



HAL
open science

Survies et facteurs pronostiques après chirurgie à visée curative des cancers œsophagiens et de la jonction œsogastrique : expérience multicentrique sur 10 ans

Coralie Roche

► **To cite this version:**

Coralie Roche. Survies et facteurs pronostiques après chirurgie à visée curative des cancers œsophagiens et de la jonction œsogastrique : expérience multicentrique sur 10 ans. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03402011

HAL Id: dumas-03402011

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03402011>

Submitted on 17 Jan 2022

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 2021

Thèse présentée par :

Mademoiselle Coralie ROCHE

Née le 04 Mai 1993 à Clermont-Ferrand

Thèse soutenue publiquement le 04 octobre à 16h30.

Titre de la thèse :

**SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES APRES CHIRURGIE A VISEE CURATIVE DES CANCERS
OESOPHAGIENS ET DE LA JONCTION OESOGASTRIQUE :
EXPERIENCE MULTICENTRIQUE SUR 10 ANS**

Président de thèse et Directeur de thèse M. le Professeur THEREAUX Jérémie

Membres du jury M. le Professeur ROBASZKIEWICZ Michel
M. le Professeur ALVES Arnaud
M. le Docteur BADIC Bogdan

Table des matières

I) RESUME.....	3
II) INTRODUCTION	4
III) MATERIELS ET METHODES.....	6
1. Patients.....	6
2. Recueil de données	6
a) Évaluation pré-thérapeutique.....	7
b) Prise en charge chirurgicale et traitement péri-opératoire	7
c) Postopératoire	7
d) Anatomopathologie.....	8
e) Complications à distance et le suivi	8
3. Analyses statistiques.....	8
IV) RESULTATS	10
1. Caractéristiques cliniques, histologie	10
2. Types d'intervention	10
3. Morbidité et mortalité postopératoire	10
4. Survie globale et sans récurrence à 5 ans	11
5. Survie globale et sans récurrence à 10 ans	12
V) DISCUSSION.....	13
VI) CONCLUSION.....	18
VII) BIBLIOGRAPHIE.....	19
VIII) ANNEXES	25
IX) SERMENT D'HIPPOCRATE	35

I) RESUME

Introduction : Les cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique (JOG) sont parmi les cancers les plus fréquents, avec une incidence mondiale de 572 000 cas par an en 2018 pour les cancers de l'œsophage et de 181 000 cas par an pour les cancers de la JOG. Le pronostic global reste sombre, avec une survie globale à 5 ans pour les cancers de l'œsophage et de la JOG d'environ 18%.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique à partir des données collectées prospectivement par le Registre des Tumeurs Digestives du Finistère et le Registre des Tumeurs Digestives du Calvados. Tous les patients opérés d'un cancer de l'œsophage (adénocarcinome et carcinome épidermoïde) et d'adénocarcinome de la JOG (Siewert I à III) à visée curative du 1er janvier 2006 au 31 décembre 2016 étaient inclus. Les survies globales et sans récurrence étaient analysées par la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs associés à la survie sont étudiés en univarié par un test du log-rank et en multivarié par un modèle de Cox.

Résultats : Parmi les 356 patients (32 % de carcinomes épidermoïdes) ayant eu une prise en charge chirurgicale à visée curative pour cancer de l'œsophage et de la JOG, on retrouve un âge moyen de 63,7 ans +/- 10,1, avec 18 % de femmes. Un traitement pré-opératoire a été réalisé chez 56% des patients, et 46% des patients étaient pTN+. Les œsogastrectomies polaires supérieures représentent 71,1% des interventions. Les cancers de la JOG représentent 56% de la population. Les taux de survie globale à 5 ans et à 10 ans sont respectivement estimés à 40% (IC95= [35-46]) et à 28% (IC95= [21-33]). En analyse multivariée, les facteurs diminuant la probabilité de survie sur 5 ans sont le sexe masculin (HR 1,92 IC95=[1,30-2,78], $p<0,001$), l'âge supérieur à 70 ans (HR 1,42 IC95=[1,06-1,91], $p=0,018$), les stades avancés (III/IV) ($p<0,001$) et la réalisation d'un traitement pré-opératoire pour les stades II ($p<0,001$).

Conclusion : Le pronostic des cancers œsophagiens et de la JOG reste sombre même pour les stades localisés. Cependant, une proportion de longs survivants non négligeable est retrouvée. Par ailleurs, des essais sont en cours évaluant l'immunothérapie et les thérapies ciblées afin d'améliorer la survie des patients opérés de cancer œsophagien et de la JOG. Dans ce contexte, il semble intéressant de ne plus se limiter à l'évaluation de la survie à 5 ans chez ces patients.

II) INTRODUCTION

Les cancers de l'œsophage et de la JOG sont parmi les cancers les plus fréquents, avec une incidence mondiale de 572 000 cas en 2018 pour les cancers de l'œsophage et de 181 000 cas pour les cancers de la jonction œsogastrique, et ces chiffres sont en augmentation.^{1,2}

En France, l'incidence des cancers de l'œsophage en 2017 était de 4839 cas. Si le taux d'incidence a diminué au cours des 20 dernières années chez l'homme (10,5/100 000 en 1997), chez la femme au contraire, l'incidence est en augmentation (1,2/100 000 en 1997).³ Le taux de mortalité en 2018 est estimé à 4,3/100 000 personnes.⁴

A l'échelle mondiale, le cancer de l'œsophage est principalement représenté par le carcinome épidermoïde (CE) à 84% et l'adénocarcinome (ADK) à 15%. Quant aux cancers de la JOG, ils sont majoritairement représentés par l'ADK. Dans les deux cas, environ 70% de ces cancers surviennent chez les hommes. Cependant, il convient de noter que si le CE prédomine dans les pays en voie de développement, l'ADK a fortement augmenté dans les pays développés, notamment en Europe, où il devient parfois majoritaire.⁵

Les CE concernent principalement les tiers supérieurs et moyens de l'œsophage. Les principaux facteurs de risques retrouvés sont la consommation chronique d'alcool et de tabac, et notamment l'association de l'alcool et du tabac qui triple ce risque.^{6,7} On retrouve également la consommation de boissons ou aliments chauds.⁸ La consommation de légumes et de fruits est associée à une diminution du risque de CE.⁹

L'ADK se développe principalement sur le tiers distal de l'œsophage et la JOG, contrairement au CE. On retrouve en premier lieu comme facteur de risque le reflux gastro-œsophagien pathologique (RGO). Ce reflux s'il se produit sur une longue période, est responsable de l'apparition de l'œsophage de Barrett ou endobachyoœsophage (EBO). D'après l'étude de Hvid-Jensen & al., la présence d'un EBO est un facteur de risque important de survenue d'ADK, avec un risque estimé à 0,12 % annuellement.¹⁰ On retrouve également l'obésité, et dans une moindre mesure le tabac, l'âge avancé, et le sexe masculin.¹¹⁻¹³ On notera que l'obésité est un facteur de risque indirect, favorisant l'apparition du RGO et la transformation de l'EBO en adénocarcinome. Enfin, l'éradication d'*Helicobacter pylori* serait également décrit comme facteur de risque de survenue d'ADK.⁵

Enfin, on retiendra que les tumeurs de la JOG, regroupées en 3 catégories selon la classification de Siewert¹⁴ forment un groupe hétérogène, incluant des mécanismes de carcinogenèse différents. En effet, on sait que les adénocarcinomes Siewert I sont favorisés par le RGO, facteur de

risque par le biais de l'EBO, on sait également que l'infection à H. Pylori favorise les adénocarcinomes Siewert III, mais protège des lésions du bas œsophage.¹⁵

L'avènement des traitements périopératoires a permis une meilleure prise en charge de ces cancers, en permettant une régression tumorale, une augmentation du taux de résection complète (R0), une prise en charge des micro-métastases et une diminution du risque de récurrence. En effet, dans l'essai CROSS, Shapiro et al. montre le bénéfice de la radiochimiothérapie néoadjuvante (nRCT), notamment dans la prise en charge des CE (survie globale médiane 48,6 mois contre 24 mois dans le groupe contrôle).¹⁶ Pour ce qui est de l'ADK, l'essai FLOT-4 fait du protocole FLOT la référence en termes de chimiothérapie néoadjuvante (nCT) pour les cancers gastriques et de la JOG (survie globale médiane à 50 mois contre 35 mois pour le groupe contrôle).¹⁷

Malgré l'arrivée des traitements péri-opératoires, le pronostic global est sombre, le cancer de l'œsophage est au 6ème rang mondial en termes de mortalité (508 000 décès en 2018) tous stades confondus. La survie tous stades confondus à 5 ans reste faible. En effet, on estime à 12,6% la survie relative en Europe.¹⁸ Pour ce qui est de la situation en France, on retiendra tout de même que la survie relative à 5 ans pour les cancers de l'œsophage est en augmentation, puisqu'elle a doublé entre 1990 et 2015, avec un taux de 18% sur les dernières estimations.¹⁹ En ce qui concerne les cancers de la JOG, la survie globale à 5 ans est encore faible (17%) tous stades confondus.²⁰

A ce jour, on retrouve très peu d'études sur la prise en charge des cancers de l'œsophage et de la JOG évaluant la survie à long terme après chirurgie, avec de grands effectifs. Dans ce contexte, cette étude multicentrique rétrospective observationnelle issue de données exhaustives colligées prospectivement dans le Registre des Tumeurs Digestives du Finistère (Bretagne) et dans le Registre des Tumeurs Digestives du Calvados (Normandie), présente une expérience de 10 ans de prise en charge à visée curative des cancers de l'œsophage et de la JOG incluant une analyse de la survie à moyen et long terme ainsi que de leurs facteurs pronostiques.

