

**Académie d'Orléans-Tours  
Université François-Rabelais**

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**Année 2011**

**N°**

**Thèse**

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

**Diplôme d'Etat**

**Par**

**Amandine LOUBIERE**

Née RUFFIER, le 15 février 1982 à ORLEANS

**Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 2011**

TITRE

**LA STERILISATION DE LA PIECE OPERATOIRE APRES  
RADIOCHIMIOThERAPIE DES CANCERS OESOPHAGIENS  
LOCALEMENT EVOLUES EST-ELLE PREDICTIVE D'UN  
MEILLEUR CONTROLE LOCAL ?**

Jury

**Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS**

**Membres du jury : Monsieur le Professeur Loïc DE LA LANDE DE CALAN**

**Monsieur le Professeur Pascal DUMONT**

**Monsieur le Professeur Etienne DANQUECHIN DORVAL**

**Madame le Docteur Sophie CHAPET**

**Madame le Docteur Isabelle ORAIN**



**Académie d'Orléans-Tours  
Université François-Rabelais**

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**Année 2011**

**N°**

**Thèse**

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

**Diplôme d'Etat**

**Par**

**Amandine LOUBIERE**

Née RUFFIER, le 15 février 1982 à ORLEANS

**Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 2011**

TITRE

**LA STERILISATION DE LA PIECE OPERATOIRE APRES  
RADIOCHIMIOThERAPIE DES CANCERS OESOPHAGIENS  
LOCALEMENT EVOLUES EST-ELLE PREDICTIVE D'UN  
MEILLEUR CONTROLE LOCAL ?**

Jury

**Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS**

**Membres du jury : Monsieur le Professeur Loïc DE LA LANDE DE CALAN**

**Monsieur le Professeur Pascal DUMONT**

**Monsieur le Professeur Etienne DANQUECHIN DORVAL**

**Madame le Docteur Sophie CHAPET**

**Madame le Docteur Isabelle ORAIN**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Professeur Dominique PERROTIN**

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESSEURS**

Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERAL**

Monsieur Patrick HOARAU

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Jacques LANSAC  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS -J.  
BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN -  
L. CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE  
- F.LAMISSE - J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle  
C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J.  
MURAT- Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A.  
SAINDELLE - J.J.SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B.  
TOUMIEUX - J. WEILL.

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

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	
	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)	
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie

LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
LEBRANCHU Yvon	Immunologie
LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEMARIE Etienne	Pneumologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
NIVET Hubert	Néphrologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

### **PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales**

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--------------------------------------------------

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique, Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hai	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière

M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique, Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

#### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

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

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

#### **CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM**

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

#### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

##### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

##### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUN Samuel	Praticien Hospitalier

### *Pour l'Ethique Médicale*

Mme BIRMELE Béatrice

M. MALLET Donatien

Praticien Hospitalier

Praticien Hospitalier.

### **Remerciements :**

Monsieur le Professeur Calais, vous m'avez fait découvrir avant l'amphi de garnison les subtilités de la maquette de cancérologie et avez su, par votre charisme et votre passion pour la discipline, éveiller ma curiosité concernant l'oncologie radiothérapie. Mon premier semestre au CORad a alors fini de me convaincre de choisir cette spécialité. Vos compétences médicales et votre aisance relationnelle avec vos patients m'ont donné envie de vous imiter. Je n'ai depuis lors, jamais regretté ce choix, ayant pu assouvir à la fois ma soif de connaissances médicales, techniques, mais aussi ma recherche d'un exercice professionnel empathique. Merci de me faire confiance pour la suite de ma carrière et de me permettre de poursuivre ma formation à vos côtés. Merci enfin d'avoir accepté de présider ce jury de thèse mais aussi de m'avoir guidé dans ce travail.

Sophie, par où commencer ? Merci d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail, de m'avoir consacré autant de temps, en cette période surchargée pour toi, allant même jusqu'à venir à la maison pour ne pas perturber Charlotte ! Merci de m'avoir encadré toutes ces années. Ton implication à l'étage, ta disponibilité en toutes circonstances m'ont été régulièrement d'un grand secours. Que c'est rassurant de voir un médecin pour qui le patient reste au centre des préoccupations. Merci aussi d'avoir participé à mon futur projet de carrière en acceptant de poursuivre l'activité pédiatrique afin de m'y former. Ce projet me ravi et la perspective de le faire à tes côtés le rend d'autant plus agréable ! Merci enfin de ton oreille attentive et de ta bienveillance à mon égard, quand les moments de doute étaient présents...ça a tellement compté !

Monsieur le Professeur De Calan, merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Vous m'avez enseigné il y a quelques années la sémiologie chirurgicale (qui reste d'une grande aide, notamment les nuits de garde aux urgences). Je suis réellement touchée que vous ayez accepté quelques années après de poursuivre par votre analyse cet enseignement en me donnant votre avis d'expert sur ce sujet.

Monsieur le Professeur Dorval, merci de me faire l'honneur de juger mon travail. J'ai pris en charge pour la première fois des patients atteints de cancer lors de mon stage de DCEM2 dans votre service. J'ai alors pu apprécier la difficulté de l'exercice médical dans ce contexte mais aussi su que je souhaitais continuer et axer ma formation dans cette voie. Merci de vos apprentissages lors de vos visites mais aussi de votre disponibilité lors de la fin de l'écriture de cette thèse, lorsque je cherchais des informations sur les derniers essais en cours.

Monsieur le Professeur Dumont, merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Vous avez toujours été d'un grand secours lors de mes présentations en RCP d'oncologie thoracique qui, à l'époque, se faisait régulièrement sans radiologue, avec un rétroprojecteur et de multiples planches de scanner. Que de moments de solitude lors de ce premier semestre, mais votre présence et bienveillance étaient alors d'une grande aide. Merci enfin de votre disponibilité lors de mes appels pour la prise en charge de situation parfois compliquée.

Madame le Docteur Orain, merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Vous avez accepté mon invitation spontanément et proposée votre aide alors que je n'avais pas travaillé à vos côtés. Vous m'avez reçu dans votre service pour me montrer de multiples lames afin d'étayer mes connaissances sur cette thèse. Vous n'avez pas compté votre temps et je vous en remercie. J'avais pu apprécier l'importance de votre travail d'anatomopathologiste lors de



mon passage dans le service de Bretonneau et reste persuadé que ce stage, reste, dans notre spécialité incontournable. Merci encore de votre aide et implication dans ce travail.

Pascal, que de frayeurs et de travail ! Un énorme merci pour tout ce travail statistique accompli, pour avoir rectifié mes erreurs et avoir su répondre si rapidement à nos demandes lors de l'écriture de cette thèse. Et cette fois-ci, promis, je t'embête plus !

Isabelle, merci de m'avoir permis de découvrir par le biais de mon travail de mémoire, la curiethérapie gynécologique. Je suis consciente de la chance que j'ai pu avoir. J'ai effectivement appris auprès d'une des grandes expertes du sujet. J'ai énormément apprécié apprendre à vos côtés, votre rigueur dans le travail et votre disponibilité étant si appréciable dans ces moments-là. Merci de m'avoir fait confiance pour la communication lors de la SFRO, de m'avoir emmené à l'ESTRO, de me proposer la rédaction de mes premiers articles sur ce sujet, et enfin de me permettre de poursuivre cet apprentissage à vos côtés dans les années à venir. Merci de votre soutien et de vos encouragements.

Agnès, merci de votre accueil lors de mon arrivée dans le service, si chaleureux et bienveillant. Merci de vos nombreux conseils et de me faire partager votre expérience et vos connaissances lors de vos consultations. Merci également de m'avoir permis d'implanter mes premiers grains d'iode et de m'avoir consacré du temps pour m'expliquer la curiethérapie prostatique. Merci à vous aussi de votre soutien et votre appui.

Mélanie, je te remercie de ta présence à mes côtés lors de mon internat, d'abord comme interne puis chef. Ça a toujours été un grand plaisir de travailler avec toi. Merci de ta grande pédagogie, merci de ton aide lors de nos astreintes, de ton implication mais aussi de ta présence lors de mes grands moments de détresse à l'étage... Je suis triste de ton départ mais sais qu'il y aura un nouveau médecin très compétent à Orléans à qui je confierais des patients les yeux fermés ! J'espère être à la hauteur de tout ce que tu as fait jusqu'ici, je sais que la barre est haute !

Yoann, merci de tes conseils toujours aussi précis et précieux. Tu m'as aidé à progresser lorsque tu étais interne, tu continues maintenant que tu es chef, avec toujours autant de disponibilité et de bonne humeur. Merci de ton aide, ton dynamisme lors de notre formation (bibliographie, cours nationaux, formations locales...). Tu fourmilles d'idées et de projets que tu sais rendre attractifs et qui nous donnent envie de te suivre. Ta compagnie en dehors du travail est également un vrai régal avec de nombreux souvenirs de soirées inoubliables. Merci de m'avoir encouragé à poursuivre et m'avoir aidé à rester apprendre à tes côtés. A nos futures années de collaboration...

Guillaume, merci de ces années d'études médicales à tes côtés...douze ans, ça commence à faire ! Merci de ton aide lors de ces dernier mois, de m'avoir prêté ton manuscrit, qui tu le sais a été une référence dans l'écriture de ce travail. Merci aussi de tes conseils, ta jovialité et ta disponibilité. Quelle joie de pouvoir rester tous les deux dans le service, nous qui avons été formés ici...en espérant pouvoir te rendre la pareille dans les mois à venir.

Guillemette, Sarah : merci d'avoir été de super co-internes et d'être finalement devenues de supers amies. Doubtes, joies, bonheurs, interrogations, colère, tristesse, tout peut être partagé avec vous... Plein de bonheurs à vous deux quoiqu'il puisse arriver pour la suite de votre carrière et j'espère plein de soirées et congrès pour nous permettre de nous retrouver !

Ibrahim, Charles, merci d'avoir été si aidant lors de ce dernier semestre de radiothérapie. Vous m'avez beaucoup soutenu, m'avez permis de dégager du temps pour la rédaction de cette thèse. Vous avez été si adorable durant cette période que je ne sais comment vous remercier. A charge de revanche...

Merci tout particulier à l'ensemble de l'équipe du Corad : manipulateurs, secrétaires, infirmières, aides-soignantes, ASH, diététiciennes, psychologues, techniciens, physiciens, pour leur aide durant ces cinq années de spécialisation, ainsi que lors de la préparation de cet évènement (Marie Agnès, Laure, Aurore, Muriel...). Merci de votre présence en ce jour si important.

Un grand merci à tous les médecins, internes et personnels des services (Sylvie...) où je me suis formée. Vos accueils et enseignements ont contribué à me façonner, et de nombreux conseils me sont toujours précieux aujourd'hui.

Un très grand merci à Guillaume. Ta rencontre à Clocheville en oncologie pédiatrique a été une révélation. Etre aussi compétente et humainement impliquée avec mes patients que toi reste un très bel objectif. Tu continues aujourd'hui à me prodiguer tes précieux conseils et tu resteras pour moi un modèle.

Monsieur le Professeur Giniès, un grand merci de m'avoir permis de rencontrer le Professeur Calais. Cette rencontre pour mon orientation a été déterminante et vous en êtes à l'origine. Merci encore de vos enseignements lors de mon externat.

Nicolas, comment ne pas te remercier de ce soutien et de cet amour au quotidien depuis le début de ma formation. Ce n'est pas toujours évident de vivre à mes côtés ou de me supporter avec mes angoisses, mes émotions, mes doutes et mes horaires mais tu restes présent et toujours aussi attentionné à mon égard, essayant de me préserver de nombreuses tâches dès que tu le peux. Je sais que je te dois beaucoup...merci de ta patience. La construction de notre foyer ne fait que débiter et je suis sereine et enchantée de la poursuivre à tes côtés...aux bonheurs qui nous attendent dans les semaines et années à venir !

Charlotte tu as bouleversé nos vies. Comment pouvait-on vivre sans toi ? Ta joie de vivre, ta curiosité, ta découverte de la vie sont un ravissement quotidien...une vraie tornade de bonheur.

Un grand merci à mes parents. Votre amour de votre métier m'a convaincu que l'on pouvait s'épanouir dans son travail. Votre amour quotidien et votre soutien de chaque instant m'ont permis de réussir dans la voie que j'avais choisi. Votre modèle de vie me permet enfin à mon tour de créer un foyer harmonieux et épanoui. Pour tout ce que vous avez déjà fait merci. En espérant rester à la hauteur de tout ce que vous m'avez appris...

Titou, à toi aussi un grand merci. Tu es un petit frère incroyable, drôle, aidant et attentionné. Merci de toutes ces années passées à tes côtés, de tout tes encouragements dès que j'en avais besoin, et encore aujourd'hui de ta présence dans ma vie. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie personnelle et professionnelle et espère continuer à me montrer digne de ton amour.

Merci à ma belle-famille, pour leur accueil, leur soutien, leur aide, leur compréhension, et tout l'amour qu'ils nous apportent dans notre vie.

Merci à toute ma famille de m'avoir toujours soutenu, de m'avoir permis de partager tous ces moments de bonheurs si importants.

Merci à mes amies, les L5 (Anne Laure, Aurélie, Cécile, Mahtab...) votre amitié en DCEM 1 a été l'un des plus beaux moments de cette formation médicale, moi qui n'avait pas d'ami(e)s en P2. Merci d'avoir toujours été là pour les moments durs et les grandes joies,

récentes et à venir. A nos SDM et aux futures fêtes, maintenant entouré de nos bambins. « Je vous aime toutes »

Enfin un grand merci à tous mes compères du lycée (Manu, Cédric, Julien, Kevin, Thomas, Matthieu, Baptiste, Muriel, Bébert) de m'avoir accepté dans « leurs soirées de mecs » et permis de rencontrer à la fois mon futur maris mais aussi des amis si importants dans ma vie. Merci à vous aussi de votre éternel soutien et d'être venu assister à ce grand moment. A toutes nos futures vacances, repas gargantuesques et soirées fantastiques à venir...(les copains d'abord...)

## **SOMMAIRE**

<b><u>SOMMAIRE</u></b>	<b><u>12</u></b>
------------------------	------------------

### **Liste des abréviations utilisées**

5FU® : 5 FluoroUracile

Gy: Gray

OR: Odds Ratio

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

FFCD : Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIM 10 : Classification Internationale des Maladies  
OMS : Organisation Mondiale pour la Santé  
TDM : Tomodensitométrie  
TEP TDM : tomodensitométrie par émission de positons  
18FDG : 18Fluoro-désoxy-glucose  
TNM : Extension Tumorale Locale, Régionale, Métastatique  
UICC: Union for International Cancer Control  
AUC: Area Under Curve  
3D: tridimensionnel  
HDV: Histogramme Dose Volume  
GTV: Gross Tumor Volume  
CTV: Clinical Target Volume  
BTV: Biological Target Volume  
PTV: Planning Target Volume  
MV: MégaVolt  
SFRO: Société Française de Radiothérapie Oncologique  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
RCTC: RadioChiomioThérapie Concomitante  
AJCC: American Joint Committee on Cancer  
NIH: National Institutes of Health  
SUV: Standardized Uptake Value  
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor  
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor  
RCMI: Radiothérapie avec Modulation d'Intensité  
SIB: Simultaneous Integrated Boost  
CTCAE v3.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events, 3<sup>ème</sup> version

## **I. INTRODUCTION**

### **I.1 Généralités :**

#### **I.1.1 Epidémiologie :**

Le cancer de l'œsophage, souvent diagnostiqué à un stade tardif, est une pathologie qui reste, de nos jours, un problème de santé majeur, associé à un pronostic toujours très sévère.

En 2005, 497700 nouveaux cas ont été dépistés à travers le monde, et 416500 personnes en sont décédées, en faisant la 8<sup>ème</sup> cause de décès par cancer [1]. En France, en 2005, 4721 nouveaux cas de cancer de l'œsophage ont été répertoriés, responsables de 3850 décès [2]. Il s'agit d'une des incidences les plus élevées d'Europe, malgré la régression observée depuis près de vingt ans. L'atteinte est préférentiellement masculine (sex ratio de 10), et augmente après l'âge de 65 ans. Il existe de fortes disparités régionales avec une incidence trois fois plus fréquente dans la Manche, la Somme et le Calvados que dans les autres départements [3].

L'évolution de l'incidence selon le type histologique est dissociée avec une diminution nette des carcinomes épidermoïdes favorisés par une consommation excessive d'alcool et de tabac (de 85 à 70%) [4], et à contrario, une majoration du nombre d'adénocarcinomes souvent développés sur endobrachyoesophage (5-7% à 20-25%) [5, 6, 7, 8].

D'autres facteurs de risque sont incriminés tels : l'achalasie, les brûlures caustiques, la consommation de certains aliments salés et fumés, la tylose, le faible niveau socio-économique, le reflux gastro-œsophagien, le syndrome métabolique, les antécédents d'irradiation médiastinale [6, 9, 10].

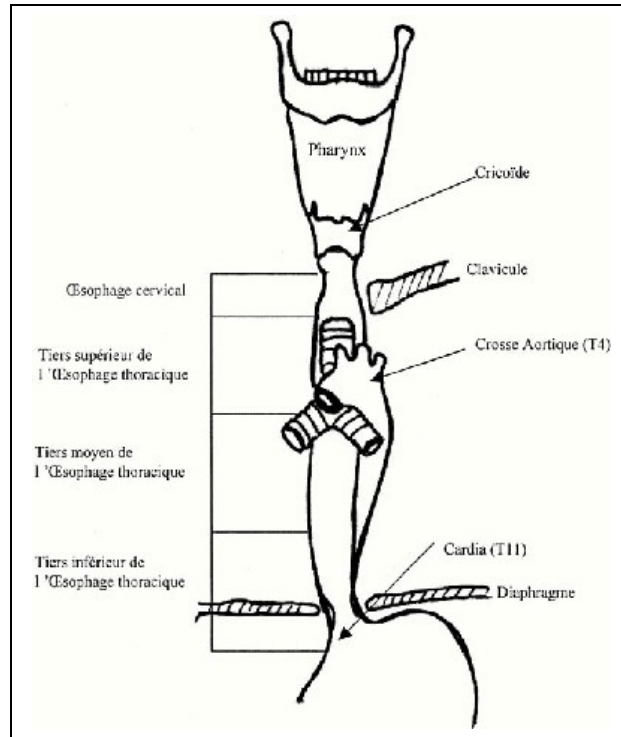
Les carcinomes épidermoïdes se développent préférentiellement dans le tiers supérieur et moyen de l'œsophage alors que plus des trois quarts des adénocarcinomes sont situés dans le tiers inférieur [11].

