



*Université Lille 2
Droit et Santé*

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs prédictifs de non réponse histologique
après radiochimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie
pour cancers de l'œsophage**

Présentée et soutenue publiquement le 13 mai 2014 à 18h
au Pôle Recherche

Par Flora HEC

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Pierre Triboulet

Asseseurs : Madame le Professeur Emmanuelle Leteurtre
Monsieur le Professeur Christophe Mariette
Monsieur le Docteur Antoine Adenis
Monsieur le Docteur Xavier Mirabel

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Christophe Mariette

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

TABLES DES MATIERES

| | |
|---|----------------|
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | Page 1 |
| INTRODUCTION..... | Page 2 |
| PATIENTS ET METHODES..... | Page 6 |
| Patients..... | Page 6 |
| Bilan Préthérapeutique..... | Page 7 |
| Stratégie thérapeutique | Page 7 |
| <i>Traitement néoadjuvant</i> | Page 8 |
| <i>Résection chirurgicale</i> | Page 8 |
| <i>Réévaluation après traitement néoadjuvant.....</i> | Page 9 |
| Analyse anatomopathologique..... | Page 9 |
| Morbidité et mortalité postopératoires | Page 10 |
| Suivi | Page 10 |
| Objectifs de l'étude | Page 10 |
| Analyse statistique | Page 10 |
| RESULTATS..... | Page 12 |
| Survie globale et selon le TRG..... | Page 12 |
| Caractéristiques démographiques et périopératoires..... | Page 17 |
| Analyse anatomopathologique..... | Page 19 |
| Facteurs pronostiques de survie globale | Page 22 |
| Facteurs prédictifs de réponse histologique complète | Page 25 |
| Facteurs prédictifs de non réponse histologique | Page 25 |
| Analyse de survie en fonction du grade TRG et du stade pN..... | Page 26 |
| DISCUSSION..... | Page 28 |
| CONCLUSION..... | Page 35 |

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....Page 36

ANNEXE.....Page 39

LISTE DES ABREVIATIONS

ASA : American Society of Anesthesiology

CO : Cancer de l'Œsophage

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

RCTN : Radiochimiothérapie néoadjuvante

SUV : Standardized Uptake Value

cTNM : classification clinique Tumor Nodes Metastasis préthérapeutique

pTNM : classification histopathologique Tumor Nodes Metastasis

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TRG : Tumor Regression Grading

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage (CO) est associé à un pronostic sombre, avec des taux de survie globale à 5 ans de 15 à 25% [1]. Le pronostic défavorable des CO est expliqué par un diagnostic tardif (stades avancés, métastatiques) et par un terrain souvent défavorable (intoxication alcoolo-tabagique chronique, cancer ORL associé). Un traitement curatif est proposé dans les CO localisés et localement avancés non métastatiques. Le pronostic des CO traités à visée curative est lié aux fréquentes récurrences locorégionales et à distance de ces cancers en rapport avec leur relative chimio(radio)résistance [2,3].

Afin d'améliorer ce pronostic, différentes stratégies thérapeutiques multimodales ont été développées et évaluées ces dix dernières années, combinant chimiothérapie ou radiochimiothérapie à la résection chirurgicale, notamment dans les CO localement avancés [4]. En 2011, une méta-analyse a montré une amélioration de la survie globale chez les patients traités par chimiothérapie ou radiochimiothérapie néoadjuvante (RCTN) comparés aux patients traités par chirurgie seule [5]. Le niveau de preuve a augmenté en 2012 avec la publication des résultats de l'essai CROSS, montrant de façon claire un bénéfice de survie à la RCTN suivie de chirurgie sur la chirurgie seule dans les CO localement avancés [6]. Par contre ce bénéfice de survie de la RCTN n'a pas été retrouvé dans les CO de stades I et II, en rapport avec une mortalité postopératoire augmentée sans bénéfice de survie à long terme [7].

Actuellement, en France, les stratégies thérapeutiques recommandées chez le patient opérable sont les suivantes [8] :

- pour les CO T1-T2 N0 : l'œsophagectomie,
- pour les CO T1-T2N+ ou T3N0 : chimiothérapie ou RCTN, avec la chirurgie seule en option,
- pour les CO T3N+, T4N0-N+ : la RCTN suivie de chirurgie ou la radiochimiothérapie exclusive pour les carcinomes épidermoïdes, la chimiothérapie néoadjuvante ou la RCTN pour les adénocarcinomes et la chimiothérapie périopératoire pour les adénocarcinomes de la jonction oesogastrique.

La réponse histologique de la tumeur primitive après traitement néoadjuvant est évaluée selon un grade de régression tumorale TRG (Tumor Regression Grading). Le TRG évalue les modifications histologiques induites par les traitements néoadjuvants, chimiothérapie ou radiochimiothérapie [9]. Ces classifications se basent le plus souvent soit sur la proportion de fibrose induite par rapport au tissu néoplasique résiduel (par exemple la classification de Mandard [10] ou la classification de Dworak [11] utilisée principalement dans le cancer du rectum), soit sur le pourcentage de tissu néoplasique résiduel sur le site de la tumeur primitive (par exemple la classification de Rödel [12] utilisée également dans le cancer du rectum) [9]. Le TRG le plus souvent utilisé dans les CO est la classification de Mandard [10] qui comprend 5 grades (Tableau 1).

Tableau 1 : Tumeur Regression Grade (TRG) selon Mandard [10]

| TRG | Description histologique |
|--------------|--|
| TRG 1 | Absence de cancer résiduel (régression complète) Fibrose étendue à travers toutes les couches de la paroi oesophagienne |
| TRG 2 | Présence de rares cellules cancéreuses dispersées au sein de la fibrose |
| TRG 3 | Fibrose prédominante sur le tissu néoplasique résiduel |
| TRG 4 | Tissu néoplasique résiduel prédominant sur la fibrose |
| TRG 5 | Absence de régression tumorale |

La réponse histologique sur pièce opératoire d'œsophagectomie après traitement néoadjuvant est un facteur prédictif de bon pronostic retrouvé dans plusieurs études [13-17]. Alors que le score de régression tumorale selon Mandard [10] est largement utilisé dans l'évaluation de la réponse histologique après RCTN dans le CO, son impact pronostique reste discuté [18,19]. De plus, peu d'études se sont intéressées à identifier les patients qui ne bénéficient pas de la RCTN, alors que le traitement expose à une morbidité propre [20] voire à une augmentation de la mortalité postopératoire [7]. Enfin peu d'études se sont intéressées à l'identification de facteurs prédictifs cliniques de réponse histologique ou de non réponse après RCTN dans le CO.

Le but de ce travail était donc d'évaluer l'impact pronostique de la réponse histologique de la tumeur primitive évaluée selon le TRG de Mandard après RCTN suivie de chirurgie pour CO et d'identifier des facteurs prédictifs de réponse histologique complète et de non réponse histologique.

PATIENTS ET METHODES

Patients

Les données relatives à 2944 œsophagectomies pour CO consécutives, pratiquées entre 2000 et 2010, dans 30 centres européens francophones ont été colligées rétrospectivement. La collecte des données se faisait soit par internet via un formulaire dédié sur le site web de l'Association Française de Chirurgie [21] ou sur fiches papier standardisées. Les informations collectées portaient sur les caractéristiques démographiques des patients opérés et sur la prise en charge pré-, per- et post-opératoire. Si des données manquaient au premier recueil, des retours vers les centres étaient réalisés par voie d'e-mail ou de téléphone.

