



**HAL**  
open science

# Évaluation de la survie des patients du Finistère, atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique, au stade métastatique, de 2009 à 2018. Étude ESPErE

Élisabeth Gaye

## ► To cite this version:

Élisabeth Gaye. Évaluation de la survie des patients du Finistère, atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique, au stade métastatique, de 2009 à 2018. Étude ESPErE. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03181973

**HAL Id: dumas-03181973**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03181973>**

Submitted on 26 Mar 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



# THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

---

## DIPLOME D'ETAT

Année : 2020

Thèse présentée par :

Madame **Elisabeth GAYE**  
Née le **28/11/1990** à **SEGRE**

Thèse soutenue publiquement le **Mardi 08 Septembre 2020**

Titre de la thèse :

**ETUDE ESPErE : EVALUATION DE LA SURVIE DES PATIENTS DU FINISTERE, ATTEINTS D'UN CARCINOME EPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE ET DE LA JONCTION OESO-GASTRIQUE, AU STADE METASTATIQUE, DE 2009 à 2018**

**Président** Mr le Professeur Cédric LE MARECHAL

**Membres du jury** Mr le Professeur Jean-Philippe METGES

Mr le Professeur Jérémie THERAUX

Mr le Professeur Tristan MONTIER

Mme le Docteur Hélène SIMON

Mr le Docteur Pierre-Guillaume POUREAU



1. TABLE DES MATIERES	
1. <b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>3</b>
2. <b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>	<b>4</b>
3. <b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>5</b>
4. <b>RÉSUMÉ</b>	<b>7</b>
5. <b>INTRODUCTION</b>	<b>8</b>
6. <b>MATERIEL &amp; METHODE</b>	<b>16</b>
6.1. POPULATION D'ETUDE	16
6.2. DONNEES COLLECTEES	16
6.3. ANALYSE STATISTIQUE	18
7. <b>RÉSULTATS</b>	<b>20</b>
7.1. CARACTERISTIQUES INITIALES DE LA POPULATION ETUDIEE	20
7.2. REGIMES DE CHIMIOTHERAPIE ET REPONSE THERAPEUTIQUE	27
7.3. OBJECTIF PRINCIPAL : RESULTAT DE LA SURVIE GLOBALE	28
7.4. OBJECTIFS SECONDAIRES	31
7.4.1. FACTEURS PRONOSTIQUES POUR LA SURVIE GLOBALE	31
7.4.2. SURVIE SANS PROGRESSION	35
7.4.3. CAS PARTICULIER DES PATIENTS GERIATRIQUES (≥75 ANS)	36
7.4.4. CAS PARTICULIER DES PATIENTS INCLUS DANS DES ESSAIS THERAPEUTIQUES	37
7.4.5. TOLERANCE ET CAUSES D'ARRET DU TRAITEMENT POUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION TRAITEE (GROUPE TSP)	41
8. <b>DISCUSSION</b>	<b>44</b>
9. <b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>53</b>
10. <b>ANNEXES</b>	<b>58</b>
ANNEXE 1 – CLASSIFICATION DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE SELON LA LOCALISATION SELON LA 8 <sup>E</sup> EDITION DE 2017	58
ANNEXE 2 - CLASSIFICATION TNM DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE SELON LA 8 <sup>EME</sup> EDITION DE 2017	59
ANNEXE 3 – EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)/ OMS PERFORMANCE STATUS	60
ANNEXE 4 – SCORE ONCODAGE G8	61
ANNEXE 5 - DICTIONNAIRE DES COMORBIDITES	62
ANNEXE 6 - NOMBRE DE DECES DANS LES 30 JOURS QUI SUIVENT LA DERNIERE CURE DE CHIMIOTHERAPIE	62

## 2. TABLE DES ILLUSTRATIONS

### FIGURES

<i>Figure 1. Diagramme à barres du taux de survie à 5 ans des cancers aux Etats-Unis</i>	8
<i>Figure 2. Diagramme à barres de l'incidence du cancer de l'œsophage dans le monde, standardisé sur l'âge, par région et selon le sexe, en 2018</i>	9
<i>Figure 3. Flowchart. Répartition des patients du Finistère atteints d'un CEO et CEJ métastatique (N=341)</i>	20
<i>Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier représentent la survie cumulée de l'ensemble de la population étudiée</i>	30
<i>Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier représentent la survie cumulée des patients étudiés traités (groupe TSP)</i>	33
<i>Figure 6. Forest plot des facteurs pronostiques en analyse multivariée</i>	35
<i>Figure 7. Swimmer plots évaluant la durée de chaque traitement depuis le diagnostic de CE de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique, métastatique, pour chaque patient inclus dans un essai thérapeutique</i>	40

### TABLEAUX

<i>Tableau 1. Caractéristiques démographiques de la population totale, du groupe TSP et du groupe BSC</i>	23
<i>Tableau 2. Caractéristiques de la population traitée</i>	25
<i>Tableau 3. Réponse objective, survies et protocoles de chimiothérapie en fonction des lignes de traitement dans la population traitée (groupe TSP)</i>	28
<i>Tableau 4. Facteurs pronostiques sur la SG en analyse univariée (population TSP)</i>	31
<i>Tableau 5. Facteurs pronostiques sur la SG en analyse multivariée (population TSP)</i>	34
<i>Tableau 6. Survie sans progression des patients traités</i>	35
<i>Tableau 7. Evaluation thérapeutique des patients gériatriques</i>	37
<i>Tableau 8. Réponse au traitement des patients TSP inclus dans un essai thérapeutique</i>	39
<i>Tableau 9. Résumé des évènements indésirables (EI) de la population TSP</i>	42

### 3. LISTE DES ABREVIATIONS

5FU:	5-Fluorouracile
ALD:	Affection Longue Durée
AMM:	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARPEGO:	Accès à la Recherche Clinique Précoce et Innovante dans le Grand Ouest
AVC:	Accident Vasculaire Cérébral
BSC:	Best Supportive Care (Soins de supports exclusifs, en français)
CEO:	Carcinome épidermoïde de l'œsophage
CEJ:	Carcinome épidermoïde de la Jonction oeso-gastrique
CHRU:	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CH:	Centre Hospitalier
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration
CT:	Chimiothérapie
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDR:	Durée de Réponse
DPD:	DihydroPyrimidine Déshydrogénase
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR:	Epidermal Growth Factor Receptor
EI :	Evénements Indésirables
ET:	Essai Thérapeutique
FHF:	Fédération Hospitalière de France
FOLFIRI:	Schéma de chimiothérapie associant 5FU et irinotecan.
FOLFOX:	Schéma de chimiothérapie associant 5FU et oxaliplatine.
Gy:	Gray
HAS:	Haute Autorité de Santé
HR:	Hazard Ratio
IC95%:	Intervalle de Confiance à 95%.
IHC:	Immunohistochimie.
IMC:	Indice de Masse Corporelle
INCa:	Institut National du Cancer
IPI :	Inhibiteurs de Points de contrôle Immunitaire
ITT:	Intention de Traiter (Intention to treat, en anglais)
JOG:	Jonction Oeso-Gastrique
LV5FU2:	Schéma de chimiothérapie associant la leucovorin au 5FU

MSS:	Microsatellite Stable
MSI:	Microsatellite Instable
MTEV:	Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
ORL:	Oto-Rhino-Laryngologique
ORR:	Objective Response Rate (taux de réponse objective, en français)
PA:	Paquet-Année
PD-1:	Programmed cell Death 1
PD-L1:	Programmed Death-Ligand 1
PMSI:	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PRC:	Pôle Régional de Cancérologie Bretagne
PS:	Performance Status
RCP:	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCT:	Radio-Chimiothérapie
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR:	Risque Relatif
RT:	Radiothérapie
SG:	Survie Globale
SSP:	Survie Sans Progression
TCGA:	The Cancer Genome Atlas
TDM:	Tomodensitométrie
TSP:	Traitement Systémique Palliatif
UCOG:	Unités de Coordination en Onco-Gériatrie
UGT:	Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase

## 4. RÉSUMÉ

### RESUME

**Objectif :** L'objectif de l'étude était d'évaluer la survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) ou de la jonction oeso-gastrique (CEJ), métastatiques, pris en charge dans l'ensemble des centres de soins du Finistère, publics ou privés.

**Matériels et Méthodes :** Ont été inclus des patients  $\geq 18$  ans, résidants dans le Finistère, atteints d'un CEO ou CEJ, diagnostiqués au stade métastatique entre 2009 et 2018. Les données démographiques et thérapeutiques ont été rétrospectivement recueillies. Une analyse comparative a été réalisée entre les patients recevant un traitement systémique palliatif (TSP) et les patients en soins de supports exclusifs (BSC); puis parmi le groupe TSP, entre les patients ayant reçu un traitement antérieur pour une maladie localisée ou localement avancée (groupe prétraité) et ceux d'emblée métastatique (groupe naïf de traitement). Le critère de jugement principal était la survie globale (SG).

**Résultats :** Au total, les données de 341 patients ont été analysées rétrospectivement. La SG médiane de l'ensemble de la population était de 5,8 mois [IC95% : 5,027-6,998]. La SG à 1 an et 5 ans était de 24,3% et 2,7%, respectivement. La SG du groupe BSC était de 1,7 mois [IC 95% 1,35-2,27] contre 9,13 mois dans le groupe TSP [IC 95% 7,98-10,12]. Dans le groupe TSP, aucune différence significative en SG n'a été démontrée entre la population prétraitée et la population naïve. La participation à un essai thérapeutique était l'un des facteurs prédictifs de survie ( $p=0,015$ ).

**Conclusion :** Le CEO est un cancer de pronostic très sévère. La capacité des patients à recevoir plusieurs lignes de traitement reste relativement faible. L'impact des essais cliniques, notamment d'immunothérapie, dès la 1<sup>e</sup> ligne métastatique est actuellement en cours d'évaluation avec des résultats préliminaires encourageants en terme de survie dans le but de faire évoluer le pronostic actuel de cette pathologie.

**Mots clés :** carcinome épidermoïde de l'œsophage, chimiothérapie, essai thérapeutique, traitement palliatif, survie

### ABSTRACT

**Aim:** This study was conducted to evaluate de survival of patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), treated in the Finistere area.

**Materials and Methods:** Patients  $\geq 18$  years old, inhabitants of Finistere, with CEO or CEJ, diagnosed at the metastatic stage between 2009 and 2018 were included. Demographic and therapeutic data were retrospectively collected. A comparative analysis was performed between patients receiving systemic palliative treatment (TSP) and patients in best supportive care (BSC); among the TSP group, between patients who had received prior treatment for localized disease (pre-treated group) and those who metastasized from the outset (naïve group). The primary endpoint was overall survival (OS).

**Results:** Altogether, data from 341 patients were analyzed retrospectively. The median OS for the total population was 5.8 months [95% CI: 5.027-6.998]. The OS at 1 year and 5 years was 24.3% and 2.7%, respectively. OS in the BSC group was 1.7 months [95% CI 1.35-2.27] compared to 9.13 months in the TSP group [95% CI 7.98-10.12]. In the TSP group, no significant difference in OS was demonstrated between the pretreated and the naive patients. Participation in a therapeutic trial was a predictive factor of survival ( $p = 0.015$ ).

**Conclusion:** ESCC remains a cancer with a very severe prognosis. Survival declines rapidly as the therapeutic sequences progress, whether or not the patients have received previous treatment. The impact of clinical trials, especially immunotherapy, from the 1st-line is currently being evaluated with encouraging preliminary results so as to change the current prognosis of this pathology.

**Keys words:** esophagus squamous cell carcinoma, chemotherapy, clinical trials, palliative care, survival



## 5. INTRODUCTION

### Incidence et mortalité

Au niveau mondial, le cancer de l'œsophage est un cancer relativement peu fréquent. Il représente 3,2% des cas de cancer. Il est classé au 7<sup>e</sup> rang mondial d'incidence par cancer (572 000 nouveaux cas)<sup>1</sup>. Toutefois, ce cancer est à pronostic très péjoratif (Figure 1) puisqu'il est classé au 6<sup>e</sup> rang mondial de cause de décès par cancer (509 000 décès), après le cancer du poumon, colorectal, gastrique, le carcinome hépato-cellulaire et le cancer du sein. Les hommes sont approximativement 3 fois plus atteints que les femmes dans le monde, avec la même répartition pour le taux de mortalité.

### Five-year cancer survival rates in the USA

Average five-year survival rates from common cancer types in the United States, shown as the rate over the period 1970-77 [●] and over the period 2007-2013 [●]; 1970-77 → 2007-2013  
This five-year interval indicates the percentage of people who live longer than five years following diagnosis.

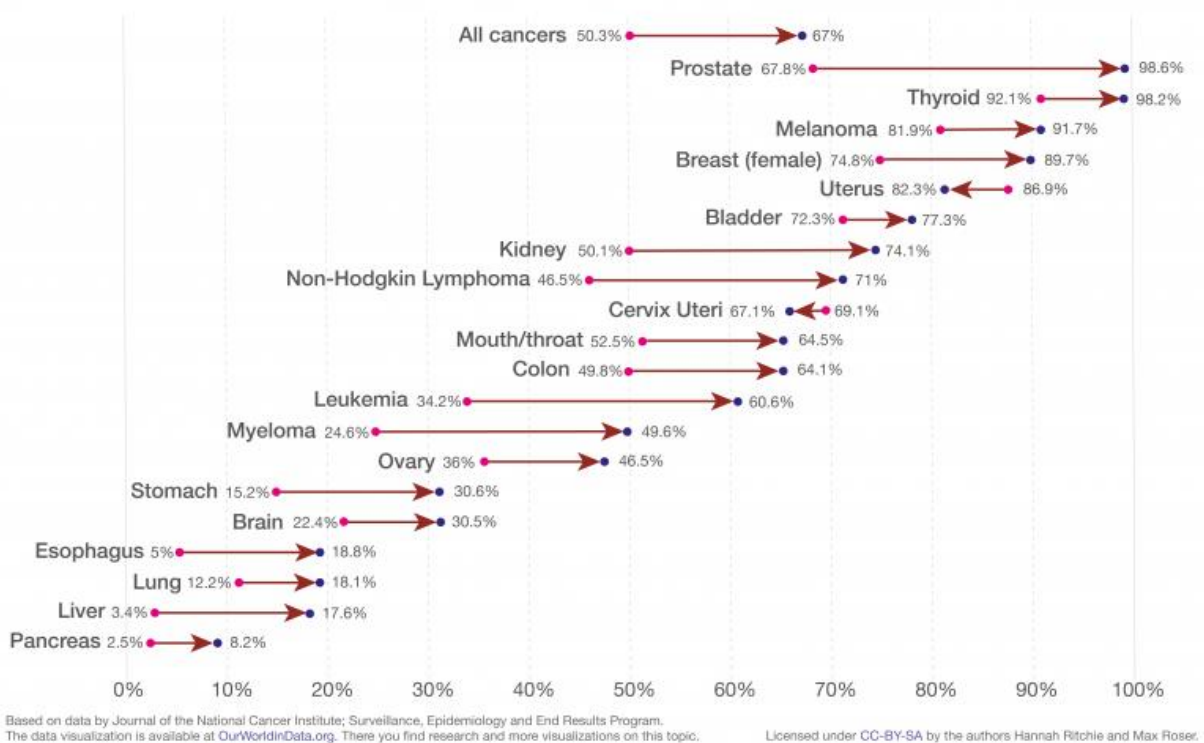
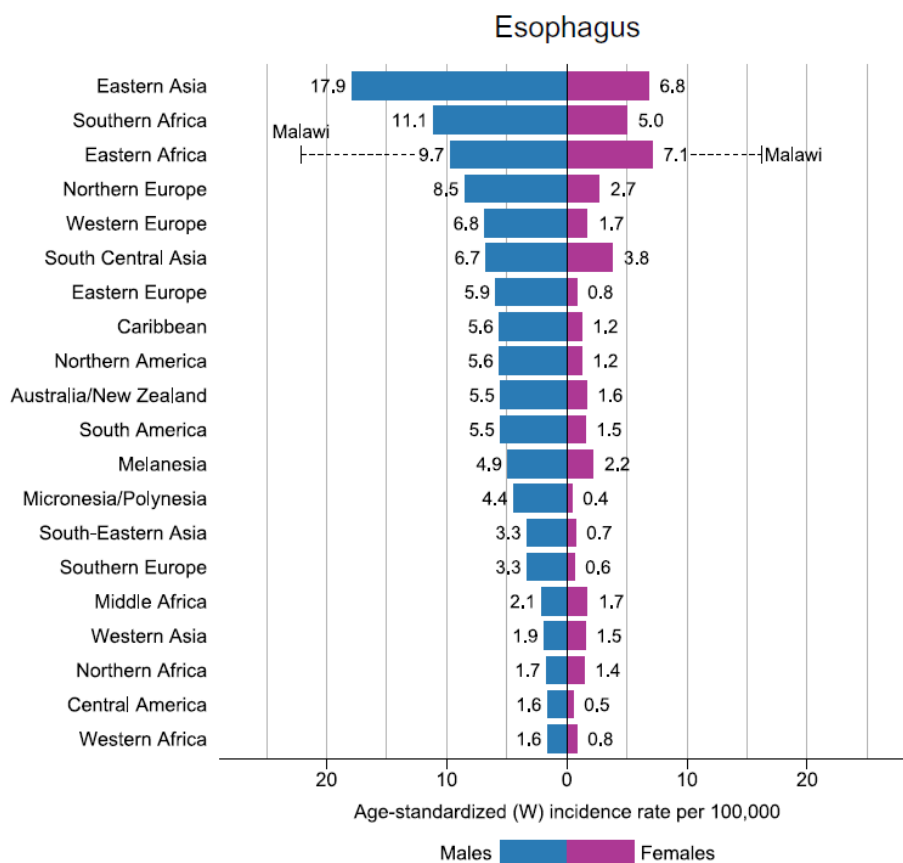


Figure 1. Diagramme à barres du taux de survie à 5 ans des cancers aux Etats-Unis. Les points roses correspondent à la période 1970-1977 et les points bleus 2007-2013. Le pourcentage donné correspond au pourcentage de patients vivants à 5 ans du diagnostic initial de la maladie. Source: Journal of the National Cancer Institute.