#### **I.1.2 Anatomie :**

L'œsophage s'étend de la bouche de Killian à l'estomac et est divisé en quatre régions anatomiques distinctes [12] :

- l'œsophage cervical, s'étendant du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'entrée dans le thorax (19 cm des arcades dentaires)

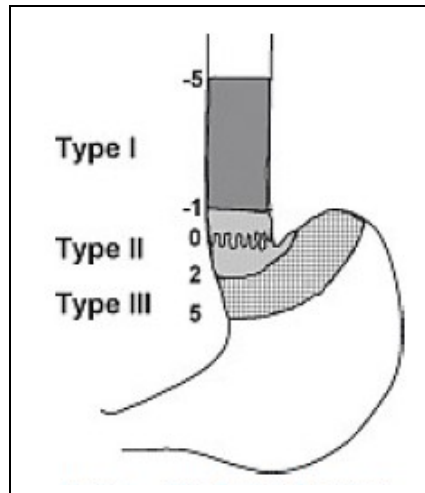
- l'œsophage thoracique supérieur de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale (25 cm des arcades dentaires)
- l'œsophage thoracique moyen, moitié supérieure de la portion comprise entre la bifurcation trachéale et la jonction œsogastrique (de 25 à 32 cm des arcades dentaires)
- l'œsophage thoracique inférieur, situé à la moitié inférieure de cette même portion (comprise entre 32 à 40 cm des arcades dentaires), [Figure 1, 13]



**Figure 1. Anatomie de l'oesophage**

Pour les tumeurs du cardia la classification de Siewert s'applique [Figure 2]:

- Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 cm et 5 cm au-dessus de la jonction œsogastrique.
- Type II : adénocarcinome à localisation cardiaque moyenne dont le centre est situé entre 1 cm au-dessus (limite supérieure) et 2 cm au-dessous (limite inférieure) de la jonction œsogastrique (adénocarcinomes du cardia vrai).
- Type III : lésion du cardia à localisation gastrique prédominante dont le centre tumoral est situé entre 2 cm et 5 cm au-dessous de la jonction œsogastrique (cancer gastrique sous-cardial) [Figure2, 14].

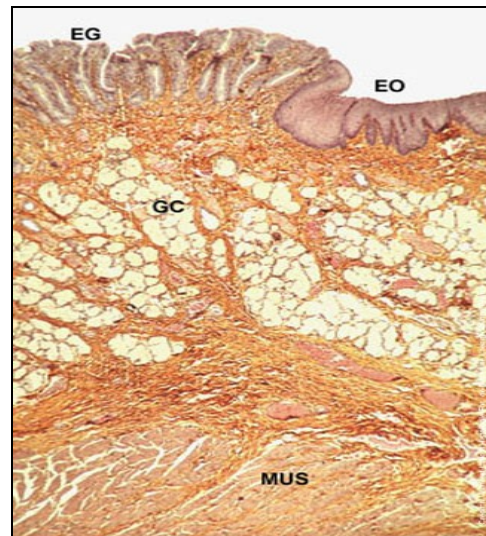
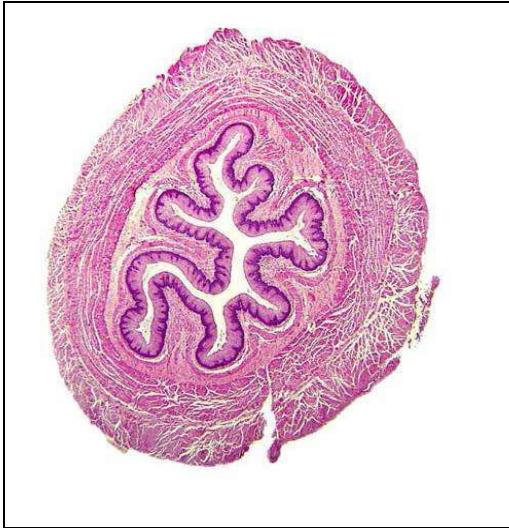


**Figure 2. La classification de Siewert**

### I.1.3 Histologie :

L'œsophage est un conduit musculo-membraneux d'une épaisseur de 3 mm, formé de 5 tuniques. Située la plus en dedans, la muqueuse correspond à une zone d'épithélium pluristratifié pavimenteux non kératinisé. La musculaire muqueuse est épaisse à fibres musculaires lisses uniquement longitudinales sur sa portion supérieure, puis se divise en 2 couches, circulaire interne et longitudinale externe. La sous muqueuse contient les glandes sous muqueuses sécrétant de la mucine. La musculeuse est également divisée en 2 plans. Les fibres musculaires sont striées dans le tiers supérieur, puis des fibres lisses font leur apparition dans le 1/3 moyen pour devenir majoritaires dans le tiers inférieur. L'adventice, couche la plus externe est une couche conjonctive lâche dans laquelle circulent les vaisseaux et les nerfs [Figure 3].





**Figure 3. Aspect microscopique normal de l'œsophage**

#### I .1.4 Drainage ganglionnaire :

Le drainage lymphatique se fait plutôt dans un sens ascendant pour les 2/3 supérieurs, et descendant pour le dernier tiers. Les drainages préférentiels reconnus sont :

- pour l'œsophage cervical : les ganglions cervicaux, jugulaires internes et sus-claviculaires
- pour le tiers supérieur et moyen de l'œsophage thoracique: les ganglions para-trachéaux, hilaires, sous-carinaux, para-oesophagiens, para-aortiques et para-cardiaux
- pour le tiers inférieur : ganglions péri-gastriques gauche et de la petite courbure [15,16].

Grâce au réseau lymphatique sous-muqueux, l'extension peut se faire de façon longitudinale (de proche en proche dans la muqueuse et la sous-muqueuse expliquant l'existence de lésions très étendues en hauteur) et latérale (envahissement des organes de voisinage), ainsi que vers les ganglions.

#### I.2 Rationnel de l'étude :

##### I.2.1 La chirurgie seule :

La chirurgie reste à ce jour le traitement de référence des carcinomes à un stade encore localisé [17]. C'est en effet le traitement le plus approprié pour obtenir le contrôle local.

L'équipe de Mariette et al. a publié de multiples études sur cette stratégie. Elle rapporte, tous stades confondus, une médiane de survie globale de 13 à 19 mois, et des probabilités de survie à 5 ans de 15 à 25 % [9, 17]. Ce taux, dans les centres experts, atteindrait 34 à 50% tous stades confondus (84% stades I, 49% stades IIA, 27% stades IIB, 17% stades III) [18].

Cependant, dans les stades plus avancés les rechutes locorégionales et métastatiques sont fréquentes, conduisant à l'utilisation de traitements complémentaires par radiothérapie et / ou chimiothérapie.

### I.2.2 La radiothérapie :

La radiothérapie préopératoire a été comparée à une chirurgie seule. La méta-analyse d'Arnott et al. analysait cinq essais randomisés (1147 patients), majoritairement des carcinomes épidermoïdes [19]. La dose était de 20 à 40 Gy. L'ajout d'une radiothérapie préopératoire semblait augmenter le taux de survie globale à 2 ans de 30% à 34%, et le taux de survie globale à 5 ans de 15% à 18% ( $p = 0,062$ ) mais sans atteindre le seuil de significativité.

La radiothérapie post-opératoire a également été confrontée à la chirurgie seule. La méta-analyse de Malthaner et al. étudiait 34 essais randomisés et 6 méta-analyses qui comparaient une chimiothérapie ou une radiothérapie postopératoire à une chirurgie seule. Elle ne mettait pas en évidence de différence de taux de mortalité [20].

Certains cancers du cardia, traités comme des cancers de l'estomac, semblent bénéficier d'un traitement adjuvant. La radiochimiothérapie postopératoire (45 Gy associé à du 5FluoroUracile® et de l'acide folinique) était ainsi comparée à la chirurgie chez 556 patients dans l'étude de Macdonald et al. [21]. Les taux de survie globale à 3 ans étaient respectivement de 41% et 50% ( $p = 0,005$ ) avec une médiane allongée de 27 à 36 mois.

### I.2.3 La chimiothérapie :

Kelsen et al. ont randomisé 440 patients entre un bras chirurgie (227) et un bras chimiothérapie préopératoire (213) [22]. Les durées médianes de survie étaient de 14,9 mois

pour le bras chimiothérapie (3 cycles préopératoires de cisplatine® et 5 FU®, associés à 2 cycles postopératoires chez les patients répondeurs) et 16,1 mois dans le bras chirurgie ( $p = 0,53$ ). Les taux de survie globale à 2 ans étaient respectivement de 35% et 37% ne mettant pas en évidence d'intérêt de cette stratégie thérapeutique [23].

A l'inverse, l'étude du Medical Research Council avec 802 patients randomisés trouvait des taux de survie globale à 2 ans de 43% dans le bras chimiothérapie préopératoire contre 34% dans le bras chirurgie seule ( $p = 0,004$ ). A noter cependant qu'aucun scanner n'était exigé dans le bilan initial et qu'aucune information sur la technique chirurgicale n'était renseignée [24].

La méta-analyse de GebSKI et al., portant sur huit essais randomisés et regroupant 1724 patients, a montré, un bénéfice à l'utilisation de la chimiothérapie uniquement pour les adénocarcinomes ( $OR = 0,78$  [0,64-0,95],  $p = 0,014$ ) [25].

La méta-analyse de Thirion et al., qui reprenait douze essais randomisés, confirmait cette donnée, avec un taux de survie globale à 5 ans passant de 16 à 20% ( $OR$  0,87 [0,79-0,95]  $p = 0,003$ ) en cas de chimiothérapie préopératoire [26].

#### I.2.4 La radiochimiothérapie :

Depuis les années 90, avec la publication d'Herskovic et al., la radiochimiothérapie exclusive est devenue le traitement de référence des carcinomes oesophagiens évolués non opérés [27]. Cet essai randomisé du RTOG 8501 comparait chez 129 patients une radiothérapie seule (64 Gy) à une radiochimiothérapie concomitante (cisplatine® et 5FU® associé à une dose de 50 Gy). Les délais médians de survie globale étaient de 8,9 mois vs. 12,5 mois. Les taux de survie globale à 2 ans étaient respectivement de 10% et de 38% ( $p < 0,001$ ). Les taux de récurrence locale et de métastases à distance dans les 2 ans étaient de 24% et 26% vs. 16% et 12% (respectivement  $p < 0,02$  et  $p < 0,01$ ) confirmant l'intérêt d'une radiochimiothérapie exclusive dans ces cancers localement avancés.

Secondairement la méta-analyse de Wong et al. a repris 13 essais randomisés comparant une radiothérapie seule à une radiochimiothérapie [28]. Le taux de mortalité à 1 an passait de 63% à 52% avec une radiochimiothérapie ( $p < 0,05$ ). Le taux de récurrence locale diminuait de 68% à 56% ( $p < 0,05$ ) confirmant un bénéfice en termes de survie globale, de

contrôle local et de survie sans métastase de la radiochimiothérapie concomitante comparativement à la radiothérapie seule.

Ces essais ont donc validé l'utilisation du cisplatine® et du 5FU® concomitamment à une irradiation de 50 Gy comme traitement standard des cancers de l'œsophage localement avancés non résécables d'emblée ou chez des patients inopérables.

#### I.2.5 La radiochimiothérapie préopératoire :

Au vu des résultats de la radiochimiothérapie exclusive et de la morbi-mortalité de la chirurgie oesophagienne, le bénéfice de l'oesophagectomie a été remis en cause par plusieurs équipes.

Une étude de la FFCD (9102) a alors testé, chez les patients répondeurs, la radiochimiothérapie exclusive contre le traitement combiné (radiochimiothérapie puis chirurgie) [29]. Parmi les 444 patients randomisés entre ces deux bras, les taux de survie à deux ans étaient respectivement de 34 % et 40 % (non significatif), mais le taux de contrôle local était meilleur en cas de chirurgie complémentaire, passant de 57% à 66,4%.

Dix essais randomisés ont ainsi comparé une radiochimiothérapie préopératoire à une chirurgie. Devant la discordance des résultats, plusieurs méta-analyses ont été réalisées. La méta-analyse de Fiorica et al. (6 études et 764 patients) a objectivé une réduction du taux de mortalité à 3 ans pour le traitement combiné (OR = 0,53 [0,31-0,93] IC 95%, p = 0,03), mais un taux de mortalité postopératoire significativement supérieur (OR= 2,10 [1,18-3,73], p = 0,01) [30]

La méta-analyse d'Urschel et al. (1116 patients sur 9 études randomisées) a elle aussi mis en évidence un bénéfice en faveur de la radiochimiothérapie préopératoire en termes de survie globale à 3 ans (OR = 0,66 [0,47-0,92], p = 0,016), de réduction du taux de récurrence locorégionale et d'amélioration du taux de résection en marges saines [31].

Enfin la méta-analyse de Gebski et al. qui regroupait 10 essais randomisés (et 1209 patients) suggérait un bénéfice de survie globale en cas de réalisation d'une radiochimiothérapie préopératoire (OR = 0,81 [0,70-0,93], p=0,002) se traduisant par un bénéfice absolu à 2 ans de 13% [25].

Sur la base de ces essais randomisés et de ces méta-analyses, la radiochimiothérapie préopératoire constitue actuellement le standard dans la prise en charge des cancers de l'œsophage localement évolués aux Etats Unis mais reste toujours controversée en Europe au profit d'une chimiothérapie péri-opératoire [32].

Le traitement combiné préopératoire est actuellement validé dans notre centre comme stratégie thérapeutique en cas de tumeur oesophagienne localement évoluée.

### I.3 Objectifs :

L'objectif principal de notre étude était de rechercher si le facteur « stérilisation de la pièce opératoire » chez les patients traités au Centre Hospitalier Universitaire de Tours entre 1990 et 2010, par une radiochimiothérapie concomitante préopératoire, pour un cancer de l'œsophage ou du cardia, pouvait être corrélé à une amélioration du taux de contrôle local ? Ce traitement permettait-il des résections microscopiquement complètes avec des taux de morbi-mortalité postopératoires acceptables ?

Secondairement, nous nous sommes interrogés sur l'impact de la régression tumorale et /ou ganglionnaire observée sur la pièce histologique (« downstaging ») sur le contrôle locorégional et la survie sans maladie et avons recherché l'existence de facteurs prédictifs de cette stérilisation.

## **II. PATIENTS ET METHODES :**

### II.1 Recherche et sélection des patients :

La sélection des patients a été réalisée à partir du Dossier Médical Commun Informatisé, via le réseau informatique de l'hôpital avec la recherche multicritère suivante :

- Code topographique, ou CIM 10, « cancer de l'œsophage » ou « cancer du cardia », et
- code D'unités Fonctionnelles hospitalières 1970, et
- période du 01/01/1990-01/09/2010.

Ainsi, du 1<sup>er</sup> janvier 1990 au 1<sup>er</sup> septembre 2010, 625 patients ont été pris en charge à la Clinique d'Oncologie et de RADiothérapie du CHU de Tours pour une radiochimiothérapie ou une curiethérapie d'un carcinome de l'œsophage ou du cardia.

Les dossiers ont ensuite été analysés et inclus dans l'étude en fonction des critères indiqués dans le tableau 1.

Critères d'inclusion :
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age supérieur à 18 ans</li> <li>- Cancer de l'œsophage ou du cardia histologiquement prouvé</li> <li>- Traitement par radiochimiothérapie concomitante à visée préopératoire</li> <li>- Réalisation effective d'une chirurgie oesophagienne au décours</li> <li>- Analyse anatomopathologique de la pièce opératoire</li> </ul>
Critères d'exclusion :
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de critère d'inclusion</li> <li>- Antécédent de curiethérapie oesophagienne</li> <li>- Réalisation de la chirurgie à distance, chirurgie dite de « rattrapage »</li> <li>- Chirurgie sans oesophagectomie (découverte per-opératoire de lésions métastatiques)</li> <li>- Patient opéré avant le 01/08/2010 (recul de suivi minimal de 6 mois).</li> </ul>

**Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion des patients**

Après examen des dossiers, 102 patients ont été inclus dans l'étude.

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 60 ans [39-78 ans]. Les patients étaient très majoritairement des hommes (Sex Ratio = 7.5), ayant comme principaux symptômes une dysphagie (79%), un amaigrissement (6%) ou une douleur thoracique (5%). Leur état général était excellent à bon avec un score OMS à 0 dans 66% des cas, à 1 dans 30%, et 2 dans 4%.

Aucun traitement antérieur n'avait été délivré chez 97% des malades, 3 patients seulement avaient eu une dilatation de l'œsophage, réalisation d'une stomie ou désobstruction au laser. Six patients avaient des antécédents personnels de second cancer (Tableau 2).

Caractéristiques	Population incluse (N= 102)
Sexe	n. (%)
Masculin	90 (88%)
Féminin	12 (12%)
Âges	années
Moyen	60
Extrêmes	[30-78]
Score de performance status	n. (%)
0	67 (66%)
1	30 (29%)
2	5 (5%)
Perte Poids	n. (%)
<10 % du poids du corps	83 (81%)
entre 10 et 20 %	18 (17%)
Symptômes lors diagnostic	n. (%)
douleurs thoraciques	5 (5%)

amaigrissement	6 (6%)
dysphagie	81 (79%)
autre	8 (8%)
examen clinique	2 (2%)
Antécédents néoplasiques	n (%)
Voies Aérodigestives Supérieures	1 (1%)
Autres	5 (5%)
Localisation tumorale	n (%)
tiers supérieur de l'œsophage	1 (1%)
tiers moyen	27 (27%)
tiers inférieur	43 (42%)
cardia	31 (30%)

**Tableau 2. Caractéristiques de la population**

## II.2 Bilan initial et stadification :

Le bilan d'extension initial comprenait :

- un transit œsogastroduodénal pour les patients les plus anciennement traités
- une fibroscopie œsogastroduodénale et TDM thoraco-abdomino-pelvienne pour tous
- une échoendoscopie complémentaire chez 77 patients
- une TEP TDM au 18 FDG pour 24 patients
- une fibroscopie bronchique et un examen ORL en cas de carcinome épidermoïde, examens réalisés chez respectivement 39 et 43 patients.

La taille tumorale moyenne était de 50mm. Il existait 59 adénocarcinomes et 43 carcinomes épidermoïdes.

La classification TNM utilisée en préopératoire était composite, reposant sur les données de l'examen clinique, du TOGD, de la TDM (UICC 1978, révisée en 1997, 2002 et 2010), associée à celles de l'échoendoscopie (usTNM) [12, 33, 34, annexes 1A, 1B, 1C, 1D, 1E].

Le Tableau 3 montre la répartition des patients après l'échoendoscopie, le Tableau 4, celle après la TEP TEDM.

Classification TNM	Nombre de patients
T1	1
T2	25
T3	51
N0	11

N1	65
M1 (Adénopathies cœliaques)	1

**Tableau 3. Répartition après l'échoendoscopie**

Fixation TEP TDM	Nombre de patients
Tumorale	24
Ganglionnaire	6
Métastatique	0

**Tableau 4. Résultats de la TEP TDM**

Après la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'oncologie digestive la classification par stade retenue pour nos 102 cas d'étude était la suivante :

Stadification	Nombre de patients
stade IIA (T2N0M0)	1
stade IIB (T1 ou T2 N1M0)	25
stade III (T3 tous N M0)	75
stade IV (tous T, tous N, M1)	1
TOTAL	102
Classification TNM	Nombre de patients
T1	1
T2	25
T3	75
T4	1
TOTAL	102
N0	30
N1	72
TOTAL	102

**Tableau 5. Stadification définitive de nos 102 patients**

### II.3 Modalités du traitement :

#### II.3.1 La chimiothérapie :

La réalisation était concomitante à la radiothérapie et a été effectuée chez les 102 patients. Le protocole retenu, et utilisé comme un standard, était l'administration de



Cisplatine® aux doses de 25 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J4 en perfusion d'une heure (60 à 120 minutes avant la séance d'irradiation) associé à une perfusion sur 24 heures de 5 FluoroUracile® (5FU®) aux doses de 600 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J4. L'administration débutait le premier jour de la radiothérapie, en hospitalisation complète et se poursuivait sur 5 jours. La cure était administrée tous les 21 jours, soit semaine 1 et 4 du traitement de radiothérapie.