III) MATERIELS ET METHODES

1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique incluant tous les patients finistériens et calvadosiens (N = 356) opérés d'un ADK de la JOG, d'un ADK ou CE de l'œsophage entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2016.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients finistériens ou calvadosiens présentant un ADK de la JOG, ou un ADK de l'œsophage, ou un CE de l'œsophage prouvé histologiquement.
- Stade pré-opératoire localisé ou localement avancé selon la 7^{ème} édition de la classification TNM / Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (2010)
- Chirurgie à visée curative
- Opérés entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2016

Les critères d'exclusion étaient :

- ADK de la JOG et cancer de l'œsophage (CE et ADK) de stade IV de la 7^{ème} édition de la classification TNM/ UICC (2010) à l'évaluation pré-opératoire
- ADK de l'estomac (hors Siewert III)
- Autre histologie qu'ADK pour les cancers de la JOG
- Autre histologie qu'ADK et CE pour les cancers de l'œsophage

2. Recueil de données

La liste des patients opérés d'un ADK de la JOG et d'un ADK ou CE de l'œsophage entre le 1^{er} janvier 2006 et 31 décembre 2016 a été obtenue auprès du Registre des Tumeurs Digestives du Finistère et du Registre des Tumeurs Digestives du Calvados. Il s'agit d'un registre de population ayant pour but d'enregistrer de façon continue et exhaustive toutes les tumeurs digestives des patients habitant dans le Finistère ou dans le Calvados. Grâce à ces registres de nombreux travaux d'épidémiologie analytique (analyse de survie, recherche de facteurs de risque) et d'évaluation des pratiques (prise en charge diagnostique et thérapeutique) ont été réalisés.²¹⁻²³

Le recueil des données opératoires et péri-opératoires a été effectué à partir des dossiers informatiques et papiers dans tous les centres hospitaliers, publics et privés, des départements du Finistère et du Calvados. La qualité et l'exhaustivité du registre sont certifiées tous les 4 ans par une vérification effectuée par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), l'Institut national de santé publique (SpF) et l'Institut national du cancer (INCa).

a) Évaluation pré-thérapeutique

Les données recueillies concernaient l'âge, le sexe, la consommation de tabac et d'alcool, l'état nutritionnel (poids de forme, poids pré-opératoire). La dénutrition était définie comme un indice de masse corporelle (IMC) inférieur ou égal 17 kg/m² ou inférieur à 21 kg/m² chez la personne âgée (≥ 70 ans) et/ou présentant une perte de poids > 5 % en 1 mois ou >10 % en 6 mois selon l'HAS.²⁴

Le bilan de la maladie comprenait selon les patients une fibroscopie oeso-gastro-duodénale, un transit oeso-gastro-duodénal, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une écho-endoscopie, une tomographie par émission de proton.²⁵

b) Prise en charge chirurgicale et traitement péri-opératoire

La technique chirurgicale était choisie selon la localisation tumorale œsophagienne ou la classification de Siewert pour les cancers de la JOG. Il s'agissait d'intervention à but curatif.

La prise en charge chirurgicale était pour certains patients encadrée par de la chimiothérapie et/ou radiothérapie néo-adjuvante et/ou adjuvante.

Les décisions de traitements péri-opératoires et de la prise en charge chirurgicale étaient discutées et validées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.²⁶

c) Postopératoire

L'évolution et les éventuelles complications chirurgicales et médicales post-opératoires (≤30j) étaient recueillies selon la classification de Clavien-Dindo.²⁷ Les complications graves étaient définies par un grade ≥ IIIb, grade choisi usuellement dans la littérature.^{28,29} Il a également été précisé les ré-interventions pour complications.

d) Anatomopathologie

Tous les comptes rendus anatomopathologiques ont été recueillis. Le type histologique, la différenciation, le degré d'envahissement pariétal, le nombre de ganglions prélevés et envahis, et les marges circonférentielles et longitudinales ont été relevés. L'histologie tumorale finale était recueillies selon la 7ème édition de la classification TNM / UICC (2010). Le score Mandard a été utilisé pour stadifier la régression tumorale dans l'évaluation de la réponse histologique après nRCT.³⁰

e) Complications à distance et le suivi

Les complications à distance (>30 jours postopératoires choisis usuellement dans la littérature^{28,29}), ont été recueillies. Dans cette étude, ont été relevées uniquement les complications d'ordres chirurgicales.

Les récurrences loco-régionales étaient définies comme récurrence tumorale ganglionnaire et/ou pariétale dans la zone de résection mise en évidence sur les examens d'imagerie réalisés lors du suivi oncologique, ou récurrence en regard de l'anastomose objectivée par endoscopie avec réalisation de biopsies. Les récurrences à distance étaient définies comme étant la survenue de métastases viscérales (pulmonaire, hépatique...), de carcinose péritonéale ou adénopathies à distance.³¹

Nous avons étudié la survie et le statut à 5 ans et à 10 ans (correspondant aux « longs survivants »). La date de décès et le statut aux dernières nouvelles ont été obtenus en consultant les dossiers informatiques ou papiers, ou en contactant le médecin traitant du patient.

La survie globale à 5 ou 10 ans était définie comme le pourcentage de patients survivants 5 ou 10 ans après la date de la chirurgie et ce, quelle que soit la cause de décès.

La survie sans récurrence à 5 ou 10 ans était définie comme le pourcentage de survivants 5 ou 10 ans après la chirurgie, et récurrence du cancer.

La survie relative à 5 ou 10 ans était définie comme le pourcentage de survivants à 5 ou 10 ans de chirurgie qui serait observé si la seule cause de décès possible est la maladie étudiée.

3. Analyses statistiques

Les données ont été colligées dans un formulaire ACCESS (version 2016). Les analyses

statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R x64 4.0.5.

Les variables continues se distribuant de façon paramétrique sont présentées sous forme de moyenne +/-SD, comparées en utilisant un test de student. Les variables continues se distribuant de façon non paramétrique sont présentées sous forme de médiane [IQR], comparées en utilisant un test non paramétrique. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test du Chi2, ou à l'aide d'un test de Fisher. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

Les courbes de survie globale et sans récurrence ont été obtenues par la technique de Kaplan Meier. Une estimation des survies à 5 ans et 10 ans a été réalisée, et la médiane de survie a été calculée. Une étude des facteurs prédictifs de survie globale et sans récurrence a été menée avec le test du Log Rank en analyse univariée, puis par utilisation du modèle de Cox à effets mixtes tenant compte de la variabilité entre départements en multivarié, avec calcul des Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance à 95% (IC95). Les temps de survie globale ont été calculés entre la date de chirurgie et les dernières nouvelles du patient recueillies jusqu'au 31/12/2019. Les temps de survie sans récurrence ont été calculés entre la date de chirurgie et la date d'événement liée au cancer (récurrence ou décès dû au cancer) selon les mêmes périodes. Pour la survie relative, la méthode de Pohar-Perme, basée sur les tables de mortalité de la population générale, a été utilisée.

IV) RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques, histologie

De 2006 à 2016, 356 patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale à visée curative pour cancer de l'œsophage et de la JOG dans le Finistère et le Calvados. Nous avons en amont exclu 207 patients, les deux principales causes d'exclusion sont le statut métastatique d'emblée, et les chirurgies sans exérèse. (Figure 1, Flow Chart). La population d'étude comprend 218 hommes (soit 82%), l'âge moyen est de 63,7 +/- 6,1 ans. Les scores ASA III/IV représentent 32% de la population.

Les cancers de l'œsophage représentent 44% de la population. L'histologie la plus représentée est l'ADK (68%) (tableau 1).

2. Types d'intervention

Parmi les différentes approches chirurgicales, on retrouve principalement l'intervention de Lewis-Santy (oesogastrectomie polaire supérieure), pratiquée chez 253 patients (71,1%). Cinquante-neuf patients (16,6%) ont eu une gastrectomie totale, 18 patients (5,0%) ont eu une œsogastrectomie totale, 10 patients (2,8%) ont eu une œsophagectomie 3 voies, et enfin 12 d'une œsophagectomie sans thoracotomie (tableau 2).

Sur le plan abdominal, toutes chirurgies confondues, 24 % des patients ont bénéficié d'une coelioscopie, 72 % ont eu une laparotomie d'emblée et 4% des patients ont été convertis. Dans le cas des Lewis-Santy, 32 % des patients ont eu un abord coelioscopique, 65% par laparotomie, et on retrouve 3% de conversion.

3. Morbidité et mortalité postopératoire

Dans cette étude, 112 (31.5%) patients ont présenté des complications majeures. Le taux de mortalité post opératoire à 30 jours est 6,5%. Le taux de complications médicales est de 60%, et le taux de complications chirurgicales est de 32%. On retrouve un taux de fistule de 22%. Les principales complications médicales sont représentées par les complications pulmonaires (48%). Le taux de réintervention est de 18% (tableau 3). La médiane de temps de séjour est de 20 jours [15- 36].

On observe en univarié plus de décès post-opératoires chez les plus âgés (>70 ans, $p = 0,006$) et on retrouve plus de complications majeures lorsque le score OMS est élevé (OMS > 1, $p=0,042$).

4. Survie globale et sans récurrence à 5 ans

Le temps médian de survie globale est de 3,4 ans (IC95= [2,5-4,1]), le temps médian de survie relative est de 3,8 ans (IC95= [3-4,8]). Nous avons 8,43 % de perdus de vue à 5 ans.

La survie globale à 5 ans est évaluée dans cette série à 40% (survie globale sans récurrence à 38%). La survie relative est estimée à 44% (survie relative sans récurrence à 41%).