La répartition mondiale du cancer de l'œsophage est particulièrement hétérogène et s'avère différente selon le sous-type histologique (Figure 2). Ainsi, le carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) à un taux d'incidence très élevé en Asie, de l'ordre de 90%. Pour certaines provinces chinoises, le taux de mortalité par cancer de l'œsophage est parmi le plus élevé au monde, par rapport à tous les autres types de cancers. Dans ce cadre, une recherche dédiée au cancer de l'œsophage est menée de façon active par les scientifiques chinois depuis quelques années, y compris un développement de molécules innovantes (exemple du laboratoire BeiGene© avec une molécule, le tislezumab). A contrario, l'adénocarcinome de l'œsophage, qui n'est pas le propos de cette thèse, est majoritairement retrouvée chez les caucasiens et dans les pays industrialisés comme l'Europe et les Etats-Unis et le sous-type épidermoïde ne constitue que 30% des cas de cancer de l'œsophage<sup>1</sup>.



**Figure 2.** Diagramme à barres de l'incidence du cancer de l'œsophage dans le monde, standardisé sur l'âge, par région et selon le sexe, en 2018. Les taux sont présentés par ordre décroissant des taux dans le monde normalisé selon l'âge (W) chez les hommes et des taux nationaux les plus élevés chez les hommes et les femmes sont superposés. *Source: GLOBOCAN 2018.*

En France, en 2018, le nombre estimé de nouveaux cas de CEO était de 3224 soit près de 60% des cancers de l'œsophage. Son incidence tend à diminuer chez l'homme mais progresse chez la femme (6,8 pour 100000 personnes-années chez l'homme et de 1,5 chez la femme, soit un sexe ratio de 4,5)<sup>2</sup>. Dans le Finistère, il existe une sur-incidence (+55 % pour les hommes et +20% pour les femmes) et une surmortalité (+82 % et 18%) du cancer de l'œsophage, par rapport à la moyenne nationale<sup>3</sup>. Elle classe notre département dans les trois premières régions les plus touchées en France. Ceci en fait un sujet d'intérêt en termes de recherche et d'accès à l'innovation dans la région, dans le cadre d'une démarche de responsabilité populationnelle des structures territoriales de la santé, au premier rang desquelles, le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Brest.

Bien que peu fréquent, le CEO a été responsable de 3825 décès par an entre 2007 et 2014 en France. C'est un cancer de sombre pronostic et la survie globale à 1 an et 5 ans sur la période 2010-2015 était de 48% et 16%, respectivement, pour les cas diagnostiqués. Sur la même période, la survie globale à 5 ans était de 14% chez l'homme et de 21% chez la femme<sup>3</sup>, tous stades confondus. Plus de cinquante pour cent des patients diagnostiqués avec un CEO se présentent à un stade localement avancé ou métastatique. La survie globale à ce stade est de moins de 1% à 3 ans<sup>4</sup>.

### **Facteurs de risque**

En Occident, le facteur de risque principal lié au CEO demeure l'intoxication alcoolo-tabagique et leurs effets synergiques<sup>1,5</sup>.

Il existe un lien fort entre la consommation d'alcool et le risque de CEO, avec un risque d'autant plus fort que la consommation d'alcool est importante. Les personnes buvant de l'alcool présentent un risque jusqu'à cinq fois plus élevé de développer la maladie comparativement aux personnes ne buvant pas d'alcool. Ce risque est également dépendant de la durée de l'intoxication alcoolique. Le type d'alcool consommé ne montre pas d'association constante. Ce facteur de risque est indépendant de la consommation ou non de tabac.

La consommation de tabac est fortement associée au risque de CEO, selon une relation linéaire qui augmente avec la durée et l'intensité de la consommation tabagique. Le risque relatif est plus de deux fois plus important chez les fumeurs actifs. Ce risque est d'autant plus important que la consommation est importante. Le risque est également présent chez les

personnes ayant un tabagisme passif. L'arrêt du tabagisme permet de diminuer ce risque. En effet les anciens fumeurs présentent un risque moins important de développer cette tumeur que les fumeurs actifs. Ce risque décroît de manière linéaire au fur et à mesure du temps avec un impact plus important après vingt ans d'arrêt de la consommation en tabac avec un risque alors égal à celui des non-fumeurs.

La consommation conjointe d'alcool et de tabac a un effet synergique sur le risque de CEO. La cohorte de Steevens J et al<sup>6</sup> montre que les fumeurs actifs consommant plus de 15g d'alcool par jour ont un risque significativement plus élevé de développer un cancer que les non-fumeurs et faibles consommateurs d'alcool (0 à 5g/j d'éthanol) (RR 8,95 ; IC 95% 3,89-16,60). Les autres facteurs de risque identifiés sont : une consommation habituelle de boissons ou aliments chauds<sup>7</sup>, un niveau socio-économique faible, l'exposition à des cancérogènes tels que les *rayons X et les rayons gamma*<sup>8,9</sup>, la pollution. D'autres potentielles étiologies demeurent inconnues.

La consommation importante de fruits et de légumes ainsi que la consommation d'acides gras mono-insaturés est associée à un risque plus faible de CEO.

### **Bilan pré-thérapeutique**

La prise en charge thérapeutique des CEO fait appel à une évaluation générale de la maladie d'une part (taille, localisation, classification TNM) et d'une évaluation du patient d'autre part (état général, âge, comorbidités, état nutritionnel, facteurs de risque de toxicité aux traitements). Il est recommandé que le délai entre la fin du bilan d'extension et la mise en œuvre du traitement soit inférieur à 1 mois<sup>10</sup>.

L'examen clinique est le point de départ du bilan. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale permet la réalisation de multiples biopsies utiles au diagnostic histologique, l'évaluation de la taille de la tumeur, sa topographie (tiers supérieur, moyen ou inférieur ; Voir Annexe 1) et l'identification d'éventuels nodules de perméation. Le caractère franchissable ou non franchissable pose l'indication de l'écho-endoscopie complémentaire. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP) spiralé complète le bilan en recherchant des lésions secondaires à distance. Ainsi l'ensemble de ces examens permet de classer les CEO selon la classification TNM (Voir Annexe 2).

L'état général d'un patient est mesuré à l'aide d'un indice fonctionnel ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*), de 0 à 5 (Voir Annexe 3). Il permet de

décrire les capacités fonctionnelles et physiques d'un patient et est utilisé comme un facteur pronostique.

La notion d'évaluation onco-gériatrique s'est beaucoup développée ces dernières années en France, pour les patients de plus de 75 ans. En effet, le seul critère de l'âge  $\geq 75$  ans n'est plus un argument suffisant de non accès à un traitement qu'il soit chirurgical ou systémique<sup>11,12</sup>. La première étape de cette évaluation consiste en un test de dépistage de la fragilité gériatrique par un questionnaire nommé « G8 » (Voir Annexe 4), validé dans le cadre de l'essai ONCODAGE promu par l'Institut National du Cancer<sup>13</sup>. Puis, si le score est  $\leq 14$ , une évaluation onco-gériatrique approfondie est indiquée par le biais d'une consultation dédiée avec un onco-gériatre.

La prise en charge nutritionnelle du patient est stratégique. L'efficacité et la bonne tolérance du traitement du CEO est étroitement lié à l'optimisation de l'état nutritionnel quelque soit le stade de la maladie<sup>14</sup>. Une évaluation rigoureuse précoce, et par définition, pré-thérapeutique est indispensable (taille, poids, pourcentage de perte pondérale, albuminémie) pour appréhender le traitement dans sa globalité. Dans un certains nombres de cas, une prise en charge nutritionnelle de support (alimentation artificielle et/ou prise de compléments alimentaires) sera indispensable. La mise en place d'une endoprothèse œsophagienne voire trachéale peut être discutée à visée palliative en cas de compression tumorale symptomatique, responsable d'une aphasie, de douleurs ou d'insuffisance respiratoire.

Enfin, les comorbidités des patients sont à évaluer. Il s'agit majoritairement de pathologies en lien avec l'intoxication alcoolo-tabagique (par exemple : cirrhose, broncho-pneumopathie chronique, facteurs de risque cardio-vasculaires). Dans ce cas, une consultation spécialisée est recommandée avant d'initier tout traitement.

### **Brefs rappels sur la prise charge thérapeutique**

Au stade localisé, la chirurgie demeure le standard de traitement. Elle doit être systématiquement discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'oncologie digestive. Elle peut être plus ou moins associée à une combinaison de traitement par chimiothérapie et radiothérapie<sup>15</sup> préopératoire. L'utilisation du protocole CROSS<sup>16</sup> en préopératoire est une option bien que cet essai ait concerné, très majoritairement, le sous-type adénocarcinomeux.

Pour les cancers non opérables ou non résécables, non métastatiques, la radio-chimiothérapie (RCT) concomitante exclusive est recommandée (recommandation grade A) et est supérieure à une radiothérapie seule<sup>17,18</sup>. Dans ce cas, le protocole de chimiothérapie associée à la radiothérapie est le 5FU-Cisplatine<sup>19</sup> ou, plus récemment, le FOLFOX<sup>20</sup>. Pour les patients plus fragiles (âge ou comorbidités), le taxol associé à la carboplatine peut être proposé<sup>21</sup>.

Au stade métastatique, l'objectif principal du traitement est de privilégier la qualité de vie. En ce sens, seuls les patients en bon état général sont éligibles à une chimiothérapie dite « palliative »<sup>22</sup>. Si l'état général du patient ou ses comorbidités ne permettent pas la réalisation d'une chimiothérapie dans des conditions optimales alors l'indication de soins de confort exclusifs est retenue. Celle-ci peut inclure une radiothérapie antalgique, décompressive, ou hémostatique, ainsi que des traitements symptomatiques endoscopiques comme la pose d'endoprothèse ou une dilatation œsophagienne.

Le protocole de chimiothérapie palliative de référence des CEO est à base d'un doublet 5FU-sels de platine. Il demeure pour autant d'une efficacité limitée puisque le taux de réponse objective (ORR) est de l'ordre de 30 à 40%, et que la durée de réponse (DDR) est de 8 mois pour le protocole historique 5FU-cisplatine. Toutefois, aucun bénéfice en survie globale (SG) n'a été montré par rapport au cisplatine seul (SG à 5 ans < 15%)<sup>23</sup>. Une alternative au schéma standard de 5FU-cisplatine, est l'utilisation du schéma FOLFOX, qui a démontré une efficacité au moins similaire comme le montre l'étude de Cunningham<sup>24</sup> et d'Adenis<sup>25</sup>. D'autres schémas thérapeutiques, utilisant l'épirubicine, les taxanes, la vinorelbine et l'association d'irinotecan à la leucovorine et au 5FU (schéma FOLFIRI) ont donné un gain de survie globale médiane de 11 mois mais le taux de contrôle de la maladie reste < 50%<sup>26</sup>.

L'intérêt des thérapies ciblées n'a pas été démontré dans le traitement des CEO comme le montre l'étude POWER évaluant le panitumumab (anticorps monoclonal anti-EGFR) plus ou moins en association au 5FU-cisplatine. La SG était de 9,4 mois dans le bras panitumumab contre 10,2 mois dans le groupe contrôle, avec des réponses au traitement identiques dans les deux bras de l'étude<sup>27</sup>.

Après une tentative d'utilisation des thérapies ciblées, comme les anti-EGFR, les premières études de phase II ont montré un potentiel intérêt à l'utilisation de l'immunothérapie en monothérapie. Ces dernières années, des études de phase III randomisées ont rapporté un intérêt de l'immunothérapie en 2<sup>e</sup> ligne versus chimiothérapie conventionnelle.

L'étude ATTRACTION-3<sup>28</sup>, de phase III, randomisée, contrôlée, a évalué l'intérêt du nivolumab (anti PD-1) après échec d'une 1<sup>e</sup> ligne à base de 5FU-platine. Elle ne concernait, toutefois, qu'une population majoritairement asiatique (96%) et une minorité caucasienne. Pour autant, 419 patients ont été inclus, tous porteurs d'un CEO métastatique ou avancé. Le nivolumab était donné à la dose de 240 mg toutes les deux semaines dans le groupe à l'essai, comparé au paclitaxel hebdomadaire 100mg/m<sup>2</sup> pendant 6 semaines suivi d'une semaine de pause ou au docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, selon le choix de l'investigateur. La médiane de suivi était de 10,5 mois. L'étude a montré un bénéfice en SG en faveur du nivolumab de 10,9 mois contre 8,4 mois pour le groupe contrôle (HR=0,77; IC95% 0,62-0,96; p= 0,019). Le taux de survie à 12 mois était de 47% contre 34% dans le bras contrôle. Le gain en survie était indépendant de l'expression de PD-L1 en immunohistochimie (IHC) par les cellules tumorales et aucun test compagnon lié à la prescription de nivolumab n'était utilisé. Le profil de tolérance était tout à fait satisfaisant avec peu d'effets indésirables de grade III/IV (18% dans le bras immunothérapie, contre 63% dans le bras contrôle).

Après une étude de phase II, KEYNOTE-180<sup>29</sup>, l'étude KEYNOTE-181<sup>30</sup>, de phase III, a évalué l'efficacité et la tolérance d'une monothérapie par pembrolizumab (anti PD-1), après échec d'une 1<sup>e</sup> ligne de traitement. Cette étude a pris l'option d'un critère de jugement principal combiné. On rappelle que pour les études aux objectifs combinés, leur positivité est établie si au moins un des objectifs est atteint. Ses trois objectifs étaient : (a) la SG des patients atteints d'un CEO métastatique (N=401), (b) la SG des patients dont la tumeur exprimait un score combiné CPS $\geq$ 10 (N=222) et (c) la SG des patients en intention de traiter (ITT) (N=628). Contrairement à l'étude ATTRACTION-3, cette étude internationale pouvait inclure des patients asiatiques ou caucasiens, atteints à la fois de cancers épidermoïdes de l'oesophage ou adénocarcinomeux. Ce dernier point est important dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe ou aux États-Unis. Le pembrolizumab était délivré en monothérapie à 200 mg/3 semaines et comparé à une chimiothérapie standard (paclitaxel, docetaxel ou irinotecan, selon le choix de l'investigateur). Cette étude a été rapportée à plusieurs reprises et les résultats finaux montrent une positivité de l'étude pour les cancers de l'oesophage avec un score combiné CPS $\geq$ 10 (environ 35%), quelque soit le type histologique (SG médiane de 9,3 mois pour le bras pembrolizumab contre 6,7 mois; HR 0,69; 95% CI 0,52-0,93; P=0,0074). Une analyse exploratoire a été rapportée montrant un gain particulièrement important pour les patients avec un CPS  $\geq$ 10 atteints d'un CEO (SG 10,3 mois pour le bras

pembrolizumab contre 6,7 mois pour le bras chimiothérapie). C'est sur les résultats de cette étude, pourtant exploratoire, que la FDA a approuvé en 2019 la mise sur le marché, aux Etats-Unis et en Chine, du pembrolizumab pour le traitement de ces patients avec un CPS $\geq$ 10 atteints d'un CEO métastatique. La publication finale du protocole MK-181 est actuellement sous presse.

Par ailleurs, l'impact de l'immunothérapie en association avec une chimiothérapie dès la première ligne est en cours d'évaluation dans deux essais randomisés, contrôlés.

L'étude KEYNOTE-590<sup>31,32</sup> évalue l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab plus ou moins en association à la chimiothérapie par 5FU-cisplatine, indépendamment du statut PD-L1. Les résultats de cette étude viennent d'être publiés et l'étude est positive pour le critère de jugement principal de la SG. Ceci fait envisager à termes un changement de paradigme dans la prise en charge des CEO métastatiques.

L'étude BGB-A317-306<sup>33</sup>, randomisée en double aveugle, évalue l'efficacité et la tolérance du tislelizumab (BGB-A317, anti-PD-1) en association à la chimiothérapie à base de 5FU-platine (ClinicalTrials identifier : NCT03783442). Les résultats de cette étude sont très attendus.

Enfin, l'intérêt d'autres combinaisons avec l'immunothérapie est en cours d'investigation avec l'essai de phase II REGOMUNE<sup>34</sup> associant un anti PD-L1 avec un inhibiteur de tyrosine kinase (TKi) anti-VEGF, le regorafenib.

## **OBJECTIFS**

L'objectif principal de ce travail de thèse était d'évaluer la survie globale des patients du Finistère atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage et de la jonction oesogastrique métastatique entre 2009 et 2018, et pris en charge dans un établissement autorisé, public ou privé.

Les objectifs secondaires étaient de réaliser une description démographique et clinique de notre cohorte et des différentes séquences thérapeutiques réalisées ainsi que leur tolérance au sein des différents groupes de population identifiés. Ceci dans le but de décrire objectivement la prise en charge et le parcours de soin de ces patients au pronostic très réservé.



## 6. MATERIEL & METHODE

### 6.1. POPULATION D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive sur données rétrospectives de patients résidants dans le Finistère, âgés de plus de 18 ans, atteints d'un CEO ou CEJ (histologiquement prouvé), métastatique entre le 01/01/2009 et le 31/12/2018, pris en charge dans un établissement de soins du Finistère, privé ou public. Ainsi, les établissements de soins regroupaient le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Brest-Carhaix, la Clinique d'oncologie Pasteur à Brest, l'Hôpital d'Instruction des Armées à Brest, le Centre Hospitalier (CH) de Landerneau, le CH de Pont l'Abbé, le CH de Quimper, la Polyclinique Sud de Quimper, la Clinique Saint Michel à Quimper, le CH des Pays de Morlaix, la Clinique de la Baie de Morlaix, et le CH Bretagne Sud à Lorient (pour des patients sud-finistériens).