Le traitement a été correctement délivré chez 88 % des patients, avec une très bonne tolérance immédiate et très peu de toxicité digestive ou hématologique (tableau 6). Chez les patients traités avant les années 2000 et ayant des antécédents cardiologiques avec atteintes vasculaires ou coronaires, les protocoles étaient fréquemment administrés sans 5 FU® (7 %). De même les patients avec des fonctions rénales altérées ont pu être traités par du Carboplatine® AUC 5 en remplacement du Cisplatine® (5%).

Les deux cycles ont pu être administrés chez 91% des patients. Cinq pourcent des patients n'ont pu recevoir la totalité de ces cures en raison de toxicités et 4% ont reçu des traitements de chimiothérapie dite « d'attente » avant le début de leur protocole concomitant.

Caractéristiques	Population incluse (N=102)
Chimiothérapie	n. (%)
CARBOPLATINE®	1 (1%)
CARBOPLATINE®- 5FU®	3 (3%)
CISPLATINE®	6 (6%)
CISPLATINE®- 5FU®	90 (88%)
CARBOPLATINE® puis CISPLATINE®	1 (1%)
FOLFOX®	1 (1%)
Nombres de cycles	n. (%)
1	5 (5%)
2	93 (91%)
3	3 (3%)
4	1 (1%)

**Tableau 6. Modalités de réalisation de la chimiothérapie**

### II.3.2 La radiothérapie :

#### II.3.2.1 Technique d'irradiation :

La radiothérapie a été réalisée selon une technique conformationnelle après acquisition des données anatomiques par le biais d'un scanner balistique.

A partir de 2004 le nouveau système de planification dosimétrique, Isogray®, nous a permis de visualiser les distributions de doses en 3D avec réalisation d'Histogramme Dose Volume (HDV). Nous avons ainsi pu recueillir les doses maximales, moyennes et minimales délivrées, le volume exact de traitement en cm<sup>3</sup> ainsi que les doses estimées aux organes à risques. Le scanner était réalisé avec un patient en décubitus dorsal, les bras le long du corps pour les localisations cervico-thoraciques hautes (rendant accessible les aires sus-claviculaires), les bras au-dessus de la tête pour les autres localisations. Les patients étaient installés sur un plan dur, avec un billot sous les genoux et une cale sous la tête.

La réalisation de l'image scanographique se faisait après injection de produit de contraste iodé, en l'absence de contre-indication, avec une épaisseur de coupe de 3mm, puis transfert des données sur les stations Aquilab®. Le logiciel de contourage Artiview® était ensuite utilisé, nous permettant plus récemment la réalisation de fusions avec les TEP TDM acquises en position de traitement.

#### II.3.2.2 Volumes-cibles :

Le volume-cible de la radiothérapie était, comme défini par le rapport ICRU 50 : la tumeur oesophagienne macroscopiquement visible ou Gross Tumor Volume (GTV) et les ganglions augmentés de volume sur le scanner (>7 à 10mm) [35,36]. Les informations complémentaires apportées par les autres modalités iconographiques (Transit Oesogastroduodéal, Echoendoscopie et plus récemment la TEP au 18FDG) étaient prises en compte dans l'ajustement de sa délinéation.

Le volume cible anatomo-clinique ou Clinical Target Volume (CTV) était défini par l'adjonction d'une marge cranio-caudale de 3 à 5 cm, exception faite des localisations très distales. La bouche oesophagienne était alors retenue comme limite supérieure et le cardia comme limite inférieure. La marge circonférentielle était créée par une expansion automatique de 10 à 20 mm du GTV. Ce volume était adapté aux structures adjacentes pour le CTV tumorale. Pour le CTV ganglionnaire, le volume cible comprenait les aires identifiées comme « à risque » dont la topographie dépendait de la localisation carcinologique [16, 37].

L'utilisation croissante de la TEP TDM dans la définition du volume cible pour la radiothérapie a conduit à définir le terme de Biological Target Volume (BTv). Il correspond à une interprétation visuelle de la zone tumorale d'après la fixation de l'iconographie, après réalisation d'une fusion d'image. Le seuil de SUV retenu est de 2,5. La TEP TDM permet notamment d'améliorer la définition de l'extension longitudinale de la tumeur [38, 39].

Le Planning Target Volume (PTV) était obtenu par génération d'une marge automatique supplémentaire autour des CTV, marge comprise entre 5 et 10mm.

### II.3.2.3 Dose et contraintes de dose :

Le schéma utilisé était dans tous les cas, une irradiation concomitante à la chimiothérapie de 40 à 44 Gy à raison de 2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine, par des photons de 15 ou 25 MV, délivrés par des accélérateurs linéaires (Tableau 7).

Les contraintes de dose rapportées par le guide des procédures de radiothérapie externe de la SFRO en 2007 (et l'article de Mamouni et al. au préalable) étaient :

- une dose inférieure à 45 Gy à la moelle
- moins de 20 Gy dans moins de 30% de l'ensemble du volume pulmonaire
- moins de 30 Gy dans 50% du foie
- moins de 35 Gy dans l'ensemble du volume cardiaque [40, 41].

Tous les patients ont reçu la totalité de la dose initialement prescrite.

Caractéristiques	Population incluse (N=102)
Dose moyenne	Gy
Creux sus-claviculaire	44
médiastin supérieur	40
médiastin moyen	41
médiastin inférieur	39
cardia	40,8
tumeur œsophagienne	42
Nombre de fraction moyen	jours
total	21,6
Etalement	jours
normo fractionné	29,7
Nombre de faisceaux	n. (%)
2	90 (88%)
3	4 (4%)
4	8 (8%)

**Tableau 7. Modalités de réalisation de la radiothérapie**

### II.3.2.4 Balistique :

La balistique reposait sur une administration de photons par deux faisceaux antérieurs et postérieurs, plus rarement par des balistiques plus complexes avec 4 faisceaux et plus (ajout de faisceaux obliques, cependant peu utilisés en préopératoire pour une épargne maximale du parenchyme pulmonaire).

### II.3.3 La chirurgie :

La chirurgie a été réalisée par des opérateurs entraînés dans le service de chirurgie digestive ou celui de chirurgie thoracique au CHU de Trousseau, chez 101 patients (1 patient opéré au CHU de Poitiers pour convenance personnelle) en moyenne 73 jours après la fin de la radiochimiothérapie (37 à 112).

La technique opératoire préférentiellement utilisée a été celle de Lewis Santy (94%). La technique d'Akiyama a été employée dans un cas, la gastrectomie polaire supérieure dans un second, et 4 % des patients ont eu une gastrectomie totale en sus de l'oesophagectomie. Un curage ganglionnaire était toujours associé.

Les patients étaient ensuite, en période post opératoire immédiate, pris en charge par le service de réanimation chirurgicale puis, transférés dans le service de chirurgie digestive ou thoracique, dès que leur état général le permettait. Ils étaient alimentés en post-opératoire immédiat par une jéjunostomie dans la majorité des cas.

Le taux de mortalité péri et post-opératoire (survenant dans les 30 jours succédant l'intervention) est de 4%. Le taux de morbidité est, lui, de 40%, avec 28% de complications traitées médicalement (majoritairement des pathologies infectieuses, problèmes emboliques, ou fistules anastomotiques spontanément obstruées). Nous avons observé douze pour cent de complications de grade 3 et 4 ayant nécessité une ou plusieurs reprises chirurgicales complémentaires [42, Tableau 8].

Caractéristiques	Population incluse (N=102)
Morbidité post-opératoire	no.
chylothorax	1
hémorragie	3
collection intra-abdominale	2

volvulus sigmoïde	1
fistule anastomotique	3
nécrose transplant	1
autre	1
Total	12

**Tableau 8. Complications postopératoire nécessitant une réintervention**

#### II.4 Analyse histologique des pièces opératoires :

##### II.4.1 Pièce tumorale :

Après analyse anatomopathologique, l'envahissement histologique de la pièce opératoire identifiait 60 adénocarcinomes et 42 carcinomes épidermoïdes.



**Figure 4. Exemple d'aspect macroscopique après traitement combiné préopératoire**

Sur l'ensemble de nos patients, l'exérèse était macroscopiquement incomplète dans 1 cas, microscopiquement complète dans 90 cas, avec des recoupes envahies ou des limites d'exérèse au contact dans 6 autres cas et non clairement retranscrites dans 5 [Figure 4].

Il n'y avait pas d'embolies vasculaires dans 70 cas. Cet envahissement était en revanche présent dans 20 cas et non précisé dans 12 comptes rendus (tableau 9).

Caractéristiques	Population incluse (N=102)
Type histologique	n (%)
Adénocarcinome	25 (24%)
Adénocarcinome Bien différencié	5 (5%)
Adénocarcinome Moyennement différencié	13 (13%)
Adénocarcinome Peu différencié	7 (7%)
Autre	10 (10%)
Carcinome autre	1 (1%)
Carcinome épidermoïde	25 (24%)
Carcinome épidermoïde Bien différencié	5 (5%)
Carcinome épidermoïde Moyennement différencié	9 (9%)
Carcinome épidermoïde Peu différencié	2 (2%)
Qualité de l'exérèse	n (%)
Macroscopiquement incomplète (R2)	1 (1%)
Recoupes positives/ Limites au contact (R1)	6 (6%)
Microscopiquement complète (R0)	90 (88%)
Ne sait pas	5 (5%)
Emboles vasculaires	n (%)
Non	70 (68%)
Oui	20 (20%)
Non précisé	12 (12%)

**Tableau 9. Analyse histologique de la pièce opératoire**

La classification post-opératoire ou pTNM [tableau 10] était réalisée d'après celle de l'UICC révisée en 1997, 2002, et 2010 [12, 33,34].

Envahissement tumoral	Nombre de patients (N=102)
Quelques îlots	9
T0	21
T1	9
T2	23
T3	37
T4	3
TOTAL	102

**Tableau 10. Classification pTNM de la pièce opératoire**

#### II.4.2 Curage ganglionnaire :

Un curage ganglionnaire a été pratiqué dans tous les cas avec analyse, en moyenne de 12,6 ganglions par pièce. Ces derniers étaient indemnes de toute métastase chez 36 patients et envahis chez les 66 restants.

Les sièges de cet envahissement ganglionnaire étaient variés mais prédominaient à proximité de la petite courbure, en para-oesophagien et gastrique gauche (tableau 11).

Caractéristiques	Population incluse (N=102)
Localisations des ganglions envahis	n
Petite courbure	15
Para-cardiaque	2
Coeliaque	3
Para-oesophagien et Para-aortique	13
Para-trachéal	1
Gastrique gauche	11
Sous-carinaire	1
Non précisé	4

**Tableau 11. Localisation des ganglions envahis**

## II.5 Suivi

Après l'intervention, et dès réception des comptes rendus anatomopathologiques, les dossiers étaient de nouveau présentés en RCP.

Les patients étaient initialement revus en consultation post-opératoire de façon rapprochée par leur chirurgien référent, puis de façon alternative avec le radiothérapeute ayant prescrit et réalisé le traitement néoadjuvant, pendant une durée totale de 5 ans. Le suivi reposait sur l'examen clinique, la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale et d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien. La périodicité de la surveillance était de 3 à 4 mois la première année, puis de 6 et 12 mois, jusqu'à la fin de la cinquième année.

Les dates de rechute locale, ganglionnaire, ou métastatique ont été relevées. Le suivi a été effectué jusqu'à la date de décès des patients ou ici jusqu'au 7 février 2011, date retenue comme date de point dans cette étude.

## II.6 Recueil des données :

L'ensemble de ces informations a été colligé dans la base de données « CANCER », disponible dans l'application Winnix®, grâce à la création de 5 questionnaires (données cliniques, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et suivi), avec alternance de réponse à

choix simples, multiples ou réponses libres. Ces données ont ensuite été transférées sur fichier Excel® pour analyse.

Les données de suivi ont toutes été obtenues par analyse du dossier médical (clinique et technique), par courriers auprès des mairies de résidence et de naissance des patients, par entretien téléphonique auprès des services ayant parfois pris en charge les malades après progression de la maladie et arrêt des soins spécifiques carcinologiques, et enfin par recherche dans les banques de publications des avis d'obsèques de la région Centre.

## II.7 Analyse statistique :

Il s'agissait d'une analyse rétrospective monocentrique pour laquelle le facteur principal étudié était l'existence d'une stérilisation de la pièce opératoire après réalisation d'un traitement par radiochimiothérapie.

La date d'obtention d'un diagnostic carcinologique anatomo-pathologique a été la date de départ pour l'analyse des différentes survies.

Les courbes de survie (globale, sans maladie, sans récurrence locale, locorégionale ou sans métastase) ont pu être générées par la méthode Kaplan-Meier et comparées avec le test de Log-rank. Tout décès inexpliqué ou patient perdu de vue a été considéré comme décédé de la maladie, en évolution locale, régionale et métastatique ou « worse case ». L'analyse statistique a été effectuée selon la méthode actuarielle, par intervalle de 6 mois avec estimation des intervalles de confiance asymétrique à 95% selon Rothman.

Une analyse unifactorielle a été réalisée pour tenter d'identifier des facteurs prédictifs de stérilisation. Nous avons utilisé pour les paramètres quantitatifs le test de U de Mann-Whitney. Pour les paramètres qualitatifs, nous avons employé, en fonction des effectifs des populations le test du Chi 2, le test exact de Fischer et le test G du maximum de vraisemblance. Les facteurs étaient considérés comme statistiquement corrélés à un meilleur taux de stérilisation de la pièce opératoire si le petit « p » était  $<0.05$ .

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel statView v5.0®.

## **III. RESULTATS :**

### III.1 Résultats généraux de la cohorte :

#### III.1.1 Recul :

Le recul moyen d'observation était de 3 ans et demi, avec des extrêmes de 6 et 185 mois.



### III.1.2 Statut des patients :

Nous avons pu recueillir le devenir de 100 patients, 30 sont encore vivants et 70 malades sont décédés (Tableau 12)

Caractéristiques	Population incluse (N=102)
Statuts des patients	n (%)
Vivants sans maladie	26 (25%)
Vivants avec maladie évolutive	4 (4%)
Décédés	70 (69%)
Perdus de vue	2 (2%)
TOTAL	102
Causes de décès	n (%)
Cancer de l'œsophage	47 (68%)
Complications du traitement	8 (12%)
Autre cancer	6 (8%)
Maladie intercurrente	3 (4%)
Inconnue	5 (7%)
Autres	1 (2%)
TOTAL	70

**Tableau 12. Statuts des patients et causes de décès**

### III.1.3 Rechutes locorégionales et métastatiques :

Trois quart des patients ont récidivé, que ce soit localement, et/ou à distance, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. A noter l'existence d'une poursuite évolutive chez 3 patients dont l'exérèse n'était pas macroscopiquement complète (Tableau 13).

Caractéristiques	Population incluse (N=102)
type de rechute	n (%)
Rechute/ poursuite évolutive locale	19+3 (21%)
Rechute régionale	19 (18%)
Rechute locorégionale	32 (31%)
Rechute métastatique	39 (38%)
Récidive locorégionale et / ou métastatique	77 (76%)

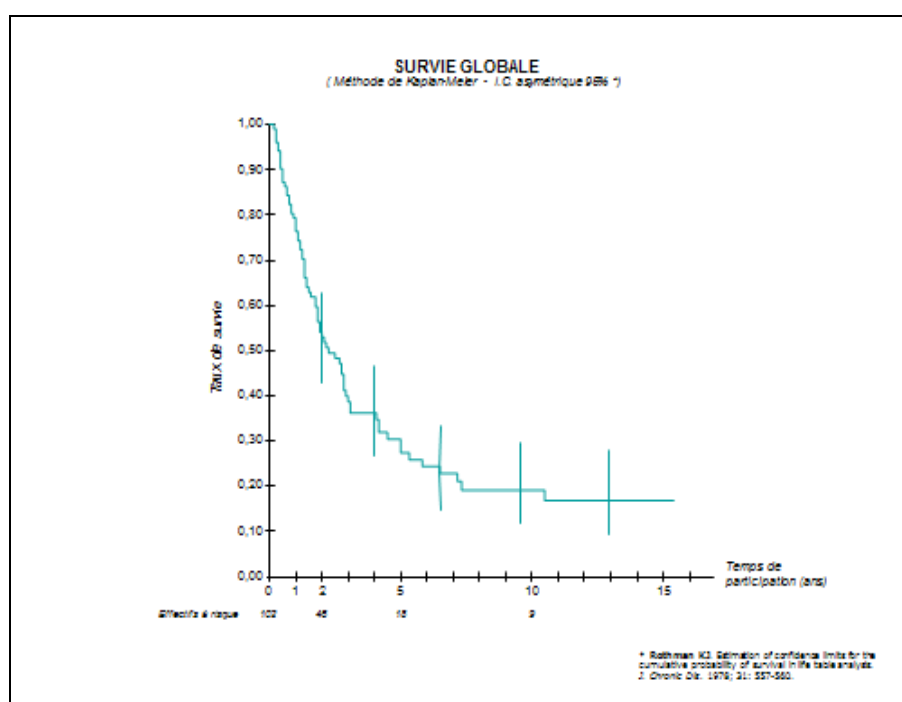
**Tableau 13. Type de rechute**

### III.1.4 Courbes de survie de la cohorte:

#### III.1.4.1 Survie globale :

Les taux de survie globale à 2 et 5 ans étaient respectivement de 53% et 27%. La médiane de survie était estimée à 27 mois.

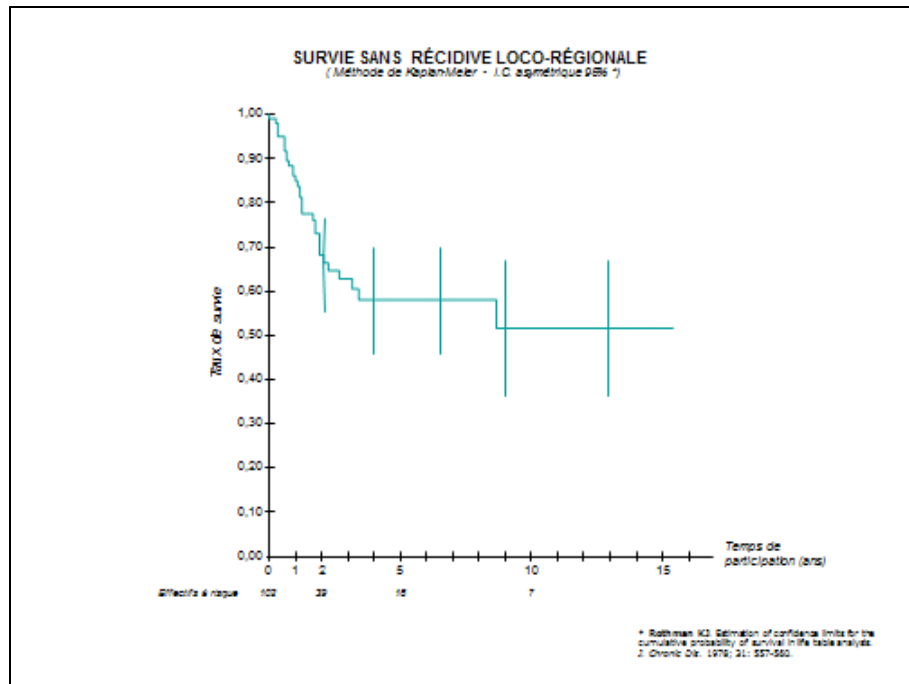
Une analyse intermédiaire avait été réalisée dans notre service en 2004, portant sur les 47 premiers patients ainsi traités. La probabilité de survie globale à 5 ans était alors de 35% et la médiane de survie de 22 mois [Figure 5].



