



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

136478

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2000

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 24

THESE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

RUCK Stéphane

le 28 février 2000



**RADIOCHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE EN « SPLIT-COURSE »
EXCLUSIVE OU PREOPERATOIRE POUR LES CANCERS DE L'ŒSOPHAGE.**

ETUDE RETROSPECTIVE DE 148 PATIENTS ET EVALUATION DES FACTEURS
PRONOSTIQUES DE REPOSE ET DE SURVIE.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur T. CONROY
Monsieur le Professeur P. BEY
Monsieur le Professeur L. BRESLER
Monsieur le Docteur D. PEIFFERT

Président
Juge
Juge
Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 162379 6

- Revue littér.

- Tum. œsophage - Chimiothér.

- Tum. œsophage - Radiothér.

Taux survie.

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2000

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

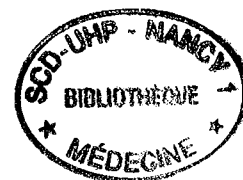
THESE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

RUCK Stéphane

le 28 février 2000



**RADIOCHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE EN « SPLIT-COURSE »
EXCLUSIVE OU PREOPERATOIRE POUR LES CANCERS DE L'ŒSOPHAGE.**

ETUDE RETROSPECTIVE DE 148 PATIENTS ET EVALUATION DES FACTEURS
PRONOSTIQUES DE REponse ET DE SURVIE.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur T. CONROY
Monsieur le Professeur P. BEY
Monsieur le Professeur L. BRESLER
Monsieur le Docteur D. PEIFFERT

Président
Juge
Juge
Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseeurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES**1ère sous-section : (Anatomie)**

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, Cytogénétique)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**1ère sous-section : (Biophysique et traitement de l'image)**

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET

Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Gilbert ALIN

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC - Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Au Président du jury

A Monsieur T. CONROY,

Professeur de cancérologie clinique,

Qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail,
et par sa disponibilité et sa grande expérience,
m'a guidé tout au long de son élaboration.
En témoignage de reconnaissance et de
profond respect.

Aux membres du jury

A Monsieur P. BEY,

Professeur de radiothérapie,

qui m'a fait l'honneur de participer au jury,
en témoignage de reconnaissance et de profond
respect.

A Monsieur L. BRESLER,

Professeur de chirurgie générale,

Qui a accepté avec gentillesse de juger ce travail,
veuillez trouver ici le témoignage de ma
gratitude.

A Monsieur D. PEIFFERT,

Médecin radiothérapeute,

qui a eu la bonté de bien vouloir prendre place au
sein de mon jury. En remerciement de sa
présence, avec tout mon dévouement.

A Monsieur Emmanuel DESANDES,

En remerciement de sa gentillesse, sa grande disponibilité et son aide plus que précieuse pour la réalisation de l'étude statistique.

En témoignage de ma profonde gratitude et de toute mon amitié.

Aux Docteurs Elisabeth LUPORSI et Frédéric MAGNIN,

En remerciement de leur aide dans la rédaction de ce manuscrit.

A mon épouse,
pour sa patience et son aide,
avec tout mon amour.

A mes parents,
en remerciement de leur soutien durant ces longues années d'études.

A mes frères,
A mes amis.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	19
GENERALITES	21
I) Epidémiologie	22
II) Histologie	23
III) Histoire naturelle	23
IV) Classification TNM	24
V) Facteurs de risques	25
VI) Survie	27
MODALITES THERAPEUTIQUES	29
I) <u>Chirurgie</u>	30
A) Principes	30
B) Techniques	31
C) Mortalité post-opératoire et morbidité	32
D) Résultats	33
E) Conclusion	34
II) <u>Radiothérapie</u>	35
A) Principes généraux	35
1) Etape physique	35
2) Etape chimique	35
3) Etape cellulaire	35
4) Paramètres de la radiothérapie	36
B) Principes généraux de la radiothérapie œsophagienne	36
1) Objectifs	36
2) Technique	37
3) Modulations	38
a) Bases radiologiques	38
b) Types de modulations	38

	14
C) Particularités de la radiothérapie œsophagienne	39
D) Radiothérapie exclusive	40
1) A visée curative	41
2) A visée palliative	42
E) Radiothérapie préopératoire	42
1) Principes	42
2) Essais non randomisés	43
3) Essais randomisés	44
4) Place de la radiothérapie préopératoire	46
F) Radiothérapie post-opératoire	46
1) Principes	46
2) Essais non randomisés	47
3) Essais randomisés	47
4) Place de la radiothérapie post-opératoire	48
G) La curiethérapie	49
1) Principes	49
2) Techniques	49
3) Essais	50
4) Indications	50
a) Palliatives	50
b) Curatives	51
5) Perspectives	51
H) Conclusion	52
III) <u>Chimiothérapie</u>	53
A) Généralités	53
B) Monochimiothérapie	53
1) Généralités	53
2) Essais publiés	54
a) Tableau	54
b) Commentaires	55
c) Conclusion	57

	15
C) Polychimiothérapie exclusive	57
1) Généralités	57
a) Principes	57
b) Historique	57
c) Résultats	58
2) Essais publiés	58
a) Tableau	58
b) Commentaires	59
c) Conclusion	60
3) Cas particulier de l'association CDDP- 5 FU	61
a) Utilisation en traitement exclusif	61
b) Commentaires	62
c) Comparaison CDDP seul versus CDDP- 5 FU	62
d) Conclusion	63
D) Chimiothérapie préopératoire	63
1) Généralités	63
2) Essais non randomisés	64
3) Essais randomisés versus chirurgie seule	65
4) Essais randomisés versus radiothérapie seule	67
5) Conclusion	68
E) Chimiothérapie post-opératoire	68
1) Essais publiés	68
2) Résultats	69
F) Chimiothérapie palliative	70
G) Conclusion	70
IV) <u>Radiochimiothérapie (RC)</u>	71
A) Historique	71
B) Justifications de la RC	71
C) Bases des combinaisons de RC	72
1) Introduction	72
2) Bases biologiques générales	72
3) Bases biologiques moléculaires	73
4) Radiosensibilisants	74

	16
D) Modalités d'application des combinaisons de RC	75
1) Introduction	75
2) RC séquentielle	75
3) RC alternée	75
4) RC concomitante	75
E) Effets secondaires tardifs de la RC	76
F) RC exclusive	76
1) Généralités	76
2) Essais non randomisés	77
a) Tableau	77
b) Observations	78
c) Cas particulier de la RC séquentielle	79
3) Essais randomisés versus radiothérapie seule	79
a) Tableau	79
b) Commentaires	80
4) Autres essais randomisés	82
5) Conclusion	83
G) Radiochimiothérapie préopératoire	84
1) Introduction	84
2) Essais non randomisés	85
a) Tableau	85
b) Commentaires	87
3) Essais randomisés versus chirurgie seule	89
a) Tableau	89
b) Commentaires	89
c) RC séquentielle versus chirurgie seule	91
4) Essais randomisés versus radiothérapie préopératoire	91
5) Conclusion	92
H) Conclusion	93
SERIE PERSONNELLE	94
I) <u>Patients et méthodes</u>	95
A) Critères de sélection des dossiers	95

	17
B) Bilan pré-thérapeutique	96
C) Méthodes thérapeutiques	96
D) Evaluation des traitements	97
E) Méthodes statistiques	98
II) <u>Résultats</u>	98
A) Patients « inopérables »	99
1) Caractéristiques de la population	99
a) Données générales	99
b) Caractéristiques de la lésion tumorale	100
c) Caractéristiques des adénopathies médiastinales	102
2) Résultats	103
a) Faisabilité du traitement	103
b) Toxicité aiguë du traitement	103
c) Réponse au traitement	104
d) Survie et mode de rechute	105
B) Patients « opérables »	115
1) Caractéristiques de la population	115
a) Données générales	115
b) Caractéristiques de la lésion tumorale	117
c) Caractéristiques des adénopathies médiastinales	118
d) Bilan respiratoire	118
2) Résultats	119
a) Faisabilité du traitement	119
b) Toxicité aiguë	119
c) Bilan préopératoire et chirurgie	120
d) Résultats chez les patients opérés à visée curative	121
e) Survie et mode de rechute	122
C) Analyse statistique	134
1) Généralités	134
2) Analyse des patients « inopérables »	134
a) Facteurs prédictifs de réponse	134
b) Facteurs pronostiques de survie	137

	18
3) Analyse des patients « opérables »	139
a) Facteurs prédictifs de réponse	139
b) Facteurs pronostiques de survie	140
4) Analyse sur l'ensemble des patients	142
a) Facteurs prédictifs de réponse	142
b) Facteurs pronostiques de survie	143
DISCUSSION	151
I) <u>Radiochimiothérapie exclusive</u>	152
A) Données générales	152
B) Facteurs pronostiques	154
II) <u>Radiochimiothérapie préopératoire</u>	157
A) Données générales	157
B) Facteurs pronostiques	158
III) <u>Perspectives d'avenir</u>	159
CONCLUSION	162
BIBLIOGRAPHIE	164
ANNEXES	191

INTRODUCTION

Le pronostic du cancer de l'œsophage reste excessivement péjoratif avec une survie globale de 5 % à 5 ans. La médiocrité de ces résultats reflète l'histoire naturelle de cette pathologie qui a un potentiel de dissémination très précoce. Afin de remédier à cette situation, de nombreuses approches thérapeutiques ont été testées.

Par une revue de la littérature, nous verrons l'évolution des résultats obtenus par les différentes modalités thérapeutiques. Initialement, la chirurgie et la radiothérapie exclusives étaient en première ligne, avant le développement dans les années 70 de la chimiothérapie et l'avènement actuel des combinaisons de radiochimiothérapie.

Nous analyserons de manière rétrospective une série de 148 patients présentant un cancer de l'œsophage traités entre 1990 et 1998 par une association de radiothérapie et chimiothérapie. Parmi ces patients, 85 sont initialement définitivement inopérables et 63 sont traités à visée chirurgicale après le traitement combiné. Nous étudierons chez ces patients les facteurs pronostiques de réponse et de survie ainsi que l'intérêt du volume tumoral. Nous comparerons ces résultats à ceux de la littérature internationale.

GENERALITES

I) EPIDEMIOLOGIE

En France, le cancer de l'œsophage représente environ 5200 nouveaux cas par an. Il occupe le 3^{ème} rang (soit 15 %) en fréquence parmi les cancers digestifs (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) [306] et 5 % des cancers dans leur totalité [139].

La France a le taux d'incidence le plus élevé de cancer de l'œsophage en Europe. Ces chiffres ont régulièrement diminué chez l'homme depuis 1975, avec un taux initial de 23/100000 qui s'est abaissé jusqu'à 16/100000 en 1995 [213]. Il existe de grandes disparités entre les différentes régions, la plus forte incidence étant atteinte dans le Nord-Ouest et plus précisément dans le Calvados (50/100000) [68]. Le taux de mortalité en France est le plus élevé d'Europe : 13,6 /100000 en 1980 avec un pic à 40/100000 en Basse-Normandie. Les taux pour le sexe féminin, bien qu'en légère augmentation [187], restent très inférieurs à ceux du sexe masculin : 1,6/100000 en 1995 dans la population féminine française. Le sex-ratio est de 1 femme pour 10 hommes [306], mais en Bretagne ce taux atteint un rapport de 1 à 20. La diminution de 20 % des cas observée en France entre 1975 et 1995 s'est faite principalement au niveau de la population masculine [68]. Le cancer de l'œsophage atteint surtout les hommes, souvent âgés, généralement éthylo-tabagiques et exposés à d'autres cancers au niveau des voies aéro-digestives supérieures [306].

Dans le monde, le cancer de l'œsophage représente 4 % des cancers [67], ce qui le place au 6^{ème} rang mondial [257] et au 4^{ème} type de cancer digestif [255]. Il est responsable d'environ 300000 décès par an. Son incidence varie beaucoup d'une région du globe à l'autre. Les données de l'OMS [280] montrent une incidence supérieure en Chine, à Singapour, en Afrique du Sud (Transkei) et en Iran. En Chine, on rapporte des taux d'incidence de 430/100000 hommes dans le Nord, alors que le taux moyen chinois est de 32/100000 et qu'il n'est que de 1,4/100000 en Chine du Sud.

Le cancer de l'œsophage est beaucoup moins commun aux Etats-Unis. Il y représente 1,5 % de tous les cancers et 7 % des cancers digestifs [86]. Son incidence globale était de 3,9/100000 en 1987 [280], soit près de 12500 nouveaux cas par an aux Etats-Unis [86, 146, 255, 293, 299]. La majorité de ces patients va mourir de son cancer [146].

La présentation de cette pathologie montre quelques modifications récentes : l'incidence aux Etats-Unis est plus forte dans la population masculine noire et il y a surtout une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes, deuxième type histologique en fréquence, principalement au niveau de la population masculine de race blanche. Les données les plus récentes ont montré plus qu'un doublement de cette incidence [80] : auparavant l'adénocarcinome représentait de 0,2 à 15 % des tumeurs œsophagiennes [93]. En 1987, ce chiffre était de 37 %. Actuellement aux Etats-Unis, c'est le type histologique dominant [67].

II) HISTOLOGIE

La majorité des cancers de l'œsophage est de type épidermoïde (malpighien) avec des proportions variant de 72 à 96 % [306].

L'adénocarcinome est le second type histologique en fréquence. L'épidémiologie est particulière, avec une atteinte siégeant surtout au niveau du tiers inférieur de l'œsophage et en relation éventuelle avec l'endobrachyoesophage [337]. L'état physiologique peut donc être différent du terrain alcool-tabagique habituel en France.

III) HISTOIRE NATURELLE [263]

Le mode de propagation du cancer de l'œsophage en fait toute sa gravité. L'extension locale se fait en hauteur, favorisée par la laxité de la sous-muqueuse et la richesse du réseau sanguin et lymphatique. Il existe souvent des nodules de perméation à distance de la lésion primitive. La propagation en profondeur se fait à travers la musculature et la graisse médiastinale puis aux organes de voisinage (trachée, plèvre, aorte, péricarde), aucune séreuse ne faisant obstacle à l'envahissement [128].

L'atteinte lymphatique est souvent précoce, existante dans 65 % des cas. Elle se fait latéralement (ganglion latéro-œsophagien, intertrachéo-bronchique, récurrentiel gauche), vers le bas (ganglions coeliaques et coronaires stomachiques) et le haut (ganglions cervicaux et sus-claviculaires). Classiquement, on estime que l'atteinte lymphatique cervicale est présente dans 30 % des cas de tumeurs localisées au niveau du tiers supérieur de l'œsophage, contre 10 % pour les lésions des tiers moyen et inférieur.

L'extension générale se fait par voie veineuse et les métastases au niveau du foie, des poumons, des os, du cerveau et de la peau sont plus tardives. Elles surviennent dans 25 % des cas environ. Dans le cas particulier de l'adénocarcinome, la dissémination est sous-muqueuse le long de l'œsophage. L'atteinte ganglionnaire est plus fréquente et il y a souvent une importante masse tumorale. Ces lésions se développent en effet au niveau d'un organe creux, d'où l'apparition tardive des symptômes cliniques.

Beaucoup ont suggéré que la maladie était systémique dès le diagnostic, d'où l'échec de la chirurgie ou de la radiothérapie exclusive. Dans le registre des tumeurs du Finistère, plus de 70 % des patients ont un stade avancé et 13 % sont métastatiques [51, 67].

Le décès peut survenir par dénutrition, insuffisance respiratoire ou hémorragie massive. Mais le plus souvent, c'est par récurrence loco-régionale isolée (45 % des cas avec des variations de 20 à 85 % selon les séries) dans les 2 premières années suivant le traitement ou associé à des métastases à distance (25 % des cas). Les métastases isolées sont tardives et observées dans 25 % des cas. Dans les 5 % restant, cela est le plus souvent dû à un cancer des voies aéro-digestives supérieures, à une cirrhose ou encore à une pathologie cardio-vasculaire [43]. Le cancer de l'œsophage et celui des voies aéro-digestives supérieures sont en effet souvent associés : selon certains, 10 % des cas sont métachrones alors que 8 à 18 % sont synchrones.

Il est généralement admis que la guérison n'est possible que dans le cas de détection précoce : le meilleur taux de guérison a en effet été rapporté dans la province du Huan en Chine, où les cas étaient le plus souvent diagnostiqués au stade asymptomatique lors de dépistages systématiques de la population à risque. Mais dans nos régions, l'incidence est trop faible pour bénéficier de tels usages et il existe surtout un problème de compliance au dépistage dans la population concernée.

IV) CLASSIFICATION TNM [301]

La classification actuelle date de 1998. Elle est anatomo-pathologique, fondée sur l'infiltration en profondeur (et non la taille) et l'envahissement ganglionnaire (Annexe 3). Elle a remplacé l'ancienne classification TNM de l'UICC de 1978 (Annexe 2) qui était

préthérapeutique [306]. Le bilan initial doit donc permettre de préciser au mieux l'extension tumorale : cela est en effet important pour la prise des décisions thérapeutiques et les possibilités de comparaison entre les séries rapportées. L'ancienne classification reste souvent utilisée alors que les décisions actuelles sont prises selon la nouvelle classification. Or, celles-ci sont très différentes, surtout en ce qui concerne la notion du T.

Pour les adénopathies, la nouvelle classification a nettement modifié les données. Les ganglions lymphatiques dits régionaux (N) sont pour l'œsophage cervical, les ganglions cervicaux comprenant les ganglions sus-claviculaires et, pour l'œsophage intra-thoracique, les ganglions médiastinaux et péri-gastriques, à l'exclusion des ganglions coeliaques.

Pour l'évaluation des métastases à distance, on considère les adénopathies coeliaques comme métastatiques pour les lésions du tiers inférieur, et les ganglions cervicaux pour les cancers du tiers supérieur.

V) FACTEURS DE RISQUE

Les variations de l'incidence du cancer de l'œsophage sont les plus importantes de tous les cancers. Ceci fait tout l'intérêt d'établir une revue exhaustive des facteurs impliqués dans la carcinogénèse œsophagienne.

1) Facteurs exogènes [33]

Alcoolisme et tabagisme

En France, 90 % des cas sont imputables à ces 2 toxiques. Ils agissent de façon synergique en potentialisant leurs effets nocifs respectifs (Tuyns-1977) [43]. Leur implication, suggérée dès 1932 par Craver [71] se ferait selon des mécanismes encore hypothétiques : irritation chronique, déficit en antioxydants... En ce qui concerne plus précisément le tabac, le risque serait lié à l'action des nitrosamines. Des variations locales des habitudes de tabagisme expliquent les fortes incidences observées au Transkei et en Iran.

Alimentation

Le rôle protecteur d'une alimentation riche en légumes et en fruits frais a été suggéré par de nombreuses études cas-témoins. Ceci semble surtout vrai en Chine et pour les adénocarcinomes aux USA. Ce rôle pourrait être lié à l'action anti-oxydante de la vitamine C. Les données concernant le rôle des céréales sont controversées. Le rôle des fibres de silice contenues dans la farine de millet en Chine est connu. Les carences nutritionnelles en protéines animales, vitamines A et C, en riboflavine, en zinc et en sélénium sont aussi suspectées, de même que certaines mycotoxines.

Irritation thermique

Elle est due à l'ingestion de boissons brûlantes comme le thé par exemple dans certaines régions du pourtour de la mer Caspienne.

Radiations ionisantes

Leur rôle est suggéré par un risque plus élevé chez les survivants de l'explosion atomique d'Hiroshima et en cas d'antécédents d'irradiation médiastinale (maladie de Hodgkin).

Agents infectieux

Certains types de papillomavirus ont été incriminés.

Facteurs socio-économiques

Le cancer de l'œsophage est, dans toutes les régions du monde, plus fréquent parmi les classes défavorisées ou de niveau d'éducation inférieure. Le risque est 12 fois plus élevé chez les ouvriers non qualifiés que chez les artisans et cadres dans certaines études.

2) Facteurs endogènes [263]

Ils sont responsables de 10 % des cas environ

Lésions cicatricielles après brûlures caustiques

Le cancer peut se développer près de 40 ans après l'incident, surtout en cas de sténose serrée nécessitant des dilatations multiples. Ces lésions sont responsables de 1 à 4 % des cancers de l'œsophage [164, 169].

Endobrachyoesophage (ou ulcère de Barrett)

L'endobrachyoesophage est un mode inhabituel de réparation de l'oesophagite peptique. Il représente un risque variable de dégénérescence en adénocarcinome, de l'ordre de 15 à 40 %.

Achalasie ou méga-œsophage idiopathique [40]

Le diagnostic est souvent fait chez un patient porteur d'une achalasie depuis près de 20 ans. Le risque est de 20 % supérieur à la population normale. Le mécanisme en serait l'œsophagite chronique due à la stase.

Syndrome de Plummer-Vinson (ou de Kelly-Paterson ou dysphagie sidéropénique) [263]

Il associe une anémie ferriprive, une glossite, une oesophagite et touche le plus souvent la femme au niveau du tiers supérieur de l'œsophage. Le risque de dégénérescence est de l'ordre de 10 %.

Tylose palmo-plantaire

Cette pathologie héréditaire (transmission autosomique dominante) associe une hyperkératose des zones palmo-plantaires et une papillomatose de l'œsophage.

Diverticule œsophagien

Une série de 1249 patients retrouve 0,4 % de cas développés sur un diverticule [263].

VI) SURVIE

Le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, est de l'ordre de 5 % [17, 75, 83, 84, 86]. Le pronostic du cancer de l'œsophage est donc catastrophique et il est en grande partie lié

au diagnostic tardif (stade de la dysphagie) et au terrain [306]. Les meilleures séries affichent des taux de 20 % à 5 ans.

La mortalité est estimée à 94 % en 1995 aux Etats-Unis [68]. La mortalité globale ajustée à l'âge est de 3,4/100000, quasiment superposable à l'incidence, montrant le très fort taux de mortalité de cette tumeur [263].

La survie globale est en moyenne de 9 mois [67]. Pour les patients pouvant bénéficier d'une résection curative, la survie médiane est de 22,5 mois [67].

Les stades sont bien corrélés avec la survie : elle diminue avec l'extension tumorale en profondeur et l'atteinte ganglionnaire. A 5 ans, la survie des patients opérés est respectivement pour les stades I, II, III et IV de 70, 30, 10 et 0 %. En cas d'envahissement ganglionnaire médiastinal, le taux de survie à 5 ans passe de 30 à 11 %. De même, en cas d'évolution métastatique, les chiffres chutent de 21 à 0 % de survie à 5 ans. Pour les patients non opérés (plus de 70 % des patients), on escompte de 5 à 18 % de survie à 5 ans.

MODALITES THERAPEUTIQUES

I) CHIRURGIE

A) Principes

La première intervention chirurgicale réussie pour le traitement d'un cancer de l'œsophage fut réalisée par Torek en 1913 [159]. La chirurgie reste le standard pour le traitement à visée curative des tumeurs non métastatiques et il est généralement admis qu'elle est le moyen incontournable pour obtenir la guérison [39]. Malgré une chirurgie agressive d'exérèse, les taux de survie restent mauvais [239] et le pronostic des cancers de l'œsophage reste catastrophique avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 5 % [17, 75, 83, 84, 86] à 20 % dans les meilleures séries chirurgicales [119, 260]. Ces résultats décevants sont principalement liés aux limites de la chirurgie [110] :

Le diagnostic tardif [265] : le délai entre l'apparition de la dysphagie et le diagnostic est souvent de 4 à 6 mois. Ce retard fait chuter le taux de résécabilité des tumeurs et un diagnostic précoce est un facteur pronostique important [296].

Le terrain : il est incompatible avec une exérèse à visée curative dans 25 à 40 % des cas selon les séries [110].

L'extension de la maladie : l'extrême lymphophilie et la quasi impossibilité de réaliser un curage complet, en particulier dans le médiastin supérieur.

Au total, au moment du diagnostic, près de 70 % des patients sont jugés inopérables pour des raisons générales ou carcinologiques [306]. Finalement, les exérèses chirurgicales à visée curative ne concernent qu'un patient sur 10 environ [94], avec des taux de 12 à 25 % selon les registres de la population française [306]. Dans d'autres séries, on avance des taux de résécabilité supérieurs, de 30 à 50 %, mais cela pose le problème de la sélection des patients [15].

Le but principal de l'intervention est d'obtenir une résection complète curative [171]. Ceci dépend beaucoup des conditions anatomiques ; contrairement au cancer du côlon, il existe pour l'œsophage des difficultés techniques vu sa localisation et ses contacts étroits avec la trachée, la carène, l'aorte et le péricarde. Si cette résection complète n'est pas obtenue,

l'intervention est considérée palliative [296] et le pronostic reste péjoratif. Les résultats de la chirurgie seule sont donc décevants dès que la tumeur atteint la musculature. Ils sont en revanche très bons pour les formes in situ ou envahissant le chorion (stade I de la nouvelle classification). C'est surtout pour ces formes que l'échoendoscopie a beaucoup de valeur décisionnelle [110].

B) Techniques

La chirurgie oncologique œsophagienne consiste à réaliser une œsophagectomie subtotale transthoracique en un temps associé à un rétablissement de la continuité (une œsophagoplastie) par l'utilisation de l'estomac ou du côlon (en cas d'antécédents de gastrectomie) [43, 306]. On y associe dans le même temps une cellulectomie péri-tumorale et un curage ganglionnaire le plus souvent médiastinal et/ou cœliaque. Ce dernier est facile à l'étage cœliaque et médiastinal inférieur, difficile et dangereux dans le médiastin supérieur [43]. Son étendue détermine l'importance de la morbidité. Pour tenir compte des principes cancérologiques, il faut une approche combinée abdominale et thoracique.

Les deux techniques les plus utilisées sont :

- Intervention de Lewis-Santy (ou Ivor-Lewis)

Indiquée dans les cancers du tiers inférieur de l'œsophage, localisés sous la bifurcation trachéale, elle nécessite un abord abdominal et thoracique et l'anastomose se fait en intra-thoracique [159, 171].

- Intervention d'Akiyama

Par un triple abord (abdominal, thoracique droit et cervical) et une anastomose à l'étage cervical, elle est utilisée pour les cancers du tiers supérieur de l'œsophage. Certains l'utilisent quelle que soit la localisation concernée, au prix de lourdes complications [12].

D'autres techniques sont utiles selon les cas [43, 306] :

- Pharyngo-laryngectomie associée à une œsophagectomie à thorax fermé : lorsque la tumeur est située à moins de 2 cm de la bouche de l'œsophage, au niveau de l'œsophage thoracique.
- Intervention de Sweet : par voie d'abord thoracique gauche pour les cancers du cardia [43].
- Œsophagectomie sans thoracotomie en cas d'insuffisance respiratoire sévère, dite alors transhiatale (par le hiatus diaphragmatique). Ce type d'intervention, le plus souvent considérée comme palliative en Europe, est largement utilisée aux Etats-Unis et au Japon.
- A titre palliatif, les courts-circuits par plastie rétrosternale.

Les contre-indications chirurgicales sont, pour la plupart des auteurs, une infiltration des organes adjacents et principalement de la trachée, la plèvre, l'aorte (contact sur plus d'un tiers de la circonférence), le péricarde, mais aussi une atteinte ganglionnaire coéliqua ou cervicale ou des métastases à distance.

C) Mortalité post-opératoire et morbidité

Le principal problème du traitement chirurgical des cancers de l'œsophage est la mortalité post-opératoire [12]. Elle est en général évaluée à 30 jours en post-opératoire. Les résultats publiés varient entre 1,6 et 40 %. Lewis, dans le rapport initial de sa technique, rapporte un taux de 12 % [252]. Les résultats se sont améliorés pour les équipes spécialisées et leurs taux sont de 5 à 10 % environ [15, 43, 123, 306]. Moertel a repris 4109 patients et retrouve 22 % de mortalité globale. Muller a repris 130 études entre 1980 et 1988 avec un traitement par chirurgie seule. Il retrouve 13 % de mortalité opératoire. Earlam et Cunha-Melo avec un total de 83783 patients décrivent le même résultat.

Les principales complications sont d'ordre infectieuses (suite à une fistule par désunion anastomotique), respiratoires ou hémorragiques [43]. La morbidité post-opératoire est surtout déterminée par les facteurs individuels de risque liés au patient. Siewert [296] montre, sur une série de 249 patients opérés d'un carcinome épidermoïde œsophagien, que les facteurs pronostiques suivants sont impliqués dans les complications post-opératoires : l'index de Karnofsky, l'insuffisance cardio-respiratoire et la cirrhose. Il crée alors trois groupes :

- sans risque : mortalité post-opératoire de 30 jours de 3 à 5 %,
- risque moyen : mortalité post-opératoire à 30 jours de 7 à 15 %,
- risque élevé : mortalité post-opératoire à 30 jours de 20 %.

D) Résultats

Le tableau ci-dessus donne quelques résultats de chirurgie exclusive :

Etudes	Nombre de patients	Survie à 5 ans	Médiane de survie
Altorki (1994) [15]	75	-	13 mois
Sato (1974) [274]	1586	14 %	—
Kasai (1978) [159]	309	0-15 %	—
Siewert (1994) [296]	249	24 %	—
Purkiss (1994) [252]	—	54 %	—
Kelsen (1984) [171]	227	26 % (à 3 ans)	16 mois
Registre du Calvados (1988) [58]	520	19 %	—
Registre de la Côte d'Or (1986) [30, 94]	165	7 %	—
Muller (1990) [226]	76911	20 %	—
Etude chinoise (1976) [70]	1228	44 %	—

La survie à 5 ans, en cas de chirurgie exclusive, est de l'ordre de 5 à 20 % [210, 306]. Earlam et Cunha-Melo [83] retrouvent une survie globale à 5 ans de 4 % sur un total de 83783 patients issus de 122 études réalisées entre 1953 et 1978. Le taux observé par Purkiss s'explique par une sélection ardue des patients. En ce qui concerne l'étude chinoise, la population est celle d'un dépistage de masse, d'où le traitement d'une forte proportion de tumeurs localisées. Ceci montre que la précocité du diagnostic est importante pour obtenir de bons résultats. En ce qui concerne l'amélioration de la dysphagie, les résultats sont bons dans 90 % des cas [43].

E) Conclusion

Il semble difficile de conduire des essais randomisés où la chirurgie serait confrontée à des traitements médicaux. Cela peut aussi poser des problèmes éthiques [188]. Il apparaît nécessaire de faire un traitement multimodal combiné dans le cadre d'un essai si l'exérèse complète ne semble pas réalisable [110, 296, 306]. De plus, un traitement néoadjuvant peut permettre un «downstaging» des formes tumorales avancées, avec comme corollaire une augmentation du taux de résécabilité.

Le traitement chirurgical sera donc à retenir pour les stades I et II [296, 306]. Les limites de la chirurgie constituent le justificatif majeur au développement de traitements combinés [110] et les objectifs seront :

- une sélection stricte des patients,
- une standardisation des techniques afin de diminuer les risques de l'œsophagectomie.

II) RADIOTHERAPIE

A) Principes généraux [189]

1) Etape physique

Les radiations ionisantes mettent en mouvement des électrons atomiques qui sont arrachés (ionisation) ou éjectés sur une orbite d'énergie supérieure (excitation). Ces électrons sont à l'origine des effets biologiques observés. L'unité est le gray (Gy) qui correspond à l'unité de dose absorbée par les tissus. Un gray est égal à un joule absorbé par kilogramme de matière.

2) Etape chimique

Le rayonnement va provoquer soit des lésions directes des molécules, soit des lésions indirectes par l'intermédiaire des radicaux libres. La cible principale des radiations ionisantes est l'ADN. Il s'agit surtout de rupture de chaîne, qui est la cause principale de mort cellulaire.

3) Etape cellulaire

- Lésions létales : Elles sont irréparables et touchent les fonctions vitales pour la cellule. La mort cellulaire se fait par deux mécanismes :

- immédiate : cela survient uniquement pour des doses élevées qui ne sont pas utilisées en pratique courante,
- différée : par la perte d'aptitude à la division, la mort cellulaire survenant lors de la mitose ou après 4 ou 5 générations.

- Lésions sublétales : elles sont réparables, mais l'accumulation de ces lésions dans la cellule va conduire à sa mort.

- Lésions potentiellement létales : Elles peuvent être létales si la division cellulaire survient rapidement. Les cellules saines ont des capacités de régénération supérieures aux cellules néoplasiques.

- La restauration cellulaire : Le taux de survie est plus élevé en cas de dose délivrée en fractions, plutôt qu'en une séance unique, en raison de la réparation des lésions sublétales durant l'intervalle.

4) Paramètres de la radiothérapie

- la dose totale
- le fractionnement (dose par séance) : comme dit ci-dessus, il permet une réparation des lésions potentiellement létales, d'où une protection relative des cellules saines qui peuvent mieux tolérer l'accumulation de ces lésions et les réparer efficacement. De plus, cela favorise la réoxygénation des cellules tumorales hypoxiques, ce qui les rend plus radiosensibles.
- l'étalement (durée totale du traitement) :
 - Un étalement long nuit à l'efficacité, mais occasionne moins d'effets secondaires. Il permet donc les phénomènes de repopulation cellulaire pour les cellules non tumorales.
 - La dose iso-effet croît avec l'étalement, de façon différente selon l'activité mitotique du tissu, d'où un probable effet différentiel entre les tissus.

L'étalement et le fractionnement protègent donc relativement plus les tissus sains, qui ont une meilleure capacité de restauration et de repopulation.

B) Principes généraux de la radiothérapie œsophagienne

1) Objectifs

Un des problèmes actuels est d'en définir les modalités optimales [49] :

- définition du meilleur volume possible à l'aide de l'imagerie,
- utilisation de rayonnement de haute énergie (supérieure à 10 MV),
- optimisation par les études de dosimétrie,

afin de pouvoir augmenter la dose délivrée sans multiplier les complications [49, 114]. La dosimétrie 3D, l'imagerie portale, la radiothérapie conformationnelle (avec collimateurs multilames statiques ou dynamiques) permettent de donner de fortes doses à la tumeur tout en épargnant davantage les tissus sains.

2) Technique

Le volume cible associe le volume tumoral à une marge de sécurité de 5 cm en hauteur et 2 cm en latéral selon le volume cible défini par les examens complémentaires avec une irradiation des territoires ganglionnaires les plus proches [68, 114, 306]. Une des attitudes envisageable est :

- pour des tumeurs du tiers supérieur : 1 champ anté-postérieur et 2 obliques postérieurs,
- pour des tumeurs du tiers moyen et inférieur : 1 champ anté-postérieur et 2 champs latéraux.

On peut aussi traiter l'œsophage en totalité ainsi que les aires ganglionnaires sus-claviculaires, médiastinales et coeliaques mais au prix d'une toxicité accrue surtout en cas d'association à une chimiothérapie. On traite tous les faisceaux à chaque séance, la multiplication des faisceaux permet en effet d'épargner les organes sensibles (poumons, moelle épinière) [68].

L'aire sus-claviculaire est souvent incluse dans le champ antérieur [114, 306] quand la tumeur est située dans le tiers supérieur ou moyen. Il est beaucoup plus controversé d'inclure les adénopathies coeliaques pour les cancers situés sous le niveau de la carène [306].

Le traitement se fait par des faisceaux de haute énergie de 10 à 25 MV et non plus par le cobalt [68]. Les doses utilisées [49] sont de l'ordre de 60 à 65 Gy, variables selon le contexte (radiothérapie préopératoire ou exclusive par exemple) [68, 306] à raison de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine, soit au total 30 à 35 fractions sur 6 à 7 semaines de traitement [306]. En curatif, on délivre 42 à 45 Gy sur un grand volume et 60 à 65 Gy sur le lit tumoral. Le complément de 15 à 20 Gy est réalisé sur un champ réduit et peut être délivré

par curiethérapie. C'est ce modèle qui a été testé dans les essais randomisés radiochimiothérapie concomitante versus radiothérapie seule. En palliatif, les doses sont de 30 à 45 Gy.

Il y a peu de données concernant la tolérance d'une irradiation supérieure à 66 Gy [219] : une étude de Coia [63] rapporte, sur 90 patients de stade I est II, 22 % de toxicité de grade 2 et 6 % de toxicité de grade 3. Les essais d'escalade de dose avec le fractionnement conventionnel ont fait apparaître des contraintes en terme de tolérance [114] pour la muqueuse œsophagienne et pulmonaire ainsi que pour la moelle. Les complications tardives de la radiothérapie peuvent survenir à 6 mois, chez les patients guéris, sous forme de sténose concentrique nécessitant des dilatations itératives [68]. Dans le but d'augmenter le contrôle local sans accroître la toxicité, les schémas de fractionnement et/ou d'accélération du traitement ont été testés [114, 219].

3) Modulations

a) Bases radiobiologiques

Des études ont montré que les carcinomes épidermoïdes sont des cancers à cinétique rapide, avec un temps de doublement de l'ordre de 5 jours [107, 121, 131, 317, 336], d'où l'intérêt d'un traitement par radiothérapie accélérée ou hyperfractionnée. Dans l'absolu, ces modulations doivent permettre de lutter contre la repopulation tumorale et diminuer la réparation des lésions sublétales [121, 317].

b) Types de modulations

La radiothérapie accélérée [49, 210] peut être hyperfractionnée ou non. Dans le premier cas, elle délivre une dose élevée par jour mais en multifractionnement. Elle doit permettre de réduire la durée totale de traitement [114], mais a aussi l'inconvénient d'altérer la tolérance immédiate (surtout en cas de chimiothérapie associée) [49]. Une étude rétrospective sur 88 patients datant de 1994 a comparé radiothérapie étalée à bi-fractionnée. La seconde modalité raccourcit le temps de traitement, augmente le contrôle local, augmente légèrement la survie, mais entraîne des sténoses séquellaires.

Powell [249] explore le « CHART » (pour «Continuous Hyperfractionned Accelered Radiotherapy ») qu'il compare à une irradiation standard. Sur 54 patients dont 28 traités par CHART (54 Gy-36 fractions, 12 jours), il retient une bonne tolérance de la technique et une amélioration du contrôle local. Nishimura [233] traite 113 patients avec une irradiation hyperfractionnée à des doses supérieures à 55 Gy et 2 séances par jour. Il obtient une baisse du temps total de traitement et une amélioration du taux de contrôle local.

La radiothérapie de type split-course est une technique accélérée non fractionnée qui délivre des doses par fraction élevée [49] à raison par exemple de 30 Gy en 10 fractions ou 20 Gy en 5 séances. Ceci permet de réduire la durée du traitement, d'améliorer parfois la tolérance immédiate, mais cela accroît le risque de complications médiastinales à long terme : pneumopathie ou péricardite radique, hypoplasie médullaire, myélite radique, sténose, fistule oeso-trachéale [186]. De plus, cette technique favoriserait la repopulation tumorale. Comparée à l'étalement conventionnel, le split-course donne de moins bons résultats [49].

Certains auteurs, comme Marsiglia [210], décrivent la technique du complément de dose concomitant : d'abord irradiation classique sur un volume global pendant 2 semaines à raison de 2 Gy par séance et 5 fractions par semaine puis 2 champs postérieurs à la 3^{ème} semaine, le complément étant ajouté le soir à raison de 2 Gy sous la forme d'un « boost » sur la tumeur avec 3 cm de marge de sécurité [49, 210]. Les séances sont espacées de 8 heures et la dose totale sera de 40 Gy sur le volume de 26 Gy sur le « boost ».

C) Particularités de la radiothérapie œsophagienne par rapport à la chirurgie

Malgré l'amélioration des techniques chirurgicales, près de 9 patients sur 10 opérés d'un cancer de l'œsophage vont mourir de leur cancer [25]. Un des avantages majeur de la radiothérapie par rapport à la chirurgie est la morbidité plus faible [263] ; mais, malgré cet avantage apparent, la plupart des séries chirurgicales rapportent de meilleures survies à long terme que les séries de radiothérapie. Ceci peut s'expliquer au moins en partie par le fait que les séries de radiothérapie seule comptent le plus souvent les patients récusés pour un traitement chirurgical [49, 210, 263, 286], d'où un biais de sélection. La radiothérapie exclusive permet d'obtenir environ 6 % de survie à 5 ans [49]. Pour les malades opérés, on peut escompter 20 à 25 % de survie à 5 ans. Ces résultats tendent donc à montrer un avantage

à la chirurgie, mais aucune étude randomisée n'a comparé ces deux attitudes. Le MRC (Medical Research Council) a bien tenté une étude prospective randomisant chirurgie versus radiothérapie [188, 317], mais elle a été abandonnée en raison d'un trop faible recrutement. Les chirurgiens ne souhaitent pas que des patients en bon état général avec une maladie localisée ne soient pas opérés, et l'on a de plus très vite été convaincu de l'intérêt de la chimiothérapie.

Il faut aussi souligner que dans les séries de radiothérapie, le « staging » est fait par imagerie et non sur des données anatomo-cliniques comme cela est le cas dans les séries chirurgicales, de nombreuses études étant par ailleurs antérieures à l'utilisation de l'imagerie tomodensitométrique, qui permet de mieux définir la lésion ainsi que son stade [24, 68, 263]. Malgré tout, la radiothérapie doit être discutée selon les éventuelles modalités suivantes [210, 263] :

- isolée, curative ou palliative,
- associée à la chirurgie, pré ou post-opératoire,
- associée à la chimiothérapie, de façon exclusive,
- associée à la chimiothérapie et à la chirurgie.

L'indication de la radiothérapie naît aussi des contre-indications de la chirurgie et des difficultés techniques, en particulier pour les tumeurs du tiers supérieur [317].

D) Radiothérapie exclusive

Initialement, la radiothérapie exclusive était le traitement de référence des formes inopérables ou localement avancées [114]. L'indication est donc le plus souvent palliative [306]. Actuellement, l'irradiation exclusive ne peut être retenue qu'en cas de contre-indication à la chimiothérapie et d'impossibilité chirurgicale [68]. Elle est habituellement contre-indiquée en cas de localisation en territoire irradié (antécédent de cancer ORL par exemple), d'envahissement trachéo-bronchique (risque de fistule) ou vasculaire [306].

Le bénéfice de la radiothérapie pour le cancer de l'œsophage fut décrit par Earlam et Cunha-Melo [84] qui ont repris 122 études publiées entre 1953 et 1978, avec un total de 8489

patients analysés et traités par radiothérapie exclusive. D'autres études sont reprises dans le tableau ci-dessous [128, 219, 238] :

Auteurs	Nombre de patients	Dose	Survie à 5 ans (%)
Earlam et Cunha-Melo (1980) [84]	8489	Variable	6 %
Newaishy (1982) [230]	444	50 Gy/4 semaines	9 %
Pearson (1977) [243]	208	50 Gy/4 semaines	20 %
Beatty (1979) [28]	176	40 Gy/17 fractions	0 %
De-Ren (1989) [77]	869	-	8,4 %
Okawa (1989) [231]	288	20 à 80 Gy	9 %
Sykes (1998) [317]	101	45 à 52 Gy	21 %
Bedenne (1986) [30]	165	-	3,2 %
Calament (1993) [51]	267	-	9 % (à 3 ans)

Les séries chirurgicales rapportent des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 10 %, ne portant que sur une population sélectionnée. La radiothérapie exclusive donne des résultats comparables [219]. Les taux de survie dans la série d'Earlam et Cunha-Melo sont respectivement à 1, 2 et 5 ans de 18, 8 et 6 %. Ces auteurs concluaient alors à l'intérêt de l'irradiation comme traitement préférentiel, en grande partie à cause de l'importante morbidité et mortalité de la chirurgie à cette époque [252]. Cela peut paraître surprenant, les patients traités par radiothérapie exclusive étant bien souvent de pronostic plus péjoratif [322].

1) Radiothérapie exclusive à visée curative [68]

La dose utilisée dans ce cas est au minimum de 50 Gy avec 1,8 à 2 Gy par séance [219]. Des doses de 60 Gy voire davantage ont été testées, mais l'essai du RTOG numéro 85-01, avec 64 Gy dans le bras radiothérapie seule, ne montre aucun survivant à 3 ans [219]. Dans le cas de tumeurs de moins de 5 cm, certaines études montrent 19 à 21 % de survie à 5 ans [243, 317]. Ces résultats sont à comparer avec les résultats des séries historiques qui donnent de 0 à 20 % de survie à 5 ans avec des patients tous stades confondus et en mauvais état général [129, 230, 298]. Les résultats sur la survie restent bien décevants [110, 306]

surtout à cause du mauvais pronostic de la population. L'irradiation exclusive donne en moyenne 40 % de réponse objective, dont environ 15 % de réponse complète [110]. Mantravadi [208] montre 78 % de persistance tumorale sur des séries autopsiques de patients traités par radiothérapie seule.