Les critères d'exclusions comportaient : les patients mineurs, les patients atteints d'un cancer de l'œsophage d'un autre type histologique que épidermoïde, les patients non métastatiques, les carcinomes épidermoïdes d'une topographie autre que l'œsophage et la jonction-oeso-gastrique, les patients domiciliés en dehors du Finistère, incluant les patients participant à un essai clinique dans un des établissements susnommés, les patients s'opposant au recueil de leurs données.

L'identification des patients a reposé sur les constatations des laboratoires d'anatomopathologies finistériens ainsi que du Registre des Tumeurs Digestives du Finistère (participant au réseau national FRANCIM), permettant un recueil exhaustif des patients. Les sources d'information sont en effet multiples : envoi systématique des comptes-rendus d'anatomopathologie, enregistrement des RCP, des affections de longue durée (ALD), données du PMSI, données des caisses d'assurance maladie.

### 6.2. DONNEES COLLECTEES

L'ensemble des données démographiques et thérapeutiques ont été collectées à partir de la date d'entrée dans la maladie métastatique. Les patients ont été classés en 5 groupes, selon qu'ils avaient reçu ou non un traitement antérieur pour une maladie localisée ou localement avancée (groupe prétraité): (A) prétraité par radiothérapie seule, (B) prétraité par RCT exclusive, (C) prétraité par chirurgie seule, (D) prétraité par une association de radiothérapie et/ou chimiothérapie et chirurgie et (E) non prétraité, naïf de traitement. Les patients étaient

également classés au diagnostic métastatique en deux groupes : les patients ayant reçu un traitement systémique palliatif (groupe TSP) et un groupe n'ayant reçu que des soins de supports exclusifs, sans traitement anticancéreux (groupe BSC).

Certaines données étaient disponibles dans la base de données du Registre. Lorsque des informations étaient absentes ou douteuses, elles ont été vérifiées ou recherchées dans les dossiers médicaux des patients.

Les variables cliniques collectées étaient:

- L'âge au diagnostic ;
- le sexe ;
- le PS au diagnostic ;
- le score G8 pour les patients  $\geq 75$  ans ;
- le poids de forme et le poids au diagnostic, l'indice de masse corporelle (IMC) ;
- la présence ou non d'une dysphagie au diagnostic ;
- la présence d'une exogénose chronique ;
- le statut tabagique et le nombre de paquet-année (PA) le cas échéant ;
- la présence de comorbidités (cardiaques, neurologiques, respiratoires, rénales, endocriniennes, thromboemboliques veineuses, cirrhotiques, carcinologiques personnelles et familiales ; Voir **Annexe 5** pour la liste exhaustive) ;
- la présence d'une tumeur pulmonaire ou ORL synchrone ou métachrone ;
- la date diagnostique de la maladie initiale (avant métastases) ;
- la classification clinique TNM initiale ;
- la date d'entrée dans la maladie métastatique ;
- le ou les sites métastatiques initiaux : ganglion, poumon, foie, autre, multiples ;
- le recours à une nutrition artificielle ;
- le recours à la pose d'une prothèse œsophagienne ou trachéale.

Les variables biologiques collectées étaient :

- le bilan biologique au diagnostic : le taux de leucocytes, hémoglobine, plaquettes, créatininémie, clairance de la créatinine selon la formule CKD-EPI, albuminémie, fibrinogène ;
- le statut DPD et UGT ;

Les variables anapathologiques collectées étaient :

- la topographie de la tumeur : 1/3 supérieur, moyen, inférieur ou la jonction oesogastrique ;
- le degré de différenciation tumorale : bien, moyennement, peu différencié ou indifférencié ;
- la taille initiale de la tumeur (avant métastases);
- la classification pTNM et le type de résection (R0, R1 et R2) pour les patients opérés ;
- le statut MSS ou MSI de la tumeur ;
- l'expression tumorale de PD-L1 déterminée en IHC ;

Les traitements réalisés ont été recueillis de la manière suivante :

- les traitements antérieurs : de chirurgie, radiothérapie (RT), chimiothérapie (CT), de combinaisons et leurs dates ;
- les traitements métastatiques : CT, RT, essai thérapeutique (ET), soins de support exclusifs (BSC).
- Pour la RT, CT et ET, ont été récoltés : les dates de traitement, la durée et le nombre de cycles/séances, la meilleure réponse obtenue (réponse complète ou partielle, stabilité ou progression), la date de la meilleure réponse, si une adaptation des doses avaient été nécessaire, la présence d'une toxicité de grade  $\geq 2$  et le type d'effet secondaire selon les critères CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0), la cause d'arrêt du traitement.

La date de dernière nouvelle, le statut vital du patient et la cause de décès (lié au cancer, par toxicité, d'une autre cause, inconnue) ont été recueillis également.

La date de point du dernier recueil était le 23/07/2020.

### 6.3. ANALYSE STATISTIQUE

Le critère d'évaluation principal était la mesure de la survie globale (SG), soit le temps entre la date de diagnostic de la maladie métastatique et la date de décès, toute cause.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- la survie sans progression (SSP), soit le temps entre la date d'initiation de chaque traitement métastatique et la date de progression de la maladie, sous le traitement, clinique ou radiologique.
- la SSP selon le nombre de lignes de traitement reçues : SSP 1, SSP 2, SSP 3, SSP X. ;
- le taux de réponse objective (ORR), comme le nombre de patients ayant obtenus une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) au traitement ;
- la tolérance aux traitements, à partir du grade II selon le CTCAE 4.0;
- la recherche de facteurs pronostiques associés à la SG;
- l'analyse des patients inclus dans un ET
- l'analyse des patients âgés  $\geq 75$  ans.

Toutes les données ont été analysées via le logiciel Excel version 2007, anonymisées selon la clé d'enregistrement du Registre. Les tableaux et figures des résultats ont été réalisés par l'intermédiaire des logiciels Excel, et « R ».

Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup>, ou à l'aide d'un test de Fisher. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test de Student si la distribution de la variable était normale, sinon à l'aide d'un test de Wilcoxon. Ces tests ont été réalisés sur le site BiostaTGV disponible sur internet. (Site internet : <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests>)

Les analyses de survie, à savoir les courbes de probabilité de survie, les médianes de survie, les HR et les taux de survie à 1, 3 et 5 ans, ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier, et ont été comparés par le test du Log-Rank ou le test de Wilcoxon lorsque les courbes se croisaient. Ces analyses ont été réalisées sur le logiciel de statistique « R », version 3.1.1, par une épidémiologiste et statisticienne du Registre Finistérien des Tumeurs Digestives.

La recherche de facteurs pronostiques a été réalisée en analyse univariée selon le test du Log Rank, et en analyse multivariée par régression logistique selon le modèle de Cox.

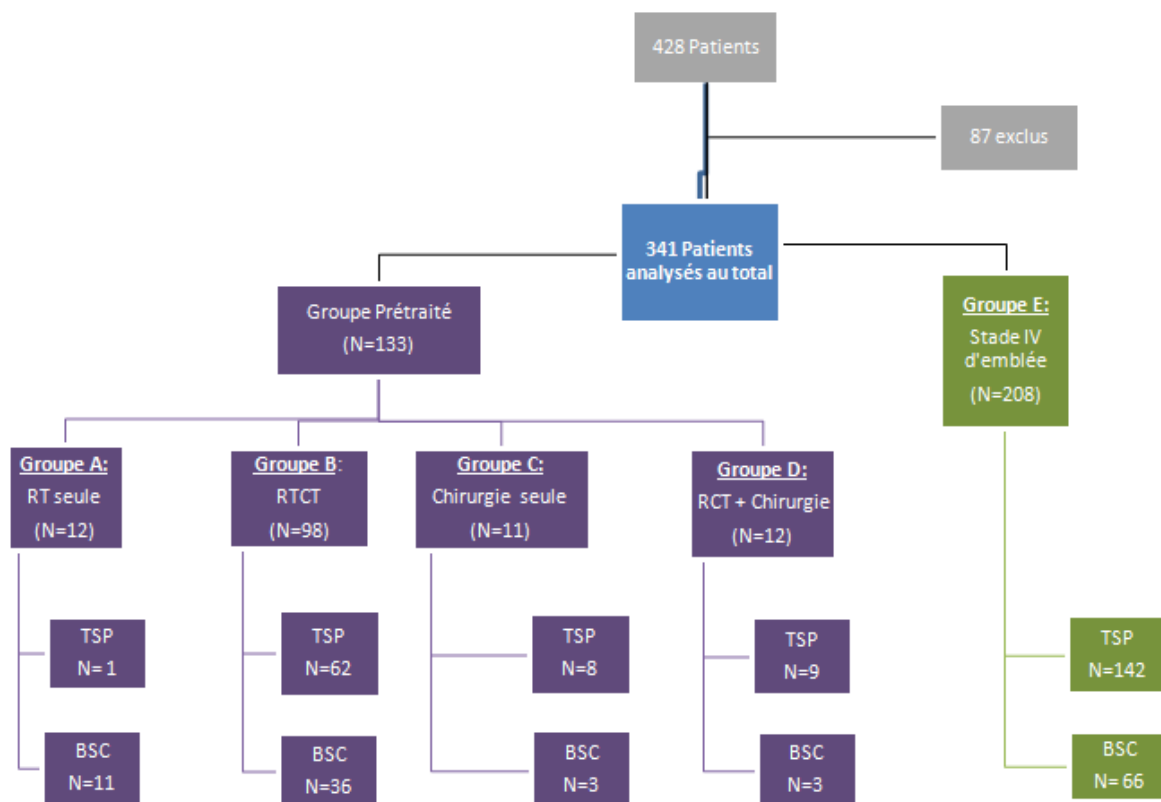
*Cette étude a été approuvée par le Comité d'Éthique du CHRU de Brest le 30 Janvier 2020.*

## 7. RÉSULTATS

### 7.1. CARACTERISTIQUES INITIALES DE LA POPULATION ETUDIEE

Au total, les données de 341 patients atteints d'un CEO ou CEJ ont été analysées rétrospectivement, 279 hommes et 62 femmes. Le rapport d'incidence des CEO ou CEJ métastatiques était de 4.5 hommes pour 1 femme.

Quatre-vingt sept patients ont été exclus en tout. Les causes d'exclusion étaient : diagnostic de métastases avant 2009 ou après 2018 (n=10), patients non métastatiques (n=57), patients non épidermoïde (n=1), diagnostic de carcinome épidermoïde autre que de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique (n=8), prise en charge hors Finistère (n=2), autre cause (n=9). La répartition des patients dans l'étude est décrite dans la **Figure 2**.



**Figure 3. Flowchart.** Répartition des patients du Finistère atteints d'un CEO et CEJ métastatique (N=341). CT=chimiothérapie ; RT= radiothérapie ; RTCT = radiochimiothérapie concomittante. TSP= traitement systémique palliatif ; BSC = Best Supportive Care (soins de supports exclusifs, en anglais).

Sur les 341 patients, 133 (39%) ont reçus un traitement antérieur avant la progression métastatique (groupe prétraités) : 12 patients dans le groupe A, 98 patients dans le groupe B, 11 patients dans le groupe C et 12 patients dans le groupe D.

Deux-cent huit patients (61%) étaient naïfs de tout traitement car diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (Groupe E, naïfs).

Par ailleurs, 119 patients (35%) ont reçu des soins de confort exclusifs d'emblée (groupe BSC ; 53 dans le groupe prétraités et 66 dans le groupe naïf) et 222 patients (65%) ont reçu un traitement systémique palliatif (groupe TSP ; 80 et 142 respectivement).

**Description des caractéristiques de la population générale : Comparaison des groupes BSC et TSP.**

Les caractéristiques démographiques de la population totale, du groupe BSC et du groupe TSP sont présentées dans le **Tableau 1**.

Dans la population globale, l'âge moyen au diagnostic métastatique était de 67 ans (67 ans pour les hommes et 68 ans pour les femmes). L'âge moyen des patients du groupe TSP était significativement inférieur à celui des patients du groupe BSC, de 65 ans et 70 ans respectivement ( $p < 0,0001$ ). La répartition par tranche d'âge était la suivante : 143 (41,9%) de moins de 65 ans, 111 (32,6%) entre 65 et 74 ans et 87 (25,5%) d'âge supérieur ou égal à 75 ans.

Les patients étaient pour 73,6% en bon état général PS 0-1, selon ECOG PS.

Plus de la moitié (56,6%) de la population totale présentait une exogénose chronique sans qu'il n'y ait de différence entre les groupes TSP et BSC. De même, 74% des patients présentaient un tabagisme actif ou sevré, sans différence rapportée de consommation entre les deux groupes, autour de 40 paquet-année, pour les données disponibles collectées.

Les patients présentaient des comorbidités, non exclusives, essentiellement cardiovasculaires (41,4%) et respiratoires (35,5%). Il existait un nombre significativement plus grand de patients cirrhotiques et avec des antécédents neurologiques (essentiellement AVC) dans le groupe BSC que dans le groupe TSP ( $p < 0,05$ ).

Chez les patients prétraités, le délai de survenue de métastases dans le groupe TSP n'était pas significativement supérieur à la moyenne de délai de survenue dans le groupe des BSC ( $p = 0,355$ ).

Vis-à-vis de la présentation de la maladie, environ 50% des patients présentaient un CEO du 1/3 moyen, bien différencié. Un peu plus d'un tiers des patients présentaient des métastases multiples. Par ordre de fréquence décroissante, les sites métastatiques dans la population totale étudiée étaient : les métastases pulmonaires (21,41%), ganglionnaires, majoritairement sus claviculaires (16,13%) et enfin hépatiques (14,66%). Le nombre de femmes était déséquilibré entre le groupe TSP et BSC avec un nombre plus faible de femmes dans le groupe traité TSP ( $p=0,014$ ).

Les patients BSC avaient plus souvent une dysphagie au diagnostic que les patients TSP. Ils présentaient une perte de poids significativement plus importante que le groupe traité (13% de perte de poids contre 9% ;  $p<0,0001$ ). Dans les deux groupes, la majorité des patients ont eu recours à un support nutritionnel au cours de l'histoire de leur maladie. Un tiers des patients ont bénéficié d'une pose de prothèse œsophagienne au cours de leur maladie métastatique.

Chez les 119 patients BSC, 23 (19,3%) ont bénéficié d'une radiothérapie palliative : 10 à visée décompressive (43%) ; 9 en traitement de lésions cérébrales secondaires (39%), 3 à visée antalgique (13%) et 1 patient à visée consolidatrice post-opératoire (4%).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques de la population totale, du groupe TSP et du groupe BSC

Caractéristiques	Total N= 341		Groupe TSP N=222		Groupe BSC N= 119		p-value <sup>1,2</sup>
	Nombre cas	% cas	Nombre cas	% cas	Nombre cas	% cas	
<b>Sexe</b>							
Homme	279	81,82%	190	85,59%	89	74,79%	0,014 <sup>1</sup>
Femme	62	18,18%	32	14,41%	30	25,21%	
<b>Age moyen, années (min-max)</b>	67		65		71		<0,0001 <sup>1</sup>
Homme	67	39 – 91	65	39 – 87	70	47 – 91	NS
Femme	69	49 – 90	65	49 – 84	73	49 – 90	
<b>Classe d'âge (années)</b>							NA
<65	143	41,9%	106	47,7%	37	31,1%	
65-74	111	32,6%	83	37,4%	28	23,5%	
≥75	87	25,5%	33	14,9%	54	45,4%	
<b>ECOG<sup>a</sup></b>							<0,0001 <sup>1</sup>
0 – 1	184	53,96%	164	73,87%	20	16,81%	
≥2	90	26,39%	29	13,06%	61	51,26%	
<b>Tabac<sup>b</sup></b>							0,152
Oui	252	73,90%	169	76,13%	83	69,75%	
Non	79	23,17%	45	20,27%	34	28,57%	
<b>Exogénose chronique<sup>c</sup></b>							0,815
Oui	193	56,60%	123	55,41%	70	58,82%	
Non	131	38,42%	88	39,64%	43	36,13%	
<b>Absence d'intoxication OH-Tabac</b>	57	16,72%	29	13,06%	28	23,53%	NA
<b>Comorbidités</b>							
Cardiovasculaire	139	41,37%	84	38,18%	55	47,41%	0,102
Respiratoire	119	35,52%	72	32,73%	47	40,87%	0,139
Endocrinienne	55	16,37%	30	13,64%	25	21,55%	0,062
Neurologique	52	15,48%	27	12,27%	25	21,55%	0,003 <sup>1</sup>
Cirrhose	43	12,95%	18	8,26%	25	21,93%	<0,001 <sup>1</sup>
Rénale	16	4,76%	12	5,45%	4	3,45%	0,412
MTEV*	12	3,57%	8	3,64%	4	3,45%	1
Carcinologique personnel	40	11,80%	30	13,57%	10	8,47%	0,166
<b>Antécédents familiaux CE œsophage<sup>d</sup></b>	7	2,05%	5	2,25%	2	1,68%	0,812
<b>Stade initial de la maladie</b>							0,125
I-III	133	39%	80	36,04%	53	44,54%	
IV	208	61%	142	63,96%	66	55,46%	
<b>Localisation tumorale primitive</b>							0,451
1/3 supérieur	103	30,21%	62	27,93%	41	34,45%	
1/3 moyen	172	50,44%	116	52,25%	56	47,06%	
1/3 inférieur – JOG*	66	19,35%	44	19,82%	22	18,49%	
<b>Degré de différenciation</b>							0,816
Bien	157	47,29%	103	47,25%	54	47,37%	
Moyennement	117	35,24%	75	34,40%	42	36,84%	
Peu-indifférencié	58	17,47%	40	18,35%	18	15,79%	



<b>Délai médian entre DG initial – DG métastase, mois</b>	24		23,5		28		
<b>Site métastatique</b>							
<b>Poumon</b>	73	21,41%	48	21,62%	25	21,01%	
<b>Ganglions</b>	55	16,13%	45	20,27%	10	8,40%	
<b>Foie</b>	50	14,66%	36	16,22%	14	11,76%	<0,001 <sup>1</sup>
<b>Autre</b>	30	8,80%	7	3,15%	23	19,33%	
<b>Multiple (≥2)</b>	133	39,00%	86	38,74%	47	39,50%	
<b>Nutrition</b>							
<b>Dysphagie<sup>e</sup></b>	233	68,33%	141	63,51%	92	77,31%	0,019 <sup>2</sup>
<b>Nutrition Artificielle<sup>f</sup></b>	183	53,67%	112	50,45%	71	59,66%	0,214
<b>Prothèse<sup>g</sup></b>							
<b>œsophagienne</b>	111	32,55%	70	31,53%	41	34,45%	
<b>trachéale</b>	9	2,64%	6	2,70%	3	2,52%	0,715
<b>les deux</b>	21	6,16%	12	5,41%	9	7,56%	
<b>% de perte de poids (médiane)</b>	10		9		13		<0,0001 <sup>1</sup>
<b>IMC médian, kg/m2 (min-max)</b>	22	14 – 33	22	14 – 31	22	14 – 33	
<b>1 : p significatif selon test Chi<sup>2</sup>. 2 : p significatif selon T exact de Fisher ; a : données inconnues N=29 dans le groupe TSP et N=38 dans le groupe BSC ; b : données inconnues N=8 dans le groupe TSP et N=2 dans le groupe BSC ; c : données inconnues N=11 dans le groupe TSP et N= 6 dans le groupe BSC ; d : données inconnues N=5 dans le groupe TSP et N=1 dans le groupe BSC ; e : données inconnues N=9 dans le groupe TSP et N=1 dans le groupe BSC ; f : données inconnues N=20 dans le groupe TSP et N=11 dans le groupe BSC ; g : données inconnues N=9 dans le groupe TSP et N=2 dans le groupes BSC ; NS : Non significatif. NA : Non analysé. MTEV : Maladie Thromboembolique. JOG : jonction oeso-gastrique</b>							

Description des caractéristiques de la population traitée : Comparaison des groupes prétraités et naïfs.