Les critères d'inclusion pour cette étude rétrospective étaient les suivants :

- patients ayant un CO ou un cancer de la jonction oeso-gastrique de type Siewert I ou II
- et traités par RCTN puis œsophagectomie à visée curative.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- patients traités par radiochimiothérapie exclusive,
- patients traités par chimiothérapie néoadjuvante ou par chimiothérapie exclusive,
- patients traités par chirurgie d'emblée,
- données manquantes relatives au grade TRG.

La population restante représentait la population de cette étude, soit 810 patients.

Bilan préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique avait deux objectifs : évaluer la résécabilité de la lésion œsophagienne et évaluer l'opérabilité du patient.

Il comportait un examen clinique complet, des tests biologiques standards, un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, une endoscopie digestive haute avec réalisation de biopsies et une échoendoscopie œsophagienne. En cas de carcinome épidermoïde et/ou d'antécédent d'intoxication tabagique, une évaluation complémentaire des voies aérodigestives supérieures par un examen clinique ORL, une panendoscopie au tube rigide et une fibroscopie bronchique était réalisée.

Au terme de ces examens, le stade du CO était déterminé selon la classification cTNM (Clinical Tumor Nodes Metastasis) préthérapeutique basée sur l'échoendoscopie [22] et/ou le résultat du scanner si la sténose tumorale ne permettait pas le franchissement par l'échoendoscope.

L'évaluation de l'opérabilité du patient comprenait une évaluation des capacités respiratoires et cardiologiques par explorations morphologiques et fonctionnelles, et une évaluation nutritionnelle. La dénutrition était définie par une perte de poids supérieure ou égale à 10% sur les 6 derniers mois.

Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique était définie en réunion de concertation pluridisciplinaire, *a priori* en intention curative en accord avec les recommandations nationales [8].

Traitement néoadjuvant

Les patients ayant une tumeur cT3/T4 ou une maladie cN+ recevaient une RCTN. La chimiothérapie comprenait habituellement 2 à 4 cures de 5-fluorouracile (800mg/m²/j sur 4 à 5 jours) associé à du cisplatine (75mg/m² sur une journée, ou 15 mg/m²/j sur 5 jours), et était associée à une radiothérapie concomitante avec une dose totale de 45 Grays (Gy) sur 5 semaines. Ce traitement intéressait les adénocarcinomes localement avancés pour lesquels une résection complète (R0) n'était pas certaine à l'issue de l'évaluation préthérapeutique et les carcinomes épidermoïdes.

Résection chirurgicale

La résection chirurgicale était réalisée après les examens de réévaluation approximativement 4 à 6 semaines après la fin de la RCTN. La résection chirurgicale complète comprenait une oesophagectomie *en bloc* transthoracique avec anastomose au sommet du thorax pour les tumeurs du tiers moyen et du tiers inférieur de l'œsophage. Pour les tumeurs du tiers supérieur de l'œsophage, on réalisait une incision et une anastomose cervicales. L'approche chirurgicale incluait une lymphadénectomie deux champs abdominal et médiastinal étendue *en bloc*. Une œsophagectomie transhiatale sans thoracotomie avec lymphadénectomie abdominale et médiastinale inférieure était réalisée chez les patients avec insuffisance respiratoire, tumeur limitée au tiers inférieur de l'œsophage et absence d'envahissement ganglionnaire sur les examens préopératoires [23]. Toutes les anastomoses étaient situées au-dessus de la crosse de la veine azygos.

Réévaluation après traitement néoadjuvant

Après traitement néoadjuvant, le bilan de réévaluation comportait au minimum un examen clinique, une endoscopie digestive haute avec biopsies et un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

La réponse morphologique complète était définie par l'absence de résidu tumoral visible avec des biopsies négatives en endoscopie et par l'absence d'un aspect de tumeur résiduelle, de ganglions de plus de 10 mm de diamètre et de métastases sur les données du scanner thoraco-abdomino-pelvien [24].

Analyse anatomopathologique

L'analyse histologique des pièces de résection chirurgicales comprenait :

- le type histologique de la tumeur selon la classification de l'OMS [25]
- le stade tumoral (ypTNM après traitement néoadjuvant) évalué selon la septième édition de la classification UICC [26] (Annexe 1)
- le degré de différenciation tumorale : bien, moyennement ou peu différencié
- les marges de résections : les tumeurs étaient classées R0 lorsque les marges de résection ne présentaient aucune cellule tumorale à l'examen histologique au microscope, R1 lorsque les marges de résection retrouvaient la présence de cellules tumorales à l'examen histologique au microscope et R2 lorsque les marges de résection étaient macroscopiquement envahies par du tissu tumoral.
- le TRG selon Mandard (Tableau 1) [10]

Morbidité et mortalité postopératoires

La morbidité postopératoire correspondait à toute complication médicale ou chirurgicale survenant dans un délai de 30 jours après la chirurgie. De même, la mortalité postopératoire correspondait à tout décès survenu dans un délai de 30 jours après la chirurgie.

Suivi

Tous les patients ont été suivis jusqu'au jour de leur décès ou la date de point de l'étude fixée au 31 mai 2012. Pendant le suivi, les patients ont bénéficié d'examen clinique, de tests biologiques standards et d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les six mois environ pendant les cinq années suivant la chirurgie.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact pronostique du TRG sur la tumeur primitive après RCTN.

Les objectifs secondaires étaient (i) d'identifier des facteurs prédictifs de réponse et de non réponse histologique à la RCTN et (ii) d'améliorer la valeur pronostique du TRG en prenant en compte l'envahissement ganglionnaire histologique (ypN).

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS 19.0 (Statistical package for social sciences, Chicago, Illinois, Etats-Unis). Les variables ont été exprimées en

moyenne (\pm déviation standard) ou en médiane [extrêmes ; min-max]. Les variables continues ont été comparées en utilisant un test non paramétrique *U* de Mann-Whitney. Les variables ordinales ont été comparées en utilisant un test du chi deux. Une régression logistique était utilisée pour identifier les facteurs pronostiques. L'analyse des fonctions de survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan Meier, en prenant en compte les décès postopératoires. Le temps de participation des patients représentait le temps écoulé entre la résection chirurgicale et la date de décès ou la date de point fixée au 31 Mai 2012. Toutes les causes de décès ont été prises en compte dans l'analyse de survie. Le test du Log-Rank a été utilisé pour comparer les fonctions de survie. Les facteurs pronostiques ont été identifiés à l'aide du modèle de régression multivariée de Cox. Les valeurs du chi deux et du *p* ont été utilisées pour caractériser l'indépendance entre les facteurs. Le *hazard ratio* (HR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été utilisés pour quantifier l'impact de chaque variable sur la survie. Une régression logistique binaire a été utilisée pour identifier les facteurs de réponse/non réponse histologique à la RCTN. Le seuil de significativité de 0.1 a été fixé pour que les variables identifiées en analyse univariée soient intégrées dans le modèle multivarié. Tous les tests statistiques ont été réalisés en bilatéral, avec un seuil de significativité de 5%. Le suivi médian était de 58,7 mois [1,6 – 147,4]. Dix-sept patients (2,1%) ont été perdus de vue.