On ne discutera éventuellement cette modalité thérapeutique que pour les patients avec des tumeurs qui semblent localisées de moins de 5 centimètres de hauteur ou pour des patients inopérables pour des raisons médicales.

2) Radiothérapie exclusive à visée palliative

La plupart des études évaluent plus la survie et l'effet symptomatique n'est souvent pas rapporté [55]. Il peut tout de même sembler important de lever la sténose, diminuer la dysphagie et permettre une alimentation quasi normale [263]. Différentes études montrent une amélioration de la dysphagie dans 50 à 70 % des cas [55, 68, 84, 110, 246, 306]. Caspers [55] montre par exemple, 70 % d'amélioration de la dysphagie, avec un résultat dose-dépendant.

En pratique, on délivre classiquement une série de 5 séances de 4 Gy suivi, 2 semaines plus tard d'une seconde série (« split-course ») si cela est efficace et nécessaire [68]. Dans les séries de Houston [26] ou Toronto [28], les facteurs associés à un bon résultat palliatif sont : le jeune âge, un bon indice de performance, le sexe féminin et la localisation au tiers inférieur. La radiothérapie exclusive palliative sera donc réservée aux patients en mauvais état général, avec une lésion sténosante localement avancée ou métastatique, avec de lourds antécédents médicaux et présentant une contre-indication à la chimiothérapie [68].

E) Radiothérapie préopératoire

1) Principes

Les tentatives associant la chirurgie à la radiothérapie pour traiter des malades opérables avec un cancer de l'œsophage datent de 30 ans. Les premières séries chirurgicales font état d'un faible taux de résécabilité et d'un taux élevé de mortalité opératoire. Les résultats à long terme de la radiothérapie exclusive furent aussi décevants, d'où l'idée d'un traitement mixte [119]. Le rationnel de l'irradiation préopératoire se base donc sur les modes

d'échec suivant une chirurgie potentiellement curative [219]. Mais peu de séries chirurgicales rapportent ces données. Alors que la majorité des patients avec un cancer de l'œsophage meurent d'une évolution métastatique, l'incidence de la récurrence loco-régionale après chirurgie seule est assez élevée [24, 119, 211, 320] pour examiner l'intérêt de l'utilisation d'une radiothérapie préopératoire.

L'irradiation préopératoire peut permettre un « downstaging » de la tumeur par diminution de son volume et donc potentiellement augmenter la résectabilité de patients initialement inopérables. Son avantage théorique est aussi de diminuer le risque de dissémination des cellules tumorales pendant l'intervention chirurgicale et de stériliser une maladie microscopique [24, 49, 219].

2) Essais non randomisés de radiothérapie préopératoire [49, 119, 129, 169]

Auteurs	Nombre de patients	Dose (Gy)	Résectabilité (%)	Mortalité Opératoire (%)	Survie à 5 ans (%)
Marks (1976) [209]	332	45	35	18	16
Parker (1989) [241]	138	45	34	31	22
Van Andel (1965) [330]	133	50	61	21	13.5
Jobsen (1986) [154]	91	40	76	20	45 (à 2 ans)
Morita (1985) [225]	130	30	-	-	23
Nakayama (1974) [228]	191	20	-	4,4	-
Dogett (1970) [82]	42	50-60	69	-	-
Akakura (1970) [11]	117	50-60	82	20,8	25
Goodner (1969) [125]	85	45	69,5	11,8	3
Sugimachi (1986) [313]	104	25-30	-	-	16,7

Les doses délivrées varient selon les équipes de 20 à 60 Gy, avec des fractionnements très divers, mais la majorité des travaux est réalisée avec 40 à 50 Gy et un fractionnement conventionnel [49]. Yang [343] a observé que la radiothérapie préopératoire avec des doses supérieures à 50 Gy permet plus souvent une réponse complète histologique qu'avec des doses

inférieures. Certaines de ces études ont été regroupées dans une méta-analyse de 1181 patients et le taux de survie à 5 ans est alors de 6 % [128]. Le chiffre de 25 % de survie à 5 ans avancé par Akakura [11] est à remettre en question en raison d'une analyse statistique probablement déficiente. De nombreux essais non randomisés suggèrent donc un bénéfice et la radiothérapie préopératoire était largement utilisée jusqu'en 1984 [169]. Mais il est nécessaire d'examiner les résultats des essais randomisés, bien plus informatifs.

3) Essais randomisés de radiothérapie préopératoire versus chirurgie seule [110, 217, 306]

Auteurs	Nombre de patients	Dose (Gy) par fraction	Résécabilité (%)	Récidive locale (%)	Mortalité opératoire (%)	Survie à 5 ans (%)
Launois (1981) [186]	67 124 57	40/8 -	76 70	- -	28 21	9,5 NS 11,5
Gignoux (1987) [119]	102 208 106	33/10 -	- -	46 67	18 23	10 NS 8
Mei-Wang (1989) [211]	104 206 102	40/- -	93 85	- 12	13 12	35 NS 30
Arnott (1992) [25]	90 176 86	20/10 -	- -	- -	- -	9 NS 17
Nygaard (1992) [235]	- 186 -	35/20 ± CT -	49 39	- -	7 14	19 (à 3 ans) 6
Huang (1988) [142]	- 160 -	40/20 -	92 90	- -	- -	45 25

Le tableau ci-dessus reprend donc les 6 essais randomisés de radiothérapie préopératoire pour des patients avec une maladie cliniquement résécable [219]. Malheureusement, les effectifs de ces études restent trop faibles pour détecter des effets du traitement [24], d'où l'intérêt d'une méta-analyse qui a colligé les 5 premiers essais du tableau [24]. Celle-ci conclut que ce traitement *pourrait* offrir un modeste bénéfice aux patients, mais il est marginal et à la limite de la significativité statistique [24, 68].

Les séries de Launois [186], Gignoux [119] et Nygaard [235] sont strictement limitées aux carcinomes épidermoïdes. La série d'Arnott [25] inclut les adénocarcinomes. Les données ne sont pas connues chez Wang-Mei [211] et Huang [142].

Cependant, les doses utilisées n'étaient pas conventionnelles et le délai entre radiothérapie et chirurgie était souvent très court. Dans l'étude de Launois [186], on délivre 5 Gy par fraction en 8 séances et 8 à 10 jours et la chirurgie était réalisée dans les 8 jours après la radiothérapie [169]. Dans l'essai de l'EORTC de Gignoux [119], la chirurgie était faite dans les mêmes délais. Par contre, dans le cas de Wang-Mei [211], le traitement est délivré sur 4 semaines et il y a un intervalle de 2 à 4 semaines avant la chirurgie. Il semblerait donc que la dose soit insuffisante [24] dans les essais de Gignoux [119], Arnott [25] et Nygaard [235] et que bien souvent, le délai entre radiothérapie et chirurgie soit trop court pour avoir une diminution suffisante des réactions inflammatoires [24, 217].

La toxicité, pour sa part, est fonction de la dose délivrée, de la technique et des traitements associés. Avec l'hétérogénéité des doses utilisées, l'interprétation est difficile et il faut garder à l'esprit l'éventuelle augmentation des difficultés de dissection en rapport avec la fibrose post-radique [186, 219].

Il n'y a pas, en général, d'augmentation de la résécabilité avec l'irradiation préopératoire [217, 219]. Seules 2 séries rapportent les taux de récurrence loco-régionale. Gignoux [119] présente une baisse significative de la récurrence locale (46 versus 67 %) en faveur du bras radiothérapie préopératoire. Wang-Mei [211] n'a semble-t-il pas démontré de différence significative entre les 2 bras. Il est bien entendu difficile de conclure sur 2 séries, d'autant plus que les techniques de radiothérapie ont évolué depuis ces essais [24, 110, 219].

Une amélioration de la survie apparaît dans 2 études. Celle de Nygaard [235] est à 4 bras où les patients sont randomisés. Les patients avec une irradiation préopératoire (environ 50 % des effectifs) mais avec ou sans chimiothérapie ont une amélioration de la survie globale à 3 ans (19 versus 6 %, $p = 0,009$). Les patients qui ont reçu une irradiation préopératoire sans chimiothérapie ($n = 48$) ont une survie globale à 3 ans de 20 %, sans différence significative [49, 306]. Une amélioration similaire de la survie (45 versus 25 %) est présentée par Huang. Les 4 autres séries ne montrent pas de bénéfice en survie significatif [49, 217, 219, 306].

4) Place de la radiothérapie préopératoire

En se basant sur le faible nombre d'essais randomisés disponibles [217, 219], on peut dire que cette technique ne semble pas augmenter de façon significative le contrôle local et la survie. Ainsi, elle ne peut être recommandée en dehors des essais thérapeutiques randomisés [24, 306], qui pourrait par exemple évaluer l'intérêt d'une dose plus élevée au site tumoral ou un fractionnement différent. Néanmoins, ces résultats ont donné naissance aux essais randomisés de radiochimiothérapie concomitante préopératoire [68].

F) Radiothérapie post-opératoire

1) Principes

Dans le cas d'une résection chirurgicale macroscopiquement complète à but curatif, le but de l'irradiation post-opératoire est de stériliser des lésions microscopiques résiduelles et/ou ganglionnaires [49, 68, 217]. Son premier avantage est une meilleure sélection des patients basée sur les critères histo-pathologiques obtenus grâce à l'intervention [219]. Cela permet entre autre d'exclure les stades T1, T2, N0, M0 et les patients métastatiques. L'inconvénient majeur est dosimétrique car les patients opérés qui ont une gastroplastie (« gastric pull-up ») ne peuvent tolérer plus de 45-50 Gy [49, 219].

2) Essais non randomisés de radiothérapie post-opératoire [49, 169]

Auteurs	Nombre de patients	Dose (Gy)	Survie à 5 ans (%)
Goodner (1969) [125]	30	45-50	4 %
Gunnlaugsson (1970) [126]	24	-	-
Fraser (1978) [109]	7	-	29 % (à 10 ans)
Kasai (1978) [159]	Uniquement N -	60 Gy	88 %
Petrovich (1991) [246]	-	-	18 %

Les études portent une fois encore sur peu de patients et le plus souvent sur des tumeurs résécables [49, 169]. Les résultats sont hétérogènes et il est plus intéressant d'étudier les essais randomisés.

3) Essais randomisés d'irradiation post-opératoire

Auteurs	Nombre de patients	Dose (Gy) / fraction	Récidive locale N+ N- globale	Survie à 5 ans (%)	Médiane de survie (mois)
Tenière (1991)					
-radiothérapie post-opératoire	119	45 à 55/25 à 30 (1,8 Gy/fraction)	30 10 15	19	-
-chirurgie seule [320]	102	-	38 35 30	19	-
Fok (1993)					
-radiothérapie post-opératoire	65	49/14 (3,6 Gy/fraction)	- - 15	-	8,7
-chirurgie seule [100]	65	-	- - 31	-	15,2

Tenière [320] est le seul auteur à rapporter, avec un fractionnement et une dose conventionnelle, une diminution significative de la récurrence locale, et ceci uniquement pour les patients N- [217]. Il ne montre malheureusement pas d'amélioration en terme de survie globale à 5 ans [68, 217, 219, 306]. Les 221 patients étaient tous porteurs d'un carcinome épidermoïde du tiers moyen ou inférieur et avaient tous été opérés à visée curative [49].

Fok [100] a inclus pour sa part des patients à la fois palliatifs et curatifs [219]. La dose totale est certes standard, mais non le fractionnement. Cet essai montre une surmortalité par complication hémorragique dans le groupe irradié [306] (37 % versus 6 %) et 5 décès dans le bras radiothérapie [110]. Ceci est corrélé en terme de médiane de survie, avec 8,7 contre 15,2 mois dans le bras chirurgie seule ($p = 0,02$). Fok ne montre donc pas d'amélioration significative de la médiane de survie, du contrôle local et à distance avec la radiothérapie post-opératoire [217]. Il y a en effet 30 % de récurrence métastatique dans le bras chirurgie seule versus 40% dans le bras radiothérapie post-opératoire [217].

Ikiza [144] a réalisé une étude de radiothérapie pré et post-opératoire versus post-opératoire seule. Il a randomisé 364 patients entre :

- 30 Gy préopératoire, chirurgie, complément post-opératoire à 54 Gy
- chirurgie, 50 Gy post-opératoire.

Seuls 207 patients furent éligibles et les deux bras étaient déséquilibrés, le premier comptant plus de tumeurs de grande taille (supérieure à 7 cm : 56 versus 39 %) [217]. La survie à 4 ans, en tenant compte des réserves ci-dessus, fut meilleure dans le second bras.

4) Place de la radiothérapie post-opératoire

Bien que les données de Tenière soutiennent l'utilisation de la radiothérapie post-opératoire pour améliorer le contrôle local (bénéfice limité aux patients N-) [219], ces 2 essais randomisés ne montrent aucun impact sur la survie globale [49]. Il est donc difficile de recommander en routine l'usage de l'irradiation post-opératoire [68, 110, 169].

G) La curiethérapie [115]

1) Principes

La curiethérapie endoluminale est une technique connue depuis longtemps mais l'inconvénient du chargement immédiat et de la taille des sources l'a longtemps retardée.[114] Nous avons vu que la radiothérapie externe améliorait la dysphagie [55], mais ce bénéfice est dose-dépendant et il n'est pas possible de dépasser les doses de 70 Gy sans danger pour les tissus normaux. La curiethérapie endoluminale, en délivrant une forte dose à la lésion primitive tout en épargnant au maximum les structures adjacentes [23, 49, 219], peut donc trouver ici son intérêt [175].

Des résultats encourageants ont été rapportés dans un essai de phase II conduit par Calais [49, 50]. En tant que traitement premier, la curiethérapie permet de 25 à 35 % de contrôle local [224, 315].

2) Technique

Auparavant, la curiethérapie à bas débit nécessitait des traitements prolongés, inconfortables, dangereux et avec de nombreuses complications. Le développement des techniques de haut débit avec chargement différé a diminué ces inconvénients [23]. Certains restent adeptes du bas débit, tel Micaily [214] qui lui reconnaît l'avantage d'une marge de sécurité plus grande, une application unique (mais plus longue !) et l'absence de nécessité de technologies informatiques sophistiquées [214].

Une source radioactive d'iridium 192 est donc mise en place de façon temporaire au niveau de la tumeur et pour le haut débit reliée à un projecteur de source, elle parcourt la longueur du volume à traiter [68]. Cet isotope traite le plus souvent à 1 cm, et donc toute portion à plus de 1 cm de la source reçoit une dose suboptimale [219].

De façon habituelle, la curiethérapie peut suivre l'irradiation externe mais ne doit pas être donnée en même temps que la chimiothérapie [115]. Micaily [214] déclare que la curiethérapie associée à la radiothérapie ne pose pas de problème majeur de tolérance.

Les contre-indications à la curiethérapie à haut débit de dose sont : la sténose infranchissable, une fistule, l'envahissement trachéal ou bronchique, la localisation à l'œsophage cervical [114, 115, 219].

3) Essais de curiethérapie publiés

Taal [318] décrit une série de 74 patients dans un essai non randomisé traité par curiethérapie à haut débit de dose (10 Gy) puis radiothérapie externe (40 Gy) en 4 semaines. Il conclut à la faisabilité de cette technique qui permet d'obtenir une amélioration rapide de la dysphagie.

Caspers [56], avec 35 patients dans un essai de phase II, réalisait une irradiation externe à 50-60 Gy puis une curiethérapie à bas débit à la dose de 15 à 20 Gy en second temps, vu les difficultés techniques pour la curiethérapie en ce qui concerne les tumeurs de plus de 2 centimètres.

Sur [315] enfin a réalisé une étude randomisée avec 2 bras : les patients reçoivent d'abord 35 Gy en irradiation externe puis sont randomisés soit pour poursuite radiothérapie externe avec 20 Gy supplémentaire, soit curiethérapie à haut débit de dose (12 Gy en 2 séances). L'auteur ne retient pas de différence significative en survie, un taux plus élevé de sténose dans le bras curiethérapie, mais aussi une augmentation non significative du taux de contrôle local pour une dose biologique pourtant identique.

4) Indications de la curiethérapie

a) Palliatives [114]

Il s'agit donc de patients inopérables ou métastatiques, ou encore récidivant après une irradiation complète [115]. Parfois, il s'agit simplement d'une désobstruction tumorale. Jager [151] a réalisé une séance unique de curiethérapie à haut débit de dose à titre palliatif pour 37 patients inopérables. Il retient une facilité de réalisation, le peu de toxicité et une nette amélioration de la dysphagie. De même, Petrovich [246] obtient un bénéfice palliatif pour 93 patients traités par irradiation externe puis curiethérapie à bas débit. Avec le protocole

inverse, soit curiethérapie à haut débit puis radiothérapie externe, Kohek [175] a 96 % d'efficacité palliative. Les doses habituellement utilisées sont :

- en haut débit, 10 à 14 Gy en une ou deux fractions si la dose d'irradiation externe est limitée à 30 Gy,
- en bas débit, 20 à 25 Gy en une fois, avec de 0,4 à 1 Gy / heure,
- dans le cas des patients avec une survie estimée à moins de 3 mois on peut proposer 2 à 4 fractions en haut débit (soit 15 à 25 Gy) ou 25 à 40 Gy en bas débit.

b) Curatives

Cela concerne les petites tumeurs non infiltrantes et les carcinomes in situ [68], soit de façon exclusive, soit en association avec la radiothérapie externe. Il y a peu d'études de curiethérapie seule [140]. En bas débit, on prescrit 20 Gy en une fois, à raison de 0,4 à 1 Gy / heure. Pour la curiethérapie à haut débit, quand elle est associée à la radiothérapie (45 à 50 Gy) et à la chimiothérapie, on donne 10 Gy en deux fractions hebdomadaires de 5 Gy [68, 219].

5) Perspectives

L'«American Brachytherapy Society» (ABS) propose des «guidelines» pour la curiethérapie curative des cancers de l'œsophage [49, 115]. Elle s'applique avec le plus d'intérêt à une lésion unifocale, thoracique, de moins de 10 centimètres de long, sans extension extra-œsophagienne évidente (et à fortiori métastatique) [114].

Les traitements combinés associant radio-chimiothérapie et curiethérapie doivent être évalués. C'est le cas de l'essai 9702 de la FFCD (2 séries de radiochimiothérapie ± curiethérapie associée).

Certaines études montrent une augmentation du taux de contrôle local [315], mais il faut tenir compte de la sélection des patients qui est réalisée [49, 114]. De plus, des toxicités tardives à type de sténose secondaire ont été décrites [219, 314]. La place de la curiethérapie reste donc à déterminer. Il faudra définir avec précision les doses idéales nécessaires pour améliorer le contrôle local et réduire la toxicité [49].

H) Conclusion

La radiothérapie n'a pas d'effet prouvé sur la survie avant ou après la chirurgie [43]. Utilisée de façon exclusive, elle est envisageable pour des patients avec des formes avancées ou inopérables [306] où elle a alors une bonne efficacité palliative sur la dysphagie [43]. La radiothérapie est le plus souvent utilisée comme composante d'un traitement préopératoire [219]. Le développement d'outils sophistiqués doit permettre d'augmenter la dose délivrée, de diminuer le volume irradié et de restreindre la toxicité. Ces objectifs semblent logiques dans le cadre de l'escalade de dose dont le but reste d'améliorer le contrôle local, et la survie [68].

III) CHIMIOThERAPIE

A) Généralités

Au stade symptomatique de la maladie, il existe déjà une dissémination sous la forme de métastases infracliniques [306], comme le montrent les études autopsiques réalisées chez les patients morts peu après le diagnostic [18, 40, 75, 165]. De Meester [75] décrit en 1997 l'existence de cellules tumorales épithéliales dans la moelle osseuse de patients opérés d'un cancer de l'œsophage. La prévalence des récives à 9 mois après chirurgie est plus élevée chez les 37 % présentant ces cellules tumorales que chez le groupe vierge de cet envahissement médullaire [323]. Ceci explique, en grande partie, l'échec relatif des traitements locaux conventionnels [68, 165, 306]. Lorsque la chirurgie ou la radiothérapie sont utilisées seules, on peut attendre de 15 à 20 % de survie à 2 ans et moins de 10 % à 5 ans [83, 84, 165]. Vu ces constatations décevantes et compte tenu du caractère systémique de la maladie, la chimiothérapie a en théorie un rôle essentiel à jouer [165, 280, 305, 306].

Il n'existe malheureusement pas de marqueurs biologiques de la chimiosensibilité. Les tests *in vitro* ne semblent pas contributifs [68] et seul un faible taux de thymidilate synthase pourrait être prédictif de chimiosensibilité, ceci restant à confirmer [68].

Afin d'apprécier de façon satisfaisante l'efficacité des drogues testées, une évaluation stricte de la réponse au traitement effectué est indispensable. Ceci est difficile à réaliser car initialement, les critères étaient peu précis, basés surtout sur l'amélioration symptomatique qu'est la diminution de la dysphagie [165]. Aujourd'hui l'imagerie médicale sophistiquée et l'endoscopie ont perfectionné cette évaluation [68].

B) Monochimiothérapie

1) Généralités

Peu d'agents ont fait l'objet d'une évaluation stricte [68]. La plupart d'entre eux ont été étudiés dans le cadre d'essais de phase II [280] mais les études sont hétérogènes avec de faibles effectifs [67] et comportant sans distinction des adénocarcinomes et des carcinomes épidermoïdes, des patients prétraités ou non, métastatiques ou non. De nombreuses drogues

sont malgré tout efficaces [5] et le taux de réponse objective, toutes formes confondues, est de l'ordre de 20 à 25 %. Les agents les plus efficaces sont le cisplatine, le 5 fluorouracile en continu, la mitomycine C, la bléomycine, le méthotrexate, la vindésine [68, 110, 306]. Plus récemment, la vinorelbine [66, 67, 302] et le paclitaxel [7, 176, 177, 280, 306] ont montré une certaine efficacité.

2) Essais de monochimiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage.

a) Tableau

Le tableau suivant reprend les différentes molécules testées [5, 68, 101, 280] :

Molécule	Nombre de patients	Taux de réponse (%)	Durée médiane de réponse (mois)
Cisplatine [38, 72, 91, 240, 254]	234	29	2 à 6
Mitoguazone [5, 280]	154	13	2
Vindésine [32, 35, 168]	149	19,5	5
5 Fluorouracile [68]	93	28	3 à 7
Bléomycine [5, 280]	80	15	2
Carboplatine [309]	74	5	-
Méthotrexate [3, 92]	70	36	3
Vinorelbine [66, 302]	62	18	5
Mitomycine C [61]	58	26	2 à 3
Etoposide [68]	52	10	4
Paclitaxel [7]	50	32	4
Doxorubicine [5, 280]	45	16	3
Lobaplatine [68]	35	24	12
Ifosfamide [5, 280]	26	8	-
Lomustine (CCNU) [5, 280]	19	16	-
Epirubicine [68]	14	7	7

b) Commentaires

La plupart de ces essais ont été réalisés chez des patients métastatiques ayant déjà eu un traitement préalable et atteint d'un carcinome épidermoïde [101].

Depuis l'introduction du cisplatine, la chimiothérapie des cancers de l'œsophage a fait des progrès [216, 280]. Cette molécule a fait l'objet d'un grand nombre d'investigations. Si l'on regroupe les 234 patients des essais publiés, le taux de réponse est de 29 % (6 à 75 %) et près d'une réponse sur 4 est une réponse complète clinique [280]. La durée médiane de réponse est brève (2 à 6 mois) ; elle atteint parfois un an et ne semble pas dose dépendante [68].

Le 5 fluorouracile, toutes formes d'administration confondues, permet 28 % de taux de réponse. En bolus ou intraveineux direct à raison de 500 mg/m²/jour pendant 5 jours et ceci toutes les 5 semaines, il ne donne que 15 % de réponse dans une étude de faible effectif (26 patients) [5, 280]. En perfusion continue (300 mg/m²/jour pendant 6 semaines), le 5 fluorouracile, selon l'essai rapporté par Lokich [199], permet d'obtenir 82 % de taux de réponse, sur un effectif encore plus faible que ci-dessus : 11 patients.

La bléomycine était la molécule la plus utilisée durant les années 70. Les essais publiés avançaient 15 % de taux de réponse, mais avec une durée médiane de réponse très courte (2 mois) [68]. Ces chiffres décevants devraient pouvoir être améliorés par l'administration en perfusion continue sur plusieurs jours, que l'on sait plus efficace que l'administration intraveineuse directe [280]. Mais sa toxicité pulmonaire en limite l'utilisation, en préopératoire en particulier.

La mitomycine C a un taux de réponse de 26 % sur un effectif de 58 patients [61]. Ces résultats sont en grande partie dus à l'étude d'Engstrom qui utilise des doses élevées (20 mg/m²) de mitomycine C, au prix d'une sévère toxicité hématologique.

La vinorelbine entraîne une durée médiane de réponse de 5 mois [67]. L'un des essais réalisé par Conroy et al [67] a traité, entre 1991 et 1993, 30 patients métastatiques et non prétraités à raison de 30 mg/m² hebdomadaire en bolus. Il obtient 20 % de taux de réponse.

Une administration à la même dose mais tous les 15 jours en première ligne de chimiothérapie pour 6 patients donne 25 % de taux de réponse [302]. Cette molécule a donc un intérêt en première ligne de chimiothérapie pour les patients avec une maladie avancée ou métastatique et elle mérite d'être testée en association, en particulier au cisplatine.

En ce qui concerne la vindésine, les résultats portent sur 149 patients [68] ; 4 études regroupent 87 patients et donnent 23 % de taux de réponse, parfois chez des patients prétraités et résistants au cisplatine et à la bléomycine.

Le carboplatine, avec 74 patients issus de 4 études [309] ne donne qu'un taux de réponse de 5 %, en opposition aux 29 % réalisés par le cisplatine. Dans le même ordre d'idée, le lobaplatine, autre dérivé du cisplatine, a fait l'objet de 2 études. Dans l'une d'elles, il ne semble pas permettre un taux de réponse intéressant chez les patients prétraités par cisplatine, et ceci malgré une longue durée médiane de réponse (12 mois).

Une étude randomisée [92] à 3 bras compare en monothérapie 5 fluorouracile en bolus (26 patients), méthotrexate à raison de 40 mg/m²/semaine (26 patients) et doxorubicine à la dose de 60 mg/m²/3 semaines (20 patients métastatiques). Le taux de réponse est de 12 % pour le méthotrexate mais d'autres études avec cette molécule pour un total de 70 patients permettent d'obtenir 36 % de taux de réponse global. Pour la doxorubicine, l'essai de l'ECOG ne donne que 5 % de réponse (1/12). Dans l'étude de Kolaric, sur 18 patients ayant une maladie loco-régionale, on a un taux de réponse de 33 %. Pour l'ensemble des essais colligés, la doxorubicine ne permet finalement qu'un taux de réponse de 16 %.

La paclitaxel a fait l'objet d'une étude de phase II dont les résultats semblent encourageants avec 32 % de réponses sur un effectif total de 50 patients [146, 219, 280], pour la plupart non métastatiques. Il y a actuellement en développement des essais de phase I et II associant paclitaxel et 5 fluorouracile et cisplatine [334].

Il reste encore des agents à explorer en monochimiothérapie : l'oxaliplatine, la gemcitabine, le docétaxel, les inhibiteurs de la topoisomérase 1, ... [68]

c) Conclusion

En général, les taux de réponse lors d'un traitement par monochimiothérapie d'un cancer de l'œsophage sont de l'ordre de 20 à 25 % [101] avec des patients le plus souvent métastatiques. La durée de réponse varie de 2 à 5 mois. Des taux de réponse supérieurs à 20 % sont obtenus avec le cisplatine, le 5 fluorouracile, le méthotrexate, la mitomycine C, le lobaplatine. Les taux de réponse obtenus avec le paclitaxel, et en moindre mesure la vinorelbine, sont à prendre en compte car ils sont issus d'essais réalisés avec des critères d'évaluation actuels, donc plus rigoureux que ceux utilisés pour les agents testés durant les années 70 [280].

C) Polychimiothérapie exclusive

1) Généralités

a) Principes

Différentes associations ont été testées pour essayer d'améliorer les résultats de la monochimiothérapie. Pour cela, on a mis à profit l'effet de potentialisation des produits entre eux, généralement avec des molécules de toxicité différente et non additive [280]. Les drogues ont tout d'abord été utilisées en monochimiothérapie chez des patients métastatiques et celles ayant les meilleurs taux de réponse ont été associées dans des essais de polychimiothérapie.

Le mauvais état général des patients pouvait éventuellement interpellier quant à l'utilisation d'un traitement à forte toxicité potentielle comme c'est le cas de la chimiothérapie. Le gain en réponse de la polychimiothérapie doit donc être mis en parallèle avec l'augmentation de la toxicité [38].

b) Historique

Pendant longtemps, la chimiothérapie a été utilisée à titre palliatif sans grand suivi. Mais l'apparition des sels de platine a permis l'amélioration des taux de réponse. Les associations d'agents de chimiothérapie sont testées depuis 1970 dans différents protocoles.

La qualité des essais est très moyenne [5]. Il y a presque toujours du cisplatine dans les protocoles et ce sont presque exclusivement des essais de phase II non randomisés [280].

c) Résultats

Les taux de réponse à la polychimiothérapie varient de 16 à 85 % selon le protocole, les critères d'évaluation et la population étudiée (souvent très hétérogène) [280].

Pour les formes localisées, la polychimiothérapie donne environ 50 % de taux de réponse [38, 43, 68, 275, 306], une faible durée médiane de réponse (environ 6 mois) et aucun effet sur la survie.

Dans les maladies avancées ou métastatiques, les associations à base de cisplatine ont montré environ 35 % de taux de réponse [5, 38, 68, 275]. La durée médiane de réponse est aussi courte et il y a une sévère toxicité [38]. La plupart des associations semblent donc plus efficaces que la monochimiothérapie [280].

2) Essais de polychimiothérapie exclusive

Les protocoles associent le plus souvent cisplatine, 5 fluorouracile, bléomycine, vindésine avec des doses et modalités variées [68]. Parmi les protocoles particulièrement actifs, on peut citer le cisplatine-5 fluorouracile (qui sera détaillé dans le chapitre suivant) et l'association cisplatine-bléomycine [275].

a) Tableau

Le tableau de la page suivante reprend des séries de polychimiothérapie dans les cancers de l'œsophage, d'après Ajani [5], Conroy [68] et Seitz [280].

Protocoles	Nombre de patients	Pourcentage de réponse	Durée médiane de réponse (mois)
CDDP- Bléomycine [280]	137	24	6
CDDP-VDS [280]	31	16	-
CDDP-MTX [280]	100	75	-
CDDP-VPS [68]	65	48	7
CDDP-paclitaxel [68]	58	48	-
CDDP-irinotécan [68]	9	67	-
5FU-INF [280]	37	27	-
CDDP-Bléo-VDS [280]	192	48	7
CDDP-Bléo-VPS [106]	16	31	9
CDDP-5FU-ADR [122]	47	46	10
CCDP-5FU-AF [68]	83	60	-
CCDP-5FU-paclitaxel [146]	93	50	6
CDDP-5FU-INF [280]	25	52	-
CDDP-5FU-VDS [303]	32	53	-
CDDP-5FU-Carbo [280]	10	85	-
CDDP-5FU-ADR-VPS [34]	24	71	-
CDDP-5FU-VPS-AF [305]	38	45	-
CDDP-Bléo-MTX-MMC [280]	70	70	-

Abréviations : CDDP : cisplatine, Bléo : bléomycine, VDS : vindésine, MTX : méthotrexate, VPS : étoposide, INF : interféron, 5FU : 5 fluorouracile, ADR : doxorubicine, AF : acide folinique, Carbo : carboplatine, MMC : mitomycine C.

b) Commentaires

Plusieurs protocoles permettent donc d'obtenir 35 à 50 % de taux de réponse [306]. Les 2 protocoles qui ont été étudiés sur un effectif substantiel sont le cisplatine-5 fluorouracile (voir ci-après) et le cisplatine-bléomycine-vindésine (ou CBV), avec des taux de réponse de l'ordre de 50 %. Mais, en raison de sa toxicité relative, la triple association fut

progressivement abandonnée [280], surtout à cause de la toxicité de la bléomycine (pulmonaire et neurologique) [67].

Sur les 47 patients traités par CDDP-5 FU-ADR, 21 l'étaient dans le cadre de l'étude de Gisselbrecht [122]. Les patients ont une maladie inopérable ou métastatique. Mais cet essai non randomisé donne tout de même 33 % de réponses objectives, dont 2 réponses complètes. L'association CDDP-5FU-Carbo met en évidence une toxicité sévère (surtout hématologique) imputable au carboplatine et nécessitant des adaptations de doses.

Pour le protocole CDDP-5 FU-AF, une partie des 83 patients rapportés dans le tableau était dans une étude qui, pour des formes inopérables, permettait 58 % de réponse, mais tous avaient reçu de la chimiothérapie en premier temps, d'où l'existence d'un biais [96].

Ilson et al [146] ont étudié l'association CDDP-5 FU-paclitaxel. Des études pré-cliniques ont mis en évidence des synergies entre cisplatine et paclitaxel [198, 269] et 5 fluorouracile et paclitaxel [242], avec une chronologie particulière (perfusion du paclitaxel toujours en premier). Les études de phase I ont montré la faisabilité et on a conclu à la nécessité de perfusion sur 3 heures et sous couvert de facteur de croissance hématopoïétique [87]. La neurotoxicité de ce protocole reste un problème et nécessite des adaptations de dose.

c) Conclusion

Les associations de 3 molécules de chimiothérapie, excepté le CBV, ont une efficacité comparable aux doubles associations et leurs études ont trop souvent été faites sur des effectifs trop restreints [68].

La modulation du cisplatine par l'étoposide, le méthotrexate, le paclitaxel ou l'irinotécan fait aussi bien que l'association avec le 5 fluorouracile [68]. De même, par adjonction de la doxorubicine, de l'acide folinique, de l'interféron α ou de la vindésine, on n'améliore pas réellement le taux de réponse, mais on observe une augmentation de la toxicité [68].

3) Cas particulier de l'association cisplatine-5 fluorouracile

a) Essais utilisant le protocole cisplatine-5 fluorouracile en traitement exclusif.

Les 2 protocoles qui ont été étudiés sur un nombre suffisant sont le cisplatine-5 fluorouracile et le CBV. Le CBV a été progressivement abandonné à cause de sa toxicité [280].

Le standard actuel est le suivant [306] :

- 5 fluorouracile : 800 à 1000 mg/m²/jour en perfusion continue de J1 à J4 ou J5,
- cisplatine : 75 à 100 mg/m² à J1 ou J2 ou sur 5 jours,
- 1 cycle tous les 21 ou 28 jours.

Le tableau ci-dessous [280, 283] reprend quelques essais à base de cisplatine-5 fluorouracile :

Auteurs	Nombre de patients	Stade	Taux de réponse (%)
		L : locorégional A : avancé	
Shields (1984) [294]	17	13 L/4 A	76 %
Debesi (1986) [73, 74]	37	37 A	35 %
Carey (1986) [52]	24	24 L	58 %
Ajani (1987) [5]	25	25 L	72 %
Total	103	62 L/41 A	56 %

Une revue plus récente a permis de regrouper 311 patients comprenant les 103 ci-dessus [68, 280]. Le taux de réponse devient alors de 48 % et la durée médiane de réponse est de 8 mois.

b) Commentaires

L'association cisplatine-5 fluorouracile donne, en reprenant l'ensemble des études, un taux de réponse de 35 à 76 % [273]. Pour les patients métastatiques, on escompte environ 35 % de réponse objective. [306].

On constate donc que l'association cisplatine-5 fluorouracile fait mieux, avec un taux de réponse d'environ 50 % pour les patients avec une évolution loco-régionale isolée [67]. C'est pour cette raison que les études de monochimiothérapie se font préférentiellement chez les patients métastatiques [67].

c) Comparaison cisplatine seul versus cisplatine-5 fluorouracile [38, 67, 68].

Le GITCCG (Gastro Intestinal Tract Cancer Cooperative Group) de l'EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer) a conduit un essai randomisé de phase II comparant cisplatine seul à son association au 5 fluorouracile [167]. Quarante-quatre patients ont donc été inclus dans chaque bras, tous ayant une forme avancée de la maladie, n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, mais quelques fois chirurgie ou radiothérapie préalable [38].

L'association cisplatine-5 fluorouracile a un taux de réponse significativement supérieur à cisplatine seul (36 % versus 18 %), moins de patients en progression tumorale (6 versus 16) et une durée médiane de réponse plus longue (9 versus 6 mois) [68]. Mais la toxicité fut plus importante dans le bras cisplatine-5 fluorouracile. On y observe des toxicités de grade 3 et 4 qui ne sont pas retrouvées dans l'autre bras et surtout, dans le bras de l'association, il y a 11 % de décès liés au traitement (alors qu'aucun n'est observé pour le cisplatine seul) et un taux élevé d'accidents vasculaires cérébraux [38]. Ceci pourrait en partie être rapporté au rythme d'administration des cycles toutes les 3 semaines (et non 4).

Malgré la différence des taux de réponse en faveur de l'association, cela n'a aucun effet sur la survie : à 1 an, on a 38 % de survie avec l'association versus 28 % pour la monochimiothérapie, avec une différence non significative [38, 67, 68].

Le cisplatine seul semble donc moins toxique et est moins efficace pour des formes avancées de maladie mais le cisplatine-5 fluorouracile n'améliore pas la survie selon cette étude et a une toxicité indéniable [38].

d) Conclusion

La combinaison cisplatine-5 fluorouracile est donc la plus utilisée [280]. Le développement d'autres associations et d'essais randomisés est nécessaire si on veut mettre en évidence une efficacité sur la survie des patients en phase avancée [280].

D) Chimiothérapie préopératoire

1) Généralités

De nombreuses molécules ont initialement été testées chez des patients métastatiques, avec en monochimiothérapie, un taux de réponse de 20 à 25 % et 40 à 50 % en cas de polychimiothérapie [164, 190]. Ces résultats ont incité à introduire la chimiothérapie préopératoire dans le traitement à visée curative des cancers œsophagiens [38, 49].

In vitro, l'analyse de modèles animaux a mis en évidence la supériorité de l'administration préopératoire de la chimiothérapie plutôt qu'en post-opératoire [75, 99, 244]. Selon l'hypothèse de Goldie et Coldman, l'administration préopératoire diminuerait le risque d'apparition de résistances spontanées à la chimiothérapie [124].

In vivo, la chimiothérapie préopératoire permet d'apprécier, par l'intermédiaire des taux de réponse, l'efficacité du traitement [68, 165]. Elle favoriserait le geste chirurgical [75, 280] en augmentant la résécabilité des tumeurs. De plus, 90 % des patients restent opérables après 2-3 mois de chimiothérapie (54 à 100 %) [68]. Compte tenu du potentiel de la chimiothérapie à traiter les métastases infracliniques, l'approche néo-adjuvante fut testée [219].

2) Essais non randomisés de chimiothérapie préopératoire

Dans le tableau ci-dessous, nous ne retenons que les essais comprenant plus de 20 patients, d'après Calais [49], Forastiere [101], Kelsen [165] et Stahl [305] :

Auteurs	Nombre de patients	Protocole préopératoire	Taux de réponse préopératoire (%)	Médiane de survie (mois)
Debesi (1992) [73]	152	CDDP-5FU	44	-
Kies (1987) [174]	26	CDDP-5FU	42	18
Carey (1986) [52]	59	CDDP-5FU	64	20
Feliu (1986) [96]	28	CDDP-5FU-AF	52	-
Stahl (1994) [305]	26	CDDP-5FU-AF	46	13
Coonley (1984) [69]	43	CDDP-Bléo	14	9
Ajani (1990) [9]	35	CDDP-5FU-VPS	49	23
Preusser (1988) [250]	27	CDDP-5FU-VPS	52	11
Miller (1985) [216]	20	CDDP-5FU-VBS	55	-
Larroche (1992) [184]	23	CDDP-5FU-Bléo	44	-
Kelsen (1983) [172]	45	CDDP-Bléo-VDS	63	16
Schlag (1988) [276]	42	CDDP-Bléo-VDS	45	16
Resbeut (1988) [256]	73	CDDP-MTX-VDS	44	-
Ajani (1993) [10]	27	CDDP-ADR-VPS	52	10
Forastiere (1987) [102]	29	CDDP-VBS-Mithogazone	44	14
Kelsen (1986) [170]	20	CDDP-VDS-Mithogazone	45	-

Abréviations : CDDP : cisplatine, 5FU : 5 fluorouracile, AF : acide folinique, Bléo : bléomycine, VPS : étoposide, VBS : vinblastine, VDS : vindésine, MTX : méthotrexate, ADR : doxorubicine.

Les taux de réponse sont de l'ordre de 50 % (14 à 64 %) [68]. Kelsen fut l'instigateur de ces études avec des protocoles à base de cisplatine, dont le CBV [172] qui donne 63 % de réponse en traitement préopératoire. L'association cisplatine-5 fluorouracile a été évaluée par différentes équipes et les résultats sont comparables à ceux du CBV, avec des taux de réponse de 42 à 64 % et une médiane de survie de 18 à 20 mois [73, 174]. En ce qui concerne les adénocarcinomes, surtout étudiés par Ajani, les résultats sont comparables [8, 9]. Cette attitude thérapeutique ne semble pas accroître la morbidité et la mortalité opératoire [69].

3) Essais randomisés de chimiothérapie préopératoire versus chirurgie seule [68].

Auteurs	Protocole	Nombre de patients	Taux de réponse (%)	Médiane de survie (mois)	Survie à 3 ans (%)
Kelsen (1998) [171]	(CDDP-5FU) + chirurgie - chirurgie	202 221	19 NS -	14,9 NS 16,1	30 /213 30/227
Law (1997) [188]	(CDDP-5FU) + chirurgie - chirurgie	- 147 -	58 -	- NS -	- -
Schlag (1991) [275]	(CDDP-5FU) + chirurgie - chirurgie	22 24	50 -	10 NS 10	- -
Nygaard (1992) [235]	(CDDP-bléomycine) + chir. - chirurgie	50 41	- -	- -	- NS -
Kok (1997) [177]	(CDDP-VPS) +chirurgie - chirurgie transhiatale	 169	84 -	19 S (p = 0,03) 12	41 21
Roth (1988) [264]	(CDDP-Bléo-VDS) + chir.+ (CDDP-VDS) - chirurgie	19 20	47 2 décès	9 NS 9	25 5

Maipang (1994) [203]	(CDDP-Bléo-VDS) + chir. - chirurgie	24 22	53 -	- NS -	- -
Resbeut (1988) [256]	(CDDP-MTX-VDS) + chir. - chirurgie ± RT	 156	44 -	- -	10 NS 7

Abréviations : CDDP : cisplatine, 5FU : 5 fluorouracile, Chir : chirurgie, Bléo : bléomycine, VPS : étoposide, VDS : vindésine, MTX : méthotrexate, RT : radiothérapie, NS : non significatif, S : significatif.

Les essais de chimiothérapie préopératoire versus chirurgie seule décrits ci-dessus ne montrent pas de différence significative en terme de survie excepté celui de Kok [101]. Les taux de réponse varient entre 19 et 84 % et les effectifs sont assez faibles en général [49, 280, 306].

Kelsen [171] randomise donc 3 cures chimiothérapie préopératoire versus chirurgie première. Le taux de réponse de 19 % est basé sur une évaluation par transit œsophagien et de très nombreux patients n'ont pas eu le traitement initialement prévu [68].

Schlag [275] ne montre pas non plus de différence significative en terme de survie. Cet essai s'est prématurément terminé en raison de la constatation d'une surmortalité opératoire dans le bras chimiothérapie, qui est presque doublée (21 versus 12 %) [275] et de l'absence d'effet significatif sur la survie [280]. De plus, l'effectif est au total de 77 patients, mais 31 d'entre eux ont préféré choisir eux-mêmes leur bras de traitement [280, 306].

Pour Roth [264], malgré la différence non significative pour la survie, la tendance existe en faveur de la chimiothérapie ($P = 0,34$) mais est probablement masquée par le faible effectif.

L'essai de Kok inclut donc 169 patients [177]. Il ne montre pas de différence de résécabilité (83 versus 84 %). Néanmoins, une résection à visée curative a été réalisée chez 89 % des patients du groupe chimiothérapie contre 54 % pour la chirurgie première

($p = 0,001$) [68]. Dans cette étude, la chirurgie est une oesophagectomie transhiatale sans thoracotomie ni curage ganglionnaire, ce qui n'est pas un standard [68]. La différence significative de survie entre les 2 bras (19 versus 12 mois, $p = 0,03$) pourrait être interprétée comme la preuve que la chimiothérapie augmente la survie en association avec une chirurgie palliative.

