5%. La FA est un facteur de risque important de mortalité (RR = 3,64 ; IC 95% [2,59; 5,10] ; p <0,001) (152). Malgré cela, notre taux de mortalité à J30 ne semble pas être majoré. La médiane de survenue de FA est bien au 7<sup>ème</sup> jour, comme retrouvé dans la littérature (159). C'est donc entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour que l'on doit rechercher des marqueurs si l'on veut pouvoir anticiper et tenter de prévenir la FA. Avant J2, la fistule est à ce moment-là un lâchage d'anastomose, souvent bruyant et très grave d'emblée, le diagnostic alors est rapidement posé mais le pronostic reste très péjoratif. Après J7, plus de la moitié des FA sont déclarées, et un test diagnostique perd alors en rentabilité.

Dans notre série on retrouve un surplus de patient avec un antécédent d'AOMI et de chirurgie abdomino-thoracique dans le groupe FA. Les patients ayant une AOMI ont souvent des problèmes de cicatrisations mais aussi des atteintes d'organes plus diffuses (cardiaque, rénale...) et sont plus à même de se compliquer. L'AOMI est en outre souvent associée au tabac. Ceux ayant déjà eu une chirurgie peuvent être des patients ayant plus de comorbidités ou alors des patients qui sont plus difficilement opérables du fait des adhérences avec un allongement du temps opératoire, une dissection plus compliquée, et plus hémorragique. On

ne met pas en évidence de différence en revanche sur l'âge, le diabète ou le score ASA, qui peuvent être classiquement retrouvés comme des facteurs de risques.

L'anastomose cervicale est plus souvent associée à une FA. Ce type d'anastomose nécessite une triple voie d'abord. C'est une intervention plus longue, avec une dissection tumorale plus difficile et surtout une intervention que l'on réalise moins souvent dans notre centre. En effet si l'on somme les interventions type Akiyama et McKeown, elles représentent seulement 15 interventions (soit 10%) sur 10 ans.

Au niveau du volume opératoire, nous nous situons dans la « norme » avec un volume d'environ 15 par an. Des études ont justement retrouvé un taux de survie significativement meilleur sur les centres qui avaient un volume > 15 par an par rapport à ceux qui en faisaient moins de 5 par an (160). Une autre publication soulignait le rôle déterminant du volume par chirurgien plutôt que du volume hospitalier (161).

L'APD est classiquement un facteur protecteur vis à vis des complications post-opératoires (162) et des fistules anastomotiques (117). En effet l'APD (116) a de nombreux bénéfices :

- Diminution du tonus sympathico-adrénergique par diminution du stimulus nociceptif, amélioration de la perfusion gastrique, et donc limitation de la réduction du pH intestinal ;
- Diminution des cytokines pro-inflammatoires (IL-4 et -8 notamment) mais aussi du cortisol ;
- Diminution des doses d'opioïdes systémiques ;

- Extubation précoce, réhabilitation améliorée et diminution de toutes les complications respiratoires ;
- Diminution de l'iléus ;
- Diminution de l'immunodépression post-opératoire et donc du risque d'infection.

Par contre l'effet sur la mortalité est plus difficile à démontrer tout comme un potentiel effet sur la récurrence tumorale.

Aucun facteur histologique ne ressort de notre analyse. Seule la proportion de patient ayant reçu une radio-CT néo-adjuvante dans le groupe FA ressortait supérieure par rapport aux patients sans FA (24,6 vs 11,6% ;  $p = 0,04$ ). Le traitement néo-adjuvant associant la RT à une CT était peu utilisé sur notre centre. La radio-CT est peut-être réservée aux patients les plus graves ou alors les plus fragiles, en diminuant la dose de CT. Cependant l'irradiation cervico-thoracique peut rendre la dissection chirurgicale plus délicate et l'anastomose plus précaire.

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, la réponse à la CT (stade yTNM) et les marges de résections chirurgicales ou le type d'anastomose (mécanique ou manuelle) n'ont pas non plus été rapportées. Or, ces données sont de bons indicateurs pronostiques (163). De plus les différents types de FA (I, II ou III) n'ont pas pu être retrouvés sur les comptes rendus.

A propos des paramètres biologiques pré-opératoires (comparables aux données retrouvées sur d'autres cohortes), le seul dosage qui ressortait significativement différent dans le groupe FA était la créatininémie ( $79,7 \pm 19,4$  vs.  $73,0 \pm 20,6$   $\mu\text{mol/L}$  ;  $p = 0,03$ ). Ce paramètre avait déjà été retrouvé par Ferguson (102) en pré-opératoire entre les patients développant ou non une complication pulmonaire. Une augmentation de la créatininémie de



0,5 mg/dL (soit 44  $\mu\text{mol/L}$ ) entre la valeur pré-opératoire et celle post-opératoire était associée à la survenue de complications respiratoires (OR = 1,89 ; IC 95% [1,32; 2,72]; p = 0,001). La créatinine sanguine peu refléter la qualité de l'épuration rénale, surtout en chronique. Une fonction rénale altérée est souvent multifactorielle, mais s'intègre facilement dans un dérèglement systémique généralisé (HTA, diabète, tabac).

Les pneumopathies ont une incidence en post-opératoire de 40,8% dans notre cohorte. C'est dans la fourchette haute de ce que l'on peut retrouver, généralement plus autour de 30-35% (152), mais ce taux a déjà été rapporté (74). Cette complication peut être sujette à un biais de recueil. Du fait du caractère rétrospectif, il n'est pas aisé d'authentifier une pneumopathie *à posteriori*. La différence d'incidence de pneumopathie est néanmoins statistiquement différente, avec une sur représentation de ces dernières dans le groupe FA (64,9 vs. 26,3% ; p <0,001). On retrouve aussi plus souvent des épanchements pleuraux dans le groupe FA (63,2 vs. 18,9%; p <0,001), la fistule mettant en communication le thorax avec le système digestif. La pneumopathie survient dans plus de 60% des cas avant le diagnostic de la fistule quand les deux complications sont associées. Chez un patient chez qui on suspecte une fistule, la présence d'une pneumopathie peut être un argument clinique pouvant faire suspecter une fistule sous-jacente.

Nous avons une incidence de 5,6% de SDRA en post-opératoire, les chiffres de la littérature retrouvent une incidence entre 10 et 20% (164). Tandon *et al.* retrouvaient que la FA était le facteur de risque principal de développement de SDRA (OR = 22,5 IC 95% [3,2; 160,4]; p= 0,002) (164). En effet dans le groupe FA on a 10,5% de SDRA contre 3,2% dans le groupe sans FA (p = 0,08). Au niveau de la mortalité, à 3 mois, 5 de nos 9 patients ayant

développé un SDRA sont décédés, soit une mortalité post-SDRA post chirurgie œsophagienne à plus de 55%.

28% des patients en post-opératoire ont présenté une ACFA, soit un taux supérieur à ce qui a pu être décrit. En effet une grande analyse de plus de 900 oesophagectomies entre 1982 et 2000 retrouvait une incidence de 22% (165). L'ACFA est un marqueur de risque de mortalité post-opératoire (166). Les facteurs de risques sont nombreux, avec parmi eux : l'âge, les pathologies cardio-vasculaires préexistantes (dont l'HTA), une chirurgie hémorragique ou une plastie colique (167). Dans notre série on retrouve une surreprésentation des arythmies dans le groupe FA (45,6 vs. 17,9% ;  $p < 0,001$ ). Dans 57% des cas, quand l'ACFA est associée à une fistule anastomotique, l'arythmie survient avant. L'ACFA peut donc être aussi un signe clinique de dégradation secondaire.

Le chylothorax est aussi assez fréquent dans notre série (11,2% des patients). Sur d'autres études le taux rapporté est inférieur à 5%, voire 1% (168). Le chylothorax résulte d'une section du canal thoracique, et son traitement est le plus souvent médical. Cette complication semble moins courante avec une voie TH qu'avec la voie TT. Le chylothorax est aussi associé à plus de complications respiratoires, un séjour hospitalier plus long, une mortalité plus élevée et une survie à 5 ans moins bonne (169). Dans notre série, les taux de chylothorax étaient similaires chez les patients avec ou sans fistule anastomotique.

Le *delirium* est une pathologie complexe. L'âge est le facteur de risque principal identifié de *delirium* après oesophagectomie, avec une incidence autour de 10% (170). Le *delirium* augmente les coûts, allonge la durée du séjour et augmente le risque de complications respiratoires par hausse du nombre de jours sous ventilation mécanique. La

survenue d'un épisode de delirium en réanimation ampute également les fonctions cognitives à 3 et 12 mois. Dans notre série, le taux de *delirium* était de 22,4% tout confondu, 30,1% chez les patients avec une fistule, et 14,7% chez ceux n'en faisant pas ( $p = 0,004$ ). Dans le groupe FA, le *delirium* précédait le diagnostic de fistule dans 73,7% des cas. Cependant le diagnostic du *delirium* n'était pas standardisé, puisque tous les patients agités, confus, ou qui présentaient des hallucinations étaient classés comme « *delirium* », taux qui ne prend pas en compte les *deliriums* hypoactifs et qui classe par excès des patients agités sans confusion. Le *delirium* pourrait être prévenu par le sevrage précoce de l'alcool et administration d'antipsychotiques en pré-opératoire (171).

La lésion des cordes vocales, dû à une paralysie récurrentielle est une complication bien connue de la chirurgie oesophagienne, cette complication semble moins fréquente par voie transthoracique (140). Elle est plutôt rare, de l'ordre de 1 à 5% (152). Cette complication n'entraîne pas de surmortalité, mais augmente le séjour hospitalier (152). Une petite taille du nerf récurrent, les femmes et le surpoids sont un facteur de risque de paralysie de la corde vocale gauche (172). Dans notre série seulement 7 cas sur 152 ont été retrouvés, soit 4,6%. A noter que la chirurgie n'est pas la seule cause de lésions des cordes vocales, en effet, lors de l'intubation avec une sonde sélective double lumière il existe un risque non négligeable de traumatisme direct de celles-ci.

### **3. La FA et l'amylase**

En ce qui concerne l'amylase, les taux retrouvés dans les drains sont très variables : de 5 UI/L à J2 jusqu'à plus de 10000 UI/L à J6. Le taux d'amylase dosé dans la salive est très sujet à variations et il n'existe pas de normes bien définies. En effet, son taux varie en fonction du

nombre de copie du gène (173), et de nombreuses pathologies courantes peuvent aussi le faire varier (diabète, obésité, anorexie) (174). De plus, rien n'indique que son taux soit aussi stable durant la journée (175). Il faut également souligner que ce n'est pas le nombre réel d'enzymes qui est mesuré mais leur activité en U/L.

Dans notre recueil mais aussi dans la littérature, le délai de survenue d'une fistule est de 7 jours. L'intérêt « d'un marqueur de dépistage » fiable réside dans le fait que celui-ci nous permettrait de modifier notre prise en charge en amont. Et en cela la présence de grande quantité d'amylase dans le système de drainage serait pathognomonique d'une fistule (contrairement à la CRP ou les GB). Ce dépistage permettrait de réaliser une imagerie plus précoce voir une endoscopie, pour traiter la FA avant qu'elle soit cliniquement parlante. C'est pour cela que l'on s'est intéressé au 4<sup>ème</sup> jour post opératoire. Vers J7 les fistules sont plus difficiles à diagnostiquer, plusieurs autres complications post opératoires pouvant se surajouter, dépendamment ou indépendamment d'une FA, comme une pneumopathie, ou un épanchement pleural. Actuellement, un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, et un test au bleu permettent de suspecter une fistule, qui sera confirmée au scanner injecté avec opacification puis en endoscopie. Les différents seuils d'amylase dans les drains thoraciques retrouvés dans la littérature sont regroupés dans le tableau 7.