RESULTATS

Après analyse histologique de la tumeur primitive chez les 810 patients de la population d'étude, la régression tumorale post RCTN a été classée en TRG 1 chez 266 patients (32,8%), TRG 2 chez 125 patients (15,4%), TRG 3 chez 154 patients (19%), TRG 4 chez 172 patients (21,2%) et TRG 5 chez 93 patients (11,5%).

Survie globale et selon le grade TRG

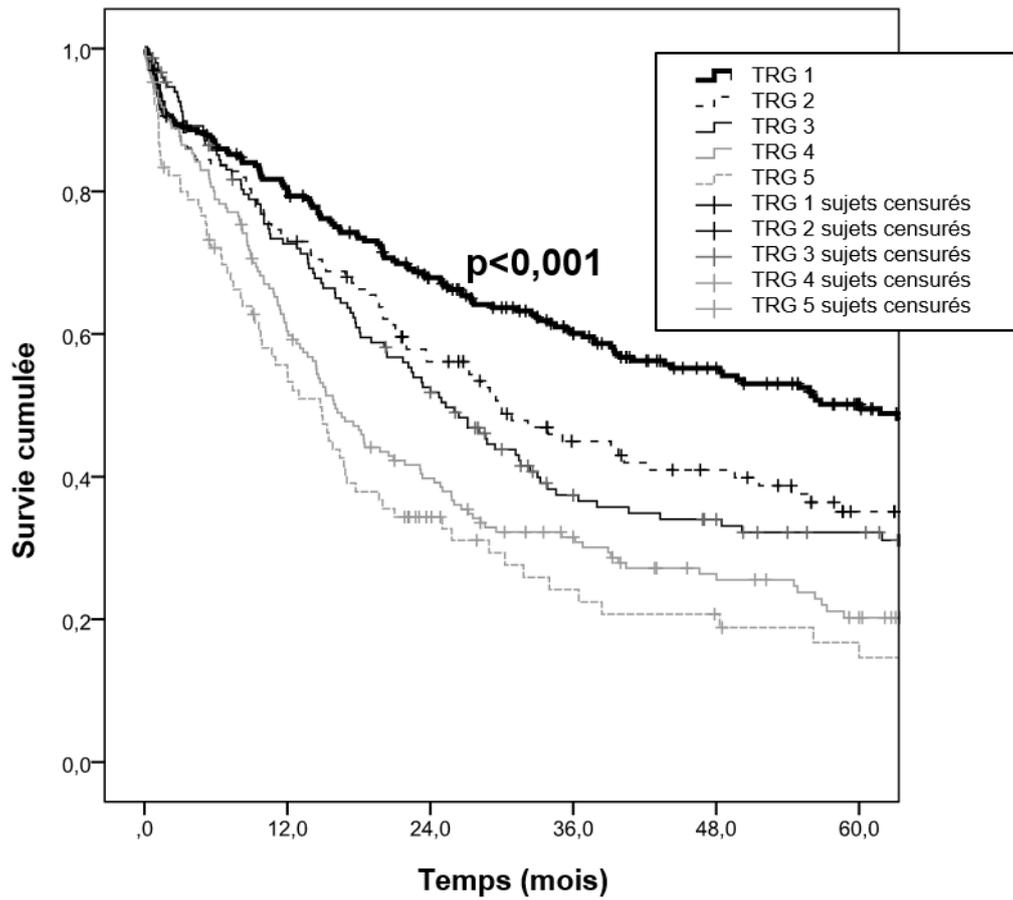
La médiane de survie globale de l'ensemble de la population était de 27,2 mois [IC95% : 23,3 – 31,1]. Une récurrence a été observée chez 45,2% des patients : 12,8% des patients ont présentés une récurrence locorégionale, 22,8% des patients une récurrence sous forme de métastases à distance et 8,5% une récurrence mixte (locorégionale et à distance).

Selon le grade TRG, la médiane de survie globale était de 60,1 mois [IC95% : 37,9 – 82,4] dans le groupe TRG 1, de 29,9 mois [IC95% : 22,9 - 36,8] dans le groupe TRG 2, de 25,3 mois [IC95% : 20,3 - 30,3] dans le groupe TRG 3, de 16,0 mois [IC95% : 13,2 - 18,8] dans le groupe TRG 4 et de 14,8 mois [IC95% : 10,4 - 19,2] dans le groupe TRG 5.

La survie des grades TRG 1 était significativement meilleure qu'en cas de moins bonne régression tumorale ($p=0,004$ pour TRG 2 vs TRG 1, $p<0,001$ pour TRG 3, TRG 4 et TRG 5 vs TRG1) (Figure 1).

L'analyse des groupes deux à deux montrait que les survies globales étaient statistiquement non différentes entre les groupes TRG 2 vs TRG 3 ($p=0,488$) et TRG 4 vs TRG 5 ($p=0,132$) (Figure 1).

En revanche, la survie globale du groupe TRG 2 était statistiquement meilleure que les survies globales des groupes TRG 4 et TRG 5 ($p=0,006$ pour TRG 2 vs TRG 4, $p<0,001$ pour TRG 2 vs TRG 5). De même, la survie globale du groupe TRG 3 était statistiquement meilleure que les survies globales des groupes TRG 4 et TRG 5 ($p=0,025$ pour TRG 3 vs TRG 4, $p=0,001$ pour TRG 3 vs TRG 5).



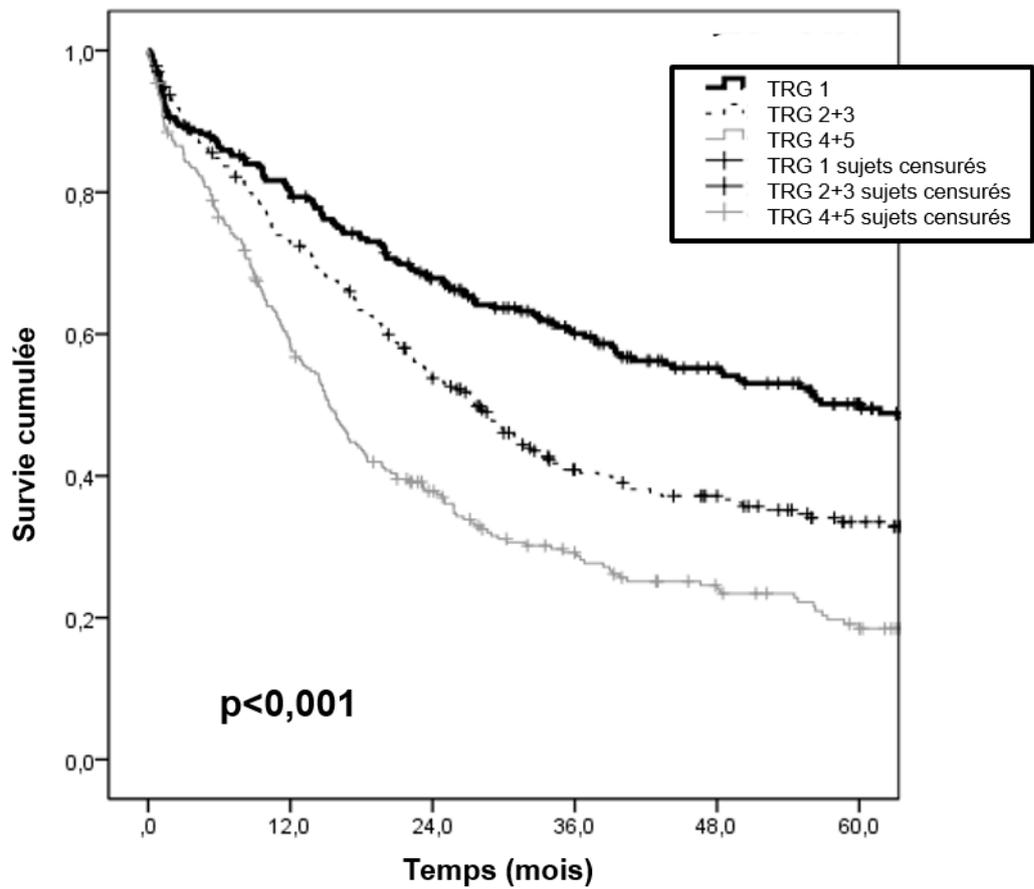
| | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| TRG 1 | 266 | 206 | 165 | 129 | 102 | 79 |
| TRG 2 | 125 | 89 | 65 | 45 | 38 | 24 |
| TRG 3 | 154 | 104 | 69 | 45 | 37 | 30 |
| TRG 4 | 172 | 100 | 63 | 42 | 32 | 20 |
| TRG 5 | 93 | 46 | 22 | 13 | 10 | 7 |