Les caractéristiques démographiques des patients ayant reçu un traitement sont présentées dans le **Tableau 2**.

Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge, de PS, de comorbidités, du type et du nombre de site métastatique. L'âge moyen était de 65 ans. Les patients étaient en bon état général PS 0-1, pour plus de 80% d'entre eux.

Il existait une différence significative sur le plan nutritionnel : le groupe prétraité était moins susceptible de présenter une perte de poids ou une dysphagie au diagnostic de métastases que le groupe naïf. Les patients prétraités avaient moins recours à un traitement endoscopique par pose de prothèse œsophagienne et/ou trachéale au cours de leur maladie.

Une différence en termes de traitement a aussi été démontrée entre les deux groupes : 46,3 % des patients prétraités contre 62,7% des patients naïfs n'ont reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie. Les patients prétraités avaient significativement plus de chance de recevoir au moins deux lignes de traitement (53,8% dans le groupe prétraité contre

37,3% dans le groupe naïf ;  $p=0,018$ ). Quarante trois pour cent des patients naïfs de traitement, ont reçu de la radiothérapie palliative contre 29% dans le groupe prétraité ( $p=0,033$ ).

Le statut DPD pour évaluer la susceptibilité génétique des patients aux toxicités des fluoropyrimidines était notifié pour 138 patients traités, soit 62,2% des cas. Parmi ceux-là, 136 patients (98,55%) ne portaient aucun déficit en DPD et 2 patients (1,45%) présentaient un déficit partiel.

Tableau 2. Caractéristiques de la population traitée

Caractéristiques	Total N= 222		Groupe naïfs N=142		Groupe prétraité N= 80		p- value <sup>1,2</sup>
	Nombre cas	% cas	Nombre cas	% cas	Nombre cas	% cas	
<b>Sexe</b>							
Homme	190	85,59%	123	86,62%	67	83,75%	0,559
Femme	32	14,41%	19	13,38%	13	16,25%	
<b>Age moyen, années (min-max)</b>	65		65		65		
Homme	65	39 – 87	65	39 – 85	66	49 – 87	NS
Femme	65	49 – 84	67	49 – 84	63	49 – 78	
<b>Classe d'âge (années)</b>							
<65	106	47,8%	64	45,1%	42	52,5%	NA
65-74	83	37,4%	56	39,4%	27	33,8%	
≥75	33	14,9%	22	15,5%	11	13,8%	
<b>ECOG<sup>a</sup></b>							
0 – 1	164	73,87%	99	69,72%	65	81,25%	0,165
≥2	29	13,06%	21	14,79%	8	10%	
<b>Tabac<sup>b</sup></b>							
Oui	169	76,13%	108	76,06%	61	76,25%	0,328
Non	45	20,27%	27	19,01%	18	22,50%	
<b>Exogénose chronique<sup>c</sup></b>							
Oui	123	55,41%	74	52,11%	49	61,25%	0,272
Non	88	39,64%	59	41,55%	29	36,25%	
<b>Absence d'intoxication OH-Tabac</b>	29	13,1%	20	14,1%	9	11,3%	NA
<b>Comorbidités</b>							
Cardiovasculaire	84	38,18%	54	38,57%	30	37,50%	0,875
Respiratoire	72	32,73%	44	31,43%	28	35%	0,587
Endocrinienne	30	13,64%	18	12,86%	12	15%	0,656
Neurologique	27	12,27%	16	11,43%	11	13,75%	0,614
Cirrhose	18	8,26%	9	6,47%	9	11,39%	0,205
Rénale	12	5,45%	6	4,29%	6	7,50%	0,361
MTEV*	8	3,64%	5	3,57%	3	3,75%	1
Carcinologique personnel	30	13,57%	19	13,48%	11	13,75%	0,954

<b>Localisation tumorale primitive</b>							
1/3 supérieur	62	27,93%	37	26,06%	25	31,25%	0,709
1/3 moyen	116	52,25%	76	53,52%	40	50%	
1/3 inférieur – JOG*	44	19,82%	29	20,42%	15	18,75%	
<b>Site métastatique</b>							
Poumon	48	21,62%	28	19,72%	20	25%	
Ganglions	45	20,27%	30	21,13%	15	18,75%	
Foie	36	16,22%	19	13,38%	17	21,25%	0,149
Autre	7	3,15%	3	2,11%	4	5%	
Multiple (≥2)	86	38,74%	62	43,66%	24	30%	
<b>Nombre Métastases</b>							
Unique	136	61,26%	80	56,34%	56	70%	0,045 <sup>1</sup>
Multiples	86	38,74%	62	43,66%	24	30%	
<b>Nutrition</b>							
Dysphagie <sup>d</sup>	141	63,51%	109	76,76%	32	40%	<0,001 <sup>2</sup>
Nutrition Artificielle <sup>e</sup>	112	50,45%	82	57,75%	30	37,5%	<0,002 <sup>1</sup>
Prothèse <sup>f</sup>	70	31,53%	57	40,14%	13	16,25%	
œsophagienne	6	2,70%	3	2,11%	3	3,75%	<0,001 <sup>2</sup>
trachéale	12	5,41%	12	8,45%	0	0%	
les deux							
% de perte de poids (médiane)	8		12		5		0,721
IMC médian, kg/m <sup>2</sup> (min-max)	22	14 – 31	21,5	14 – 31	22	15– 31	
<b>Nombre de ligne de chimiothérapie reçue</b>							
1	126	56,76%	89	62,68%	37	46,25%	0,018 <sup>1</sup>
>1	96	43,24%	53	37,32%	43	53,75%	
<b>Ayant reçu Radiothérapie palliative<sup>g</sup></b>							
	84	37,84%	61	42,96%	23	28,75%	0,049 <sup>2</sup>
<b>Statut vital</b>							
En vie	11	5%	8	5,6%	3	3,7%	NS
Décédé	211	95%	134	94,4%	77	96,3%	
<p><b>1 : p significatif selon test Chi<sup>2</sup>. 2 : p significatif selon T exact de Fisher. a :</b> données inconnues N=22 dans le groupe naïf et N=7 dans le groupe prétraité ; <b>b :</b> données inconnues N=7 dans le groupe naïf et N=1 dans le groupe prétraité ; <b>c :</b> données inconnues N=9 dans le groupe naïf et N= 2 dans le groupe prétraité ; <b>d :</b> données inconnues N=7 dans le groupe naïf et N=2 dans le groupe prétraité ; <b>e :</b> données inconnues N=15 dans le groupe naïf et N=5 dans le groupe prétraité ; <b>f :</b> données inconnues N=8 dans le groupe naïf et N=1 dans le groupe prétraité; <b>g :</b> données inconnues N=1 dans le groupe naïf; <b>NS :</b> Non significatif. <b>NA :</b> Non analysé.</p> <p><b>MTEV :</b> Maladie Thromboembolique. <b>JOG :</b> jonction oeso-gastrique</p>							

## 7.2. REGIMES DE CHIMIOTHERAPIE ET REPONSE THERAPEUTIQUE

Une diversité de régimes de chimiothérapie a été utilisée en fonction des habitudes de centres. Les régimes de chimiothérapie ont donc été regroupés en 12 groupes distincts :

- protocole de chimiothérapie à base de 5FU-Platine (cisplatine/carboplatine) ;
- en association avec la radiothérapie, de type « HERSKOVIC » ;
- protocole FOLFOX ;
- en association avec la radiothérapie ;
- chimiothérapie à base de fluoropyrimidines comprenant du LV5FU2 ou de la capécitabine en monothérapie ;
- chimiothérapie à base de taxanes comprenant le docétaxel en monothérapie, le paclitaxel en monothérapie et l'association paclitaxel/docétaxel-carboplatine ;
- chimiothérapie à base d'irinotécan comprenant le schéma FOLFIRI et l'irinotécan en monothérapie ;
- chimiothérapie à base de vinorelbine comprenant la vinorelbine en monothérapie et l'association cisplatine – vinorelbine;
- la monothérapie à base de sels platine (carboplatine/cisplatine) ;
- en association avec la radiothérapie ;
- les protocoles d'essais thérapeutiques ;
- autres régimes de chimiothérapie (gemcitabine, cetuximab, mitomycine, étoposide, ou autres associations)

En première ligne de chimiothérapie métastatique, le protocole le plus fréquemment utilisé était le protocole 5FU-platine et concernait 38,7% des patients (**Tableau 3**). En 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> ligne de traitement, les protocoles les plus utilisés étaient à base de taxanes et de vinorelbine, respectivement.

Les patients naïfs de traitement comme les patients ayant reçus un traitement préalable ont été traité de la même manière, bien que l'accès à une 2<sup>e</sup> ligne métastatique était plus fréquent chez les patients prétraités.

En 1<sup>e</sup> ligne, le protocole 5FU-platine a permis d'obtenir un taux de réponse de 31,08% et une SSP médiane de 3,9 mois.

Lorsque la 2<sup>e</sup> ligne était possible, chez seulement 43,2% des patients traités, la chimiothérapie à base de taxanes était le choix privilégié. Celle-ci a permis d'obtenir un ORR de 14,58% et une SSP d'environ 3 mois.

La 3<sup>e</sup> ligne n'a concerné que 37 patients (16,6%), et a permis d'obtenir un ORR de 5,4% avec une SSP de 5,1 mois, toute chimiothérapie confondue.

**Tableau 3.** Réponse objective, survies et protocoles de chimiothérapie en fonction des lignes de traitement dans la population traitée (groupe TSP)

Ligne de traitement	ORR	SSP	SG	Protocole de traitement le plus représenté (%)	Essais Cliniques N (%)
<b>9,1 mois</b>					
<b>1ere ligne (n=222)</b>	31,08%	3,9 mois		5FU-platine (38,74%)	7 (3,15%)
<b>2nde ligne (n=96)</b>	14,58%	2,9 mois		Taxane (36,46%)	10 (10,42%)
<b>3ème ligne (n=37)</b>	5,41%	5,1 mois		Vinorelbine (37,84%)	4 (10,81%)
<b>Groupe naïfs ; N = 142</b>					
<b>8,76 mois</b>					
<b>1ere ligne (n=142)</b>	32,39%	4,1 mois		5FU-platine (38,03%)	2 (1,40%)
<b>2nde ligne (n=53)</b>	18,87%	2,9 mois		Taxane (33,96%)	5 (9,43%)
<b>3ème ligne (n=19)</b>	0%	3,5 mois		Vinorelbine (36,84%)	1 (5,26%)
<b>Groupe prétraités ; N = 80</b>					
<b>9,81 mois</b>					
<b>1ere ligne (n=80)</b>	28,75%	3,9 mois		5FU-platine (40%)	5 (6,25%)
<b>2nde ligne (n=43)</b>	9,30%	2,8 mois		Taxane (39,53%)	5 (11,63%)
<b>3ème ligne (n=18)</b>	11,11%	5,7 mois		Vinorelbine (38,89%)	3 (16,67%)

### 7.3. OBJECTIF PRINCIPAL : RESULTAT DE LA SURVIE GLOBALE

Les courbes de survie de la population étudiée sont exposées sur la **Figure 4**.

La médiane de SG pour l'ensemble de la population étudiée était de 5,8 mois [IC95% : 5,027-6,998]. La SG à 1 an, 3 ans et 5 ans était de 24,3%, 4,1% et 2,7%, respectivement (**Figure 4A**).

La médiane de SG pour le groupe BSC était de 1,7 mois [IC 95% 1,35-2,27] contre 9,1 mois pour le groupe TSP [IC 95% 7,98-10,12 ; p<0,05] (**Figure 4B**).

Les taux de survie pour le groupe TSP et BSC étaient les suivants :

- A 1 an : 35,6% contre 3,4%, respectivement ;
- A 2 ans : 12,6% contre 1,7%, respectivement ;
- A 5 ans : 4,1% contre aucun survivant dans le groupe BSC.

Dans le groupe TSP, aucune différence significative en SG n'a été démontrée entre la population prétraitée et la population naïve, bien qu'il semble exister une tendance favorable pour les patients prétraités (9,8 mois [IC95% 7,8 – 12,4] pour les patients prétraités et 8,8 mois [IC95% 7,6-9,9] pour les patients naïfs ;  $p=0,5$ ) (**Figure 4C**).

Les patients traités PS 0-1 inclus dans un essai thérapeutique avaient une survie nettement supérieure aux patients traités non inclus dans un ET avec un gain de SG médiane de 4,4 mois (14,3 mois vs. 9,9 mois;  $p=0,04$ ) et un taux de SG à 5 ans de 25,9% contre 3,2% (**Figure 4D**).

La cause principale de décès était liée au cancer (84%). Quatre décès étaient liés à une toxicité du traitement et 22 à une cause autre. Le nombre de décès dans les 30 jours qui suivent la dernière cure de chimiothérapie (J30 y compris) est résumé dans l'Annexe 6. Parmi les 341 patients étudiés, 11 (3,2%) patients sont encore en vie. Seulement deux (18,2%) de ces patients ont une SG médiane  $\geq 5$  ans et trois (27,3%) sont en cours de traitement dans un essai thérapeutique.

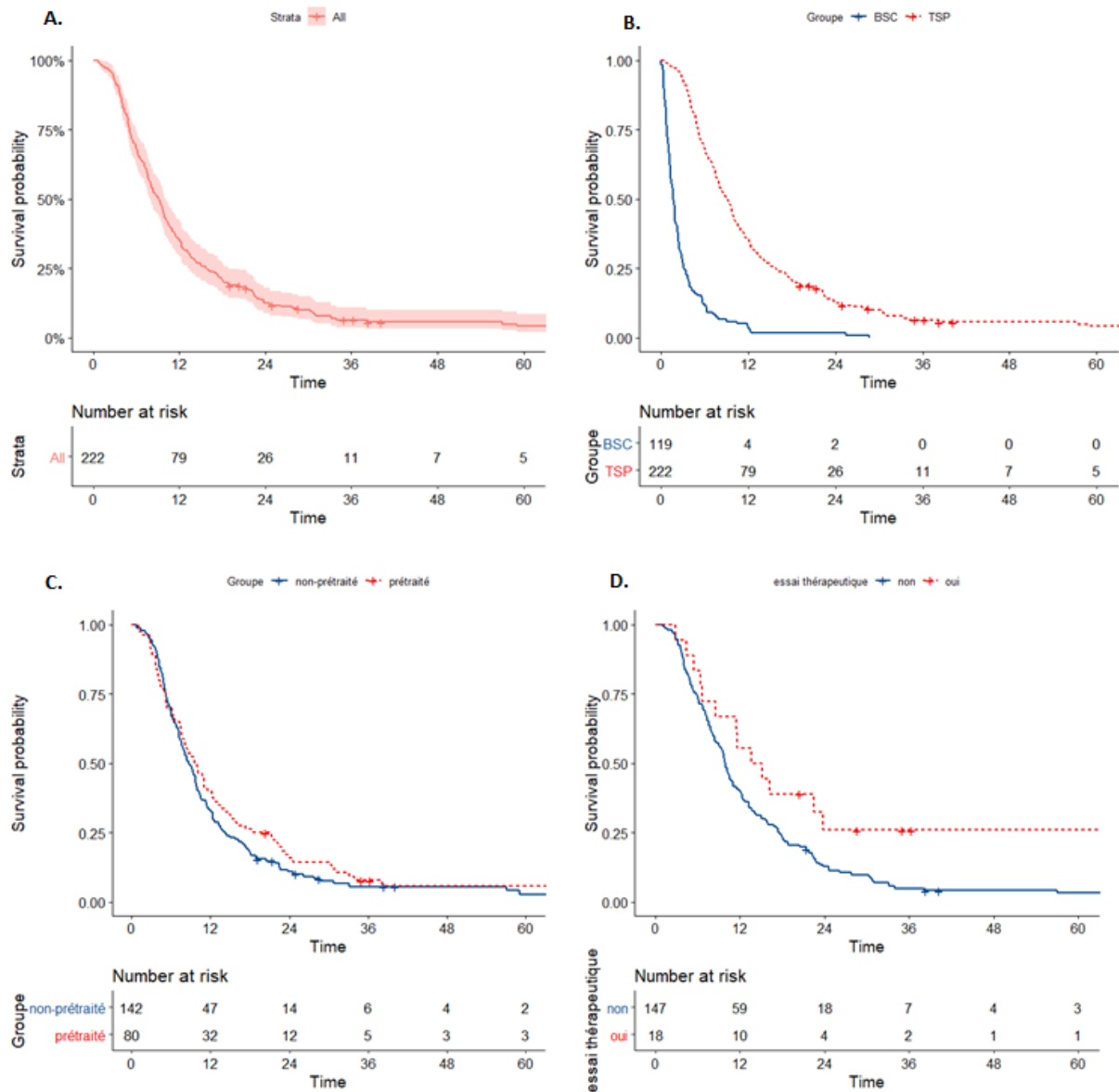


Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier représentent la survie cumulée de l'ensemble de la population étudiée. (A) SG de l'ensemble de la population étudiée (N=341). (B) SG des groupes BSC (N=119) et TSP (N=222). (C) SG des patients TSP selon qu'ils aient reçus (N=80) ou non (N=142) un traitement antérieur. (D) SG de la population TSP, PS 0-1, participant ou non à un essai thérapeutique (N=165).