4) Essais randomisés de chimiothérapie préopératoire versus radiothérapie seule.

Fort logiquement, la chimiothérapie préopératoire a été comparée à l'autre type de traitement loco-régional, à savoir la radiothérapie.

Dans une étude de Kelsen [173] effectuée sous l'égide du MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), 96 patients opérables sont randomisés. Un bras correspond à une radiothérapie préopératoire de 55 Gy alors que l'autre est basé sur une chimiothérapie de type CBV (cisplatine-bléomycine-vindésine) à raison de 2 cures préopératoires. Chaque bras comporte 48 patients. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 bras [173, 219] en termes de taux de résécabilité (65 versus 58 %) ou de taux de réponse (15 versus 5 %). La survie globale est de 20 % à 3 ans dans les 2 groupes et la médiane de survie est non significativement différente (12,4 versus 10,4 mois) [173]. L'interprétation de ces résultats est compliquée par l'existence d'un « cross-over » des traitements en post-opératoire en cas d'envahissement ganglionnaire, d'une tumeur T3N+ ou de non résécabilité [219].

Nygaard et al [235] ont randomisé 2 cures de cisplatine-bléomycine versus radiothérapie à raison de 35 Gy, ceci toujours en préopératoire. Le taux de survie à 3 ans dans cette étude à 4 bras serait significativement supérieur dans les bras contenant de la radiothérapie par rapport au bras chirurgie seule ou à chirurgie plus chimiothérapie, mais la méthodologie d'analyse était discutable selon certains.

Ces résultats nécessitent la réalisation d'autres essais randomisés avec des effectifs importants avant de conclure.

5) Conclusion

La chimiothérapie préopératoire est intéressante puisque ni la chirurgie ni la radiothérapie n'ont une action significative sur la survie [165]. En théorie du moins, elle permet une action simultanée sur la maladie loco-régionale et métastatique [165, 203].

En pratique la chimiothérapie préopératoire permet d'obtenir seulement 5 % de réponse complète histologique sur pièce opératoire (1 à 10 %) [68, 110] avec par exemple 6 % pour Roth [264] et 5 % pour Schlag [275]. La mortalité opératoire moyenne n'est pas augmentée [165], restant aux environs de 10 % (0 à 45 %) [305]. La toxicité, quoique indéniable, reste donc acceptable [165]. Mais la chimiothérapie préopératoire n'améliore pas la survie [68, 75, 101, 280, 306].

La chimiothérapie préopératoire doit en premier lieu être étudiée chez les patients dits opérables, c'est à dire ayant une forme localisée de la maladie [280].

Des essais sont actuellement réalisés avec l'association, par exemple, de paclitaxel et cisplatine en préopératoire [219].

E) Chimiothérapie post-opératoire

1) Essais de chimiothérapie post-opératoire

Elle a fait l'objet de quelques études randomisées ou non, mais dont les effectifs restent faibles en général. Le tableau de la page suivante reprend 4 essais, d'après Seitz [280] et SOR [306] :

Auteurs	Nombre de patients	Protocole	Survie
Michot (1992) [215]	83	(CDDP-5FU) post-opératoire - Chirurgie seule	NS
Ando (1997)	205	(CDDP-VDS) post-opératoire - Chirurgie seule	NS
Kakegawa (1993) [158]	30	(CDDP-VDS) post-opératoire - Chirurgie seule	NS
Ando (1999) [20]	222	(CDDP-5FU) post-opératoire - Chirurgie seule	NS

Abréviations :

CDDP : cisplatine, 5 FU : 5 fluorouracile, VDS : vindésine, NS : non significatif.

On peut citer 2 autres essais de Keane et Leichmann [191] qui comptent malheureusement encore des effectifs assez faibles [110].

2) Résultats

Les résultats des différents essais sont négatifs en terme de survie [280, 306]. Selon Ajani [8], la chimiothérapie post-opératoire s'avère plus toxique que les autres modalités d'administration [9, 10], peut-être en raison d'un mauvais état nutritionnel des patients concernés et de la perte de poids inhérente à la chirurgie.

La chimiothérapie post-opératoire n'a donc pas fait la preuve de son efficacité à l'heure actuelle [280].

F) Chimiothérapie palliative.

La chimiothérapie palliative exclusive n'a pas été beaucoup explorée. L'objectif principal est la régression de la dysphagie pour permettre une prise alimentaire entérale [38] au prix d'une toxicité acceptable. Il faudrait réaliser des essais randomisant chimiothérapie et traitement symptomatique en étudiant la survie et la qualité de vie [68].

G) Conclusion

La chimiothérapie à base de cisplatine donne un taux de réponse de 40 à 60 % en l'absence de traitement antérieur [101]. L'association cisplatine-5 fluorouracile est actuellement la plus utilisée, à la fois pour son efficacité et sa tolérance [280].

L'effet sur la survie de la polychimiothérapie exclusive n'est pas prouvé [280] et chez les patients métastatiques, le bénéfice apparaît incertain [38, 280, 306], son utilisation chez ces derniers patients devant se faire si possible dans le cadre d'un essai prospectif [280].

Administrée en pré ou post-opératoire à des patients opérables, elle n'a pas non plus d'effet significatif [43, 280] en terme de taux de réponse et de contrôle local [306] au vu des essais publiés. Il faut donc poursuivre les études et évaluer, par exemple, le paclitaxel ou la vinorelbine dans des associations avec le cisplatine et le 5 fluorouracile [280]. Comme nous le verrons ci-après, la seule indication de chimiothérapie semblant efficace est sa combinaison avec la radiothérapie.

IV) RADIOCHIMIOThERAPIE

A) Historique

Moertel [223] montre en 1969 que la combinaison 5 fluorouracile-radiothérapie peut augmenter la survie globale par rapport à la radiothérapie seule. L'intérêt de la radiochimiothérapie fut en effet initialement décrit dans le cancer du canal anal par Leichmann [192, 193].

En ce qui concerne le cancer de l'œsophage, Byfield [46] rapporte en 1980 l'usage d'une perfusion continue de 5 fluorouracile pendant 5 jours associée à 10 Gy en 4 fractions, le traitement étant renouvelé une semaine sur 2 jusqu'à une dose totale de 60 Gy en 11 semaines. Il obtient 5 réponses complètes sur 6 patients et étudia beaucoup *in vitro* les interactions entre radiothérapie et chimiothérapie.

B) Justificatifs de la radiochimiothérapie

Elle est principalement basée sur les limites respectives des autres modes de traitement :

- limites de la radiothérapie [183] :

- la tolérance des tissus sains, avec la notion de dose maximale admissible,
- la radiorésistance de certaines lignes tumorales,
- l'absence de contrôle de la maladie métastatique par la radiothérapie seule, avec des résultats décevants [219], que son utilisation soit pré ou post-opératoire,

- limites de la chirurgie, dont nous avons discuté dans le chapitre correspondant,

- limites de la chimiothérapie, dont les résultats en utilisation isolée restent moyens.

Compte-tenu de l'évolution métastatique de la plupart des patients [219] et des limites des traitements, il semble nécessaire de rechercher des alternatives thérapeutiques.

C) Bases des combinaisons de radiochimiothérapie.

1) Introduction

De nombreux agents de chimiothérapie actifs dans le cancer de l'œsophage sont radio sensibilisants (cisplatine, 5 fluorouracile, mitomycine C, méthotrexate, taxanes) [110]. Certaines de ces drogues n'ont pas de toxicité croisée avec la radiothérapie. La radiothérapie, pour sa part, est efficace en terme de réponse antitumorale et réduit le taux de récurrence locale.

Les objectifs des associations de radiochimiothérapie seront donc :

- la destruction précoce des clones radio-sensibles et chimio-sensibles de la tumeur,
- la destruction des micrométastases par la chimiothérapie [42, 280].

Cela doit s'obtenir avec une tolérance satisfaisante de la radiochimiothérapie afin de ne pas induire une baisse de la compliance au traitement, et de ne pas augmenter l'incidence de la toxicité aiguë et des effets secondaires tardifs .

Les mécanismes d'interaction de la radiothérapie chimiothérapie sont complexes [42, 280].

2) Bases biologiques générales

La synergie de l'association des 2 traitements est basée sur :

- une coopération spatiale : la cible des 2 traitements est différente sur le plan anatomique,
- une coopération temporelle : lors d'une administration simultanée des 2 traitements, leur action l'est aussi,

- une coopération stérique : les 2 traitements ont une activité moléculaire. Une réduction de la taille tumorale (par une chimiothérapie séquentielle par exemple pratiquée avant) peut rendre la cellule néoplasique plus sensible à l'effet de la radiothérapie [280]. De même, la modification de l'oxygénation tumorale peut être une variable intéressante. La modulation peut aussi se baser sur l'usage de radiosensibilisants.

3) Bases biologiques moléculaires

Classiquement, l'ADN est considéré comme la cible privilégiée de la radiothérapie et de la chimiothérapie. La radiochimiothérapie peut permettre la :

- création de lésions chimio-induites (cassure ou adduit) dans le voisinage d'une lésion simple-brin avec concentration des lésions dans un volume restreint de l'ADN, submergeant ainsi les capacités de réparations de la cellule. On parle de « Locally Multiple Damage Site » [79],
- majoration de l'induction de l'apoptose [79],
- modification par la chimiothérapie de la structure spatiale de la super hélice de l'ADN [79] rendant certains sites sensibles car temporairement exposés,
- augmentation du nombre de lésions double-brins :
 - par l'action propre de chaque agent,
 - par la transformation de lésions simple-brins (sublétales) en lésions double-brins [280],
 - par l'inhibition par la chimiothérapie (le cisplatine par exemple) de la réparation de lésions radio-induites [79, 280].
- blocage de l'émergence de clones cellulaires résistants,
- coopération au niveau du cycle cellulaire : la radiothérapie est surtout active en phase G2 et M. Si l'on utilise une chimiothérapie active en phase S, on obtient par simple complémentarité un effet cytotoxique sur toutes les cellules. Dans certains cas la chimiothérapie peut modifier le déroulement du cycle et synchroniser les cellules tumorales [280].
- inhibition de la repopulation tumorale suivant une radiothérapie fractionnée [280].

4) Radiosensibilisants [183]

La modulation des combinaisons de radiochimiothérapie peut aussi se baser sur l'usage des radiosensibilisants.

Le 5 fluorouracile est un antimétabolite connu depuis longtemps *in vitro* et *in vivo* pour ses propriétés radiosensibilisantes, puisque cet effet fut démontré dès 1958 [132]. L'effet radiosensibilisant serait supérieur en cas de perfusion continue par rapport à l'injection en bolus (intraveineux direct) [47]. Les mécanismes précis de l'interaction sont méconnus mais différentes hypothèses sont proposées : facilitation de l'apoptose ? Altération des réparations de l'ADN ? Synchronisation du cycle cellulaire en phase G2 M ?

Connue depuis 1971, l'action radiosensibilisante du cisplatine [344] ferait appel à la formation de liaisons covalentes à l'ADN, formant des adduits de platine ; ces derniers augmenteraient la sensibilité de l'ADN à la radiothérapie et inhiberaient les réparations cellulaires. L'effet n'est pas modifié par la modalité d'administration (unique ou en fractionné sur plusieurs jours). De plus, le 5 fluorouracile potentialiserait l'association cisplatine-radiothérapie.

La mitomycine C a pour sa part un effet additif mais non synergique. Cette molécule serait plus active sur les cellules hypoxiques (qui sont réputées plus radio-résistantes) et présenterait une coopération spatiale tissulaire avec la radiothérapie. Mais la survenue de quelques insuffisances respiratoires par fibrose pulmonaire extensive décrites par Leichmann [112, 191] a nettement restreint son utilisation.

L'étoposide agit en se liant à la topoisomérase 2. En ce qui concerne les taxanes, ils permettraient une synchronisation de l'ensemble des cycles cellulaires en phase G2 et M, facilitant ainsi l'action de la radiothérapie.

Par ailleurs, certaines molécules ne se prêtent pas à ce genre d'association car elles augmentent les complications, par exemple la bléomycine ou l'adriamycine. Il faut aussi citer le rôle de l'effet oxygène : en présence d'oxygène, il y a une augmentation du nombre de radicaux libres produits (intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare, de transfusions chez les patients anémiés). L'hyperthermie peut être une autre option.

D) Modalités d'application des combinaisons de radiochimiothérapie.

1) Introduction

Looney [200] discute sur des bases fondamentales in vitro les chronologies potentielles de la radiochimiothérapie. Quelle séquence retenir parmi les 3 modalités ci-dessous ? Un début de réponse doit se baser sur des données biologiques. La dose d'irradiation est directement en rapport avec l'effet cytotoxique. En cas d'effet supra additif, à dose constante, l'efficacité finale est supérieure. On parle d'effet-dose. De même, la radiothérapie est d'autant plus efficace qu'elle s'effectue en un temps court : c'est l'effet-temps.

2) Radiochimiothérapie séquentielle.

Un des 2 traitements est administré dans sa totalité avant l'autre. Le premier traitement est donc réalisé de façon optimale, ce qui n'est pas toujours possible pour le second. Mais le principal avantage réside dans le décalage dans le temps de la toxicité aiguë, améliorant ainsi la tolérance immédiate [79].

3) Radiochimiothérapie alternée

Elle consiste à réaliser la radiothérapie entre les cures de chimiothérapie. Elle permet en théorie de délivrer précocement des doses optimales de chimiothérapie et de radiothérapie [79], limitant ainsi l'apparition de résistances.

4) Radiochimiothérapie concomitante.

Les 2 traitements sont donnés en même temps de façon optimale. Le plus souvent, 2 ou 3 agents cytotoxiques sont associés à une irradiation qui peut être normo ou bifractionnée [79]. L'avantage principal est la diminution de l'émergence de résistances croisées et la potentialisation des effets de l'irradiation par la chimiothérapie. Mais l'inconvénient majeur est la majoration de la toxicité aiguë des 2 traitements, ce qui altère la tolérance immédiate.

La technique du « split-course » consiste en une irradiation concentrée réalisée pendant les 5 jours de la cure de chimiothérapie avec une interruption de la radiothérapie pendant l'intercure [79]. On délivre donc une dose élevée par fraction [49]. L'intérêt réside surtout dans la réduction de la durée totale du traitement, du coût et l'amélioration de la tolérance immédiate [79]. Mais cette technique favoriserait aussi la repopulation tumorale et augmenterait l'incidence des complications médiastinales à long terme (sténose œsophagienne, fibrose, péricardite).

E) Effets secondaires tardifs des associations de radiochimiothérapie.

Survenant après un délai de 6 mois, ils sont un souci constant de ce type de traitement, principalement par leurs effets sur les tissus sains. Bien que rarement observés avec les techniques dosimétriques actuelles, on peut citer :

- la pneumopathie post-radique, la fibrose pulmonaire,
- l'œsophagite post-radique, la sténose œsophagienne,
- la péricardite,
- la myélite radique, plus tardive et encore beaucoup plus rare grâce aux réductions systématiques de doses à la moelle, est le résultat d'une erreur technique et ne doit plus se voir.

F) Radiochimiothérapie exclusive

1) Généralités.

L'association cisplatine-5 fluorouracile est le plus souvent retenue en raison de l'effet radiosensibilisant propre des 2 drogues. La radiochimiothérapie exclusive est le plus souvent concomitante ou séquentielle. Le fractionnement est habituellement conventionnel et le protocole de chimiothérapie est régulièrement plus long mais moins intensif [219]. Ce type de traitement s'adresse en priorité aux patients présentant une maladie inopérable localement avancée, le but étant d'augmenter le contrôle loco-régional [110, 219].

2) Essais non randomisés de phase II de radiochimiothérapie exclusive concomitante [68, 110, 219, 280, 306]

a) Tableau

Auteurs	Nombre de patients	Chimiothérapie + radiothérapie	RC endoscopique (%)	Survie médiane (mois)	Survie à 2 ans (%)
Coia (1987) [63]	57	(5FU-MMC) + (60 Gy)	79	18	29
Coia (1991) [62]	33	(5FU-MMC) + (50 Gy)	-	8	3
Keane (1985) [161]	35	(5FU-MMC) + (45-50 Gy)	-	12	28
John (1989) [155]	30	(CDDP-5FU) + (30 à 50 Gy)	77	11	29
Leichmann (1987) [191]	20	(CDDP-5FU) ou (Bléo-MMC) + (20 Gy/sem)	-	22	35
Seitz (1990) [283]	35	(CDDP-5FU) + (20 Gy/2 sem x2)	71	16	34
Seitz (1995) [285]	122	(CDDP-5FU) + (15 Gy/3 sem x3)	50	13	30 (12 % à 5 ans)
Richmond (1987) [26]	25	(CDDP-5FU) + (50-60 Gy/sem)	56	12	37
Lokich (1987) [199]	12	(5FU/11 sem) + (50 Gy/sem)	83	16	22
Roussel (1993) [268]	143	(CDDP-5FU) + (18,5 Gy/2 sem)	55	15	30
Reddy (1995) [255]	35	(CDDP-5FU) + (65 Gy)	-	14	30
Engstrom (1985) [90]	-	(5FU-MMC) + (60 Gy/6 sem)	87	> 22	30
Chan (1987) [288]	-	(5FU-MMC) + (40 à 60 Gy)	-	-	47

b) Observations

La radiothérapie débute en général le même jour que la chimiothérapie et délivre 40 à 60 Gy avec un fractionnement et un étalement classique le plus souvent, mais parfois aussi en « split-course » [68, 110], comme cela est le cas dans les études de Keane [161] et Seitz [283].

La chimiothérapie fait le plus souvent appel au 5 fluorouracile, au cisplatine et à la mitomycine C. Urba [328] associe carboplatine - 5 fluorouracile et irradiation en « split-course ». Avec 27 patients, il décrit une faible efficacité et une survie médiane de 8 mois. Ces données décevantes ne sont pas surprenantes, compte-tenu de la faible activité du carboplatine en mono ou polychimiothérapie exclusive. La chimiothérapie débute le plus souvent le même jour que la radiothérapie [68, 110]. Habituellement, le 5 fluorouracile est donné en perfusion continue sur 4 ou 5 premiers jours puis est repris 4 semaines plus tard [110].

Le taux de réponse complète endoscopique avec biopsies négatives donnent des résultats encourageants [68] avec des chiffres variant entre 50 et 87 % [68, 279, 306]. Le taux de contrôle local à 2 ans se situe dans les mêmes chiffres : 41 % pour Chan [288], 48 % pour Keane [161] et un taux maximal de 77 % pour John [155]. Dans l'étude de Coia [110] en 1987 pour les 57 patients de stade I et II, on obtient 77 % d'amélioration de la dysphagie.

La tolérance est le plus souvent satisfaisante et la mortalité reste inférieure au traitement par chirurgie exclusive [68, 110]. On note tout de même une augmentation de l'incidence de mucites nécessitant le recours à un support nutritionnel adapté [110].

La médiane de survie des patients non métastatiques peut atteindre 22 mois et se situe en grande partie au-delà de 11 mois [68]. Coia [63], en 1991, publie une série de 33 patients avec une forme avancée de la maladie, ce qui réduit les résultats. Ce même auteur avait en 1987 décrit un essai avec 57 patients de stade I et II, avec des résultats plus favorables. Les taux de survie à 2 ans sont de l'ordre de 22 à 47 % selon les essais [68], à comparer aux 10% obtenus par la radiothérapie seule.

- c) Cas particulier des essais non randomisés de phase II de radiochimiothérapie exclusive séquentielle.

Les résultats des quelques essais publiés sont décevants [306]. Izquierdo [149] a traité 25 patients avec 3 cures de cisplatine-bléomycine et 50 à 60 Gy en 5 à 6 semaines de façon séquentielle. Il observe 16 % de réponse complète endoscopique et une survie médiane de 8 mois. Seitz [282] et Sharma [293] retrouvent des résultats comparables. En général, avec cette technique, on obtient au mieux 30 % de réponse complète endoscopique et une survie médiane de 8 à 10 mois. Les résultats sont donc inférieurs à la technique d'administration concomitante et la modalité séquentielle augmente de façon importante le temps total de traitement.

- 3) Essais randomisés de phase III de radiochimiothérapie exclusive concomitante versus radiothérapie seule.

- a) Tableau [68, 110, 219, 306]

Auteurs	Nombre de patients	Protocole	Taux de contrôle local (%)	Survie médiane (mois)	Survie à 2 ans (%)	Survie à 5 ans (%)
Herskovic (1992) [136]	62	64 Gy /6,5 sem	38	9,8	10	0
	61	50 Gy + (CDDP-5FU)x 4	56	14,1	38	27
Araujo (1991) [22]	31	50 Gy/5sem	58	-	22	6
	28	50 Gy/5 sem + (5FU-MMC-Bléo)	75	-	38	16
Roussel (1994) [266]	111	40 Gy	-	7,8	16	6 à 3 ans
	110	40 Gy + (CDDP) x 6	-	10,5	20	12
Kolaric (1992) [179]	43	60 Gy	12	6	-	-
	11	40 Gy + (CDDP-5FU) x 2	24	12	-	-
Nygaard (1992) [235]	51	35 + 28 Gy	-	-	-	6 à 3 ans
	46	(35 + 28 Gy) + (CDDP-Bléo) x 2	-	-	-	-
Smith (1998) [299, 297]	62	40 Gy	-	9	12	-
	65	40 Gy + (5FU-MMC)	-	14,9	30	-

b) Commentaires.

On retrouve donc 6 essais de ce type. Avant cette date, les essais à base de bléomycine et de méthotrexate étaient négatifs. Certains utilisent des doses inadéquates de chimiothérapie [219] : pour Araujo [22], les patients ne reçoivent que un cycle de 5 fluorouracile-mitomycine C-bléomycine. Dans l'essai scandinave [235], on administre de faibles doses de cisplatine (20 mg/m²) et bléomycine (10 mg/m²) et Roussel [266] utilise le cisplatine seul. Mais les essais de phase III récents ont confirmé la supériorité du traitement combiné par rapport à la radiothérapie seule [306]. Nous allons en détailler certains d'entre eux.

L'essai d'Herskovic [136] a comporté des doses adéquates de chimiothérapie [110, 219, 306]. Se basant sur les résultats encourageants des protocoles avec du 5 fluorouracile continu, l'« Intergroup Esophageal Study Group » (qui réunit le RTOG, le SWOG et le NCCTG) [110] a randomisé 123 patients [68] entre 2 bras. Cent vingt-et-un patients sont évaluable, dont la répartition est la suivante : 106 carcinomes épidermoïdes et 15 adénocarcinomes, 12 T1, 95 T2 et 14 T3 [110, 306]. Dans le bras radiothérapie seule (62 patients), on a délivré au total 64 Gy en 32 fractions et 6,5 semaines, avec tout d'abord 44 Gy sur un grand volume puis un complément de 20 Gy sur la tumeur [68, 110, 219]. Pour le bras combiné (61 patients), la dose d'irradiation a été inférieure : 30 Gy dans un premier temps sur un grand volume puis 20 Gy en complément sur la tumeur [68, 110, 219] pour un total de 50 Gy en 25 fractions et 5 semaines. La chimiothérapie a comporté 2 cycles de 5 fluorouracile-cisplatine concomitants à la radiothérapie et 2 cures après la radiothérapie [68, 110, 219].

Le bras radiochimiothérapie donne manifestement de meilleurs résultats : *les taux de survie* à 1, 2, 3 et 5 ans sont respectivement de 50, 38, 30 et 27 % pour le bras combiné contre 33, 10, 0 et 0 % dans le bras radiothérapie seule [68, 110, 219, 306]. A 2 et 5 ans, la différence est significative ($p = 0,01$). On observe les mêmes résultats en ce qui concerne la survie médiane (14,1 versus 9,8 mois). L'association améliore aussi de façon significative *le taux de contrôle local* à 2 ans (56 versus 38 %, $p = 0,01$) [219], et réduit le taux de récives locales à 2 ans (45 versus 59 %, $p = 0,01$) [68] et à 5 ans (45 versus 66 %) [219]. Ce résultat positif se maintient sur l'évolution métastatique puisque le traitement combiné permet une diminution significative du nombre de métastases (22 versus 38 %, $p = 0,03$) [68, 219].

Les taux de *toxicité aiguë* de grade 3 et 4 (35 versus 12 %) et tardive (29 versus 23 %) sont en défaveur du bras de l'association, mais on notera la faible différence en ce qui concerne la toxicité tardive [219].

La *faisabilité* reste satisfaisante dans le groupe combiné. Sur les 61 patients, 56 % ont eu les 4 cures complètes de chimiothérapie et 80 % ont eu au moins 2 cures [219]. Ceci s'explique probablement par l'intervalle de 3 semaines entre les cures 2 à 4, contre 4 semaines pour la première cure.

Ces résultats significatifs en termes de survie ont fait interrompre précocement l'essai [110, 219]. Après sa fermeture, environ 70 patients ont été traités par la même association et les résultats en termes de survie sont retrouvés (30 % à 3 ans) et rapportés en 1997 par Al Sarraf [14, 110, 219] avec plus de recul. Le traitement combiné est donc supérieur à la radiothérapie seule, tant sur la survie que sur le contrôle local, avec une toxicité supérieure mais acceptable. Un autre essai est en cours afin de tester une irradiation à la dose de 64 Gy dans le bras radiochimiothérapie [110].

L'étude brésilienne d'Araujo [22] comprend une majorité de patients de stade II [306] et de carcinomes épidermoïdes de l'œsophage. L'irradiation délivre dans les 2 bras 50 Gy en 25 fractions et 5 semaines [110]. On notera que le protocole de chimiothérapie ne contient pas de cisplatine et qu'il est donc considéré comme suboptimal selon les données actuelles [68]. Il n'y a dans cette étude pas de différence significative en ce qui concerne le taux de contrôle local, la survie à 2 et 5 ans, même si la survie à 5 ans est presque triplée dans le bras combiné [110, 306]. Cela peut être dû au déficit de puissance statistique de l'analyse en rapport avec l'effectif restreint (59 patients) [68, 306].

Dans l'essai de Roussel, sous l'égide de l'EORTC [266], on utilise du cisplatine en monochimiothérapie (2 doses) et une irradiation en « split-course ». On retient une augmentation de la survie sans récurrence et de la survie globale à 5 ans [68, 306], mais pas de façon statistiquement significative malgré un effectif important.

L'étude croate de Kolaric [179] met en évidence une amélioration de la médiane de survie en faveur de l'association ($p = 0,04$, 12 mois versus 6 mois) [68]. Cela reprend donc les résultats d'Herskovic, malgré un nombre inférieur de patients.

Les 118 patients éligibles dans l'essai de l'ECOG [297, 299] sont des carcinomes épidermoïdes de stade I et II [110]. Une évaluation intermédiaire montre bien encore l'augmentation de la survie médiane (14,9 mois versus 9 mois) pour la radiochimiothérapie, mais l'interprétation de ces résultats est gênée par la possibilité de chirurgie dans le déroulement du traitement après 40 Gy [110, 219].

L'essai randomisé à quatre bras de Nygaard [130, 235] a la particularité de réaliser le traitement selon une association alternée. Il comprend 97 patients inopérables mais non métastatiques. Il ne met pas en évidence de différence significative en terme de contrôle local et de survie et la médiane de survie est médiocre (5,5 mois) pour un traitement prolongé (13 semaines).

4) Autres essais de phase III randomisés de radiochimiothérapie concomitante exclusive.

a) Radiochimiothérapie concomitante exclusive versus chimiothérapie seule

Kolaric [178] met en évidence la supériorité de la radiochimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, mais avec des protocoles à base de bléomycine, d'adriamycine ou des deux [306].

b) Radiochimiothérapie concomitante exclusive versus traitement endoscopique.

L'essai rapporté par Gayet [117] tend à montrer l'infériorité des traitements endoscopiques purs utilisés en première intention [306].

c) Radiochimiothérapie concomitante exclusive versus chirurgie seule.

Aucune étude avec ce schéma n'a été effectuée à ce jour.

d) Radiochimiothérapie exclusive étalée versus « split-course ».

L'essai 9305 de la FNCLCC-FFCD rapporté à l'ASCO 1999 par Jacob [150] sous forme de poster compare une radiochimiothérapie comportant une irradiation avec un étalement et fractionnement classiques (50 Gy en 25 fractions et 5 semaines) à une radiothérapie de type « split-course » (20 Gy en 5 fractions, répétés deux fois). Dans les 2 bras, on a 4 cures de chimiothérapie de type cisplatine-5 fluorouracile. Sur les 202 patients évaluable (tous avec un carcinome épidermoïde non opérable), la survie globale à 2 ans (37 versus 24 %) et le taux de récidives locales à 2 ans (43 versus 71 %), sont significativement meilleurs dans le bras avec une irradiation classique. La différence en ce qui concerne le taux de réponses complètes (61 versus 48 %) est à la limite de la significativité ($p = 0,07$). La radiochimiothérapie exclusive en « split-course », moins efficace que l'étalement classique, doit donc être abandonnée.

5) Conclusion sur la radiochimiothérapie exclusive.

La radiochimiothérapie est le traitement de référence des formes inopérables de cancer de l'œsophage [110] (contre-indication d'ordre générale, refus du patient, localisation tumorale inopérable) [68] et elle est supérieure à la radiothérapie seule en termes de survie [68, 110, 306]. Différents essais sont en cours et font appel à la vinorelbine, au docétaxel et au paclitaxel [68] dans le cadre des traitements combinés.

L'essai 9102 de la FFCD actuellement en cours étudie l'intérêt de la chirurgie pour les patients avec une lésion localement avancée (classé T3N0 ou T3N1) en randomisant radiochimiothérapie exclusive versus radiochimiothérapie préopératoire chez les patients répondeurs à une radiochimiothérapie première [68, 110].

G) Radiochimiothérapie préopératoire

1) Introduction

L'efficacité de la radiochimiothérapie exclusive laisse augurer une amélioration des résultats de la chirurgie par un traitement néo-adjuvant.

Différents arguments théoriques justifient l'intérêt d'un traitement combiné préopératoire [112] :

- diminution du volume tumoral voire stérilisation de la tumeur facilitant ainsi le geste chirurgical, augmentant le taux de résécabilité et rendant ainsi opérables des patients initialement inopérables du fait de l'extension [112],
- identification d'un facteur pronostique important jugé sur la pièce opératoire : la réponse au traitement préopératoire [112],
- diminution du risque de migration cellulaire localement et à distance lors du geste chirurgical [112],
- efficacité la meilleure possible afin de ne pas laisser progresser une tumeur opérable initialement,
- absence d'augmentation des difficultés techniques per et post-opératoires [112].

Mais cette approche n'a pu se développer dans les vingt dernières années que grâce à l'amélioration des techniques de support nutritionnel et de réanimation post-opératoire [112].

2) Essais non randomisés de phase II de radiochimiothérapie préopératoire.

a) Tableau (d'après Conroy [68], Ganem[110], Minsky [219] et SOR [306])

Auteurs	Nombre de patients	Protocole	Taux de RCH (%)	Mortalité post-opératoire (%)	Survie médiane (mois)
Steiger (1981) [308]	86	5FU-CDDP (n = 55) 5FU-MMC (n = 31) + 30 Gy	17	10	-
Leichmann (1984) [193]	21	(CDDP-5FU) x 2 + 30 Gy	24	27	18
Poplin (1987) [247]	113	(CDDP-5FU) x 2 + 30 Gy	16	11	12
Seydel (1988) [291]	41	(CDDP-5FU) x 1 + 30 Gy	20	4	13
Gignoux (1989) [118]	119	CDDP + 37 Gy	20,5	7	> à 18
Forastiere (1990) [104]	43	(CDDP-5FU-VLB) + 45 Gy bifractionné	27	3,5	29
Bidoli (1990) [37]	34	(CDDP-5FU) x 2 + 30 Gy	18	20	-
Bedenne (1998) [31]	96	(CDDP-5FU) x 2 + 30 Gy (split-course)	20	9	17
Garrow (1991) [113]	30	(CDDP-5FU-AF) + 30 Gy	25	17	-
Naunheim (1992) [229]	46	(CDDP-5FU) + 30 à 35 Gy	3	17	23
Ganem (1997) [111]	88	(CDDP-5FU-HU) x 2 + 40 Gy	36	15	25
Bates (1996) [27]	35	(CDDP-5FU) + 45 Gy	51	9	26

Laterza (1994) [185]	70	(CDDP-5FU) x 2 + 30 Gy	19	12,2	13
Stahl (1996) [304]	72	(5FU-VPS-CDDP-AF) = FLEP x 3 + 40 Gy	22	15	17
Stewart (1989) [310]	29	(CDDP-5FU-MMC) + 45 Gy	17	8	-
Lokich (1987) [199]	13	5FU continu + 50 Gy	16	-	16
Urba (1992) [326]	24	5 FU continu + 49 Gy	11	16	11
Malhaire (1996) [204]	56	(CDDP-5FU) + 37 Gy	37	11	37
Hoff (1994) [285]	68	FLEP + 30 Gy	18	2	24
Terz (1997) [111]	22	(CDDP-5FU) + 34 Gy	23	11,7	18
Franklin (1983) [108]	30	(5 FU-MMC) + 30 Gy	26	17	18,5
Chiappori (1996) [59]	87	(CDDP-5FU-AF-VPS) + RTH	-	7	16
Adelstein (1997) [1]	72	(CDDP-5FU) + 45 Gy bifractionné	27	18	17
Jones (1997) [156]	66	(CDDP-5FU) + 45 Gy	-	7	-
Herskovic (1988) [135]	89	(CDDP-5FU) x 2 30 Gy préop + 20 Gy post-opératoire	24		9,8
Le Prisé (1993) [195]	39	(CDDP-5FU) + 20 Gy	-	9	-

Abréviations : RCH = réponse complète histologique, RTH = radiothérapie, CDDP = cisplatine, 5FU = 5 fluorouracile, MMC = mitomycine C, AF = acide folinique, VPS = étoposide, VLB = vinblastine, HU = hydroxyurée.

b) Commentaires

Cette approche fut développée à partir de 1980 [68], avec l'étude réalisée par Steiger [308] utilisant principalement une association 5 fluorouracile-mitomycine C. Leichmann [193] a remplacé la mitomycine C par le cisplatine et, malgré l'absence de survivant à 5 ans suggère une amélioration de la survie, au prix certes d'une mortalité post-opératoire assez élevée [101]. Poplin [247] et Seydel [291] ont retrouvé ces résultats, mais l'effet sur la survie reste faible [101].

En grande majorité, ces différents essais comportent des carcinomes épidermoïdes, sauf l'essai de Forastiere [104] où l'effectif comporte 50 % d'adénocarcinomes et l'étude d'Urba [326] où il y a 24 adénocarcinomes sur 50 patients.

La chimiothérapie est le plus souvent une association cisplatine-5fluorouracile [110, 219, 306], et dans une moindre mesure, on y incorpore la mitomycine C ou la vinblastine [68]. La chimiothérapie est habituellement courte (2 cycles) [68, 219] à 3 semaines d'intervalle et certains auteurs proposent des protocoles intensifiés, comme Forastiere [104]. Smithers [300] étudie la faisabilité d'une cure unique de cisplatine-5 fluorouracile dans le cadre du traitement combiné ; les résultats sont légèrement inférieurs et il semble que 2 cycles au moins soient nécessaires.

La radiothérapie délivre des doses relativement faibles ne dépassant pas 45 Gy et se situant le plus souvent aux environs de 30 Gy avec un étalement classique de 3 semaines [68, 110, 219, 306]. Certains auteurs utilisent une irradiation hyperfractionnée : Urba [326], Adelstein [1] et Shahab [292] mettent en évidence une morbidité et mortalité post-opératoires accentuées. Certains essais permettent une radiothérapie post-opératoire en cas de persistance tumorale post-chirurgicale, habituellement 20 Gy, comme c'est le cas dans les études de Leichmann [193] et Herskovic [135].

Les techniques chirurgicales sont très variables [110] et l'intervention est effectuée dans un délai de 3 à 6 semaines après la fin de la radiochimiothérapie [68, 110].

La réponse au traitement est jugée sur la pièce opératoire et le critère important est le taux de réponse complète histologique (RCH) [110]. Ce taux est d'environ 20 % sur l'ensemble des études reprises ci-dessus avec des extrêmes de 10 à 77 % [68, 306]. Le taux de résécabilité est de 75 % en moyenne [68, 110], mais l'interprétation de ces données est délicate car la stratification des malades n'est pas toujours précisée et de nombreux patients ne sont pas opérés pour diverses raisons [110]. Dans l'étude de Poplin [101] par exemple, seuls 71 sujets sur 113 sont opérés.

Une grande majorité des auteurs [68, 110, 306] décrivent une mortalité post-opératoire inférieure à 10 %, surtout dans les séries les plus récentes [68] et elle ne semble pas majorée de façon importante par rapport au traitement par chirurgie seule [110].

Le contrôle local est en général supérieur à 65 % [110]. Les 35 % de récurrences locales sont donc comparables aux 45 % observés par un traitement par radiochimiothérapie exclusive de l'étude pilote d'Herskovic [136].

La survie médiane est de 15 mois environ [68] mais de nombreux résultats rapportés sont calculés uniquement sur des patients opérés et non sur le nombre total de sujets, d'où un biais. La survie à 3 ans est de 27 à 47 %. Certains de ces essais ont montré une meilleure survie chez les patients avec une réponse complète après radiochimiothérapie, comme c'est le cas dans l'étude de Poplin [247] où cette population a une survie supérieure à 32 mois.

Au cours de l'ASCO 1999, différentes études de radiochimiothérapie préopératoire ont été rapportées avec des effectifs de 15 à 90 patients. De nouveaux protocoles à base de paclitaxel et docétaxel sont publiés sous formes de résumés [270] et surtout, dans cette localisation, en phase II, la chimiothérapie comporte une association de 3 médicaments : cisplatine, 5 fluorouracile et paclitaxel.

3) Essais randomisés de phase III de radiochimiothérapie préopératoire versus chirurgie seule

a) Tableau (d'après Conroy [68], Minsky [219] et SOR [306])

Auteurs	Nombre de patients	Protocole préopératoire	RCH (%)	Mortalité Post-op (%)	Survie à 2 ans (%)	Survie à 3 ans (%)	Médiane de survie (mois)
Urba (1995) [327]	50	(CDDP-5FU-vinblastine) + 45 Gy (bifractionné)	28	8	41	32	16,2
	50	Chirurgie seule	-	7	36	15	17,5
Bosset (1997) [41]	143	CDDP + 18,5 Gy x 2	29	12	44	33	18,6
	139	Chirurgie seule	-	4	48	36	18,6
Walsh (1996) [333]	58	(CDDP-5FU) + 40 Gy	25	9	37	32	16
	55	Chirurgie seule	-	4	26	6	11
Apinop (1994) [21]	35	(CDDP-5FU) + 40 Gy	27	18	30	20	9,7
	34	Chirurgie seule	-	15	23	20	7,4

b) Commentaires

La plupart des auteurs affichent des résultats supérieurs pour le traitement combiné par rapport à la chirurgie seule [110]. Mais de nombreuses études ont inclus une majorité d'adénocarcinomes [219] : 75 % dans l'essai d'Urba [327], 100 % pour l'étude de Walsh [333].

Le premier essai, en 1994, conduit par Apinop [21] ne met pas de différence significative en évidence entre les 2 bras du traitement [68]. Avec 69 patients, l'effectif reste trop faible pour un essai randomisé. Il en est de même pour l'étude d'Urba [327]. Seul l'essai de Bosset [41], avec 282 sujets, a un effectif satisfaisant [68, 219].

La radiothérapie délivre en moyenne 40 Gy. Dans l'étude de Bosset [41], elle est réalisée en « split-course » à raison de 3,7 Gy par jour en 2 séries de 5 jours pour un total de 37 Gy [68, 219].

La chimiothérapie est basée sur l'habituelle association cisplatine-5 fluorouracile, sauf dans le cas de Bosset où une monochimiothérapie de cisplatine (2 doses) est utilisée [68, 219] et celle-ci apparaît insuffisante pour un traitement systémique adéquat. [219].

La chirurgie utilisée dans l'étude de Walsch [333] est très hétérogène dans ses techniques [219]. Pour Urba, elle consiste en une œsophagectomie transhiatale, c'est à dire transdiaphragmatique et sans curage associé [68, 110, 219]. Cette technique, plus conservatrice que celle d'Ivor-Lewis, n'est pas standard.

Seule l'étude de Bosset [41] retrouve un excès de mortalité post-opératoire significativement augmentée par rapport au bras contrôle chirurgie seule [68]. Cela est probablement dû à la technique d'irradiation en « split-course » avec une forte dose par fraction et par jour [68].

L'essai de Walsh [333] met en évidence une augmentation significative de la survie médiane (16 versus 11 mois, $p = 0,001$) en faveur du bras combiné [219]. Ce même essai retrouve une différence significative (32 versus 6 %, $p = 0,01$) en termes de taux de survie à 3 ans, à l'avantage de l'association radiochimiothérapie préopératoire. Mais ce taux de 6 % de survie à 3 ans dans le bras contrôle chirurgie seule semble particulièrement faible par rapport aux autres données de la littérature [68, 219]. Les essais de Bosset et Urba ne montrent donc pas de différence significative pour la survie globale [68, 219, 306]. Dans l'étude menée par Urba, cela semble être en rapport avec un déficit de puissance statistique due au faible effectif. On est en effet à la limite de la significativité ($p = 0,07$) en ce qui concerne le taux de survie à 3 ans (32 versus 15 %) en analyse univariée [68], alors qu'en multivarié, le bénéfice en survie devient significatif ($p = 0,04$) [219].

Le contrôle local, rapporté dans 2 études, est amélioré par le traitement combiné. Pour Urba [327], on note une baisse significative du taux de récurrence locale (19 versus 39 %, $p = 0,04$) [219] et pour Bosset [41], il y a une augmentation significative de la survie sans récurrence à 3 ans ($p = 0,003$), de la survie sans récurrence locale et une réduction de la mortalité par cancer [68, 219].

c) Radiochimiothérapie préopératoire séquentielle versus chirurgie seule

Deux essais randomisés ont été entrepris.

L'étude conduite par Le Prisé [195, 196] à Rennes compte initialement 104 patients avec un carcinome épidermoïde de l'œsophage, mais seuls 86 sont analysés. Le premier bras associe 2 cures de cisplatine-5 fluorouracile aux semaines 1 et 4, une irradiation intercalée de 20 Gy en 10 fractions durant les semaines 2 et 3 puis la chirurgie. Le second bras est une chirurgie première. Il n'y a pas de différence statistique significative en termes de survie actuarielle à 3 ans (19,2 versus 13,8 %) [68, 110, 306] et surtout, le bras combiné ne permet que 11 % de réponse complète histologique sur pièce opératoire, ce qui est très faible. Le schéma ne paraît donc pas optimal [68, 306].

Le second essai réalisé par Nygaard [235] est aussi dénommé le « second essai scandinave » dans la littérature. Cet essai de 186 patients comporte 4 bras de traitement : chirurgie seule, radiothérapie préopératoire (35 Gy), chimiothérapie préopératoire (cisplatine-bléomycine) et enfin radiochimiothérapie préopératoire selon les mêmes protocoles et sur un mode séquentiel. L'analyse de l'étude conclut à une augmentation significative de la survie ($p = 0,009$) des patients des 2 bras avec radiothérapie par rapport à ceux des 2 bras sans irradiation [306]. Il n'apparaît pas de différence entre le bras radiochimiothérapie préopératoire et le bras chirurgie seule [306]. Cet essai permet, selon ses auteurs, de suggérer l'efficacité de la radiothérapie seule préopératoire, ce qui reste discutable (voir chapitre correspondant).

4) Essais randomisés de radiochimiothérapie préopératoire versus radiothérapie préopératoire

L'essai d'Andersen [18] est aussi décrit dans la littérature comme le « premier essai scandinave ». Il ne montre pas de différence significative en termes de taux de résection (63 versus 53 %) et de survie médiane (6,1 versus 5,8 mois) [68, 306], mais l'utilisation de bléomycine en monothérapie ne semble pas optimale.

L'étude de Smith et Sischy [299] inclut des patients de stade I et II atteints d'un carcinome épidermoïde [68]. Elle prévoit un complément d'irradiation jusqu'à 60 Gy pour les patients inopérables et montre une amélioration significative de la survie médiane ($p = 0,03$),

de la survie à 2 ans ($p = 0,03$) en faveur du bras combiné. Ces résultats permettent de conclure à la supériorité de la radiochimiothérapie préopératoire sur la radiothérapie seule, même si les résultats de l'essai d'Andersen ne sont pas significatifs [68, 306].