Seules les données de 27 patients contenaient au moins un dosage d'amylase. Cela est probablement trop juste pour conclure. Cependant, dans notre recueil, la CRP semble faire mieux que l'amylase pour le dépistage de fistule anastomotique, contrairement à ce qui a pu être retrouvé (176). En modèle multivarié, dès J4 une CRP élevée est un facteur de risque de

FA (OR = 1,02 ; IC 95% [1,01; 1,02]; p <0,001). En régression logistique l'AUC de la CRP à J4 est de 0,78 (IC95% [0,69; 0,87]) contre 0,72 (IC95% [0,47; 0,96]) pour l'amylase maximale.

La distance du drain par rapport à la fistule devrait aussi être prise en compte, un drain juxta-anastomotique sera plus à même de drainer de la salive qu'un drain pleural, loin de la FA. On peut aussi se poser la question sur le type de drain (diamètre, multiperforé ou non...) et l'aspiration appliquée. Une étude s'est intéressée à la distance drain-fistule avec des mesures scannographiques. Dans le groupe « amylase élevée », la distance était de 11 mm contre 34,5 mm dans l'autre groupe, avec un résultat qui ne sortait pas significatif (p = 0,06) (177). On pourrait aussi imaginer le cas où l'on aurait une fistule antérieure avec un drain postérieur, cela réduit fortement la probabilité de retrouver de l'amylase en quantité dans le drain.

Ce travail est à concevoir comme un travail préliminaire, qui permet de faire l'état des lieux, et de préparer un groupe « contrôle » d'une étude de plus grande envergure pour évaluer l'amylase dans les drains thoraciques pour le dépistage de FA post-oesophagectomie. Il est possible qu'une standardisation du type, de la localisation et de l'aspiration du système de drainage ainsi qu'un ratio amylase dans la bouche/amylase dans le drain serait plus approprié pour s'affranchir des fluctuations. En tout cas le rationnel est intéressant, d'autant plus que ce test est non invasif, peu cher et pourrait potentiellement être utile pour le dépiste de fistule anastomotique.

## Conclusion

Cette étude analyse de façon exhaustive tous les patients opérés sur le CHRU de Clermont-Ferrand d'une œsophagectomie pour cancer œsophagien entre 2009 et 2019. Le dépistage précoce d'une fistule anastomotique est un enjeu important en termes de morbi-mortalité. Avec l'essor de la réhabilitation précoce et de la chirurgie peu invasive, il serait idéal de trouver un marqueur facile à doser, non invasif, et qui permettrait d'anticiper de quelques jours le diagnostic de ces complications. Les stigmates d'inflammation systémique sont au premier plan, ainsi que le *delirium* ou la survenue d'une pneumopathie, qui peuvent précéder de quelques jours le diagnostic. Au niveau biologique, le meilleur marqueur semble rester la CRP qui possède une bonne sensibilité. En ce qui concerne l'amylase salivaire dosée dans les drains, la présente étude manque de données pour répondre clairement à la question, mais plusieurs biais ont été soulevés et il semble difficile, pour l'instant, de pouvoir baser notre diagnostic sur ce seul marqueur. Il est possible qu'une standardisation du drainage (type, positionnement, aspiration), voire les dosages salivaire et sanguin concomitants de celui dans le drain pourraient rendre ce dosage plus pertinent.

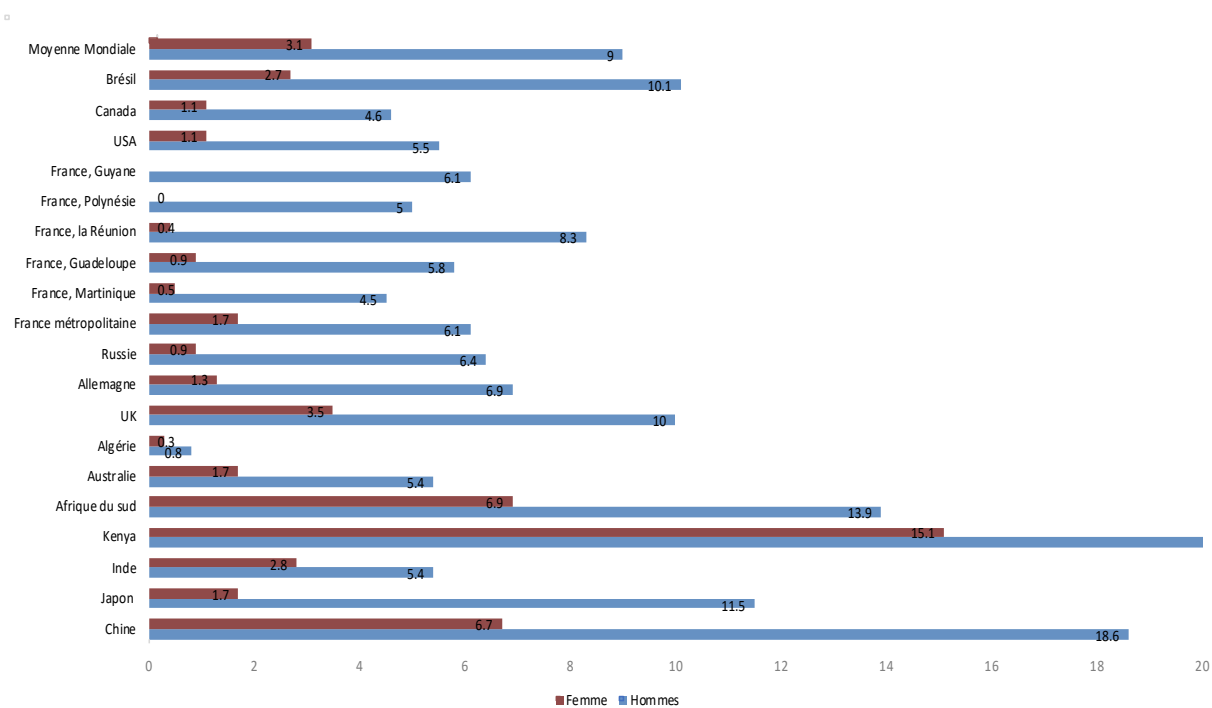


Figure 1 Taux d'incidence des cancers œsophagiens, pour 100 000 personnes par an. Classé par sexe et par pays

Source: GLOBOCAN, 2012

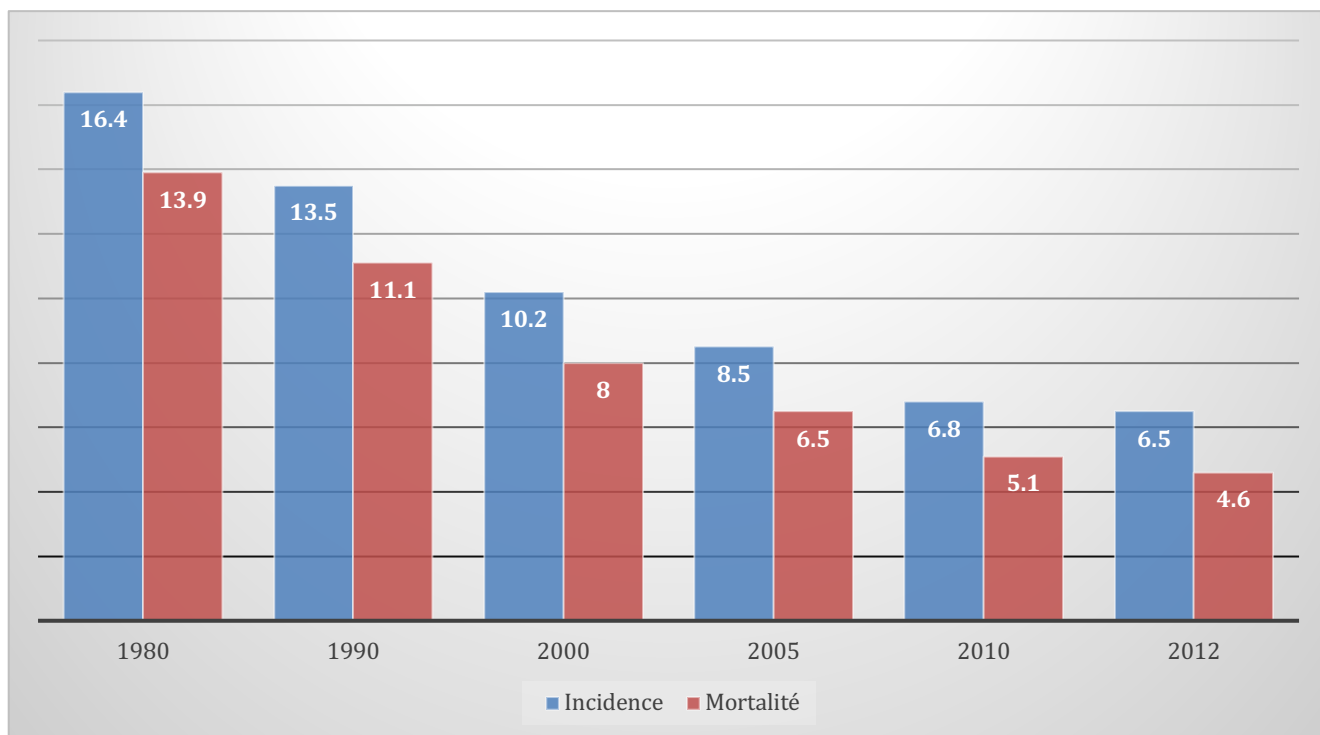


Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité des cancers de l'œsophage par an et par 100 000 personnes en France

Sources :F. Binder-Foucard et al. Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique (2014)



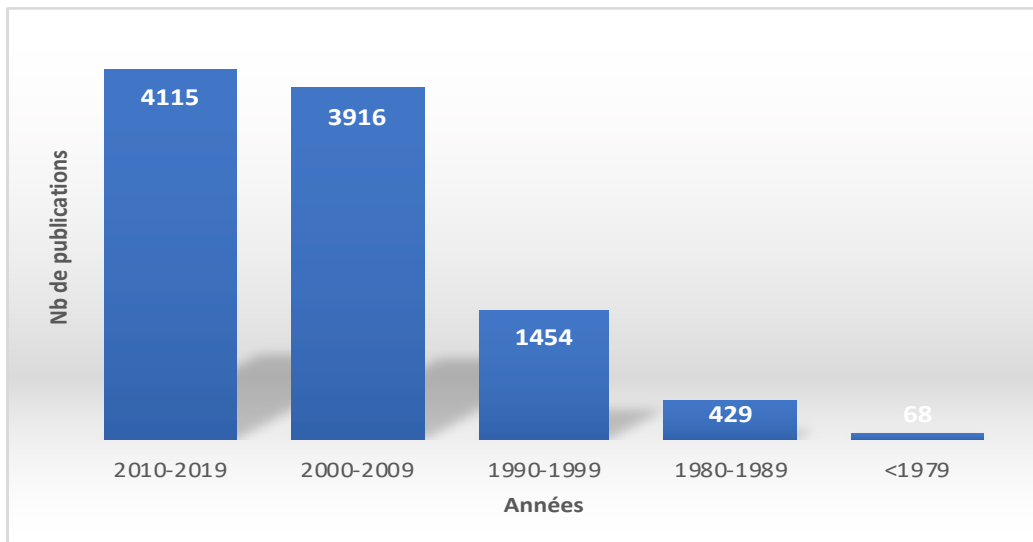


Figure 3 : Nombre de publications listées par PubMed lors d'une recherche du terme "Barrett's Eosophagus" de 1968 à 2019, par décennie