Figure 1: Courbes de Survie Globale en fonction du grade TRG avec le nombre de sujets à risque par intervalle de temps

La classification de Mandard ne permettant pas d'identifier 5 groupes différents en termes de survie globale, nous avons donc regroupé les groupes de patients ayant des survies proches. Nous avons défini les trois groupes suivants : les patients en réponse histologique complète TRG 1 (N=266, 32,8%), les patients en réponse histologique partielle TRG 2 et 3 (N=279, 34,4%) et les patients en non réponse TRG 4 et 5 (N=265, 32,7%).

La médiane de survie globale était significativement meilleure (Figure 2) dans le groupe de patients en réponse histologique complète (60,1 mois [IC95% : 37,9 – 82,4]) comparée aux patients en réponse histologique partielle (27,6 mois [IC95% : 22,9 – 32,3], $p < 0,001$) ou en non réponse (15,2 mois [IC95% : 13,1 – 17,4], $p < 0,001$).

Enfin, la médiane de survie globale était statistiquement meilleure dans le groupe de patients en réponse histologique partielle comparée au groupe de patients en non réponse ($p < 0,001$, Figure 2).



| | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Réponse complète (TRG 1) | 266 | 206 | 166 | 128 | 102 | 79 |
| Réponse partielle (TRG 2+3) | 279 | 194 | 139 | 89 | 75 | 54 |
| Non réponse (TRG 4+5) | 265 | 147 | 86 | 58 | 42 | 29 |

Figure 2 : Courbes de Survie Globale des groupes réponse complète, réponse partielle et non réponse avec le nombre de sujets à risque par intervalle de temps

Caractéristiques démographiques et périopératoires

Les données sont présentées dans le tableau 2.

L'âge médian de la population était de 59 ans [26 - 82] avec un sexe ratio homme : femme de 5,6 : 1. Le score ASA (American Society of Anesthesiology) était de I ou II chez 76,2% des patients. Une dénutrition initiale était observée chez 30,6% des patients. Les tumeurs étaient localisées préférentiellement sur les deux tiers inférieurs de l'œsophage (83,2% des tumeurs).

Les tumeurs étaient majoritairement localement avancées avec 79,9% des tumeurs classées cT3 ou cT4 et 74,6% des tumeurs classées cN1. Le stade cT initial n'était pas significativement différent entre les groupes réponse complète, réponse partielle et non réponse ($p=0,089$).

La dose médiane de radiothérapie néoadjuvante délivrée était de 45 Grays [15 – 75]. La chimiothérapie néoadjuvante était réalisée à base de 5-FU et Cisplatine. Le nombre médian de cycles était de 2 [1 – 20]. Le groupe en non réponse recevaient statistiquement une dose inférieure de radiothérapie et un nombre moins important de cycles de chimiothérapie que les groupes en réponse partielle et en réponse complète.

Tous les patients ont eu une exérèse œsophagienne radicale. Le type de résection le plus réalisée était une œsophagectomie transthoracique par double abord abdominal et thoracique ou par triple voie d'abord abdominal, cervical et thoracique chez 94,2% des patients.

La réponse morphologique était considérée comme complète chez 18,6% des patients, partielle chez 61,2% des patients, stable chez 10,5% des patients et en progression chez 3,0% des patients. On observait significativement plus de réponse morphologique complète après traitement néoadjuvant dans le groupe en réponse histologique complète que dans les groupes en réponse partielle et en non réponse ($p < 0,001$).

La mortalité postopératoire était de 9,1%. La morbidité postopératoire était de 60,4%. Une réintervention a été nécessaire chez 13,5% des patients.

Les groupes de patients en réponse complète TRG 1, en réponse partielle TRG 2 et 3 et en non réponse TRG 4 et 5 étaient comparables sur les variables démographiques et périopératoires, en dehors la dose de radiothérapie administrée, du nombre de cycles de chimiothérapie reçus et de la réponse morphologique au traitement néoadjuvant.