Auteurs	Nombre de patients	Protocole	Pourcentage de résecabilité	Survie médiane (mois)	Survie à 2 ans (%)
Andersen (1984) [18]	133	35 Gy	53	6,1	19
		35 Gy + bléomycine IM	63	5,8	25
Smith (1998) [299]	118	40 Gy	-	9	12
		40 Gy + (5FU-MMC)	63	14,9	30

5) Conclusion sur la radiochimiothérapie préopératoire

L'approche du traitement du cancer de l'œsophage par une radiochimiothérapie préopératoire semble encourageante [68, 219].

Les essais de phase II qui utilisent les protocoles les plus intensifs suggèrent les meilleurs résultats mais au risque de l'augmentation de la toxicité [110].

Dans l'ensemble, cette attitude permet d'obtenir plus de 20 % de réponse complète histologique et ne semble pas augmenter la morbidité et mortalité post-opératoire [68].

Seuls 2 essais [327, 333] montrent un avantage en survie versus chirurgie seule. Dans l'étude d'Urba [327], la significativité n'est atteinte que dans l'analyse multivariée et pour celle de Walsh [333], il existe un inhabituel faible taux de 6 % à 3 ans dans le bras contrôle chirurgical.

Afin de préciser ces données, un essai randomisé est en cours sous l'égide de l'« Intergroup » (sous la référence CALGBC 9781) [219]. Le bras combiné est basé sur celui établi par Herskovic [136], à savoir 50 Gy associé à 2 cures de cisplatine-5 fluorouracile aux semaines 1 et 5. Le protocole est appliqué en préopératoire versus chirurgie première [219]. Dans le même ordre d'idée, un essai de la FFCD est en cours d'activation. Il s'agira d'une étude randomisée comparant radiochimiothérapie préopératoire (cisplatine-5 fluorouracile et

40 Gy en étalement classique) et chirurgie seule. Le but est de mettre en évidence une amélioration de 15 % à 5 ans par le bras combiné par rapport au traitement de référence [68].

En parallèle de la recherche de l'association idéale, il faut aussi continuer à parfaire et améliorer les techniques de réanimation et de nutrition [112].

H) Conclusion

La radiochimiothérapie a fait la preuve de sa supériorité par rapport à radiothérapie seule et peut être considérée comme le traitement standard (radiochimiothérapie exclusive) des formes inopérables (Herskovic [136]) et les essais doivent rechercher les modalités optimales de ce traitement.

La preuve de l'efficacité de la radiochimiothérapie suivie de chirurgie reste à confirmer. On attend beaucoup de l'essai 9102 mené par la FFCD qui randomise, pour les tumeurs classées T3N0 ou N1, 2 séries de radiochimiothérapie avant une randomisation entre chirurgie et poursuite de la radiochimiothérapie.

La qualité de vie n'a par ailleurs quasiment pas été évaluée, en particulier les possibilités d'alimentation *per os* normale, c'est à dire sans gastrostomie, prothèses ou dilatations itératives [110].

SERIE PERSONNELLE

Cette étude rétrospective a pour but d'étudier les effets en termes de survie, de réponse et de toxicité d'un traitement par radiochimiothérapie concomitante (exclusive ou préopératoire) chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage. Ce traitement a été proposé à 148 patients pris en charge au Centre Alexis Vautrin.

I) Patients et méthodes

A) Critères de sélection des dossiers

Une première sélection a été réalisée de façon informatisée à partir du croisement des items « cancer de l'œsophage » et « chimiothérapie » ce qui a permis l'isolement de 198 dossiers. Ceux-ci ont été examinés sur une période allant de février 1990 à décembre 1998.

Les critères d'éligibilité pour inclure ces dossiers dans l'étude sont :

- carcinome histologiquement prouvé,
- traitement par radiochimiothérapie, ce qui exclut les traitements par chimiothérapie seule (36 dossiers) et chirurgie ou radiothérapie exclusive,
- chimiothérapie combinée à la radiothérapie exclusivement de type cisplatine et 5 fluorouracile. Indiqués surtout en cas de contre-indication à l'usage du cisplatine, les traitements par 5 fluorouracile-mitomycine C (6 dossiers) ont été exclus dans un souci d'homogénéité de la série.

Au terme de cette sélection, 148 dossiers ont été retenus sur une période de février 1990 à décembre 1998. Ils ont été scindés en 2 groupes :

- 85 patients traités dans une intention non chirurgicale, recevant une radiochimiothérapie exclusive,
- 63 patients traités en préopératoire, recevant 2 séries de radiochimiothérapie avant, si possible, une intervention chirurgicale.

Les 2 groupes ont été constitués en intention de traitement, et non en traitement effectif.

B) Bilan pré-thérapeutique

Réalisé avant le début de la radiochimiothérapie, il comprend :

- un interrogatoire complet évaluant la durée des symptômes, l'existence de signes fonctionnels (dysphagie, douleur thoracique) et l'index de performance OMS,
- un examen physique avec mesure du poids et description d'éventuelles adénopathies superficielles,
- des examens complémentaires : transit œsophagien, fibroscopie oeso-gastro-duodénale, fibroscopie bronchique, examen tomodensitométrique thoraco-abdominal, exploration fonctionnelle respiratoire et parfois échographie cervicale.

Au terme de ce bilan, les patients ont été placés dans l'un des 2 groupes (opérable ou inopérable). Les 18 patients pour lesquels la décision n'était pas définitive ont été placés dans le groupe des patients dit « opérables ».

C) Méthodes thérapeutiques

La chimiothérapie a été le même protocole pour l'ensemble des patients. Elle a comporté une injection de cisplatine à J1 ou J2 à la dose de 80 à 100 mg/m² en 1 heure, sous couvert d'une hyperhydratation avant et après l'injection. Une perfusion continue de 5 fluorouracile y a été associée de J1 à J4 ou J5 à la dose de 800 à 1000 mg/m²/j. L'espace entre les cures était de 21 jours.

La plupart des traitements ont été effectués dans le cadre d'essais prospectifs (FFCD 8803, 8804, 9102 et 9702 en particulier).

Dans un cas du groupe « opérable », dans le cadre d'un essai, le traitement a été réalisé sur 1 mois avec des doses quotidiennes de cisplatine et 5 FU.

La radiothérapie a été réalisée en « split-course » à raison de 15 Gy en 5 fractions et 5 jours, c'est à dire 3 Gy/j. Un intervalle libre de 2 semaines était prévu entre chaque série. Le

volume cible était habituellement limité au segment œsophagien tumoral et aux adénopathies satellites, avec une marge de 5 cm en hauteur et de 2 cm latéralement. Dans 13 cas (9 %), l'irradiation a été de type étalée avec des doses variables : 10 fois dans le groupe « inopérable » (5 Gy), 3 fois dans le groupe « opérable » (40 Gy).

Quatre patients du groupe « inopérable » ont par ailleurs reçu en plus une curiethérapie à haut débit de dose, avec une dose moyenne de 14 Gy, dans le cadre de l'essai thérapeutique FFCD 9702. Aucun patient du groupe « opérable » n'en a bénéficié.

Le nombre de séries de radiochimiothérapie a été variable. Alors que tous les patients dits « opérables » ont reçu au moins 2 séries, on a noté une diversité de traitement complémentaire après la chirurgie (poursuite radiothérapie et/ou chimiothérapie). Dans le groupe « inopérable », les 85 patients ont reçu un nombre variable de 1 à 4 séries. Une cinquième série utilisant une chimiothérapie seule a été réalisée 3 fois dans le groupe « inopérable » et 10 fois dans le groupe « opérable », conformément au protocole FFCD 9102.

La chirurgie a été le plus souvent une intervention de type Lewis-Santy, c'est à dire une œsophagectomie subtotale en un temps par voie médiane et thoracique droite avec rétablissement de la continuité par gastroplastie et curage médiastinal et abdominal (cœliaque).

D) Evaluation des traitements

La réponse au traitement a été évaluée par les mêmes examens que ceux réalisés initialement. La réponse a alors été cotée en réponse complète (RC), réponse partielle (RP), stabilisation (NC) ou progression (P) (Annexe 1). Le bilan a été effectué après 2 séries pour le groupe « opérable » et après les séries 2, 3, 4 ou 5 pour le groupe « inopérable », fonction des exigences de l'essai thérapeutique concerné.

Dans les cas opérés, l'analyse de la pièce opératoire a permis une classification en :

- réponse complète avec histologie tumorale et ganglionnaire négative (RCH -),
- réponse complète avec reliquats microscopiques (RCH +),
- réponse partielle,

- stabilisation,
- progression.

La toxicité aiguë a été évaluée selon les critères de l'OMS.

Les décès survenus pendant le séjour hospitalier post-chirurgical ont été considérés comme décès post-opératoires.

E) Méthodes statistiques

Les courbes de survie ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier. La survie globale a été définie à partir de la date de début de traitement (J1 de la première série de radiochimiothérapie). La date de diagnostic, habituellement utilisée, n'a pas été recueillie de manière systématique et n'a donc pu être utilisée. Les courbes de survie ont été comparées par le test du Log Rank avec un intervalle de confiance établi au risque de 5 %. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du chi-2, corrigées en cas de faible effectif par le test de Yates en analyse monofactorielle. Les facteurs pronostiques mis en évidence par l'analyse univariée (avec une valeur seuil du p égale à 0,1) ont été étudiés dans une régression multivariée de Cox.

L'ensemble de l'analyse a été faite par l'intermédiaire du système PIGAS du Centre Alexis Vautrin. La date de point a été fixée au 01.01.2000.

II) Résultats

Compte-tenu des différences entre patients « opérables » et « inopérables », ces 2 groupes ont été analysés séparément.

Nous détaillerons d'abord les caractéristiques des patients de chaque groupe avant d'évaluer les facteurs pronostiques de réponse et de survie. Nous terminerons par une analyse sur l'ensemble des 148 patients.

A) Patients « inopérables »

I) Caractéristiques de la population

a) Données générales

De février 1990 à décembre 1998, 85 patients ont été traités par radiochimiothérapie concomitante exclusive. L'âge moyen était de 61 ans (écart-type ± 9 ans) avec des extrêmes de 35 à 75 ans.

Il s'agissait de 74 hommes pour 11 femmes, soit une très forte prédominance masculine (87 %).

Un cancer oto-rhino-laryngologique (ORL) a été traité antérieurement chez 21 patients (25 %). Cinq sujets (6 %) présentaient de façon isolée une artérite des membres inférieurs, deux avaient une insuffisance coronarienne et deux autres une cirrhose hépatique. Pour trois patients, ces trois dernières pathologies étaient associées à un cancer ORL. Cinquante-quatre patients (64 %) n'avaient aucun antécédent particulier.

Un cancer ORL synchrone a été découvert chez 9 patients (10 %) : 5 fois au niveau du sinus piriforme et 4 fois au niveau de l'oropharynx.

L'état général des patients était relativement satisfaisant puisque 61 d'entre eux (72 %) avaient un stade OMS au diagnostic égal à 0 ou 1.

Stade OMS	Effectifs (%)
0	9 (11 %)
1	52 (61 %)
2	23 (27 %)
3	1 (1 %)

La perte de poids par rapport au poids normal ou dit de « forme » était en moyenne de 7,5 % avec des extrêmes allant de 0 à 27 %. Trente patients (36 %) ont perdu plus de 10 % de leur poids corporel.

Pourcentage de perte de poids	Effectifs (%)
0%	19 (22 %)
0-5%	14 (16 %)
5-10%	22 (26 %)
10-15%	15 (18 %)
> 15%	15 (18 %)

La durée moyenne d'évolution des symptômes était de 3 mois.

Le degré de dysphagie a été apprécié selon les critères d'Atkinson (Annexe 1). Quarante-deux patients (50 %) avaient une dysphagie de grade inférieur ou égal à 2 et 10 % avaient un grade supérieur ou égal à 4.

Dysphagie (grade)	Effectifs (%)
1	9 (11 %)
2	33 (39 %)
3	34 (40 %)
4	6 (7 %)
5	3 (3 %)

Une douleur thoracique existait 18 fois (21 %) et une dysphonie, présente dans 10 cas, a été rattachée à une atteinte récurrentielle 9 fois sur 85 cas (10 %).

b) Caractéristiques de la lésion tumorale

Comme cela pouvait être prévisible en France, on a noté une forte majorité de carcinome épidermoïde avec 80 cas (94 %) et une prédominance de formes bien et moyennement différenciées (64 cas). Il n'y avait donc que 3 cas d'adénocarcinomes dans ce

groupe (4 %). Les 2 cas restants étaient une forme mucipare et une forme sarcomateuse avec des cellules fusiformes.

Le pôle supérieur de la tumeur se trouvait en moyenne à 25 cm des arcades dentaires ($\pm 5,2$ cm). La répartition était la suivante :

- œsophage cervical : 13 cas (15 %),
- tiers supérieur : 26 cas (30 %),
- tiers moyen : 39 cas (46 %),
- tiers inférieur : 7 cas (9 %).

La répartition des stades TNM était la suivante :

Stade	Effectifs (%)
I	15 (17 %)
II	31 (37 %)
III	28 (33 %)
IV	11 (13 %)

La hauteur tumorale, mesurée sur le transit œsophagien, était en moyenne de 58 mm (± 28 mm) avec des extrêmes allant de 5 à 150 mm.

Hauteur tumorale (mm)	Effectifs (%)
≤ 25	12 (14 %)
25 à 50	28 (33 %)
50 à 75	22 (26 %)
> 75	23 (27 %)

Le diamètre transversal maximal de la tumeur à l'examen tomodensitométrique était en moyenne de 32 mm, mais la donnée n'était disponible que chez 73 patients.

Le volume tumoral était en moyenne de 57 cm³. Il a été apprécié par le produit des deux plus grands diamètres transversaux mesurés sur l'examen tomodensitométrique et de la hauteur tumorale mesurée sur le transit œsophagien.

Un envahissement trachéal était présent chez 2 patients (3 %) lors de la fibroscopie bronchique, l'examen était normal 78 fois et n'a pas été réalisé dans 5 cas.

Une dissémination métastatique a été notée 11 fois (13 %) : l'atteinte pulmonaire était isolée dans 5 cas et dans les autres, la dissémination était générale, le plus souvent ganglionnaire superficielle, hépatique, pleurale, osseuse et surrénalienne.

c) Caractéristiques des adénopathies médiastinales

Celles-ci ont été considérées comme pathologiques par le radiologue à partir d'un diamètre de plus de 10 mm. Elles ont été considérées comme pathologiques en échoendoscopie si elles étaient rondes, hypoéchogènes et péritumorales.

Le mode de découverte était le plus souvent scanographique, parfois combiné à l'échoendoscopie. Ce dernier examen n'a pu être réalisé que chez 32 patients, le caractère serré de la sténose étant la cause principale de non réalisation de l'échoendoscopie.

	N pathologique	N non pathologique
Scanner	45 (53 %)	40 (47 %)
Echoendoscopie	20 (24 %)	12 (14 %)

La taille moyenne des adénopathies médiastinales était de 16 mm ($\pm$ 8,6). Elles étaient multiples dans plus de 50 % des cas ($\geq$ 3) et unique dans 33 % des cas. La distribution se situait préférentiellement au niveau périœsophagien et dans la loge de Baréty.

2) Résultats pour les patients « inopérables »

a) Faisabilité du traitement

Les 85 patients ont reçu le premier cycle. Celui-ci n'a été conforme au protocole établi initialement que pour 75 patients (88 %) principalement en raison de problèmes liés au 5 fluorouracile : douleur thoracique à 5 reprises, troubles du rythme dans 2 cas et 3 causes restaient inconnues.

Trois patients étaient décédés dans les suites directes de la première série (les causes en seront détaillées plus loin) et la deuxième série n'a été réalisée que chez 82 patients. Dix-huit sujets ont reçu un traitement non conforme au programme initialement fixé et 13 patients ont reçu le traitement avec retard, généralement du fait d'une toxicité hématologique.

Aucun patient n'était décédé après la seconde série mais ils n'étaient que 74 sujets à recevoir le troisième cycle, le plus souvent par respect du protocole dans lequel ils étaient inclus. Cinquante-deux patients sur les 74 (70 %) ont alors reçu un traitement conforme au schéma fixé et ils étaient 13 cas à connaître un retard.

Ils étaient encore 40 à recevoir une quatrième série conformément au protocole. Vingt-sept (67 %) d'entre-eux ont reçu un traitement conforme au programme initialement fixé et 7 patients subissaient un retard dans sa réalisation.

Trois d'entre-eux ont reçu une cinquième série (chimiothérapie seule), en raison de métastases (2 cas) ou d'un cancer ORL associé (un cas).

b) Toxicité aiguë du traitement

Elle a été évaluée selon l'échelle OMS pour les 85 patients ayant reçu au total 284 cures de chimiothérapie. Trente-neuf patients sur 85 (46 %) ont eu au moins une toxicité aiguë quelqu'en soit le grade et le type et 12 % ont eu une toxicité sévère de grade 3 ou 4. Le tableau suivant reprend la répartition du grade maximal de toxicité observé par patient :

Toxicité	Effectifs (%)	
Pas de toxicité	46 (54 %)	-
Grade 1	15 (18 %)	29 (34 %)
Grade 2	14 (16 %)	
Grade 3	6 (7 %)	10 (12 %)
Grade 4	4 (5 %)	
Total	85 (100 %)	39 (46 %)

La toxicité était surtout hématologique (principalement à type de leuconeutropénie) et digestive (nausées et vomissements).

Trois patients étaient décédés précocement dans les suites de la première série : le premier durant l'intercure d'un accident vasculaire cérébral ischémique compliqué d'une pneumopathie de déglutition bilatérale. Un second avait développé une fistule oeso-pleurale 13 jours après la fin de la première série avec décès par hydropneumothorax. La troisième (une femme) avait présenté une toxicité hématologique majeure malgré des doses de chimiothérapie adaptées à son poids de 38 kg : une pancytopenie profonde et prolongée était apparue au nadir (J 10) et le décès était survenu dans un contexte d'accidents vasculaires cérébraux multiples.

c) Réponse au traitement

L'appréciation de la réponse au traitement n'a pu être faite que pour 82 patients, 3 d'entre-eux étant décédés durant le traitement.

L'évaluation a été faite dans 30 cas après 2 séries et, à 82 reprises, elle a été réalisée en fin de traitement.

Après 2 séries, on notait :

- 4 réponses complètes (14 %),
- 24 réponses partielles (80 %),

- 1 stabilisation (3 %),
- 1 progression (3 %),

soit 28 cas (93 %) de réponse objective sur les 30 patients évalués.

En fin de traitement, sur l'ensemble des patients (n = 85), la répartition était la suivante :

- réponse complète : 30 (35,5 %),
- réponse partielle : 35 (41 %),
- stabilisation : 11 (13 %),
- progression : 6 (7 %),
- décès : 3 (3,5 %).

On a donc constaté 76,5 % de réponse objective au traitement.

d) Survie et mode de rechute

A la date de point, on comptait 70 patients décédés et 15 survivants.

Le décès était directement lié à l'évolution du cancer œsophagien dans 54 cas (77 %), le plus souvent par fistule oeso-respiratoire. Les 3 cas (4 %) de décès précoces ont été rapportés plus haut.

Dans 5 cas (7 %), l'origine était cardiaque, *a priori* sans rapport direct avec le traitement : à 3 reprises par infarctus du myocarde et 2 fois par insuffisance cardio-respiratoire.

Pour 2 patients (3 %), une toxicité tardive du traitement pouvait être évoquée : on a en effet observé 2 cas de péricardite dont une s'est compliquée d'une tamponnade sans cellules tumorales identifiées dans l'épanchement.

Dans les 4 cas restants (6 %), il s'agissait d'affections intercurrentes : 1 décès par embolie pulmonaire, 1 décès iatrogène par pneumomédiastin lors d'une dilatation

œsophagienne, 1 fois par hémorragie digestive secondaire à un ulcère gastrique et 1 autre fois par accident de la voie publique. Dans 2 cas (3 %), la cause du décès restait inconnue.

La médiane de survie des 85 patients était de 12,2 mois ($\pm 1,8$). Les taux de survie globale étaient de 54 % à 1 an, 30 % à 2 ans, 23 % à 3 ans, 20 % à 4 ans et 16 % à 5 ans (voir graphique ci-après).

Au décès, en ce qui concerne les 70 patients, seuls 6 (8 %) étaient en réponse complète. Trente et un étaient en récurrence loco-régionale isolée (44 %), 9 avaient une évolution métastatique exclusive (13 %) et 24 présentaient l'association des 2 modalités (35 %).

A la date de point, 10 des 15 survivants étaient toujours en réponse complète. Les 5 autres avaient récidivé : 1 sous la forme d'une récurrence loco-régionale isolée, 3 par évolution à distance isolée et le dernier par dissémination mixte.

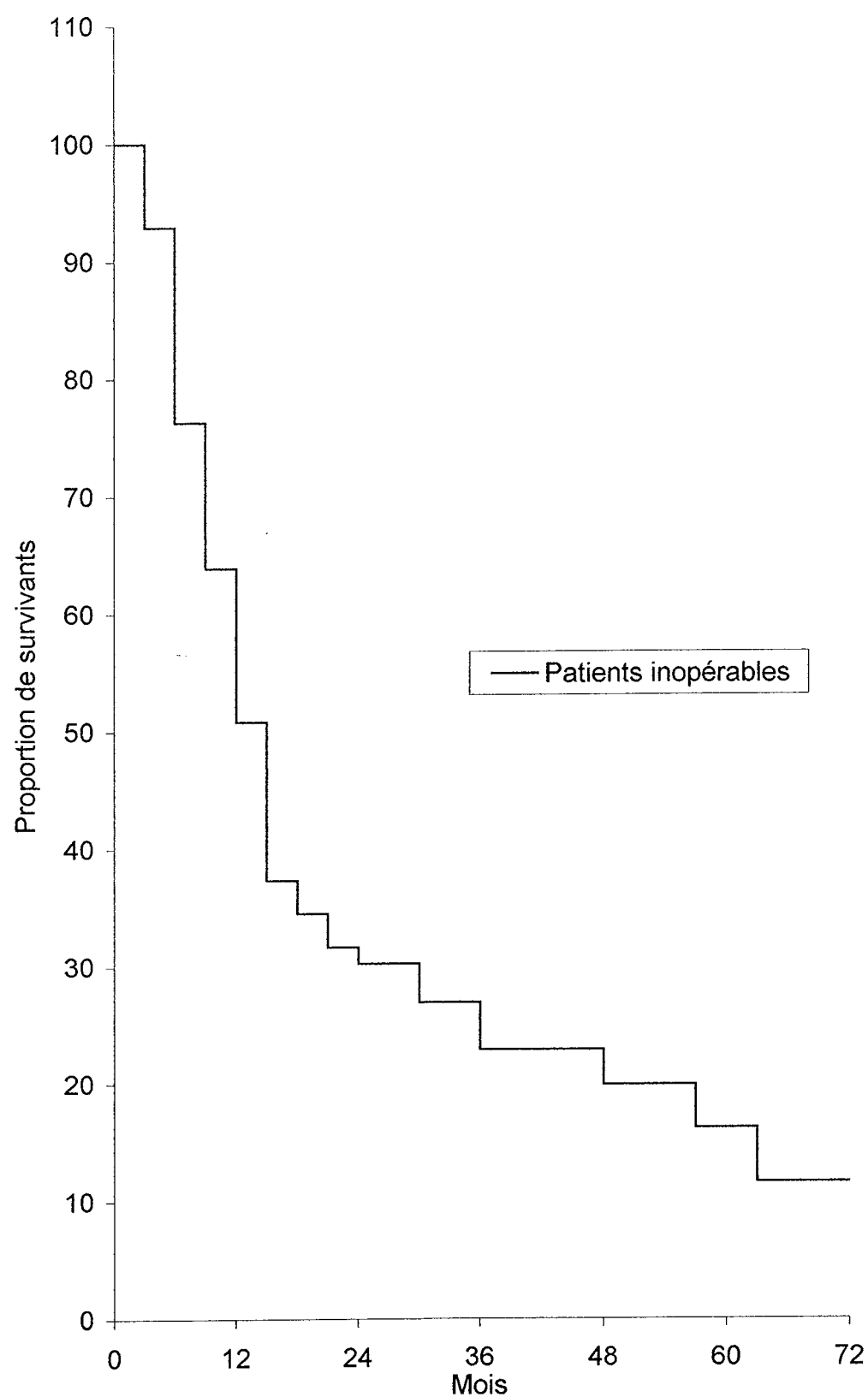
Les taux de survie spécifique étaient de 60 % à 1 an, 40 % à 2 ans, 30 % à 3 et 4 ans et 24 % à 5 ans. La médiane de survie spécifique était de 15,4 mois

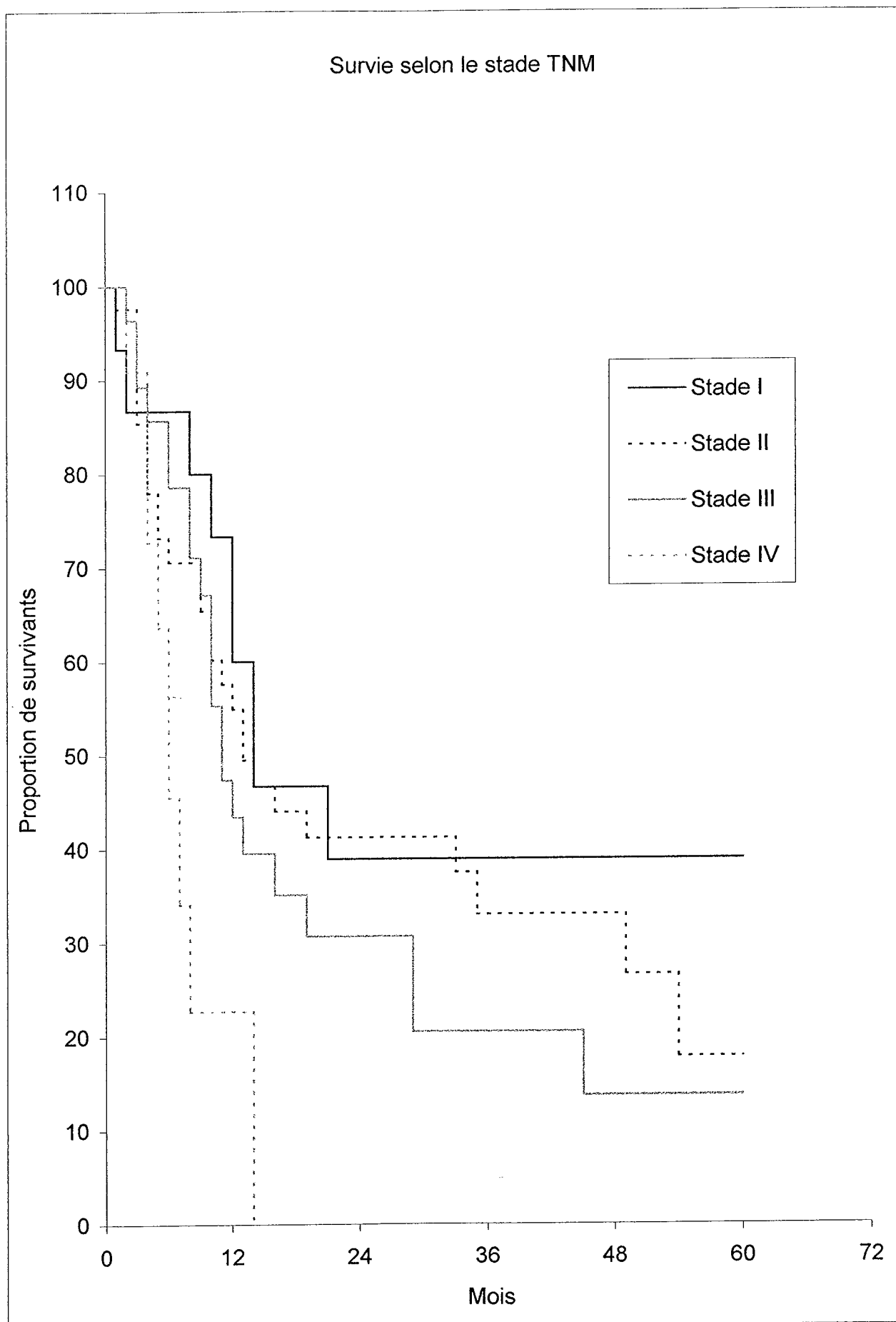
La médiane de survie sans récurrence était de 9,6 mois ($\pm 2,4$). Les taux de survie sans récurrence étaient de 41 % à 1 an, 32 % à 2 ans, 26 % à 3 ans, 20 % à 4 ans et 15 % à 5 ans.

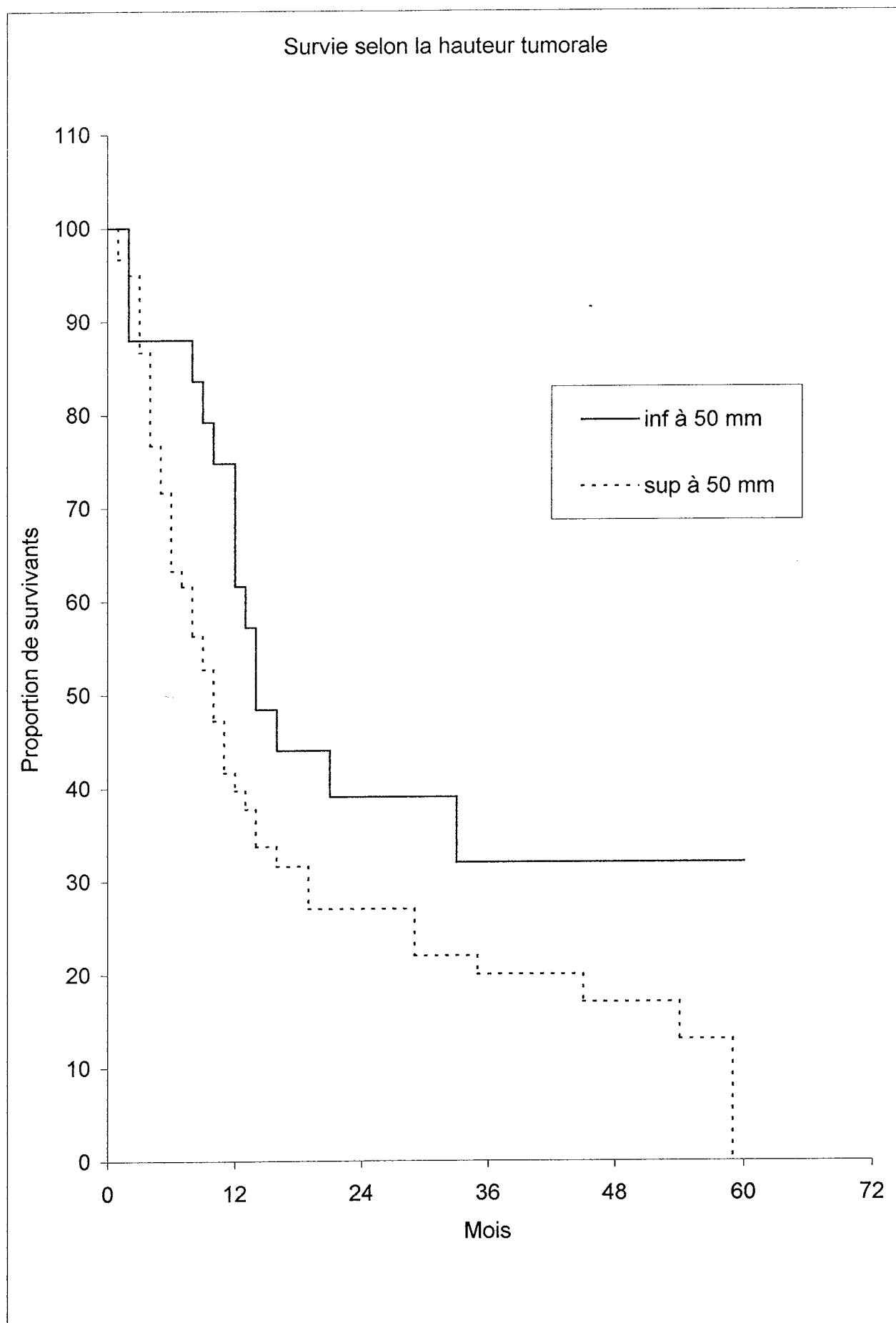
A noter que durant le suivi de ces 85 patients, on a noté 11 cas (13 %) de second cancer : 7 fois un cancer ORL, 2 fois un cancer du poumon, une triple localisation (larynx, sinus piriforme, prostate) et, accessoirement, un carcinome spino-cellulaire de l'index.

Les pages suivantes montrent les courbes de survie de différents groupes de patients.

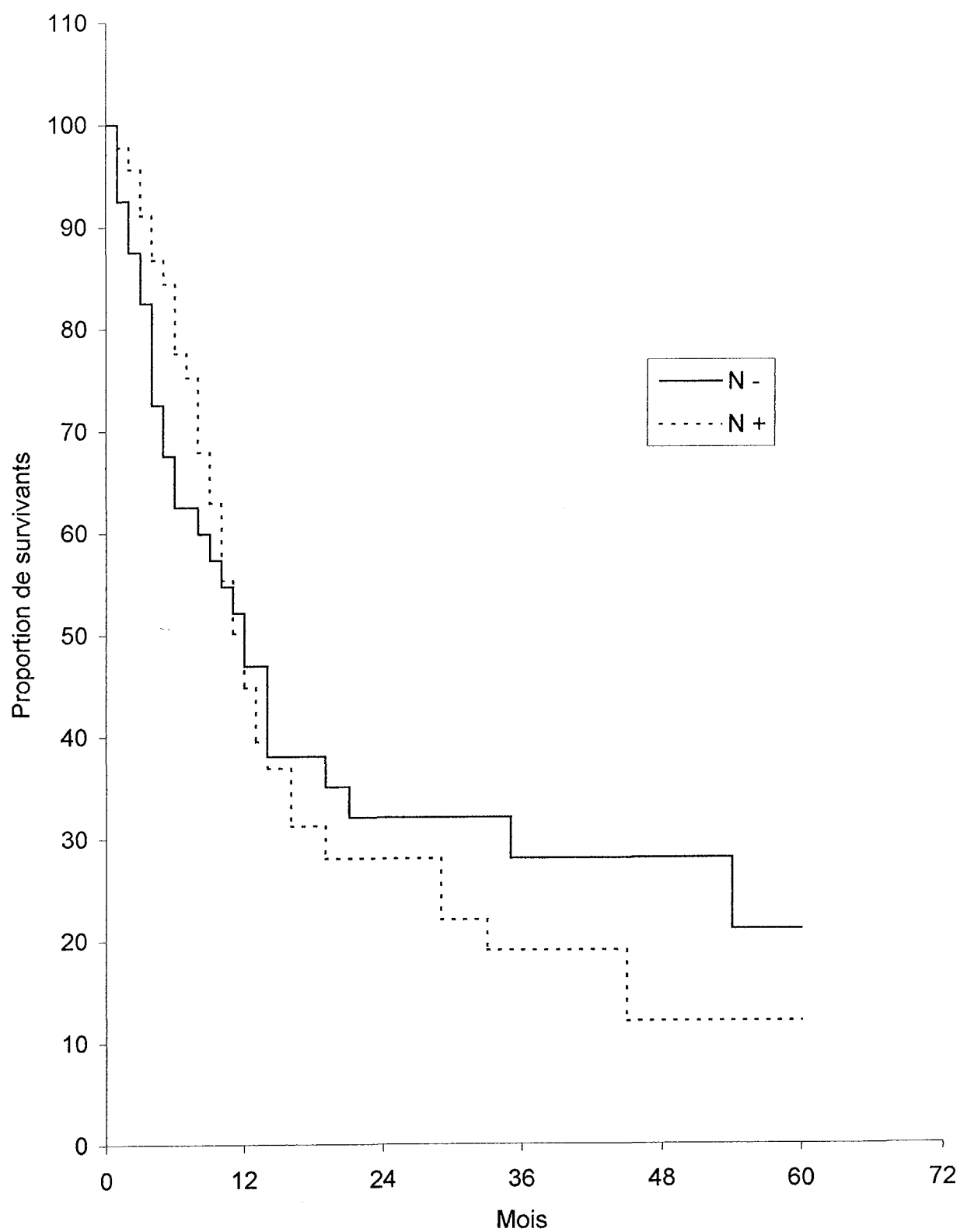
Survie globale des patients inopérables

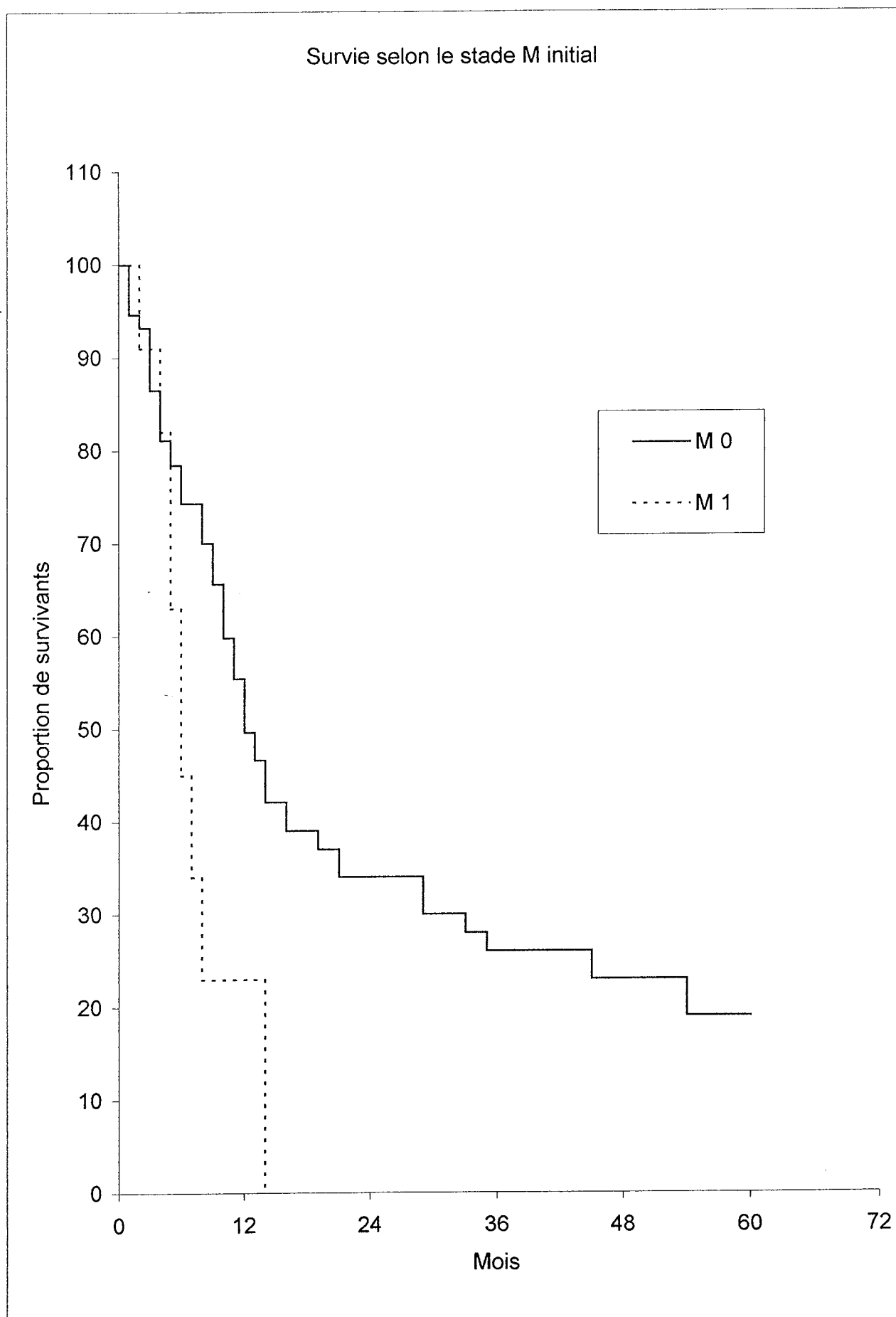




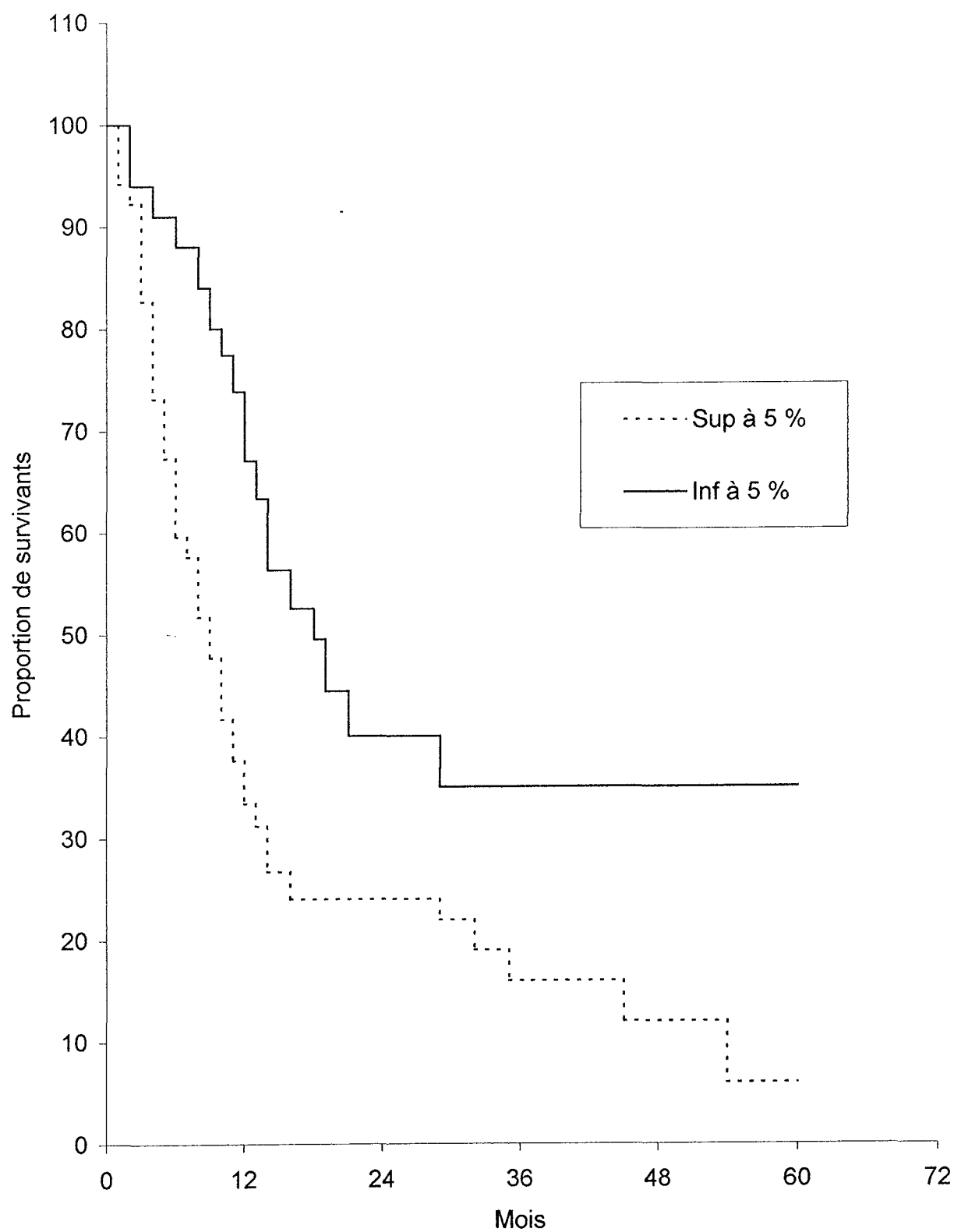


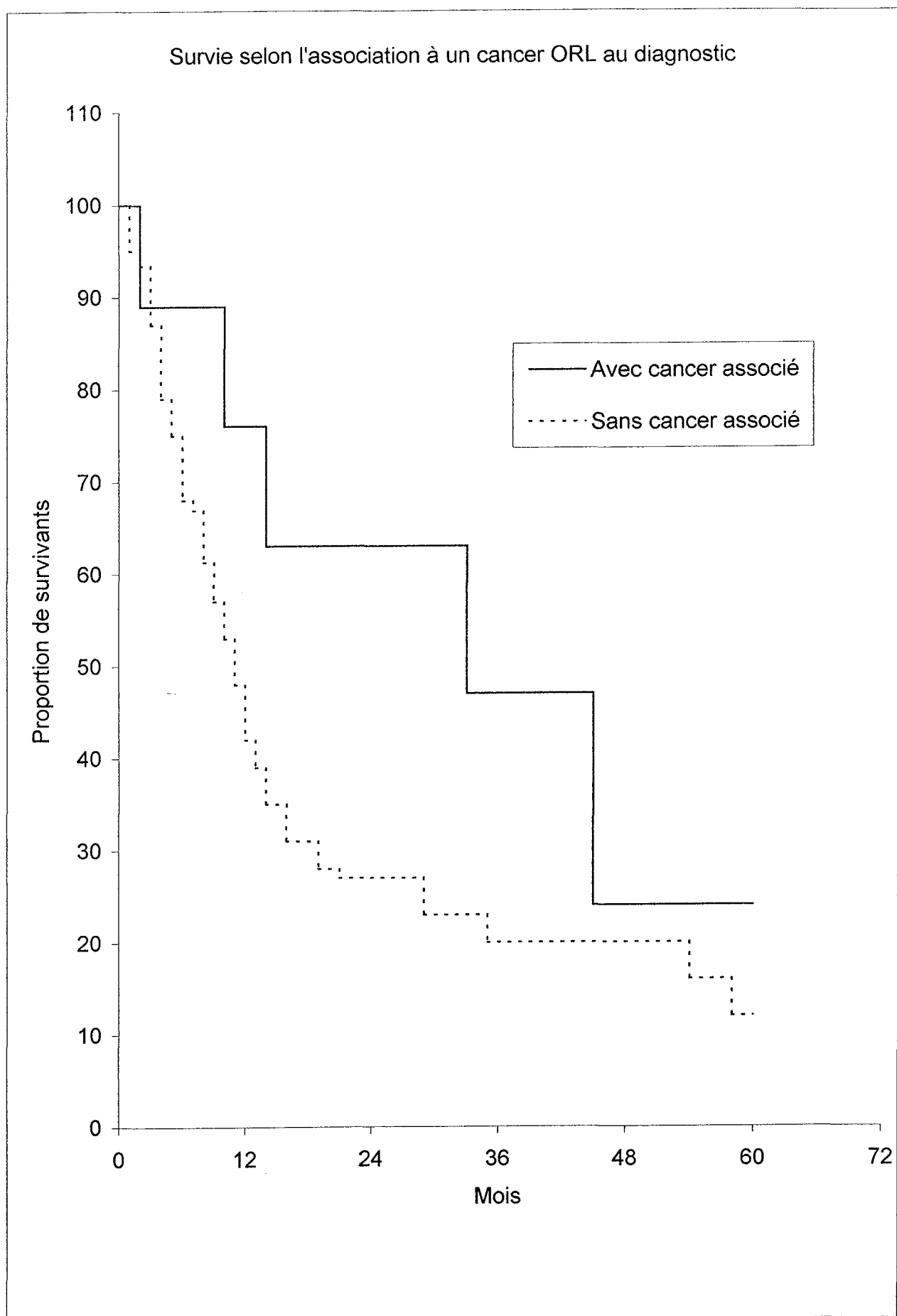
Survie selon le stade N supposé au terme du bilan d'extension initial





Survie selon le pourcentage d'amaigrissement au diagnostic





L'analyse des courbes sera faite dans le chapitre sur l'évaluation statistique des données. Les résultats sont en général conformes aux données de la littérature : la survie est moins bonne lorsque le stade TNM, la taille tumorale et l'amaigrissement augmentent, ainsi qu'en présence d'un envahissement ganglionnaire ou métastatique. On constate aussi sur la dernière courbe que la médiane de survie est supérieure en cas de cancer ORL associé au diagnostic (24 mois versus 11). Ceci peut s'expliquer par un biais de recrutement ou un diagnostic plus précoce grâce aux symptômes liés au cancer ORL.