En analyse univariée, on retrouve une meilleure survie globale chez les femmes (57% IC95= [46-71] vs. 36%, [31-42] chez les hommes ; $p=0,0018$), et les patients de moins de 70 ans (42% IC95= [36-48] vs. 36% IC95= [27-47] chez les plus de 70 ans ; $p=0,047$). Les stades cTNM ($p < 0,0001$) et pTNM ($p < 0,0001$) sont également des facteurs influençant la survie. La probabilité de survie globale à 5 ans diminue lorsque le stade pTNM augmente (Figure 2). Par ailleurs, lorsqu'on étudie le nombre de ganglions envahis et prélevés, on retrouve une amélioration significative de la durée de survie quand le ratio ganglions envahis/ganglions prélevés diminue ($p=0,004$, Figure 3). Enfin, après exclusion des stades V de Clavien-Dindo, on retrouve une plus faible probabilité de survie chez les patients ayant eu des suites marquées par des complications majeures (31% IC95= [23-42] vs. 48% IC95= [41-55] chez les patients ayant eu des complications mineures ; $p=0,0071$). Lorsqu'on étudie plus particulièrement les complications chirurgicales à type de fistules anastomotiques ou sur ligne d'agrafage, on retrouve également une probabilité de survie diminuée lors de la survenue de fistules (31% IC95= [22-44] vs. 44% IC95= [38-50] chez les individus n'ayant pas développé de fistules ; $p=0,021$). La survie ne varie pas en fonction de la mise en place d'un traitement pré-opératoire, tout stade confondu.

En analyse multivariée, on retrouve toujours un risque de décès plus important chez les hommes que chez les femmes (HR 1,92 IC95=[1,30-2,78], $p < 0,001$), pour les personnes de plus de 70 ans (HR 1,42 IC95=[1,06-1,91], $p=0,018$) et pour les cancers de stades post-opératoires avancés (III-IV) ($p < 0,001$). Par ailleurs, on retrouve une amélioration significative de la survie à 5 ans lorsqu'un traitement pré-opératoire a été mis en place, pour les cancers de stade II ($p < 0,001$) (Figure 4).

Concernant l'histologie, l'analyse univariée montrait une tendance non significative à une probabilité de décès plus élevée dans le cas des ADK que dans le cas des CE. Cette observation viendrait principalement du fait que les ADK sont plus souvent des cancers de stades III-IV et les CE des cancers de stade I, le stade expliquant une part importante de la probabilité de décès.

5. Survie globale et sans récurrence à 10 ans

Dans cette étude, la survie globale à 10 ans est à 28%, la survie relative est à 31% (Figure 6, Figure 7). Nous avons 22,75 % de perdus de vue à 10 ans.

Les résultats sur les facteurs prédictifs de la survie à 10 ans en analyse uni et multivariée sont similaires à ceux de la survie à 5 ans (figure 5). En analyse multivariée, on retrouve un risque de décès plus important chez les hommes que chez les femmes (HR 1,89 IC95=[1,29-2,78], $p<0,001$), pour les personnes de plus de 70 ans (HR 1,48 IC95=[1,11-1,99], $p=0,009$), pour les cancers de stades post-opératoires avancés (III-IV) ($p<0,001$) ainsi que l'absence de mise en place d'un traitement pré-opératoire pour les cancers de stade II ($p<0,001$).

V) DISCUSSION

Dans notre étude multicentrique rétrospective, portant sur 356 patients opérés à visée curative d'un cancer de l'œsophage et de la JOG sur une période de 10 ans, on retrouve des taux de survie globale à 5 ans et 10 ans de 40% et 28% respectivement. Les principaux facteurs pronostiques retrouvés en analyse univariée étaient l'âge, le sexe, le stade cTNM et pTNM, le ratio ganglions envahis sur ganglions prélevés, les complications postopératoires majeures et la survenue de fistules anastomotiques ou sur la ligne d'agrafage. En analyse multivariée on retrouve le sexe, l'âge, la mise en place d'un traitement pré-opératoire pour les stades II et le stade pTNM.

On retrouve dans la littérature des taux de survie à 5 ans après chirurgie œsogastrique à visée curative entre 44,7 et 57,5 %.³²⁻³⁷ Les principaux facteurs pronostiques impactant la survie retrouvés dans la littérature sont les antécédents pulmonaires, le stade postopératoire, incluant le taux de ganglions positifs et un sepsis grave postopératoire.^{38,39} Certaines études montrent également que la survenue de complications chirurgicales et de complications anastomotiques majeures accroît les risques de mortalité.⁴⁰ Dans les chirurgies œsophagiennes, on retrouve en effet, une morbidité postopératoire entre 20% et 40%, principalement composée de morbidité pulmonaire et des fistules anastomotiques ou sur ligne d'agrafes.³⁸ Après les chirurgies de type gastrectomies élargies à l'œsophage, on retrouve une morbidité comprise entre 12,5 et 42 %. Les complications les plus courantes sont également les complications pulmonaires et la fistule anastomotique ou sur la ligne d'agrafes.⁴¹⁻⁴⁴ A 10 ans, on retrouve des taux de survies entre 8 et 18%^{45,46}. Oezcelik & al., en 2011, ont étudié la survie à 10 ans chez des patients ayant bénéficié d'une œsophagectomie en un-bloc avec curage ganglionnaire à visée curative. Ils retrouvaient un taux de survie de 18%, sans différence significative entre les patients atteints de maladie à un stade précoce ou à un stade plus avancé, et donc ayant nécessité une thérapie néoadjuvante.⁴⁶

Concernant le traitement pré-opératoire, notre étude ne retrouve pas d'amélioration de la survie, tout stade confondu. Cependant, la survie est impactée par l'absence de traitement pré-opératoire pour les cancers de stade II. De nombreux essais ont montré l'intérêt de la nRCT dans la prise en charge des cancers de l'œsophage et de la JOG, comme le montre la méta-analyse réalisée par Sjoquist & al.,⁴⁷ ou plus récemment encore l'étude rétrospective de Mantziari & al.⁴⁸ On peut citer l'essai CROSS (Shapiro & al. 2015), qui a confirmé le bénéfice de la nRCT (carboplatine-paclitaxel associé à 41,5 Gy) sur la survie chez les patients atteints d'un cancer œsophagien ou de la JOG

localement avancés (T1N1M0, T2–3N0–1M0), faisant considérer la nRCT suivie d'une résection chirurgicale comme une norme de soins pour ces patients. Dans cet essai, la survie globale médiane était de 48,6 mois (IC95= [32,1–65,1]) dans le groupe de nRCT plus la chirurgie et de 24,0 mois dans le groupe de chirurgie seule (HR 0,68 IC95= [0,53–0,88] p=0,003).¹⁶ A l'inverse, l'essai FFCD 9901 (Mariette & al. 2014), qui étudiait l'impact de la nRCT dans les stades I et II, n'a montré aucun avantage de survie (HR 0,99 ; IC95[0,69-1,40] ; p=0,94), avec une augmentation de la mortalité postopératoire (11,1 % vs. 3,4 % ; p=0,049).⁴⁹

La chimiothérapie avant chirurgie a également prouvé sa supériorité sur la chirurgie seule dans la prise en charge des cancers de l'œsophage, avec un taux significativement plus élevé de résection R0, comme le montre la revue de la littérature publiée par la Cochrane.⁵⁰ Dans le cas des ADK de la JOG, l'essai MAGIC⁵¹ a été le premier à montrer l'impact du traitement péri-opératoire, avec le protocole ECF (épirubicine, cisplatine, 5FU), sur la survie globale et sans progression, en réduisant la taille et le stade de la tumeur. Ychou, dans son essai de phase III, a évalué les avantages du traitement péri-opératoire par 5FU-Cisplatine sur la survie globale. Il décrit un taux survie à 5 ans de 38 % pour le groupe chimiothérapie péri-opératoire contre 24 % dans le groupe chirurgie seule (p = 0,02) et une meilleure survie sans récurrence (34 % vs. 19 % ; p=0,003). Il constate une amélioration majeure du taux de résection R0 dans le groupe chimiothérapie périopératoire (84 % vs. 73 % ; p= 0,04).³⁶ Plus récemment, le protocole FLOT (oxaliplatine, 5FU, docétaxel) a permis d'améliorer encore ces résultats. En 2019, un large essai contrôlé randomisé multicentrique de phase III (FLOT-4) est réalisé afin de comparer les deux protocoles de chimiothérapie, et retrouve une amélioration de la survie globale dans le groupe FLOT par rapport au groupe ECF/ECX (HR 0,77 ; IC95= [0,63-0,94]) avec une survie globale médiane de 50 mois par rapport à 35 mois. Le nombre d'événements indésirables graves, de décès toxiques, et le taux de morbi-mortalité postopératoire étaient semblables dans les deux groupes.¹⁷ Le protocole FLOT est actuellement le standard de chimiothérapie péri-opératoire des cancers gastriques et de la JOG.⁵²