## 7.4. OBJECTIFS SECONDAIRES

### 7.4.1. FACTEURS PRONOSTIQUES POUR LA SURVIE GLOBALE

Sur le population TSP, nous avons réalisé une analyse univariée de la SG sur l'âge, le sexe, le PS, les comorbidités, l'intoxication alcoolo-tabagique, le site métastatique au diagnostic, le type de traitement antérieur (selon les 4 groupes : B= RCT ; C= chirurgie seule ; D= RCT + chirurgie ; E= naïf), le pourcentage de perte de poids au diagnostic métastatique et la participation à un essai thérapeutique (**Tableau 4**).

**Tableau 4.** Facteurs pronostiques sur la SG en analyse univariée (population TSP)

	Variable	Hazard Ratio	IC 95%	P value
<b>Sexe</b>	Homme	1		0,9
	Femme	0,78	0,52 – 1,18	
<b>Age</b>	< 65 ans	1		0,04 <sup>¥</sup>
	65- 74 ans	1,01	0,75 – 1,36	
	≥75 ans	1,69	1,13 – 2,52	
<b>ECOG PS</b>	0 – 1	1		<0,001 <sup>¥</sup>
	≥2	1,72	1,26 – 2,35	
<b>Comorbidités</b>	Cardiovasculaire	1,08	0,81 – 1,43	1
	Respiratoire	1,04	0,78 – 1,39	0,9
	Neurologique	1,41	0,93 – 2,14	0,6
	Renale	0,93	0,5 – 1,77	0,9
	Endocrinienne	0,96	0,65 – 1,42	0,6
	MTEV	1,65	0,81 – 3,36	0,3
	Cirrhose	0,86	0,51 – 1,43	0,9
	Carcinologique personnel	0,99	0,66 – 1,49	0,3
<b>Cormorbidités</b>	Unique	1,23	0,87 – 1,74	0,8
	Multiples	1,15	0,81 – 1,62	
<b>Intoxication alcoolo-tabagique</b>	Les deux	1		0,9
	Aucun	1,06	0,70 – 1,63	
	Alcool	0,90	0,51 – 1,57	
	Tabac	1,18	0,85 – 1,63	
<b>Traitement adjuvant reçu</b>	Naïfs	1		0,5
	Prétraités	0,84	0,63 – 1,12	



<b>Type de Traitement antérieur</b>	Groupe B	1		
	Groupe C	0,52	0,24 – 1,15	0,11
	Groupe D	0,42	0,19 – 0,92	0,03 <sup>¥</sup>
	Groupe E	0,98	0,72 – 1,33	0,89
<b>Site métastatique initial</b>	Ganglions	1		
	Poumon	1,71	1,11 – 2,63	
	Foie	2,51	1,58 – 3,98	<0,001 <sup>¥</sup>
	Autre	2,03	0,90 – 4,54	
	Multiples	2,19	1,48 – 3,22	
<b>% de perte de poids</b>	<5%	1		
	5-10%	1,26	0,82 – 1,94	
	>10%	1,29	0,88 – 1,91	0,02 <sup>¥</sup>
	Inconnu <sup>a</sup>	1,76	1,17 – 2,66	
<b>Participation à un ET</b>	Non	1		
	Oui	0,50	0,28 – 0,88	0,02 <sup>¥</sup>
<sup>¥</sup> : p significatif selon wilcoxon ; a: N=54 ; MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse ; ET : Essai Thérapeutique				

La survie diminue significativement avec l'âge au diagnostic. À 1 an elle passe de 40,6% des patients de moins de 65 ans, à 34,9% pour les patients de 65 à 74 ans (HR 1,01) et enfin à 21,2% pour les patients de 75 ans et plus (HR=1,69) (**Figure 5A**).

Un état général PS 0-1 est significativement corrélé à une meilleure survie en comparaison à un patient PS  $\geq 2$  (HR à 1,72). Le taux de survie à 1 an était de 41,8% chez les patients PS 0-1 contre 17,5% chez les patients PS  $\geq 2$  (**Figure 5B**).

Les patients avec une atteinte ganglionnaire initiale ont significativement une meilleure chance de survie que les patients avec une atteinte pulmonaire (HR=1,71), hépatique (HR=2,51), autre (HR=2,03) ou multiple (HR=2,19) (**Figure 5C**).

Un traitement antérieur maximal par radio-chimiothérapie et chirurgie était un facteur pronostic de meilleure survie (HR=0,42).

La survie diminue significativement avec le pourcentage de perte de poids au diagnostic : elle était de 10,97 mois pour une perte <5%, de 8,57 mois pour une perte 5-10% (HR=1,26) et de 9,13 mois pour une perte >10% (HR=1,29). Toutefois, cette analyse est à prendre avec précaution puisqu'il existait des données manquantes sur le poids pour 54 patients (soit 24,3%). Cette donnée n'a donc pas pu être analysée en multivariée.

Enfin, la participation à un essai thérapeutique est significativement corrélée à une meilleure survie : à critères équivalents, un patient participant à un essai thérapeutique a deux fois plus de chance de survivre (HR=0,50) (Figure 5D).

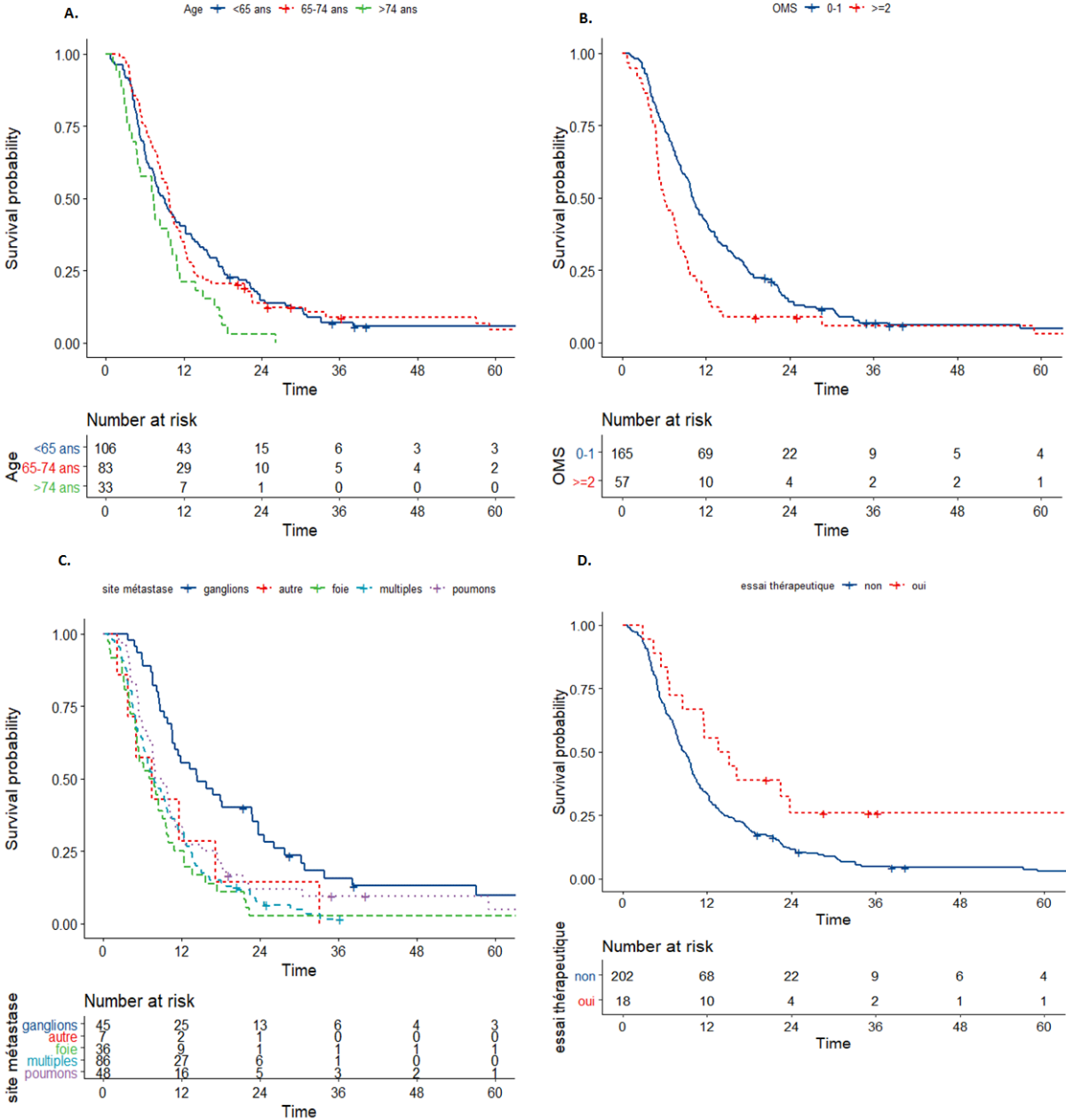


Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier représentent la survie cumulée des patients étudiés traités (groupe TSP), selon l'âge (A), le PS (B), le site métastatique initial (C) et la participation à un essai thérapeutique (D).

Les facteurs pronostiques sur la SG en analyse multivariée sont présentés dans le **Tableau 5** et la **Figure 6**.

Le site métastatique hépatique ou multiple au diagnostic ressortent comme facteurs de mauvais pronostic (HR= 2,47 et HR=2,39 respectivement).

Un traitement préalable par radio-chimiothérapie et chirurgie (HR=0,38) ainsi que la participation à un essai thérapeutique (HR=0,54) demeurent des facteurs prédictifs de meilleure survie.

L'âge n'a pas été identifié comme facteur pronostic chez les patients traités.

Un PS  $\geq 2$  ne ressort pas comme facteur de mauvais pronostic bien qu'il y ait une tendance ( $p=0,059$ ).

**Tableau 5.** Facteurs pronostiques sur la SG en analyse multivariée (population TSP)

Variable		Hazard Ratio	IC 95%	P value
<b>Sexe</b>	Homme	1		0,61
	Femme	0,88	0,55 – 1,41	
<b>Age</b>	Valeur absolue	1,01	0,99 – 1,03	0,16
<b>ECOG PS</b>	0 – 1	1		0,059
	$\geq 2$	1,51	0,98– 2,31	
<b>Type de Traitement antérieur</b>	Groupe B	1		0,181
	Groupe C	0,52	0,20 – 1,35	
	Groupe D	0,38	0,17 – 0,88	
	Groupe E	0,94	0,68 – 1,32	
<b>Site métastatique initial</b>	Ganglions	1		0,054
	Poumon	1,60	0,99 – 2,58	
	Foie	2,47	1,48 – 4,11	
	Autre	2,04	0,82 – 5,07	
	Multiples	2,39	1,55 – 3,68	
<b>Participation à un ET</b>	Non	1		0,039
	Oui	0,54	0,30 – 0,97	

ET : Essai Thérapeutique

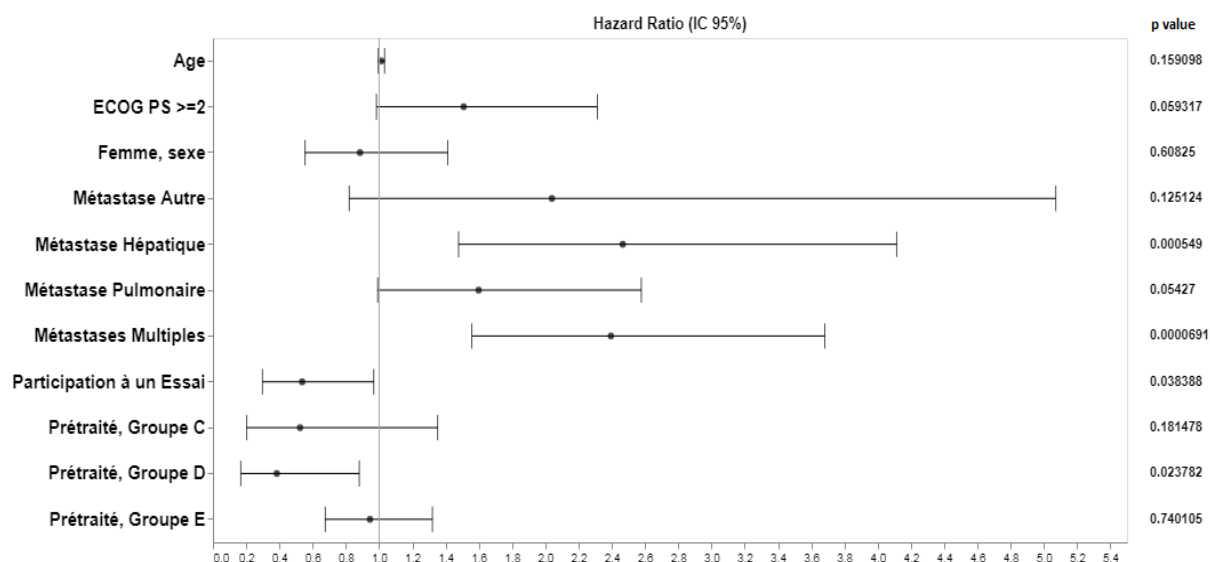


Figure 6. Forest plot des facteurs pronostiques en analyse multivariée

#### 7.4.2. SURVIE SANS PROGRESSION

La médiane de SSP des patients TSP était de 3,9 mois [3,5 – 4,7] en première ligne métastatique. Il n’y a pas de différence observée en termes de SSP entre les groupes prétraités et naïfs, en 1<sup>e</sup> ni en 2<sup>e</sup> ni en 3<sup>e</sup> ligne métastatique ( $p > 0,05$ ) (Tableau 6).

Tableau 6. Survie sans progression des patients traités

SSP	Groupe Prétraité		Groupe Naïf		P value
	Médiane, en mois	Intervalle, en mois	Médiane, en mois	Intervalle, en mois	
<b>1<sup>e</sup> ligne, N=222</b>	<b>80</b>		<b>142</b>		
SSP 1	<b>3,94 (3,5-4,7)</b>				
	3,91	3,32 – 4,7	4,14	3,38 – 5,39	0,4
<b>2<sup>e</sup> ligne, N=96</b>	<b>43</b>		<b>53</b>		
SSP 2	<b>2,86 (2,5-3,7)</b>				
	2,83	2,4-5,06	2,89	2,53-4,01	0,8
<b>3<sup>e</sup> ligne, N=37</b>	<b>18</b>		<b>19</b>		
SSP 3	<b>5,13 (2,63-7,92)</b>				
	5,67	2,53-13,8	3,52	2,53-11,7	>0,05

### 7.4.3. CAS PARTICULIER DES PATIENTS GERIATRIQUES ( $\geq 75$ ANS)

Parmi les patients de la population étudiée, 87 (25,5%) étaient âgés de  $\geq 75$  ans : 19 femmes et 68 hommes.

Leur SG médiane était de 2,9 mois (2,3 – 4,0). La survie à 12 mois était de 10,3% et à 24 mois de 2,3%. Aucun patient gériatrique n'était en vie à 36 mois.

La cause principale de décès était liée au cancer (87,4%), suivi d'une cause autre (6,9%). Quatre causes de décès étaient inconnues et une cause était liée à une toxicité au traitement. Parmi les patients d'âge gériatrique, 32 patients présentaient un PS 0-1, 33 patients un PS $\geq 2$  et 22 patients avaient un PS inconnu. Un PS $\geq 2$  était un facteur prédictif de décès. Pour un même patient, un état général moyen était associé à 2,9 fois plus de risque de décès (IC95% 1,72-4,88 ;  $p < 0,0001$ ).

Une évaluation gériatrique par réalisation d'un test de dépistage G8 (Annexe) et/ou d'une consultation onco-gériatrique dédiée a été rapportée dans 18,4% des cas (16/87 patients).

Au total, trente-trois patients gériatriques ont reçus un traitement systémique palliatif, sur les 222 patients TSP (14,9%). Comme dans la population totale, la SG médiane des patients gériatriques traités était meilleur que la SG médiane chez les patients non traités, de 7,4 mois contre 1,8 mois ( $p < 0,0001$ ). Aucun patient âgé n'a été inclus dans un ET.

**Le Tableau 7** résume la prise en charge thérapeutique des patients gériatriques, la réponse au traitement et le profil de toxicité selon les lignes.

Les patients d'âge gériatrique ont été traités de la même manière que la population non gériatrique. Le taux de contrôle de la maladie en 1<sup>e</sup> ligne métastatique était de 39,4%. Toutefois, 16 patients n'ont pas été réévalués du fait d'un arrêt précoce du protocole pour altération de l'état général, toxicité voire décès.

Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes étaient des cytopénies, dont une aplasie fébrile, une asthénie, des diarrhées fébriles et un syndrome coronarien aigu.