B) Patients « opérables »

1) Caractéristiques de la population

a) Données générales

De février 1990 à décembre 1998, 63 patients ont été traités par radiochimiothérapie concomitante préopératoire. Quarante-cinq d'entre-eux étaient considérés comme opérables après l'avis chirurgical. Pour les 18 restants, l'indication posée était liée à l'éventuelle réponse à la radiochimiothérapie ou à l'évolution de l'état général, sous réserve du bilan d'extension et d'un nouvel avis chirurgical après 2 séries. Certains de ces patients étaient inclus dans l'étude FFCD 9102, randomisant après réponse à la radiochimiothérapie une chirurgie versus la poursuite de la radiochimiothérapie

L'âge moyen était de 56 ans (écart-type ± 9) avec des extrêmes de 37 à 72 ans. Les patients étaient donc en moyenne plus jeunes que dans le groupe « inopérable ».

Il s'agissait de 59 hommes pour 4 femmes, soit presque exclusivement des sujets du sexe masculin (94 %).

Quarante-six patients (73 %) n'avaient aucun antécédent notable et 11 d'entre eux (17 %) ont été traités pour un cancer ORL antérieurement. Quatre avaient présenté un accident vasculaire cérébral. On notait également un cas d'insuffisance coronarienne isolée et dans un autre cas, son association à une artérite des membres inférieurs. Il existait 5 cas de cancer ORL synchrone (8 %), localisé 4 fois sur 5 au niveau de l'oropharynx.

Cinquante-quatre patients (86 %) avaient un stade OMS égal à 0 ou 1 au diagnostic.

Stade OMS	Effectifs (%)
0	16 (26 %)
1	38 (60 %)
2	9 (14 %)

Le pourcentage de perte de poids était en moyenne de 6,4 %. Vingt et un patients (33 %) n'avaient perdu aucun poids et seuls 18 sujets (28 %) avaient perdu plus de 10 % de leur poids corporel.

Amaigrissement (%)	Effectifs (%)
0	21 (33 %)
0-5	9 (15 %)
5-10	15 (24 %)
10-15	11 (17 %)
> à 15	7 (11 %)

La durée moyenne d'évolution des symptômes était de 2,7 mois.

La dysphagie restait de grade moyen dans ce groupe : 30 patients (48 %) avaient une dysphagie de grade inférieur ou égal à 2 et 16 % avaient un grade supérieur ou égal à 4 (Annexe 1).

Dysphagie (grade)	Effectifs (%)
1	7 (12 %)
2	23 (36 %)
3	23 (36 %)
4	5 (8 %)
5	5 (8 %)

L'existence d'une douleur thoracique était notée à 15 reprises (24 %) et une dysphonie en rapport avec une paralysie récurrentielle était constatée 1 fois. Ce dernier patient a donc été inclus par erreur dans ce groupe, cette constatation étant en effet une contre-indication chirurgicale reconnue.

La population de ce groupe « opérable » semblait donc en état général légèrement supérieur à celui du groupe « inopérable » en termes de stade OMS et de perte de poids. Mais la symptomatologie fonctionnelle était tout à fait superposable.

b) Caractéristiques de la lésion tumorale primitive.

L'analyse du type histologique montrait la prédominance du type carcinome épidermoïde avec 58 cas (92 %), dont 5 cas peu différenciés (8 %). On retrouvait aussi 5 cas (8 %) d'adénocarcinomes dont 2 développés sur un endobrachyœsophage .

Le pôle supérieur de la tumeur se trouvait en moyenne à 28 cm des arcades dentaires (± 4 cm). La répartition était la suivante :

- œsophage cervical : 1 cas (1,5 %), avec atteinte de la bouche de Killian,
- tiers supérieur : 5 cas (8 %),
- tiers moyen : 42 cas (66,5 %),
- tiers inférieur : 15 cas (24 %), dont 6 avec une atteinte du cardia.

La distribution était donc nettement différente de celle du groupe « inopérable » : 57 cas (90,5 %) étaient localisés dans les tiers moyen ou inférieur de l'œsophage.

La répartition selon les stades TNM (Annexe 3) était la suivante :

Stade TNM	Effectifs (%)
I	11 (17 %)
II	32 (52 %)
III	20 (31 %)
IV	0 (0 %)

La hauteur tumorale, mesurée sur le transit œsophagien, était en moyenne de 63,7 mm (± 26 mm) avec des extrêmes allant de 20 à 127 mm.

Hauteur tumorale (mm)	Effectifs (%)
$\leq$ à 25	4 (6 %)
25 à 50	21 (33 %)
50 à 75	21 (33 %)
$>$ à 75	17 (28 %)

Le diamètre transversal maximal de la tumeur à l'examen tomodensitométrique était en moyenne de 34 mm (sur 60 patients, 3 données étant manquantes). Le volume tumoral moyen au diagnostic de ce groupe de patients était de 67 cm³.

Un envahissement trachéal n'a été mis en évidence chez aucun des 60 patients explorés par fibroscopie bronchique. Mais dans 1 cas, un cancer bronchique synchrone a été découvert. L'examen n'a pas été réalisé dans 3 cas.

Une dissémination métastatique initiale à distance autre que ganglionnaire n'a été notée chez aucun patient. Par contre, on a constaté l'existence dans 6 cas d'adénopathies cervicales (confirmée cytologiquement 2 fois) et à 6 reprises, des adénopathies coeliaques. Or selon la nouvelle classification TNM (Annexe 3), ces 2 sites peuvent, selon la localisation tumorale, être considérés comme métastatiques.

c) Caractéristiques des adénopathies médiastinales

Le mode de découverte était comparable au groupe précédent :

	N pathologique	N non pathologique
Scanner	30 (48 %)	33 (52 %)
Echoendoscopie	14 (22 %)	8 (13 %)

L'échoendoscopie n'a pu être réalisé que chez 22 patients. La taille moyenne des adénopathies était de 13 mm. Elles étaient multiples dans plus de 50 % des cas et la distribution était encore principalement périœsophagienne et péritrachéale.

d) Bilan respiratoire de ces patients

Dans 48 cas (76 %), l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) a été retrouvée dans le dossier. Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) était en moyenne de 3 litres (de 0,56 à 4,15) et le Tiffeneau se situait en moyenne à 71% (20 à 89 %). En moyenne, la

pression partielle en oxygène (PaO₂) était de 85 mm Hg (de 62 à 103) et la saturation en oxygène (SaO₂) à 96 % (92 à 98 %).

2) Résultats pour les patients « opérables »

a) Faisabilité de la radiochimiothérapie

Soixante-deux patients ont débuté le premier cycle associant 5 FU en continu sur 5 jours, cisplatine et radiothérapie en « split-course ». Un seul patient a eu un traitement différent : il était inclus dans un essai prospectif qui réalisait le traitement en 1 mois en continu, avec des doses de cisplatine fractionnées quotidiennement et du 5 FU en pompe portable pendant toute la durée de la radiothérapie.

La seconde série de radiochimiothérapie a donc été réalisée chez 62 patients. Les doses ont été réduites à 3 reprises (toxicité surtout hématologique) et 12 patients ont reçu le traitement avec retard.

Dix-sept patients ont reçu une troisième série. Onze (65 %) d'entre-eux ont reçu un traitement à pleine dose et 8 patients ont subi un retard dans sa réalisation.

Quatorze des 63 patients ont reçu la quatrième série avec un taux de conformité au protocole de 79 % (11/14) et l'existence d'un retard pour uniquement 2 patients.

Dix patients inclus dans l'étude FFCD 9102 ont reçu une cinquième série (chimiothérapie seule). Elle a été conforme au protocole dans 6 cas (60 %) et on a noté un retard dans l'exécution dans 7 cas.

b) Toxicité aiguë

Elle a été évaluée selon l'échelle OMS chez les 63 patients de ce groupe. Quarante et un patients (65 %) ont eu au moins une toxicité aiguë quelqu'en soit le grade et 7 % ont eu une toxicité sévère de grade 3 ou 4. Le tableau suivant reprend le grade maximal de toxicité aiguë observé par patient :

Toxicité	Effectifs (%)	
Pas de toxicité	22 (35 %)	-
Grade 1	18 (29 %)	36 (58 %)
Grade 2	18 (29 %)	
Grade 3	3 (4 %)	5 (7 %)
Grade 4	2 (3 %)	
Total	63 (100 %)	41 (65 %)

Le type de toxicité était superposable au groupe précédent, à savoir principalement hématologique et digestive. Aucun décès lié directement à la radiochimiothérapie n'a été observé dans ce groupe de patients.

c) Bilan préopératoire et chirurgie

Soixante-deux patients sur les 63 inclus ont été évalués après 2 séries de radiochimiothérapie, en moyenne une vingtaine de jours après la fin de la seconde série. La répartition des réponses était alors de :

- réponse complète : 6 (9 %),
- réponse partielle : 45 (72 %),
- stabilisation : 7 (11 %),
- progression : 4 (6 %).

Le patient traité par un protocole continu durant un mois a été évalué en fin de traitement et une réponse partielle a été obtenue.

L'intervention a été refusée chez 18 patients pour :

- atteinte récurrentielle : 1 cas,
- adénopathies cervicales : 7 cas, dont 1 cas de progression tumorale,

- dégradation de l'état général et respiratoire : 3 cas, dans le cadre d'une progression tumorale associée,
- refus du patient : 1 cas,
- cancer bronchique ou ORL synchrone : 6 cas.

Seuls 45 patients sur les 63 initialement « opérables » ont été opérés (71 %). Les patients pour lesquels la décision n'était pas prise initialement ont donc généralement été refusés.

Le délai entre la fin de la seconde série de radiochimiothérapie et la chirurgie était pour ces patients de 50 jours en moyenne.

Sur les 45 interventions réalisées, on comptait :

- 42 résections à visée curative (67 % des malades inclus, soit 93 % des opérés),
- 2 résections palliatives,
- 1 exploration sans résection (simple thoracotomie exploratrice).

Il y a eu 5 décès post-opératoires parmi les 45 patients opérés (11 %) : 1 fois par nécrose du sommet du tube de gastroplastie, 1 cas de détresse respiratoire majeure, 1 autre cas par septicémie et hémorragie massive à J 53 post-opératoire et 1 fois par rupture carotidienne. Une cause de décès post-opératoire est restée inconnue.

Les suites opératoires ont été considérées comme simples pour 17 patients (38 %). Dans la moitié des cas (51 %), les suites ont été compliquées. On a ainsi observé 17 cas de pathologie pleuro-pulmonaire variée (pleurésie purulente, pneumopathie), 6 cas de fistule (oeso-pleurale le plus souvent), ainsi que : pré-délirium tremens (2 fois), médiastinite (1 cas), hémorragie digestive dans un contexte d'occlusion du grêle (1 fois). Le total est supérieur à 23 cas car les différentes pathologies peuvent être associées.

d) Résultats du traitement chez les patients opérés à visée curative

Aucune tumeur macroscopique n'était visible sur la pièce opératoire dans 20 cas (31 % des inclus, 48 % des réséqués) : 7 pièces étaient stérilisées (dites RCH –) et 13 pièces

présentaient des reliquats tumoraux microscopiques (dits RCH +). Parmi les 22 autres patients, on a noté 21 réponses partielles et 1 stabilisation tumorale. La tumeur résiduelle faisait chez ces derniers patients 1,95 cm de plus grand axe en moyenne (0 à 5,5 cm) sur la pièce opératoire.

Réponse histologique	Nombre de patients (%)
RCH –	7 (17 %)
RCH +	13 (31 %)
RP	21 (50 %)
Stabilisation	1 (2 %)
Total	42 (100 %)

soit un taux de réponse de 41/63 (65 %).

Pour ces 42 patients ayant eu une résection à visée curative, 7 ganglions médiastinaux ont été prélevés en moyenne (de 0 à 18) et seul 0,3 ganglions en moyenne (de 0 à 4) étaient envahis. De même, il y avait en moyenne 5,3 ganglions cœliaques prélevés (0 à 22) et 0,24 en moyenne d'entre eux étaient envahis (0 à 8).

Un traitement post-opératoire a été réalisé chez 11 patients. Dans 2 cas, le traitement de radiochimiothérapie a été poursuivi selon les mêmes modalités et, pour les 9 autres patients, une irradiation seule a été proposée aux doses suivantes : 5 fois à 15 Gy, 2 fois à 20 Gy et 2 fois à 30 Gy.

e) Survie et modes de rechute

A la date de point, on comptait 45 patients décédés et 18 survivants.

Le décès était directement lié à l'évolution du cancer de l'œsophage dans 31 cas (69 %), dans la majorité des cas par l'apparition d'une fistule compliquée d'un problème respiratoire ou hémorragique. Dans 7 cas, le décès semblait lié à la toxicité du traitement (15 %). On a noté en effet 5 cas de décès post-opératoire, 1 cas d'hémorragie massive par perforation d'une ulcération œsophagienne dans l'aorte (sans signe d'évolution tumorale à

l'autopsie) et un dernier cas d'hémorragie massive dans un contexte de fistule (examen anatomo-pathologique également négatif).

Dans 2 cas, le décès était secondaire à l'évolution d'un autre cancer : une fois par récurrence d'un carcinome épidermoïde ORL et une fois par un second cancer œsophagien. Dans les 3 derniers cas, la cause était une affection intercurrente : une fois par mort subite d'origine cardiaque, une autre fois par hématome extra-dural suite à une chute et un cas de rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale. Dans 2 cas, la cause est restée inconnue.

La médiane de survie des 63 patients était de 20,5 mois ($\pm 3,9$). En considérant les 42 patients opérés à visée curative, elle était de 23 mois.

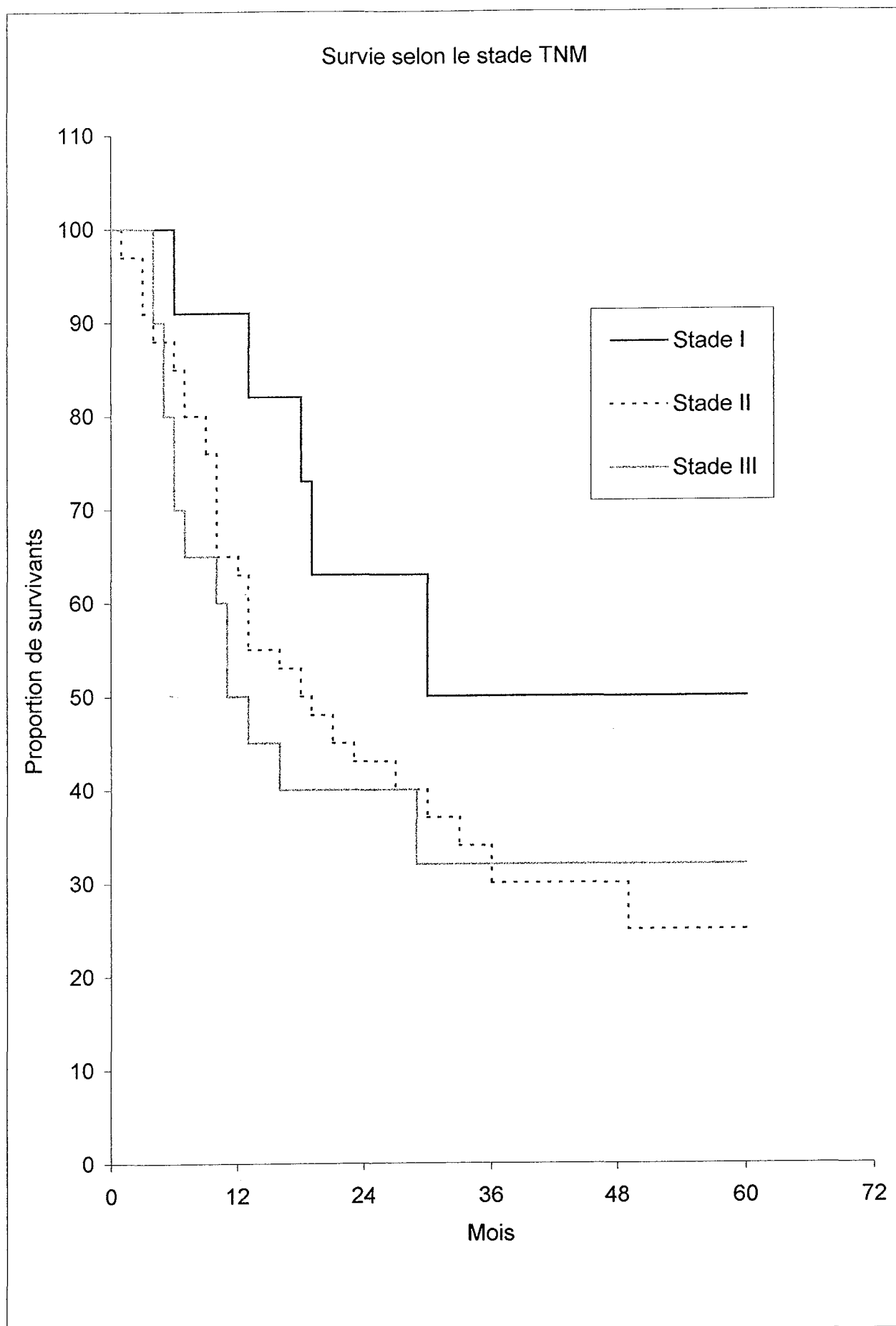
Les taux de survie globale sont de 63 % à 1 an, 45 % à 2 ans, 37 % à 3 ans, 34 % à 4 ans et 31 % à 5 ans.

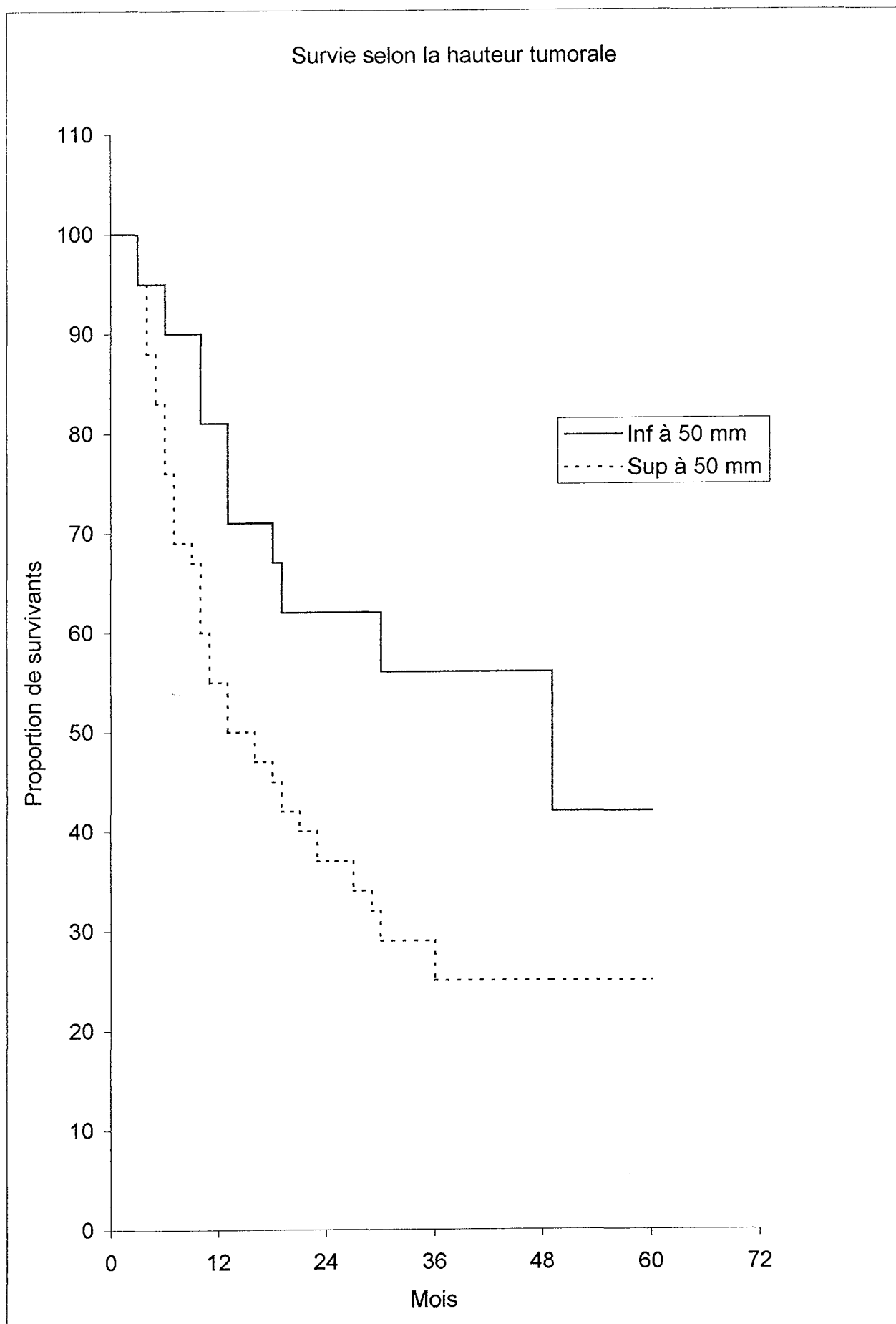
Lors du décès, sur 45 patients, 10 (22 %) étaient en réponse complète. Seize (36 %) étaient en récurrence loco-régionale isolée, 10 (22 %) étaient en évolution métastatique à distance seule et 9 (20 %) présentaient les 2 évolutions associées. En ce qui concerne les 18 survivants, ils étaient toujours en réponse complète. La médiane de survie sans récurrence était de 18,4 mois ($\pm 7,2$).

Les taux de survie spécifique étaient de 67 % à 1 an, 50 % à 2 ans, 41 % à 3 ans, 38 % à 4 et 5 ans. La médiane de survie spécifique était estimée à 24 mois.

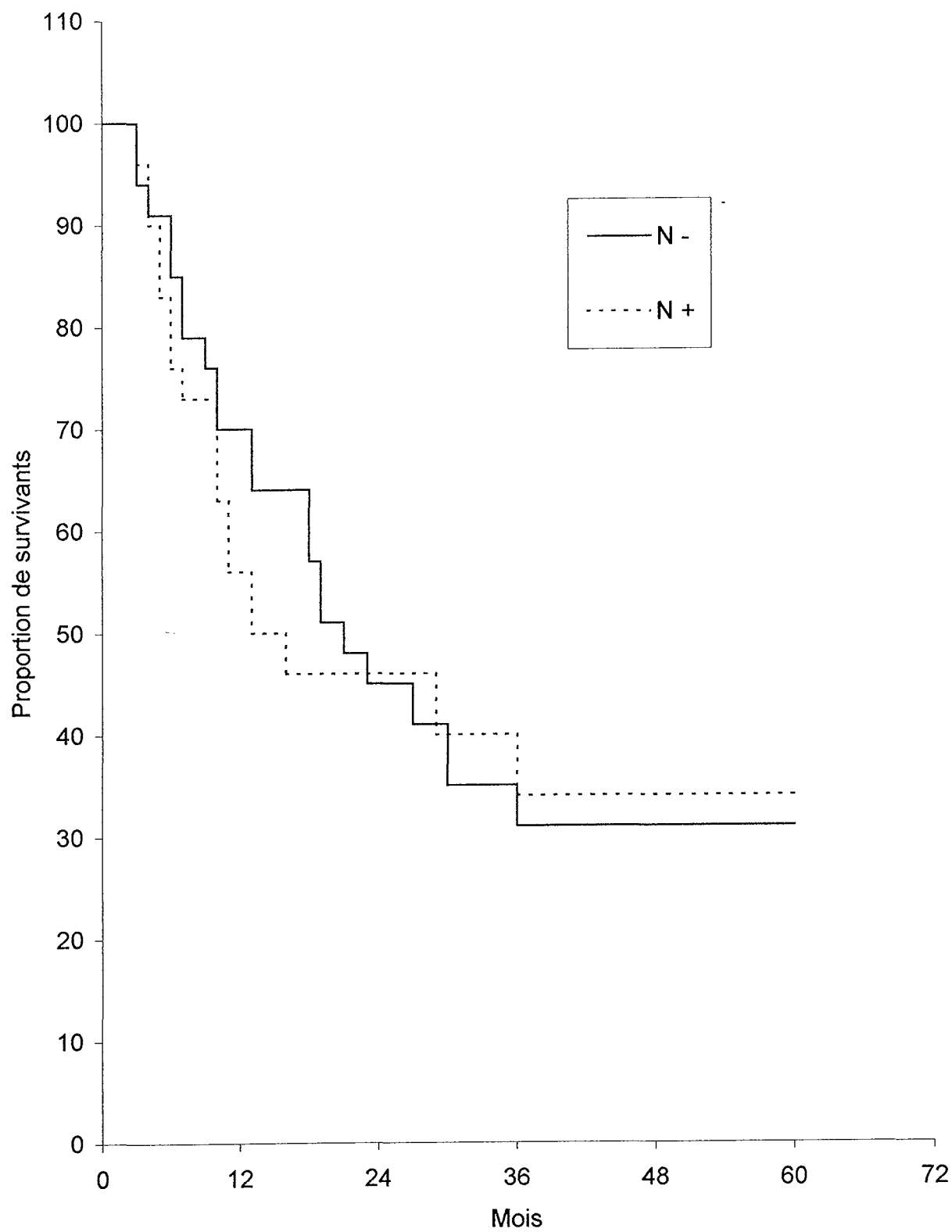
Durant le suivi de ces 63 patients, 9 d'entre eux ont développé un second cancer : 3 fois un cancer ORL (sinus piriforme, oropharynx et gencive), 1 fois un cancer bronchique et pour les 5 autres cas, on a retenu 2 cancers de la prostate, 2 seconds cancers de l'œsophage et 1 cas où la donnée était manquante.

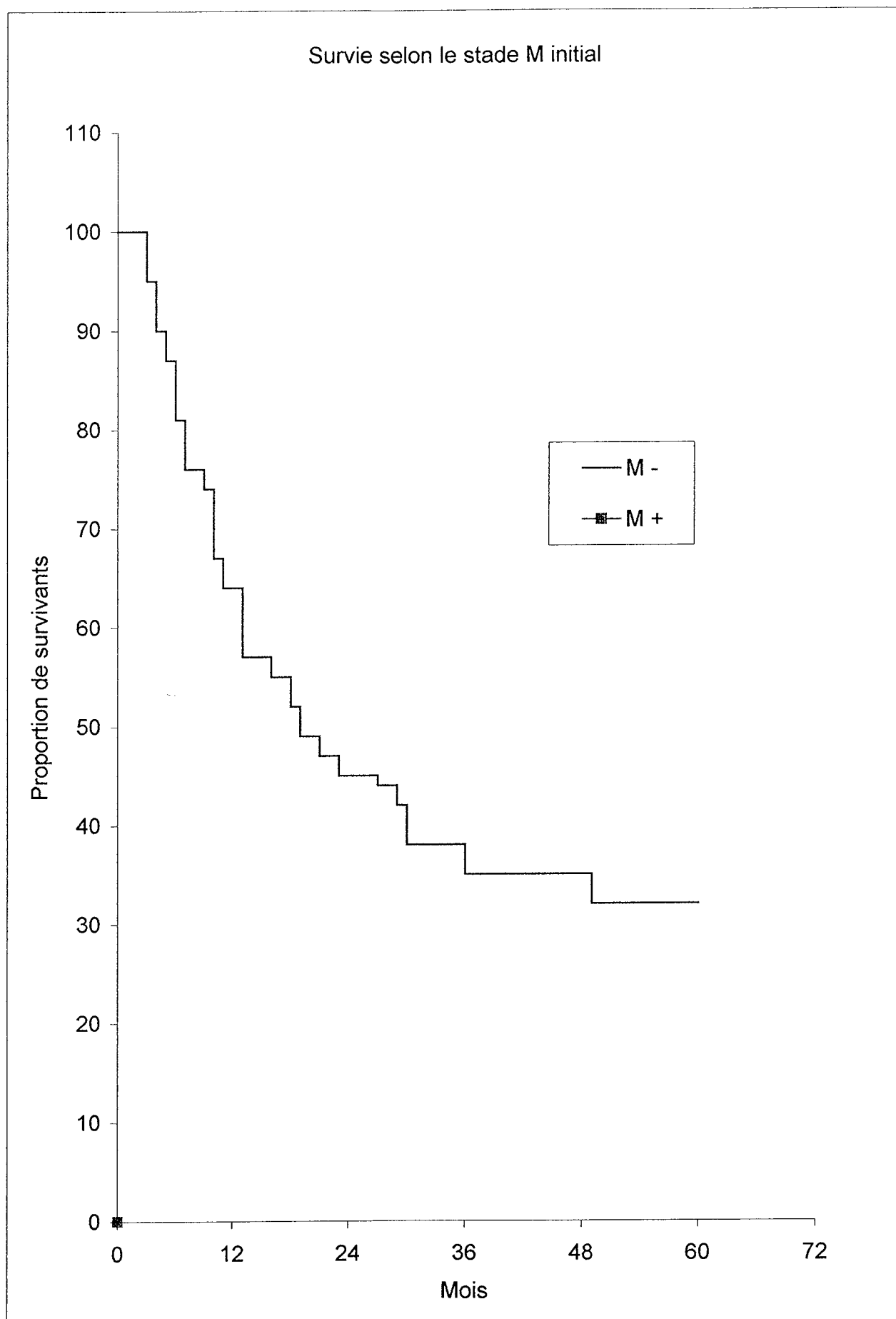
Les courbes reproduites sur les pages suivantes représentent la survie des groupes de patients les plus significatifs.

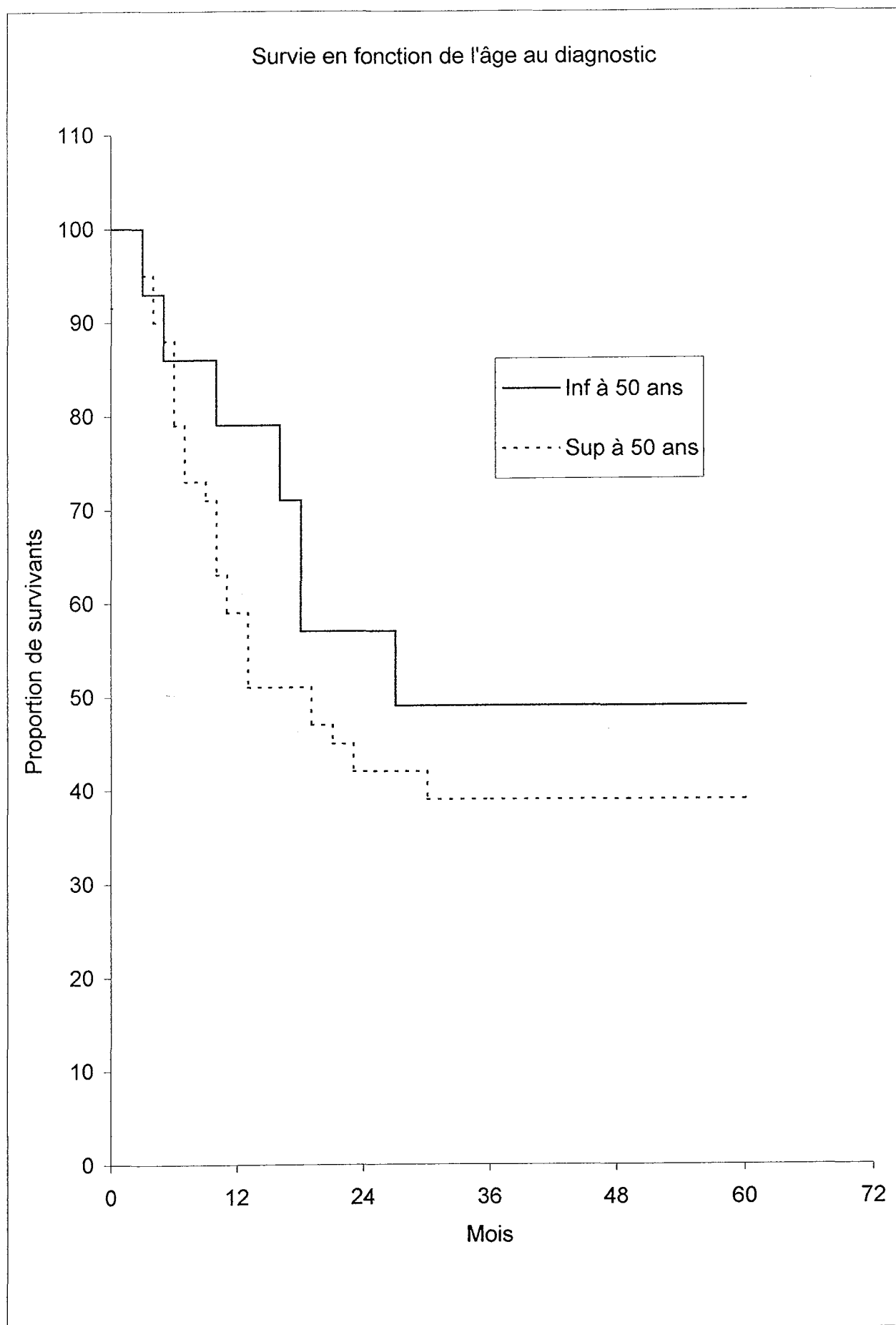




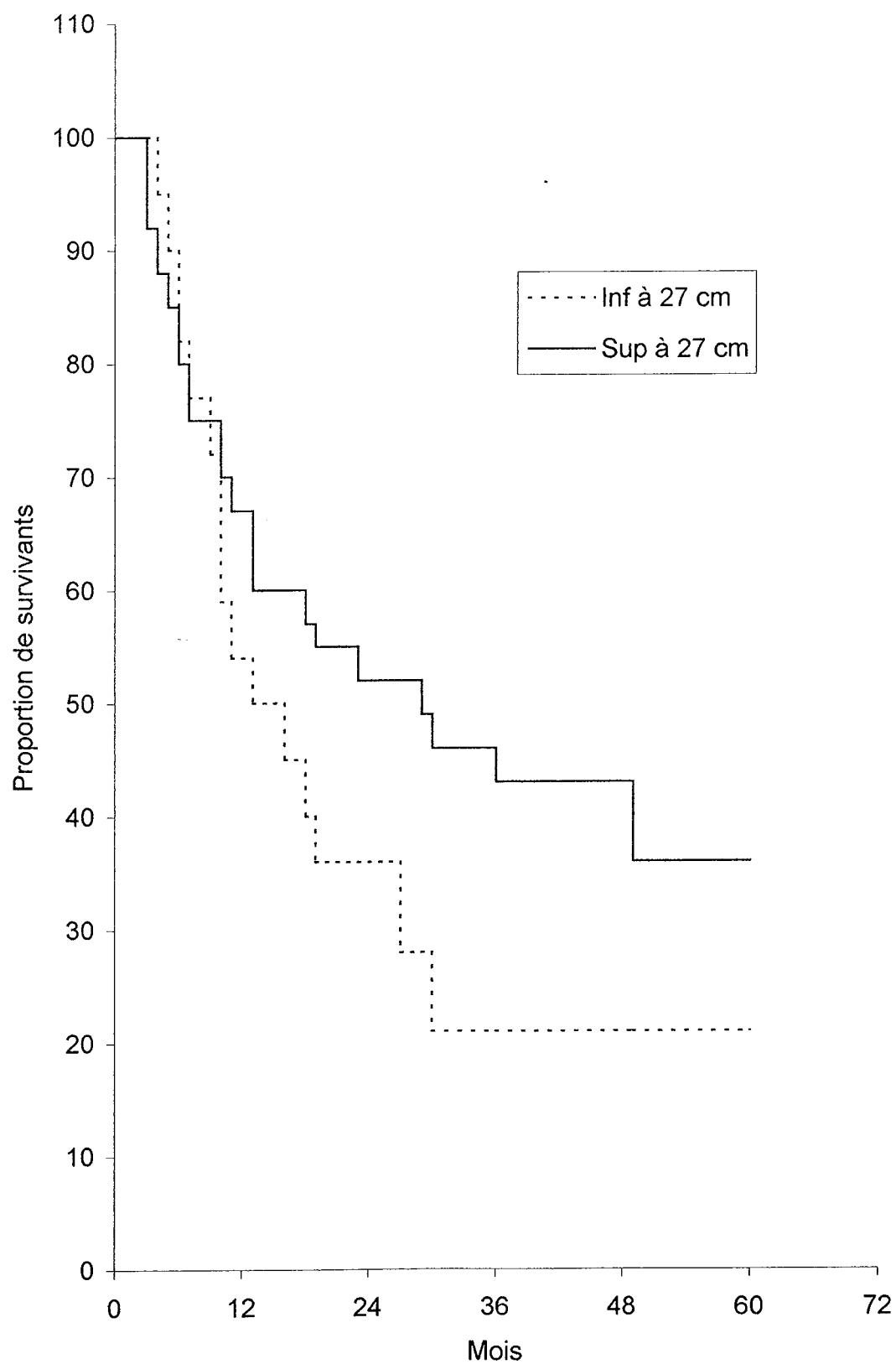
Survie selon le stade N supposé au terme du bilan d'extension initial



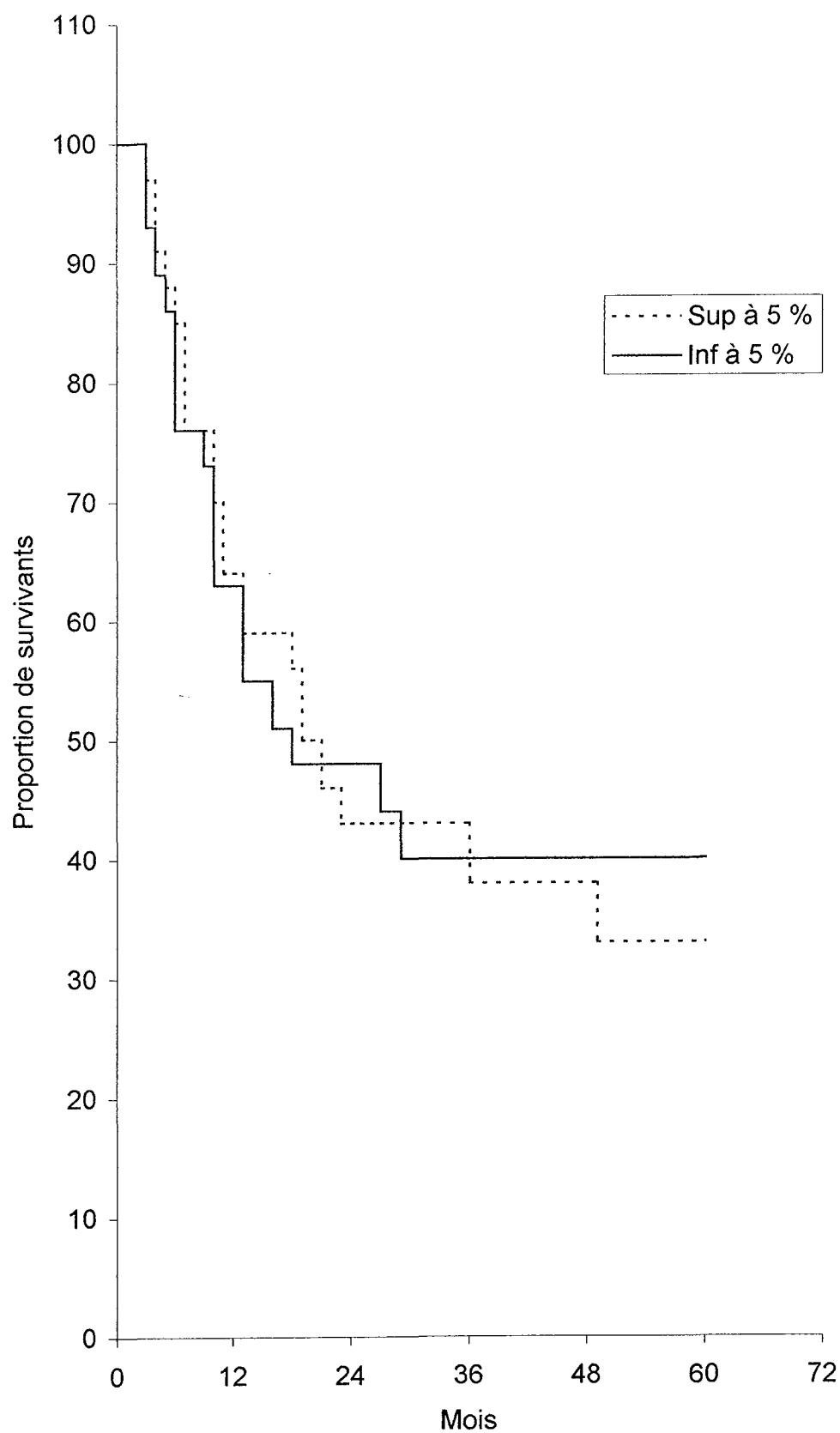




Survie selon la position du pôle supérieur de la tumeur par rapport aux
arcades dentaires



Survie selon la perte de poids au diagnostic

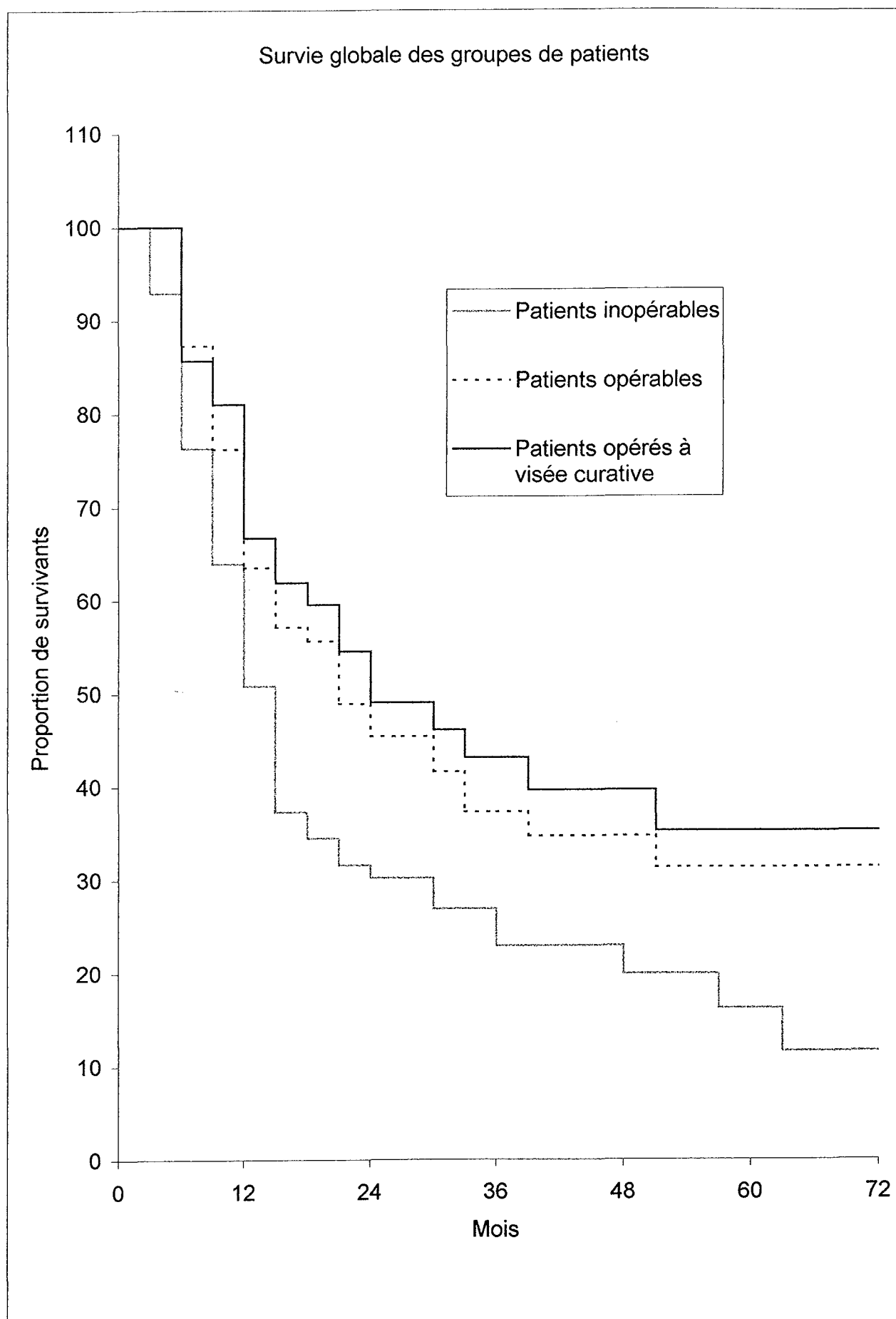


Avant de débiter l'analyse statistique proprement dite, il semble utile de récapituler certaines données. Les caractéristiques de la population des deux groupes sont reprises dans le tableau de la page suivante et leur survie est tracée sur le graphique commun qui montre les meilleurs taux de survie pour les patients du groupe « opérable ».