**Figure 5. Courbe de survie globale**

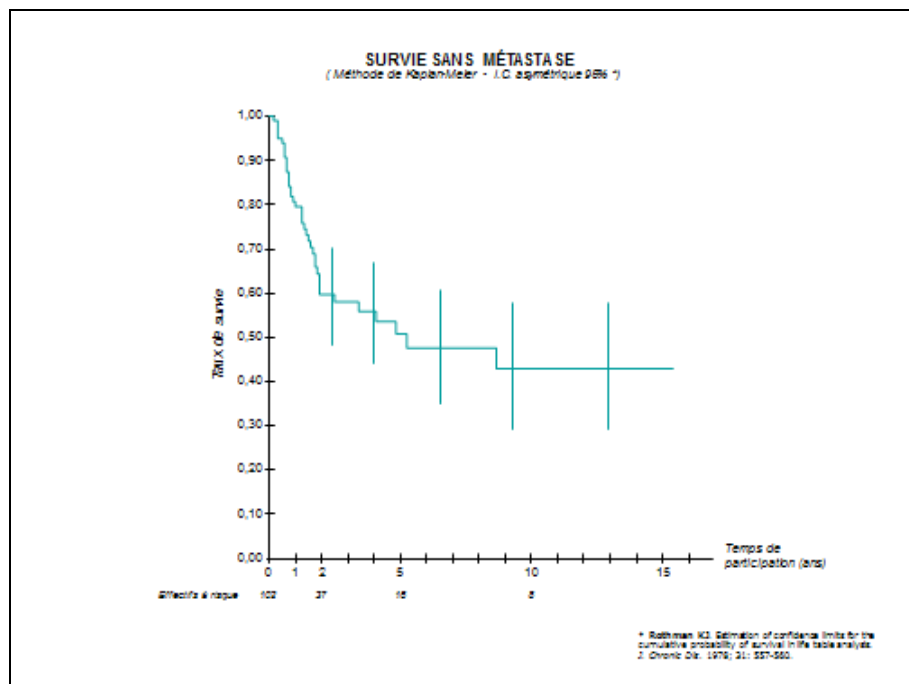
#### III.1.4.2 Survie sans récurrence locorégionale

Les taux de survie sans récurrence locorégionale à 2 et 5 ans étaient respectivement de 67% et de 58 % à 5 ans [Figure 6].



**Figure 6. Courbe de survie sans récidence locorégionale**

#### III.1.4.3 Survie sans métastase



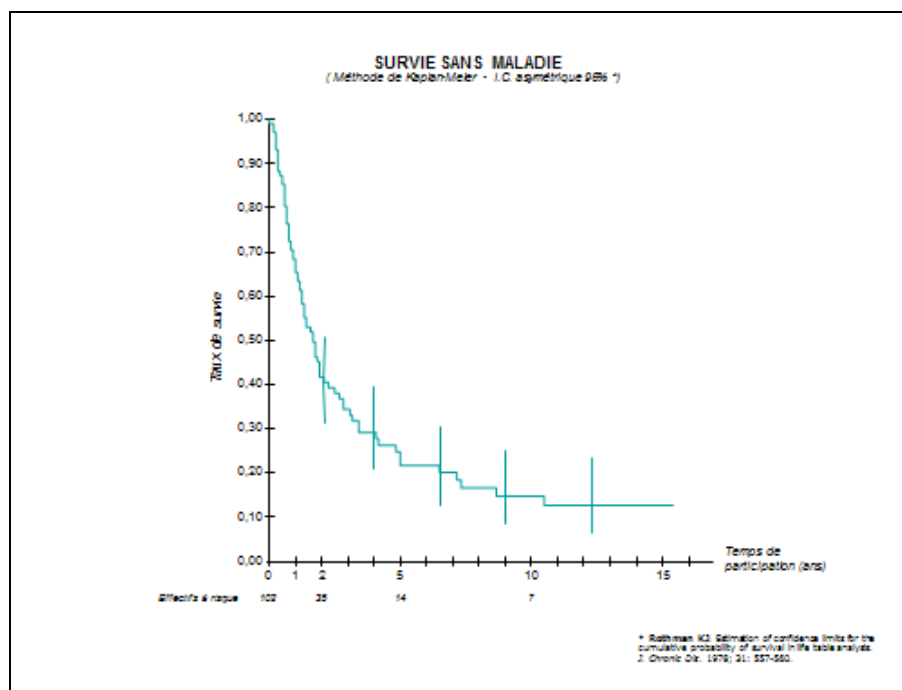
**Figure7. Courbe de survie sans métastases**

Le taux de survie sans métastase à 2 ans était de 60% et de 51% à 5 ans.  
La médiane de survie était alors estimée à 63 mois [Figure 7].

#### III.1.4.4 Survie sans maladie

La probabilité de survie sans maladie était respectivement de 41 % et 22% à 2 et 5 ans avec une médiane de survie estimée à 20 mois. En 2004 la probabilité de survie sans maladie carcinologique (ni locorégionale, ni métastatique) à 3 et 5 ans était respectivement de 45% et 28% [Figure 8]

La médiane de survie après le diagnostic de récurrence était de 4 mois [Figure 14].



**Figure 8. Courbe de survie sans maladie**

		à 2 ans		à 5 ans		Survie Médiane estimée
	Effectif d'origine	Effectif à risque	Probabilité de survie	Effectif à risque	Probabilité de survie	
Survie Globale	102	46	0,529	18	0,273	27 mois
Survie Sans Maladie	102	35	0,411	14	0,217	20 mois
Survie Sans Récidive Loco-Régionale	102	39	0,674	16	0,581	non estimable
Survie Sans Métastase	102	37	0,596	16	0,507	63 mois

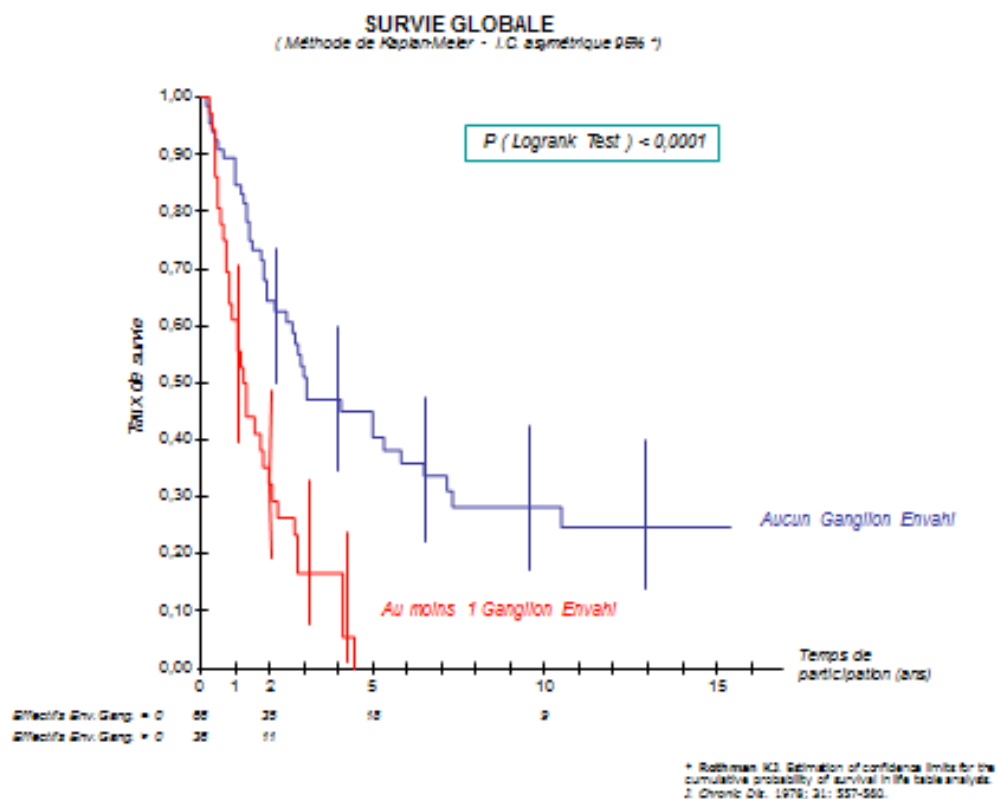
**Tableau14. Probabilités de survie instantanées à 2 et 5 ans**

### III.1.5 Survies globales en fonction du statut ganglionnaire :

Les taux de survie étaient influencés par l'existence d'un envahissement ganglionnaire, et ce dès la présence d'un seul ganglion atteint. La probabilité de survie globale à 2 ans était respectivement de 85% et 58 %. Il n'y avait aucun survivant à 5 ans en

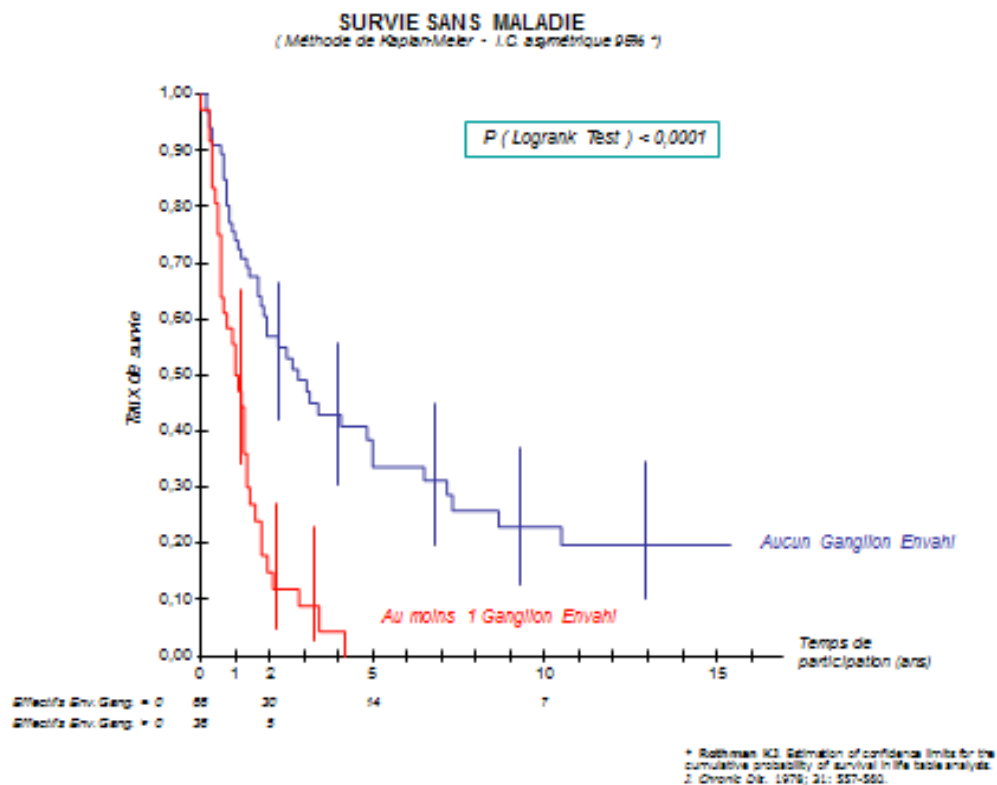
cas d'envahissement ganglionnaire contre 41 % de survivants en cas de ganglion indemne de toute métastase.

La survie médiane était estimée à 37 mois contre 15 mois en cas d'envahissement ganglionnaire pathologique. Cette différence était également retrouvée de façon logique sur la survie sans maladie, sans récurrence locorégionale ou sans métastase [Figure 9 et 10].



p= 0,0001

**Figure 9. Courbes de survie globale**



$p < 0,0001$

**Figure 10. Courbes de Survie sans maladie**

### III.2. Impact de la réponse anatomopathologique sur les divers taux de survie :

#### III.2.1 Définition de la réponse tumorale et ganglionnaire

Afin de pouvoir confirmer l'impact éventuel de nos traitements préopératoires sur notre population d'étude nous avons créé les groupes d'analyses suivants :

- « stérilisation » : correspondant à l'évolution d'une lésion invasive initiale en une pièce ypT0N0M0R0. Ces critères ont été retrouvés chez 18 patients (17,5%).
- « quasi-stérilisation » : il inclut les patients avec quelques îlots tumoraux isolés sur la pièce et sans envahissement ganglionnaire, et regroupe 9 patients (9%).

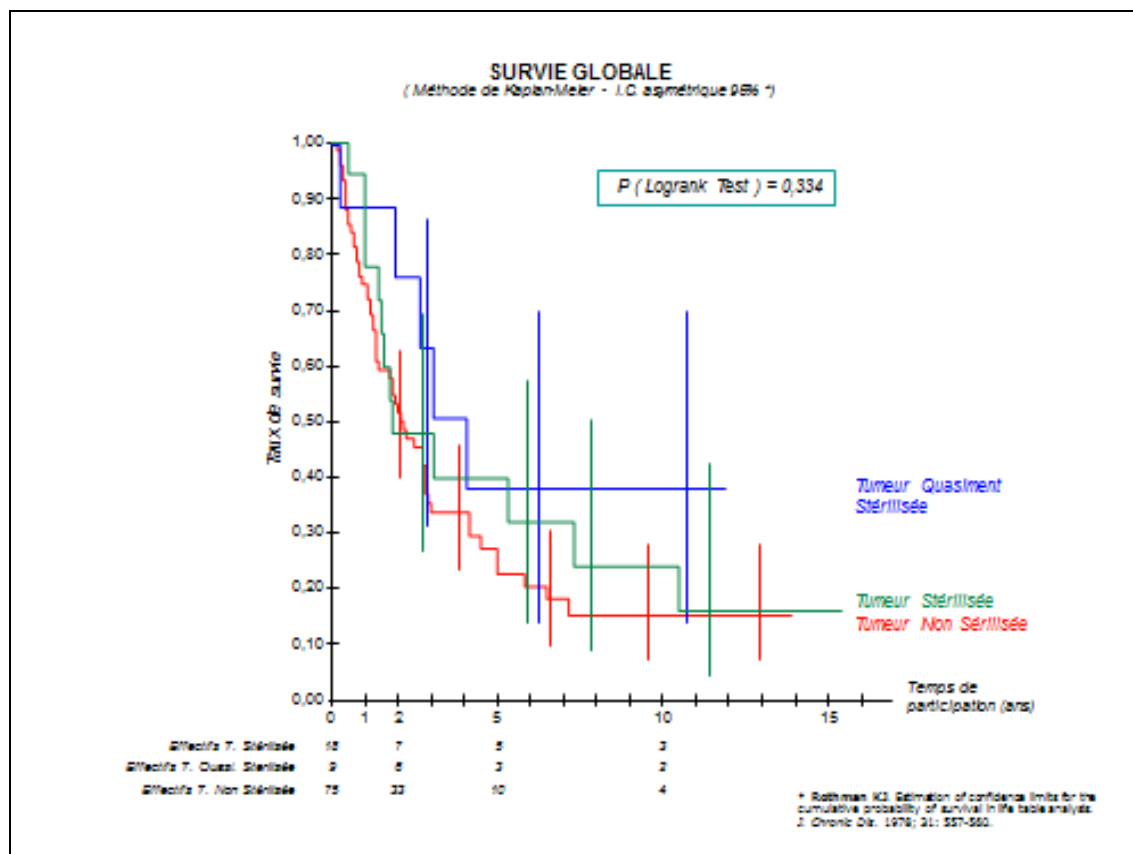
- « Autres » : correspond aux 75 patients ayant conservé un résidu carcinomateux sur la pièce opératoire.
- « répondeurs » : il est défini comme une amélioration de la classification tumorale et/ou ganglionnaire (« downstaging »). Soixante-six patients (65%) ont été inclus dans ce groupe, 36 patients (35%) étaient considérés non répondeurs.
- « réponse ganglionnaire » : regroupe 51 patients (50%) chez qui une stérilisation ganglionnaire a été identifiée (N1 devenus pN0). Trente-six patients (35%) étaient non répondeurs sur l'analyse ganglionnaire (N1 ou N0 classés pN1) et 15 (15%) patients étaient considérés comme stables (N0 classés pN0).

### III.2.2 Objectif principal :

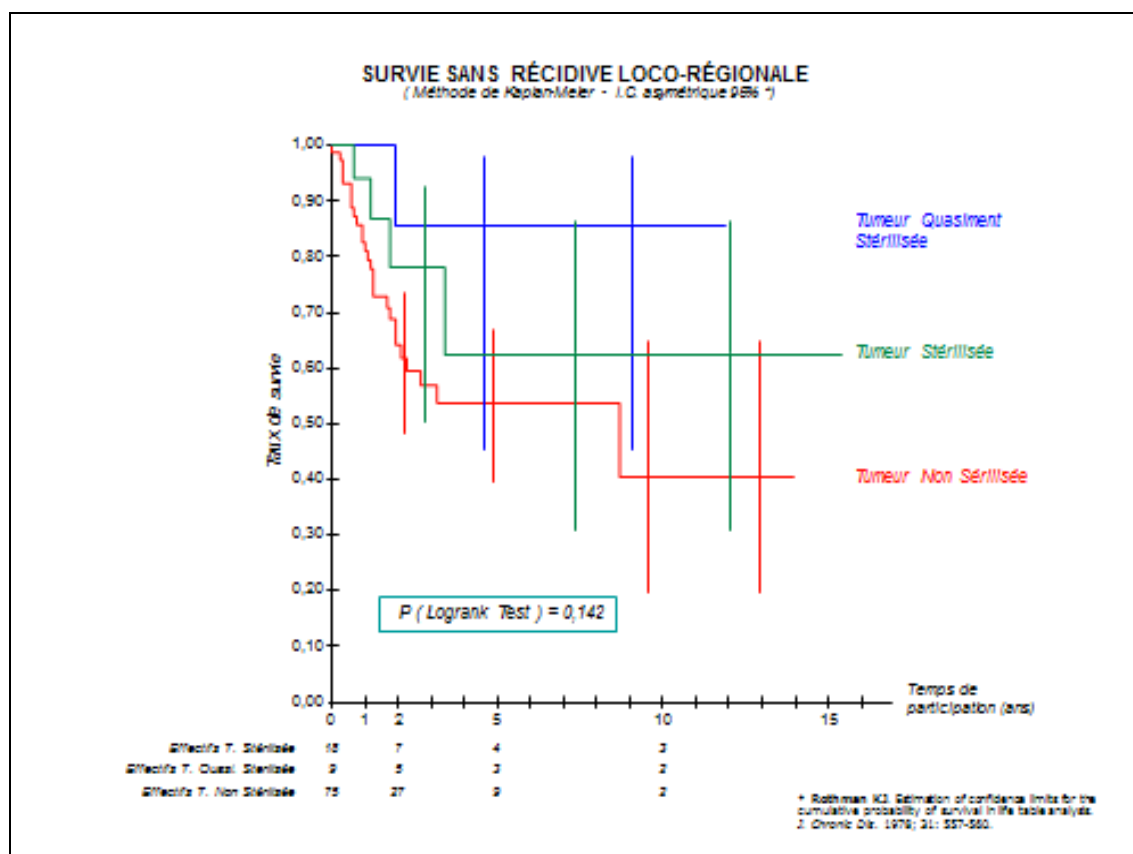
#### III.2.2.1 Stérilisation vs « autres » :

L'objectif principal de cette étude était de rechercher un éventuel impact du facteur « stérilisation » de la pièce opératoire, après réalisation d'une radiochimiothérapie préopératoire, sur les analyses de survie [Figure 11 et 12].