La supériorité de la radiochimiothérapie sur la chimiothérapie seule en néo-adjuvante n'est pas encore démontrée à l'heure actuelle. En 2016, Klevebro & al. comparaient dans un essai multicentrique le bénéfice de la chimiothérapie préopératoire (protocole 5FU-Cisplatine) par rapport à la nRCT sur la survie. Bien qu'il montre une meilleure réponse histologique complète, un taux de ganglions non envahis (N0) plus élevé et un taux de résection R0 plus élevé dans le groupe radio-chimiothérapie, on ne retrouve pas d'amélioration significative sur la survie globale à 3 ans entre les 2 groupes (49% dans le groupe chimiothérapie vs. 47% dans le groupe radio-chimiothérapie, p=0,77).⁵³ Des essais de phase III sont en cours pour comparer la survie avec chimiothérapie

préopératoire versus nRCT (Neo-AEGIS, ISOPEC^{54,55}). Les résultats préliminaires de l'essai Neo-Aegis ne révèlent aucune preuve de l'infériorité de la chimiothérapie péri-opératoire (MAGIC modifié/FLOT-4) par rapport à la nRCT (CROSS). Avec un suivi médian de 24,5 mois, la survie est estimée à 56 % (IC95=[0,47-0,64]) pour la nRCT et 57 % (IC95=[0,48-0,65]) pour la chimiothérapie péri-opératoire (HR 1.02 IC95=[0,74-1,42]).⁵⁶

Par ailleurs, une étude de phase II est en cours afin de l'évaluer si le trastuzumab ou la combinaison du trastuzumab et du pertuzumab avec la chimiothérapie standard améliore la survie pour les stades résécables des cancers gastriques avec sur-expression HER2.⁵⁷ Une méta-analyse est également en cours pour évaluer l'efficacité de l'immunothérapie (pembrolizumab, nivolumab) dans la prise en charge des cancers de l'œsophage résécable.⁵⁸ Enfin, on peut citer l'étude de Kelly & al., qui met en évidence l'amélioration de la survie après traitement adjuvant par nivolumab chez les patients atteints d'un cancer réséqué de la jonction œsophagienne ou gastro-œsophagienne qui avaient reçu une radiochimiothérapie pré-opératoire.⁵⁹

Bien que l'on n'ait pas pu réaliser d'analyse multivariée pour étudier l'impact de l'envahissement ganglionnaire sur la survie dans cette étude (l'envahissement ganglionnaire étant fortement corrélé au stade pTNM et à l'histologie), il ressort en analyse univariée que la durée de survie augmente lorsque le ratio ganglion envahis/ganglions prélevés diminue. En effet, il est maintenant démontré que le nombre de ganglions individualisés sur le curage est un facteur prédictif de survie, avec un seuil recommandé de 23 ganglions à prélever dans les curages deux champs.⁶⁰ Par ailleurs, on sait que le nombre de ganglions envahis est également un facteur pronostique, comme le montre Mariette & al. dans leur étude, avec des taux de survie à 5 ans plus faibles pour les patients ayant plus de 4 ganglions envahis (8 % vs. 53 %, p=0,001) ou un ratio ganglionnaire >0,2 (22 % vs. 54 %, p=0,001)⁶¹, même si l'on sait que ce seuil peut être modifié par la réalisation d'un traitement néo-adjuvant.⁶² Dans ce contexte, certains auteurs posent la question d'une adaptation du curage ganglionnaire lors des oesophagectomies chez les patients ayant bénéficié d'une RCT, pour ne pas sous-évaluer la maladie.^{39,63}

Dans ce travail, l'étude de la survie en fonction des marges d'exérèse ne permet pas de réaliser un test statistique en raison du faible nombre de patients avec des marges envahies (n=27, IC95 de la survie globale à 5 ans = [0,9-0,45]), mais on observe une tendance à une meilleure survie en cas de marges saines. C'est en effet ce qui est décrit dans la littérature, on peut citer l'étude multicentrique de Markar & al. qui met en évidence l'impact significativement négatif de la marge de résection R1 sur la survie globale, ainsi que l'augmentation des récurrences locorégionales et/ou à distance.⁶⁴

Parmi les points forts de notre étude, on peut premièrement noter qu'il s'agit d'une étude multicentrique bi-départementale à l'image de l'activité réelle des départements du Finistère et du Calvados, prenant en compte les centres hospitaliers publics et privés. Un autre point fort est l'aide des Registres des Tumeurs Digestives du Finistère et du Calvados, qui recensent continuellement tous les cas de cancers digestifs affectant les habitants du Finistère et du Calvados, ainsi que les données cliniques, thérapeutiques et de suivi de ces tumeurs.

Par ailleurs, on peut souligner l'importance de l'effectif de cette série, avec une population de plus de 350 patients sur les 10 ans étudiés. La population est exhaustive, prenant en compte les différentes interventions chirurgicales pratiquées dans le traitement des cancers de l'œsophage et de la JOG, représentant ainsi la complexité et l'hétérogénéité de la prise en charge de cette maladie telle qu'elle existe en pratique.

Le taux de perdu de vue à 5 ans est de 8,43% soit 29 patients témoignant d'un suivi le plus complet possible. Dans le cas des long-survivants, le taux de perdus de vue est estimé à 22,75%, soit 81 patients, légèrement au-dessus du seuil admis de 20%.

Enfin, il faut noter qu'il existe très peu d'études récentes avec des effectifs importants sur la survie à 10 ans après œsogastrectomie dans la littérature.^{45,46} Or, nous avons pu remarquer que grâce aux traitements péri-opératoires et au perfectionnement continu des prises en charge chirurgicales, la survie est en amélioration, et il semble intéressant ne plus se limiter à l'étude des survivants à 5 ans.

Une des limites de notre étude est son caractère rétrospectif, observationnel avec un recueil de données nécessaire pour les données non enregistrées par les Registres sur la base de dossiers papiers et informatiques, avec un risque de biais de mémorisation.

Une autre limite identifiée concerne l'hétérogénéité des prises en charge dans le temps. On peut noter en effet qu'il s'agit d'une période large (2006 à 2016), au cours de laquelle les pratiques médicales (avènement des traitements péri-opératoires) et chirurgicales se sont modifiées, permettant une amélioration des résultats par ailleurs. Par exemple, on retrouve dans la littérature de nombreux arguments en faveur des approches mini-invasives,⁶⁵ permettant une amélioration de la survie, mais aussi la diminution des complications postopératoires. Un récent essai contrôlé randomisé a également cherché à comparer la qualité de vie liée à la santé à court et à long terme à la suite d'une œsophagectomie avec approche mini-invasive et d'une œsophagectomie par laparotomie, et les résultats sont en faveur d'une amélioration de la qualité de vie après approche mini-invasive.⁶⁶ La majorité des complications médicales après œsophagectomie sont les

complications pulmonaires. Or il a été démontré que l'utilisation de la coelioscopie est associée à une diminution des complications pulmonaires postopératoires, telles que les pneumopathies.^{67,68}

On peut également remarquer l'hétérogénéité des prises en charge en fonction des différents centres. Certains patients étaient opérés dans des centres à faible volume chirurgical dont les équipes n'avaient pas forcément la même expérience que d'autres centres à plus grand volume. Dans notre étude, le volume chirurgical allait de 91 chirurgies œsogastriques à 1 chirurgie œsogastrique sur la période de 10 ans. Or on sait que la survie est meilleure à long terme après une œsophagectomie dans les centres de chirurgie à volume élevé, réalisée par un chirurgien expérimenté.⁶⁹ Enfin, nous n'avons pas déterminées les causes de décès à distance (hors récurrence tumorale).

VI) CONCLUSION

Dans cette série de plus de 350 patients suivis sur une période de 10 ans, on retrouve une survie globale à 5 ans et 10 ans de 40% et 28%. Le stade pTNM reste un facteur prédictif fort de survie de long terme. Le pronostic des cancers œsophagiens et de la JOG reste sombre pour les stades localisés. Cependant, cette étude permet de mettre en évidence la proportion non négligeable de longs survivants après chirurgie à visée curative.

Les essais en cours évaluant l'application des traitements par immunothérapie et les thérapies ciblées pour les patients éligibles au traitement chirurgical pourraient faire d'eux de nouvelles options thérapeutiques en péri-opératoire afin d'améliorer la survie des patients opérés de cancer œsophagien et de la JOG. Il semble intéressant de ne plus se limiter à l'évaluation de la survie à 5 ans chez ces patients.

VII) BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi:https://doi.org/10.1002/ijc.29210
3. Incidence et mortalité nationale- Incidence et mortalité des cancers. Accessed September 5, 2021. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers/Incidence-et-mortalite-nationale>
4. Synthèse- Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018- Ref : SYNINCENAT2019. Accessed September 5, 2021. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>
5. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut*. 2020;69(9):1564-1571. doi:10.1136/gutjnl-2020-321600
6. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, Brandt PA van den. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut*. 2010;59(01):39-48. doi:10.1136/gut.2009.191080
7. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The Synergistic Effects of Alcohol and Tobacco Consumption on the Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis: *American Journal of Gastroenterology*. 2014;109(6):822-827. doi:10.1038/ajg.2014.71
8. Chen Y, Tong Y, Yang C, et al. Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*. 2015;15:449. doi:10.1186/s12885-015-1185-1
9. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *International Journal of Cancer*. 2013;133(2):473-485. doi:10.1002/ijc.28024
10. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011;365(15):1375-1383. doi:10.1056/NEJMoa1103042
11. Cook MB, Kamangar F, Whiteman DC, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(17):1344-1353. doi:10.1093/jnci/djq289
12. Schlottmann F, Dreifuss NH, Patti MG. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett's esophagus, and molecular carcinogenic pathways. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*.