	Inopérables	Opérables
Nombre	85	63
Age moyen	61	56
Sexe (H / F)	74 / 11	54 / 9
Moyenne (% perte de poids)	7,5	6,4
Stade OMS 0-1 2-3	61 (71 %) 24 (29 %)	54 (86 %) 9 (14 %)
Dysphagie 1-2-3 4-5	76 (90 %) 9 (10 %)	53 (84 %) 10 (16 %)
Localisation O. cer.-1/3 sup 1/3 moy et inf	39 (46 %) 46 (54 %)	6 (10 %) 57 (90 %)
Hauteur tumorale Inf à 50 mm Sup à 50 mm	40 (47 %) 45 (53 %)	25 (40 %) 38 (60 %)
Paralysie récurrentielle Oui Non	9 (10 %) 76 (90 %)	1 (2 %) 62 (98 %)
Métastases initiales Oui Non	11 (13 %) 74 (87 %)	6* (10 %) 57 (90 %)
Diamètre transversal moyen (en mm)	32	34
Envahissement trachéal** Oui Non	2 (2 %) 78 (91 %)	0 (0 %) 60 (95 %)
K ORL antérieur Oui Non	21 (25 %) 64 (75 %)	11 (17 %) 52 (83 %)
K ORL synchrone Oui Non	9 (10 %) 76 (90 %)	5 (8 %) 58 (92 %)

*les 6 cas sont uniquement des adénopathies cœliaques et cervicales, à l'exclusion de diffusion à distance.

**non disponible chez tous les patients, la fibroscopie bronchique n'ayant pas toujours été réalisée.



C) Analyse statistique

1) Généralités

Différentes variables préthérapeutiques ont été étudiées après recueil lors de l'inclusion : le sexe, l'âge (valeurs seuils à 50 et 60 ans), le stade OMS, l'existence d'une paralysie récurrentielle, une douleur thoracique, une dysphagie (selon son grade), un amaigrissement (valeurs seuils à 5, 10 et 15 %), le type anatomopathologique et le degré de différenciation cellulaire, la hauteur tumorale (valeurs seuils à 50, 60 et 70 mm), le diamètre tumoral maximal au scanner (valeurs seuils à 20 et 30 mm), le volume tumoral initial, la distance du pôle supérieur de la tumeur par rapport aux arcades dentaires (valeurs seuils à 25 et 27 cm), l'envahissement ganglionnaire médiastinal, cervical et cœliaque et l'existence de métastases à distance. Dans chaque catégorie, seule la classe la plus significative a été retenue. Le choix des valeurs seuils a été dicté par celles décrites dans la littérature.

La persistance du tabagisme pendant la radiothérapie, éventuel facteur de risque de non réponse au traitement, n'a pu être étudié. Selon nos données disponibles (moins de 10 % des patients), une analyse statistique fiable n'était pas envisageable.

L'analyse a successivement été réalisée sur le groupe de patients « inopérables » (n = 85), puis sur celui d'« opérables » (n = 63) et enfin sur l'ensemble de la série. A chaque fois, il a été analysé les facteurs prédictifs de réponse soit après 2 séries de radiochimiothérapie concomitante, soit en fin de traitement ainsi que les facteurs pronostiques de survie globale.

2) Analyse statistique des patients « inopérables »

a) Facteurs prédictifs de réponse

L'objectif de tout traitement reste l'éradication de la tumeur et il était donc intéressant d'étudier plus précisément les facteurs prédictifs d'une réponse complète au traitement. Les variables qualitatives ont été comparées après 2 séries par le test du χ^2 , corrigé en cas de

faible effectif par le test de Yates en analyse monofactorielle. Le test du Log Rank a été utilisé pour l'évaluation en fin de traitement en raison du nombre variable de séries réalisées.

Le tableau reprend l'ensemble des variables avec le taux de significativité correspondant en terme de facteur prédictif de réponse complète à la radiochimiothérapie exclusive :

Paramètres	Effectifs	p après 2 séries (Yates)	Taux de réponse complète en fin de traitement (%)	p en fin de traitement (Log Rank)
Sexe	Hommes 74	1	-	0,92
	Femmes 11		-	
Stade OMS	0-1 61	0,47	36 %	0,0009
	2-3 24		25 %	
Age	Supérieur à 60 ans 49	0,84	27 %	0,09
	Inférieur à 60 ans 36		38 %	
Paralysie récurrentielle	Oui 9	0,07	-	0,67
	Non 76		-	
Douleur thoracique	Oui 18	0,41	-	0,22
	Non 67		-	
Dysphagie (grade)	1 9	0,89	47 %	0,02
	2-3-4-5 76		27 %	
Amaigrissement	Inférieur à 5% 33	0,04	51 %	0,01
	Supérieur à 5% 52		7 %	
Différenciation cellulaire	Bien 36	0,84	-	0,14
	Moyennement ou peu 49		-	
Hauteur tumorale	Supérieure à 50 mm 45	0,09	-	0,19
	Inférieure à 50 mm 40		-	
Disposition / AD	Supérieure à 27 mm 34	0,34	-	0,38
	Inférieure à 27 mm 51		-	

Paramètres	Effectifs	p après 2 séries (Yates)	Taux de réponse complète en fin de traitement (%)	p en fin de traitement (Log Rank)
Adénopathies médiastinales (A-M)	Oui Non	0,52	- -	0,77
Nombre d'A-M	0-1-2 multiples	62 23	0,50 -	0,38
Adénopathies cœliaques	Oui Non	9 76	1 -	0,16
Envahissement bronchique	Oui Non	2 83	1 -	0,89
Métastases à distance	Oui Non	11 74	0,97 18 % 35 %	0,05
Diamètre tumoral transversal *	Supérieur à 20 mm Inférieur à 20 mm	61 9	0,58 -	0,09
Volume tumoral *	Supérieur à 40 cm ³ Inférieur à 40 cm ³	36 37	0,96 -	0,30

* Données manquantes

Après 2 séries de traitement, le seul facteur prédictif de réponse complète en analyse monofactorielle obtenu était une perte de poids inférieure à 5 %. A la limite de la significativité (p entre 0,05 et 0,1), on retenait : l'absence de paralysie récurrentielle et une hauteur tumorale inférieure à 50 mm. On notait donc que le volume tumoral n'est pas une variable utilisable par la prédiction d'une réponse au traitement dans cette série.

Il semblait beaucoup plus intéressant et judicieux d'étudier ces facteurs prédictifs lorsque l'ensemble du traitement a été réalisé. Il apparaît alors comme facteurs prédictifs de réponse complète (RC) :

- un état général satisfaisant (36 % de RC versus 25 %, p = 0,0009),

- l'absence de dysphagie (47 % versus 27 %, $p = 0,02$),
- une perte de poids inférieure à 5 % (51 % versus 7 %, $p = 0,01$),
- l'absence de métastases à distance (35 % versus 18 %, $p = 0,05$).

Avec une significativité intermédiaire, on a observé : un âge inférieur à 60 ans et un diamètre tumoral maximal au scanner inférieur à 20 mm. Une fois encore, le volume tumoral n'avait pas de rôle prédictif, de même que la diminution du volume tumoral (en %) qui a été évaluée après 2 cures et à la fin du traitement.

En analyse multivariée, il n'y avait pas de facteur pronostique mis en évidence.

b) Facteurs pronostiques de survie

L'influence sur la survie globale des mêmes variables a été étudiée en analyse monofactorielle. Le tableau suivant reprend les résultats obtenus :

Paramètres		Risque relatif de décès	Significativité (p) (Log Rank)	Médiane de survie (mois)
Sexe	Hommes	1,14	0,71	11
	Femmes	1		12,3
Stade OMS	0	1	0,31	13
	1,2,3	1,5		11
Age	≥ à 60 ans	1,34	0,23	11
	< à 60 ans	1		10
Paralysie récurrentielle	Non	1	0,19	-
	Oui	1,8		-
Douleur thoracique	Non	1	0,12	12
	Oui	1,6		9
Dysphagie (grade)	1	1	0,10	33
	2, 3, 4, 5	2,07		11
Amaigrissement	< à 5%	1	0,05	18,5
	≥ à 5%	2,06		9

Différenciation cellulaire	Bien	1	0,055	-
	Moy ou Peu	1,6		-
Hauteur tumorale	≥ à 50 mm	1,5	0,08	10
	< à 50 mm	1		14
Disposition / AD	≥ à 27 cm	1,1	0,50	-
	< à 27 cm	1		-
Adénopathies médiastinales	Non	1	0,81	11,5
	Oui	1,05		11
Adénopathies cœliaques	Non	1	0,00029	12
	Oui	3,3		5
Métastases à distance	Non	1	0,006	12
	Oui	2,5		6
Diamètre tumoral maximal	≥ à 20 mm	1,84	0,16	11
	< à 20 mm	1		14
Volume tumoral initial	≥ à 40 cm ³	1,05	0,83	-
	< à 40 cm ³	1		-

Les facteurs préthérapeutiques ayant une influence pronostique significative sur la survie étaient dans cette série :

- un amaigrissement inférieur à 5 % (18,5 mois versus 9 mois, $p = 0,05$),
- l'absence d'adénopathies cœliaques ou d'autres métastases à distance (12 mois versus 6 mois, $p = 0,006$).

La localisation tumorale au niveau du tiers inférieur était aussi corrélée à un meilleur pronostic ($p = 0,00074$). Le nombre de séries de radiochimiothérapie était aussi un facteur pronostique puisque la survie des patients recevant plus de 3 séries était significativement supérieure ($p = 0,02$). C'était un biais car les patients non-répondeurs n'avaient pas poursuivi le traitement. L'obtention d'une réponse complète après deux séries de traitement était un facteur pronostique important (médiane de survie de 33 versus 8 mois, $p = 0,04$).

A la limite de la significativité, le pronostic serait meilleur en l'absence de dysphagie, en cas de tumeur bien différenciée et d'une hauteur tumorale inférieure à 50 mm.

Les autres variables et en particulier le volume tumoral, n'avaient pas de valeur pronostique, de même que l'appréciation de sa diminution entre les 2 premières séries de radiochimiothérapie (supérieure ou inférieure à 50 %).

Un modèle de Cox a été réalisé en incorporant les variables ayant une significativité jusqu'à un p de 0,1. Seuls un amaigrissement inférieur à 5 % ($p = 0,02$) et l'absence d'adénopathies cœliaques ($p = 0,003$) sont pronostique d'une meilleure survie.

3) Analyse statistique des patients « opérables »

a) Facteurs prédictifs de réponse

Afin d'avoir dans notre étude personnelle une population suffisamment homogène, nous avons tout d'abord effectué une analyse successivement après 2 séries et en fin de traitement, mais uniquement sur un sous-groupe de 42 patients qui ont été effectivement opérés à visée curative. Les 21 autres patients du groupe dit « opérable » n'ont en effet soit pas été opérés ($n = 18$), soit ont eu une chirurgie non optimale (3 patients).

Les variables déjà citées précédemment ont été étudiées. Il est apparu qu'aucune variable préthérapeutique n'était prédictive d'une réponse complète à 2 cures, y compris pour l'obtention d'une réponse complète avec histologie négative (RCH-). La même constatation a été faite pour l'analyse en fin de traitement. Le fait de choisir une population homogène pouvait être un biais et l'analyse a donc également été réalisée sur tous les patients ($n = 63$) ainsi que sur les patients opérés ($n = 45$). Les conclusions étaient identiques. Cela était probablement du, en partie, à la faiblesse de l'effectif ($n = 42$) et aucune différence n'a atteint la significativité (p inférieur ou égal à 0,05).

b) Facteurs pronostique de survie

L'étude a ainsi été réalisée sur l'effectif opéré à visée curative (n = 42).

Le tableau suivant reprend les résultats de l'analyse monofactorielle réalisée :

Paramètres	Effectifs		Risque relatif de décès	Significativité (p) (Log Rank)	Médiane de survie (mois)
Sexe	Hommes	39	1	0,52	-
	Femmes	3	1,55		-
Stade OMS	0, 1	36	1	0,20	-
	2, 3	6	1,84		-
Age	≥ à 50 ans	29	2,13	0,05	15
	< à 50 ans	13	1		24
Douleur thoracique	Non	32	1	0,99	-
	Oui	10	1,01		-
Dysphagie (grade)	1	4	1	0,88	-
	2, 3, 4, 5	38	1,10		-
Amaigrissement	< à 5 %	23	1	0,06	20
	≥ à 5 %	19	2,1		16
Différenciation cellulaire	Bien	19	1,13	0,73	-
	Peu ou moy	23	1		-
Hauteur tumorale	≥ à 50 mm	25	1,28	0,54	-
	< à 50 mm	17	1		-
Disposition / AD	≥ à 27 cm	25	1	0,047	27
	< à 27 cm	17	2,14		13
Adénopathies médiastinales (AM)	Non	19	1	0,92	-
	Oui	23	1,03		-
Nombre d'AM	0, 1, 2	31	1,13	0,78	-
	Multiples	11	1		-

Adénopathies cervicales	Non	39	1	0,40	-
	Oui	3	2,26		-
Adénopathies cœliaques	Non	39	1	0,86	-
	Oui	3	1,13		-
Diamètre tumoral maximal	≥ à 20 mm	35	1,80	0,18	-
	< à 20 mm	7	1		-
Volume tumoral initial	≥ à 50 cm ³	26	1,5	0,26	-
	< à 50 cm ³	16	1		-
VEMS	≥ à 3,07 l	20	1	0,17	-
	< à 3,07 l	18	1,96		-
PaO ₂	≥ à 86 mm Hg	22	1	0,08	-
	< à 86 mm Hg	16	2,65		-

Les facteurs préthérapeutiques ayant une influence pronostique significative sur la survie étaient :

- un âge inférieur à 50 ans (médiane de survie de 24 mois versus 15 mois, $p = 0,05$),
- un pôle supérieur de la tumeur à plus de 27 cm des arcades dentaires (27 mois versus 13 mois, $p = 0,047$).

A la limite de la significativité, la survie serait plus longue dans ce groupe de patients si l'amaigrissement est inférieur à 5 % et si la pression partielle en oxygène (PaO₂) est supérieure à 86 mm Hg.

Les autres variables n'étaient pas, dans notre cas, des facteurs pronostiques de survie (p supérieur à 0,1). L'obtention d'une réponse complète (y compris avec histologie négative sur la pièce opératoire), n'apparaissait pas dans notre série comme pronostique ($p = 0,18$). La taille tumorale sur la pièce d'exérèse chirurgicale ne l'était pas non plus ($p = 0,44$), pas plus que le volume tumoral ou que l'appréciation de sa diminution.

En analyse multivariée, un amaigrissement inférieur à 5 % était la seule variable liée à la survie ($p = 0,052$).

4) Analyse statistique de l'ensemble des 148 patients

a) Facteurs prédictifs de réponse

Une analyse a également été réalisée sur l'effectif global des patients des 2 groupes. Vu l'hétérogénéité de ce groupe, l'analyse a été réalisée exclusivement après 2 séries de radiochimiothérapie. Les résultats sont repris dans le tableau suivant :

Paramètres	Effectifs		Taux de réponse complète (%)	Significativité (p) (Yates)
Sexe	Hommes	133	-	1
	Femmes	15	-	
Stade OMS	0-1	115	-	0,17
	2-3	33	-	
Age	Supérieur à 60 ans	74	-	0,74
	Inférieur à 60 ans	74	-	
Paralysie récurrentielle	Oui	11	-	0,34
	Non	137	-	
Douleur thoracique	Oui	33	-	0,31
	Non	115	-	
Dysphagie (grade)	1	1	-	1
	2-3-4-5	147	-	
Amaigrissement	Inférieur à 5%	63	14 %	0,0049
	Supérieur à 5%	85	2 %	
Hauteur tumorale	Inférieure à 50 mm	65	10 %	0,0067
	Supérieure à 50 mm	83	2 %	
Disposition / AD	Inférieure à 27 cm	66	5 %	0,0161
	Supérieure à 27 cm	82	11 %	
Adénopathies médiastinales (A-M)	Oui	75	-	0,77
	Non	73	-	

Nombre d'A-M	0-1-2	110	-	0,55
	Multiples	38	-	
Adénopathies cœliaques	Oui	15	-	0,59
	Non	133	-	
Métastases à distance	Oui	11	-	0,76
	Non	137	-	
Diamètre tumoral *	Inférieur à 20 mm	19	-	0,15
	Supérieur à 20 mm	114	-	
Volume tumoral *	Inférieur à 44 cm ³	66	-	0,71
	Supérieur à 44 cm ³	66	-	

* Données manquantes

On a constaté qu'une réponse complète après 2 séries de radiochimiothérapie était plus souvent obtenue si on observait initialement :

- un amaigrissement inférieur à 5 % (14 % de RC versus 2 %),
- une hauteur tumorale inférieure à 50 mm (10 % versus 2 %),
- une distance du pôle supérieur de la tumeur au-delà de 27 cm (11 % versus 5 %).

Il est apparu, que même sur cet effectif plus important, le volume tumoral initial aussi bien que l'appréciation de sa diminution ne semblait pas prédictif d'une réponse complète au traitement.

b) Facteurs pronostiques de survie

La médiane de survie de l'ensemble des 148 patients était de 15 mois. Le graphique correspondant est visible en fin de chapitre.

L'analyse sur les 148 patients est retranscrite dans le tableau de la page suivante :

Paramètres		Risque relatif de décès	Significativité (p) (Log Rank)	Médiane de survie (mois)
Sexe	Hommes	1	0,96	-
	Femmes	1,02		-
Stade OMS	0-1	1	0,11	15
	2-3	1,47		11
Age	≥ à 50 ans	1	0,22	11
	< à 50 ans	1,30		14
Douleur thoracique	Non	1,16	0,90	-
	Oui	1		-
Dysphagie (grade)	1-2	1	0,03	19
	3-4-5	1,51		11
Amaigrissement	≥ à 10%	1,60	0,02	9
	< à 10 %	1		16
Différenciation cellulaire	Bien	1,35	0,11	-
	Moy ou peu	1		-
Hauteur tumorale	≥ à 50 mm	1,67	0,011	11
	< à 50 mm	1		21
Disposition / AD	≥ à 27 cm	1	0,14	14
	< à 27 cm	1,35		13
Adénopathies médiastinales	Oui	1,07	0,73	12
	Non	1		13
Nombre d'AM	0-1-2	1	0,51	-
	Multiples	1,15		-
Adénopathies cervicales	Non	1,33	0,31	-
	Oui	1		-
Adénopathies cœliaques	Non	1	0,069	14,5
	Oui	1,73		8
Diamètre tumoral	≥ à 20 mm	1,27	0,41	-
	< à 20 mm	1		-

Volume tumoral	≥ à 44 cm ³	1	0,50	-
	< à 44 cm ³	1,13		-
VEMS	< à 3.07 l	1,66	0,07	10
	≥ à 3.07 l	1		18
PaO ₂	≥ à 83 mmHg	1	0,64	-
	< à 83 mmHg	1,17		-
Métastases	Non	1	0,00028	14
	Oui	3,19		6

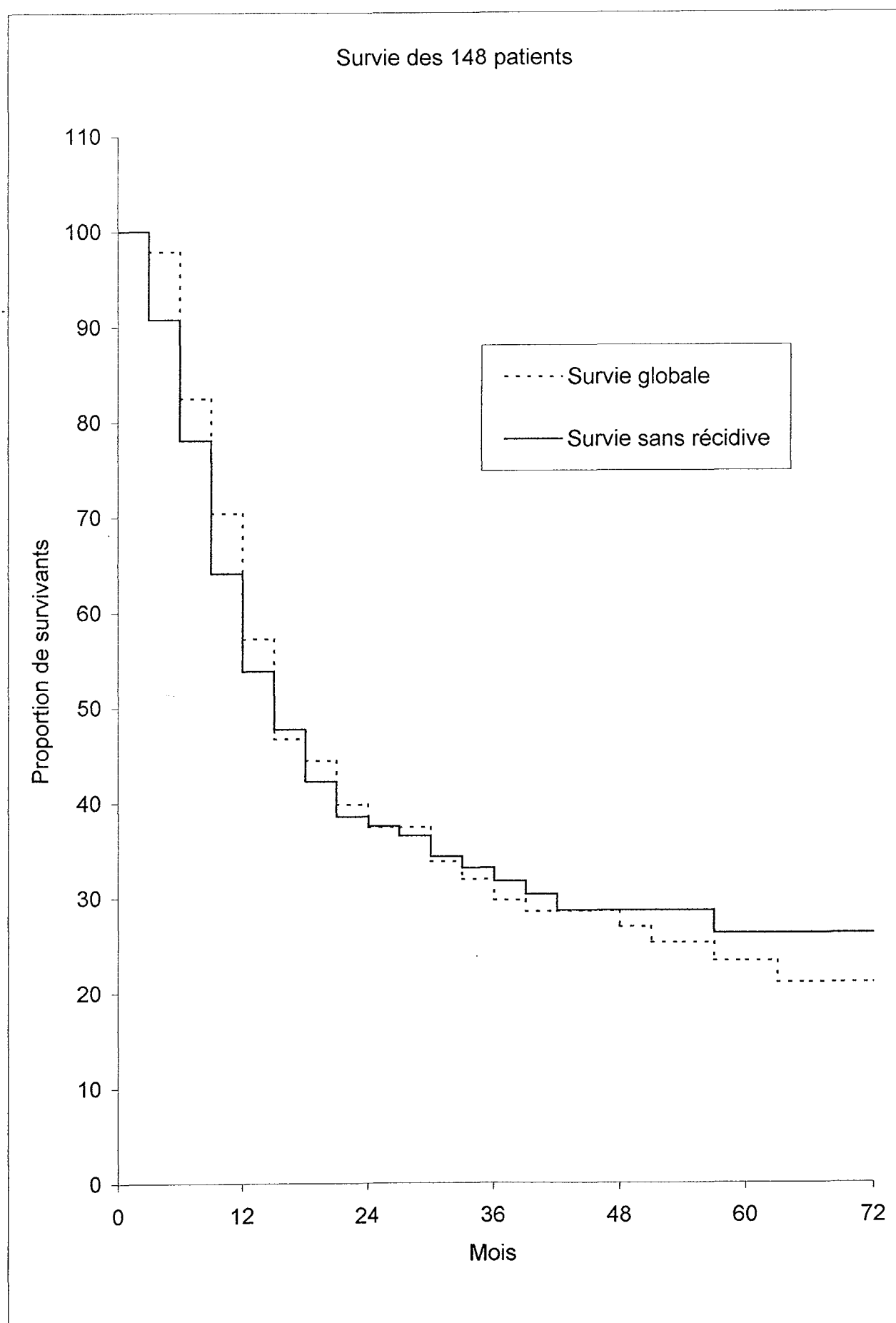
La survie globale était potentiellement supérieure dans notre série si on notait initialement :

- un amaigrissement inférieur à 10 %,
- une dysphagie modérée (grade 1 ou 2 d'Atkinson),
- une hauteur tumorale inférieure à 50 mm,
- l'absence de métastases au diagnostic.

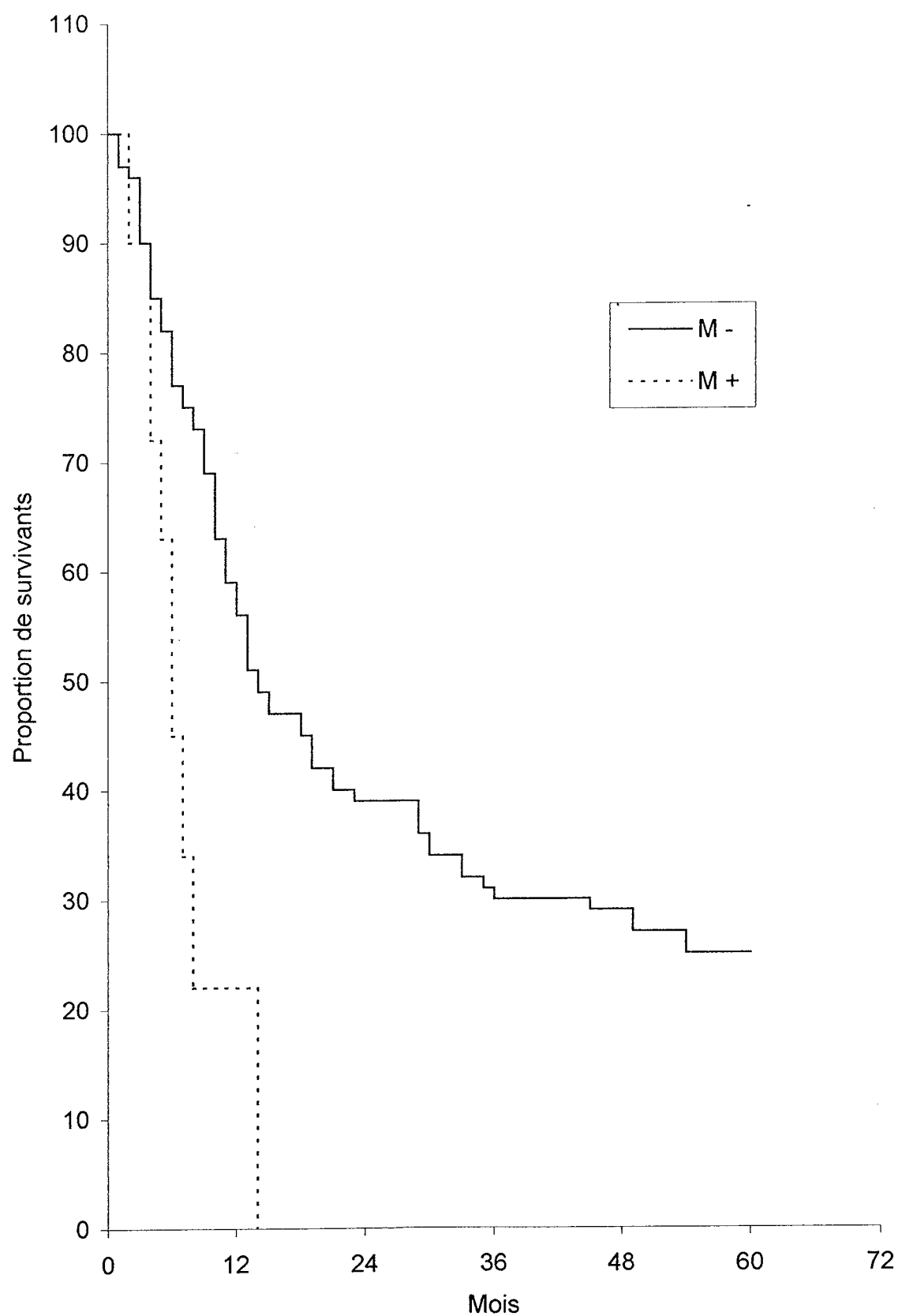
A la limite de la significativité, on a retenu l'absence d'adénopathies coéliquales et un VEMS supérieur à 3,07 l. Même sur ce nombre de patients, il n'apparaît aucun intérêt pronostique en ce qui concerne le volume tumoral.

En analyse multivariée, une hauteur tumorale inférieure à 50 mm ($p = 0,002$) et l'absence de métastases au diagnostic ($p = 0,014$) étaient des facteurs mis en évidence, contrairement au degré de dysphagie et à l'amaigrissement.

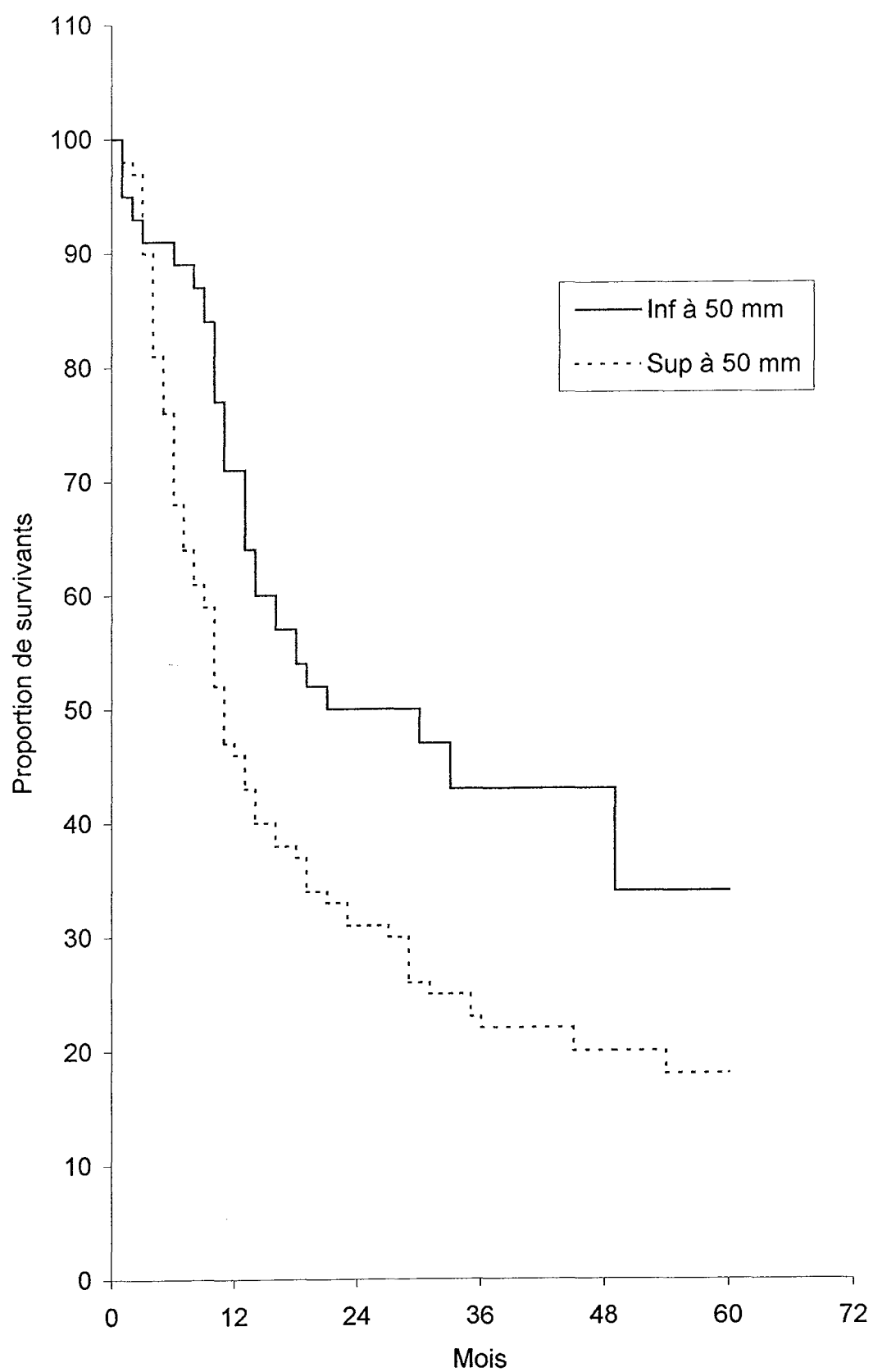
Les courbes suivantes reprennent la survie de différents groupes de patients issus de l'ensemble des 148 patients.



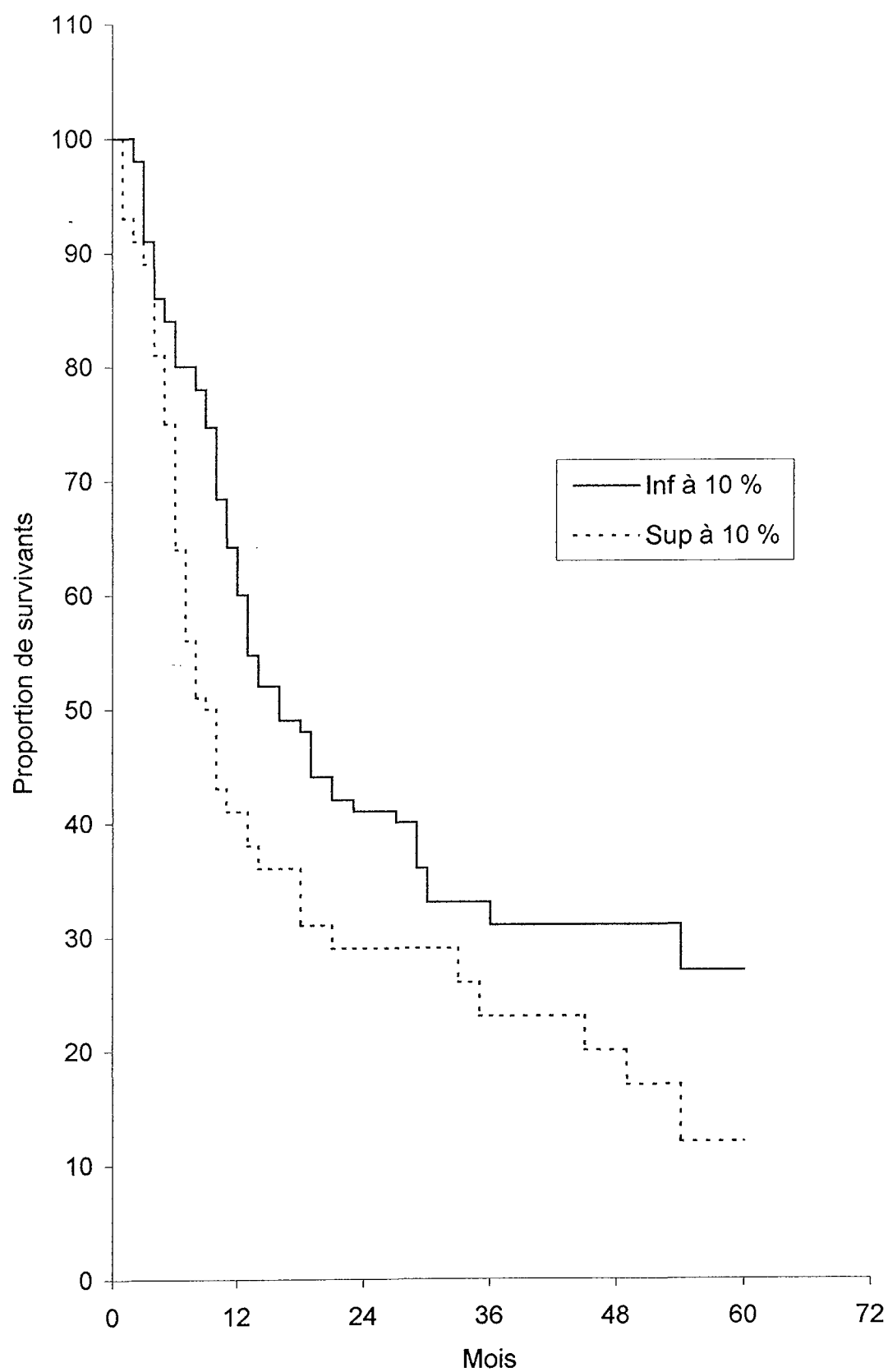
Survie selon le stade M au diagnostic



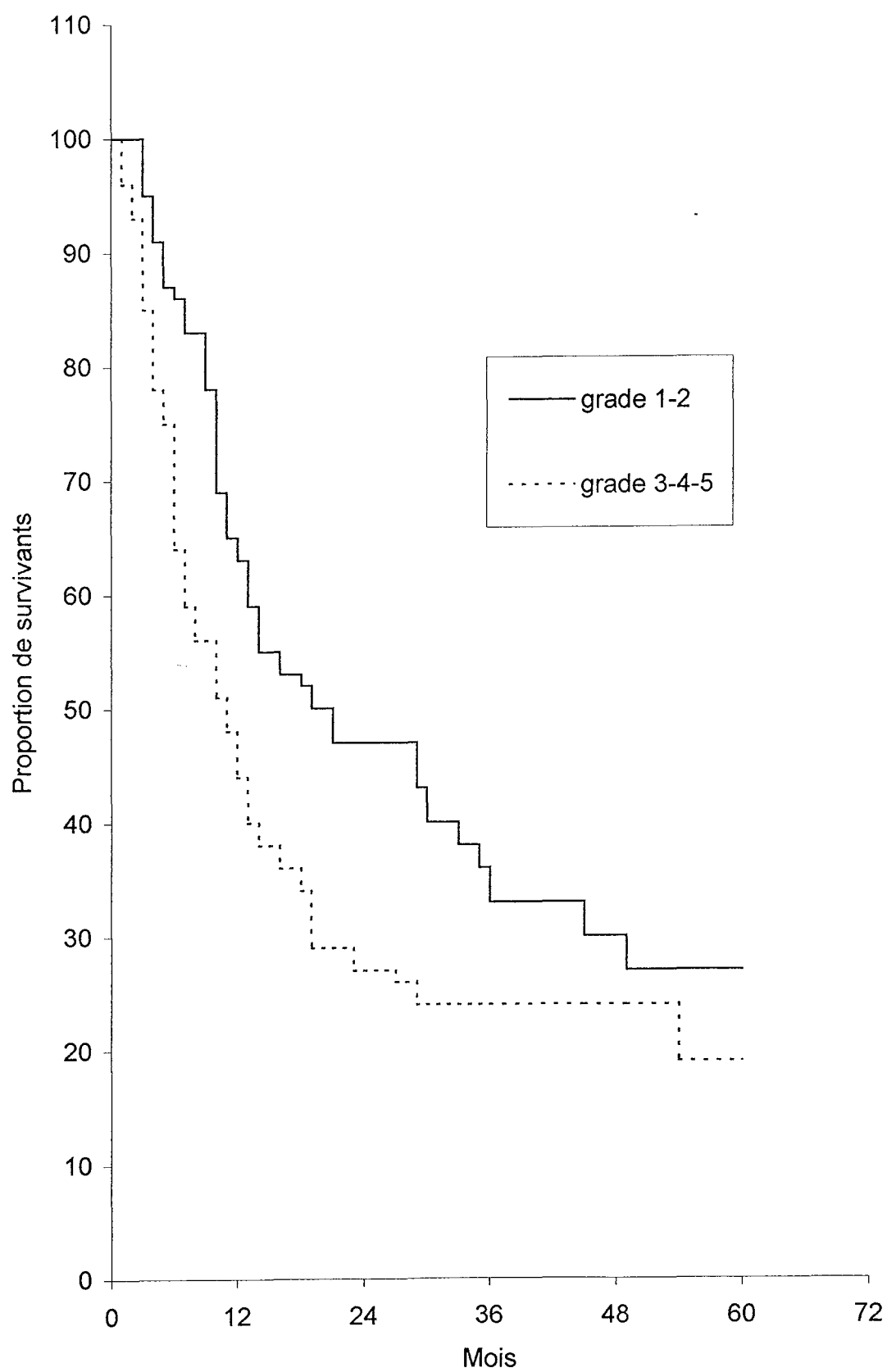
Survie selon la hauteur tumorale



Survie selon le pourcentage de perte de poids au diagnostic



Survie selon le grade de dysphagie



DISCUSSION

Les obstacles majeurs à l'interprétation des données publiées à ce jour sont :

- la plupart des essais sont de phase II, n'autorisant souvent que des comparaisons rétrospectives de leurs résultats,
- le nombre de patients est souvent faible dans les rares essais randomisés qui comparent radiochimiothérapie et radiothérapie ou chirurgie seule,
- les techniques sont très variables, aussi bien en chirurgie qu'en radiothérapie (« split-course », étalée, séquentielle) ou en chimiothérapie.

I) Radiochimiothérapie exclusive

A) Données générales

Dans les registres de population, près de 2/3 des patients atteints d'un cancer de l'œsophage sont inopérables au diagnostic [51, 94]. La radiothérapie seule permet environ 10 % de survie à 2 ans et ces résultats médiocres ont nécessité la recherche active d'alternatives thérapeutiques [286]. Les monochimiothérapies utilisées comme radiosensibilisants (bléomycine, cisplatine, méthotrexate) n'ont pas été supérieures en efficacité à la radiothérapie seule [85, 266]. Puis de nombreux essais de phase II utilisant des polychimiothérapies concomitantes à la radiothérapie ont montré des médianes de survie encourageantes mais c'est l'essai randomisé d'Herskovic [136], rapporté à nouveau avec plus de recul par Al Sarraf [14] qui a finalement prouvé que la radiochimiothérapie concomitante est supérieure à la radiothérapie seule.

L'irradiation de type « split-course » est décrite dans différentes séries françaises [266]. Le tableau de la page suivante, d'après Seitz [286], compare de façon indirecte irradiation étalée et de type « split-course » en cas de radiochimiothérapie exclusive.