Tableau 2: Variables démographiques et périopératoires

| Variables | TOTAL n=810 (%) | TRG 1 n=266 (%) | TRG 2+3 n=279 (%) | TRG 4+5 n= 265 (%) | p |
|---|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|------------------|
| Age (années) | | | | | 0,217 |
| < 60 | 449 (55,4) | 157 (59) | 144 (51,6) | 148 (55,8) | |
| ≥ 60 | 361 (44,6) | 109 (41) | 135 (48,4) | 117 (44,2) | |
| Sexe | | | | | 0,326 |
| Homme | 688 (84,9) | 219 (82,3) | 239 (85,7) | 230 (86,8) | |
| Femme | 122 (15,1) | 47 (17,7) | 40 (14,3) | 35 (13,2) | |
| Localisation tumorale | | | | | 0,630 |
| Tiers supérieur | 136 (16,8) | 49 (18,4) | 43 (15,4) | 44 (16,6) | |
| Tiers moyen | 310 (38,3) | 107 (40,2) | 102 (36,6) | 101 (38,1) | |
| Tiers inférieur et jonction | 364 (44,9) | 110 (41,4) | 134 (48) | 120 (45,3) | |
| Score ASA | | | | | 0,468 |
| 1 | 132 (16,3) | 48 (18) | 47 (16,8) | 37 (14) | |
| 2 | 485 (59,9) | 163 (61,3) | 161 (57,7) | 161 (60,8) | |
| 3 | 186 (23,0) | 53 (19,9) | 70 (25,1) | 63 (23,7) | |
| 4 | 7 (0,8) | 2 (0,8) | 1 (0,4) | 4 (1,5) | |
| Perte de poids | | | | | 0,936 |
| <10% | 415 (51,2) | 140 (21,6) | 141 (50,5) | 134 (50,6) | |
| ≥10% | 248 (30,6) | 76 (28,6) | 89 (31,9) | 83 (31,3) | |
| NC | 147 (18,2) | 50 (18,7) | 49 (17,6) | 48 (18,1) | |
| cT | | | | | 0,089 |
| cT1 | 60 (7,4) | 28 (10,5) | 17 (6,1) | 15 (5,6) | |
| cT2 | 228 (28,1) | 76 (28,6) | 82 (29,4) | 70 (26,4) | |
| cT3 | 504 (62,2) | 157 (59) | 170 (60,9) | 177 (66,8) | |
| cT4a | 18 (2,2) | 5 (1,9) | 10 (3,6) | 3 (1,2) | |
| cN | | | | | 0,838 |
| cN0 | 206 (25,4) | 71 (26,7) | 70 (25,1) | 65 (24,5) | |
| cN1 | 604 (74,6) | 195 (73,3) | 209 (74,9) | 200 (75,4) | |
| Dose de radiothérapie (Grays) | | | | | 0,044 |
| <40 grays | 49 (6) | 10 (3,8) | 15 (5,4) | 24 (9,1) | |
| ≥40 grays | 603 (74,4) | 206 (77,4) | 200 (71,7) | 197 (74,3) | |
| NC | 158 (19,6) | | | | |
| Nombre de cycles de chimiothérapie | | | | | 0,006 |
| ≤2 | 389 (48) | 139 (52,3) | 138 (49,5) | 112 (42,3) | |
| >2 | 190 (23,5) | 59 (22,2) | 58 (20,8) | 73 (27,5) | |
| NC | 231 (28,5) | | | | |
| Réponse morphologique | | | | | <0,001 |
| Complète | 151 (18,6) | 85 (32) | 33 (11,8) | 33 (12,5) | |
| Partielle | 494 (61,0) | 138 (51,9) | 202 (72,4) | 154 (58,1) | |
| Stable | 85 (10,5) | 15 (5,6) | 25 (9) | 45 (17) | |
| Progression | 24 (3,0) | 5 (1,9) | 2 (0,7) | 17 (6,4) | |
| NC | 56 (6,9) | 23 (8,6) | 17 (6,1) | 16 (6) | |
| Type de résection chirurgicale | | | | | 0,232 |
| Transthoracique double voie | 639 | 212 (79,7) | 221 (79,2) | 206 (77,7) | |
| Transthoracique triple voie | 141 | 42 (15,8) | 45 (16,1) | 54 (20,4) | |
| Transhiatale | 30 | 12 (4,5) | 13 (4,7) | 5 (1,9) | |
| Morbidité postopératoire | | | | | 0,667 |
| Non | 321 (39,6) | 110 (41,4) | 105 (37,6) | 106 (40) | |
| Oui | 489 (60,4) | 156 (58,6) | 174 (62,3) | 159 (60) | |
| Mortalité postopératoire | | | | | 0,353 |
| Non | 736 (90,9) | 240 (90,2) | 259 (92,8) | 237 (89,4) | |
| Oui | 74 (9,1) | 26 (9,7) | 20 (7,2) | 28 (10,6) | |
| Réintervention | | | | | 0,624 |
| Non | 701 (86,5) | 232 (87,2) | 237 (85) | 232 (87,5) | |
| Oui | 109 (13,5) | 34 (12,8) | 42 (15) | 33 (12,5) | |

TRG grade de régression tumorale, ASA American Society of Anesthesiology, cT stade Tumeur clinique préthérapeutique, cN stade Nodes clinique préthérapeutique NC Non Connu

Analyse anatomopathologique

Les données sont présentées dans le tableau 3.

Les trois groupes de patients (réponse complète, réponse partielle et non réponse) présentaient des différences significatives pour l'ensemble des caractéristiques histopathologiques étudiées.

Dans l'ensemble de la population étudiée, les tumeurs étaient majoritairement des carcinomes épidermoïdes (61,7% des tumeurs). Dans le groupe de patients en réponse complète, on observait significativement plus de type histologique carcinome épidermoïde que dans les groupes en réponse partielle ou non réponse ($p < 0,001$).

Le stade tumoral était localement avancé, de stade pT3 ou pT4, chez 38,7% de la population globale. Un stade tumoral avancé (pT3 ou pT4) était plus souvent observé dans le groupe en non réponse (73,3%) que dans le groupe en réponse partielle (41,3%) et que dans le groupe en réponse complète (1,5%, $p < 0,001$).

Une résection complète (R0) était observée chez 89% de l'ensemble de la population. On observait significativement plus de résection R0 dans le groupe en réponse complète que dans les groupes en réponse partielle et en non réponse ($p < 0,001$).

Le nombre moyen de ganglions prélevés était de 15,8 +/- 8,9 et le nombre moyen de ganglions envahis était de 1,3 +/- 2,5. Un envahissement ganglionnaire était présent chez 318 patients (39,3%). On observait plus d'envahissement ganglionnaire dans le groupe en non réponse (55,5%) que dans les groupes en réponse partielle (38,7%) et en réponse complète (23,7%, $p < 0,001$).

Tableau 3 : Variables histopathologiques

| Variables | TOTAL n=810 (%) | TRG 1 n=266 (%) | TRG 2+3 n=279 (%) | TRG 4+5 n=265 (%) | p |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| Type histologique | | | | | <0,001 |
| Carcinome épidermoïde | 500 (61,7) | 192 (72,2) | 154 (55,2) | 154 (58,1) | |
| Adénocarcinome | 296 (36,6) | 65 (24,4) | 120 (43) | 111 (41,9) | |
| Autres | 14 (1,7) | 9 (3,4) | 5 (1,8) | 0 (0) | |
| Différenciation tumorale | | | | | <0,001 |
| Bonne | 190 (23,5) | 56 (21,1) | 67 (24) | 67 (25,3) | |
| Moyenne | 247 (30,5) | 40 (15) | 94 (33,7) | 113 (42,6) | |
| Faible | 127 (15,7) | 28 (10,5) | 47 (16,8) | 52 (19,6) | |
| NC | 246 (30,4) | 142 (53,4) | 71 (25,4) | 33 (12,5) | |
| pT | | | | | <0,001 |
| pT0 | 256 (31,6) | 253 (95,1) | 3 (1,1) | 0 (0) | |
| pT1a | 54 (6,7) | 5 (1,9) | 42 (15) | 7 (2,6) | |
| pT1b | 48 (5,9) | 1 (0,4) | 38 (13,6) | 9 (3,4) | |
| pT2 | 139 (17,2) | 3 (1,1) | 81 (29) | 55 (20,7) | |
| pT3 | 276 (34,1) | 4 (1,5) | 109 (39,1) | 163 (61,6) | |
| pT4a | 26 (3,2) | 0 (0) | 5 (1,8) | 21 (7,9) | |
| pT4b | 11 (1,4) | 0 (0) | 1 (0,4) | 10 (3,8) | |
| pN | | | | | <0,001 |
| pN0 | 492 (60,7) | 203 (76,3) | 171 (64,3) | 118 (44,5) | |
| pN1 | 186 (23,0) | 44 (16,5) | 64 (23) | 78 (29,4) | |
| pN2 | 90 (11,1) | 14 (5,3) | 31 (11,1) | 45 (17) | |
| pN3 | 42 (5,2) | 5 (1,9) | 13 (4,6) | 24 (9,1) | |
| Stade pTNM | | | | | <0,001 |
| 0 | 194 (24,0) | 191 (71,8) | 3 (1,1) | 0 (0) | |
| I | 159 (19,6) | 8 (3) | 110 (39,4) | 41 (15,5) | |
| II | 214 (26,4) | 46 (17,3) | 87 (31,2) | 81 (30,6) | |
| III | 222 (27,4) | 19 (7,1) | 73 (26,1) | 130 (49) | |
| IV | 21 (2,6) | 2 (0,8) | 6 (2,2) | 13 (4,9) | |
| Résection | | | | | <0,001 |
| R0 | 721 (89,0) | 263 (98,9) | 254 (91,1) | 204 (77) | |
| R1 | 50 (6,2) | 1 (0,4) | 16 (5,7) | 33 (12,5) | |
| R2 | 39 (4,8) | 2 (0,7) | 9 (3,2) | 28 (10,5) | |