2020;14(6):425-433. doi:10.1080/17474124.2020.1764348

13. Xie S-H, Lagergren J. Risk factors for oesophageal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2018;36-37:3-8. doi:10.1016/j.bpg.2018.11.008
14. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg*. 1987;58(1):25-32.
15. Collet D, Gronnier C. Cancers de la jonction œsogastrique. [//www.em-premium.com/data/traites/es/09-77892/](https://www.em-premium.com/data/traites/es/09-77892/). Published online December 13, 2018. Accessed June 7, 2021. <https://www-em-premium-com.scd-proxy.univ-brest.fr/article/1263101>
16. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(9):1090-1098. doi:10.1016/S1470-2045(15)00040-6
17. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
18. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EURO CARE-5. *European Journal of Cancer*. 2015;51(15):2144-2157. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.026
19. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018- Œsophage. Accessed July 14, 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-aesophage>
20. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol*. 2013;23(1):3-9. doi:10.1016/j.semradonc.2012.09.008
21. Arnachellum RP, Cariou M, Nousbaum J-B, Jezequel J, Le Reste JY, Robaszekiewicz M. Pancreatic Adenocarcinoma in the Finistère Area, France, Between 2002 and 2011 (1002 Cases): Population Characteristics, Treatment and Survival. *Pancreas*. 2016;45(7):953-960. doi:10.1097/MPA.0000000000000594
22. Bouvier A-M, Robaszekiewicz M, Jooste V, et al. Trends in incidence of small bowel cancer according to histology: a population-based study. *J Gastroenterol*. 2020;55(2):181-188. doi:10.1007/s00535-019-01636-z
23. Desgrippes R, Bouvier V, Delafosse P, et al. Management of rectal cancer in France in a well-defined population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(7):743-747. doi:10.1097/MEG.0000000000000116
24. Alexandre P. Haute Autorité de santé. Published online 2019:25.
25. 1. Cancer de l'œsophage | SNFGE.org- Société savante médicale française d'hépato-

gastroentérologie et d'oncologie digestive. Accessed April 4, 2020.
<https://www.snfge.org/content/1-cancer-de-loesophage#ancre3201>

26. Réunion de concertation pluridisciplinaire. Haute Autorité de Santé. Accessed September 5, 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806878/fr/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire
27. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
28. Low D, Kuppusamy M, Alderson D, et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Annals of Surgery*. 2019;269(2):291-298. doi:10.1097/SLA.0000000000002611
29. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al. Outcomes After Minimally Invasive Esophagectomy. *Ann Surg*. 2012;256(1):95-103. doi:10.1097/SLA.0b013e3182590603
30. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680-2686. doi:10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c
31. Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol*. 2013;8(12):1558-1562. doi:10.1097/01.JTO.0000437420.38972.fb
32. Qi W, Zixiang W, Tianwei Z, et al. Long-term outcomes of 530 esophageal squamous cell carcinoma patients with minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. *J Surg Oncol*. 2018;117(5):957-969. doi:10.1002/jso.24997
33. Tapias LF, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Outcomes With Open and Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy After Neoadjuvant Therapy. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(3):1097-1103. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.09.062
34. Zhao Z, Huang X, Gu T, et al. Predicting Individual Survival after Curative Esophagectomy for Squamous Cell Carcinoma of Esophageal. *Gastroenterol Res Pract*. 2021;2021:5595718. doi:10.1155/2021/5595718
35. Kneuert PJ, Hofstetter WL, Chiang Y-J, et al. Long-Term Survival in Patients with Gastroesophageal Junction Cancer Treated with Preoperative Therapy: Do Thoracic and Abdominal Approaches Differ? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):626-632. doi:10.1245/s10434-015-4898-0
36. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597
37. von Döbeln GA, Klevebro F, Jacobsen A-B, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. *Dis Esophagus*. 2019;32(2). doi:10.1093/dote/doy078
38. Talsma AK, Damhuis R a. M, Steyerberg EW, Rosman C, Lanschot JJB van, Wijnhoven BPL. Determinants of improved survival after oesophagectomy for cancer. *BJS (British Journal of*

Surgery. 2015;102(6):668-675. doi:10.1002/bjs.9792

39. Talsma AK, Shapiro J, Looman CWN, et al. Lymph Node Retrieval During Esophagectomy With and Without Neoadjuvant Chemoradiotherapy Prognostic and Therapeutic Impact on Survival. In: *Annals of Surgery*. Vol 260. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2014:786-793. doi:10.1097/SLA.0000000000000965
40. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, et al. The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-term Survival and Cancer Recurrence After Surgical Resection for Esophageal Malignancy. *Annals of Surgery*. 2015;262(6):972-980. doi:10.1097/SLA.0000000000001011
41. van der Werf LR, Busweiler LAD, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA) group. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg*. 2020;271(6):1095-1101. doi:10.1097/SLA.0000000000003210
42. Yasunaga H, Horiguchi H, Kuwabara K, et al. Outcomes after laparoscopic or open distal gastrectomy for early-stage gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Ann Surg*. 2013;257(4):640-646. doi:10.1097/SLA.0b013e31826fd541
43. Li Z, Shan F, Ying X, et al. Assessment of Laparoscopic Distal Gastrectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2019;154(12):1093-1101. doi:10.1001/jamasurg.2019.3473
44. Busweiler LAD, Jeremiasen M, Wijnhoven BPL, et al. International benchmarking in oesophageal and gastric cancer surgery. *BJS Open*. 2018;3(1):62-73. doi:10.1002/bjs.50107
45. Li H, Zhang Q, Xu L, Chen Y, Wei Y, Zhou G. Factors predictive of prognosis after esophagectomy for squamous cell cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):55-59. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.05.024
46. Oezcelik A, Kaiser GM, Niebel W, et al. Ten-year survival of esophageal cancer after an en-bloc esophagectomy. *J Surg Oncol*. 2012;105(3):284-287. doi:10.1002/jso.22096
47. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2011;12(7):681-692. doi:10.1016/S1470-2045(11)70142-5
48. Mantziari S, Gronnier C, Renaud F, et al. Survival Benefit of Neoadjuvant Treatment in Clinical T3N0M0 Esophageal Cancer: Results From a Retrospective Multicenter European Study. *Ann Surg*. 2017;266(5):805-813. doi:10.1097/SLA.0000000000002402
49. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery Alone Versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFCD 9901. *JCO*. 2014;32(23):2416-2422. doi:10.1200/JCO.2013.53.6532
50. Kidane B, Coughlin S, Vogt K, Malthaner R. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD001556. doi:10.1002/14651858.CD001556.pub3
51. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone

for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
doi:10.1056/NEJMoa055531

52. Adenis A, Samalin E, Mazard T, Portales F, Mourregot A, Ychou M. [Does the FLOT regimen a new standard of perioperative chemotherapy for localized gastric cancer?]. *Bull Cancer*. 2020;107(1):54-60. doi:10.1016/j.bulcan.2019.12.005
53. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Annals of Oncology*. 2016;27(4):660-667. doi:10.1093/annonc/mdw010
54. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer*. 2017;17(1):401. doi:10.1186/s12885-017-3386-2
55. Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, et al. ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer*. 2016;16:503. doi:10.1186/s12885-016-2564-y
56. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *JCO*. 2021;39(15_suppl):4004-4004. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4004
57. European Organisation for Research and Treatment of Cancer- EORTC. *INtegration of Trastuzumab, With or Without Pertuzumab, Into PeriOperative ChemotherApy of HER-2 PosiTive StOmach CaNcer: The INNOVATION-TRIAL*. clinicaltrials.gov; 2018. Accessed August 23, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205047>
58. Yu G, Yu W, Xu X, Ye B, Yao L. Neoadjuvant immunotherapy for resectable esophageal cancer: A protocol of meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252829. doi:10.1371/journal.pone.0252829
59. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-1203. doi:10.1056/NEJMoa2032125
60. Altorki N, Zhou X, Stiles B, et al. Total Number of Resected Lymph Nodes Predicts Survival in Esophageal Cancer. *Annals of Surgery*. 2008;248(2):221-226. doi:10.1097/SLA.0b013e31817bbe59
61. Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg*. 2008;247(2):365-371. doi:10.1097/SLA.0b013e31815aaadf
62. Robb W, Dahan L, Mornex F, et al. Impact of Neoadjuvant Chemoradiation on Lymph Node Status in Esophageal Cancer: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery*. 2015;261(5):902-908. doi:10.1097/SLA.0000000000000991

63. Solomon N, Zhuge Y, Cheung M, Franceschi D, Koniaris LG. The Roles of Neoadjuvant Radiotherapy and Lymphadenectomy in the Treatment of Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(3):791-803. doi:10.1245/s10434-009-0819-4
64. Markar SR, Gronnier C, Duhamel A, et al. Significance of Microscopically Incomplete Resection Margin After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Annals of Surgery*. 2016;263(4):712-718. doi:10.1097/SLA.0000000000001325
65. Gottlieb-Vedi E, Kauppila J, Malietzis G, Nilsson M, Markar S, Lagergren J. Long-term Survival in Esophageal Cancer After Minimally Invasive Compared to Open Esophagectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2019;270(6):1005-1017. doi:10.1097/SLA.0000000000003252
66. Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Health-related Quality of Life Following Hybrid Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Patients With Esophageal Cancer, Analysis of a Multicenter, Open-label, Randomized Phase III Controlled Trial: The MIRO Trial. *Ann Surg*. 2020;271(6):1023-1029. doi:10.1097/SLA.0000000000003559
67. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(2):152-162. doi:10.1056/NEJMoa1805101
68. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;379(9829):1887-1892. doi:10.1016/S0140-6736(12)60516-9
69. Brusselaers N, Mattsson F, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014;63(9):1393-1400. doi:10.1136/gutjnl-2013-306074