	Étalée		« Split-course »		
Dose	60 Gy/6 sem	50 Gy/5 sem	20 Gy/5 j x 2	15 Gy/5 j x 3	15 Gy/5 x 3
Auteurs	Coia (1990) [63]	Herskovic (1992) [136] et Al Sarraf (1997) [14]	Seitz (1990) [286]	Seitz (1995) [281]	Série personnelle (2000)
Nombre de patients	57	61	35	122	85
Médiane de survie	18	14,1	17	13	12,2
Taux de survie à					
2 ans	-	38	34	30	30
3 ans	29	31	-	20	23
5 ans	18	27	-	10	16

On constate que les taux de survie à 2 ans et 5 ans observés dans notre série sont tout à fait comparables aux données publiées dans la littérature, en particulier en ce qui concerne les essais de phase II utilisant une irradiation en « split-course ».

Depuis l'essai randomisé des CLCC rapporté par Jacob [150] en 1999 comparant radiochimiothérapie exclusive soit avec technique en « split-course », soit de type étalée, on connaît l'infériorité du « split-course » (les résultats détaillés ont été rapportés plus haut). On constate en effet dans notre série 30 et 16 % de survie respectivement à 2 et 5 ans, par rapport aux 38 et 27 % observés par Herskovic [136].

Le taux de réponse complète endoscopique apparaît relativement faible dans notre série : 35 % sur 85 patients. D'autres séries en « split-course » rapporte des taux de réponse complète endoscopique de 47,5 à 71 % [283, 286]. Nos résultats sont à rapprocher au profil de notre population : 39 patients (46 %) sont de stade III ou IV. Comme nous l'avons déjà précisé ci-dessus, l'utilisation d'une irradiation étalée améliore les résultats : Herskovic [136]

observe 73 % de réponse complète endoscopique et Coia [63] observe un taux de 79 %, mais sur des patients de stade I et II.

La toxicité immédiate fut modérée dans notre série et reste principalement hématologique. Malgré tout, on déplore 3 décès précoces durant la première série de radiochimiothérapie, dont 2 semblent directement liés au traitement lui-même. Nous constatons 12 % de toxicité de grade 3-4, alors que Seitz [286], sur la base d'un même protocole, observe un chiffre de 16,4 %. Herskovic [136] constate également 12 % de toxicité de grade 3 et 4 dans le bras combiné.

B) Facteurs pronostiques

Il est important de disposer de facteurs prédictifs de réponse et de survie à la radiochimiothérapie concomitante. Leur connaissance a pour but la sélection du traitement optimal pour chaque patient. Ces facteurs restent mal connus en ce qui concerne le cancer de l'œsophage et il y a peu de résultats rapportés concernant des essais de radiochimiothérapie exclusive.

Une seule étude a, en 1995, étudié les facteurs prédictifs de réponse à la radiochimiothérapie exclusive [290]. Cette analyse, portant sur 60 patients, a retenu comme variable significative le stade tumoral et la hauteur tumorale. Charlois [57] retrouve pour sa part comme facteur prédictif de mauvaise réponse (mais à la chimiothérapie seule et non à la radiochimiothérapie) le caractère sténosant de la tumeur, l'âge, l'envahissement trachéal et l'hypoalbuminémie inférieure à 35 g/l.

Seitz [286] montre en analyse multivariée que le stade, une faible différenciation histologique et une extension tumorale inférieure aux 2/3 de la circonférence sont prédictifs d'une bonne réponse au traitement. Le même auteur, dans une autre analyse [289] met en évidence, en étude monofactorielle, le caractère prédictif d'une réponse complète en l'absence de surexpression de la protéine p 53 et d'un diamètre tumoral au scanner inférieur à 20 mm (respectivement $p = 0,05$ et $0,04$) [289]. L'appréciation de l'expression de la protéine p 53 pourrait ainsi être utile en début de traitement, sur les premières biopsies réalisées, afin de sélectionner les patients ayant les meilleures chances de réponse.

Dans notre cas, on retiendra qu'une réponse complète est plus souvent obtenue si le stade OMS initial est égal à 0, si la perte de poids est inférieure à 5 % et s'il n'y a aucune dysphagie ni métastases à distance. L'ensemble de ces résultats est donc très hétérogène et cela ne permet pas de conclure avec certitude sur l'utilisation en pratique de ces facteurs prédictifs.

On constate qu'un amaigrissement inférieur à 5 % est pronostique d'une meilleure survie ($p = 0,05$) dans notre série. Al Sarraf [14] en 1997 retrouve aussi une significativité statistique pronostique pour cette variable ($p = 0,0045$), mais avec une limite fixée à 10 % du poids [14, 290].

Ce même auteur met par contre en évidence une différence significative de la médiane de survie en cas de métastases à distance ou non (7,7 versus 14,7 mois, $p = 0,0013$). Notre série retrouve ce facteur ($p = 0,006$). Une autre variable, recoupant en grande partie la précédente, est l'existence d'adénopathies coeliaques qui sont pronostiques d'une survie plus médiocre ($p = 0,00029$). On retient en effet habituellement que le taux de survie à 5 ans passe de 21 à 5 % en cas d'évolution métastatique [306].

Seitz, dans une autre série [286], rappelle que l'existence d'une dysphagie est classiquement un facteur pronostique péjoratif. Il décrit trois fois plus de décès précoces si le facteur est présent. Dans notre cas, ce facteur est à la limite de la significativité ($p = 0,10$).

Le degré de différenciation tumorale est parfois retrouvé comme facteur pronostique [290]. On considère habituellement que des formes peu différenciées ont un pronostic plus sévère [260]. Ceci est le cas pour notre population mais on note à l'inverse de nombreuses séries qui mettent en évidence une meilleure survie en cas de faible différenciation [31, 286, 289].

Une hauteur tumorale inférieure à 50 mm est souvent citée comme prédictive d'une meilleure survie [51, 120, 148, 160, 289]. Nos résultats vont dans le même sens, mais restent malgré tout à la limite de la significativité ($p = 0,08$).

Le pronostic favorable d'une localisation tumorale au tiers inférieur n'est pas, à notre connaissance, décrit dans d'autres séries que la nôtre ($p = 0,00074$). Cela est logique car ce

sont des patients opérés. Nous retrouvons par contre, comme Kavanagah [160] une meilleure survie quand le nombre de cycles de chimiothérapie est supérieur à 3 ($p = 0,01$).

L'obtention d'une réponse complète à la radiochimiothérapie exclusive semble par contre fortement liée à la survie. Ainsi Seitz et al [289], dans 2 études différentes, retrouve ce facteur ($p = 0,03$ et $0,001$ respectivement). Gill [120] fait la même conclusion. On constate en effet dans notre série que la médiane de survie des patients en réponse complète est supérieure (33 mois versus 8 mois).

Les facteurs pronostiques que nous allons énumérer ci-dessous sont issus de la littérature et n'ont pas été retrouvés et/ou étudiés dans notre série.

Al Sarraf [14] constate une meilleure survie en cas d'âge inférieur à 60 ans ($p = 0,0059$).

Seitz [289] suspecte le meilleur pronostic du sexe féminin, surtout en raison de la moindre imprégnation éthylo-tabagique ; mais ces données sont en train de changer. Seules 2 études retrouvent ce facteur [144, 313], mais il ne ressort pas dans de nombreuses séries [51, 88, 289], dont la nôtre.

Le stade OMS n'apparaît pas comme un facteur pronostique très significatif. Une seule étude [160] montre une relation à la limite de la significativité ($p = 0,08$) en cas de stade OMS favorable.

Le stade tumoral est pour sa part fortement lié à la survie. Ainsi Seitz et al [289] montrent une médiane de survie de 12,6 mois pour les stades I et II contre 7,7 mois pour les stades III ($p = 0,005$). Dans le même ordre d'idée, l'envahissement ganglionnaire est lié à une survie plus péjorative [43, 339]. Ce dernier facteur n'est pas retrouvé dans notre série. Cela semble refléter la faible valeur du N scanographique et on peut espérer que la réalisation systématique d'échoendoscopies permettra une meilleure évaluation du N.

Le diamètre tumoral à l'examen tomодensitométrique n'est pas significatif en termes de survie dans notre cas. Wurtz et al [341] font les mêmes constatations. Seul Seitz et al [289]

retiennent qu'une lésion inférieure à 20 mm de diamètre est à la limite de la significativité ($p = 0,09$).

De rares études ont apprécié l'intérêt du volume tumoral [287, 290]. Charlois [57] a étudié l'évaluation approximative du volume tumoral et son éventuelle diminution après traitement. Pour cela, un examen tomodensitométrique était réalisé systématiquement avant et après traitement, qui était dans ce cas une chimiothérapie seule (et non une radiochimiothérapie concomitante). Les patients présentant alors une diminution du volume tumoral supérieur à 50 % étaient considérés comme répondeurs. Pour notre groupe de 85 patients, cette diminution est de 58 % en moyenne. Mais ce chiffre apprécie la réponse objective et non la réponse complète au traitement (qui est beaucoup plus intéressante). Il apparaît de plus que le scanner présente des limites pour l'appréciation du volume tumoral et que l'échoendoscopie semble plus performante [182].

Notre étude n'a malheureusement pas évalué les facteurs pronostiques biologiques. La surexpression de la protéine p 53 est par exemple présente dans de nombreux cancers (sein, colon, estomac, poumon). Elle serait due à une mutation du gène qui entraîne alors une accumulation de la protéine, facilement détectable par immunohistochimie. Pour Seitz et al [289], la surexpression de la protéine p 53 est corrélée à un mauvais pronostic (22,6 versus 8,6 mois de médiane de survie, $p = 0,003$). Schimaya [295] et Ribeiro [257] font les mêmes conclusions. Le Ki 67 et la phase S en cytométrie de flux sont des marqueurs de division cellulaire et certains ont évoqué une corrélation entre Ki 67 et p 53 [289].

Il est donc difficile de regrouper des facteurs pronostiques retrouvés de façon systématique dans les différentes séries. Les résultats restent en effet très variables et il est délicat de conclure avec un degré de certitude suffisant.

II) Radiochimiothérapie préopératoire

A) Données générales

Dans un sous-groupe de patients de notre série, 63 sont initialement « opérables », mais seuls 45 sont opérés, dont 42 à visée curative. Nous constatons, en concordance avec les

données des différentes études de phase II de la littérature, 17 % de réponse complète histologique. Les données rapportées [105, 111, 118, 205] sont de l'ordre de 20 % (10 à 77 %). Bedenne [31] retrouve en effet un taux de 20 % avec une attitude très proche de la nôtre.

En termes de mortalité post-opératoire notre taux de 11 % est superposable aux séries publiées. Le taux (5 cas sur 45 patients opérés) est très légèrement supérieur à celui rapporté par Bedenne (9 %) [31] et d'autres auteurs [105, 118].

En ce qui concerne la survie, la médiane de survie des 63 patients est de 20,5 mois. Elle atteint 23 mois si on ne retient que les 42 patients opérés à visée curative et ces chiffres sont comparables aux données publiées [31, 41, 88, 89, 105, 321, 339]. Les taux de survie qui, pour la radiochimiothérapie préopératoire sont de 27 à 47 % à 3 ans sont, pour notre part, de 37 %. Dans ce groupe, les données en termes de réponse et de survie sont donc tout à fait satisfaisantes par rapport aux données de la littérature. Il n'existe malheureusement pas beaucoup d'essais de ce type comportant une irradiation de type « split-course ».

B) Facteurs pronostiques

De nombreuses études concernant le pronostic des patients traités par chirurgie seule ont été rapportés[143] et, le plus souvent, il est lié à la résection soit curative, soit palliative et à l'envahissement ganglionnaire. Dans le même ordre d'idée, le stade et la hauteur tumorale semblent prédictifs d'une réponse à la chimiothérapie [28, 88, 289].

Bedenne et al [31] mettent en évidence comme facteurs prédictifs de réponse à la radiochimiothérapie préopératoire : un traitement préopératoire complet ($p = 0,03$), une localisation tumorale au tiers supérieur ou moyen ($p = 0,023$), un caractère végétant de la tumeur ($p = 0,05$) et une perte de poids inférieure à 8 % ($p = 0,01$). Notre étude ne permet pas de mettre en évidence un facteur prédictif de réponse, probablement par la faiblesse de l'effectif.

Parmi les études de facteurs pronostiques publiées [88], trois mélangent carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes et nombreuses sont celles qui associent des patients traités soit par radiochimiothérapie préopératoire, soit par chirurgie seule [31, 88, 205, 339]. Ainsi

Woronoff et al [339] trouvent 9 variables liées à la survie (que nous verrons ci-dessous) chez 293 patients avec un carcinome épidermoïde, dont 148 sont traités par radiochimiothérapie préopératoire et 145 par chirurgie seule.

La disposition du pôle supérieur de la tumeur par rapport aux arcades dentaires semble être un des facteurs pronostiques de survie les plus intéressants dans ce groupe de patients. Comme pour nous, 2 séries [41, 339] constatent un meilleur pronostic si la lésion est située à plus de 27 centimètres des arcades dentaires. Ces 2 même auteurs concluent aussi qu'un amaigrissement modéré (inférieur à 5 %), reflet de l'état général, est corrélé à une meilleure survie ($p = 0,01$). Dans notre série, cette variable est à la limite de la significativité ($p = 0,06$).

L'âge (inférieur à 50 ans) est pronostique dans notre cas d'une meilleure survie mais ne semble pas décrit dans la littérature.

Le caractère pronostique d'une réponse complète au traitement préopératoire est connu par ailleurs [195]. Au moins 2 séries retrouvent ce facteur [31, 339]. Bedenne et al [31] constatent ainsi 60 % de survie à 3 ans en cas de réponse complète histologique (RCH -) contre 25 % si la réponse est complète mais avec des résidus microscopiques (RCH +).

Une résection chirurgicale dite curative est aussi pronostique pour de nombreux auteurs [41, 51, 148, 313, 339].

Plusieurs études [51, 88, 287] ont montré que la survie chute en cas d'envahissement ganglionnaire, et ceci de façon significative. Bedenne [31] et Elias [88] mettent en évidence le caractère pronostique du stade tumoral. D'autres facteurs ne sont cités que dans une seule étude : l'absence de dysphagie ($p = 0,02$), une hauteur tumorale inférieure à 2 centimètres ($p = 0,03$) [339], un diamètre au scanner inférieur à 2 ou 3 centimètres [88, 339] et une lésion bien différenciée [88].

III) Perspectives d'avenir

La technique d'irradiation en « split-course » a initialement été développée dans le but de réduire la durée totale du traitement chez des patients dont le pronostic reste péjoratif et de diminuer les réactions liées au traitement continu par irradiation étalée. Mais le risque est de

diminuer le contrôle local (par les interruptions répétées de traitement) et d'augmenter les séquelles tardives secondaires aux fortes doses délivrées par fraction. La technique a donc été adaptée pour aboutir finalement à un traitement par série de 15 Gy en 5 fractions et 5 jours tous les 21 jours, comme c'est le cas dans l'essai 8805 de la FFCD et dans notre série.

Mais depuis le rapport de l'essai 9305 par Jacob et al à l'ASCO 1999, l'infériorité du « split-course » a été démontrée et la technique abandonnée en routine. Notre série en devient donc purement descriptive, ne correspondant plus aux données actuelles privilégiant l'irradiation de type étalée, devenue standard au Centre Alexis Vautrin depuis octobre 1997.

Afin d'améliorer l'efficacité de la radiochimiothérapie, différentes voies sont possibles :

- utilisation d'une chimiothérapie dite « néoadjuvante »,
- augmentation de la dose d'irradiation.

Le principe d'une chimiothérapie dite « néoadjuvante » dans le cadre des traitements combinés a été développé à partir de l'essai de référence d'Herskovic [136]. Ainsi l'essai 0122 de l'« Intergroup » [221] comporte une perfusion continue de 5 fluorouracile portée de 4 à 5 jours, une augmentation du nombre total de cycles de 4 à 5, la réalisation de 3 cycles à pleines doses de chimiothérapie avant le début de l'irradiation, qui est alors combinée aux 2 derniers cycles de chimiothérapie. Dans le même temps, la dose totale passe de 50 à 64,8 Gy. Sur 45 patients, les résultats préliminaires montrent un taux de mortalité lié au traitement de 11 %, comparé aux 2 % observés par Herskovic. Roca [262] traite pour sa part 55 patients avec une association de 5 drogues (cisplatine, 5 fluorouracile, acide folinique, bléomycine et mitomycine C) suivi 15 jours après de 60 Gy combiné à une chimiothérapie de type cisplatine-5 fluorouracile-acide folinique. Ce protocole intensif n'entraîne qu'une mortalité liée au traitement de 4 %, permet 35 % de survie à 5 ans et une médiane de survie de 32 mois. Mais le taux de récurrence locale est de 42 %, comparable aux 45 % observé par Herskovic dans l'essai 85-01 du RTOG [136]. Valerdi et al [329] explorent la même voie et aboutissent aux mêmes conclusions.

On constate donc que l'usage de la chimiothérapie avant radiochimiothérapie doit être très rigoureux, compte tenu de l'éventuelle morbidité.

L'autre approche, consistant en une augmentation de la dose d'irradiation délivrée, peut se faire par curiethérapie. Nous en avons déjà parlé dans le chapitre correspondant. Mais cela peut aussi se faire par irradiation externe, soit en augmentant les doses avec un fractionnement conventionnel, soit par un fractionnement accéléré.

Différents essais ont montré qu'une augmentation de dose est réalisable [50]. Dans l'essai 0123 de l'« Intergroup », des patients retenus pour un traitement non chirurgical sont randomisés entre un traitement combiné selon Herskovic modifié (avec 50 Gy) versus le même protocole avec 64,8 Gy.

Les modifications du protocole dit de « Herskovic » sont donc :

- délivrance de 1,8 Gy par fractions jusqu'à 50,4 Gy plutôt que 2 Gy par fraction jusqu'à 50 Gy,
- 3^{ème} cycle de cisplatine-5 fluorouracile débuté après 4 et non 3 semaines après la fin de l'irradiation.
- marges de sécurité du champ d'irradiation de 5 cm en haut et en bas plutôt que tout l'œsophage pour les 30 premiers Gy suivi d'une réduction avec 5 cm par rapport à la tumeur jusqu'à 50 Gy. Cet essai est ouvert depuis 1994 et les résultats définitifs sont en attente.

L'utilisation d'un fractionnement accéléré ou hyperfractionné pose le problème de l'accentuation de la toxicité en cas de protocole préopératoire (avec une augmentation de la mortalité post-opératoire). Cela reste donc du domaine de la recherche.

CONCLUSION

La radiochimiothérapie apparaît supérieure à la radiothérapie seule pour le traitement non chirurgical des cancers de l'œsophage. Le schéma américain [136] utilisant 4 cycles de cisplatine-5 fluorouracile et une irradiation étalée de 50 Gy en 5 semaines est considéré comme le standard des sujets inopérables [110, 306]. Mais la recherche du protocole optimal continue, intéressant les combinaisons de chimiothérapie, la modification de la taille des champs d'irradiation, la curiothérapie endoluminale [335].

Une meilleure connaissance des facteurs pronostiques permettra aussi de réaliser des stratifications utiles pour les essais thérapeutiques à venir. On constate en effet une grande hétérogénéité dans les résultats actuellement connus.

La chirurgie première des formes opérables reste le traitement standard mais commence à être remise en question, sauf pour les formes superficielles. La radiochimiothérapie préopératoire n'a pas, pour l'instant, fait la preuve de son efficacité pour les cancers de stade I et II et les essais doivent se poursuivre [110, 306]. En ce qui concerne les lésions classées T3, N0-N1, M0, l'essai 9102 de la FFCD randomise radiochimiothérapie préopératoire et radiochimiothérapie exclusive : 2 séries de radiochimiothérapie (46 Gy, 2 Gy/j, 4 à 5 semaines) puis soit chirurgie entre J50 et J60, soit poursuite par radiochimiothérapie (radiochimiothérapie x 1 avec 20 Gy/2 semaines puis 2 cycles de chimiothérapie seule).

Il est impératif de compléter et poursuivre les essais randomisés. Les années à venir vont, espérons-le, répondre aux questions posées [335]. D'autres techniques que la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie vont probablement être considérées, comme les rétinoïdes, les cytokines, les substances antiadhésives, la thérapie génique... ?

Mais il sera aussi nécessaire [335] de rechercher de nouveaux facteurs pronostiques (oncogènes, aberrations chromosomiques, résistance primaire aux drogues) afin de permettre un traitement plus individualisé de cette pathologie. Il ne faut pas non plus négliger l'intérêt de la prévention de l'éthylotabagisme qui reste la principale cause de cette maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Adelstein DJ, Rice TW, Becker M, Larto MA, Kirby TJ, Koka A et al : Use of concurrent chemotherapy, accelerated fractionation radiation and surgery for patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 1997 ; 80 : 1011-20.
- 2 - Adelstein DJ, Rice TW, Boyce GA, Sivak MV, Van Kirk MA, Kirby TJ et al : Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction : clinical and pathologic assessment of response to induction chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1994 ; 17 : 14-8.
- 3 - Advani SH, Saikia TK, Swaroop S : Anterior chemotherapy in esophageal cancer. *Cancer* 1985 ; 56 : 1502-6.
- 4 - Agha FP, Gennis MA, Orringer MB, Forastiere AA : Evaluation of response to preoperative chemotherapy in esophageal and gastric cardia cancer using biphasic esophagrams and surgical-pathologic correlation. *Am J Clin Oncol* 1986 ; 9 : 227-32.
- 5 - Ajani JA : Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus : results and commentary. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 474-82.
- 6 - Ajani JA : Current status of new drugs and multidisciplinary approaches in patients with carcinoma of the esophagus. *Chest* 1998 ; 113 : 112-9.
- 7 - Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K : Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 1086-91.
- 8 - Ajani JA, Roth AJ, Putnam JB, Walsh G, Lynch PM, Rouben LD et al : Feasibility of five courses of pre-operative chemotherapy in patients with resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Eur J Cancer* 1995 ; 31A : 665-70.
- 9 - Ajani JA, Roth AJ, Ryan B, McMurtrey M, Rich TA, Jackson DE et al : Evaluation of pre- and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1231-8.
- 10 - Ajani JA, Roth AJ, Ryan B, Putnam JB, Pazdur R, Levin B et al : Intensive preoperative chemotherapy with colony stimulating factor for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 22-8.
- 11 - Akakura I, Nakamura Y, Kakewaga T, Nakayama T, Nakayama R, Watanabe H et al : Surgery of carcinoma of the esophagus with preoperative radiation. *Chest* 1970 ; 57 : 47.
- 12 - Akiyama H, Tsurumaru M, Kawamura T, Ono Y : Principles of surgical treatment of carcinoma of the esophagus : analysis of lymph node involvement. *Ann Surg* 1981 ; 194 : 438-45.
- 13 - Algan O, Coia LR, Keller SM, Engstrom PF, Weiner LM, Schultheiss TE et al : Management of adenocarcinoma of the esophagus with chemoradiation alone or chemoradiation followed by esophagectomy : results of sequential nonrandomized phase II studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 32 : 753-61.

- 14 - Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK et al : Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer : an Intergroup study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 277-84.
- 15 - Altorki NK, Girardi L, Skinner DB : Squamous cell carcinoma of the esophagus : therapeutic dilemma. *World J Surg* 1994 ; 18 : 308-11.
- 16 - Altorki NK, Oliveria S, Schrupp DS : Epidemiology and molecular biology of Barrett's adenocarcinoma. *Semin Surg Oncol* 1997 ; 13 : 270-80.
- 17 - American Cancer Society. Cancer facts and figures – 1994. Atlanta : American Cancer Society, 1994 ; 14 : 18.
- 18 - Andersen AP, Berdal P, Edsmyr F, Hagen S, Hatlevoll R, Nygaard K et al : Irradiation, chemotherapy and surgery in esophageal cancer : a randomized clinical study. The first Scandinavian trial in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1984 ; 2 : 179-88.
- 19 - Anderson L, Lad T : Autopsy findings in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1982 ; 50 : 1587-90.
- 20 - Ando N : A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus : the Japan Clinical Oncology Group study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 114 : 205-9.
- 21 - Apinop C, Puttisak P, Preecha N : A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatol Gastroenterol* 1994 ; 41 : 391-3.
- 22 - Araujo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimitchuck MJ et al : A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991 ; 67 : 2258-61.
- 23 - Armstrong JG : High dose rate remote afterloading brachytherapy for lung and esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1993 ; 3 : 270-7.
- 24 - Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B et al : Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma : a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 41 : 579-83.
- 25 - Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, Walbaum PR, Cameron E, Jack WJ et al : Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus : results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1993 ; 24 : 108-13.
- 26 - Barkley HT, Hussey DH, Saxton JP : Radiotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. In : Strohlein Oomsdals, eds. *Gastrointestinal cancer*. New York : Raven Press 1981 : 171-87.
- 27 - Bates BA, Detterbeck FC, Bernard SA, Qaqish BF, Tepper JE : Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 156-63.

- 28 - Beatty JD, DeBoer G, Rider WD : Carcinoma of the esophagus : pretreatment assessment, correlation of radiation treatment parameters with survival, and identification and management of radiation treatment failure. *Cancer* 1979 ; 43 : 2254-67.
- 29 - Bedenne L : Faut-il faire un traitement adjuvant ou néo-adjuvant dans le cancer de l'œsophage ? *Ann Chir* 1997 ; 51 : 605-10.
- 30 - Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Hillon P, Milan C, Riou F et al : Le cancer de l'œsophage dans le département de la Côte d'Or. *Bull Cancer* 1986 ; 73 : 526-34.
- 31 - Bedenne L, Seitz JF, Milan C, Renard P, Fraisse J, Conroy T et al : Cisplatine, 5 FU et radiothérapie préopératoire dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 273-81.
- 32 - Bedikian AY, Valdivieso M, Bodey GP : Phase II evaluation of vindesine in the treatment of colorectal and esophageal tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979 ; 2 : 263-6.
- 33 - Benamouzig R, Ezratty V, Munoz N : Facteurs étiologiques et mécanismes du cancer épidermoïde de l'œsophage. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : 944-54.
- 34 - Benikian AY, Deniord R, El-Akkad S : Value of preoperative chemotherapy for esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987 ; 6 : 96 (Résumé).
- 35 - Bezwoda WR, Derman DP, Weaving A : Treatment of esophageal cancer with vindesine : an open trial. *Cancer Treat Rep* 1984 ; 68 : 783-5.
- 36 - Bhansali MS, Vaidya JS, Bhatt RG, Patil PK, Badwe RA, Desai PB : Chemotherapy for carcinoma of the esophagus : a comparison of evidence from meta-analyses of randomized trials and historical control studies. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 355-9.
- 37 - Bidoli P, Spinazze S, Valente M, Zucali R, Prada A, Cantu G et al : Combined chemotherapy, radiotherapy and esophagectomy in squamous cell cancer of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990 ; 9 : 424.
- 38 - Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH et al : Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5 FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 1216-20.
- 39 - Bolton JS, Fuhrman GM, Richardson WS : Esophageal resection for cancer. *Surg Clin North Am* 1998 ; 78 : 773-94.
- 40 - Bosch A, Frias Z, Caldwell W, Jaeschke W : Autopsy findings in carcinoma for the esophagus. *Acta Radiol Oncol* 1979 ; 18 : 103.
- 41 - Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D et al : Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 161-7.

- 42 - Bosset JF, Marty M, Pavy JJ : Combinaisons radiothérapie et chimiothérapie. Applications aux radiochimiothérapies concomitantes. Bull Cancer Radiother 1993 ; 80 : 317-26.
- 43 - Bouché O, Devulder F : Cancer de l'œsophage. Impact Internat 1994 ; 14 : 61-71.
- 44 - Burmeister BH, Denham JW, O'Brien M, Jamieson GG, Gill PG, Devitt P et al : Combined modality therapy for esophageal carcinoma : preliminary results from a large Australasian multicenter study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 ; 32 : 997-1006.
- 45 - Buswell L, Recht A, Clark J, Ravikumar T, Busse PM, Coleman CN : Combined-modality therapy of esophageal cancer with radiotherapy, etanidazole, and cisplatin-fluorouracil, with or without surgery : neurotoxicity, other toxicities and outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 ; 29 : 535-40.
- 46 - Byfield JE, Barone R, Mendelsohn J, Frankel S, Quinol L, Sharp T : Infusional 5-fluorouracil and X-ray therapy for non-resectable esophageal cancer. Cancer 1980 ; 45 : 703-8.
- 47 - Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I, Kulhanian F : Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells *in vitro* to combined 5-fluorouracil or fluorouracil and X-ray. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982 ; 8 : 1923-33.
- 48 - Calais G : Chimioradiothérapie concomitante du cancer de l'œsophage. Cancer Radiother 1998 ; 2 : 689-95.
- 49 - Calais G, Bedenne L : Traitement combiné par radiothérapie, chimiothérapie avec ou sans chirurgie. Bull Cancer Radiother 1995 ; 82 : 137-46.
- 50 - Calais G, Dorval E, Louisot P, Bourlier P, Klein V, Chapet S et al : Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for stages IIB and III esophageal carcinoma : results of a pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 38 : 769-75.
- 51 - Calament G, Cauvin JM, Robaszekiewicz M, Nousbaum JB, Lepage M, Robert FX et al : Traitement et survie du cancer épidermoïde de l'œsophage dans le département du Finistère entre 1984 et 1988 (716 cas) . Gastroenterol Clin Biol 1993 ; 17 : 9-16.
- 52 - Carey RW, Hildenberg AD, Wilkins EW, Choi NC, Mathison DJ, Gullo H : Preoperative chemotherapy followed by surgery with possible postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus : evaluation of the chemotherapy component. J Clin Oncol 1986 ; 4 : 697-701.
- 53 - Carrie C, Gerard JP, Sentenac I : La radiothérapie post-opératoire à visée curative des cancers épidermoïdes de l'œsophage. Lyon Chir 1988 ; 84 : 278-81.
- 54 - Casas F, Ferrer F, Farrus B, Casals J, Biete A : Primary small cell carcinoma of the esophagus. Cancer 1997 ; 80 : 1366-72.

- 55 - Caspers RJL, Welvaart K, Verkes RJ, Hermans J, Leer JWH : The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1988 ; 12 : 15-23.
- 56 - Caspers RJL, Zwindermann AH, Griffioen G, Wevaart K, Seewsingh EN, Davelaar J et al : Combined external beam and low dose rate intraluminal radiotherapy in oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 1993 ; 27 : 7-12.
- 57 - Charlois T, Burtin P, Kader Ben Bouali A, Person B, Ferrero P, Delaby J et al : Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie du cancer épidermoïde de l'œsophage. Etude à propos de 60 patients et élaboration d'un score de réponse. *Gastroenterol Clin Biol* 1992 ; 16 : 134-40.
- 58 - Chérie-Challine L, Pottier D, Gignoux M : Epidémiologie descriptive du cancer de l'œsophage dans le département du Calvados : 520 cas (1978-1982). *Gastroenterol Clin Biol* 1988 ; 12 : 126-32.
- 59 - Chiappori A : Phase II study of neoadjuvant cisplatin, 5 FU, leucovorin, etoposide and concurrent radiotherapy in patients with esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996 ; 15 : 214 (Résumé).
- 60 - Coia LR : Chemoradiation : a superior alternative for the primary management of esophageal carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1994 ; 4 : 157-64.
- 61 - Coia LR : The use of mitomycin in esophageal cancer. *Oncology* 1993 ; 50 : 53-62.
- 62 - Coia LR, Engstrom PF, Paul AR : Nonsurgical management of esophageal cancer : report of a study of combined radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1783-90.
- 63 - Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE : Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C, and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 20 : 29-36.
- 64 - Coia LR, Paul AR, Engstrom PF : Combined radiation and chemotherapy as primary management of adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer* 1988 ; 61 : 643-9.
- 65 - Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE, Martin EE, Hanks GE : Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation and chemotherapy. *Cancer* 1993 ; 71 : 281-6.
- 66 - Conroy T, Etienne PL, Adenis A, François E, Wagener DJT, Paillot B et al : Vinorelbine (Navelbine) : a promising drug in metastatic epidermoid esophageal carcinoma (MEEC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993 ; 12 : 533 (Résumé).
- 67 - Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Wagener DJT, Paillot B, François E et al : Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 164-70.

- 68 - Conroy T, Kaminsky MC, Peiffert D, Wolff P : Traitements médicaux des cancers de l'œsophage. Revue de Médecine Interne 2000. Sous presse.
- 69 - Coonley DJ, Bains M, Hilaris B : Cisplatin and bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. A final report. Cancer 1984 ; 54 : 2341-55.
- 70 - Coordinating Group for Research on Esophageal Cancer : Early diagnosis and surgical treatment of esophageal cancer under rural conditions. Chinese Med J 1976 ; 2 : 113.
- 71 - Craver LF : Clinical study of etiology of gastric and esophageal cancer. Am J Cancer 1932 ; 16 : 68-102.
- 72 - Davis S, Shanmugathasa M, Kessler W : Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of esophageal carcinoma. Cancer Treat Rep 1980 ; 64 : 709-11.
- 73 - Debesi P, Peracchia A, Bardini R : Cisplatin and fluorouracil as potentially neoadjuvant therapy for esophageal carcinoma. Abstract book, International Conference on Biology and Treatment of Gastrointestinal Malignancies, Frankfurt, Germany, 1992 : 53-7.
- 74 - Debesi P, Sileni VC, Salvagno L, Tremolada C, Cartei G, Fosser V et al : Phase II study of cisplatin, 5 FU and allopurinol in advanced esophageal cancer. Cancer Treat Rep 1986 ; 70 : 909-10.
- 75 - DeMeester TR : Esophageal carcinoma : current controversies. Semin Surg Oncol 1997 ; 13 : 217-33.
- 76 - Denham JW, Burmeister BH, Lamb DS, Spry NA, Joseph DJ, Hamilton CS et al : Factors influencing outcome following radio-chemotherapy for oesophageal cancer. Radiother Oncol 1996 ; 40 : 31-43.
- 77 - De-Ren S : Ten-year follow up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy : analysis of 869 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989 ; 16 : 329-34.
- 78 - Desai B, Borges EJ, Vohra VG, Paymaster JC : Carcinoma of the esophagus in India. Cancer 1969 ; 23 : 979-89.
- 79 - De Vita VT, Hellman JR, Rosenberg SA : Cancer principles and practice of oncology. 4nd edition. Lippincot,1997.
- 80 - Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF : Changing patterns in the incidence of the esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 1998 ; 83 : 2049-53.
- 81 - Dewit L : Combined treatment of radiation and cis-diamminechloroplatinum (II) : A review of experimental and clinical data. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987 ; 13 : 403-26.
- 82 - Doggett RL, Guernsey JM, Bagshaw A : Combined radiation and surgical treatment of carcinoma of the thoracic esophagus. Front Radiat Ther Oncol 1970 ; 5 : 147.
- 83 - Earlam R, Cunha-Melo JR : Oesophageal squamous cell carcinoma : I. A critical review of surgery. Br J Surg 1980 ; 67 : 381-90.

- 84 - Earlam R, Cunha-Melo JR : Oesophageal squamous cell carcinoma : II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 1980 ; 67 : 457-61.
- 85 - Earle JD, Gelber RD, Moertel CG, Hahn RG : A controlled evaluation of combined radiation and bleomycin therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 ; 6 : 821-6.
- 86 - Ebie N, Kang HJ, Millikan K, Murthy AK, Griem K, Hartsell W et al : Integration of surgery in multimodality therapy for esophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 1997 ; 20 : 11-5.
- 87 - Einzig AL, Wiernik PH, Lipsitz S : Phase II trial of Taxol in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993 ; 12 : 194 (Résumé).
- 88 - Elias D, Lasser P, Hatchouel JM, Escudier B, Spielmann M, Girinsky T et al : Etude multifactorielle prospective des facteurs pronostiques de 200 cancers épidermoïdes de l'œsophage opérés. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : 17-25.
- 89 - Elias D, Lasser P, Kac J, Spielmann M, Eschwege F, Girinsky T et al : Cancers épidermoïdes de l'œsophage : association chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie. Résultats préliminaires sur 50 cas. *Bull Cancer* 1988 ; 75 : 175-81.
- 90 - Engstrom PF, Coia L, Paul A : Non-surgical management of stage I and II esophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985 ; 4 : 91 (Résumé).
- 91 - Engstrom PF, Lavin PT, Klassen DJ : Phase II evaluation of mitomycin and cisplatin in advanced esophageal carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1983 ; 67 : 713-5.
- 92 - Ezdinli E, Gelber R, Desai DV, Falkson G, Moertel CG, Hahn RG : Chemotherapy of advanced esophageal carcinoma. Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer* 1980 ; 46 : 2149-53.
- 93 - Faintuch J, Shepard KV, Levin B : Adenocarcinoma and other unusual variants of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1984 ; 11 : 196-202.
- 94 - Faivre J, Milan C, Hillon MC, Klepping C : Incidence du cancer de l'œsophage dans le département de la Côte d'Or. *Gastroenterol Clin Biol* 1981 ; 5 : 251-6.
- 95 - Fein R, Kelsen DP, Geller N, Bains M, McCormack P, Brennan MF : Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer* 1985 ; 56 : 2512-8.
- 96 - Feliu J, Gonzalez-Baron M, Garcia-Giron C, Espinosa E, Vicent JM, Gomez-Navarro J et al : Phase II study of cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin in inoperable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1986 ; 19 : 577-80.
- 97 - Fink U, Stein HJ, Bochtler H, Roder JD, Wilke HJ, Siewert JR : Neoadjuvant therapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 17-26.

- 98 - Fink U, Stein HJ, Wilke HJ, Roder JD, Siewert JR : Multimodal treatment for squamous cell esophageal cancer. *World J Surg* 1995 ; 19 : 198-204.
- 99 - Fisher B, Gunduz N, Saffer E : Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983 ; 43 : 1488.
- 100 - Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J : Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus : a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 1993 ; 113 : 138-47.
- 101 - Forastiere AA : Treatment of locoregional esophageal cancer. *Semin Oncol* 1992 ; 19 : 57-63.
- 102 - Forastiere AA, Gennis MK, Orringer M : Cisplatin, vinblastine and mitoguazone chemotherapy for epidermoid and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1143-9.
- 103 - Forastiere AA, Heitmiller RF, Kleinberg L : Multimodality therapy for esophageal cancer. *Chest* 1997 ; 112 : 195-200.
- 104 - Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urba SG, Husted S, Takasugi BJ et al : Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by transhiatal esophagectomy for local-regional cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 119-27.
- 105 - Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urba SG, Zahurak M : Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus : final report. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1118-23.
- 106 - Forastiere AA, Patel H, Hankins J : Cisplatin, bleomycin and VP-16 in combination for epidermoid carcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983 ; 2 : 123.
- 107 - Fowler JF : Intercomparisons of new and old schedules in fractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1992 ; 2 : 67-72.
- 108 - Franklin R, Steiger Z, Vaishampayan G, Asfaw I, Rosenberg J, Loh J et al : Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1983 ; 51 : 1062-71.
- 109 - Fraser RW, Wara WN, Thomas AN : Combined treatment methods for carcinoma of the esophagus. *Radiology* 1978 ; 128 : 461-5.
- 110 - Ganem G : Associations radiochimiothérapiques dans le cancer de l'œsophage. *Cancers digestifs* 1991. Ed Masson : 141-56.
- 111 - Ganem G, Dubray B, Raoul Y, Colin P, Bardet E, Douillard JY et al : Concomitant chemoradiotherapy followed, where feasible, by surgery for cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 701-11.
- 112 - Ganem G, Raoul Y, Goudier MJ, Dubray B, Colin P, Extra JM et al : Cancer de l'œsophage : les traitements combinés ont-ils amélioré le pronostic ? *Bull Cancer* 1992 ; 79 : 735-50.

- 113 - Garrow GC, Eisert DR, Fletcher RJ, Hainsworth JD, Hande KR, Saxyers JL et al : Preoperative treatment of locally-advanced esophageal cancer : cisplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin plus radiotherapy followed by surgical resection. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991 ; 10 : 146.
- 114 - Gaspar LE : Radiation therapy for esophageal cancer : improving the therapeutic ratio. *Semin Radiat Oncol* 1994 ; 4 : 192-201.
- 115 - Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B : American Brachytherapy Society (ABS) guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 38 : 127-32.
- 116 - Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M : A phase I / II study of external beam radiation , brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 97-02) : preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 : 593-9.
- 117 - Gayet B, Gisselbrecht C, Maylin C, Fékété F : Etude prospective randomisée de la chimio-radiothérapie sur la survie des cancers non résécables de l'œsophage. *Gastroenterol Clin Biol* 1986 ; 10 : 63A (Résumé) .
- 118 - Gignoux M, Bosset JF, Apoil B, Gillet M, Triboulet JP, Ollivier JM et al : Radiochimiothérapie adjuvante dans les cancers opérables de l'œsophage thoracique. Résultats préliminaires d'une étude multicentrique. Etude portant sur 119 cas. *Ann Chir* 1989 ; 43 : 269-74.
- 119 - Gignoux M, Roussel A, Paillot B, Gillet M, Schlag P, Favre JP et al : The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer : results of a study of the EORTC. *World J Surg* 1987 ; 11 : 426-32.
- 120 - Gill PG, Denham JW, Jamieson GG, Devitt PG, Yeoh E, Olweny C : Patterns of treatment failure and prognostic factors associated with the treatment of esophageal carcinoma with chemotherapy and radiotherapy either as sole treatment or followed by surgery. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1037-43.
- 121 - Girinsky T, Auperin A, Marsiglia H, Dhermain F, Randrianarivelo H, Kac J et al : Accelerated fractionation in esophageal cancers : a multivariate analysis on 88 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 38 : 1013-8.
- 122 - Gisselbrecht C, Calvo F, Mignot L, Pujade E, Bouvry M, Danne O et al : Fluorouracil, adriamycin, and cisplatin : combination chemotherapy of advanced esophageal carcinoma. *Cancer* 1983 ; 52 : 974-7.
- 123 - Gluch L, Smith RC, Bambach CP, Brown AR : Comparison of outcomes following transhiatal or Ivor Lewis esophagectomy for esophageal carcinoma. *World J Surg* 1999 ; 23 : 271-5.
- 124 - Goldie JH, Coldman AJ : The genetic origin of drug resistance in neoplasms : implications for systemic therapy. *Cancer Res* 1984 ; 44 : 36-43.

- 125 - Goodner JT : Surgical and radiation treatment of cancer of the thoracic esophagus. *A J R* 1969 ; 105 : 523.
- 126 - Gunnlaugsson GH, Wychulis AR, Roland C : Analysis of the records of 1657 patients with carcinoma of the esophagus and cardia of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1970 ; 130 : 997.
- 127 - Halvorsen RA, Thompson WM : Computed tomographic evaluation of esophageal carcinoma. *Semin Oncol* 1984 ; 11 : 113-26.
- 128 - Hancock SL, Glatstein E : Radiation therapy of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1984 ; 11 : 144-58.
- 129 - Harrison LB, Fogel TD, Picone JR, Fischer DB, Weissberg JB : Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1998 ; 37 : 40-3.
- 130 - Hatlevoll R, Hagen S, Hansen HS, Hutborn R, Jakobsen A, Mäntylä M et al : Bleomycin/cisplatin as neoadjuvant chemotherapy before radical radiotherapy in localized, inoperable carcinoma of the esophagus. A prospective randomized multicentre study : the second Scandinavian trial in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 1992 ; 24 : 114-6.
- 131 - Haustermann K : Tumor cell kinetic and EGF expression in esophageal cancer and cancer of the esophageal junction. *Communication à la Société belge de radiothérapie oncologique* 1992.
- 132 - Heidelberger C, Griesbach L, Mowtag BJ : Studies on fluorinated pyrimidines. II effects of transplanted tumors. *Cancer Res* 1958 ; 18 : 305-17.
- 133 - Hejna M, Kornek GV, Schratter-Sehn AU, Zach M, Schroder M, Raderer M et al : Effective radiochemiotherapy with cisplatin and etoposide for the management of patients with locally inoperable and metastatic esophageal carcinoma. *Cancer* 1996 ; 78 : 1646-50.
- 134 - Hermancek P : Prognostic factor research in oncology. *J Clin Epidemiol* 1999 ; 52 : 371-4.
- 135 - Herskovic A, Leichman L, Lattin P, Han I, Ahmad K, Leichman CG et al : Chemo-radiation with and without surgery in the thoracic esophagus : the Wayne State experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 15 : 655-62.
- 136 - Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V et al : Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1593-8.
- 137 - Hesketh PJ, Clapp RW, Doos WG, Spechler SJ : The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1989 ; 64 : 526-30.
- 138 - Highley MS, Parnis FX, Trotter GA, Houston SJ, Penson RT, Harper PG et al : Combination chemotherapy with epirubicin, cisplatin and 5-fluorouracil for the palliation of advanced gastric and oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 1763-5.