Le groupe dit « stérilisé » a donc été testé contre le groupe « autres » (non ypT0N0M0R0).



**Figure 11. Courbes de survie globale**





**Figure 12. Courbes de survie sans récurrence locorégionale**

Que ce soit sur le taux de survie globale ( $p=0,33$ ), survie sans récurrence locorégionale ( $p=0,14$ ), ou sans maladie ( $p=0,14$ ), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les trois groupes ( $p>0,05$ ). On remarquait cependant lors de l'analyse des courbes de survie sans récurrence locorégionale une « tendance » à l'amélioration de la probabilité de contrôle dans le groupe « stérilisé ». L'hypothèse émise a alors été que la différence n'était pas démontrée par manque de puissance (Tableau 15).

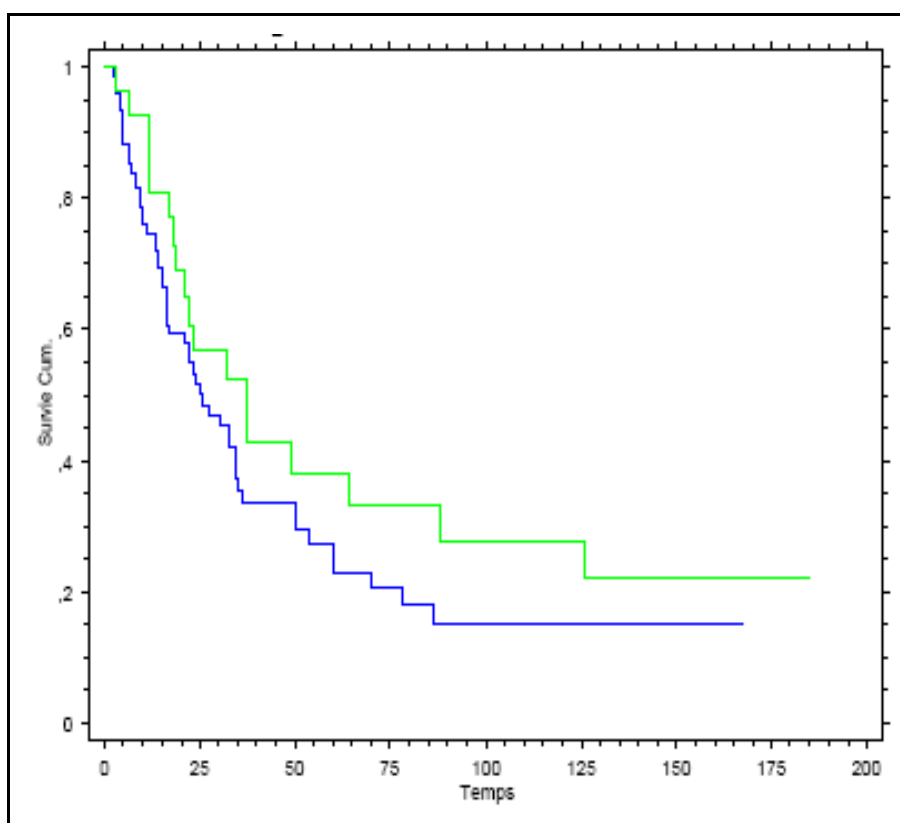
Degré de Stérilisation de la Tumeur		à 2 ans		à 5 ans		Survie Médiane estimée
	Effectif d'origine	Effectif à risque	Probabilité de survie	Effectif à risque	Probabilité de survie	
Survie Globale						
Stérilisée	18	7	0,479	5	0,331	22 mois
Quasiment Stérilisée	9	6	0,748	3	0,381	49 mois
Non Stérilisée	75	33	0,516	10	0,226	26 mois
Survie Sans Maladie						
Stérilisée	18	6	0,432	4	0,311	17 mois
Quasiment Stérilisée	9	5	0,626	3	0,381	49 mois
Non Stérilisée	75	24	0,382	7	0,163	17 mois
Survie Sans Récurrence Locorégionale						
Stérilisée	18	7	0,782	4	0,626	non estimable
Quasiment Stérilisée	9	5	0,857	3	0,857	non estimable

Non Stérilisée	75	27	0,629	9	0,536	104 mois
Survie Sans Métastase						
Stérilisée	18	6	0,579	5	0,475	63 mois
Quasiment Stérilisée	9	5	0,714	3	0,714	non estimable
Non Stérilisée	75	26	0,591	8	0,455	58 mois

**Tableau 15. Probabilités de survies instantanées à 2 et 5 ans**

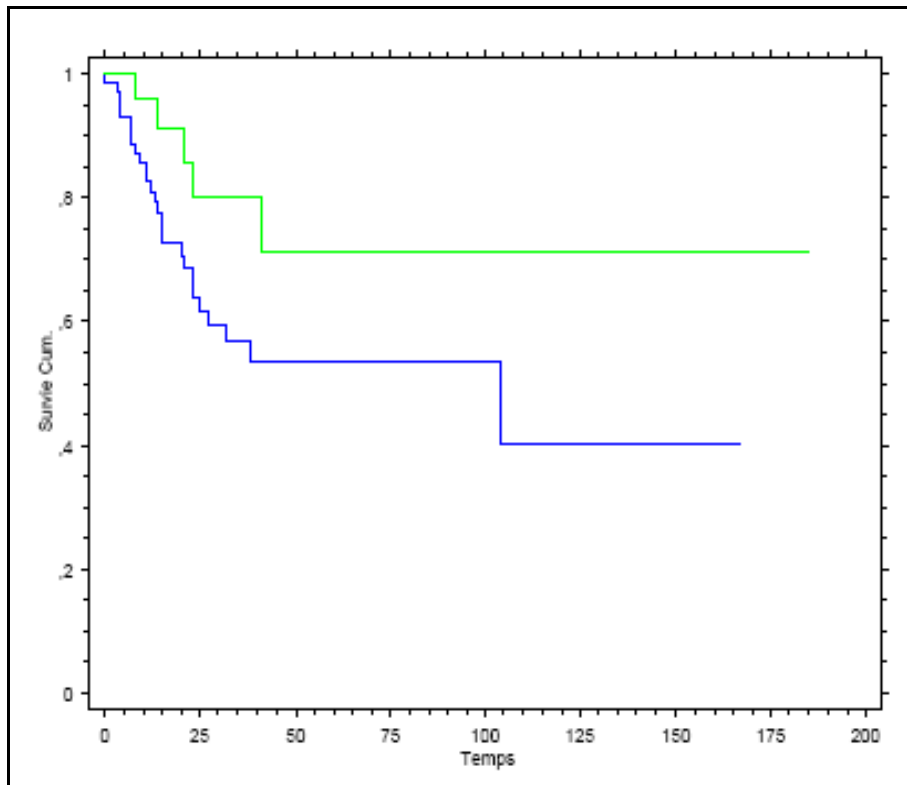
### III.2.2.2 Stérilisation et quasi stérilisation versus autres :

Nous avons ainsi ajouté à notre groupe « stérilisation », le groupe « quasi-stérilisé », ne présentant que quelques rares îlots isolés de cellules carcinomateuses, et avons comparé ceux-ci aux « autres » patients (Tableau 15), [Figure 13 et 14].



$p = 0.20$

**Figure 15. Courbes de survie globale**



$p = 0,058$  **Figure 16. Courbes de survie sans récurrence locorégionale**

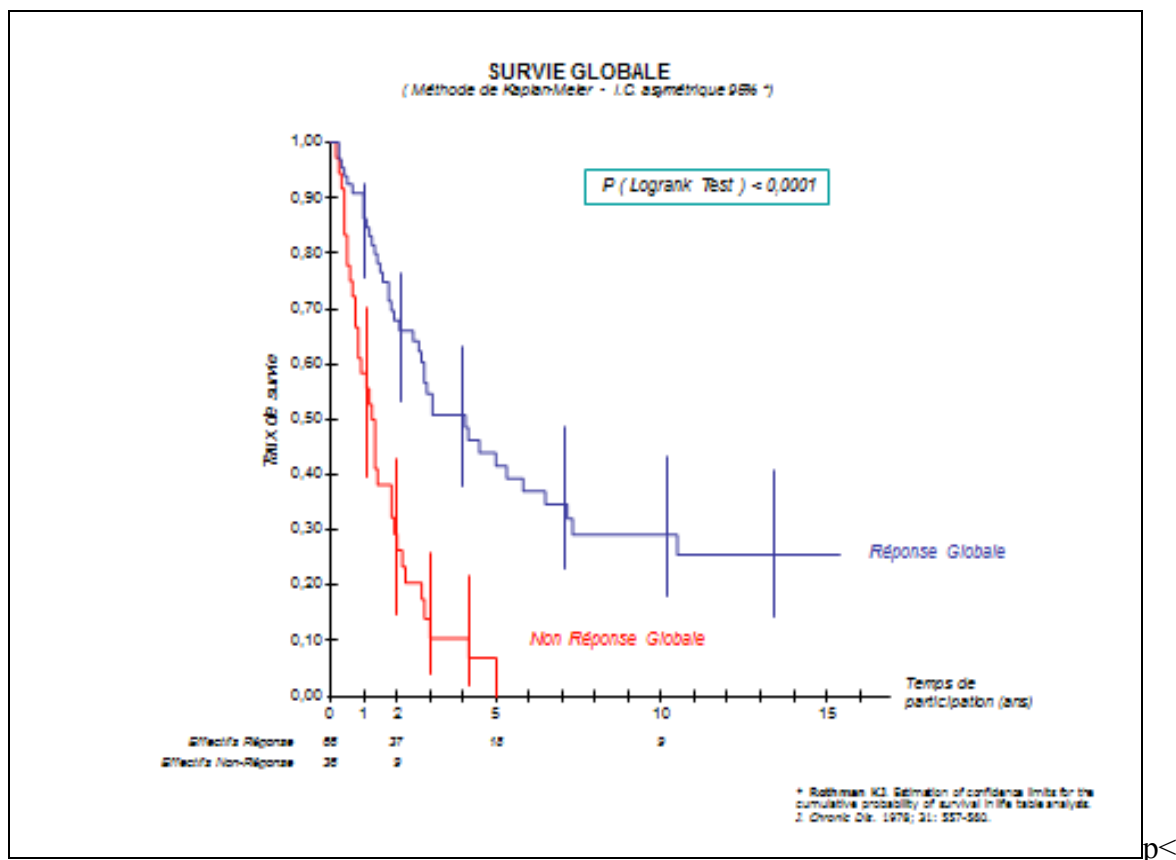
Courbe de survie du groupe « Autres » : courbe bleue

Courbe de survie du groupe « stérilisé » ou « quasi-stérilisé » : courbe verte

Malgré l'absence stricte de significativité, l'analyse du taux de survie sans récurrence locorégionale retrouvait un petit «  $p$  » approchant la limite fixée à 0,05, suggérant une tendance à un meilleur taux de contrôle local en cas de pièce stérilisée ou quasi-stérilisée.

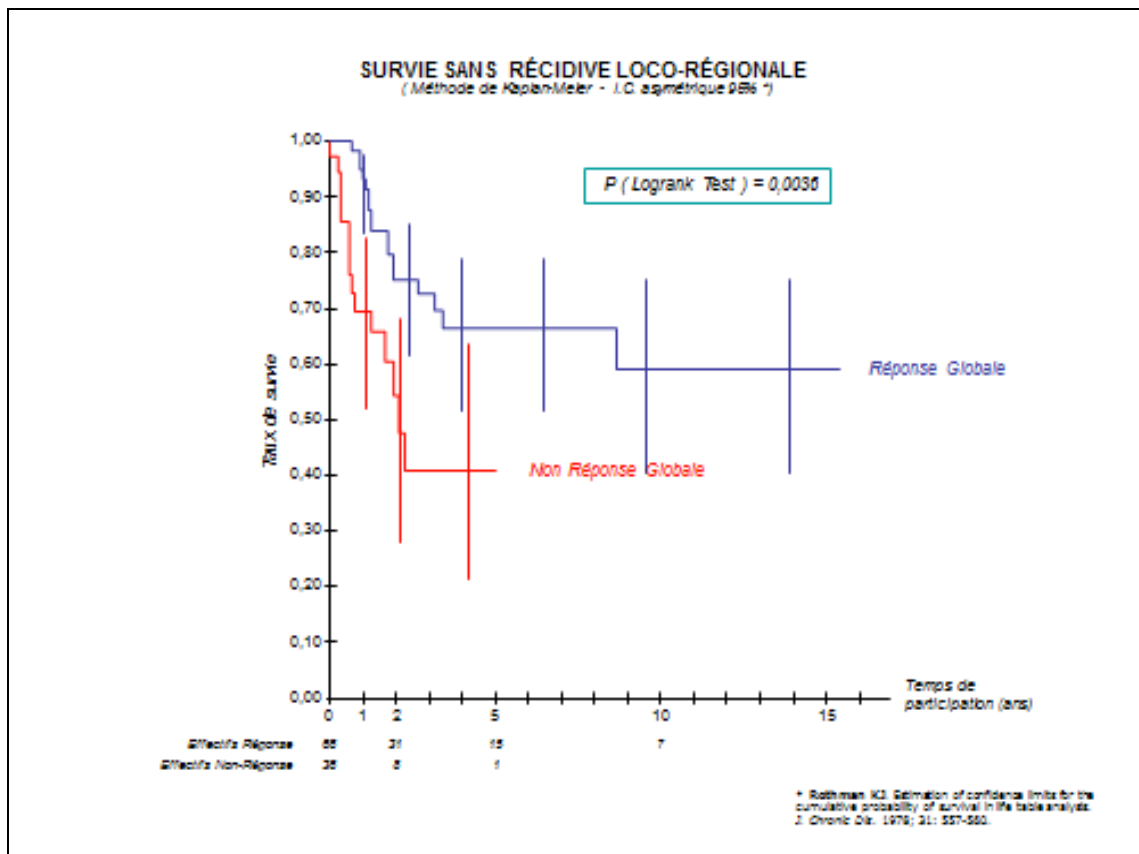
### III.2.3 Importance du downstaging tumoral et /ou ganglionnaire :

Dans l'hypothèse de l'intérêt d'un traitement préopératoire, nous avons cherché à savoir si une régression tumorale seule et / ou ganglionnaire était corrélée à de meilleures survies. Nous avons donc recherché une différence entre les groupes répondeurs et non répondeurs [Figure 17, 18 et 19]