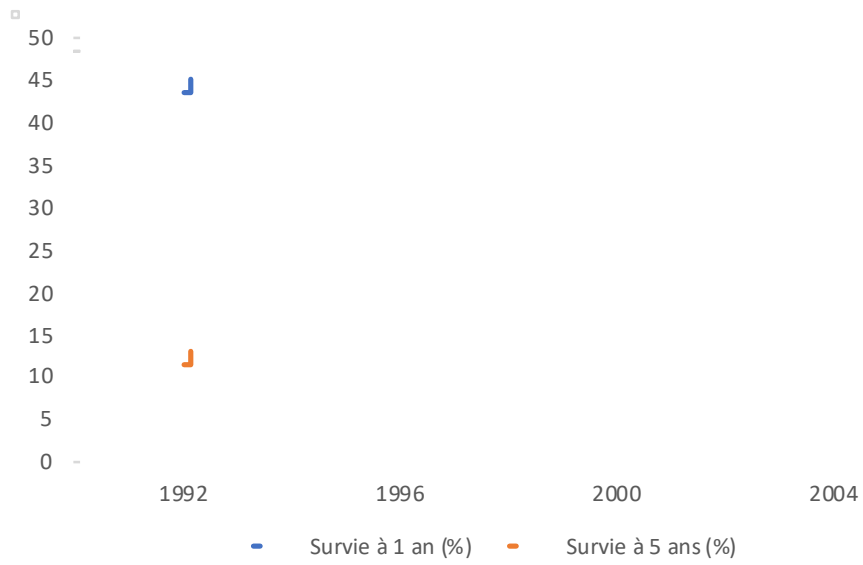


Figure 4 : Survie nette des cancers oesophagiens normalisée sur l'âge (en %) à 1 an et 5 ans en France entre 1992 et 2004

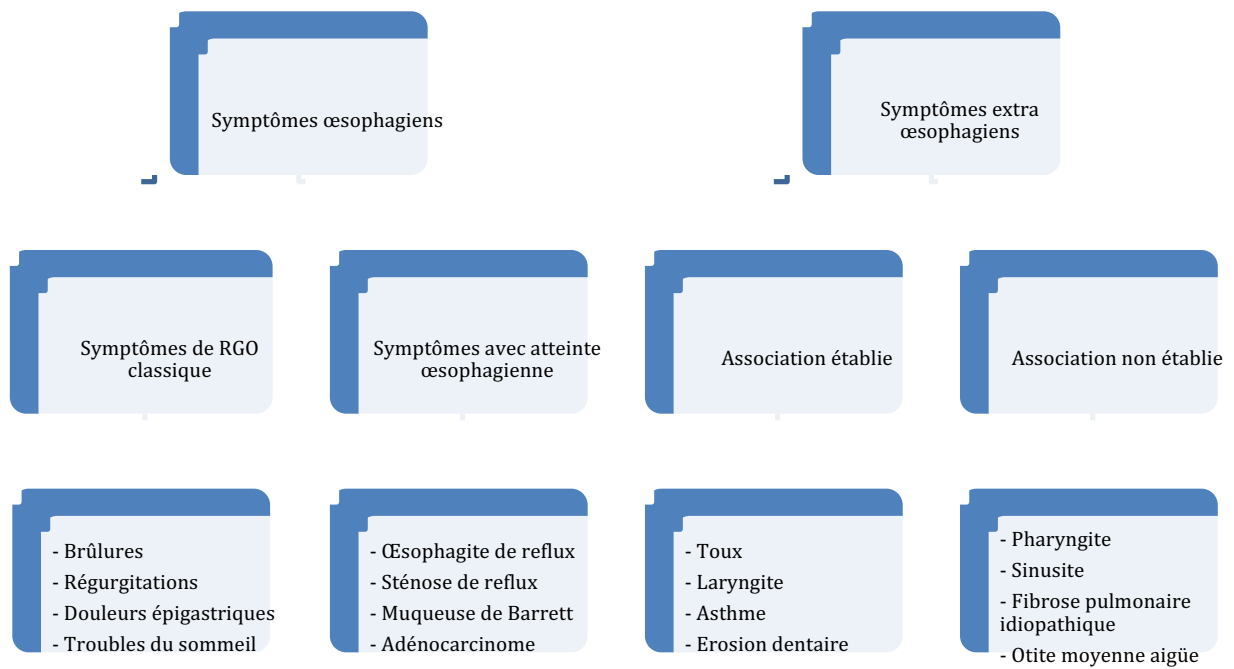


Figure 5 : Définition du RGO selon la définition de Montréal

Figure 6 : Représentation histologique de la 8<sup>ème</sup> classification TNM. Extrait de Rice. TW Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer . J Thorac Oncol. 2017

<b>T categorie</b>	<b>Critères</b>
TX	Evaluation tumorale non possible
T0	Aucune preuve de tumeur primitive
Tis	Dysplasie de haut grade, définie comme des cellules malignes confinées par la membrane basale
T1	La tumeur envahit la lamina propria, la musculuse ou la sous-muqueuse
T1a*	La tumeur envahit la lamina propria ou la musculuse
T1b*	La tumeur envahit la sous-muqueuse
T2	La tumeur envahit la muscularis propria
T3	La tumeur envahit l'adventice
T4	La tumeur envahit les structures adjacentes
T4a*	La tumeur envahit la plèvre, le péricarde, la veine azygos, le diaphragme ou le péritoine
T4b*	La tumeur envahit d'autres structures adjacentes, telles que l'aorte, le corps vertébral ou la trachée
<b>N categorie</b>	
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase régionale des ganglions lymphatiques
N1	Métastases dans 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastases dans 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Métastases dans 7 ganglions lymphatiques régionaux ou plus
<b>M categorie</b>	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance

Tableau 1 : Score cTNM pour l'adénocarcinome de l'œsophage selon la 8ème édition de la AJCC/UICC

<b>pStade</b>	<b>pT</b>	<b>pN</b>	<b>pM</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IC	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
IIIB	T4a	N0-1	M0
	T3	N1	M0
	T2-3	N2	M0
IVA	T4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
	T1-4	N0-3	M1

Tableau 2 : Stade pTMN selon selon la  
8ème édition de la AJCC/UICC

Figure 7: Survie en fonction du stade tumoral à 1 et 5 ans.

Extrait de Coleman HG. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018

	Tous (n=152)	Pas de FA	FA (n=57)	p	Pas de CCR	CCR (n=104)	p
<b>Age, années</b>	61,6 ± 9,7	61,8 ± 9,3	61,4 ± 9,7	0,89	60,2 ± 8,0	62,3 ± 10,0	0,11
<b>Sexe</b>				0,74			0,58
Homme	126 (82,9)	78 (82,1)	48 (84,2)		41 (85,4)	85 (81,7)	
Femme	26 (17,1)	17 (17,9)	9 (15,8)		7 (14,6)	19 (18,3)	
<b>IMC</b>	25,8 ± 4,3	26,2 ± 4,5	25,2 ± 4,0	0,33	25,3 ± 3,8	26,1 ± 4,6	0,32
<b>Perte de poids, les 6 derniers mois</b>				0,57			0,92
> de 10 kg	64 (62,0)	39 (60,0)	23 (65,7)		19 (61,3)	43 (62,3)	
< de 10 kg	38 (38,0)	26 (40,0)	12 (34,3)		12 (38,7)	26 (37,7)	
<b>Score ASA</b>				0,86			0,07
1	27 (17,8)	17 (17,9)	10 (17,5)		13 (27,1)	14 (13,5)	
2	116 (76,3)	73 (76,8)	43 (75,4)		32 (66,7)	84 (80,8)	
3	8 (5,3)	4 (4,2)	4 (7,0)		2 (4,2)	6 (5,8)	
<b>Tabac &lt; 1 an pré-opératoire</b>				0,74			0,84
Oui	54 (37,4)	32 (36,4)	20 (39,2)		17 (38,6)	35 (36,8)	
Non	87 (62,6)	56 (63,6)	31 (60,8)		27 (61,4)	60 (63,2)	
<b>Alcool &gt; 2 verres/semaines avant l'admission</b>				0,91			0,21
Oui	35 (25,6)	22 (25,9)	13 (25,0)		8 (18,6)	27 (28,7)	
Non	102 (74,5)	63 (74,1)	39 (75,0)		35 (81,4)	67 (71,3)	
<b>Comorbidités</b>							
BPCO	17 (11,3)	8 (8,4)	9 (16,1)	0,15	3 (6,3)	14 (13,6)	0,18
Dyspnée NYHA > II	7 (4,6)	5 (5,3)	2 (3,5)	0,71	1 (2,1)	6 (5,8)	0,43
Asthme	4 (2,6)	2 (2,1)	2 (3,5)	0,63	0 (0,0)	4 (3,9)	0,31
Maladie coronarienne	7 (4,6)	4 (4,2)	3 (5,3)	1,00	1 (2,1)	6 (5,8)	0,43
HTA	62 (40,8)	42 (44,2)	20 (35,1)	0,27	14 (29,2)	48 (46,2)	0,048*
Arythmie	14 (9,2)	7 (7,4)	7 (12,3)	0,31	1 (2,1)	13 (12,5)	0,07
DNID	13 (8,6)	10 (10,5)	3 (5,3)	0,37	2 (4,2)	11 (10,6)	0,23
Arthériopathie périphérique	10 (6,6)	3 (3,2)	7 (12,3)	0,04 *	1 (2,1)	9 (8,7)	0,17
Cirrhose	4 (2,6)	1 (1,1)	3 (5,3)	0,15	1 (2,1)	3 (2,9)	1,00
Evènements thrombo-embolique	15 (9,9)	8 (8,4)	7 (12,3)	0,44	3 (6,3)	12 (11,5)	0,39
Trouble endocrinien	9 (5,9)	6 (6,3)	3 (5,3)	1,00	4 (8,3)	5 (4,8)	0,46
ATCD de chirurgie abdominale ou thoracique	47 (30,9)	21 (22,1)	26 (45,6)	0,01*	10 (20,8)	37 (35,6)	0,07
<b>Nombre de comorbidités (une par organe)</b>				0,68			0,18
0	25 (16,5)	17 (17,9)	8 (14,0)		13 (27,1)	12 (11,5)	
1	48 (31,6)	31 (32,6)	17 (29,8)		15 (31,3)	33 (31,7)	
2	56 (36,8)	34 (35,8)	22 (38,6)		15 (31,3)	41 (39,4)	
3	18 (11,8)	11 (11,6)	7 (12,3)		5 (10,4)	13 (12,5)	
4	4 (2,6)	1 (1,1)	3 (5,3)		0 (0,0)	4 (3,9)	
5	1 (0,7)	1 (1,1)	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (1,0)	

Tableau 3 : Données médico-démographiques de tous les patients, de ceux ayant eu une FA ou pas et des patients ayant eu une CCR ou pas.