VIII) ANNEXES

Tableau 1 : Description de la population

Variable	Total, N = 356
Sexe	
Homme	292 (82%)
Femme	64 (18%)
Âge à la chirurgie	
<70 ans	261 (73%)
≥70 ans	95 (27%)
Score ASA	
1	28 (9%)
2	190 (59%)
3-4	102 (32%)
Manquant	36
Score OMS	
0	128 (39%)
1	183 (56%)
2-3	14 (4%)
Manquant	31
Tabac	
Oui	230 (68%)
Non	110 (32%)
Manquant	16
Alcool	
Oui	106 (31%)
Non	232 (69%)
Manquant	18
Reflux gastro-oesophagien	
Oui	68 (20%)

Non	272 (80%)
Manquant	16
Endobrachyoesophage	
Oui	87 (25%)
Non	256 (75%)
Manquant	13
Antécédent de cancer	
Oui	66 (19%)
Non	288 (81%)
Manquant	2
Dénutrition	
Oui	131 (55%)
Non	106 (45%)
Manquant	119
Histologie	
Adénocarcinome	243 (68%)
Epidermoïde	113 (32%)
Stade pré-opératoire	
I	71 (24%)
II	68 (23%)
III-IV	160 (53%)
Manquant	57
Stade post-opératoire	
I	107 (33%)
II	91 (28%)
III-IV	125 (39%)
Manquant	33
Marge de résection	
Sain	326 (92%)
Envahi	27 (8%)
Manquant	3

Tableau 2 : Type d'intervention

Variable	Total, N = 356
Type d'intervention	
Lewis-Santý	253 (71,1%)
Œsophagectomie trois voies	10 (2,8%)
Oesophagectomie sans thoracotomie	12 (3,4%)
Oesogastrectomie totale	18 (5,0%)
Gastrectomie totale	59 (16,6%)
Autres	4 (1,1 %)

Tableau 3 : Description des complications postopératoires

Variable	Total, N = 319	Décès post- opératoire, N = 23	Complication majeure (hors décès), N = 89	Complication mineure, N = 207
Complications chirurgicales				
Oui	114 (36%)	14 (61%)	69 (78%)	31 (15%)
Non	201 (63%)	5 (22%)	20 (22%)	176 (85%)
Inconnu	4 (1%)	4 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
Fistule sur anastomose ou sur agrafe				
Oui	69 (22%)	5 (22%)	44 (49%)	20 (9.7%)
Non	244 (76%)	13 (57%)	45 (51%)	186 (90%)
Inconnu	6 (2%)	5 (22%)	0 (0%)	1 (0.3%)
Épanchement pleural				
Non	304 (95%)	22 (96%)	81 (91%)	201 (97%)
Oui	15 (5%)	1 (4%)	8 (9%)	6 (3%)
Abcès thoracique profond				
Non	305 (96%)	23 (100%)	77 (87%)	205 (99%)
Oui	14 (4%)	0 (0%)	12 (13%)	2 (1%)
Abcès abdo profond				
Non	312 (98%)	23 (100%)	87 (98%)	202 (98%)
Oui	7 (2%)	0 (0%)	2 (2%)	5 (2%)
Nécrose				
Non	310 (97%)	20 (87%)	83 (93%)	207 (100%)
Oui	9 (3%)	3 (13%)	6 (7%)	0 (0%)
Paralysie cordes vocales				
Non	318 (97.7%)	23 (100%)	89 (100%)	206 (99.5%)
Oui	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Hémorragie*				
Non	309 (97%)	19 (83%)	83 (93%)	207 (100%)
Oui	10 (3%)	4 (17%)	6 (7%)	0 (0%)

Complications médicales				
Oui	214 (67%)	17 (74%)	81 (91%)	116 (56%)
Non	100 (31%)	2 (9%)	7 (7.9%)	91 (44%)
Inconnu	5 (2%)	4 (17%)	1 (1.1%)	0 (0%)
Complications pulmonaires				
Oui	171 (54%)	12 (52%)	76 (85%)	83 (40%)
Non	141 (44%)	7 (30%)	10 (11%)	124 (60%)
Inconnu	7 (2%)	4 (17%)	3 (4%)	0 (0%)
Complications cardiovasculaires				
Oui	53 (17%)	6 (26%)	25 (28%)	22 (11%)
Non	260 (82%)	13 (57%)	62 (70%)	185 (89%)
Inconnu	6 (1%)	4 (17%)	2 (2%)	0 (0%)
Complications neurologiques				
Aucune	261 (82%)	14 (61%)	65 (73%)	182 (87.9%)
Confusion	43 (13%)	4 (17%)	15 (17%)	24 (11.9%)
AIT	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.2%)
AVC	1 (0.4%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Crise convulsive	2 (0.7%)	0 (0%)	2 (2.2%)	0 (0%)
Multiple	3 (1%)	0 (0%)	3 (3.4%)	0 (0%)
Inconnu	8 (2.5%)	4 (17%)	4 (4.4%)	0 (0%)
Complications médicales autre				
Aucune	152 (48%)	5 (22%)	34 (38%)	113 (55%)
Insuffisance rénale avec dialyse	11 (3%)	3 (13%)	6 (6.7%)	2 (0.2%)
Sepsis autre cause	17 (5%)	3 (13%)	2 (2.3%)	12 (5,8%)
Autres	83 (26%)	3 (13%)	33 (37%)	47 (23%)
Inconnu	56 (18%)	9 (39%)	14 (16%)	33 (16%)
Réintervention				
Oui	62 (19%)	7 (30%)	53 (60%)	2 (1%)
Non	257 (81%)	16 (70%)	36 (40%)	205 (99%)
Inconnu	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