Tableau 7. Evaluation thérapeutique des patients gériatriques

	Population gériatrique (N=87)	%
<b>Evaluation gériatrique</b>	16	18,4%
<b>Nb ayant reçu un traitement (=TSP)</b>	33	14,86%
<b>Nb inclus dans un essai thérapeutique</b>	0 <i>(2 proposés mais ayant des critères d'exclusions)</i>	0%
<b>SG médiane du groupe TSP, en mois (min-max)</b>	7,4	4,8-11
<b>Nb selon les lignes de ttt</b>		
<b>L1</b>	33	100%
<b>L2</b>	5	15,2%
<b>L3</b>	2	6,1%
<b>Schémas thérapeutiques les plus représentés en L1</b>		
<b>5FU – platine</b>	15	45,5%
<b>RTCT 5FU – platine</b>	6	18,2%
<b>FOLFOX</b>	4	12,1%
<b>LV5FU2 seul</b>	4	12,1%
<b>Taux de contrôle de la maladie en L1</b>	13	39,4%
<b>Toxicité grade 3-4 selon les lignes</b>		
<b>L1</b>	7	21,2%
<b>L2</b>	3	60%
<b>L3</b>	1	50%

#### 7.4.4. CAS PARTICULIER DES PATIENTS INCLUS DANS DES ESSAIS THERAPEUTIQUES

Au total, un essai thérapeutique (ET) a été proposé à 29 (13%) patients du groupe TSP. Tous les ET ont été réalisés sur le CHRU de Brest mais les patients y participant n'étaient pas systématiquement pris en charge initialement sur le CHRU.

Parmi ces patients, dix-huit (dix patients dans le groupe naïf et 8 dans le groupe prétraité) ont réellement été inclus dans un ET, soit un taux d'inclusion après proposition d'essai de 62%.

Les causes d'exclusion/non éligibilité étaient : le refus du patient, un état général moyen ( $PS \geq 2$ ), des antécédents carcinologiques traités < 5 ans, l'existence de comorbidités auto-immunes pour les essais d'immunothérapie, des toxicités séquellaires ne permettant pas au patient de recevoir le traitement à l'étude, une susceptibilité génétique retrouvée aux effets indésirables des traitements.

Les essais thérapeutiques disponibles pendant la période d'étude étaient principalement proposés à partir de la 2<sup>e</sup> ligne métastatique (Tableau 3). Il s'agissait d'essais de phase II et III, d'immunothérapie principalement, à base d'anticorps monoclonaux ciblant PD-1 (pembrolizumab, tislelizumab) et PD-L1 (avelumab).

La durée de chaque séquence de traitement des 18 patients inclus dans un ET est présentée dans la **Figure 7**.

Cinq patients ont été inclus dans un ET de 1<sup>e</sup> ligne métastatique :

- Essai de phase III d'immunothérapie anti-PD 1 en combinaison avec la chimiothérapie : patients 2, 13 et 52
- Essai de phase II randomisé évaluant l'intérêt de la poursuite ou non d'un traitement cytotoxique après 6 semaines de chimiothérapie: patients 265 et 311

Treize patients ont été inclus dans un ET en 2<sup>e</sup> ligne métastatique :

- Essais de phase III d'immunothérapie anti-PD 1, en monothérapie: patients 247, 13, 31, 138, 325, 350, 359, 374, 377, 378
- Essai de phase II d'immunothérapie anti-PD-L1, en association avec une chimiothérapie : patient 287
- Essai de phase II évaluant un nouvel agent cytotoxique anti-prolifératif: patients 71, 77

Un seul patient a reçu un ET au-delà de la 2<sup>e</sup> ligne :

- Essai de phase II d'immunothérapie anti-PD-L1 en association avec une chimiothérapie : patient 372

La participation à un ET était significativement liée à une meilleure survie ( $HR=0,54$  ;  $p=0,038$ ). La SG médiane des patients prétraités inclus dans un ET était de 13,3 mois (6,37-NA) et la SG médiane des patients naïfs étaient de 14,9 mois (11,5 – NA) sans qu'il n'y ait de différence entre les deux groupes. Il y avait une proportion identique d'inclusion dans un ET

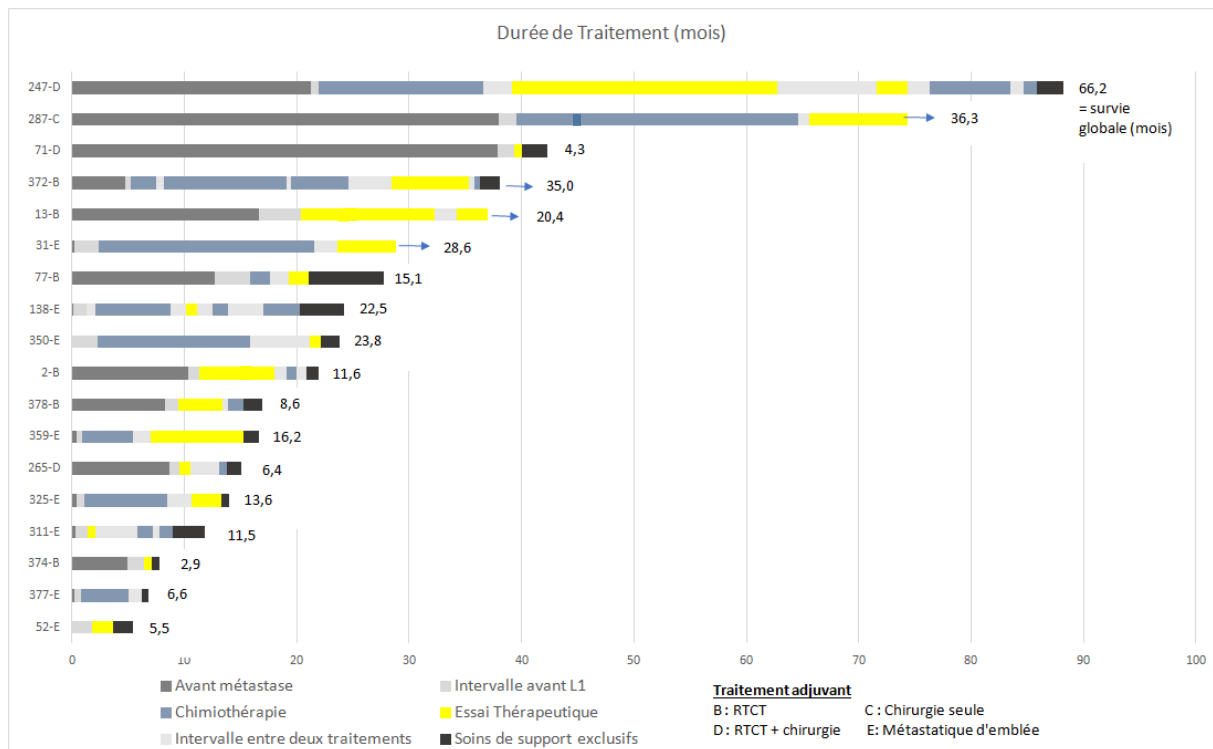
en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> ligne. Un seul patient a bénéficié d'au moins deux inclusions dans un ET. Il est encore en vie actuellement.

Le **Tableau 8** résume la réponse au traitement des patients inclus dans les ET sur la période étudiée.

**Tableau 8.** Réponse au traitement des patients TSP inclus dans un essai thérapeutique

Réponse	Total (N= 18+1*)	% ; intervalle
<b>Réponse complète</b>	0	0%
<b>Réponse partielle</b>	5	26,32%
<b>Stabilité</b>	5	26,32%
<b>Progression</b>	9	47,37%
<b>ORR</b>	<b>5</b>	<b>26,32%</b>
<b>Contrôle de la maladie</b>	<b>10</b>	<b>52,63%</b>
<b>Temps de réponse, médiane (en mois)</b>	2,3	1,4 – 3,9
<b>Durée de réponse, Médiane (en mois)</b>	6,2	2,8 – 35,2





**Figure 7. Swimmer plots** évaluant la durée de chaque traitement depuis le diagnostic de CE de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique, métastatique, pour chaque patient inclus dans un essai thérapeutique. Les essais thérapeutiques sont colorés en jaune. Les chiffres en gras correspondent à la SG depuis la date d'incidence de 1<sup>e</sup> métastase pour chaque patient. Les flèches bleues indiquent que le traitement est en cours. RTCT : radio-chimiothérapie

Le patient 247 est celui qui a présenté la meilleure SG depuis la date de métastases. Il a été inclus dans un essai d'immunothérapie en 2<sup>e</sup> ligne, a complété deux ans du protocole puis a été mis en surveillance, ce qui correspond à l'intervalle libre en gris. Après 8 mois de surveillance, le CEO a ré-évolué et le patient a pu reprendre le même ET, sur dérogation. Le patient a malheureusement progressé dès la première évaluation. Il a pu recevoir deux autres lignes successives avant son décès.

Le patient 287 a été opéré de son cancer initialement, puis a récidivé au niveau ganglionnaire et surrénalien, 3 ans après le traitement chirurgical initial. Il a reçu l'ET en 2<sup>e</sup> ligne après une longue réponse sous la 1<sup>e</sup> ligne par FOLFOX. Le patient est actuellement en cours de l'ET.

Il est d'intérêt de noter que le patient 372 a reçu un ET en 4<sup>e</sup> ligne de traitement pour lequel la SSP a été de 7,2 mois.

Enfin, le patient 13 a été diagnostiqué à un stade localisé, traité par radio-chimiothérapie puis a récidivé 1 an plus tard sous une forme multi-métastatique. Ce patient a reçu un ET d'immunothérapie en 1<sup>e</sup> ligne. Il a progressé après 10 mois de traitement. Il est actuellement inclus dans un ET de 2<sup>e</sup> ligne. Il est le seul patient ayant bénéficié de deux ET.

#### 7.4.5. TOLERANCE ET CAUSES D'ARRET DU TRAITEMENT POUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION TRAITEE (GROUPE TSP)

Les évènements indésirables (EI) liés aux traitements sont synthétisés dans le **Tableau 9**. Au total, 291 EI ont été rapportés sur la population traitée. Les EI les plus communs tous grades confondus étaient essentiellement hématologiques (33,7%) et digestifs (23,7%). Les EI de grade 2 les plus fréquents, étaient l'asthénie (18%), l'anémie (13%), la neuropathie (13%), les nausées (11%), les diarrhées (6%) et la neutropénie (5%).

Les EI graves, de grades 3 et 4, ont été rapportés dans 38,1% des cas (n=111). Les plus fréquents étaient : la neutropénie, l'asthénie et l'anémie.

Vingt-et-un EI (7,2%) ont entraîné l'arrêt du traitement. Il s'agissait de neutropénie fébrile, neuropathie, toxidermie, insuffisance rénale, cytolysse majeure, choc anaphylactique, pneumopathie interstitielle diffuse, diarrhées avec déshydratation sévère.

Quatre patients (1,8%) sont morts par décès toxique par choc hypovolémique sur diarrhées et déshydratation, leucémie aigüe chimio-induit, choc septique et neutropénie fébrile compliquée d'une pneumocystose.

Tableau 9. Résumé des évènements indésirables (EI) de la population TSP

	Total		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
<b>Nombre de lignes</b>	<b>380</b>							
<b>Total des EI</b>	<b>291</b>		<b>180</b>	<b>(61,9%)</b>	<b>91</b>	<b>(31,2%)</b>	<b>20</b>	<b>(6,9%)</b>
<b>EI conduisant à l'arrêt du traitement</b>	<b>21</b>							
<b>EI conduisant à la mort**</b>	<b>4</b>							
<b>Asthénie</b>	46	16%	33	18%	13	14%	0	0
<b>Anorexie</b>	10	3,4%	7	4%	3	3%	0	0
<b>Hématologiques</b>	<b>98</b>	<b>33,7%</b>						
<b>Anémie</b>	35	12%	24	13%	10	11%	1	5%
<b>Neutropénie</b>	39	13,4%	10	6%	24	26%	5	25%
<b>Neutropénie fébrile</b>	4	1,4%	0	0	0	0	4	20%
<b>Thrombopénie</b>	19	6,5%	10	6%	5	5%	4	20%
<b>Insuffisance médullaire</b>	1	0,3%	0	0	0	0	1	5%
<b>Digestifs</b>	<b>69</b>	<b>23,7%</b>						
<b>Nausée</b>	20	6,9%	20	11%	0	0	0	0
<b>Diarrhées</b>	16	5,5%	10	6%	4	4%	2	10%
<b>Mucite</b>	14	4,8%	9	5%	5	5%	0	0
<b>Vomissement</b>	8	2,7%	7	4%	1	1%	0	0
<b>Pyrosis</b>	3	1%	3	2%	0	0	0	0
<b>Constipation</b>	1	0,3%	1	1%	0	0	0	0
<b>Œsophagite</b>	1	0,3%	1	1%	0	0	0	0
<b>Aphtes</b>	1	0,3%	1	1%	0	0	0	0
<b>Hémorroïdes</b>	2	0,7%	0	0	2	2%	0	0
<b>Entérocolite infectieuse</b>	2	0,7%	0	0	2	2%	0	0
<b>Syndrome occlusif</b>	1	0,3%	0	0	1	1%	0	0
** 23 données inconnues sur cause de décès. HTA : hypertension artérielle. PID : Pneumopathie interstitielle diffuse								

Tableau 9. Résumé des évènements indésirables (EI) de la population TSP (suite)

	Total		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
Dermatologiques	<b>17</b>	<b>5,8%</b>						
<b>Syndrome main-pied</b>	4	1,4%	4	2%	0	0	0	0
<b>Onychopathie</b>	1	0,3%	1	1%	0	0	0	0
<b>Alopécie</b>	4	1,4%	1	1%	2	2%	1	5%
<b>Allergie</b>	4	1,4%	1	1%	2	2%	1	5%
<b>Eruption maculo-papuleuse</b>	2	0,7%	0	0	2	2%	0	0
<b>Infection labiale</b>	2	0,7%	0	0	2	2%	0	0
Autres	<b>49</b>	<b>16,8%</b>						
<b>Neuropathie</b>	26	8,9%	25	14%	1	1%	0	0
<b>Hypothyroïdie</b>	3	1%	3	2%	0	0	0	0
<b>Ototoxicité</b>	2	0,7%	2	1%	0	0	0	0
<b>Cytolyse</b>	3	1%	2	1%	1	1%	0	0
<b>Cholestase</b>	2	0,7%	2	1%	0	0	0	0
<b>Insuff. Rénale</b>	4	1,4%	2	1%	2	2%	0	0
<b>Arthralgies</b>	2	0,7%	1	1%	1	1%	0	0
<b>Infection pulmonaire</b>	2	0,7%	0	0	2	2%	0	0
<b>PID</b>	1	0,3%	0	0	0	0	1	5%
<b>HTA</b>	1	0,3%	0	0	1	1%	0	0
<b>Syndrome coronaire aigu</b>	1	0,3%	0	0	1	1%	0	0
<b>Péricardite</b>	1	0,3%	0	0	1	1%	0	0
<b>INR augmenté</b>	1	0,3%	0	0	1	1%	0	0
** 23 données inconnus sur cause de décès. HTA : hypertension artérielle. PID : Pneumopathie interstitielle diffuse								

## 8. DISCUSSION

Cette étude décrit la prise en charge thérapeutique sur dix ans, des patients du Finistère atteints d'un CEO et CEJ métastatique et leur survie quelque soit le centre de soins d'origine. On note que quelques-uns des patients finistériens ont été pris en charge au centre de cancérologie Bretagne de Lorient car à proximité de leur habitat (patients de Quimperlé essentiellement). Il s'agit d'une étude portée sur une large cohorte de 341 patients, habitants du Finistère, un des départements de France le plus touché par ce type de cancer.

La littérature rapporte beaucoup de cohortes associées à un protocole de traitement donné. Cette étude permet de donner un état des lieux du parcours de soins et de la prise en charge globale des patients atteints d'un CEO métastatique dans un département français de forte incidence. Ces résultats sont importants car ils ne reposent pas uniquement sur la notion d'un ou de quelques centres experts. L'objectif n'est pas un comparatif de la prise en charge entre les centres mais une description globale et exhaustive dans le but d'optimiser la prise en charge des patients du Finistère.

Ainsi l'objectif premier de l'étude a permis d'étudier la survie globale des patients atteints d'un CEO métastatique, selon qu'ils aient reçus un traitement palliatif ou non et selon qu'ils soient progressifs sur une maladie préexistante à un stade localisé ou d'emblée métastatique.

Nos résultats sur la SG médiane de l'ensemble de la population confirment la sévérité de ce cancer puisque la SG médiane est de 5,8 mois avec un taux de survie à 1 an de 24,3% et de 2,7% à 5 ans. Ces résultats sont concordants avec les études françaises et américaines qui rapportent un taux de survie à 5 ans inférieur à 20% (7% et 3,1 %) pour les CEO de stade IV<sup>35,36</sup>. Pour les patients bénéficiant d'un traitement palliatif systémique (groupe TSP), la SG était de 9,13 mois ce qui est là globalement concordant avec les données de la littérature (entre 6 et 10 mois)<sup>37</sup>.

Aucune différence de survie n'a été retrouvée entre les patients prétraités et les patients naïfs de traitement ce qui a tendance à conforter l'idée de proposer un traitement palliatif, même en cas de traitement antérieur, si l'état général du patient le permet. Pour autant, nous aurions pu attendre une moins bonne compliance au traitement systémique du fait de toxicités séquellaires neurologiques, hématologiques et respiratoires des traitements antérieurs reçus. Au contraire, les courbes semblent se détacher à partir des lignes ultérieures

avec un déclin plus rapide pour les patients naïfs. L'étude montre également que les patients prétraités ont significativement plus de chance de recevoir des lignes ultérieures après échec de la 1<sup>e</sup> ligne ( $p=0,018$ ). Ce constat est concordant avec l'étude de Kim et al<sup>38</sup> qui rapporte cette même tendance et l'absence de différence de SG entre les deux groupes.