Données exprimées en moyenne ± écart type, ou en nombre (%)

\* différence significative p <0,05 entre FA vs. pas de FA ou entre CCR vs. pas de CCR



	Tous (n=152)	Pas de FA	FA (n=57)	p	Pas de CCR	CCR (n=104)	p
<b>Technique chirurgicale et péri-opératoire</b>							
Transthoracique laparotomie	30 (20,1)	19 (20,2)	11 (20,0)	0,98	10 (21,3)	20 (19,6)	0,81
Transthoracique mini-invasive	8 (5,4)	6 (6,4)	2 (3,6)	0,71	2 (4,3)	6 (5,9)	1,00
Transthoracique hybride	93 (62,4)	63 (67,0)	30 (54,6)	0,13	33 (70,2)	60 (58,8)	0,18
Transhiatal mini-invasive	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,8)	0,37	0 (0,0)	1 (1,0)	1,00
Akiyama	8 (5,3)	2 (2,1)	6 (10,7)	0,052	1 (2,1)	7 (6,8)	0,43
Mc Keown	7 (4,7)	2 (2,1)	5 (9,1)	0,10	1 (2,1)	6 (5,9)	0,43
Conversion	13 (8,8)	5 (5,3)	8 (15,1)	0,07	2 (4,3)	11 (11,0)	0,23
Péridurale thoracique	150 (98,7)	94 (99,0)	56 (98,3)	1,00	47 (97,9)	103 (99)	0,53
Temps opératoire total, heures:minutes	6:20 ± 1:25	6:27 ± 1:19	6:09 ± 1:33	0,13	6:20 ± 1:16	6:20 ± 1:28	0,76
Transfusion per-opératoire	15 (10,3)	6 (6,6)	9 (16,4)	0,06	3 (6,5)	12 (12,0)	0,39
<b>Localisation de l'anastomose</b>							
Intrathoracique	119 (90,8)	80 (95,2)	39 (83,0)	0,03*	43 (97,7)	76 (87,4)	0,50
Cervicale	12 (9,2)	4 (4,8)	8 (17,0)	0,01*	1 (2,3)	11 (12,6)	0,06
<b>Localisation tumorale</b>							
Proximal	4 (2,6)	2 (2,1)	2 (3,5)	0,63	0 (0,0)	4 (3,9)	0,31
Moyen	14 (9,2)	6 (6,3)	8 (14,0)	0,11	3 (6,3)	11 (10,6)	0,55
Distal	69 (45,4)	43 (45,3)	26 (45,6)	0,97	22 (45,8)	47 (45,2)	0,94
Jonction	17 (11,2)	13 (13,7)	4 (7,0)	0,21	5 (10,4)	12 (11,5)	0,80
Cardia	49 (32,2)	32 (33,7)	17 (29,8)	0,62	17 (35,4)	32 (30,8)	0,57
<b>Histologie</b>							
Adenocarcinome	115 (75,7)	76 (80,0)	39 (68,4)	0,11	39 (81,3)	76 (73,1)	0,28
Carcinome épidermoïde	35 (23,0)	18 (19,0)	17 (29,8)	0,12	0 (0,0)	26 (25,0)	0,40
Autre	2 (1,3)	1 (1,1)	1 (1,8)	1,00	0 (0,0)	2 (1,9)	1,00
pT0	11 (7,8)	8 (8,70)	3 (6,0)	0,75	3 (6,4)	8 (8,4)	1,00
pT1	35 (24,7)	22 (23,9)	13 (26,0)	0,78	12 (25,5)	23 (24,2)	0,86
pT2	14 (9,9)	9 (9,8)	5 (10,0)	1,00	6 (12,8)	8 (8,4)	0,55
pT3	71 (50,0)	44 (47,8)	27 (54,0)	0,48	20 (42,6)	51 (53,7)	0,21
pT4	10 (7,0)	8 (8,7)	2 (4,0)	0,49	5 (10,6)	5 (5,3)	0,30
pN0	13 (9,2)	10 (11,0)	3 (6,0)	0,38	4 (8,7)	9 (9,5)	1,00
pN1	40 (28,6)	24 (26,4)	16 (32,7)	0,43	9 (19,6)	31 (33,0)	0,10
pN2	27 (19,3)	19 (20,9)	8 (16,3)	0,52	13 (28,3)	14 (14,9)	0,06
pN3	13 (9,3)	10 (11,0)	3 (6,1)	0,54	5 (10,9)	8 (8,5)	0,76
pM1	4 (2,8)	3 (3,3)	1 (2,0)	1,00	1 (2,2)	3 (3,2)	1,00
<b>Thérapies néoadjuvantes</b>							
Chimio-radiothérapie	25 (16,5)	11 (11,6)	14 (24,6)	0,04*	4 (8,3)	21 (20,2)	0,07
Chimiothérapie	88(57,9)	57 (60,0)	31 (54,4)	0,50	28 (58,3)	60 (57,7)	0,94
Aucune	35 (23,0)	25 (26,3)	10 (17,5)	0,21	16 (33,3)	19 (18,3)	0,04*

Tableau 4 : Données péri-opératoire, histologique, et sur les thérapeutiques néo-adjuvantes de tous les patients, de ceux ayant eu une FA ou pas et des patients ayant eu une CCR ou pas.

Données exprimées en moyenne ± écart type, ou en nombre (%)

\* différence significative  $p < 0,05$  entre FA vs. pas de FA ou entre CCR vs. pas de CCR

	Tous (n=152)	Pas d'FA (n=57)	FA (n=57)	p	Pas de CCR	CCR (n=104)	p
<b>Biologie sanguine pré-opératoire</b>							
Hématocrite	37,0 ± 6,0	37,7 ± 4,9	35,4 ± 7,7	0,11	37,6 ± 4,8	36,7 ± 6,5	0,42
Hémoglobine	12,5 ± 2,0	12,7 ± 1,7	12,1 ± 2,6	0,12	12,7 ± 1,6	12,4 ± 2,2	0,37
Albumine	34,2 ± 7,5	33,5 ± 6,6	35,7 ± 8,8	0,23	34,9 ± 6,9	33,9 ± 7,8	0,40
Urée	6,6 ± 2,2	6,3 ± 2,3	7,0 ± 1,8	0,08	6,4 ± 2,3	6,6 ± 2,1	0,30
Créatinine	75,1 ± 20,4	73,0 ± 20,6	79,7 ± 19,4	0,03*	73,9 ± 22,1	75,7 ± 19,7	0,35
Bilirubine	9,1 ± 5,0	9,6 ± 5,6	8,2 ± 3,8	0,27	9,5 ± 5,1	8,9 ± 5,0	0,56
Plaquettes	219,1 ± 70,6	213,6 ± 57,4	231,2 ± 93,1	0,43	212,3 ± 61,7	222,5 ± 74,8	0,45
INR	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,59	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,95
TP	87,5 ± 17,9	88,1 ± 19,2	86,2 ± 14,9	0,75	89,6 ± 21,8	86,4 ± 15,7	0,45
Sodium	139,7 ± 2,4	139,7 ± 2,6	139,8 ± 1,9	0,86	139,4 ± 2,4	139,9 ± 2,4	0,54
<b>Outcomes</b>							
Durée de séjour en USC/Réanimation, jours	11 [7; 19]	8 [6; 11]	22 [13; 33]	<0,001*	8 [6; 10]	14 [9; 29]	<0,001*
Durée de séjour hospitalier, jours	23 [16; 35]	18 [14; 24]	37 [24; 57]	<0,001*	17 [14; 21]	27 [20; 41]	<0,001*
Ré-admission à l'hôpital dans les 30 jours apr	8 (5,3)	2 (2,1)	6 (10,7)	0,052	0 (0,0)	8 (7,8)	0,06
Nouveau geste post opératoire sous AG	55 (36,2)	8 (8,4)	47 (82,5)	<0,001*	2 (4,2)	53 (51,0)	<0,001*
<b>Mortalité</b>							
J7	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,8)	0,38	0 (0,0)	1 (1,0)	1,00
J28	5 (3,3)	0 (0,0)	5 (8,8)	0,01*	0 (0,0)	5 (4,8)	0,18
J90	9 (6,0)	1 (1,1)	8 (14,3)	0,01*	1 (2,1)	8 (7,8)	0,27

Tableau 5 : données biologiques pré-opératoire et des outcomes de tous les patients, de ceux ayant eu une FA ou pas et des patients ayant eu une CCR ou pas.

Données exprimées en moyenne ± écart type, ou en nombre (%), ou en médiane [IQR], l'hématocrite et le TP sont en %, l'hémoglobine et l'albumine en g/L, l'urée et le sodium en mmol/L, la bilirubine et la créatinine en µmol/L et les plaquettes en G/L.

\* différence significative p <0,05 entre FA vs. pas de FA ou entre CCR vs. pas de CCR

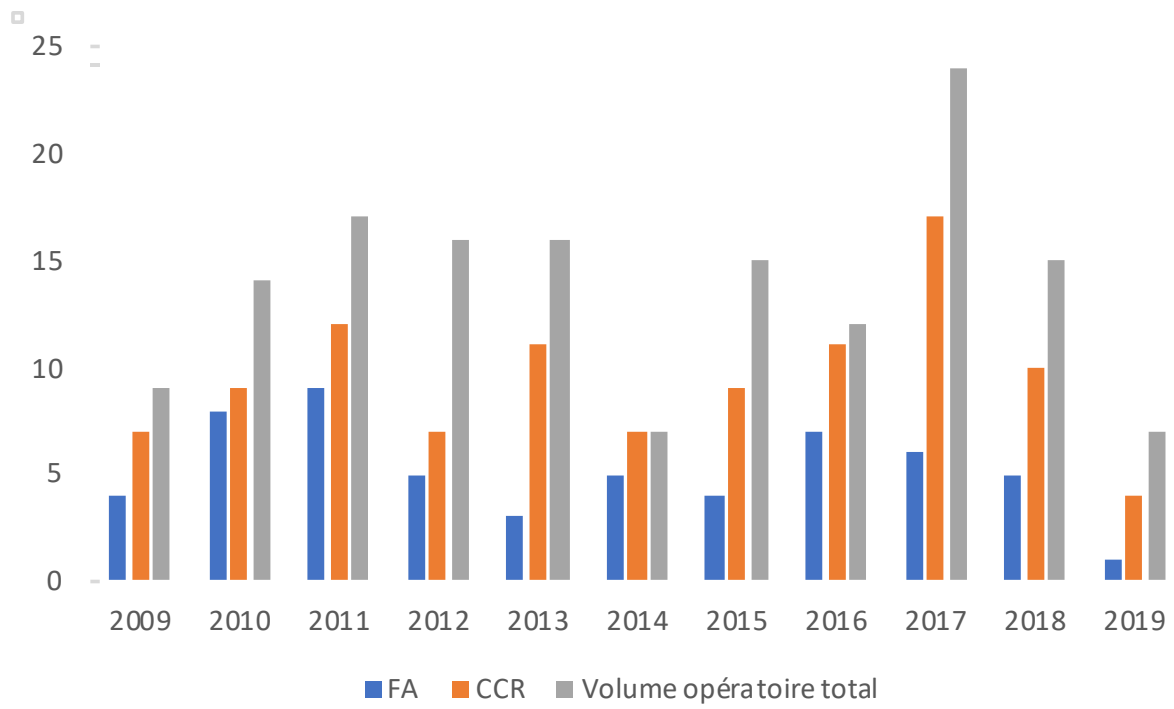


Figure 8 : Évolution du nombre de FA, de CCR et du volume opératoire par année

	Tous (n= 152)	Pas de FA (n=95)	FA (n=57)	p	n (%) avant diagnostic FA
<b>Pneumopathie (n=62)</b>	62 (40,8)	25 (26,3)	37 (64,9)	<0,001	24 (64,8)
<b>SDRA (n=9)</b>	9 (5,9)	3 (3,2)	6 (10,5)	0,08	3 (50,0)
<b>Detresse respiratoire (n=38)</b>	38 (25)	7 (7,4)	31 (54,5)	<0,001	14 (46,7)
<b>Epenchement pleural (n=54)</b>	54 (35,3)	18 (18,9)	36 (63,2)	<0,001	14 (41,2)
<b>ACFA (n=43)</b>	43 (28,3)	17 (17,9)	26 (45,6)	<0,001	15 (57,7)
<b>Choc cardiogénique (n=5)</b>	5 (3,3)	0 (0,0)	5 (8,8)	0,01	0 (0,0)
<b>Chylothorax (n=17)</b>	17 (11,2)	11 (11,6)	6 (10,5)	0,84	5 (83,3)
<b>Delirium (n=34)</b>	34 (22,4)	14 (14,7)	20 (30,1)	0,004	14 (73,7)

Tableau 6 : Différentes complications post opératoire pour tous les patients, pour ceux ayant développé une FA ou pas. Ainsi que le nombre (et le %) de chaque complication survenant avant le diagnostic de FA.