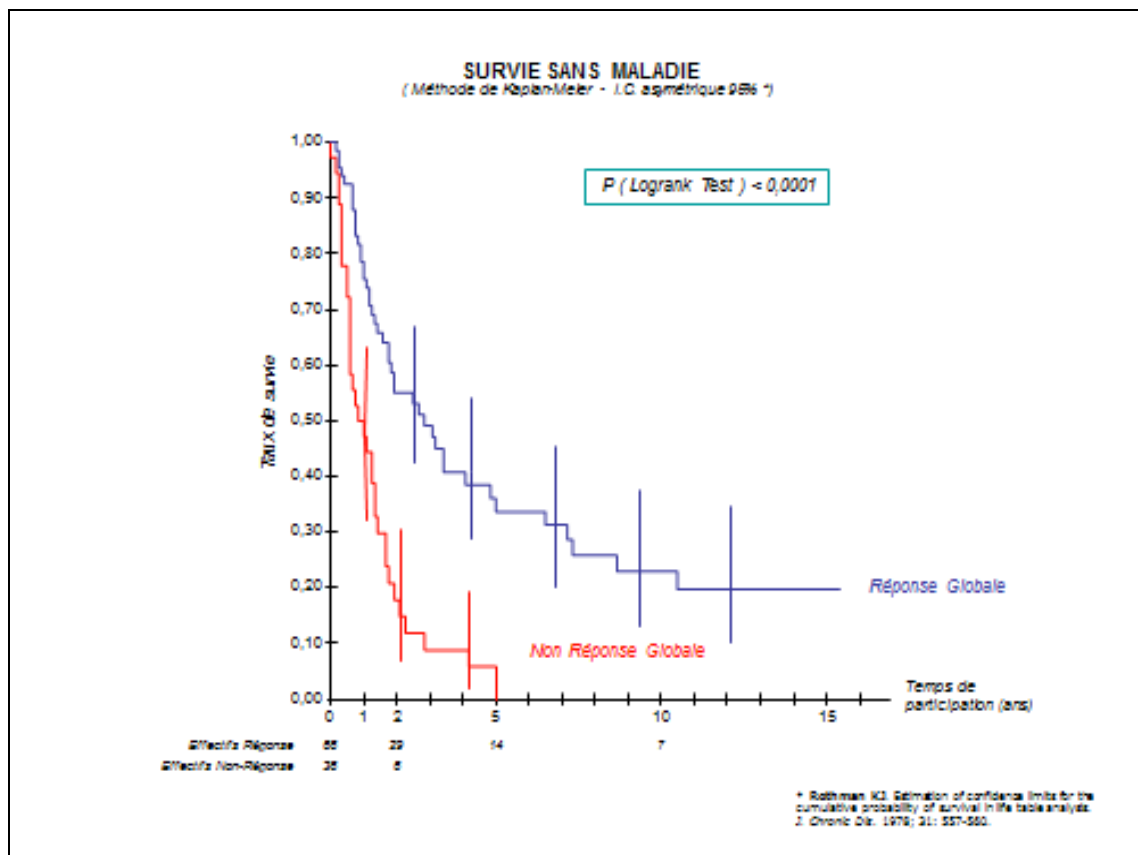
0,0001

**Figure 17. Courbes de survie globale**



$p < 0,0036$

**Figure 18. Courbes de Survie sans récidence locorégionale**



$p < 0,001$

**Figure 19. Courbes de Survie sans maladie**

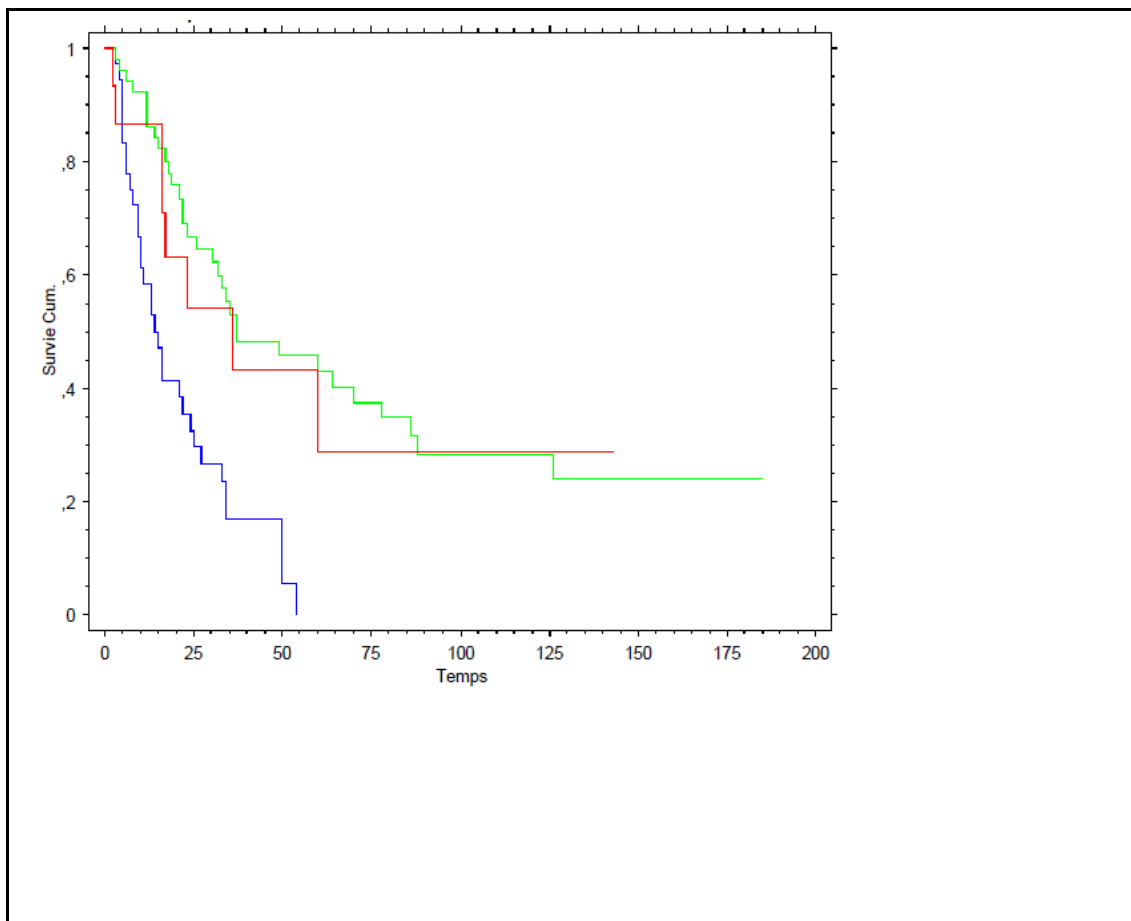
Il existe effectivement de façon significative un intérêt à la réalisation d'une radiochimiothérapie préopératoire chez les patients répondeurs en termes de survie globale, de contrôle locorégional, de survie sans maladie. Les médianes et probabilités de survies instantanées à 2 et 5 ans en fonction de la réponse histologique sont résumées dans le tableau 16.

Réponse Globale	Effectif d'origine	à 2 ans		à 5 ans		Survie Médiane estimée
		Effectif à risque	Probabilité é de survie	Effectif à risque	Probabilité de survie	
Survie Globale						
Réponse Globale	66	37	0,669	18	0,416	49 mois
Non Réponse Globale	36	9	0,265		0	15 mois
Survie Sans Maladie						
Réponse Globale	66	29	0,550	14	0,336	34 mois
Non Réponse Globale	36	6	0,165		0	10 mois
Survie Sans Récidive Loco- Régionale						
Réponse Globale	66	31	0,751	15	0,664	non estimable
Non Réponse Globale	36	8	0,509	1	0,407	25 mois

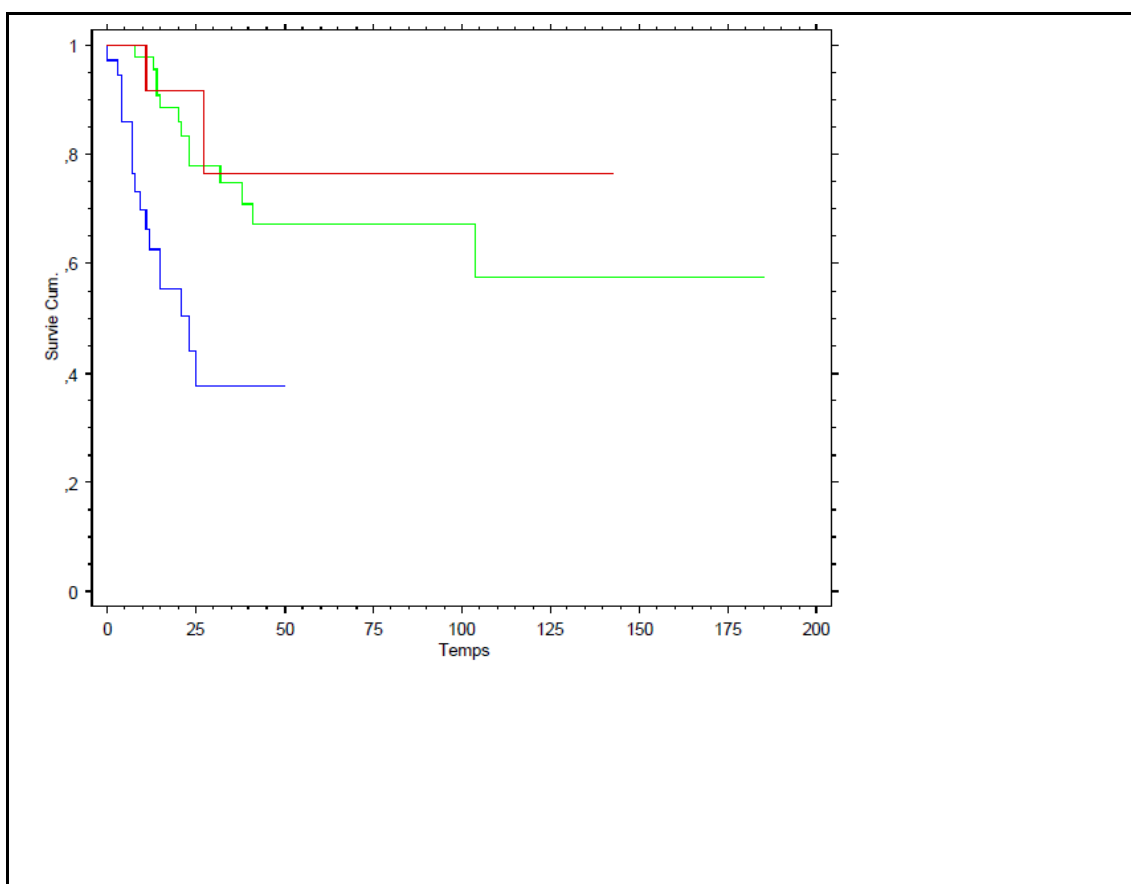
**Tableau 16. Probabilités et médianes de survies instantanées à 2 et 5 ans**

#### III.2.4 Importance de la réponse ganglionnaire seule

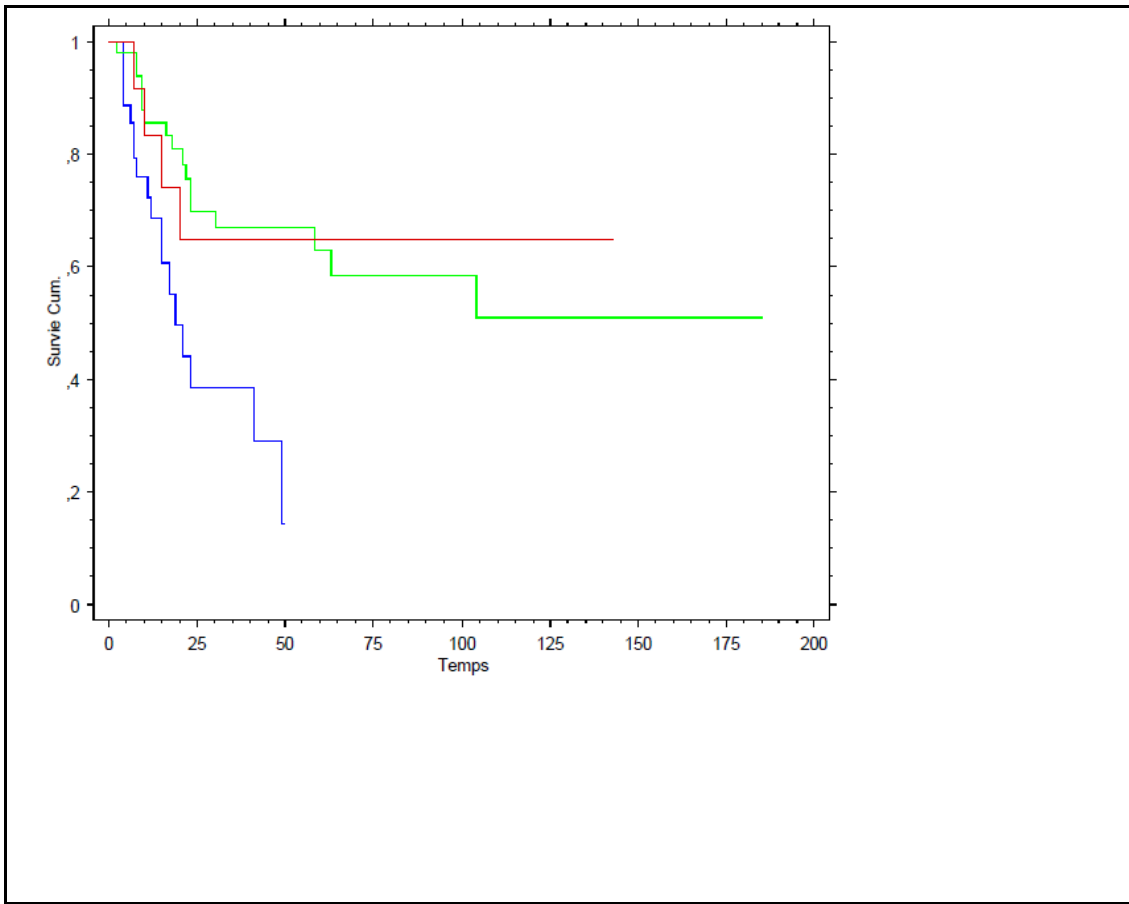
Nous avons cherché à déterminer si une réponse ganglionnaire isolée pouvait être bénéfique [Figure 20, 21 et 22]



**Figure 20. Courbes de survie globale**



**Figure 21. Courbes de survie sans récidence locorégionale**



$p < 0,0003$

**Figure 22. Courbes de survie sans métastase**

Courbe de survie du groupe « Non réponders »: courbe bleue

Courbe de survie du groupe « Répondeurs » : courbe verte

Courbe de survie du groupe « Stable » : courbe rouge

La réponse ganglionnaire à la radiochimiothérapie, est significativement associée à de meilleures survies tant sur le contrôle locorégional que sur l'incidence des métastases. Les patients ayant un downstaging ganglionnaire ont, en effet, un pronostic qui rejoint celui des patient initialement classés N0.

Le tableau 17 regroupe les différentes médianes de survie en fonction de la réponse histologique ganglionnaire.



Caractéristiques	médiane (mois)
Survie globale	
Répondeurs	37
Non répondeurs	14
Stables	36
Survie sans récurrence	
Répondeurs	34
Non répondeurs	12
Stables	27
Survie sans maladie loco-régionale	
Répondeurs	Non estimable
Non répondeurs	23
Stables	Non estimable
Survie sans métastases	
Répondeurs	Non estimable
Non répondeurs	19
Stables	Non estimable

**Tableau 17. Médianes de survie selon la réponse histologique ganglionnaire**

### III.2.5 Facteurs prédictifs de stérilisation :

Plusieurs facteurs ont été testés, en analyse univariée : l'âge des patients, le type histologique, le siège de la tumeur, la taille ou l'importance de l'infiltration tumorale. Aucun n'est ressorti comme facteur prédictif de stérilisation de la pièce opératoire.

A noter que dans chaque sous-type histologique (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome) un quart des pièces ont été stérilisées ou quasi-stérilisées. Il existait cependant une amélioration significative du contrôle local uniquement chez les patients stérilisés porteurs d'un carcinome épidermoïde.

## **IV/ DISCUSSION**

La réalisation de cette analyse rétrospective effectuée sur près de 20 ans nous a permis de constater que notre population d'étude avait reçu un traitement très homogène. La

plupart de nos patients ont en effet reçus deux cycles de cisplatine® et 5FU® avec une irradiation à la dose de 40 à 44 Gy, 6 à 8 semaines avant la réalisation de la résection chirurgicale.

#### IV.1 Comparaison avec la littérature

##### IV.1.1 Survie globale :

La lecture des méta-analyses étudiant la réalisation d'une radiochimiothérapie préopératoire nous permet de faire émerger les 10 essais principaux ayant légitimé l'utilisation de ce traitement dans les cancers de l'œsophage localement évolués [25, 30, 31, 43-52].

L'âge médian au diagnostic était de 61 ans, comme dans notre étude (60 ans). Les patients étaient traités pour des stades T1 à T3, N0 ou N1, ce qui correspondait aussi à nos critères d'inclusion. Le suivi moyen était de 55 mois contre 38 mois dans notre série.

Dans 6 essais les doses délivrées par irradiation externe étaient comprises entre 40 et 50.4 Gy, en normo-fractionnement, doses équivalentes à celles délivrées dans cette étude [44, 47, 48, 50-52].

De même, 6 séries de la méta-analyse de GebSKI rapportent l'utilisation de protocoles de chimiothérapie identiques aux nôtres : deux cycles de cisplatine® et 5FU® administrés de façon concomitante avec la radiothérapie [44, 48-52]. Finalement, 4 études ont été identifiées comme ayant des protocoles similaires à ceux que nous avons employés: Apinop et al. [44], Walsh et al. [48], Lee et al. [50], Tepper et al. [52], colligeant ainsi 174 observations de patients.

La survie médiane était comprise entre 10 et 54 mois, alors qu'elle était de 27 mois dans notre analyse. La probabilité de survie à 2 ans et à 5 ans variait de 37 à 55% et de 24 à 39% selon les études. Les probabilités de survie pour notre effectif à 2 et 5 ans étaient respectivement de 53% et 27% de même ordre que celles observées dans ces 4 essais.

#### IV.1.2 Tolérance :

Après radiochimiothérapie, les taux de résections microscopiquement complètes étaient de 88%, comparables à ceux de la littérature (compris entre 78% et 94%) [53-55].

En termes de mortalité post-opératoire, le taux variait dans les 4 études retenues de 0% à 19%, avec un taux moyen de 8%, contre 4% dans notre analyse. Dans ces essais le taux de morbidité, lorsqu'il était précisé, variait de 15 à 90%, tous grades confondus. Nous avons quant à nous observée 40% de complications de grade 2, 3 ou 4 [tableau II.3.3]

Au total, ce traitement référencé dans notre centre a donc une efficacité analogue à celle rapportée dans la littérature, avec une tolérance et une morbi-mortalité péri et postopératoire acceptable.

Le tableau 18 présenté ci-après résume les caractéristiques et résultats des différentes études retenues comparés à nos propres résultats.

Etude	Bras RCTC préopératoire (n)	Protocole	Survie médiane (mois)	Survie Globale	Taux de mortalité post opératoire	Taux de morbidity Post- opératoire	Taux de Stérilisation	Survie globale stérilisation
Nygaard	53	Cisplatine - Bléomycine puis 35 Gy/20F/28j	NR	A 3 ans: 17%	24%	NR	NR	NR
Apinop	35	40 Gy /20F/ 28j +5FU-platine	9,7	A 5 ans: 24%	19%	NR	20%	NR
Le prise	41	5FU-platine puis 20Gy/10F/ 12j puis FU platine	11	A 3 ans: 19%	8,50%	NR	10%	NR
Bosset	143	2*18,5 Gy/5F + platine	18,6	A 5 ans: 25%	12%	32,60%	26%	NR
Urba	50	45 Gy/30F/21j + 5FU-platine- vinblastine	17	A 3 ans: 30%	2%	15,50%	28%	A 3 ans : 64%
Walsh	58	40Gy/15F/21j +5FU-platine	16	A 2 ans: 37%	9,60%	93%	25%	NR
Burmeister	128	35Gy +5FU- platine	21,7	A 3 ans: 28%	1,90%	49%	15%	A 3 ans : 49%
Lee	51	45,6Gy/38F/28j +5FU-platine	28,2	A 2 ans: 55%	3%	NR	29%	NR
Mariette	97	45Gy/25F/5sem+ 5FU-platine	31,8	NR	7,30%	43,90%	NR	NR
Tepper	30	50,4Gy/25F/5,6se m+5FU-platine	53,8	A 5 ans: 39%	0%	80%	33%	NR
Vallböhmer	299	40-45Gy+5FU- platine	NR	NR	2,40%	NR	18%	A 5 ans: 55%
Schneider	74	36Gy/20F/26j+5F U-platine	23	A 3 ans: 31%	4%	NR	15%	NR

Rizk	266	50,4 Gy/28F+5FU- platine/taxol/irinot ecan	NR	NR	NR	NR	19%	A 3 ans: 70%
NIH	162	50,4Gy/28F+5FU -platine	25,2	A 5 ans: 33%	4,90%	37%	26%	A 5 ans: 34%
Björn	311	40-45Gy+5FU- platine	26,4	A 5 ans: 35,7%	3,50%	43,40%	48%	A 5 ans: 55%
Berger	131	45Gy+5FU- platine	33	A 5 ans: 33%	5%	NR	32%	A 5 ans: 48%
Tours	102	40-44Gy+5FU- platine	27	A 5 ans: 27%	4%	40%	17,50%	A 5 ans: 33%

**Tableau 18. Caractéristiques et résultats des différentes études étudiant la  
radiochimiothérapie préopératoire**

#### IV.1.3 Stérilisation et downstaging :

Plusieurs auteurs se sont intéressés au rôle d'une éventuelle stérilisation de la pièce opératoire après une radiochimiothérapie.

Ainsi, en 2006, l'équipe de Geh et al. a réalisé une méta-analyse qui regroupait les études:

- portant sur plus de 20 patients
- utilisant une radiochimiothérapie préopératoire
- administrant des protocoles comportant du 5FU®, du cisplatine® ou de la mitomycine®
- planifiant une chirurgie au minimum 4 semaines après la radiochimiothérapie
- comportant les informations sur l'âge des patients, leur nombre, ainsi que le taux de réponse histologique complète [56].