Il est vraisemblable que ce qui est important chez les patients prétraités pourrait être le type de traitement reçu au stade localisé. Dans cette étude, la SG des patients du groupe D (radiochimiothérapie + chirurgie) était supérieure aux autres groupes (chirurgie seule, RCT, aucun traitement). De plus, ce traitement était identifié comme facteur prédictif indépendant de survie en analyse multivariée. Ces résultats impliquent que pour les patients prétraités, un traitement multimodal avec chirurgie semble avoir un impact sur la survie, et ce, même lorsque la maladie devient métastatique. Nonobstant, ces résultats d'étude rétrospective sont à prendre avec précaution car le nombre de patient apparaît trop limité ( $n=9$ ) pour en tirer des conclusions.

Dans notre étude, il existait un nombre significativement plus grand de patients cirrhotiques et avec des antécédents neurologiques (essentiellement AVC) dans le groupe BSC que dans le groupe TSP ( $p<0,05$ ). En effet, la présence d'une cirrhose peut être un facteur de fragilité clinique et biologique avec un risque de dénutrition, d'insuffisance hépatocellulaire, de toxicité accrue à la chimiothérapie (plus de cytopénies, de perturbation du bilan hépatique, nécessité d'adaptations posologiques), pouvant pondérer le choix d'un traitement systémique optimal. Les AVC peuvent être à l'origine d'un handicap moteur ou cognitif, à l'origine d'un état général altéré ne permettant pas la réalisation d'un traitement anticancéreux.

L'étude rapporte aussi un effectif des femmes entre le groupe TSP et BSC déséquilibré avec un pourcentage plus faible de femmes traitées ( $p=0,014$ ). Le profil de ces patientes nous montre quelques possibles explications : (a) un âge plus avancé des femmes au diagnostic métastatique (69 ans), (b) une présentation plus agressive de la maladie avec un pourcentage plus important de femmes avec des métastases hépatiques (19% contre 14% chez les hommes) ou multiples (42% contre 38% chez les hommes), (c) un pourcentage plus élevé de cirrhose (18% contre 11% chez les hommes). Il s'agit donc d'un profil plus péjoratif.

De nombreux schémas thérapeutiques ont été utilisés en 1<sup>e</sup> ligne métastatique. Cette multiplicité des schémas montre bien l'absence de gold standard dans la littérature.

Dans notre étude, l'association 5FU-platine était le protocole le plus fréquent et a permis d'obtenir un ORR de 31,1% et une SSP de 3,9 mois. Ces résultats sont relativement concordants aux résultats de l'étude historique de phase II de Bleiberg et al<sup>23</sup>. Cette étude a comparé l'activité du cisplatine avec ou sans 5FU. Au total 88 patients ont été inclus. L'ORR était de 35% (IC 95% 20-54%) et la SSP était de 4 mois pour l'association cisplatine-5FU. Toutefois, aucun bénéfice sur la SG n'a été démontré avec cette étude. De plus, la tolérance de l'association cisplatine-5FU était médiocre avec 16% de décès toxiques rapportés. Pour autant, cette étude a justifié pendant plusieurs années l'utilisation du 5FU-cisplatine en 1<sup>e</sup> ligne pour le traitement des CEO métastatiques sans qu'aucune preuve d'efficacité, notamment en SG, n'ait été apportée par une étude randomisée. C'est très récemment, avec l'étude E-DIS de phase II randomisée, publiée par Adenis et al en 2019<sup>25</sup>, que la preuve du bénéfice d'une chimiothérapie palliative et de sa poursuite a été apportée. L'étude a inclus 67 patients atteints d'un CEO métastatique, dont la maladie était contrôlée après 6 semaines de chimiothérapie à base de 5FU-platine. L'objectif principal était d'évaluer l'intérêt en SG de la poursuite (CT-CONT) ou non (CT-DISC), après 6 semaines, du traitement cytotoxique. Les résultats ont montré que la SG était similaire entre les deux groupes avec une SG médiane de 8,5 mois dans le groupe CT- CONT et de 8,8 mois dans le groupe CT-DISC. La SSP était de 4 mois et 1,4 mois, respectivement. La majorité des patients (77%) ont reçu un schéma par FOLFOX et 23% ont reçu du 5FU-cisplatine. L'étude précise que 72,7% des patients du groupe CT-DISC ont reçu une ligne de chimiothérapie ultérieure ce qui peut expliquer l'absence de différence en SG.

Dans notre étude, deux patients ont été inclus dans l'étude E-DIS en 1<sup>e</sup> ligne : les patients 265 et 311 sur le Figure 6. Le patient 265 a reçu du FOLFOX et a progressé au bout de 6 semaines. Il a reçu une taxane en 2<sup>e</sup> ligne. Le patient 311 a reçu du 5FU-cisplatine et était stable à 6 semaines de traitement. Il a été randomisé dans le groupe CT-DISC. Il a progressé 4 mois plus tard et a reçu une 2<sup>nd</sup> ligne par taxane.

D'autres schémas thérapeutiques ont été utilisés en 1<sup>e</sup> ligne en fonction des lignes antérieures reçues ou des comorbidités des patients. A noter qu'au cours des années, la définition de l'atteinte ganglionnaire métastatique a évolué. La dernière édition du TNM (8<sup>e</sup> édition, 2017. Annexe 2) décrit les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures, y compris cœliaques comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques. Dans un certains nombres de cas dans

notre étude, les adénopathies sus claviculaires étaient considérées comme une atteinte localement avancée et le patient n'était pas classé comme métastatique. Ainsi il recevait un traitement pouvant influencer les lignes ultérieures. C'est le cas pour les patients traités par des taxanes en 1<sup>e</sup> ligne (n=16 ; 7,2%), une grande majorité (n=11/16) avaient reçu un traitement antérieur par 5FU-platine.

Le second régime le plus proposé en 1<sup>e</sup> ligne était le FOLFOX (23,4%). Dans l'étude de Cunningham<sup>24</sup>, ce schéma a montré une efficacité similaire au schéma 5FU-cisplatine avec une SG à 11,2 mois et une SSP à 7,0 mois. Le FOLFOX permet de s'affranchir de l'hyperhydratation nécessaire à la cisplatine, notamment chez des patients insuffisants cardiaques. Il présente également un profil de toxicité plus satisfaisant.

Le LV5FU2 en monothérapie et les sels de platine étaient utilisés à part équivalentes (3%) ; Un patient a été traité par FOLFIRI et deux patients par un protocole à base de vinorelbine. Enfin, une biothérapie par cetuximab (anticorps monoclonaux anti-EGFR) a été utilisée dans 1,8% des cas, plus ou moins en association avec du 5FU et un sel de platine. Il s'agissait pour 50% des cas, de patients diagnostiqués d'un carcinome épidermoïde ORL synchrone. L'intérêt du cetuximab dans les cancers de l'œsophage n'a pas été démontré<sup>39,40</sup>.

La 3<sup>e</sup> ligne n'a concerné que 37 patients (16,6%), permettant un taux de réponse limité, de 5,4% avec une SSP étonnamment plus longue que la 2<sup>e</sup> ligne puisque de 5,1 mois. Ceci est probablement dû au fait que 10,8% des patients recevant une 3<sup>e</sup> ligne étaient inclus dans un essai thérapeutique, y compris d'immunothérapie, donnant un potentiel avantage en survie.

Un des critères secondaires de cette étude était d'évaluer l'impact des essais thérapeutiques dans ce cancer de sombre pronostic.

Sur 29 patients proposés à un essai, 11 n'ont pas été inclus. Les critères de non-inclusion dans un ET peuvent être liés au patient, comme un état général moyen PS  $\geq$  2 ; la présence de comorbidités importantes, l'existence de maladies auto-immunes ou d'antécédents carcinologiques personnels, le refus du patient. Ces critères étaient majoritaires dans notre étude. Il peut s'agir de critères liés au praticien, plus difficilement évaluables, tels que l'absence de connaissance d'un essai. En conséquence, une coordination départementale, régionale voire interrégionale de la Recherche Clinique en Oncologie est primordiale pour permettre à chaque patient d'avoir la même chance d'accéder aux ET. C'est l'exemple du réseau ARPEGO<sup>41</sup> (Accès à la Recherche Clinique Précoce et Innovante dans le Grand Ouest).



Ce réseau a été mis en place il y a quelques années pour faciliter l'accès de l'ensemble des patients, pris en charge dans un centre autorisé du Grand Ouest quelque soit son mode d'exercice (privé ou public), aux essais thérapeutiques disponibles dans la région. Les principaux sites où ont lieux les ET sont : le CHRU de Brest, le CHU de Rennes, le Centre Eugène Marquis au sein du Pôle régional de cancérologie (PRC) de Bretagne, l'Institut Cancérologie de l'Ouest (ICO, réunissant Nantes et Angers) mais aussi le CHU de Nantes, le Centre Baclesse de Caen, le CARIO-HPCA de Plérin, le PRC de Poitiers. En chiffres, il a permis de prendre en charge 504 dossiers en 2018 avec 246 propositions d'ET dans le Grand Ouest, dans tous les types de cancers, quelque soit leur localisation. Ce Réseau constitue un bel exemple de collaboration entre les différents établissements de lutte contre le cancer et, de ce fait, a été récompensé d'un Lauréat du Label RECHERCHE CANCER TERRITOIRE par la FHF Cancer et le CNCR (Comité National de Coordination de la Recherche).

Notre étude permet de montrer, pour la 1<sup>e</sup> fois en France, l'intérêt manifeste, en SG, à proposer un accès aux thérapeutiques innovantes pour les patients atteints d'un CEO métastatique. En effet, les patients inclus dans des ET ont eu une survie de 14,3 mois comparativement à 9,9 mois pour ceux n'en bénéficiant pas ( $p=0,038$ ). La participation à un ET a montré 2 fois plus de chance de survie dans l'étude, avec une significativité statistique. A notre connaissance, il n'existe pas d'autres études dans la littérature montrant l'intérêt, dans le parcours de soin du patient porteur d'un CEO, de cette démarche d'accès à un ET et son apport en terme de SG.

Dans la période d'étude, les ET étaient majoritairement proposés à partir de la 2<sup>e</sup> ligne, dont un à déjà démontré son intérêt en 2<sup>e</sup> ligne<sup>29,30</sup>. D'autres ET ont été menés dans le CEO métastatique, évaluant le bénéfice de triplets de chimiothérapie (docétaxel, cisplatine, 5FU), d'anticorps monoclonaux anti-EGFR comme le gefitinib<sup>42</sup> ou le panitumumab<sup>27,43</sup> mais aucun n'a démontré d'utilité clinique en phase III.

Le rôle du profilage moléculaire pour prédire la réponse à l'immunothérapie dans le CEO métastatique n'est pas encore bien élucidé.

Dans l'étude de phase II KEYNOTE-180, l'expression tumorale de PD-L1 n'était pas un critère requis (statut PD-L1 $\geq$ 10 connu pour 47,9% des patients). L'étude a montré un ORR modeste à 9,9%. Cependant dans l'étude de phase III KEYNOTE-181, l'un des objectifs principaux de l'étude reposait sur l'évaluation de la SG chez les patients avec un score combiné CPS $\geq$ 10. L'étude est positive avec une SG médiane de 9,3 mois dans le bras pembrolizumab contre 6,7

mois dans le bras contrôle (HR=0,69; p=0,0074). Une analyse exploratoire est aussi en faveur d'un bénéfice de l'immunothérapie pour les CEO avec un score combiné CPS $\geq$ 10. Il semble donc désormais raisonnable d'utiliser le pembrolizumab comme option thérapeutique en 2<sup>e</sup> ligne métastatique pour ce type de patients.

L'étude de phase III, KEYNOTE-590, en 1<sup>e</sup> ligne, vient de publier ses résultats en « press-release », qui seront présentés à l'ESMO à la rentrée 2020. Ces résultats montrent un bénéfice en survie de l'association pembrolizumab-chimiothérapie avec une SG médiane de 13,9 mois contre 8,8 mois (HR=0,57 ; IC 95% : 0,43-0,75 ; p<0,0001) pour les patients atteints d'un CEO métastatique avec CPS $\geq$ 10 mais aussi un gain en survie pour tous les CEO, indépendamment du score combiné (12,6 mois contre 9,8 mois ; HR= 0,72 ; IC95% 0,60-0,88 ; p=0,0006).

En conclusion, il semble que l'expression de PD-L1 à elle seule ne permet pas de déterminer la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPI). Le cut-off choisi dans le cadre des études avec le nivolumab (exemple, ATTRACTION-3) et un taux d'expression de PD-L1 $\geq$ 1% en IHC n'a pas permis l'élaboration d'un test compagnon. A contrario, dans les études avec le pembrolizumab, l'utilisation d'un test compagnon avec le score combiné CPS $\geq$ 10 paraît être une voie intéressante.

Dans notre étude, seulement un patient avait un statut PD-L1 connu et positif. Il n'a reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie par FOLFOX. Par la suite, il a présenté un 2<sup>nd</sup> carcinome épidermoïde de primitif pulmonaire traité par immunothérapie.

Le rôle de l'instabilité des microsatellites (MSI) a été plus largement étudié dans les adénocarcinomes gastriques et de la jonction. En 2014, le TCGA a publié une étude exhaustive sur la biologie moléculaire des tumeurs oeso-gastriques<sup>44</sup>. Elle a montré que les tumeurs MSI étaient associées à une infiltration immunitaire importante et une plus grande charge mutationnelle expliquant en partie l'efficacité des IPI dans cette sous-population<sup>45</sup>.

Le rôle des MSI dans le sous-type histologique des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage est actuellement en cours d'étude, ce qui explique le faible nombre de statuts PD-L1 (N=1, soit 0,3%) et MSI (N=9, soit 2,6%) connus sur l'ensemble de la cohorte d'étude (N=341), pendant la période 2009-2018. L'avancée des connaissances sur le microenvironnement tumoral et son impact pronostique ainsi que les résultats récents d'études de phase III d'immunothérapie<sup>46</sup> dans les tumeurs gastro-intestinales devraient modifier les pratiques cliniques dans les prochaines années et recommander le statut PD-L1 et MSI à visée

pronostique et prédictive de réponse à l'immunothérapie comme c'est le cas dans les cancers pulmonaires<sup>47</sup> et colo-rectaux<sup>48</sup>.

Un autre objectif secondaire de l'étude était l'analyse spécifique de la population gériatrique ( $\geq 75$  ans) et les données de survie, d'exposition au traitement et de tolérance de ces patients. Dans notre étude, la survie globale diminuait avec l'âge au diagnostic métastatique (9,13 mois vs. 7,4 mois, pour la population TSP) en analyse univariée. L'étude rapportait également un faible nombre d'évaluation pré-thérapeutique par test de dépistage G8 ou consultation gériatrique (18,4% des cas). Ceci peut être dû à un biais de recueil, inhérent aux études rétrospectives. De ce fait, nous n'avons pas pu mener d'analyse sur l'impact de l'évaluation gériatrique et le choix du traitement, la SG ou l'incidence des EI. La traçabilité de cette évaluation gériatrique est primordiale, soit dans le dossier médical soit sur le compte rendu de RCP voire les deux.

L'analyse multivariée a démontré que l'âge  $\geq 75$  ans n'était pas un facteur pronostic contrairement aux métastases hépatiques ou multiples au diagnostic initial. Cela signifie qu'il faut autant considérer un traitement pour un patient  $\geq 75$  ans en bon état général qu'un patient de 58 ans avec de multiples lésions secondaires hépatiques au diagnostic. Une évaluation pré-thérapeutique, globale, multidisciplinaire et objective permet de prendre des décisions appropriées dans le parcours personnel du patient.

L'accès aux thérapeutiques innovantes dans notre étude a concerné deux patients d'âge gériatrique, pour lesquels l'inclusion dans un ET a été proposé. Les deux patients n'ont pas pu être randomisés car présentaient des critères d'exclusions ( $PS \geq 2$  et dégradation rapide de l'état général).

En conclusion, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude probante chez les personnes âgées, atteintes d'un CEO métastatique, décrivant les différentes séquences thérapeutiques et leurs impacts en terme de survie et tolérance. Il existe des études se focalisant sur le traitement de la maladie localisée, par radiothérapie ou chirurgie<sup>49</sup> mais il n'y pas, à notre connaissance, d'études s'intéressant à une cohorte gériatrique  $\geq 75$  ans et l'utilisation de thérapeutiques conventionnelles et innovantes de façon séquentielle au stade métastatique.

Une des limites de cette étude rétrospective était le nombre limité de patients traités pour lesquels le statut DPD était recherché et tracé. Ce statut est primordial pour connaître la susceptibilité des patients aux toxicités des fluoropyrimidines. Ces agents cytotoxiques

peuvent induire des toxicités sévères, dont l'incidence est estimée aux alentours de 20-25 %, et peuvent être létales, entre 0,1 et 1 % des cas. Dans l'étude, 62,2% des patients traités avaient un statut DPD identifié. Ceci s'explique par le fait que la recherche de déficit en DPD a été rendue obligatoire en France seulement depuis 2018 ; son application et la technique employée à sa recherche était, jusque là, centre-dépendant : (a) par analyse du phénotypage (dosage de l'uracilémie) ; (b) par analyse du génotypage (recherche de la mutation du gène *DYPD*) ; (c) aucune analyse. En Février 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a rendu obligatoire la recherche d'un déficit d'activité de l'enzyme DPD, et ce, avant toute initiation de chimiothérapie à base de fluoropyrimidines. En décembre 2018, l'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont recommandé la recherche du déficit par la mesure de l'uracilémie (phénotypage)<sup>50,51</sup>. En cas d'uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit complet en DPD), le traitement par fluoropyrimidines est contre-indiqué car il exposerait le patient à une toxicité majeure. En cas d'uracilémie comprise entre 16 ng/ml et 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit partiel en DPD), et sur la base d'un dialogue entre le laboratoire et l'équipe médicale, la posologie initiale des fluoropyrimidines est adaptée, en plus de la prise en compte des autres facteurs de risque de toxicité dépendant du patient ou du traitement. Un réajustement de la dose doit être envisagé dès le deuxième cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou du dosage pharmacocinétique du 5FU. Le génotypage n'est pas recommandé en 1<sup>e</sup> intention mais peut être discuté en cas d'anomalie de l'uracilémie. Dans ce cas, un des test disponible est l'ODPM qui permet d'avoir une approche globale par la proposition d'adaptation de doses en fonction du phénotype et du génotype ainsi que de l'association avec d'éventuels autres agents cytotoxiques, par le biais d'un algorithme<sup>52</sup>.