TRG grade de régression tumorale, NC Non connu, pT stade Tumor histopathologique, pN stade Nodes histopathologique, pTNM classification Tumor Nodes Metastases histopathologique

Facteurs pronostiques de survie globale

Les facteurs pronostiques de survie globale sont présentés dans le tableau 4.

Il n'y avait pas de différence de survie entre les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes ($p=0.334$).

En analyse univariée, les facteurs liés à la survie globale étaient l'âge, le score ASA, la classification cT, la réponse morphologique, la morbidité postopératoire, l'existence d'une réintervention, la différenciation tumorale, le statut pT, le statut pN, le stade pTNM, l'étendue de la résection et le grade TRG.

Après ajustement sur les facteurs confondants, en analyse multivariée, trois facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés : l'âge supérieur à 60 ans, la survenue de complications postopératoires et le statut pN1. Trois facteurs de bon pronostic ont été identifiés une tumeur bien différenciée, le grade TRG 1 et la résection chirurgicale complète (R0).

Tableau 4 : Facteurs pronostiques de survie globale dans la population de l'étude (N=810)

| Variables | n=810 (%) | Médiane de survie globale (mois) | p | HR | IC 95% | P |
|---|---|-------------------------------------|------------------|------------|-----------------|------------------|
| Age (années) < 60 ≥ 60 | 449 (55,4) 361 (44,6) | 30,8 25,0 | 0,008 | 1 1,270 | [1,041 – 1,550] | 0,018 |
| Sexe Homme Femmes | 688 (84,9) 122 (15,1) | 32,2 26,4 | 0,235 | | | |
| Localisation tumorale Tiers supérieur Tiers moyen Tiers inférieur et jonction | 136 (16,8) 310 (38,3) 364 (44,9) | 29,9 24 27,3 | 0,479 | | | |
| Score ASA 1 2 3 4 | 132 (16,3) 485 (59,9) 186 (23,0) 7 (0,8) | 29,4 27,5 23,3 3,0 | <0,001 | 1 1,171 | [0,994 – 1,380] | 0,059 |
| Perte de poids <10% ≥10 % NC | 415 (51,2) 248 (30,6) 147 (18,2) | 28,2 24,9 30 | 0,316 | | | |
| cT cT1 cT2 cT3 cT4 | 60 (7,4) 228 (28,1) 504 (62,2) 18 (2,2) | 39,5 29,5 26,6 14,0 | 0,015 | | | |
| Dose de radiothérapie (grays) < 40 grays ≥ 40 grays | 49 (6) 603 (74,4) | 20,0 29,4 | 0,081 | 1 0,761 | [0,536 – 1,078] | 0,124 |
| Nombre de cycles de chimiothérapie < 2 ≥ 2 | 389 (48) 190 (23,5) | 28,5 29,5 | 0,888 | | | |
| Réponse morphologique Complète Partielle Stable Progression NC | 151 (18,6) 494 (61,0) 85 (10,5) 24 (3,0) 56 (6,9) | 39,8 26,4 20,9 5,8 20,9 | <0,001 | | | |
| Type de résection chirurgicale Transthoracique double voie Transthoracique triple voie Transhiatale | 639 141 30 | 27,2 27,1 35,1 | 0,819 | | | |
| Morbidité postopératoire Non Oui | 321 (39,6) 489 (60,4) | 39,8 20 | <0,001 | 0,539 1 | [0,433 – 0,670] | <0,001 |
| Réintervention Non Oui | 701 (86,5) 109 (13,5) | 29,9 12,4 | <0,001 | 0,803 1 | [0,599 – 1,076] | 0,142 |
| Type histologique Carcinome épidermoïde Adénocarcinome Autres | 500 (61,7) 296 (36,6) 14 (1,7) | 26,6 29,2 | 0,334 | | | |

| | | | | | | |
|---------------------------------|------------|------|------------------|-------|-----------------|------------------|
| Différenciation tumorale | | | <0,001 | | | 0,018 |
| Bonne | 190 (23,5) | 33,9 | | 1 | | |
| Moyenne | 247 (30,5) | 19,7 | | 0,843 | [0,629 - 1,131] | |
| Faible | 127 (15,7) | 22,6 | | 1,232 | [0,938 - 1,619] | |
| NC | 246 (30,4) | 40,7 | | 1,344 | [0,970 - 1,861] | |
| pT | | | <0,001 | | | |
| pT0 | 256 (31,6) | 56,8 | | | | |
| pT1a | 54 (6,7) | 42,4 | | | | |
| pT1b | 48 (5,9) | 27,1 | | | | |
| pT2 | 139 (17,2) | 27,6 | | | | |
| pT3 | 276 (34,1) | 17,7 | | | | |
| pT4a | 26 (3,2) | 11,4 | | | | |
| pT4b | 11 (1,3) | 3 | | | | |
| pN | | | <0,001 | | | <0,001 |
| pN0 | 492 (60,7) | 39,1 | | 0,501 | [0,326 - 0,768] | |
| pN1 | 186 (23,0) | 20,0 | | 0,616 | [0,398 - 0,953] | |
| pN2 | 90 (11,1) | 16,6 | | 0,875 | [0,542 - 1,413] | |
| pN3 | 42 (5,2) | 15,0 | | 1 | | |
| Stade pTNM | | | <0,001 | | | |
| 0 | 194 (24,0) | 74,4 | | | | |
| I | 159 (19,6) | 39,2 | | | | |
| II | 214 (26,4) | 25,8 | | | | |
| III | 222 (27,4) | 15,0 | | | | |
| IV | 21 (2,6) | 5,7 | | | | |
| TRG selon Mandard | | | <0,001 | | | 0,006 |
| TRG 1 | 266 (32,8) | 60,1 | | 0,524 | [0,368 - 0,745] | |
| TRG 2 | 125 (15,4) | 29,9 | | 0,616 | [0,416 - 0,912] | |
| TRG 3 | 154 (19,0) | 25,3 | | 0,749 | [0,533 - 1,054] | |
| TRG 4 | 172 (21,2) | 16,0 | | 0,788 | [0,569 - 1,092] | |
| TRG 5 | 93 (11,5) | 14,7 | | 1 | | |
| Résection | | | <0,001 | | | <0,001 |
| R0 | 721 (89,0) | 31,4 | | 0,166 | [0,094 - 0,292] | |
| R1 | 50 (6,2) | 11,4 | | 0,211 | [0,110 - 0,404] | |
| R2 | 39 (4,8) | 5,1 | | 1 | | |

TRG grade de régression tumorale, ASA American Society of Anesthesiology, cT Stade Tumor clinique préthérapeutique, NC Non connu, pT stade Tumor histopathologique, pN stade Nodes histopathologique, pTNM classification Tumor Nodes Metastases histopathologique

Facteurs prédictifs de réponse histologique complète

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de réponse histologique complète étaient le statut cT1, la dose de radiothérapie supérieure ou égale à 40 grays, la réponse morphologique complète, le type histologique carcinome épidermoïde, la bonne différenciation tumorale, le statut pT1/2, le statut pN0, le stade pTNM peu avancé et la résection R0.