*ayant nécessité une transfusion, embolisation ou prise en charge chirurgicale

Figure 1 : flow chart

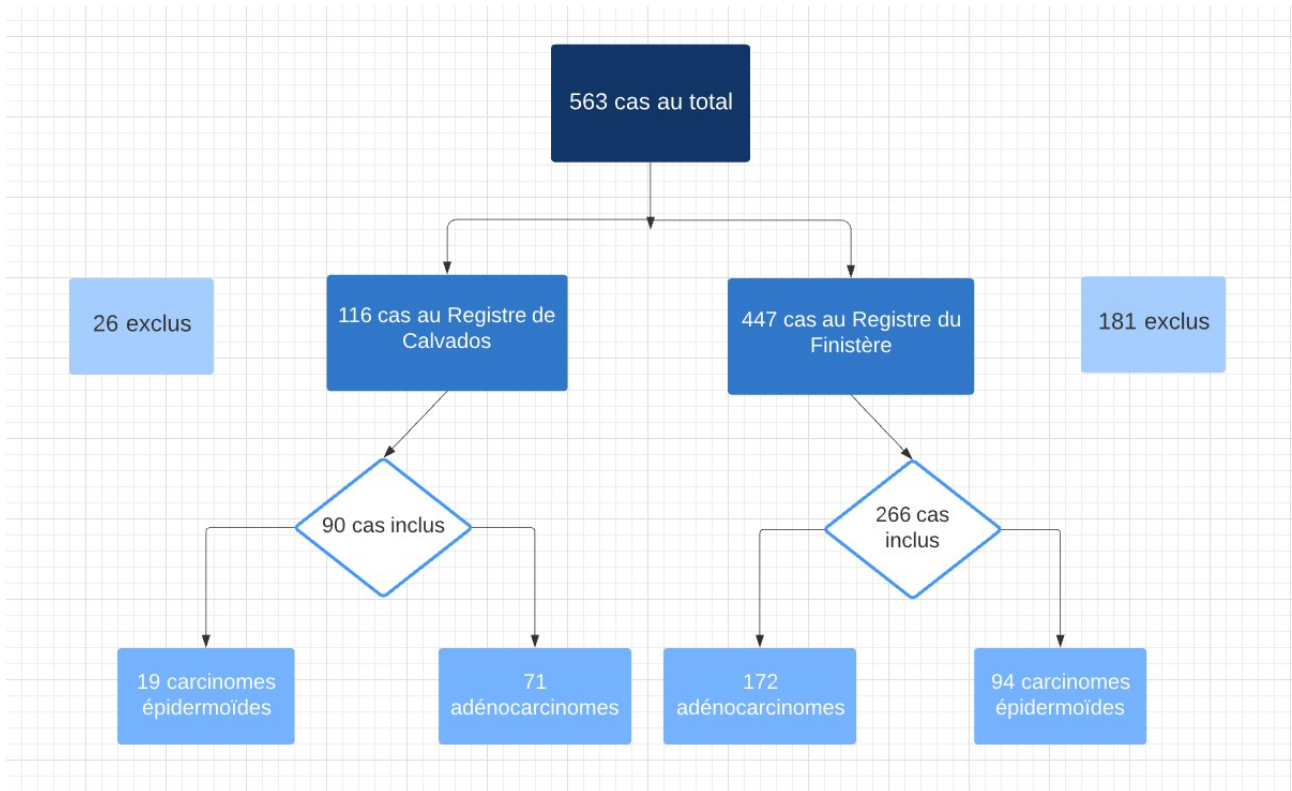


Figure 2 : impact du stade pTNM sur la survie globale à 5 ans

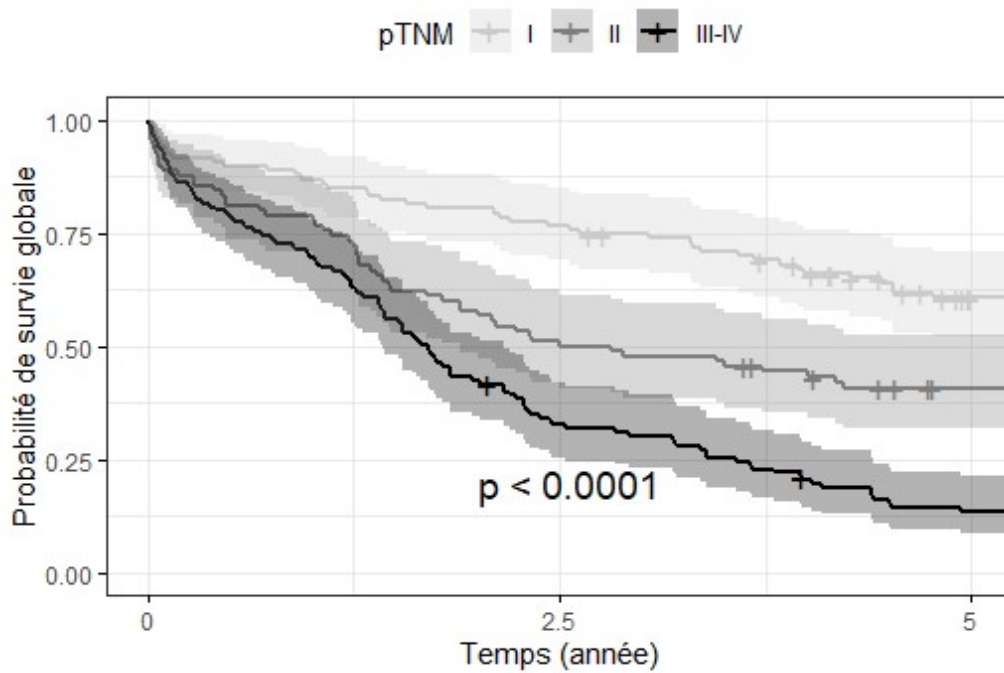


Figure 3 : impact du ratio ganglions envahis/prélevés sur la survie

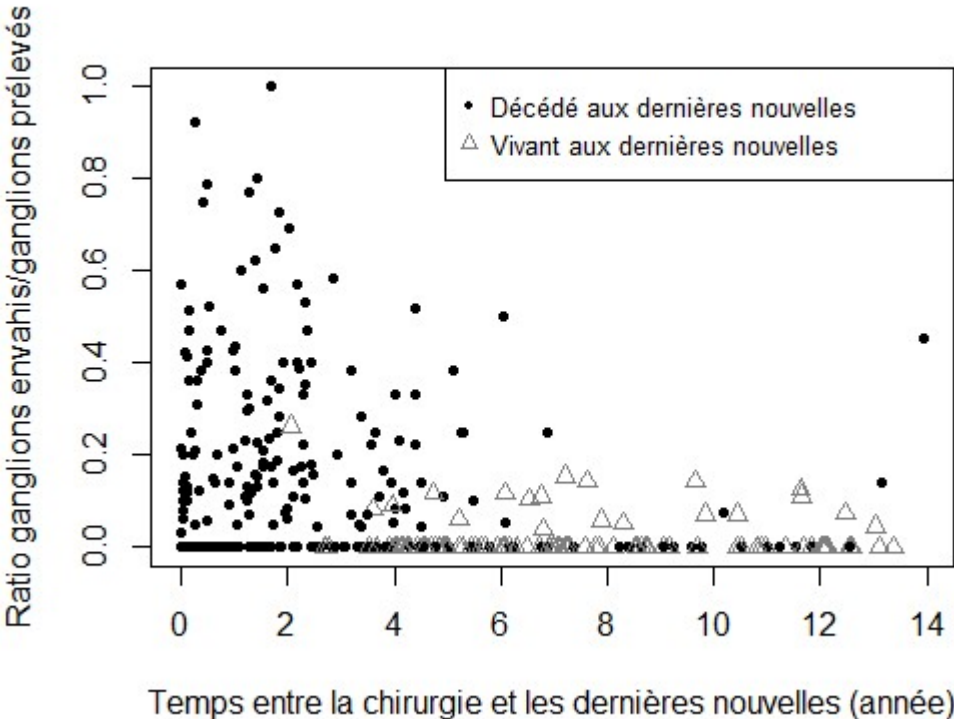
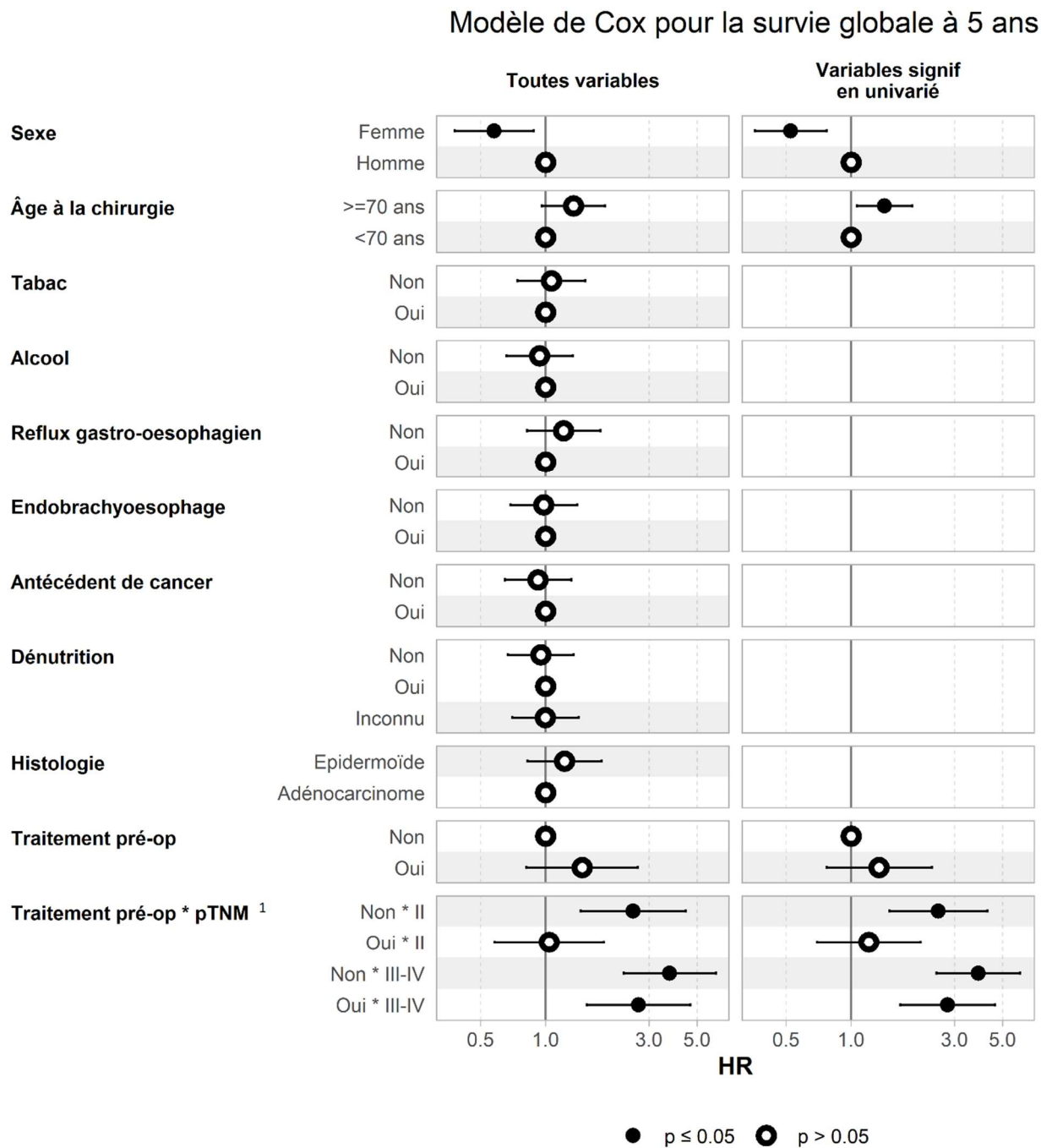
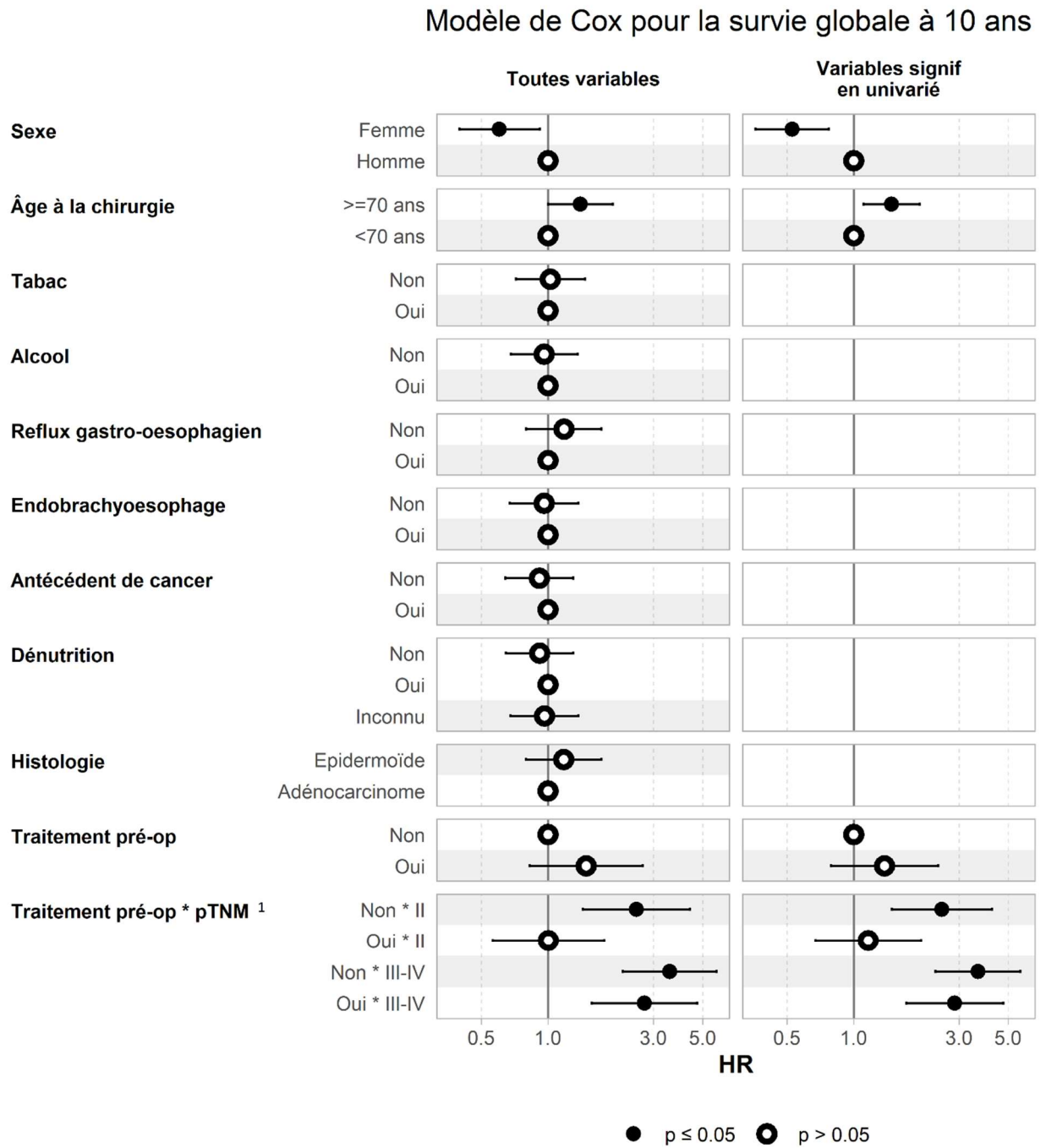