Données exprimées en nombre (%)

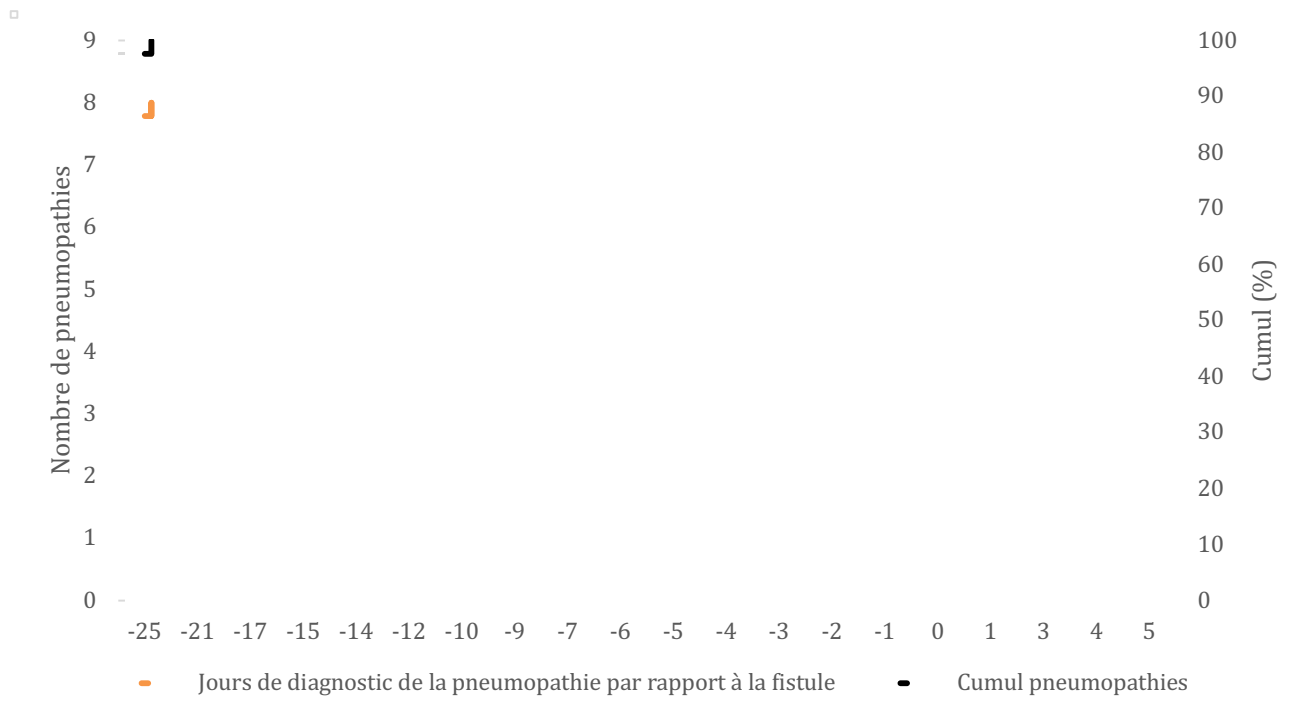


Figure 9 : Nombres de diagnostic de pneumopathies par jour et cumul en fonction du jour du diagnostic de FA

<b>CRP</b>	<b>Tous</b>	<b>Pas de FA</b>	<b>FA</b>	<b>p</b>	<b>Pas de CCR</b>	<b>CCR</b>	<b>p</b>
<b>J0</b>	13 [6; 68]	12 [6; 58]	32 [8; 85]	0,09	11 [5; 61]	14 [8; 79]	0,13
<b>J2</b>	157 [122; 197]	146 [111; 177]	178 [151; 244]	0,002	129 [101; 154]	171 [135; 238]	<0,001
<b>J4</b>	155 [104; 221]	125 [92; 172]	204 [168; 277]	<0,001	106 [75; 146]	180 [122; 262]	<0,001
<b>J6</b>	149 [98; 211]	125 [84; 159]	219 [167; 261]	<0,001	98 [62; 131]	174 [125; 239]	<0,001
<b>J8</b>	141 [83; 209]	101 [59; 141]	207 [158; 261]	<0,001	81 [56; 125]	169 [116; 232]	<0,001
<b>J10</b>	134 [73; 178]	88 [57; 135]	169 [129; 222]	<0,001	88 [70; 99]	160 [85; 196]	0,005
<b>Amylase</b>	<b>Tous</b>	<b>Pas de FA</b>	<b>FA</b>	<b>p</b>	<b>Pas de CCR</b>	<b>CCR</b>	<b>p</b>
<b>J2</b>	35 [21; 50]	33 [20; 40]	51 [33; 131]	0,12	39 [20; 50]	33 [21; 51]	0,96
<b>J4</b>	21 [17; 39]	24 [15; 39]	26 [19; 41]	0,48	33 [15; 39]	25 [17; 41]	0,94
<b>J6</b>	24 [18; 44]	25 [16; 27]	25 [23; 56]	0,43	23 [13; 35]	24 [18; 44]	0,60
<b>J8</b>	48 [22; 123]	16 [16; 16]	68 [28; 177]	0,18	-	48 [22; 125]	-
<b>GB</b>	<b>Tous</b>	<b>Pas de FA</b>	<b>FA</b>	<b>p</b>	<b>Pas de CCR</b>	<b>CCR</b>	<b>p</b>
<b>J0</b>	10,9 [8,2; 13,1]	11,2 [8,1; 13,1]	10,1 [7,8; 14,1]	0,29	10,3 [89,0; 12,1]	100,9 [8,2; 13,7]	0,67
<b>J2</b>	10,4 [8,8; 13,0]	10,5 [9,4; 13,0]	10,0 [7,6; 13,0]	0,11	10,3 [9,2; 12,1]	10,4 [8,5; 13,1]	0,73
<b>J4</b>	9,0 [7,3; 11,2]	8,7 [7,4; 10,6]	10,2 [7,2; 13,6]	0,14	8,4 [7,0; 9,8]	9,6 [7,6; 11,7]	0,01
<b>J6</b>	9,8 [8,2; 12,5]	9,3 [7,8; 10,9]	12,0 [9,4; 15,1]	<0,001	8,8 [7,3; 9,9]	10,6 [8,9; 13,4]	0,001
<b>J8</b>	11,9 [9,2; 15,2]	10,1 [7,5; 11,9]	14,5 [12,4; 17,2]	<0,001	10,1 [7,6; 11,7]	13,1 [9,8; 16,3]	0,001
<b>J10</b>	14,2 [10,5; 17,0]	10,8 [9,6; 14,4]	15,0 [12,3; 17,4]	0,002	10,5 [9,2; 14,1]	14,3 [11,0; 17,0]	0,06
<b>Albumine</b>	<b>Tous</b>	<b>Pas de FA</b>	<b>FA</b>	<b>p</b>	<b>Pas de CCR</b>	<b>CCR</b>	<b>p</b>
<b>J0</b>	29 [26; 31]	29 [27; 32]	29 [27; 32]	0,70	30 [26; 33]	29 [27; 32]	0,67
<b>J2</b>	23 [20; 25]	23 [21; 25]	23 [20; 25]	0,60	23 [22; 25]	22 [20; 24]	0,12
<b>J4</b>	22 [20; 24]	22 [20; 24]	22 [19; 25]	0,88	23 [21; 24]	22 [19; 24]	0,07
<b>J6</b>	22 [21; 24]	22 [20; 24]	20 [19; 23]	0,03	23 [21; 25]	21 [20; 24]	0,006
<b>J8</b>	22 [20; 25]	23 [21; 26]	21 [19; 23]	0,001	24 [21; 26]	22 [20; 24]	0,005
<b>J10</b>	23 [21; 25]	24 [22; 27]	23 [20; 24]	0,06	25 [23; 28]	23 [21; 25]	0,08

Tableau 6 : Évolution de la CRP (A) dans le sang (en mg/L), de l'amylase (en mmol/L) dans le drain (B), du taux des globules blancs (en G/L) sanguin(C) et de l'albuminémie (en g/L) (D) à J0, J2, J4, J6, J8 et J10 post opératoire, pour tous les patients, ceux ayant eu une FA ou pas et des pour patients ayant eu une CCR ou pas.

Données exprimées en médiane [IQR]

Figure 10 : Évolution de la CRP à J0, J2,J4, J6., J8 et J10 pour les patients ayant une FA (en rouge) et ceux qui ne se complique pas de fistule (en bleu)

Les boites représentent la médiane avec les intervalles interquartile.

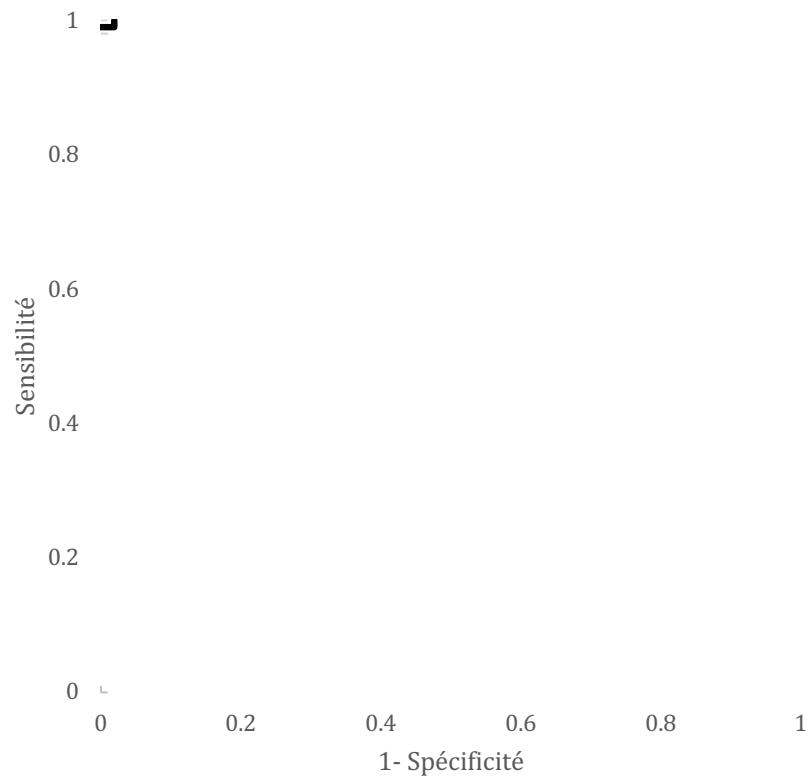


Figure 11A : Courbe ROC de l'amylase maximale (AUC = 0,72; IC 95% [0,47; 0,96])

Figure 11B : Courbe ROC de la CRP à J4 (en vert), des GB à J4 (en rouge) et de l'albumine (en bleue)

AUC de la CRP à J4 = 0,78; IC 95% [0,69; 0,87]



Jour post-opératoire	Machen, 1996	Berkelmans, 2015	Perry, 2015	Baker, 2016	Miller, 2016	Jiang, 2018	Yu, 2019	Gao, 2019
1		350 (21/96)						
2		200 (26/96)						
3		160 (36/94)					544 (84/67)	
4			23 (95/48) et 234 (50/98)			31 (83/58) et 125(95/83)		85 (75/84)
5								65 (92/81)
6								55 (100/87)
Peu importe	600 (80/67)			800 (38/99)	200 (100/100)			

Tableau 7 : Valeurs en U/L (et sensibilité/spécificité en %) d'amylase salivaire dans les drains thoraciques en fonction des différentes études et des jours post opératoire du dosage.