En analyse multivariée après ajustement sur les variables confondantes, les facteurs prédictifs indépendants de réponse histologique complète étaient la réponse morphologique complète ($p < 0,001$), le type histologique carcinome épidermoïde ($p < 0,001$) et la bonne différenciation tumorale ($p < 0,001$).

Facteurs prédictifs de non réponse histologique

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de non réponse histologique étaient la dose de radiothérapie inférieure à 40 Grays, le nombre de cycles de chimiothérapie inférieure ou égale à deux, l'absence de réponse morphologique, le type histologique adénocarcinome, la différenciation tumorale faible, le statut pT3/4, le statut pN+, le stade pTNM avancé et la résection R2.

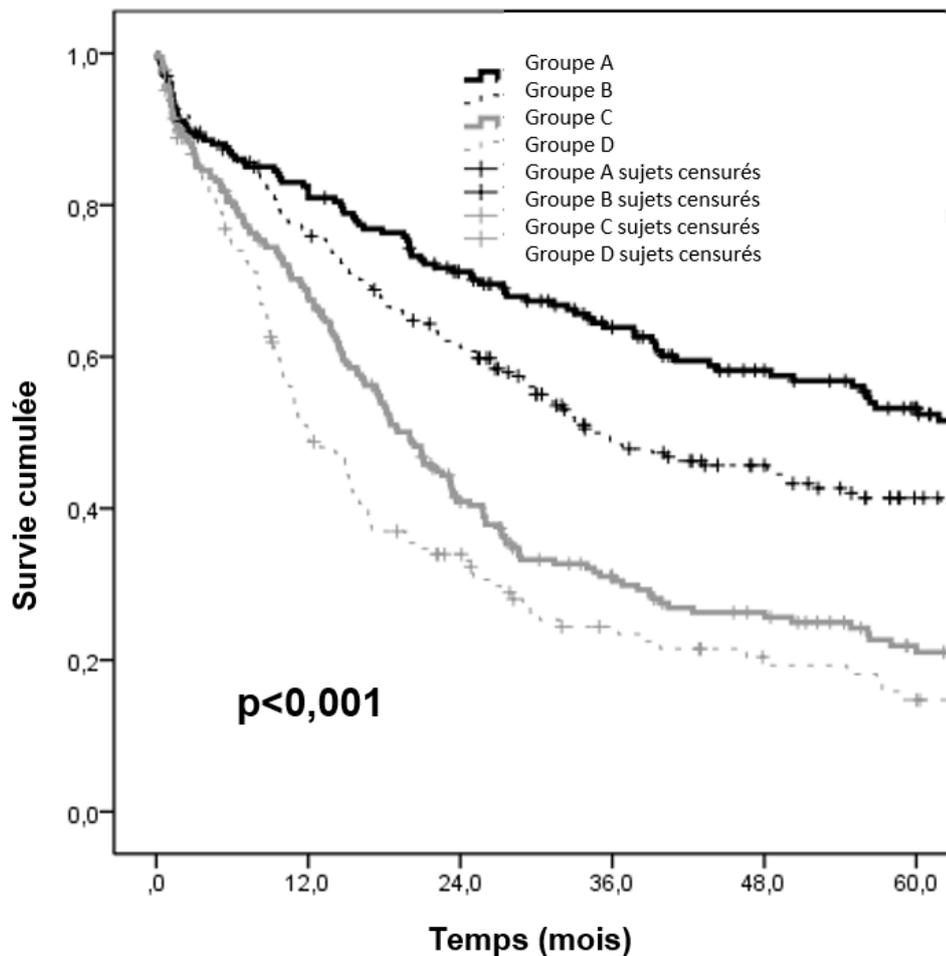
En analyse multivariée après ajustement sur les variables confondantes, les facteurs prédictifs indépendants de non réponse histologique étaient l'absence de réponse morphologique ($p = 0,049$), la différenciation tumorale faible ($p < 0,001$) et le nombre de cycles de chimiothérapie inférieure ou égale à deux ($p = 0,04$).

Analyse de survie en fonction du grade TRG et du stade pN

L'envahissement ganglionnaire lymphatique est un puissant facteur de mauvais pronostic dans les CO. Afin d'améliorer la discrimination pronostique de la classification de Mandard en cinq grades TRG, ne prenant en compte que la régression tumorale de la tumeur primitive, nous avons comparé la survie des 10 sous-groupes de patients représentés par la combinaison des cinq grades TRG et des deux statuts ypN0/ypN+. Plusieurs sous-groupes ne présentaient à nouveau pas de différence significative de survie (non présentés). Ayant montré l'impact pronostique de la réponse histologique selon une classification en 3 grades inspirés de la classification de Mandard (TRG 1 vs TRG 2 et 3 vs TRG 4 et 5), nous avons à nouveau cherché à combiner pour une meilleure discrimination pronostique la classification TRG modifiée en trois groupes et l'envahissement ganglionnaire histologique (ypN0/ypN+). Quatre groupes à survie significativement différente globalement et deux à deux ont ainsi pu être identifiés (Figure 3):

- groupe A : associant réponse histologique complète (TRG 1) et absence d'envahissement ganglionnaire histologique (ypN0)
- groupe B : représentant les patients TRG 1 et ypN+ et les patients TRG 2+3 et ypN0
- groupe C : représentant les patients TRG 2+3 et ypN+ et les patients TRG 4+5 et ypN0
- groupe D : représentant les patients TRG 4+5 et ypN+

Les médianes de survie globale étaient significativement différentes globalement et deux à deux entre les groupes ($p < 0,001$) : 72 mois [IC95% : 48,7 – 95,3] dans le groupe A, 33,9 mois [IC95% : 22,3 – 45,5] dans le groupe B, 20 mois [IC95% : 16,9 – 23,1] dans le groupe C et 12 mois [IC95% : 8,8 – 15,2] dans le groupe D.



| | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Groupe A | 203 | 161 | 132 | 105 | 87 | 68 |
| Groupe B | 234 | 171 | 135 | 91 | 76 | 57 |
| Groupe C | 226 | 146 | 81 | 54 | 39 | 25 |
| Groupe D | 147 | 68 | 41 | 24 | 18 | 12 |

Figure 3 : Courbes de Survie Globale des groupes A, B, C et D avec le nombre de sujets à risque par intervalle de temps

DISCUSSION

A l'heure actuelle, la stratégie thérapeutique de RCTN suivie de chirurgie est le traitement de référence des CO localement avancés, avec un bénéfice en survie globale démontré [5,6]. Au niveau de la tumeur primitive, la RCTN induit des modifications histologiques qui sont évaluées par le score de régression tumorale TRG. De nombreuses études ont retrouvé que la réponse histologique au niveau de la tumeur primitive était corrélée à la survie dans les CO traités par RCTN suivie de chirurgie [13-17]. La classification du TRG selon Mandard [10] est largement utilisée dans les CO [27,28]. Cependant, l'impact pronostique de la réponse histologique selon Mandard reste discuté selon certains auteurs [18,19]. Par ailleurs, alors que la réponse histologique a une valeur pronostique dans les CO, il n'a pas été clairement identifié de facteurs prédictifs de réponse complète ou de non réponse. Les objectifs principaux de la présente étude étaient donc d'évaluer l'impact pronostique du TRG selon Mandard [10] et d'identifier des facteurs prédictifs de réponse complète et de non réponse histologique.