Cette analyse a ainsi retenu 26 essais (randomisés ou non) réalisés entre 1980 et 2000, totalisant 1286 patients ayant reçu un traitement combiné préopératoire. Le taux de réponse complète histologique était de 24%. La probabilité de survie à trois ans variait de 33% à 92% en cas de stérilisation, et de 3% à 34% en l'absence de réponse histologique.

Dans notre étude, nous avons observé un taux de stérilisation de 18% ou de quasi-stérilisation de 9 %. La probabilité de survie à trois ans était de 53% en cas de stérilisation ou quasi-stérilisation et de 36% pour les autres.

L'équipe de Rizk en 2007 a publié une étude rétrospective sur des patients traités pour un adénocarcinome de l'œsophage avec une radiochimiothérapie préopératoire (cisplatine® et taxol®/5FU®/Irinotecan® + 50.4 Gy) [57]. Deux cent soixante-seize patients ont ainsi été inclus et leurs résultats histologiques classés selon la stadification de l'AJCC. Cinquante-deux patients (19%) avaient une réponse histologique complète sur la pièce opératoire, taux de stérilisation comparable au nôtre et à ceux de la littérature. Le taux de survie de ces patients était significativement plus élevé que celui des patients ayant des tumeurs résiduelles. Leur probabilité de survie à 3 ans était ainsi de 70% contre 42% pour les autres.

Valböhmer et al. en novembre 2010 a publié une étude multicentrique internationale, portant sur 1673 patients ayant un cancer oesophagien [58]. Le traitement préopératoire était conforme au traitement dit « standard » (5FU®, cisplatine® et irradiation de 40 à 45 Gy). Le taux de stérilisation était de 18%. La probabilité de survie globale à 5 ans en cas de stérilisation était de 55%, supérieure aux 33% observés à Tours. Bien qu'aucun facteur prédictif de stérilisation n'ait été retrouvé dans cette étude (comme dans la notre), il s'agissait d'une des premières publications qui démontrait l'intérêt de l'obtention d'une réponse histologique complète avant réalisation d'une chirurgie.

Même si les taux de stérilisation observés dans notre étude sont comparables à ceux de la littérature, le retentissement observé sur la survie globale ou le contrôle locorégional ne l'est que sous la forme d'une « tendance », non significative. Une des explications proposée pourrait être un délai avant oesophagectomie trop court, et une analyse anatomopathologique réalisée de façon trop précoce par rapport à la fin du traitement combiné. Le taux de réponse histologique complète pourrait alors être sous-estimé au profit des lésions quasi-stérilisées ou T1. Cette hypothèse est cependant peu vraisemblable puisque le délai le plus court observé dans notre série pour un patient ayant conservé quelques îlots carcinomateux était de 6,5 semaines. Plus des trois-quarts des patients de ces groupes avaient, par ailleurs, un délai avant chirurgie d'au moins 8,5 semaines.

Une autre hypothèse a été avancée par Schneider dans son essai [54]. Il remettait en question le taux de stérilisation complète observée dans certaines études, et les résultats alors retenus d'une différence significative entre les groupes stérilisés ou non. Il expliquait ainsi que certaines cellules tumorales résiduelles viables focales avaient pu, aisément être omises notamment en cas de résection non « en-bloc », les techniques d'analyse anatomopathologique étant parfois très différentes entre les centres et non standardisées. Il préférait alors faire une étude des différentes survies selon l'existence d'une réponse

histologique majeure versus une régression histologique mineure plutôt que sur l'existence d'une stérilisation de la pièce opératoire.

Dans cette analyse publiée en 2005, il a démontré l'importance du downstaging sur 85 patients (34 adénocarcinomes et 51 carcinomes épidermoïdes) traités par une association de 5 FU®, de cisplatine® et une radiothérapie externe à la dose de 36 Gy. Quatre-vingt neuf pour cent des patients avaient une résection R0, quinze pour cent étaient complètement stérilisés. L'analyse consistait en la réalisation d'une classification des patients en fonction de la réponse histologique : mineure sur la tumeur ( $\leq 50\%$  de régression), avec ou sans envahissement ganglionnaire, réponse majeure sur la tumeur ( $> 50\%$  de régression), avec ou sans envahissement ganglionnaire. Une différence significative de la probabilité de survie à 3 ans a ainsi été mise en évidence avec un taux de 39% pour le groupe réponse mineure, contre 71% pour le groupe avec une réponse histologique majeure.

Dans notre cohorte, la probabilité de survie globale à 2 ans en cas de « réponse » histologique ou non au traitement préopératoire était respectivement de 67% et 26 %, ( $p < 0.0001$ ). Ce taux était de 63 % pour les patients ypN0 contre 32% pour le groupe ypN1, ( $p < 0.0001$ ). Ces données tout comme celles de Schneider nous incitent à considérer l'obtention d'une réponse histologique au traitement ainsi que de la présence de ganglions indemnes de toute métastase après le traitement préopératoire combiné comme des facteurs pronostics majeurs.

De même, la publication du NIH en 2009 portant sur 162 patients traités par une association de 5 FU® et cisplatine® et une irradiation à la dose de 50.4 Gy préopératoire a retrouvé une meilleure survie globale et sans maladie des patients sans envahissement ganglionnaire (ypN0),  $p = 0,019$  [55].

Berger et al. en 2010 s'est aussi intéressé au downstaging tumoral [59]. Cent trente et un patients ont été traités entre 1994 et 2002 par une association de 5 FU®, de cisplatine® et une irradiation à la dose de 45 Gy avant la réalisation d'une résection chirurgicale. Le taux de stérilisation était de 32 %. La médiane de survie globale des patients répondeurs était de 49 mois, et de 25 mois, chez les patients non répondeurs. Ces différences notables n'étaient cependant pas statistiquement significatives. Le seul facteur pronostic identifié était la réalisation d'une résection R0.

Au total, dans notre étude, ce traitement combiné a permis une résection microscopiquement complète dans 88% des cas. Plus que la stérilisation histologique de la pièce, le downstaging tumoral et ou ganglionnaire est apparu comme facteur pronostic d'une

meilleure survie globale et sans maladie. Aucun facteur prédictif de downstaging n'a été identifié. La proportion de pièces stérilisées était comparable entre les types histologiques, mais la probabilité de contrôle local était améliorée en cas de stérilisation dans le sous-groupe des carcinomes épidermoïdes.

## IV.2 Perspective : amélioration des modalités de traitement

### IV.2.1 Evaluation de la réponse tumorale précoce : utilisation de la TEP

Près de 95% des cancers de l'œsophage captent le 18FDG, avec une fixation métabolique équivalente entre les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes [60-62]. Largement utilisée dans le bilan d'extension, certains auteurs ont proposé l'utilisation de la TEP dans l'évaluation précoce de la réponse tumorale à une radiochimiothérapie concomitante. Les résultats des premières séries sont cependant discordants. La plupart des publications retrouvent effectivement une corrélation entre la diminution de la captation du 18-FDG (diminution du SUV) et la réponse tumorale effective sur la pièce opératoire. Il persisterait, cependant des cellules tumorales dans 15 à 20% des cas de non fixation pathologique de la TEP, rendant alors son utilisation très incertaine [63-65].

Wieder et al. a proposé son utilisation en cours de traitement dès la dose de 20 Gy, et noterait l'existence d'une corrélation entre la réponse métabolique précoce et la survie sans progression des 38 patients inclus dans cette étude ayant reçus une radiochimiothérapie préopératoire [66].

Les cancers avec une faible réponse métabolique auraient un pronostic moins favorable, ce qui d'après certains auteurs comme Créhange ou Hennequin, pourrait faire rediscuter l'indication d'une intervention chirurgicale chez ces derniers au profit d'une radiochimiothérapie exclusive [32, 67].

### IV.2.2 Une meilleure sélection des patients : l'apport de la biologie moléculaire



Certaines équipes ont cherché à identifier si des facteurs biologiques pourraient avoir un rôle prédictif de la sensibilité des patients au traitement. Ainsi la recherche de la mutation de la p53 pourrait avoir un intérêt [68], ou encore la surexpression du NFkB qui serait, lui, un facteur de chimiorésistance [69]. Des polymorphismes génétiques sont également en cours d'identification comme le TNFRSF1B A1466G au Japon et qui serait corrélé à une meilleure réponse aux protocoles de chimiothérapie associant du 5 FU® et du cisplatine® [70].

Le récepteur du VEGF a lui été détecté dans 30 à 60% des cancers de l'œsophage et serait un facteur de mauvais pronostic [71].

Bien que ces multiples études soient prometteuses, le retentissement sur la clinique n'est, pour l'instant, pas établi. L'étude de ces marqueurs moléculaires prédictifs de réponse à la radiochimiothérapie préopératoire reste donc toujours du domaine de la recherche.

#### IV.2.3 Amélioration des protocoles de radiothérapie :

##### IV.2.3.1 Faut-il une escalade de la dose ?

L'analyse de Geh de 26 essais de radiochimiothérapie préopératoire, montrait que l'augmentation de la dose totale de radiothérapie améliorait significativement la probabilité de stérilisation de la pièce opératoire [56,72]. La probabilité de survie à trois ans et le taux de contrôle local étaient alors améliorés mais au prix d'une morbi-mortalité accrue, et ce quel que soit le type histologique de la tumeur.

Le plan de l'étude de la FFCD (9102) autorisait l'utilisation de deux schémas d'irradiation: un étalement classique de 2 Gy/séance (jusqu'à 46 Gy en cas de chirurgie et 66 Gy en cas de radiochimiothérapie exclusive), ou un schéma accéléré en split course à raison de 3 Gy par fraction (jusqu'à 30 Gy en cas de chirurgie et 45 Gy en cas de radiochimiothérapie exclusive) [29]. Les patients traités par un étalement classique avaient une meilleure probabilité de contrôle local avec 13% de rechutes locales, contre 24% pour le schéma split-course ( $p = 0,021$ ). Ces taux étaient de 18% et 46% ( $p = 0,001$ ) dans le groupe des patients non opérés. Ces résultats n'étaient pas en faveur d'une augmentation de la dose par le biais d'un hypofractionnement, d'autant que la qualité de vie était altérée avec nécessité d'un nombre plus important de prothèses endo-oesophagiennes et de dilatations [73].

L'étude de Bosset et al., trouvait une amélioration significative de la probabilité de survie sans maladie chez ces patients atteints de carcinomes épidermoïdes traités par une radiochimiothérapie préopératoire [46]. Il n'existait cependant pas de gain sur la survie globale, potentiellement en rapport avec une majoration du taux de mortalité postopératoire dans le groupe radiochimiothérapie (12,3% contre 3,6 %). La dose totale d'irradiation n'était que de 37 Gy mais avec des doses par fraction de 3,7 Gy faisant là-aussi remettre en question les modalités de réalisation de cette escalade de la dose.

Les doses de 54 Gy et 60 Gy en fractionnement classique ont été testées dans des études de phase I et II [74, 75]. Les taux de morbidité et de mortalité étaient alors élevés (30% de toxicité de grade 3, 8 à 20% de décès iatrogènes), faisant perdre le bénéfice de l'augmentation de la dose.

Pour la majorité des auteurs, les doses préconisées en préopératoire doivent rester inférieures ou égales à 50 Gy en étalement classique [16,52, 56].

#### IV.2.3.2 Comment améliorer la définition des volumes ?

##### IV.2.3.2.1 Optimisation des volumes ganglionnaires :

L'équipe de Créhange a colligé la répartition des envahissements ganglionnaires à partir de séries chirurgicales concernant près de 400 patients atteints d'un carcinome de l'œsophage opéré, en fonction du site tumoral primitif et de la nature histologique [16]. La figure 23 ci-dessous, résume ses résultats.

Tableau 2 Répartition des envahissements ganglionnaires en fonction du site tumoral primitif pour des patients atteints d'un carcinome de l'œsophage opéré						
Aires ganglionnaires	Site de la tumeur primitive					
	CE 1/3 supérieur (n = 41) [2]	CE 1/3 moyen (n = 168) [2]	CE 1/3 inférieur (n = 81) [2]	ADC Œsophage distal (n = 36) [2]	ADC JOG Type I (n = 111) [35]	ADC JOG Type II (n = 186) [36]
Cervical G/D	29,3/41,5	15,5/20,6	14,8/19,8	–	–	–
Médiastin						
Supérieur	46,9	35,7	29,6	–	–	–
Moyen	22	32,7	39,5	8,3	13	–
Inférieur	7,3	16,1	35,8	33	55	15,6
Paracardial G/D					47/44	67,8/56,9
Abdomen						
Grande courbure	–	–	–	–	26	16,1
Petite courbure	–	–	–	–	61	67,8
Artère gastrique supérieur	12,2	37,5	70,4	78	51	15
Tronc cœliaque	2,4	9,5	23,5	1	30	7
Artère hépatique commune	2,4	1,9	7,4	3	–	4,8
Artère splénique	–	–	–	3	11,6	4,8
Hile rénal	–	–	–	–	–	3,2
Parapylorique	–	–	–	–	–	1,6
CE : carcinome épidermoïde ; ADC : adénocarcinome ; JOG : jonction œsogastrique.						

### **Figure 23. Répartition des envahissements ganglionnaires**

Dans cette publication il proposait une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires à risque d'envahissement supérieur ou égale à 20% [Figure 24 et Annexe 2], recommandations établies selon la classification du RTOG, selon la topographie tumorale et le type histologique.

Niveaux ganglionnaires (classification du RTOG)	Cervical	1/3 supérieur	1/3 moyen	1/3 inférieur	ADC œsophagien distal	ADC cardia type I	ADC cardia type II
1	x	x					
2R/2L	x	x	x				
3P	x	x					
4R/4L	x	x					
5		x	x				
6							
7			x	x			
8M			x				
8L			x	x	x	x	x
9			x	x			
10R/10L			x				
15				x	x	x	x
16				x	x	x	x
17			x	x	x	x	x
18							
19							
20				x		x	
Grande courbure						x	x
Petite courbure						x	x

CE : carcinome épidermoïde ; ADC : adénocarcinome.

**Figure 24. Proposition d'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires**

Même si ces recommandations risquent de majorer les volumes d'irradiation, elles pourraient contribuer à accroître le taux de stérilisation ganglionnaire, facteur pronostic majeur du contrôle locorégional et de la survie.

#### IV.2.3.2.2 Modification de la technique d'irradiation ?

La Radiothérapie avec Modulation d'Intensité (RCMI) a été proposée dans le traitement des cancers de l'œsophage car elle permettrait une meilleure distribution de la dose et une meilleure protection des tissus sains. Une escalade de la dose deviendrait alors possible en utilisant la technique du « boost intégré » [76, 77].

#### IV.2.4 La modification des protocoles de chimiothérapie : le folfox® et l'erbitux®

L'hyperexpression d'Her-2/neu dans les cancers de l'œsophage constituerait une cible potentielle [78]. Une étude de phase I/II, réalisée par Safran et al en 2007, testait ainsi l'utilisation du trastuzumab® en association avec du cisplatine®, du paclitaxel® et une irradiation de 50,4 Gy [79]. La tolérance clinique était bonne. L'efficacité de l'association dans une phase III reste cependant à démontrer.

Une hyperexpression de l'EGFR est également retrouvée dans près de 90% des tumeurs de l'œsophage, et serait un facteur de mauvais pronostic [80]. Dans ce cadre, l'erlotinib® et le cetuximab® sont à l'étude.

Ainsi l'essai prodige 3 de la FFCD a testé en traitement néoadjuvant une association de 2 cures de 5-FU®/ cisplatine® (semaines 1 et 5), avec du cetuximab® hebdomadaire (sur 6 semaines) et une radiothérapie concomitante (45 Gy sur 5 semaines). Il s'agissait d'une étude de phase I-II. L'objectif de la phase II était d'observer le pourcentage de réponse histologique complète sur la pièce d'exérèse. Les objectifs secondaires étaient : la survie globale, la survie sans rechute, taux de résection R0, tolérance globale, mortalité et morbidité post-opératoire.

De même l'étude prodige 5 est en cours cherchant à évaluer l'intérêt d'une utilisation d'un protocole de chimiothérapie de type folfox® en association avec la radiothérapie, en remplacement du standard 5 FU® / cisplatine® (essai de phase III).

Enfin, Lledo et al. a présenté à l'ASCO GI de 2011 les résultats d'un essai de phase II utilisant deux cycles de chimiothérapie d'induction par folfox, cetuximab puis une radiochimiothérapie concomitante (protocole de chimiothérapie identique associée à une irradiation de 50.4Gy) [81].

Les premiers résultats de ces études sont prometteurs et rapportent des taux de réponse complète élevés, proche de 77% avec un taux de réponse complète de 40,5% et une tolérance acceptable. Cette stratégie de prise en charge incluant l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction, avant le traitement combiné préopératoire pourrait modifier nos pratiques dans les années à venir.

## **V. CONCLUSION**

La stratégie de prise en charge des cancers de l'œsophage localement évolués, basée sur l'utilisation du cisplatine®, du 5FU® et d'une radiothérapie externe de 40 à 44Gy avant une oesophagectomie a été étudiée dans cette série de 102 patients. Les résultats en termes de survie globale et sans maladie étaient conformes à ceux de la littérature. La compliance à ce traitement était bonne, avec une tolérance acceptable. Les taux de mortalité et de complications post-opératoires étaient analogues à ceux des autres équipes.

La stérilisation de la pièce opératoire dans 17% des cas semble améliorer le contrôle local et la survie sans maladie, sans pourtant atteindre le seuil de significativité.

En revanche, la réponse histologique au traitement, de même que l'absence d'envahissement ganglionnaire sur le curage, ont été identifiés comme des facteurs pronostics majeurs du contrôle local et de la survie.

Le devenir de ces patients atteints d'un carcinome œsophagien, pourrait donc être potentiellement amélioré en cas de meilleure réponse à ce traitement combiné préopératoire.