## **Bibliographie**

1. Armstrong RA, Carrera GM, Blalock JB. Adenocarcinoma of the middle third of the esophagus arising from ectopic gastric mucosa. *J Thorac Surg.* 1959 Mar;37(3):398–403.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
3. Gupta B, Kumar N. Worldwide incidence, mortality and time trends for cancer of the oesophagus: *Eur J Cancer Prev.* 2017 Mar;26(2):107–18.
4. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 2014 Apr;62(2):95–108.
5. Enzinger PC. Esophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2003;12.
6. Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, et al. Gastroesophageal reflux disease, use of H2 receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control CCC.* 2000 Mar;11(3):231–8.
7. Eröss B, Farkas N, Vincze Á, Tinusz B, Szapáry L, Garami A, et al. *Helicobacter pylori* infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter.* 2018 Aug;23(4):e12504.
8. Vaezi MF, Vicari JJ, Rice TW. CagA-Positive Strains of *Helicobacter pylori* May Protect Against Barrett's Esophagus. 2000;95(9):6.
9. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, et al. The Association Between Barrett's Esophagus and *Helicobacter pylori* Infection: A Meta-Analysis: Association Between Barrett's Esophagus and *Helicobacter pylori* Infection.

*Helicobacter*. 2012 Jun;17(3):163–75.

10. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):607–15.
11. Blot WJ. Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and nGastric Cardia. *JAMA J Am Med Assoc*. 1991 Mar 13;265(10):1287.
12. Tan A, Macrae F. Management of cancer risk in Barrett's esophagus: Cancer in Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;26(10):1485–92.
13. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGHM, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006 Nov;131(5):1392–9.
14. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau J-M, Esteban J-M, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017 Jan 25;49(02):191–8.
15. Modiano N, Gerson LB. Barrett's esophagus: Incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Dec;3(6):1035–145.
16. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2008 Mar;67(3):394–8.
17. Chang C-L, Lao-Sirieix P, Save V, De La Cueva Mendez G, Laskey R, Fitzgerald RC. Retinoic acid-induced glandular differentiation of the oesophagus. *Gut*. 2007 Jul;56(7):906–17.
18. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014 Jun;63(6):871–80.

19. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999 Mar 18;340(11):825–31.
20. Sharma VK. Role of endoscopy in GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):39–46.
21. Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol*. 2008 Aug;103(8):2111–22.
22. Petrick JL, Kelly SP, Liao LM, Freedman ND, Graubard BI, Cook MB. Body weight trajectories and risk of oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: a pooled analysis of NIH-AARP and PLCO Studies. *Br J Cancer*. 2017 Mar 28;116(7):951–9.
23. Coleman HG, Xie S-H, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):390–405.
24. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;8(6):340–7.
25. Lindkvist B, Johansen D, Stocks T, Concin H, Bjørge T, Almquist M, et al. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580,000 subjects within the Me-Can project. *BMC Cancer*. 2014 Feb 18;14:103.
26. Kendall BJ, Rubenstein JH, Cook MB, Vaughan TL, Anderson LA, Murray LJ, et al. Inverse Association Between Gluteofemoral Obesity and Risk of Barrett’s Esophagus in a Pooled Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016;14(10):1412-1419.e3.
27. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Sep

8;102(17):1344–53.

28. Kaz AM, Wong C-J, Varadan V, Willis JE, Chak A, Grady WM. Global DNA methylation patterns in Barrett's esophagus, dysplastic Barrett's, and esophageal adenocarcinoma are associated with BMI, gender, and tobacco use. *Clin Epigenetics*. 2016;8:111.
29. Wang Q-L, Xie S-H, Li W-T, Lagergren J. Smoking Cessation and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2017 01;109(12).
30. Dai Q, Cantwell MM, Murray LJ, Zheng W, Anderson LA, Coleman HG, et al. Dietary magnesium, calcium:magnesium ratio and risk of reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: a population-based case-control study. *Br J Nutr*. 2016 Jan 28;115(2):342–50.
31. Moore SC, Lee I-M, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med*. 2016 01;176(6):816–25.
32. Lagergren J, Mattsson F. No further increase in the incidence of esophageal adenocarcinoma in Sweden. *Int J Cancer*. 2011 Jul 15;129(2):513–6.
33. Kong CY, Kroep S, Curtius K, Hazelton WD, Jeon J, Meza R, et al. Exploring the recent trend in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality using comparative simulation modeling. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014 Jun;23(6):997–1006.
34. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from

EUROCORE-5. *Eur J Cancer*. 2015 Oct;51(15):2144–57.

35. Launoy G, Bossard N, Castro C, Manfredi S. Trends in net survival from esophageal cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J Cancer Prev*. 2017 Jan;26:S24–31.

36. di Pietro M, Canto MI, Fitzgerald RC. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):421–36.

37. Shaheen NJ. Upper Endoscopy for Gastroesophageal Reflux Disease: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012 Dec 4;157(11):808.

38. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E, et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2014 Jun;28(6):1753–73.

39. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900–20; quiz 1943.

40. Dong J, Buas MF, Gharahkhani P, Kendall BJ, Onstad L, Zhao S, et al. Determining Risk of Barrett’s Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Based on Epidemiologic Factors and Genetic Variants. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1273-1281.e3.

41. Benaglia T, Sharples LD, Fitzgerald RC, Lyratzopoulos G. Health Benefits and Cost Effectiveness of Endoscopic and Nonendoscopic Cytosponge Screening for Barrett’s Esophagus. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):62-73.e6.

42. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of Gastroenterology.

ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jan;111(1):30–50; quiz 51.

43. Sturm MB, Wang TD. Emerging optical methods for surveillance of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2015 Nov;64(11):1816–23.

44. Mallick R, Patnaik SK, Wani S, Bansal A. A Systematic Review of Esophageal MicroRNA Markers for Diagnosis and Monitoring of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci*. 2016 Apr;61(4):1039–50.

45. Lao-Sirieix P, Boussioutas A, Kadri SR, O'Donovan M, DeBiram I, Das M, et al. Non-endoscopic screening biomarkers for Barrett's oesophagus: from microarray analysis to the clinic. *Gut*. 2009 Nov;58(11):1451–9.

46. Kadri SR, Lao-Sirieix P, O'Donovan M, DeBiram I, Das M, Blazeby JM, et al. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ*. 2010 Sep 10;341:c4372.

47. Kumar S, Huang J, Abbassi-Ghadi N, Mackenzie HA, Veselkov KA, Hoare JM, et al. Mass Spectrometric Analysis of Exhaled Breath for the Identification of Volatile Organic Compound Biomarkers in Esophageal and Gastric Adenocarcinoma: *Ann Surg*. 2015 Dec;262(6):981–90.

48. Bhardwaj A, Hollenbeak CS, Pooran N, Mathew A. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jun;104(6):1533–9.

49. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017 Mar;6(2):119–30.

50. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol.* 2017 Jan;12(1):36–42.
51. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut.* 2001 Oct;49(4):534–9.
52. Yang D, Coman RM, Kahaleh M, Waxman I, Wang AY, Sethi A, et al. Endoscopic submucosal dissection for Barrett’s early neoplasia: a multicenter study in the United States. *Gastrointest Endosc.* 2017 Oct;86(4):600–7.
53. Bollschweiler E, Baldus SE, Schröder W, Prenzel K, Gutschow C, Schneider PM, et al. High rate of lymph-node metastasis in submucosal esophageal squamous-cell carcinomas and adenocarcinomas. *Endoscopy.* 2006 Feb;38(2):149–56.
54. Dumonceau J-M, Deprez P, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated January 2017. *Endoscopy.* 2017 Jul;49(07):695–714.
55. van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008 Feb 12;98(3):547–57.
56. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, Meehan MA, Keenan RJ, Townsend DW, et al. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg.* 1999 Oct;68(4):1133–6; discussion 1136-1137.
57. Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH, Hofstetter WL, Kelsen DP, Apperson-Hansen



C, et al. Recommendations for clinical staging (cTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2016 Nov;29(8):913–9.

58. Guo H-M, Zhang X-Q, Chen M, Huang S-L, Zou X-P. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5540–7.

59. Sun F, Yuan P, Chen T, Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2014 May 7;9:78.

60. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg*. 2000 Sep;232(3):353–61.

61. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):296–305.

62. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl\_5):v50–7.

63. Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, et al. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jul;106(7).

64. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):681–92.

65. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1090–8.
66. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-Term Results of a Randomized Trial of Surgery With or Without Preoperative Chemotherapy in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):5062–7.
67. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019 11;393(10184):1948–57.
68. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v38–49.
69. 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.
70. Filip B, Hutanu I, Radu I, Anitei MG, Scripcariu V, -. Assessment of different prognostic scores for early postoperative outcomes after esophagectomy. *Chir Buchar Rom* 1990. 2014 Aug;109(4):480–5.
71. Robert J Ginsberg. Cancer Treatment in the Elderly. *J Am Coll Surg*. 1998 Oct;187(4):427–8.

72. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing. 2013;
73. Ferguson MK, Martin TR, Reeder LB, Olak J. Mortality after Esophagectomy: Risk Factor Analysis. *World J Surg.* 1997 Jul;21(6):599–604.
74. Schröder W, Bollschweiler E, Kossow C, Hölscher AH. Preoperative risk analysis—a reliable predictor of postoperative outcome after transthoracic esophagectomy? *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Sep;391(5):455–60.
75. Ellis FH, Williamson WA, Heatley GJ. Cancer of the esophagus and cardia: does age influence treatment selection and surgical outcomes? *J Am Coll Surg.* 1998 Oct;187(4):345–51.
76. Bonavina L, Incarbone R, Saino G, Clesi P, Peracchia A. Clinical outcome and survival after esophagectomy for carcinoma in elderly patients. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* 2003;16(2):90–3.
77. Paulus E, Ripat C, Koshenkov V, Prescott AT, Sethi K, Stuart H, et al. Esophagectomy for cancer in octogenarians: should we do it? *Langenbecks Arch Surg.* 2017 May;402(3):539–45.
78. Bartels H, Stein HJ, Siewert JR. Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg.* 1998 Jun;85(6):840–4.
79. Mariette C, Taillier G, Van Seuning I, Triboulet J-P. Factors Affecting Postoperative Course and Survival After En Bloc Resection for Esophageal Carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2004 Oct;78(4):1177–83.
80. McCulloch P. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2003 Nov 22;327(7425):1192–

7.

81. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.

82. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg*. 1991 Mar;78(3):355–60.

83. Prise en charge du coronarien opéré en chirurgie non cardiaque. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2011 Jul;30(7–8):e5–29.

84. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999 Sep 7;100(10):1043–9.

85. Nagamatsu Y, Shima I, Yamana H, Fujita H, Shirouzu K, Ishitake T. Preoperative evaluation of cardiopulmonary reserve with the use of expired gas analysis during exercise testing in patients with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Jun;121(6):1064–8.

86. Steyerberg EW, Neville BA, Koppert LB, Lemmens VEPP, Tilanus HW, Coebergh J-WW, et al. Surgical Mortality in Patients With Esophageal Cancer: Development and Validation of a Simple Risk Score. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4277–84.

87. Guarracino F, Baldassarri R, Priebe HJ. Revised ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. Implications for preoperative clinical evaluation. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Feb;81(2):226–33.

88. Hulscher JBF, van Sandick JW, Devriese PP, van Lanschot JJB, Obertop H. Vocal cord paralysis after subtotal oesophagectomy: Vocal cord paralysis after subtotal oesophagectomy.

Br J Surg. 1999 Dec 1;86(12):1583–7.

89. Kuwano H, Sumiyoshi K, Sonoda K, Kitamura K, Tsutsui S, Toh Y, et al. Relationship between preoperative assessment of organ function and postoperative morbidity in patients with oesophageal cancer. *Eur J Surg Acta Chir.* 1998 Aug;164(8):581–6.

90. Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, King LB, Reed CE. Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2002 Mar;73(3):922–6.

91. Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, Fukuhara S, Furukawa TA. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2015 Oct 5 [cited 2019 Apr 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010356.pub2>

92. Valkenet K, Trappenburg JCA, Ruurda JP, Guinan EM, Reynolds JV, Nafteux P, et al. Multicentre randomized clinical trial of inspiratory muscle training *versus* usual care before surgery for oesophageal cancer: Inspiratory muscle training before surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2018 Apr;105(5):502–11.

93. Chambrier C, Sztark F, Société Francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP), Société française d’anesthésie et réanimation (SFAR). French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on perioperative artificial nutrition for elective surgery in adults. *J Visc Surg.* 2012 Oct;149(5):e325-336.

94. Takeuchi H, Ikeuchi S, Kawaguchi Y, Kitagawa Y, Isobe Y, Kubochi K, et al. Clinical Significance of Perioperative Immunonutrition for Patients with Esophageal Cancer. *World J Surg.* 2007 Oct 17;31(11):2160–7.

95. Healy LA, Ryan AM, Gopinath B, Rowley S, Byrne PJ, Reynolds JV. Impact of obesity

on outcomes in the management of localized adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Nov;134(5):1284–91.

96. Morgan MA, Lewis WG, Hopper AN, Escofet X, Harvard TJ, Brewster AE, et al. Prognostic significance of body mass indices for patients undergoing esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus*. 2007 Feb 1;20(1):29–35.

97. Mariette C. Is there a place for esogastric cancer surgery in cirrhotic patients? *Ann Surg Oncol*. 2008 Mar;15(3):680–2.

98. Fekete F, Belghiti J, Cherqui D, Langonnet F, Gayet B. Results of esophagogastrectomy for carcinoma in cirrhotic patients. A series of 23 consecutive patients. *Ann Surg*. 1987 Jul;206(1):74–8.

99. Dhungel B, Diggs BS, Hunter JG, Sheppard BC, Vetto JT, Dolan JP. Patient and peri-operative predictors of morbidity and mortality after esophagectomy: American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP), 2005-2008. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2010 Oct;14(10):1492–501.

100. Capron B, Frêche HL, Mariette C, Lebuffe G. Anesthésie-réanimation en chirurgie du cancer de l'œsophage. 2018;14.

101. Tekkis PP, McCulloch P, Poloniecki JD, Prytherch DR, Kessar N, Steger AC. Risk-adjusted prediction of operative mortality in oesophagogastric surgery with O-POSSUM. *Br J Surg*. 2004 Mar;91(3):288–95.

102. Ferguson MK, Celauro AD, Prachand V. Prediction of major pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2011 May;91(5):1494–500; discussion 1500-1501.

103. Noble, Noble F, Curtis N, Harris S, Kelly JJ, Bailey IS, et al. Risk Assessment Using a Novel Score to Predict Anastomotic Leak and Major Complications after Oesophageal

Resection. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jun;16(6):1083–95.

104. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg.* 2017;265(3):481–91.

105. Markar SR, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, Rieu MC du, et al. Significance of Microscopically Incomplete Resection Margin After Esophagectomy for Esophageal Cancer: *Ann Surg.* 2016 Apr;263(4):712–8.

106. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006 Aug;7(8):644–51.

107. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, Wijnhoven BPL, Tijssen JGP, Fockens P, et al. Extended Transthoracic Resection Compared with Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Esophagus. *N Engl J Med.* 2002 Nov 21;347(21):1662–9.

108. Meredith KL, Maramara T, Blinn P, Lee D, Huston J, Shridhar R. Comparative Perioperative Outcomes by Esophagectomy Surgical Technique. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2019 Sep 13]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-019-04269-y>

109. Biere SSAY, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2012 May 19;379(9829):1887–92.

110. Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Health-related Quality of Life Following Hybrid Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for

Patients With Esophageal Cancer, Analysis of a Multicenter, Open-label, Randomized Phase III Controlled Trial: The MIRO Trial. *Ann Surg.* 2019 Aug;1.

111. van der Sluis PC, Ruurda JP, van der Horst S, Verhage RJ, Besselink MG, Prins MJ, et al. Robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer, a randomized controlled trial (ROBOT trial). *Trials.* 2012 Dec;13(1):230.

112. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen L-Q, Schipper PH, Kesler KA, et al. Optimum Lymphadenectomy for Esophageal Cancer: *Ann Surg.* 2010 Jan;251(1):46–50.

113. Schandl A, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Lymphadenectomy and health-related quality of life after oesophageal cancer surgery: a nationwide, population-based cohort study. *BMJ Open.* 2016 Aug;6(8):e012624.

114. Anderegg MCJ, Lagarde SM, Jagadeshram VP, Gisbertz SS, Immanuel A, Meijer SL, et al. Prognostic Significance of the Location of Lymph Node Metastases in Patients With Adenocarcinoma of the Distal Esophagus or Gastroesophageal Junction: *Ann Surg.* 2016 Nov;264(5):847–53.

115. Begg CB. Impact of Hospital Volume on Operative Mortality for Major Cancer Surgery. *JAMA.* 1998 Nov 25;280(20):1747.

116. Feltracco P, Bortolato A, Barbieri S, Michieletto E, Serra E, Ruol A, et al. Perioperative benefit and outcome of thoracic epidural in esophageal surgery: a clinical review. *Dis Esophagus* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2019 Apr 24];31(5). Available from: <https://academic.oup.com/dote/article/doi/10.1093/dote/dox135/4683666>

117. Michelet P, D’Journo X-B, Roch A, Papazian L, Ragni J, Thomas P, et al. Perioperative Risk Factors for Anastomotic Leakage After Esophagectomy. *Chest.* 2005 Nov;128(5):3461–



6.

118. Jamel S, Tukanova K, Markar SR. The evolution of fast track protocols after oesophagectomy. *J Thorac Dis.* 2019 Apr;11(S5):S675–84.

119. Ohkura Y, Shindoh J, Ueno M, Iizuka T, Haruta S, Udagawa H. A new postoperative pain management (intravenous acetaminophen: Acelio®) leads to enhanced recovery after esophagectomy: a propensity score-matched analysis. *Surg Today.* 2018 May;48(5):502–9.

120. Fjederholt KT, Okholm C, Svendsen LB, Achiam MP, Kirkegård J, Mortensen FV. Ketorolac and Other NSAIDs Increase the Risk of Anastomotic Leakage After Surgery for GEJ Cancers: a Cohort Study of 557 Patients. *J Gastrointest Surg.* 2018 Apr;22(4):587–94.

121. Chau EHL, Slinger P. Perioperative Fluid Management for Pulmonary Resection Surgery and Esophagectomy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Mar;18(1):36–44.

122. Reuter DA, Goepfert MSG, Goresch T, Schmoeckel M, Kilger E, Goetz AE. Assessing fluid responsiveness during open chest conditions. *Br J Anaesth.* 2005 Mar;94(3):318–23.

123. Piccioni F, Bernasconi F, Tramontano GTA, Langer M. A systematic review of pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness during cardiac and thoracic surgery. *J Clin Monit Comput.* 2017 Aug;31(4):677–84.

124. Kobayashi M, Koh M, Irinoda T, Meguro E, Hayakawa Y, Takagane A. Stroke volume variation as a predictor of intravascular volume depression and possible hypotension during the early postoperative period after esophagectomy. *Ann Surg Oncol.* 2009 May;16(5):1371–7.

125. Oshima K, Kunimoto F, Hinohara H, Hayashi Y, Kanemaru Y, Takeyoshi I, et al. Evaluation of respiratory status in patients after thoracic esophagectomy using PiCCO system. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* 2008 Oct;14(5):283–

8.

126. Glatz T, Kulemann B, Marjanovic G, Bregenzer S, Makowiec F, Hoepfner J. Postoperative fluid overload is a risk factor for adverse surgical outcome in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective study in 335 patients. *BMC Surg.* 2017 Jan 13;17(1):6.
127. Ahn HJ, Kim JA, Lee AR, Yang M, Jung HJ, Heo B. The Risk of Acute Kidney Injury from Fluid Restriction and Hydroxyethyl Starch in Thoracic Surgery: *Anesth Analg.* 2016 Jan;122(1):186–93.
128. Bahlmann H, Halldestam I, Nilsson L. Goal-directed therapy during transthoracic oesophageal resection does not improve outcome: Randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2019 Feb;36(2):153–61.
129. Klijn E, Niehof S, de Jonge J, Gommers D, Ince C, van Bommel J. The Effect of Perfusion Pressure on Gastric Tissue Blood Flow in an Experimental Gastric Tube Model: *Anesth Analg.* 2010 Feb;110(2):541–6.
130. Verhage RJJ, Boone J, Rijkers GT, Cromheecke GJ, Kroese AC, Weijs TJ, et al. Reduced local immune response with continuous positive airway pressure during one-lung ventilation for oesophagectomy. *Br J Anaesth.* 2014 May;112(5):920–8.
131. Licker M, Diaper J, Villiger Y, Spiliopoulos A, Licker V, Robert J, et al. Impact of intraoperative lung-protective interventions in patients undergoing lung cancer surgery. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(2):R41.
132. Michelet P, D'Journo X-B, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2006 Nov;105(5):911–9.
133. Ferrando C, Mugarra A, Gutierrez A, Carbonell JA, García M, Soro M, et al. Setting

Individualized Positive End-Expiratory Pressure Level with a Positive End-Expiratory Pressure Decrement Trial After a Recruitment Maneuver Improves Oxygenation and Lung Mechanics During One-Lung Ventilation: *Anesth Analg*. 2014 Mar;118(3):657–65.