Enfin, le caractère rétrospectif de cette étude a limité l'analyse de l'évaluation nutritionnelle des patients, ainsi que l'évaluation de la tolérance aux traitements.

## CONCLUSION

Dans notre étude, le CEO demeure un cancer de pronostic très sévère avec un taux de survie à 5 ans de 4,1%. L'altération rapide de l'état général rend difficile l'accès aux lignes ultérieures et seulement 43,2% des patients traités reçoivent une 2<sup>e</sup> ligne et 16,6% ont reçu une 3<sup>e</sup> ligne. Les facteurs de mauvais pronostics identifiés sont la présence de métastases multiples ou hépatiques au diagnostic initial. L'âge n'est pas un facteur indépendant de mauvaise survie ce qui invite à mieux considérer le traitement de ces patients, notamment par le biais d'une meilleure évaluation pré-thérapeutique (score G8, recherche de déficit en DPD, évaluation de l'état nutritionnel).

Cette étude constitue la plus grande cohorte réalisée dans le Finistère évaluant la survie des patients atteints d'un CEO et CEJ, au stade métastatique, en s'intéressant au parcours de soin du patient et aux types de traitements cytotoxiques successifs reçus, voire à l'éventuelle inclusion dans un ET innovant. L'apparition de patients vivants à 5 ans, dans notre étude, essentiellement associée à un parcours jalonné par l'inclusion dans un ou des essais thérapeutiques est une réelle source d'espoir pour nos patients. Elle est confortée par les récents résultats obtenus par les essais thérapeutiques comme KEYNOTE-181 et KEYNOTE-590 dans lesquelles une partie des patients de cette cohorte ont été inclus. Ceci montre l'intérêt d'une mise en réseau des structures de soins afin d'ouvrir l'accès à l'innovation et permettre une optimisation de la prise en charge des patients atteints d'un cancer pourtant réputé de très mauvais pronostic. Une évaluation globale des patients d'âge gériatrique, avec l'aide des UCOG (Unités de Coordination en Onco-Gériatrie) est indispensable pour ne pas faire perdre des chances de traitement. A contrario, l'existence d'une cirrhose, associée dans notre région à une intoxication alcoolique, reste un critère d'exclusion des essais thérapeutiques et une des raisons souvent retrouvée de choix de soins de supports exclusifs.

## 9. BIBLIOGRAPHIE

1. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* **68**, 394–424 (2018).
2. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remonet L, Colonna M, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. *Saint Maurice Santé publique Fr.* 2019. 20 p. (2019).
3. Billot-grasset, A. *et al.* Estimations Régionales Et Départementales D' Incidence Et De Mortalité Par Cancers, 2007 - 2016. 146 (2019).
4. Bouvier, A. M. *et al.* Management and prognosis of esophageal cancers: Has progress been made? (2005). doi:10.1016/j.ejca.2005.08.038
5. Dong, J. & Thrift, A. P. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* **31**, 509–517 (2017).
6. Steevens, J., Schouten, L. J., Goldbohm, R. A. & Van Den Brandt, P. A. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: A prospective cohort study. *Gut* **59**, 39–48 (2010).
7. Chen, W. *et al.* Cancer statistics in China, 2015. *CA. Cancer J. Clin.* **66**, 115–132 (2016).
8. Cowppli-Bony, A. *et al.* Survival of solid cancer patients in France, 1989–2013. *Eur. J. Cancer Prev.* **26**, 461–468 (2017).
9. Abnet, C. C., Arnold, M. & Wei, W. Q. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology* **154**, 360–373 (2018).
10. Lordick, F. *et al.* Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **27**, v50–v57 (2016).
11. Migita, K. *et al.* The Prognostic Significance of the Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Nutr. Cancer* **70**, 1237–1245 (2018).
12. Zhang, J. *et al.* Clinical features and prognostic factors for surgical treatment of esophageal squamous cell carcinoma in elderly patients. *JBUON* **24**, 1240–1244 (2019).
13. Soubeyran, P. *et al.* Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* **9**, e115060 (2014).

14. Di Fiore, F. *et al.* Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. *Am. J. Gastroenterol.* **102**, 2557–2563 (2007).
15. Van Hagen, P. *et al.* *Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer.* (2012).
16. Shapiro, J. *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.* **16**, 1090–1098 (2015).
17. Zhu, L.-L. *et al.* A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. (2015). doi:10.1371/journal.pone.0128616
18. Cooper, J., Guo, M., Herskovic, A. & al., et. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* **281**, 1623–1627 (1999).
19. Herskovic, A. *et al.* Combined Chemotherapy and Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in Patients with Cancer of the Esophagus. *N. Engl. J. Med.* **326**, 1593–1598 (1992).
20. Conroy, T. *et al.* Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): Final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* **15**, 305–314 (2014).
21. Xia, Y. *et al.* A phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin in advanced oesophageal carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* **23**, 458–465 (2018).
22. Janmaat, V. T. *et al.* Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**, (2017).
23. Bleiberg, H. *et al.* Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur. J. Cancer Part A* **33**, 1216–1220 (1997).
24. Cunningham, D., Okines, A. F. C. & Ashley, S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* **362**, 858–859 (2010).
25. Adenis, A. *et al.* Continuation versus discontinuation of first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell oesophageal cancer: A randomised phase II trial (E-DIS). *Eur. J. Cancer* **111**, 12–20 (2019).

26. Ferte, C. *et al.* Folfirichemotherapy in patients with advanced non resectable esophageal or junctional adenocarcinoma: A pilot study. *J. Chemother.* **23**, 358–361 (2011).
27. Moehler, M. *et al.* Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial. *Ann. Oncol.* **31**, 228–235 (2020).
28. Kato, K. *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **20**, 1506–1517 (2019).
29. Shah, M. A. *et al.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients with Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol.* **5**, 546–550 (2019).
30. Kojima, T. *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study. *J. Clin. Oncol.* **37**, 2–2 (2019).
31. Kato, K. *et al.* KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Futur. Oncol.* **15**, 1057–1066 (2019).
32. First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03189719>. (Accessed: 21st August 2020)
33. A Study of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination With Chemotherapy as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03783442>. (Accessed: 21st August 2020)
34. A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03475953>. (Accessed: 27th August 2020)
35. INCa. Survie attendue des patients atteints de cancers en France. *INCa* 1–58 (2010).
36. Binder-foucard, F. *et al.* Estimation nationale de l' incidence et de la mortalité par cancer en France: synthese 2018. *Inst. Veill. Sanit.* (2019).

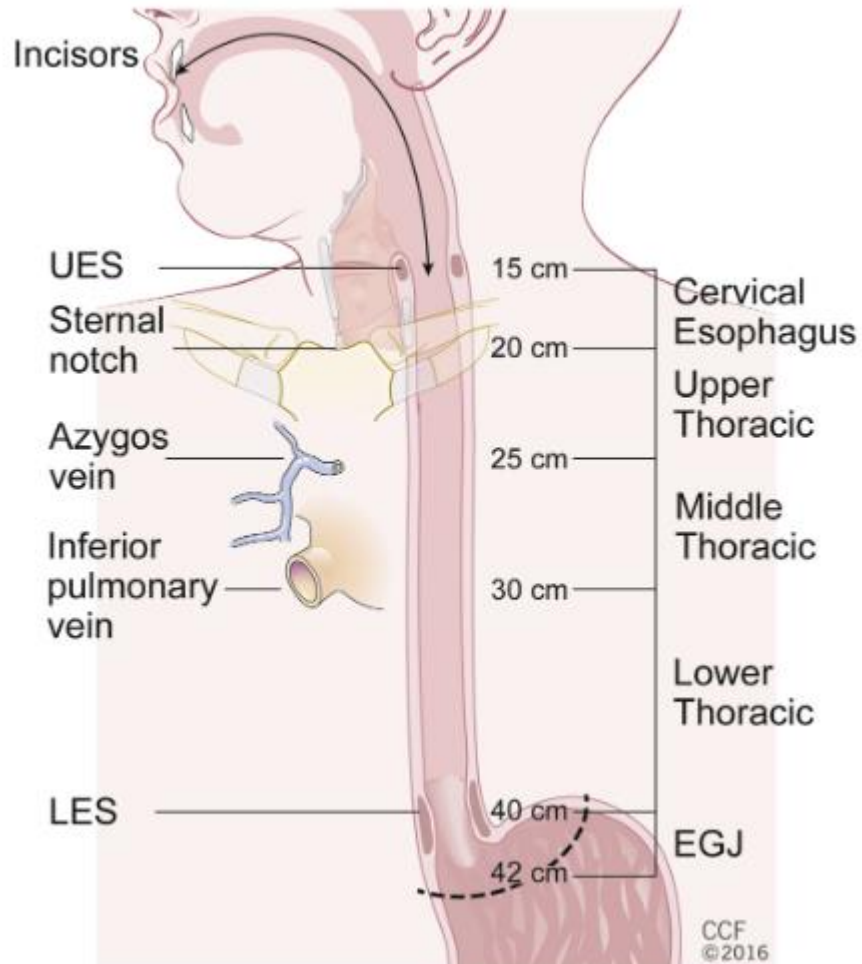


37. Lee, J. *et al.* A phase II study of capecitabine and cisplatin (XP) as first-line chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **62**, 77–84 (2008).
38. Kim, E. J. *et al.* Impact of sequential lines of palliative chemotherapy in patients with recurrent/metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of 107 patients at a single center. *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* **16**, e53–e62 (2020).
39. Crosby, T. *et al.* Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): A multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* **14**, 627–637 (2013).
40. Enzinger, P. C. *et al.* CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal Junction Cancers. *J. Clin. Oncol.* **34**, 2736–2742 (2016).
41. Présentation du réseau ARPEGO (Accès à la Recherche Clinique Précoce et Innovante dans le Grand Ouest) - Pôle régional de cancérologie Bretagne. Available at: <https://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/Screening/presentation-du-reseau-arpego-acces-a-la-recherche-clinique-precoce-et-innovante-dans-le-grand-ouest.html>. (Accessed: 21st August 2020)
42. Hara, F. *et al.* Antitumor effect of gefitinib ('Iressa') on esophageal squamous cell carcinoma cell lines in vitro and in vivo. *Cancer Lett.* **226**, 37–47 (2005).
43. Tebbutt, N. C. *et al.* Panitumumab added to docetaxel, cisplatin and fluoropyrimidine in oesophagogastric cancer: ATTAX3 phase II trial. *Br. J. Cancer* **114**, 505–509 (2016).
44. Adam J. Bass<sup>1</sup>, Vesteynn Thorsson<sup>2</sup>, Ilya Shmulevich<sup>2</sup>, Sheila M. Reynolds<sup>2</sup>, Michael Miller<sup>2</sup>, Brady Bernard<sup>2</sup>, Toshinori Hinoue<sup>3</sup>, Peter W. Laird<sup>3</sup>, Christina Curtis<sup>4</sup>, Hui Shen<sup>3</sup>, Daniel J. Weisenberger<sup>3</sup>, Nikolaus Schultz<sup>5</sup>, Ronglai Shen<sup>6</sup>, Nils Weinhold<sup>5</sup>, David P. M. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* **513**, 202–209 (2014).
45. Janjigian, Y. Y. *et al.* Genetic predictors of response to systemic therapy in esophagogastric cancer. *Cancer Discov.* **8**, 49–58 (2018).
46. Jiao, R., Luo, H., Xu, W. & Ge, H. Immune checkpoint inhibitors in esophageal squamous cell carcinoma: Progress and opportunities. *Onco. Targets. Ther.* **12**, 6023–6032 (2019).
47. Hargadon, K. M., Johnson, C. E. & Williams, C. J. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int.*

- Immunopharmacol.* **62**, 29–39 (2018).
48. Messersmith, W. A. NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **17**, 599–601 (2019).
  49. Voncken, F. E. M. *et al.* Advanced Age is Not a Contraindication for Treatment with Curative Intent in Esophageal Cancer. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials* **41**, 919–926 (2018).
  50. Haute Autorité de Santé - Des recommandations pour prévenir certaines toxicités sévères des chimiothérapies par fluoropyrimidines. Available at: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines). (Accessed: 21st August 2020)
  51. Haute Autorité de Santé - Méthodes de recherche d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase visant à prévenir certaines toxicités sévères associées aux traitements incluant une fluoropyrimidine (5-fluorouracile ou capécitabine). Available at: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891090/fr/methodes-de-recherche-d-un-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-visant-a-prevenir-certaines-toxicites-severes-associees-aux-traitements-incluant-une-fluoropyrimidine-5-fluorouracile-ou-capecitabine). (Accessed: 21st August 2020)
  52. Boisdron-Celle, M. *et al.* Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: Assessment of a multiparametric approach. *Semin. Oncol.* **44**, 13–23 (2017).

## 10. ANNEXES

### Annexe 1 – CLASSIFICATION du CANCER DE L'ESOPHAGE SELON LA LOCALISATION selon la 8<sup>e</sup> édition de 2017



Légende: EGJ : Esophagogastric Junction. LES:lower esophageal spincter. UES: upper esophageal spincter.

Source: Rice et al. Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer; *Jour Thor Oncol* Vol 12 (2017).

## Annexe 2 - CLASSIFICATION TNM du CANCER DE L'ŒSOPHAGE selon la 8<sup>ème</sup> édition de 2017

### **Extension locale tumorale T :**

T0 : Pas de signe de tumeur primitive

Tis : Carcinome *in situ* ou dysplasie de haut grade

T1 : Tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous-muqueuse

T1a : La tumeur envahit la lamina propria ou la muscularis mucosae

T1b : La tumeur envahit la sous-muqueuse

T2 : Tumeur envahissant la musculature

T3 : Tumeur envahissant l'adventice

T4 : Tumeur envahissant 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 comme l'aorte, un corps vertébral ou la trachée.

### **Extension ganglionnaire N :**

Les ganglions régionaux correspondent à ceux du territoire de l'œsophage incluant les ganglions de l'axe coeliaque, les ganglions para-oesophagiens du cou mais pas les ganglions sus-claviculaires qui seront toujours côtés M.

NX : Le statut des ganglions régionaux ne peut être évalué

N0 : Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N1 : Métastases dans 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux

N2 : Métastases dans 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux

N3 : Métastases dans 7 ganglions régionaux ou plus.

pN0 : L'examen histologique d'une pièce opératoire de lymphadénectomie inclura habituellement 6 ganglions lymphatiques ou plus. Si les ganglions ne sont pas atteints, classer pN0 même si le nombre habituel de ganglions n'est pas atteint.

### **Extension métastatique, M :**

MX : Les métastases ne peuvent être évaluées.

M0 : Pas de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance.

### **Le stade TNM est précédé de différents symboles :**

- Symbole c : il s'agit de la classification clinique pré-thérapeutique et qui est le résultat de l'évaluation clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie, des biopsies et autres examens complémentaires.
- Symbole p : pTNM correspond à une classification histologique post-opératoire, complétée ou modifiée par l'acte chirurgical et l'examen histopathologique.
- Symbole y : il s'agit des situations où la classification est réalisée durant ou après un traitement néo-adjuvant. Le cTNM ou le pTNM est précédé du préfixe y.

## Annexe 2 – suite

### Stades tumoraux du cancer de l'œsophage (AJCC)

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
Stade IIB	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
Stade IIIB	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stade IVA	T4a	N2	M0
	T4b	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IVB	Tous T	Tous N	M1

## Annexe 3 – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/ OMS Performance Status

Activité	Score
<b>Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie</b>	0
<b>Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail</b>	1
<b>Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps</b>	2
<b>Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps</b>	3
<b>Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence</b>	4
<b>Décès</b>	5

## Annexe 4 – Score ONCODAGE G8

### Questionnaire G8

#### Test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer

Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)	Réponses	Cotations
Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) <sup>2</sup>	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
<b>Score total</b>		<b>/17</b>
<b>Interprétation</b>	<b>&gt; 14 = Prise en charge standard</b> <b>≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée</b>	

D'après Soubeyran P. *Validation of G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project.* JCO 2011;29:Abs9001.

## Annexe 5 - Dictionnaire des comorbidités

- (a) Cardio-vasculaires** : insuffisance cardiaque chronique, cardiomyopathie ischémique ; cardiomyopathie dilatée ; valvulopathies ; troubles du rythme ; troubles de conduction cardiaque ; malformations congénitales ;
- (b) Respiratoires** : Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ; asthme sévère, syndrome d'apnée du sommeil (SAS) ;
- (c) Endocriniennes**: diabète ; dysthyroïdie ; obésité (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>) ; toute insuffisance endocrinienne sous traitement substitutif ;
- (d) Neurologiques** : Accident vasculaire cérébrale ; démence ; neuropathie périphérique d'origine diabétique, alcoolique, vasculaire ; toute atteinte du système nerveux central et périphérique
- (e) Rénales** : insuffisance rénale chronique; néphropathie diabétique ; néphropathie glomérulaire ; néphropathie vasculaire ; néphropathie congénitale ;
- (f) Maladie Thromboembolique Veineuse** : toute thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombophlébite cérébrale
- (g) Cirrhose** : définie histologiquement par une désorganisation diffuse de l'architecture hépatique, avec une fibrose. Compensée ou non.

## Annexe 6 - Nombre de décès dans les 30 jours qui suivent la dernière cure de chimiothérapie

Lignes	Nb de Décès <30j (J30 inclus)		Arrêt pour toxicité		Total
		%		%	
L1	27	12%	7	3%	222
L2	15	16%	9	9%	96
L3	7	19%	2	5%	37
L4	1	7%	1	7%	14
L5	2	25%	2	25%	8
L6	0	0%	0	0%	3
<b>Total</b>	<b>52</b>		<b>21</b>		<b>380</b>