Les perspectives d'avenir pourraient combiner une optimisation de la radiothérapie et l'utilisation de nouvelles associations de chimiothérapie et thérapies ciblées.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Demeester SR: Epidemiology and biology of esophageal cancer. Gastrointestinal cancer research : GCR 3:S2-5, 2009
2. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al: Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Revue d'epidemiologie et de sante publique 56:159-75, 2008
3. Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, et al: Incidence of gastrointestinal cancers in France. Gastroenterologie clinique et biologique 28:877-81, 2004
4. Wu AH, Wan P, Bernstein L: A multiethnic population-based study of smoking, alcohol and body size and risk of adenocarcinomas of the stomach and esophagus (United States). Cancer causes & control : CCC 12:721-32, 2001
5. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. The New England journal of medicine 340:825-31, 1999
6. Crew KD, Neugut AI: Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. Seminars in oncology 31:450-64, 2004
7. Faivre J, Lepage C, Bouvier AM: [Recent data on the epidemiology of esophageal cancer]. Gastroenterologie clinique et biologique 29:534-9, 2005

8. Bouvier AM, Binquet C, Gagnaire A, et al: Management and prognosis of esophageal cancers: has progress been made? *European journal of cancer* 42:228-33, 2006
9. Enzinger PC, Mayer RJ: Esophageal cancer. *The New England journal of medicine* 349:2241-52, 2003
10. de Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, et al: Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *The lancet oncology*, 2011
11. Siewert JR, Ott K: Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Seminars in radiation oncology* 17:38-44, 2007
12. Sobin LH, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumours: New York: Wiley-Liss; 2002
13. Calais G, Asquier E, Louisot P: [Gross tumor volume and clinical target volume: esophageal tumors]. *Cancer Radiother* 5:515-22, 2001
14. Stein HJ, Feith M, Siewert JR: Cancer of the esophagogastric junction. *Surgical oncology* 9:35-41, 2000
15. Casson AG, Rusch VW, Ginsberg RJ, et al: Lymph node mapping of esophageal cancer. *The Annals of thoracic surgery* 58:1569-70, 1994
16. Crehange G, Maingon P, Bosset JF: [Radiochemotherapy for oesophageal cancer: a locoregional failure history]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 12:640-8, 2008
17. Mariette C, Piessen G, Triboulet JP: Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *The lancet oncology* 8:545-53, 2007
18. Mariette C: Current standards and options in the treatment of squamous cell oesophageal carcinoma. *European journal of cancer* 45 Suppl 1:452-4, 2009
19. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al: Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *International journal of radiation oncology, biology, physics* 41:579-83, 1998
20. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, et al: Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine* 2:35, 2004
21. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *The New England journal of medicine* 345:725-30, 2001
22. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *The New England journal of medicine* 339:1979-84, 1998
23. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al: Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25:3719-25, 2007
24. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working G. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet* 359:1727-1733, 2002
25. Gebiski V, Burmeister B, Smithers BM, et al: Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *The lancet oncology* 8:226-34, 2007
26. Thirion PG, Michiels S, Le Maitre A, et al. Individual patient data-based assessing preoperative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25: 4512, 2007
27. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *The New England journal of medicine* 326:1593-8, 1992

28. Wong R, Malthaner R: Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane database of systematic reviews:CD002092, 2006
29. Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25:1160-8, 2007
30. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al: Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 53:925-30, 2004
31. Urschel JD, Vasan H: A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *American journal of surgery* 185:538-43, 2003
32. Crehange G, Bonnetain F, Peignaux K, et al: Preoperative radiochemotherapy for resectable localised oesophageal cancer: a controversial strategy. *Critical reviews in oncology/hematology* 75:235-42, 2010
33. Sobin LH, Fleming ID: TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 80:1803-4, 1997
34. Sobin LH, Compton CC: TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 116:5336-9, 2010
35. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 50: prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. 1993.
36. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Supplement to ICRU report 50. Bethesda, MD: ICRU. 1999.
37. Meier I, Merkel S, Papadopoulos T, et al: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the pattern of metastatic lymph node dissemination as a rationale for elective lymphatic target volume definition. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 70:1408-17, 2008
38. Zhong X, Yu J, Zhang B, et al: Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to estimate the length of gross tumor in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 73:136-41, 2009
39. Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, et al: Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 63:340-5, 2005
40. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007- SFRO. *Cancer radiotherapy* 12:3-4, 2008
41. Mamouni A, Leroy Y, Van de Velde JC, et al: Introduction to correlation microwave thermography. *The Journal of microwave power* 18:285-93, 1983
42. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al: CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in radiation oncology* 13:176-81, 2003
43. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al: Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World journal of surgery* 16:1104-9; discussion 1110, 1992



44. Apinop C, Puttisak P, Preecha N: A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepato-gastroenterology* 41:391-3, 1994
45. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al: A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 73:1779-84, 1994
46. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al: Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *The New England journal of medicine* 337:161-7, 1997
47. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al: Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19:305-13, 2001
48. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *The New England journal of medicine* 335:462-7, 1996
49. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al: Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *The lancet oncology* 6:659-68, 2005
50. Lee JL, Park SI, Kim SB, et al: A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 15:947-54, 2004
51. Mariette C, Seitz JF, Maillard E, et al: Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 28:4005, 2010
52. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al: Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26:1086-92, 2008
53. Brucher BL, Becker K, Lordick F, et al: The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer* 106:2119-27, 2006
54. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al: Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Annals of surgery* 242:684-92, 2005
55. Donahue JM, Nichols FC, Li Z, et al: Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *The Annals of thoracic surgery* 87:392-8; discussion 398-9, 2009
56. Geh JJ, Bond SJ, Bentzen SM, et al: Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 78:236-44, 2006
57. Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, et al: American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25:507-12, 2007
58. Vallbohmer D, Holscher AH, DeMeester S, et al: A multicenter study of survival after neoadjuvant radiotherapy/chemotherapy and esophagectomy for ypT0N0M0R0 esophageal cancer. *Annals of surgery* 252:744-9, 2010

59. Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al: Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23:4330-7, 2005
60. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, et al: Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging* 7:422-30, 2005
61. Menzel C, Dobert N, Rieker O, et al: [18F-Deoxyglucose PET for the staging of oesophageal cancer: influence of histopathological subtype and tumour grading]. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 42:90-3, 2003
62. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al: Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18:3202-10, 2000
63. Gillham CM, Lucey JA, Keogan M, et al: (18)FDG uptake during induction chemoradiation for oesophageal cancer fails to predict histomorphological tumour response. *British journal of cancer* 95:1174-9, 2006
64. Konski AA, Cheng JD, Goldberg M, et al: Correlation of molecular response as measured by 18-FDG positron emission tomography with outcome after chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 69:358-63, 2007
65. Swisher SG, Erasmus J, Maish M, et al: 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 101:1776-85, 2004
66. Wieder HA, Brucher BL, Zimmermann F, et al: Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22:900-8, 2004
67. Hennequin C, Quero L, Baruch-Hennequin V, et al: [Do locally advanced esophageal cancer still need surgery?]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 12:831-6, 2008
68. Gillham CM, Reynolds J, Hollywood D: Predicting the response of localised oesophageal cancer to neo-adjuvant chemoradiation. *World journal of surgical oncology* 5:97, 2007
69. Izzo JG, Correa AM, Wu TT, et al: Pretherapy nuclear factor-kappaB status, chemoradiation resistance, and metastatic progression in esophageal carcinoma. *Molecular cancer therapeutics* 5:2844-50, 2006
70. Kuwahara A, Yamamori M, Fujita M, et al: TNFRSF1B A1466G genotype is predictive of clinical efficacy after treatment with a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 29:100, 2010
71. Kulke MH, Odze RD, Mueller JD, et al: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase 2 expression in patients receiving preoperative chemoradiation for esophageal cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 127:1579-86, 2004
72. Geh JJ, Crellin AM, Glynn-Jones R: Preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *The British journal of surgery* 88:338-56, 2001
73. Crehan G, Maingon P, Peignaux K, et al: Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25:4895-901, 2007

74. Adenis A, Mariette C, Mirabel X, et al: Acute respiratory disease syndrome with preoperative chronomodulated chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer. Early termination of a phase I trial. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 34:30-5, 2008
75. Sauter ER, Coia LR, Keller SM: Preoperative high-dose radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Annals of surgical oncology* 1:5-10, 1994
76. Dahn D, Martell J, Vorwerk H, et al: Influence of irradiated lung volumes on perioperative morbidity and mortality in patients after neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 77:44-52, 2010
77. Chen YJ, Liu A, Han C, et al: Helical tomotherapy for radiotherapy in esophageal cancer: a preferred plan with better conformal target coverage and more homogeneous dose distribution. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists* 32:166-71, 2007
78. Dahlberg PS, Jacobson BA, Dahal G, et al: ERBB2 amplifications in esophageal adenocarcinoma. *The Annals of thoracic surgery* 78:1790-800, 2004
79. Safran H, Dipetrillo T, Akerman P, et al: Phase I/II study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for locally advanced, HER2 overexpressing, esophageal adenocarcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 67:405-9, 2007
80. Wang KL, Wu TT, Choi IS, et al: Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome. *Cancer* 109:658-67, 2007
81. Lledo G, Michel P, Dahan L, et al. Chemoradiation with FOLFOX plus cetuximab in locally advanced cardia and esophageal cancer: final results of a GERCOR phase II trial (ERaFOX). *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium* 2011.

## **ANNEXES**

### **1- Classifications :**

#### **A- pTNM de l'UICC (révisée en 1997) des cancers de l'oesophage**

##### **Tumeur primitive (T)**

- pTx : le degré d'invasion ne peut être précisé ;
- pTis : carcinome in situ
- pT0 : aucune tumeur n'est retrouvée à l'examen histopathologique
- pT1 : tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse
- pT2 : tumeur envahissant la musculature, sans la dépasser
- pT3 : tumeur envahissant l'adventice
- pT4 : tumeur envahissant les structures adjacentes

##### **Ganglions lymphatiques régionaux (N)**

- pNx : informations insuffisantes
- pN0 : pas d'invasion des ganglions régionaux
- pN1: invasion des ganglions lymphatiques régionaux:
  - oesophage thoracique : ganglions médiastinaux et périgastriques à l'exclusion des ganglions coeliaques;

- oesophage cervical: les ganglions cervicaux, incluant les ganglions sus-claviculaires.

### **Métastases à distance (M)**

**pMx : informations** insuffisantes

pM0 : pas de métastases à distance

pM1 : présence de métastases à distance (*y compris adénopathies cervicales et coeliaques pour un cancer de l'oesophage thoracique*)

### **Définition des stades**

0: Tis N0 M0

I : T1 N0 M0

IIa : T2 N0 M0 ; T3 N0 M0

IIb : T1 T2 N1 M0

III : T3 N1 M0 ; T4 tous N1 M0

IV : tous T, tous N, M1

## **B- Scanographique (ctTNM) des cancers de l'oesophage thoracique**

### **Tumeur primitive (T)**

ctT1 non visibilité ou masse <10 mm de diamètre

ctT2 masse de 10 à 30 mm de diamètre

ctT3masse >30 mm de diamètre sans signe d'invasion aux structures médiastinales

ctT4idem + signe d'extension aux structures médiastinales

### **Ganglions (N)**(à partir de 10 mm)

ctN0 pas d'adénopathie décelable

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

### **Métastases à distance (M)**

ctM0 pas de métastase à distance

ctM1 présence de métastases à distance (*y compris adénopathies coeliaques et cervicales*).

## **C- Classification échoendoscopique (us T N M) des cancers de l'oesophage**

usT1 : tumeur envahissant la muqueuse et la sous muqueuse

usT2 : tumeur envahissant la musculature sans la dépasser

usT3 : tumeur envahissant l'adventice (ou la séreuse)

usT4 : tumeur envahissant les structures adjacentes

usN0 : pas d'invasion ganglionnaire

usN1 : ganglions envahis péri-tumoraux : ronds, de même échogénicité que la tumeur

usN2 : ganglions envahis à distance de la tumeur (5 cm au-dessus ou au –dessous du pôle supérieur ou inférieur de la tumeur).

## **D- CancerControlOesophagus 7théditionTNM definitions: AJCC = UICC**

### **Tumeur primitive (T)**

TisCarcinoma in situ /High-grade dysplasia

T1 lamina propria or submucosa

T1a lamina propria or muscularismucosae

T1b submucosa

T2 muscularispropria

T3 adventitia

T4 adjacent structures  
T4a pleura, pericardium, diaphragm, or adjacent peritoneum  
T4b other adjacent structures, e.g. aorta, vertebral body, trachea

**Ganglions lymphatiques régionaux (N)**

N0 No regional lymph node metastasis  
N1 1 to 2 regional lymph nodes  
N2 3 to 6  
N3 >6  
[N1 was site dependent]

**Métastases à distance (M)**

M -Distant Metastasis  
M1 Distant metastasis  
[M1a,b were site dependent]

**E- CancerControlOesophagus 7theditionAnatomical Stage Groups (adeno&squamous)  
[UICC]**

IA:T1N0M0  
IB:T2N0M0  
IIA:T3N0M0  
IIB:T1, T2N1M0  
IIIA:T4aN0M0, T3N1M0, T1/ T2N2M0  
IIIB:T3N2M0  
IIIC: T4aN1, N2M0, T4bAny NM0, Any TN3M0  
IV:AnyT, Any N, M1

**2- Les aires ganglionnaires de drainage de l'oesophage:**

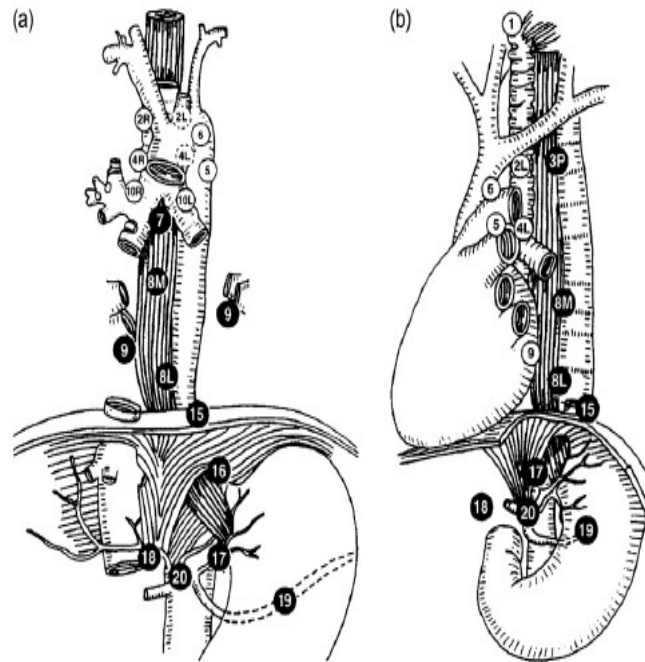


Fig. 1. Classification ganglionnaire du RTOG : vues antérieure (a) et antérolatérale gauche (b). 1 : sus-claviculaire ; 2R/2L : ganglions paratrachéaux droits/gauches ; 3P : ganglions médiastinaux postérieurs ; 4R/4L : ganglions paratrachéaux inférieurs droits/gauches ; 5 : ganglions aortopulmonaires ; 6 : ganglions médiastinaux antérieurs ; 7 : ganglions sous-carinaux ; 8M/8L : ganglions paroesophagiens moyens/inférieurs ; 9 : ganglions du ligament pulmonaire ; 10R/10L : ganglions paratrachéaux droits/gauches ; 15 : ganglions diaphragmatiques ; 16 : ganglions paracardiaux ; 17 : ganglions gastriques gauches ; 18 : ganglions hépatiques communs ; 19 : ganglions spléniques ; 20 : ganglions cœliaques.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de  
l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.**

**Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon  
travail.**

**Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne  
servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.**

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

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

Académie d'Orléans – Tours  
Université François Rabelais

**LOUBIERE née RUFFIER Amandine**

**67 pages – 18 tableaux – 24 figures**

**Faculté de Médecine de TOURS**

**Thèse n°**



**Résumé :**

**Objectifs :** Rechercher si le facteur « stérilisation de la pièce opératoire » chez les 102 patients traités au Centre Hospitalier Universitaire de Tours entre 1990 et 2010, par une radiochimiothérapie concomitante préopératoire, pour un cancer de l'œsophage ou du cardia, pouvait être corrélé à une amélioration du taux de contrôle local, avec des taux de résections R0 et de morbi-mortalité postopératoire acceptables. Analyser l'impact de la régression tumorale et /ou ganglionnaire (« downstaging ») sur le contrôle locorégional et la survie sans maladie, et rechercher l'existence de facteurs prédictifs de cette stérilisation. **Matériel et méthodes :** Nous avons réalisé un traitement préopératoire basé sur l'association d'une irradiation externe de 40 à 44 Gy et de deux cures de chimiothérapie de type 5 FU et cisplatine. Les courbes de survie globale, survie sans récurrence locale, sans maladie ou sans métastase ont été générées, puis analysées en fonction de la réponse histologique au traitement. **Résultats :** avec un recul moyen de 38 mois, 70 patients sont décédés, dont 47 de leur cancer. Trente patients sont toujours vivants à la date de point, dont 26 sans maladie. Les taux de mortalité et de morbidité postopératoire étaient respectivement de 4% et 40%. Le taux de survie globale à 2 et 5 ans était respectivement de 53% et 27%. La médiane de survie était estimée à 27 mois. Que ce soit sur le taux de survie globale ( $p=0,33$ ), sans récurrence locorégionale ( $p=0,14$ ), ou sans maladie ( $p=0,14$ ), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe « stérilisé », « quasi-stérilisé » et « autres ». Il existait en revanche un intérêt significatif à la réalisation d'un traitement combiné chez les patients répondeurs ( $p<0,0001$ ). La réponse ganglionnaire seule, était significativement associée à de meilleures survies ( $p<0,0001$ ), avec un pronostic rejoignant celui des patients initialement N0. Aucun facteur prédictif de stérilisation de la pièce opératoire n'a été identifié. **Conclusion :** L'utilisation concomitante de cisplatine®, de 5FU® et d'une irradiation de 40 à 44Gy chez ces patients traités pour un cancer œsophagien localement évolué permet d'obtenir des résultats en termes de survie, de tolérance et de morbi-mortalité comparables à ceux de la littérature. La stérilisation de la pièce opératoire semble améliorer le contrôle local et la survie sans maladie. Le « downstaging » (réponse histologique) tumoral et ganglionnaire est un facteur pronostic majeur.

**Mots clés :** Cancer de l'œsophage, cancer du cardia, radiochimiothérapie préopératoire, stérilisation, régression tumorale, régression ganglionnaire

**Purpose and objectives:** To search if the pathological complete response (pCR) of the 102 patients treated at the University Hospital Center of Tours between 1990 and 2010 with concomitant radiochemotherapy for an esophageal cancer is correlated to an increase of local control, with correct R0 resection and acceptable mortality rate. To analyze the Impact of histological tumor or nodal downstaging on the loco regional control and the disease free survival. Search if there are some predictive factors of pCR. **Materials and methods:** The combined preoperative treatment was based on an association of two cycles of 5FU® and cisplatin® with concomitant radiotherapy at the dose of 40 to 44 Gy. The survival curves of both recurrence free survival and disease free survival were calculated and then analyzed according to the histological response. **Results:** With a mean follow-up of 38 months, 70 patients were dead, 47 of their cancer. Thirty patients were still alive and 26 without recurrence. The postoperative mortality and morbidity rates were respectively of 53% and 27%. The median of survival was estimated to 27 months. Overall survival ( $p=0,33$ ), disease free survival ( $p=0,14$ ), were analysed with no statistical difference between our 3 groups (pCR, near pCR and other). However, there was an interest in doing the combined treatment for the responders ( $p<0,0001$ ). The response on the nodal status was sufficient to observe an increase of survival with the same prognosis than the N0 ( $p<0,0001$ ). No predictive factor of the pCR was identified. **Conclusion:** The association of 5FU®, Cisplatin®, and external beam radiotherapy at the dose of 40 to 44 Gy for the patients with a locally advanced esophageal cancer allow us to obtain the same results on survival, tolerance, morbidity and mortality rates than in the literature. The pCR seems to increase the local control and the disease free survival. Tumor or nodal downstaging is a major prognostic factor.

**Keywords:** esophageal cancer, cancer of the cardia, preoperative radiochemotherapy, pathologic complete response, tumor downstaging, nodal downstaging.

**Date et lieu de soutenance :** Tours le 29 avril 2011.