134. Findlay JM, Tustian E, Millo J, Klucniks A, Sgromo B, Marshall REK, et al. The effect of formalizing enhanced recovery after esophagectomy with a protocol: Enhanced recovery for esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2015 Aug;28(6):567–73.

135. Findlay JM, Gillies RS, Millo J, Sgromo B, Marshall REK, Maynard ND. Enhanced Recovery for Esophagectomy: A Systematic Review and Evidence-Based Guidelines. *Ann Surg*. 2014 Mar;259(3):413–31.

136. Berkelmans GHK, Fransen LFC, Dolmans-Zwartjes ACP, Kouwenhoven EA, van Det MJ, Nilsson M, et al. Direct Oral Feeding Following Minimally Invasive Esophagectomy (NUTRIENT II trial): An International, Multicenter, Open-label Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019 May;1.

137. Rutegård M, Lagergren P, Rouvelas I, Lagergren J. Intrathoracic anastomotic leakage and mortality after esophageal cancer resection: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):99–103.

138. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Litle VR, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg*. 2003 Oct;238(4):486–94; discussion 494-495.

139. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2001 Sep;88(9):1157–68.

140. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M, et al. Outcomes

After Minimally Invasive Esophagectomy: Review of Over 1000 Patients. *Ann Surg*. 2012 Jul;256(1):95–103.

141. Cools-Lartigue J, Andalib A, Abo-Alsaud A, Gowing S, Nguyen M, Mulder D, et al. Routine contrast esophagram has minimal impact on the postoperative management of patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug;21(8):2573–9.

142. Lantos JE, Levine MS, Rubesin SE, Lau CT, Torigian DA. Comparison between esophagography and chest computed tomography for evaluation of leaks after esophagectomy and gastric pull-through. *J Thorac Imaging*. 2013 Mar;28(2):121–8.

143. Page RD, Asmat A, McShane J, Russell GN, Pennefather SH. Routine endoscopy to detect anastomotic leakage after esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jan;95(1):292–8.

144. Eizaguirre E, Larburu S, Asensio JI, Rodriguez A, Elorza JL, Loyola F, et al. Treatment of anastomotic leaks with metallic stent after esophagectomies: Stent anastomotic leaks esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2016 Jan;29(1):86–92.

145. Maher JW, Bakhos W, Nahmias N, Wolfe LG, Meador JG, Baugh N, et al. Drain Amylase Levels Are an Adjunct in Detection of Gastrojejunostomy Leaks after Roux-en-Y Gastric Bypass. *J Am Coll Surg*. 2009 May;208(5):881–4.

146. Davidson TB-U, Yaghoobi M, Davidson BR, Gurusamy KS. Amylase in drain fluid for the diagnosis of pancreatic leak in post-pancreatic resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 7;4:CD012009.

147. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471–4.

148. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA [Internet]*. 2012

Jun 20 [cited 2018 Dec 3];307(23). Available from:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>

149. Abunasra H, Lewis S, Beggs L, Duffy J, Beggs D, Morgan E. Predictors of operative death after oesophagectomy for carcinoma. *Br J Surg*. 2005 Aug;92(8):1029–33.
150. Gockel I, Exner C, Junginger T. Morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma: a risk analysis. *World J Surg Oncol*. 2005;3(1):37.
151. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. 2019 Mar;74(3):373–9.
152. Goense L, Meziani J, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Impact of postoperative complications on outcomes after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*. 2018 Oct 29;
153. Yerokun BA, Sun Z, Yang C-FJ, Gulack BC, Speicher PJ, Adam MA, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Population-Based Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):416–23.
154. Gockel I, Niebisch S, Ahlbrand C, Hoffmann C, Möhler M, Düber C, et al. Risk and Complication Management in Esophageal Cancer Surgery: A Review of the Literature. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Jan 28;64(07):596–605.
155. Marjanovic G, Villain C, Juettner E, Hausen A zur, Hoepfner J, Hopt UT, et al. Impact of Different Crystalloid Volume Regimes on Intestinal Anastomotic Stability: *Ann Surg*. 2009 Feb;249(2):181–5.
156. Schmidt HM, Gisbertz SS, Moons J, Rouvelas I, Kauppi J, Brown A, et al. Defining Benchmarks for Transthoracic Esophagectomy: A Multicenter Analysis of Total Minimally Invasive Esophagectomy in Low Risk Patients. *Ann Surg*. 2017 Nov;266(5):814–21.
157. Klevebro F, Elliott JA, Slaman A, Vermeulen BD, Kamiya S, Rosman C, et al.

Cardiorespiratory Comorbidity and Postoperative Complications following Esophagectomy: a European Multicenter Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jun 10;

158. Kim RH, Takabe K. Methods of esophagogastric anastomoses following esophagectomy for cancer: A systematic review. *J Surg Oncol*. 2010 May 1;101(6):527–33.

159. Baker EH, Hill JS, Reames MK, Symanowski J, Hurley SC, Salo JC. Drain amylase aids detection of anastomotic leak after esophagectomy. 2016;7(2):8.

160. Nishigori T, Miyata H, Okabe H, Toh Y, Matsubara H, Konno H, et al. Impact of hospital volume on risk-adjusted mortality following oesophagectomy in Japan: Hospital volume and mortality following oesophagectomy. *Br J Surg*. 2016 Dec;103(13):1880–6.

161. Brusselaers N, Mattsson F, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1393–400.

162. Zingg U, Smithers BM, Gotley DC, Smith G, Aly A, Clough A, et al. Factors Associated with Postoperative Pulmonary Morbidity After Esophagectomy for Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1460–8.

163. Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, Mattsson F, Lagergren J, Maisey N, et al. Tumor Stage After Neoadjuvant Chemotherapy Determines Survival After Surgery for Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):2983–90.

164. Tandon S, Batchelor A, Bullock R, Gascoigne A, Griffin M, Hayes N, et al. Peri-operative risk factors for acute lung injury after elective oesophagectomy. *Br J Anaesth*. 2001 May;86(5):633–8.

165. Atkins BZ, Shah AS, Hutcheson KA, Mangum JH, Pappas TN, Harpole DH, et al.

Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2004 Oct;78(4):1170–6; discussion 1170-1176.

166. Murthy SC, Law S, Whooley BP, Alexandrou A, Chu K-M, Wong J. Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Oct;126(4):1162–7.

167. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Iida T, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients. *Surg Today.* 2014 May;44(5):839–47.

168. Bousamra M, Haasler GB, Parviz M. A decade of experience with transthoracic and transhiatal esophagectomy. *Am J Surg.* 2002 Feb;183(2):162–7.

169. Alexiou C. Chylothorax following oesophagogastrectomy for malignant disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998 Nov;14(5):460–6.

170. Markar SR, Smith IA, Karthikesalingam A, Low DE. The Clinical and Economic Costs of Delirium After Surgical Resection for Esophageal Malignancy: *Ann Surg.* 2013 Jul;258(1):77–81.

171. Schrader SLP, Wellik KE, Demaerschalk BM, Caselli RJ, Woodruff BK, Wingerchuk DM. Adjunctive Haloperidol Prophylaxis Reduces Postoperative Delirium Severity and Duration in At-Risk Elderly Patients: *The Neurologist.* 2008 Mar;14(2):134–7.

172. Saito Y, Takeuchi H, Fukuda K, Suda K, Nakamura R, Wada N, et al. Size of recurrent laryngeal nerve as a new risk factor for postoperative vocal cord paralysis. *Dis Esophagus* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2019 Sep 19];31(6). Available from: <https://academic.oup.com/dote/article/doi/10.1093/dote/dox162/4986869>

173. Atkinson FS, Hancock D, Petocz P, Brand-Miller JC. The physiologic and phenotypic

significance of variation in human amylase gene copy number. *Am J Clin Nutr.* 2018 Oct 1;108(4):737–48.

174. Azzopardi E, Lloyd C, Teixeira SR, Conlan RS, Whitaker IS. Clinical applications of amylase: Novel perspectives. *Surgery.* 2016 Jul;160(1):26–37.

175. Andrianome S, Hugueville L, de Seze R, Selmaoui B. Increasing levels of saliva alpha amylase in electrohypersensitive (EHS) patients. *Int J Radiat Biol.* 2017 Aug 3;93(8):841–8.

176. Giulini L, Dubecz A, Solymosi N, Tank J, Renz M, Thumfart L, et al. Prognostic Value of Chest-Tube Amylase Versus C-Reactive Protein as Screening Tool for Detection of Early Anastomotic Leaks After Ivor Lewis Esophagectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2019 Feb;29(2):192–7.

177. Berkelmans GH. Diagnostic value of drain amylase for detecting intrathoracic leakage after esophagectomy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(30):9118.



## (Conseil national de l'ordre des médecins)

### Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

Nom, Prénom, Signature

## **Serment d'hippocrate**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom, Signature

## **Œsophagectomies : Analyse rétrospective au CHRU de Clermont-Ferrand. Intérêt du dosage de l'amylase salivaire dans les drains thoraciques pour le dépistage précoce de fistule anastomotique**

### **Résumé :**

**Contexte :** Les cancers de l'œsophage représentent en France la 11ème cause de cancer solide mais la 8ème en terme de mortalité. Son traitement est lourd, consistant très souvent dès les premiers stades en une œsophagectomie. C'est une chirurgie lourde en termes de complications qui modifie durablement la qualité de vie des patients.

**Objectifs :** Répertorier de façon exhaustive les patients ayant bénéficié d'une chirurgie carcinologique œsophagienne au CHRU de Clermont-Ferrand entre 2009 et 2019, et identifier les facteurs de risque de complications et tout particulièrement de fistule anastomotique, afin de les dépister le plus précocement possible. Etudier l'impact potentiel d'une stratégie comprenant le dosage de l'amylase salivaire dans les drains thoraciques.

**Méthodes :** 153 patients ont été inclus de mars 2009 à juin 2019. Les données démographiques, histologiques, biologiques ou liées à la chirurgie ainsi que les antécédents ont été relevés. En post-opératoire, la morbi-mortalité, certaines données biologiques sanguines (CRP, globules blancs, albumine...) et le dosage de l'amylase dans les drains (quand il était disponible), ont été renseignés.

**Résultats :** L'âge moyen des patients était de 62±9 ans dont 83% d'hommes. Le score ASA était au moins à 2 pour plus de 75% d'entre-eux. Le taux de fistule anastomotique était de 37,5% et le diagnostic intervenait, en médiane [IQR], au 7ème [5; 27] jour post-opératoire. Plus de 2/3 des patients ont présenté une pneumonie infectieuse. Le taux de mortalité était de 3,3% à J28. En analyse multivariée, le meilleur marqueur biologique était la CRP à J4 pour la prédiction de la survenue d'une fistule anastomotique (AUC : 0,78, IC95% [0,69; 0,87], p<0.001).

**Conclusion :** Malgré un taux élevé de complications, la mortalité des patients reste basse dans notre cohorte. Outre un marqueur de l'inflammation tel que la CRP à J4, l'amylase dosée dans les drains thoraciques semble intéressante pour détecter de façon précoce la survenue d'une fistule anastomotique, mais nécessite une évaluation prospective sur une cohorte de plus grande envergure.

**Mots clefs :** œsophagectomie ; fistule anastomotique ; Lewis Santy ; adénocarcinome œsophagien ; complications post-opératoire