Figure 4 : Facteurs prédictifs de survie à 5 ans en analyse multivariée



¹ en comparaison au stade I, sans traitement pré-opératoire.

Figure 5 : Facteurs prédictifs de survie à 10 ans en analyse multivariée



¹ en comparaison au stade I, sans traitement pré-opératoire.

Figure 6 : Probabilité de survie globale jusqu'à 10 ans postopératoires

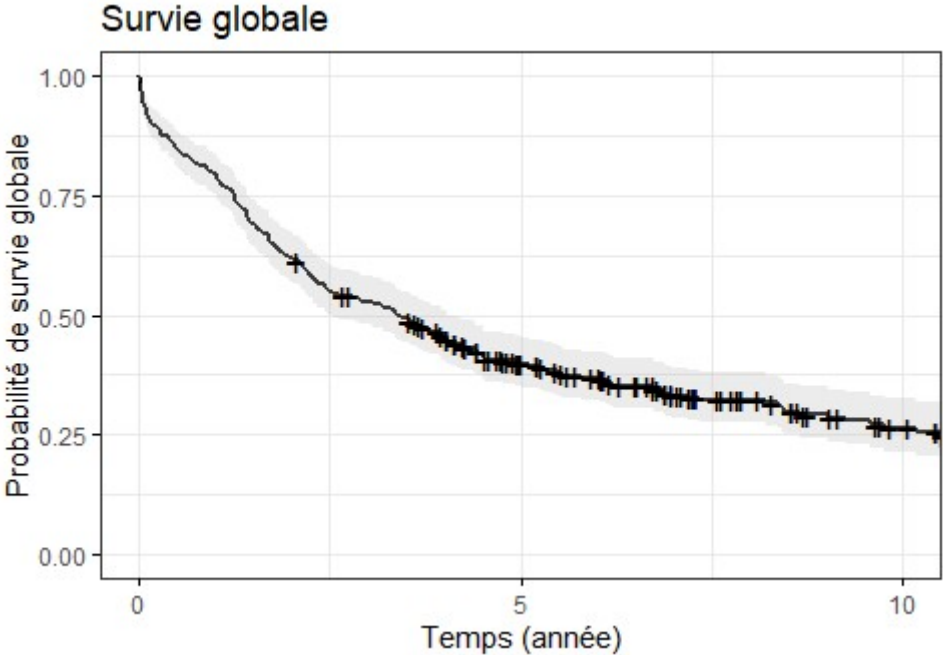
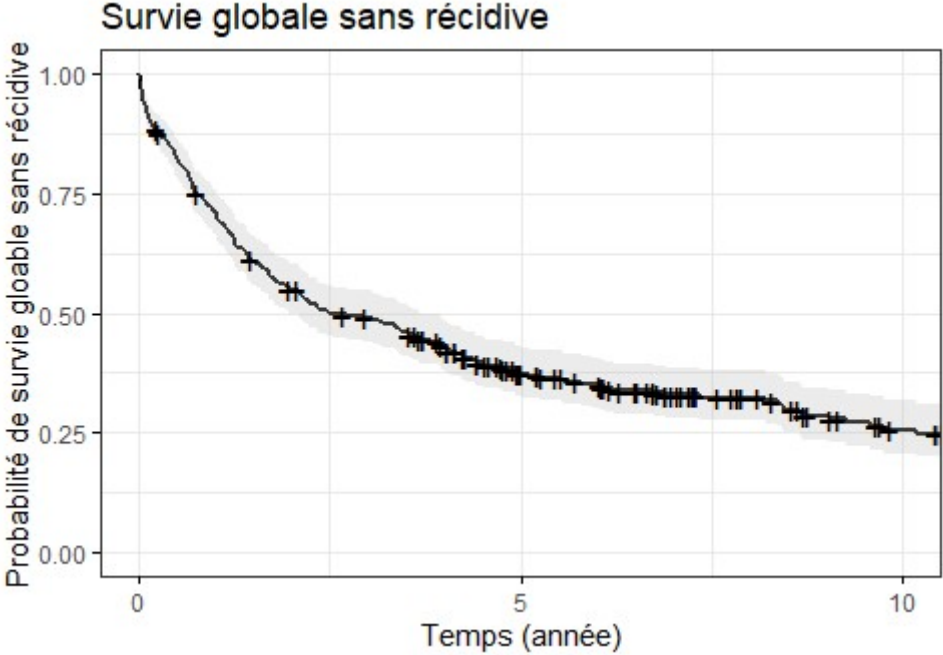


Figure 7 : Probabilité de survie relative jusqu'à 10 ans postopératoire



IX) SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

ROCHE Coralie – Survies et facteurs pronostiques après chirurgie à visée curative des cancers œsophagiens et de la jonction œsogastrique : expérience multicentrique sur 10 ans- 7 f, 3 tabl.
Th. : Chir. : Brest 2021

RESUME :

Introduction : Les cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique (JOG) sont parmi les cancers les plus fréquents, avec une incidence mondiale de 572 000 cas par an en 2018 pour les cancers de l'œsophage et de 181 000 cas par an pour les cancers de la JOG. Le pronostic global reste sombre, avec une survie globale à 5 ans pour les cancers de l'œsophage et de la JOG d'environ 18%.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique à partir des données collectées prospectivement par le Registre des Tumeurs Digestives du Finistère et le Registre des Tumeurs Digestives du Calvados. Tous les patients opérés d'un cancer de l'œsophage (adénocarcinome et carcinome épidermoïde) et d'adénocarcinome de la JOG (Siewert I à III) à visée curative du 1er janvier 2006 au 31 décembre 2016 étaient inclus. Les survies globales et sans récurrence étaient analysées par la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs associés à la survie sont étudiés en univarié par un test du log-rank et en multivarié par un modèle de Cox.

Résultats : Parmi les 356 patients (32 % de carcinomes épidermoïdes) ayant eu une prise en charge chirurgicale à visée curative pour cancer de l'œsophage et de la JOG, on retrouve un âge moyen est de 63,7 ans +/- 10,1, avec 18 % de femmes. Un traitement pré-opératoire a été réalisé chez 56% des patients, et 46% des patients étaient pTN+. Les œsogastrectomies polaires supérieures représentent 71,1% des interventions. Les cancers de la JOG représentent 56% de la population. Les taux de survie globale à 5 ans et à 10 ans sont respectivement estimés à 40% (IC95= [35-46]) et à 28% (IC95= [21-33]). En analyse multivariée, les facteurs diminuant la probabilité de survie sur 5 ans sont le sexe masculin (HR 1,92 IC95=[1,30-2,78], p<0,001), l'âge supérieur à 70 ans (HR 1,42 IC95=[1,06-1,91], p=0,018), les stades avancés (III/IV) (p<0,001) et la réalisation d'un traitement pré-opératoire pour les stades II (<0,001).

Conclusion : Le pronostic des cancers œsophagiens et de la JOG reste sombre même pour les stades localisés. Cependant, une proportion de longs survivants non négligeable est retrouvée. Par ailleurs, des essais sont en cours évaluant l'immunothérapie et les thérapies ciblées afin d'améliorer la survie des patients opérés de cancer œsophagien et de la JOG. Dans ce contexte, il semble intéressant de ne plus se limiter à l'évaluation de la survie à 5 ans chez ces patients.

MOTS CLES :

CANCER DE L'ŒSOPHAGE
CANCER DE LA JONCTION ŒSOGASTRIQUE
ADENOCARCINOME
CARCINOME EPIDERMOÏDE
SURVIE
FACTEURS PRONOSTIQUES

JURY :

Président : M. THEREAUX Jérémie

Membres : M. ALVES Arnaud
M. BADIC Bogdan
M. ROBASKIEWICZ Michel
M. THEREAUX Jérémie

DATE DE SOUTENANCE :

4 octobre 2021