- 139 - Hill C, Doyon F : *Epidémiologie des cancers*. Ed Med Sciences-Flammarion 1988 ; 42-4.
- 140 - Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M : High-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRIBT) for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 21 : 1133-5.
- 141 - Hoffmann PC : Esophageal cancer : chemotherapy. *Cancer of the esophagus*. Eds Grune and Stratton. 1985 ; 259-70.
- 142 - Huang GJ, Gu XZ, Wang LJ : Combined preoperative irradiation and surgery for esophageal carcinoma. In *International trends in general thoracic surgery*, St Louis , MO, Mosby, 1988 : 315-8.
- 143 - Ide H, Nakamura T, Hayashi K, Endo T, Kobayashi A, Eguchi R et al : Esophageal squamous cell carcinoma : pathology and prognosis. *World J Surg* 1994 ; 18 : 321-30.
- 144 - Iikuza T, Ide H, Kakewaga T : Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma : randomized evaluation trial in eight institutions. *Chest* 1988 ; 93 : 1054-8.
- 145 - Ilson DH : Toxicity of chemotherapy for esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 1997 ; 7 : 551-63.
- 146 - Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, Forastiere AA, Huang Y, Patel P et al : Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1826-34.
- 147 - Ilson DH, Kelsen DP : Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 493-507.
- 148 - Isono K, Kakewaga T, Watanabe H : Parameters linked to ten-year survival in Japan of resected esophageal carcinoma. *Chest* 1989 ; 96 : 1005-11.
- 149 - Izquierdo MA, Macello E, Gomez de Segura G, Blanco R, Canals E, Sampedro F : Unresectable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by sequential chemotherapy (cisplatin and bleomycin) and radiation therapy. *Cancer* 1993 ; 71 : 287-92.
- 150 - Jacob JH, Seitz JF, Langlois C, Raoul JL, Bardet E, Bouché O et al : Definitive concurrent chemo-radiation therapy in squamous cell carcinoma of the esophagus : preliminary results of a french randomized trial comparing standard vs split course irradiation (FNCLCC-FFCD 9305) . *ASCO* 1999 ; (Résumé).
- 151 - Jager J, Langendijk H, Pannebakker M, Rijken J, De Jong J : A single session of intraluminal brachytherapy in palliation of oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 1995 ; 37 : 237-40.
- 152 - Jaklitsch MT, Harpole DH, Healey EA, Sugarbaker DJ : Current issues in the staging of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1994 ; 4 : 135-45.

- 153 - Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Matovic Z, Milicic B, Milisavljevic S et al : Accelerated hyperfractionned radiation therapy and concurrent 5-fluorouracil / cisplatin chemotherapy for locoregional squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus : a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40 : 1061-6.
- 154 - Jobsen JJ, Van Andel IJ, Eijkenboom WM : Carcinoma of the esophagus. Treatment results. *Radiother Oncol* 1986 ; 5 : 101-8.
- 155 - John MJ, Flam MS, Ager Mowry PA, Podolsky WJ, Xavier AM, Wittlinger PS et al : Radiotherapy alone and chemoradiation for nonmetastatic esophageal carcinoma. A critical review of chemoradiation. *Cancer* 1989 ; 63 : 2397-403.
- 156 - Jones DR : Induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 64 : 185-92.
- 157 - Kagami Y, Nishio M, Narimatsu N, Myoujin M, Sakurai T, Hareyama M : Treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus with alternating radiotherapy and chemotherapy (cisplatin, methotrexate, and peplomycin) . *Am J Clin Oncol* 1997 ; 20 : 16-8.
- 158 - Kakegawa T, Yamana H, Fujita H, Shinozaki K : Surgical adjuvant therapy of carcinoma of the thoracic esophagus. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993 ; 20 : 1173-8.
- 159 - Kasai M, Mori S, Watanabe T : Follow-up results after resection of thoracic esophageal carcinoma. *World J Surg* 1978 ; 2 : 543-51.
- 160 - Kavanagh B, Anscher M, Leopold K, Deutsch M, Gaydica E, Dodge R et al : Patterns of failure following combined modality therapy for esophageal cancer, 1984-1990. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 24 : 633-42.
- 161 - Keane TJ, Harwood AR, Elhakim T, Rider WD, Cummings BJ, Ginsberg RJ et al : Radical radiation therapy with 5-fluorouracil infusion and mitomycin-C for oesophageal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 1985 ; 4 : 205-10.
- 162 - Keller SM, Ryan LM, Coia LR, Dang P, Vaught DJ, Diggs C et al : High dose chemoradiotherapy followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a phase II study of the ECOG. *Cancer* 1998 ; 83 : 1908-16.
- 163 - Kelsen DP : The role of chemotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Chest Surg Clin N Am* 1994 ; 4 : 173-84.
- 164 - Kelsen DP : Chemotherapy of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1984 ; 11 : 159-68.
- 165 - Kelsen DP : Preoperative chemotherapy in esophageal carcinoma. *World J Surg* 1987 ; 11 : 433-8.
- 166 - Kelsen DP : Phase II trial of combined modality therapy for localized esophageal cancer : radiation therapy + concurrent cisplatin and escalating doses of 96 hours infusional paclitaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 ; 17 : 260a.

167 - Kelsen DP, Atiq OT : Therapy of upper gastrointestinal tract cancers. In Haskell CM, ed Current problems in cancer, 15 edn. Boston, MA, Mosby-year book, 1991 : 219-94.

168 - Kelsen DP, Bains MS, Cvitkovic E : Vindesine in the treatment of esophageal carcinoma : a phase II study. Cancer Treat Rep 1979 ; 63 : 2019-21.

169 - Kelsen DP, Bains M, Hilaris B, Martini N : Combined –modality therapy of esophageal cancer. Semin Oncol 1984 ; 11 : 169-77.

170 - Kelsen DP, Fein R, Coonley C : Cisplatin, vindesine and mitoguazone in the treatment of esophageal cancer. Cancer Treat Rep 1986 ; 70 : 255-9.

171 - Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J et al : Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1979-84.

172 - Kelsen DP, Hilaris B, Coonley C : Cisplatin, vindesine and bleomycin combination chemotherapy of local-regional and advanced esophageal carcinoma. Am J Med 1983 ; 75 : 645-52.

173 - Kelsen DP, Minsky BD, Smith M, Beitler J, Niedzwiecki D, Chapman D et al : Preoperative therapy for esophageal cancer : a randomized comparison of chemotherapy versus radiation therapy. J Clin Oncol 1990 ; 8 : 1352-61.

174 - Kies MS, Rosen ST, Tsang TK : Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer. Cancer 1987 ; 60 : 2156-60.

175 - Kohek PH, Pakisch B, Glanzer H, Höss G, Mischinger HJ, Wolf G et al : Results of irradiation in patients with non-resectable oesophageal cancer. Eur J Surg Oncol 1995 ; 21 : 627-31.

176 - Kok TC : Chemotherapy in esophageal cancer : a review. Cancer Treat Rev 1997 ; 23 : 9-16.

177 - Kok TC, Lanschot JV, Siersema PD, Overhagen HV, Tilanus HW : Neoadjuvant chemotherapy in operable esophageal squamous cell cancer : final report of a phase III multicenter randomized controlled study. Proc Am Soc Clin Oncol 1997 ; 16 : 277a.

178 - Kolaric K, Maricic Z, Roth A, Dujmovic I : Combination of bleomycin and adriamycin with and without radiation in the treatment of inoperable esophageal cancer. A randomized study. Cancer 1980 ; 45 : 2265-73.

179 - Kolaric K, Zupanc D, Zivkovic M : Radiation alone vs radiochemotherapy (CDDP + 5 FU) in locoregionally advanced esophageal cancer. Interim report of a prospective randomized study. Proc Am Soc Clin Oncol 1992 ; 11 : 175.

180 - Krasna MJ : Minimally invasive staging for esophageal cancer. Chest 1997 ; 112 : 191-4.

- 181 - Kremer B, Marxsen J, Grimm H, Stoffregen C, Schmid A, Henne-Bruns D : Esophageal carcinoma : guidelines in surgical therapy. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998 ; 115 : 284-9.
- 182 - Laccoureyf O, Champault O : Le scanner permet-il de prévoir la résecabilité des cancers œsophagiens ? *Rev Fr Gastroenterol* 1987 ; 229 : 456-9.
- 183 - Lagrange JL, Pignol JP, Bensadoun RJ : Optimisation de l'intensité thérapeutique : les associations radiothérapie – chimiothérapie. Ed John Libbey Eurotext. Paris 1997.
- 184 - Larroche CI, Vuillemin E, Borel C : Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5 FU, bleomycin, vincristine and methotrexate in advanced esophageal carcinoma. Abstract book, International Congress on Cancer of the esophagus, St Margheita Ligure, Italy, 1992 : 178.
- 185 - Laterza E, Griso C, Urso US, De Manzoni G, Malago M, Oliani C et al : Induction therapy for squamous carcinoma of thoracic esophagus. *Ann Thorac surg* 1994 ; 57 : 1126-32.
- 186 - Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerboal M : Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1981 ; 153 : 690-2.
- 187 - La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A, Boyle P : Cancer mortality in Europe : effects of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 : 118-41.
- 188 - Law SY, Wong J : Esophageal cancer surgery : the value of controlled clinical trial. *Semin Surg Oncol* 1997 ; 13 : 281-7.
- 189 - Le Bourgeois JP, Chavaudra J, Eschwege F : Cancers thoraciques. In *Radiothérapie Oncologie*. Hermann, Editeurs des sciences et des arts 1992 : 359-71.
- 190 - Leichman L, Berry BT : Experience with cisplatin in treatment regimens for esophageal cancer. *Semin Oncol* 1991 ; 18 : 64-72.
- 191 - Leichman L, Herskovic A, Leichman CG, Lattin PB, Steiger Z, Tapazoglou E et al : Nonoperative therapy for squamous – cell cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 365-70.
- 192 - Leichman C, Leichman L, Nigro N : Cancer of the canal anal : curative therapy without surgery. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984 ; 3 : 136.
- 193 - Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, Dindogru A, Kinzie J, Taben S et al : Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus : a potentially curative approach. *J Clin Oncol* 1984 ; 2 : 75-9.
- 194 - Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, Vaitkevicius VK : Combined preoperative chemotherapy and radiation therapy for cancer of the esophagus : the Wayne State University, Southwest Oncology Group and Radiation Therapy Oncology Group experience. *Semin Oncol* 1984 ; 11 : 178-85.

- 195 - Le Prisé E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D et al : A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994 ; 73 : 1779-84.
- 196 - Le Prisé E, Meunier B, Etienne PL, Ben Hassel M : Essai randomisé de chimio-radiothérapie néo-adjuvante pré-opératoire dans le traitement des cancers épidermoïdes de l'œsophage. *Gastroenterol Clin Biol* 1992 ; 16 : A1.
- 197 - Le Prisé E, Meunier B, Etienne PL, Julianne V, Gedouin D, Raoul JL et al : Sequential chemotherapy and radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1995 ; 75 : 430-4.
- 198 - Lokich JJ, Anderson N, Bern M, Coco F, Dow E : The multifractionated, twice-weekly dose schedule for a three-drug chemotherapy regimen : a phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and vinorelbine. *Cancer* 1999 ; 85 : 499-503.
- 199 - Lokich JJ, Shea M, Chaffey J : Sequential infusional 5-fluorouracil followed by concomitant radiation for tumors of the esophagus and gastroesophageal junction. *Cancer* 1987 ; 60 : 275-9.
- 200 - Looney WB, Hopkins HA, MacLeod MS, Ritenour R : Solid tumor models for the assessment of different treatment modalities. *Cancer* 1979 ; 44 : 437-45.
- 201 - MacDonald WC, MacDonald JB : Adenocarcinoma of the esophagus and/or gastric cardia. *Cancer* 1987 ; 60 : 1094-8.
- 202 - Mahoney JL, Condon RE : Adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1987 : 557-62.
- 203 - Maipang T, Vasinanukorn P, Petpichetchian C, Chamroonkul S, Geater A, Chansawwaang S et al : Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 1994 ; 56 : 191-7.
- 204 - Malhaire JP, Labat JP, Lozac'h P, Simon H, Lucas B, Topart P et al : Preoperative concomitant radiochemotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus : results of a study of 56 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 34 : 429-37.
- 205 - Malhaire JP, Lozac'h P, Simon H, Labat JP, Topart P, Lucas B et al : Radiochimiothérapie concomitante en *split-course* plus chirurgie contre chirurgie seule pour les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage. Etude rétrospective non randomisée de 184 patients. *Bull Cancer* 1997 ; 84 : 357-67.
- 206 - Mandard AM, Chasle J, Marnay J, Villedieu B, Bianco C, Roussel A et al : Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer. *Cancer* 1981 ; 48 : 329-35.
- 207 - Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al : Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994 ; 73 : 2680-6.

- 208 - Mantravadi RV, Lad T, Briele H, Liebner EJ : Carcinoma of the esophagus : sites of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 ; 8 : 1897-901.
- 209 - Marks RD, Scruggs HJ, Wallace KM : Preoperative radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1976 ; 38 : 84-9.
- 210 - Marsiglia H, Girinsky T, Dhermain F, Oszhain M, Spielmann M, Kac J et al : Traitement des cancers de l'œsophage inopérables par irradiation bifractionnée accélérée. *Bull Cancer / Radiother* 1993 ; 80 : 155-62.
- 211 - Mei W, Xian-Zhi G, Weibo Y, Guojun H, Liang-Jun W, Da-Wei Z : Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma : report of 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 16 : 325-7.
- 212 - Mendenhall WM, Sombeck MD, Parsons JT, Kasper ME, Stringer SP, Vogel SB : Management of cervical esophageal carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1994 ; 4 : 179-91.
- 213 - Ménégos F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Buémi A : Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer* 1997 ; 6 : 442-66.
- 214 - Micaily B, Miyamoto CT, Freire JE, Brady LW : Intracavitary brachytherapy for carcinoma of the esophagus. *Semin Surg Oncol* 1997 ; 13 : 185-9.
- 215 - Michot F, Pouliquen X, Scotté M : Chimiothérapie et radiothérapie : traitements adjuvants ou isolés du cancer de l'œsophage ? *Gastroenterol Clin Biol* 1992 ; 16 : A46.
- 216 - Miller JL, MacIntyre MD, Hatcher CR : Combined treatment approach in surgical management of carcinoma of the esophagus : a preliminary report. *Ann Thorac Surg* 1985 ; 40 : 289-93.
- 217 - Minsky BD : The adjuvant treatment of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1994 ; 4 : 165-9.
- 218 - Minsky BD : Radiation therapy in the treatment of esophageal cancer. *Chest Surg Clin N Am* 1994 ; 4 : 285-97.
- 219 - Minsky BD : Carcinoma of the esophagus. 40 th Annual Meeting. 1998. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Phoenix Arizona : 1-28.
- 220 - Minsky BD : Final report of Intergroup trial 0122 (ECOG PE-289, RTOG 90-12) : phase II trial of neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 43 : 517-23.
- 221 - Minsky BD, Neuberg D, Kelsen DP, Pisansky TM, Ginsberg R, Benson A : Neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus : a preliminary analysis of the phase II Intergroup trial 0122. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 149-55.

- 222 - Mizowaki T, Nishimura Y, Shimada Y, Nakano Y, Imamura M, Konishi J et al : Optimal size criteria of malignant lymph nodes in the treatment planning of radiotherapy for esophageal cancer : evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 36 : 1091-8.
- 223 - Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ, Colby MY, Holbrook MA : Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969 ; 2 : 865-71.
- 224 - Moni J : High dose rate intraluminal brachytherapy for carcinoma of the esophagus. *Dis Esoph* 1996 ; 9 : 123-7.
- 225 - Morita K, Tagaki I, Watanabe M, Niwa K, Kanazawa H : Relationship between the radiologic features of esophageal cancer and the local control by radiation therapy. *Cancer* 1985 ; 55 : 2668-76.
- 226 - Müller JM, Erasmi H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H : Surgical therapy of esophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990 ; 77 : 845-57.
- 227 - Murakami M, Kuroda Y, Okamoto Y, Kono K, Yoden E, Kusumi F et al : Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by definitive high-dose radiotherapy or surgery for operable thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40 : 1049-59.
- 228 - Nakayama K, Kinoshita Y : Surgical treatment combined with preoperative concentrated irradiation. *JAMA* 1974 ; 227 : 178.
- 229 - Naunheim KS, Petruska PJ, Roy TS, Andrus CH, Johnson FB, Schlueter JM et al : Preoperative chemotherapy and radiotherapy for esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 ; 103 : 887-95.
- 230 - Newaishy GA : Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Clin Radiol* 1982 ; 33 : 347-52.
- 231 - Nishimaki T : Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer. *J Am Coll surg* 1998 ; 186 : 306-12.
- 232 - Nishimaki T, Suzuki T, Nakagawa S, Watanabe K, Aizawa K, Hatakeyama K : Tumor spread and outcome of treatment in primary esophageal small cell carcinoma. *J Surg Oncol* 1997 ; 64 : 130-4.
- 233 - Nishimura Y, Ono K, Tsutsui K : Comparison of conventional and accelerated hyperfractionation radiation for esophageal cancer : influence of the total treatment time on local control. *Proc Int Cong Radiat Oncol, Kyoto, Japan* 1993 ; 015.3.
- 234 - Nozoe T, Kuwano H, Watanabe M, Yasuda M, Sadanaga N, Mimori K et al : The long-term results of pre-operative hyperthermo-chemoradiotherapy for oesophageal carcinoma : a comparison with pre-operative radiation alone. *Eur J Surg Oncol* 1995 ; 21 : 374-8.

235 - Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A 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 J Surg* 1992 ; 16 : 1104-10.

236 - Ogoshi K, Satou H, Isono K, Mitomi T, Endoh M, Sugita M : Immunotherapy for esophageal cancer. A randomized trial in combination with radiotherapy and radiochemiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1995 ; 18 : 216-22.

237 - Okawa T, Kita M, Tanaka M, Ikeda M : Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 17 : 49-54.

238 - O'Rourke IC, Tiver K, Bull C, Gebiski V, Langlands AO : Swallowing performance after radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1988 ; 61 : 2022-6.

239 - Orringer MB : Transhiatal esophagectomy without thoracotomy for esophageal carcinoma. In *Debates in Clinical Surgery*, R. Simmons, editor. Chicago Year Book 1990 : 177-88.

240 - Panetti re FJ, Leicman LP, Tilchen EJ : Chemotherapy for advanced epidermoid carcinoma of the esophagus with single-agent cisplatin : a final report on a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1984 ; 68 : 1023-4.

241 - Parker EF, Gregorie HB : Carcinoma of the esophagus. Long term results. *JAMA* 1989 ; 17 : 49-54.

242 - Patel GF, Ren QF, Grem J : Interaction of fluorouracil and paclitaxel in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1994 ; 35 : 330 (Résumé).

243 - Pearson JG : The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer* 1977 ; 39 : 882-90.

244 - Pendergrast WJ, Drake WP, Mardinay MR : A proper sequence for the treatment of B16 melanoma : chemotherapy, surgery and immunotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1976 ; 57 : 539.

245 - P trequin P, Huguier M, Lacaine F, Houry S : Cancers de l' sophage r s qu s : modèle prédictif de survie. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 12-6.

246 - Petrovich Z, Langholz B, Formenti S, Luxton G, Astrahan M : Management of carcinoma of the esophagus : the role of radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1991 ; 14 : 80-6.

247 - Poplin E, Fleming T, Leichman L, Seydel HG, Steiger Z, Taylor S et al : Combined therapies for squamous -cell carcinoma of the esophagus, a Southwest Oncology Group study (SWOG-8037) . *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 622-8.

248 - Poplin E, Jacobson J, Herskovic A, Panella TJ, Valdivieso M, Hutchins LF et al : Evaluation of multimodality treatment of locoregional esophageal carcinoma by Southwest Oncology Group 9060. *Cancer* 1996 ; 78 : 1851-6.

249 - Powell ME, Hoskin PJ, Saunders MI, Foy CJ, Dische S : Continuous hyperfractionated radiotherapy (CHART) in localized cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 38 : 133-6.

250 - Preusser P, Wilke H, Achterrath W : Disease oriented phase II study with cisplatin, etoposide and 5 FU in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988 ; 7 : 101 (Résumé 388).

251 - Price P, Hoskin PJ, Hutchinson T, Stenning S : What is the role of radiation-chemotherapy in the radical non-surgical management of carcinoma of the esophagus ? *Br J Cancer* 1998 ; 78 : 504-7.

252 - Purkiss SF, Huddy PE : Squamous carcinoma of the esophagus. Surgery alone or combined with perioperative radiotherapy ? *Eur J Surg Oncol* 1994 ; 20 : 21-4.

253 - Ravry M, Moore M : Phase II pilot study of cisplatin (II) in advanced squamous cell esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1980 ; 21 : 353.

254 - Ravry MJ, Moore MR, Omura GA et al : Phase II evaluation of cisplatin in squamous carcinoma of the esophagus : a Southeastern Cancer Study Group trial. *Cancer Treat Rep* 1985 ; 69 : 1457-8.

255 - Reddy SP, Lad T, Mullane M, Rosen F, Carroll R, Marks JE : Radiotherapy alone compared with radiotherapy and chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1995 ; 18 : 376-81.

256 - Resbeut M, Chenal C, Vignoud J, Malhaire JP, Chaillet MP, Le Pris   E et al : Results of a randomized neoadjuvant program of chemotherapy before surgery and/or radiotherapy in the treatment of 156 esophageal carcinoma. Second international congress on neoadjuvant chemotherapy 1998 : 49.

257 - Ribeiro U, Finkelstein SD, Safatle-Ribeiro A, Landreneau RJ, Clarke MR, Bakker A et al : p53 sequence analysis predicts treatment response and outcome of patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 1998 ; 18 : 7-18.

258 - Rich TA, Ajani JA : High dose external beam radiation therapy with or without concomitant chemotherapy for esophageal carcinoma. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 9-15.

259 - Rich TA, Lokich JJ, Chaffey JT : A pilot study of protracted venous infusion of 5-fluorouracil and concomitant radiation therapy. *J Clin Oncol* 1995 ; 3 : 402-6.

260 - Richelme H, Baulieux J : Le traitement des cancers de l'  sophage. Masson, Paris 1986.

261 - Richmond J, Seydel HG, Bae Y, Lewis J, Burdakin J, Jacobsen G : Comparison of three treatment strategies for esophageal cancer within a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987 ; 13 : 1617-20.

- 262 - Roca E, Pennella E, Sardi M, Carraro S, Barugel M, Milano C et al : Combined intensive chemoradiotherapy for organ preservation in patients with resectable and non-resectable oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1996 ; 32A : 429-32.
- 263 - Roth JA, Lichter AS, Putnam JB, Forastiere AF : Chapter 25. Cancer of the esophagus. *Cancer : principles & practice of oncology*. Fourth edition. Edited by de Vita, Hellmann, Rosenberg. JB Lippincott Co., Philadelphia 1993 : 776-95.
- 264 - Roth JA, Pass HU, Flanagan MM : Randomized clinical trials of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine and bleomycin for carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988 ; 96 : 242-8.
- 265 - Rothwell JF, Feehan E, Reid I, Walsh TN, Hennessy TPJ : Delay in treatment for esophageal cancer. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 690-3.
- 266 - Roussel A, Haegelé P, Paillot B, Gignoux M, Marinus A, Sahmoud T et al : Results of the EORTC-GTCCG phase III trial of irradiation vs irradiation and CDDP in operable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994 ; 13 : 199.
- 267 - Roussel A, Jacob JH : Essais d'association chimiothérapie radiothérapie dans le cancer de l'œsophage. *Bull Cancer* 1981 ; 68 : 187-9.
- 268 - Roussel A, Jacob JH, Ollivier JM, Izard JP, Vernhes JC : Radiochimiothérapie concomitante dans le traitement du cancer de l'œsophage : 143 cas. *Bull Cancer / Radiother* 1993 ; 80 : 342 (Résumé) .
- 269 - Rowinsky EK, Citardi MJ, Noe DA : Sequence-dependent cytotoxic effects due to combinations of cisplatin and the antimicrotubule agents Taxol and vincristine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993 ; 119 : 727-33.
- 270 - Safran H : Neoadjuvant paclitaxel, cisplatin and radiation for esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 ; 17 : 259a.
- 271 - Sakai K, Inakoshi H, Sueyama H, Oda J, Ito T, Tsuchida E et al : Concurrent radiotherapy and chemotherapy with protracted continuous infusion of 5-fluorouracil in inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 921-7.
- 272 - Sakamoto T, Katoh H, Shimizu T, Yamashita I, Takemori S, Tazawa K et al : Clinical results of treatment of advanced esophageal carcinoma with hyperthermia in combination with chemoradiotherapy. *Chest* 1997 ; 112 : 1487-93.
- 273 - Salts L, Kelsen D : Combined-modality therapy in the treatment of loco-regional esophageal cancer. *Ann Oncol* 1992 ; 3 : 793-9.
- 274 - Sato H : Esophageal carcinoma. Presented at 27 th Annual Meeting of Japan Soc. Thorac. Surg. , Tokyo, 1974.
- 275 - Schlag P : Preoperative chemotherapy in localized squamous cell carcinoma of the esophagus. Results of a prospective randomized trial. *Eur J Cancer* 1991 ; 27 : S76.

- 276 - Schlag P, Herrmann R, Raeth U : Preoperative chemotherapy in squamous cell cancer of the esophagus. *Recent Results Cancer Res* 1988 ; 10 : 14-20.
- 277 - Schraube P, Fritz P, Wannenmacher MF : Combined endoluminal and external irradiation of inoperable oesophageal carcinoma. *Radiother Oncol* 1997 ; 44 : 45-51.
- 278 - Sekiguchi H, Akiyama S, Fujiwara M, Nakamura H, Kondo K, Kasai Y et al : Phase II trial of 5-fluorouracil and low-dose cisplatin in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Surg Today* 1999 ; 29 : 97-101.
- 279 - Seitz JF : Alternatives au traitement chirurgical des adénocarcinomes de l'œsophage et du cardia. *Gastroenterol Clin Biol* 1994 ; 18 : D 67-D 70.
- 280 - Seitz JF : Chimiothérapie des cancers de l'œsophage. *Bull Cancer* 1989 ; 76 : 995-1005.
- 281 - Seitz JF, Cauvin JM, Renard P, Dumas F, François E, Conroy T et al : Chimiothérapie (5 FU-cisplatyl) avec radiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage non opérables : résultats préliminaires d'un essai de phase II de la Fondation Française de Cancérologie Digestive (FFCD 8803) . *Gastroenterol Clin Biol* 1991 ; 15 : A57.
- 282 - Seitz JF, Fuentes P, Padata-Cesana J, Giudicelli R, Riera P, Padoura JP et al : Traitement médical palliatif combiné du cancer de l'œsophage : résultats et réflexions à propos de 25 patients. *Médit Med* 1987 ; 265 : 3-15.
- 283 - Seitz JF, Giovannini M, Padata-Cesana J, Fuentes P, Giudicelli R, Gauthier AP et al : Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy. *Cancer* 1990 ; 66 : 214-9.
- 284 - Seitz JF, Giovannini M, Padata J, Resbeut M, Fuentes P, Guidicelli R et al : Chimiothérapie (5 FU-cisplatinum) avec radiothérapie concomitante dans les cancers épidermoïdes œsophagiens inopérables : résultats chez 47 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1990 ; 14 : A116 (Résumé) .
- 285 - Seitz JF, Milan C, Dumas F, Cauvin JM, Conroy T, François E : Radiochimiothérapie concomitante concentrée dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage : résultats d'un essai de phase II multicentrique de la FFCD chez 119 patients non opérables. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; 19 : A21.
- 286 - Seitz JF, Milan C, Giovannini M, Dumas F, Cauvin JM, Conroy T et al : Radiochimiothérapie concomitante concentrée dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage : résultats à long terme d'un essai multicentrique de phase II chez 122 patients non opérables (FFCD 8803). *Gastroenterol Clin Biol* 1999. Sous presse.
- 287 - Seitz JF, Monges G, Perrier H, Giovannini M, Debono E, Gouvernet J : Cancers épidermoïdes de l'œsophage traités par radiochimiothérapie concomitante : Quels facteurs prédictifs de réponse (cytométrie de flux, p53, EGF-R, Ki67) ? *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : A24.

- 288 - Seitz JF, Padaut-Cesana J, Fuentes P, Giudicelli R, Giovannini M, Gauthier A et al : Cancers non opérables de l'œsophage : résultats préliminaires d'une chimiothérapie (5-fluorouracile-cisplatine) avec radiothérapie concomitante. *Gastroenterol Clin Biol* 1988 ; 12 : 736-42.
- 289 - Seitz JF, Perrier H, Monges G, Giovannini M, Gouvernet J : Analyse multifactorielle des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse à la radiochimiothérapie concomitante dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; 19 : 465-74.
- 290 - Seitz JF, Wartelle M, Giovannini M, Gouvernet J, Monges G : Inoperable squamous cell carcinoma of the esophagus. Predicting factors of response to concomitant chemoradiation-therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991 ; 463 : 149.
- 291 - Seydel HG, Leichman L, Byhardt R, Cooper J, Herskovic A, Libnock J et al : Preoperative radiation and chemotherapy for localized squamous cell carcinoma of the esophagus : a RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 14 : 33-5.
- 292 - Shahab N : Neoadjuvant chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for regional / locally advanced esophageal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996 ; 15 : 207.
- 293 - Sharma D, Krasnow SH, Davis EB, Lunzer S, Hussain MA, Wadleigh RG : Sequential chemotherapy and radiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997 ; 20 : 151-3.
- 294 - Shields TW, Rosen ST, Hellerstein SH, Tsang TK, Ujiki GT, Kies MS : Multimodality approach to treatment of carcinoma of the esophagus. *Arch Surg* 1984 ; 119 : 558-61.
- 295 - Shimaya K, Shiozaki H, Inoue M, Tahara H, Monden T, Shimano T et al : Significance of p53 expression as a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1993 ; 422 : 271.
- 296 - Siewert JR, Fink U, Beckurts KT, Roder JD : Surgery of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 1-7.
- 297 - Sischy B : Interim report of EST 1282 phase III protocol for the evaluation of combined modalities in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990 ; 9 : 105.
- 298 - Slevin NJ, Stout R : Carcinoma of the esophagus : a review of 108 cases treated by radical radiotherapy. *Clin Radiol* 1989 ; 40 : 200-3.
- 299 - Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J et al : Combined chemoradiotherapy vs radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus : a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 42 : 269-76.
- 300 - Smithers BM, Devitt P, Jamieson GG, Bessell J, Gotley D, Gill PG et al : A combined modality approach to the management of esophageal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997 ; 23 : 219-23.

- 301 - Sobin LH : TNM Classification of malignant tumors. New-York : Wiley-Liss 1997 : 56-60.
- 302 - Soto Para H, Bidoli P, Santoro A : A phase II study with vinorelbine : an active new agent in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 77-8 (Résumé) .
- 303 - Spielmann M, Kac J, Rougier P, Le Chevalier T, Rouessé J : Phase II study of 5-fluorouracil infusion, cisplatin and vindesine in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987 ; 6 : 94 (Résumé).
- 304 - Stahl M, Wilke H, Fink U, Stuschke M, Walz MK, Siewert JR et al : Combined preoperative chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer : interim analysis of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 829-37.
- 305 - Stahl M, Wilke H, Meyer HJ, Preusser P, Berns T, Fink U et al : 5-fluorouracil, folinic acid, etoposide and cisplatin chemotherapy for locally advanced or metastatic carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A : 325-8.
- 306 - Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de l'oesophage. In Standards, options et recommandations. *Cancers digestifs*, Vol 2, FNCLCC Arnette Blackwell, Paris, 1995 : 1-37.
- 307 - Steel GG : The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1988 ; 11 : 31-53.
- 308 - Steiger Z, Franklin R, Wilson RF, Leichman L, Seydel H, Lok JJ et al : Eradication and palliation of squamous cell carcinoma of the esophagus with chemotherapy, radiotherapy and surgical therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981 ; 82 : 713-9.
- 309 - Sternberg C, Kelsen DP, Dukeman M : Carboplatin : a new platinum analog in the treatment of epidermoid carcinoma of the esophagus. *Cancer Treat Rep* 1985 ; 69 : 1305-7.
- 310 - Stewart FM, Harkins BJ, Hahn SS, Daniel TM : Cisplatin, 5-fluorouracil, mitomycin C, and concurrent radiation therapy with and without esophagectomy for esophageal carcinoma. *Cancer* 1989 ; 64 : 622-8.
- 311 - Stewart JR, Hoff SJ, Johnson DH, Murray MJ, Butler DR, Elkins CC et al : Improved survival with neoadjuvant therapy and resection for adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1993 ; 218 : 571-8.
- 312 - Sueyama H, Sakai K, Sugita T, Ito T, Uemastu T, Nishimaki T et al : Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced esophageal carcinoma with bulky upper abdominal lymphadenopathy. Case report. *Am J Clin Oncol* 1997 ; 20 : 580-4.
- 313 - Sugimachi K, Matsufuji H, Kai H, Masuda H, Ueo H, Inokuchi K : Preoperative irradiation for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 1986 ; 162 : 174-6.

- 314 - Sur RK, Donde B, Krawitz HE, Levin V : What influences the incidence of complications in esophageal cancer treated with telebrachytherapy ? Response to Kumar et al, IJROBP 27 : 1069-1072 ; 1993. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 ; 32 : 277.
- 315 - Sur RK, Singh DP, Sharma SC, Singh MT, Kochhar R, Negi PS et al : Radiation therapy of esophageal cancer : role of high dose rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992 ; 22 : 1043-6.
- 316 - Swanson SJ : Esophageal cancer : a case for aggressive staging and a tailored treatment plan. Chest 1997 ; 112 : 182-3.
- 317 - Sykes AJ, Burt PA, Slevin NJ, Stout R, Marrs JE : Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus : an effective alternative to surgery. Radiother Oncol 1998 ; 48 : 15-21.
- 318 - Taal BG, Aleman BM, Koning CC, Boot H : High dose rate brachytherapy before external beam irradiation in inoperable oesophageal cancer. Br J Cancer 1996 ; 74 : 1452-7.
- 319 - Taal BG, Aleman BM, Koning CC, Boot H : Modulation of toxicity following external beam irradiation preceded by high-dose rate brachytherapy in inoperable oesophageal cancer. Eur J Cancer 1996 ; 32A : 1815-8.
- 320 - Ténrière P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL : Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. Surg Gynecol Obstet 1991 ; 173 : 123-30.
- 321 - Thomas P, Doddoli C, Giacoia A, Garbe L, Perrier H, Giovannini M et al : Traitement d'induction des cancers de l'œsophage opérables localement avancés. Signification pronostique de la réponse histologique. Ann Chir 1997 ; 51 : 222-31.
- 322 - Thompson WM : Esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983 ; 9 : 1533-65.
- 323 - Thorban S, Roder JD, Nekarda H : Disseminated epithelial tumor cells in bone marrow of patients with esophageal cancer : detection and prognostic significance. World J Surg 1996 ; 20 : 567-73.
- 324 - Tsujinaka T, Shiozaki H, Kido Y, Murata A, Nishijima J, Inoue M et al : Concurrent chemotherapy (5-fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy for inoperable squamous cell carcinoma of the esophagus potentially followed by surgery. J Surg Oncol 1995 ; 58 : 50-6.
- 325 - Urba SG : Combined-modality treatment of esophageal cancer. Oncology (Huntingt) 1997 ; 11 : 63-7.
- 326 - Urba SG, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Bromberg J, Forastiere A : Concurrent preoperative chemotherapy and radiation therapy in localized esophageal adenocarcinoma. Cancer 1992 ; 69 : 285-91.

- 327 - Urba SG, Orringer M, Turrisi A, Whyte R, Iannettoni M, Forastiere A : A randomized trial comparing surgery to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients with resectable esophageal cancer : updated analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997 ; 16 : 277a.
- 328 - Urba SG, Turrisi AT : Split-course accelerated radiation therapy combined with carboplatin and 5-fluorouracil for palliation of metastatic or unresectable carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1995 ; 75 : 435-9.
- 329 - Valerdi JJ, Tejedor M, Illarramendi JJ, Dominguez MA, Arias F, Martinez E et al : Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in locally advanced esophagus carcinoma : long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 27 : 843-7.
- 330 - Van Andel JG, Dees J, Dijkhuis LM : Carcinoma of the esophagus. Results of treatment. *Ann Surg* 1970 ; 190 : 684-9.
- 331 - Van Raemdonck D, Van Cutsem E, Menten J, Ectors N, Coosemans W, De Leyn P et al : Induction therapy for clinical T4 oesophageal carcinoma ; a plea for continued surgical exploration. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 ; 11 : 828-37.
- 332 - Vokes EE, Weichselbaum RR : Concomitant chemoradiotherapy : rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 911-34.
- 333 - Walsh TN, Noonan N, Hoolywood D, Kelly A, Stat C, Keeling N et al : A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 462-7.
- 334 - Weiner LM : Combined modality therapy for esophageal cancer : phase II trial of escalating doses of Taxol in combination with cisplatin, fluorouracil and 60 Gy radiation prior to esophagectomy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997 ; 16 : 309 (Résumé).
- 335 - Wilke H, Siewert JR, Fink U, Stahl M : Current status and future directions in the treatment of localized esophageal cancer. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 27-32.
- 336 - Wilson GD, MacNally NJ, Dische S : Measurement of cell kinetics in human tumors in vivo using bromodeoxyuridine incorporation and flow cytometry. *Br J Cancer* 1988 ; 58 : 423-31.
- 337 - Wittington R, Coia LR, Haller DG, Rubenstein JH, Rosato EF : Adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction : the effects of single and combined modalities on the survival and patterns of failure following treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 593-603.
- 338 - Wolfe WG, Burton GV, Segler HF, Crocker IR, Vaughn AL : Early results with combined modality therapy for carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1987 ; 15 : 563-71.
- 339 - Woronoff AS, Mercier M, Gignoux M, Triboulet JP, Chaillard G, Bosset JF : Facteurs pronostiques des cancers épidermoïdes de l'œsophage opérables. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 168-74.

340 - Wright CD, Wain JC, Lynch TJ, Choi NC, Grossbard ML, Carey RW et al : Induction therapy for esophageal cancer with paclitaxel and hyperfractionned radiotherapy : a phase I and II study. J Thorac Cardiovasc Surg 1997 ; 114 : 811-5.

341 - Wurtz A, Chastanet P : Carcinomes malpighiens de l'œsophage thoracique : quelle classification tomодensitométrique ? Gastroenterol Clin Biol 1988 ; 12 : 921-5.

342 - Yamamoto M, Yamashita T, Matsubara T, Kitahara T, Sekiguchi K, Furukawa M et al : Reevaluation of postoperative radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 37 : 75-8.

343 - Yang Z, Hu HY, Yan J : Disappearance of local tumor of esophageal carcinoma after irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984 ; 10 : 2067-76.

344 - Zak M, Drobnik J : Effects of cisplatin on the post-irradiation lethality in mice after irradiation with X-rays. Strahlentherapie 1971 ; 142 : 112-5.

ANNEXES

Annexe 1

Critères OMS de réponse (1980)

Rémission complète (RC)

Disparition de tous les signes de tumeur pour un minimum de 4 semaines sans apparition de nouvelles lésions.

Rémission partielle (RP)

Diminution de plus de 50 % des lésions tumorales (produit de 2 diamètres des lésions tumorales) sans progression des autres lésions, ni apparition de nouvelles lésions pour un minimum de 4 semaines.

Stabilité

Diminution de moins de 50 % ou augmentation de 25 % d'une ou plusieurs lésions mesurables.

Progression

Augmentation de plus de 25 % des lésions mesurables ou apparition de nouvelles lésions.

Critères d'Atkinson

- 1 Pas de dysphagie
- 2 Accrochage à la déglutition des solides
- 3 Alimentation semi-liquide possible
- 4 Alimentation liquide possible
- 5 Aphagie

Annexe 2

Ancienne classification TNM (UICC-1978)

Tumeur primitive (T)

T1 : tumeur inférieure à 5 centimètres en hauteur, non circonférentielle, sans atteinte extra-œsophagienne.

T2 : tumeur supérieure à 5 centimètres, circonférentielle, sans atteinte extra-œsophagienne.

T3 : extension extra-œsophagienne.

Extension ganglionnaire (N)

N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire.

N1 : Existence d'un envahissement ganglionnaire.

Evolution métastatique (M)

M0 : Pas de métastases à distance.

M1 : Présence de métastases à distance.

Définition des stades

Stade I : T1 N0 M0

Stade II : T2 N0 M0, T1 et T2 N1 M0

Stade III : T3, tous N, M0

Stade IV : tous T, tous N, M1

Annexe 3

Classification TNM (1998)

Tumeur primitive (T)

- Tx : Pas de précision sur la tumeur primitive.
- T0 : Pas de tumeur primitive identifiée.
- Tis : Carcinome in situ.
- T1 : Envahissement de la lamina propria ou de la sous-muqueuse.
- T2 : Envahissement de la musculature propre.
- T3 : Envahissement de l'adventice.
- T4 : Extension aux organes de voisinage.

Extension ganglionnaire (N)

- Nx : Extension non précisée.
- N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire régionale.
- N1 : Atteinte ganglionnaire régionale :
 - pour l'œsophage thoracique : ganglions médiastinaux et périgastriques à l'exclusion des ganglions coeliaques,
 - pour l'œsophage cervical : ganglions cervicaux y compris les ganglions sus-claviculaires.

Extension métastatique (M)

- Mx : Extension non précisée.
- M0 : Pas de métastases.
- M1 : Présence de métastases à distance, y compris :
 - M1a : Métastases dans les ganglions lymphatiques coeliaques pour les tumeurs de la partie inférieure de l'œsophage et dans les ganglions lymphatiques cervicaux pour celles de la partie supérieure. Cela n'est pas applicable aux lésions de la partie moyenne.
 - M1b : Métastases à distance y compris métastases dans les ganglions non régionaux pour les cancers de la partie moyenne.

Définition des stades

- Stade 0 : Tis N0 M0
- Stade I : T1 N0 M0
- Stade II a : T2-T3, N0 M0
- Stade II b : T1-T2, N1 M0
- Stade III : T3 N1 M0, T4 N0-N1 M0
- Stade IV : T1-T4, N0-N1, M1



VU

NANCY, le **28 DÉCEMBRE 1999**

Le Président de Thèse

NANCY, le **12 JANVIER 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **Th. CONROY**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **17 JANVIER 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

La radiochimiothérapie des cancers de l'œsophage s'est très largement développée ces dernières années. Elle améliore la survie des patients inopérables par rapport à la radiothérapie seule. Le but de cette étude rétrospective est d'identifier les facteurs pronostiques de réponse et de survie pour 148 patients traités par radiochimiothérapie exclusive ou préopératoire. Le traitement a comporté une irradiation en « split-course » et une chimiothérapie de type cisplatine-5 fluorouracile.

Pour les 85 patients inopérables, les taux de survie sont similaires à ceux obtenus dans la littérature avec une médiane de survie de 12,2 mois et 16 % de survie à 5 ans. Une toxicité aiguë de grade 3 ou 4 est observée dans 12 % des cas et 3 décès sont survenus pendant le traitement. Un amaigrissement inférieur à 5 % au diagnostic semble pronostique d'une meilleure survie en analyse multivariée.

La médiane de survie des 63 patients opérables est de 20,5 mois. En considérant uniquement les 42 patients opérés à visée curative, on observe 17 % de réponse complète histologique. La mortalité post-opératoire est de 11 %. Ces résultats sont en conformité avec ceux de la littérature. L'analyse univariée montre qu'un âge inférieur à 50 ans et un pôle supérieur de la tumeur à plus de 27 cm des arcades dentaires au diagnostic sont liés à une meilleure survie, mais le modèle de Cox n'isole qu'un amaigrissement inférieur à 5 % comme variable significative. L'étude du volume tumoral n'a d'intérêt dans aucun des groupes étudiés.

Nos résultats sont donc en accord avec ceux des études prospectives déjà publiées. Ils montrent la nécessité de poursuivre l'amélioration des modalités des traitements par radiochimiothérapie. L'identification de groupes de malades à risque doit permettre des stratifications utiles pour les essais thérapeutiques à venir.

TITRE EN ANGLAIS

Split-course concomitant radiochemotherapy alone or followed by surgery for esophageal cancer. Results of a retrospective study of 148 patients and analysis of the prognostic factors of response and survival.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2000

MOTS CLEFS :

Cancer de l'œsophage
Radiochimiothérapie
Facteurs pronostiques

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