L'incidence de la réponse histologique complète (TRG1) dans cette étude était de 32,8%, ce qui est concordant avec les données d'études antérieures retrouvant une incidence de 20 à 40% [16,17,29].

La réponse histologique complète (TRG 1) est retrouvée dans notre étude comme un facteur indépendant de bon pronostic, confirmant ainsi d'autres travaux [13,16,28-31].

De façon intéressante, les patients TRG 1 avaient une survie significativement meilleure que les patients TRG 2, contredisant ainsi les travaux de l'équipe allemande, qui propose d'améliorer la valeur pronostique du score TRG de Mandard en regroupant les patients TRG 1 et TRG 2 au sein d'un groupe défini comme ayant moins de 10% de cellules tumorales résiduelles en histologie [32]. Certaines hypothèses pouvant expliquer ces résultats discordants, seraient une analyse histologique moins rigoureuse avec des cellules tumorales résiduelles finalement persistantes chez les patients TRG 1 ou une erreur de type II à savoir un nombre insuffisant de patients pour montrer une différence alors que celle-ci existe.

Cependant la classification de Mandard en 5 grades, même si elle a du sens sur le plan descriptif et histologique, ne permet pas de discriminer des groupes de patients à risque différents. Le reclassement en trois groupes selon le TRG, comportant un groupe en réponse complète (TRG 1), un groupe en réponse partielle (TRG 2 et 3) et un groupe en non réponse (TRG 4 et 5) a permis d'améliorer la valeur pronostique du score, avec des survies significativement différentes globalement et deux à deux. La valeur pronostique de différents scores histologiques de régression de la tumeur primitive après RCTN a été évaluée de façon comparative récemment [19], arrivant à des comparaisons tout à fait similaires aux nôtres à savoir une insuffisance de discrimination pronostique de la classification de Mandard en 5 grades, au profit d'une classification en 3 grades tels que évalués dans le présent travail.

La classification UICC [26] (annexe 1) est actuellement utilisée lors de la réévaluation des patients après RCTN. Cette classification n'inclut pas la réponse histologique, alors même que la réponse histologique complète est retrouvée comme facteur

indépendant de bon pronostic après RCTN. Pour l'évaluation au niveau de la tumeur primitive, la classification UICC se base sur le stade pT, analysant l'invasion en profondeur de la paroi œsophagienne, dont le rôle pronostique reste discuté après RCTN [15,17]. Les résultats de notre étude suggèrent donc la prise en compte de la réponse histologique dans la réévaluation des patients après RCTN. Le TRG selon Mandard [10] pourrait être utilisé, en simplifiant la classification en trois groupes : réponse histologique complète (TRG 1), réponse histologique partielle (TRG 2 et 3) et non réponse histologique (TRG 4 et 5).

Alors que les patients porteurs de CO localement avancés se voient prescrire très largement une RCTN suivie de chirurgie suite aux recommandations nationales [8], nous démontrons que près d'un tiers des patients ne bénéficient pas du traitement du fait d'une non réponse, alors que ces patients sont exposés à un risque de morbidité et de mortalité postopératoires accrues [4,7].

Il est donc essentiel de tenter de prédire quels patients ne vont à priori pas bénéficier de la RCTN et à l'inverse ceux qui vont en tirer profit en termes de survie.

En conséquence, nous avons cherché des facteurs prédictifs de réponse complète et de non réponse. Les facteurs prédictifs de réponse complète identifiés dans ce travail étaient la réponse morphologique complète, le type histologique carcinome épidermoïde et la bonne différenciation. Peu d'études auparavant se sont intéressées à la recherche de facteurs prédictifs de réponse complète. Deux études ont retrouvé actuellement des facteurs prédictifs significatifs. En effet, Donahue et al [31] dans une étude portant sur 162 patients, identifiaient comme facteurs prédictifs de réponse complète le type histologique carcinome épidermoïde mais également le

sexe féminin. Ajani et al [33] retrouvaient cinq facteurs significatifs : le sexe féminin, la différenciation tumorale bonne ou modérée, l'absence de cellules tumorales sur les biopsies après RCTN, une SUV faible après RCTN et le stade cT. Ces résultats sont partiellement en accord avec les nôtres.

Le type histologique carcinome épidermoïde semble être associé à une meilleure réponse histologique que le type histologique adénocarcinome, ce qui est retrouvé dans notre étude avec un nombre significativement plus important de carcinomes épidermoïdes dans le groupe en réponse complète comparativement aux groupes en moins bonne réponse. Ces résultats sont également retrouvés dans les travaux de de Van Meerten et al [30] et de Bollschweiler et al [34]. Par ailleurs, nous ne retrouvons pas de différence de survie significative entre les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes, ce qui est également le cas dans d'autres études [27,28].

La connaissance de facteurs prédictifs de réponse complète permettrait d'identifier les patients pour lesquels le traitement néoadjuvant serait le plus bénéfique. D'après nos résultats, les patients présentant des carcinomes épidermoïdes bien différenciés de l'œsophage seraient les meilleurs candidats à la stratégie thérapeutique de RCTN suivie de chirurgie.

Par ailleurs, la présence d'une réponse morphologique complète après RCTN ne doit cependant pas modifier l'indication de résection chirurgicale comme l'a montré une récente étude de notre équipe [24]. Chez les patients en réponse morphologique complète après RCTN, l'œsophagectomie améliorerait le pronostic comparée à une surveillance rigoureuse.

Dans notre étude, les patients non répondeurs avaient un plus mauvais pronostic. Dittrick et al [35] ont également montré dans une série de 144 patients atteints de cancer de l'œsophage que la RCTN chez les patients non répondeurs (définis par un stade ypT ou ypN équivalent ou supérieur au cT ou cN) n'apportait pas de bénéfice sur la survie globale, voire était délétère chez les patients de stade II comparativement à une résection chirurgicale d'emblée. Par conséquent, la mise en évidence de facteurs prédictifs de non réponse permettrait de sélectionner les patients devant bénéficier d'une chirurgie d'emblée. Or, à notre connaissance, il n'est pas identifié dans la littérature de facteurs prédictifs de non réponse. Dans la présente étude, les facteurs prédictifs de non réponse (TRG 4 et 5) retrouvés étaient l'absence de réponse morphologique, la faible différenciation histologique et le nombre de cycles de chimiothérapie inférieur ou égal à deux.

Cependant, en dehors de la différenciation histologique, les facteurs prédictifs de non réponse retrouvés sont dépendants de la réalisation du traitement néoadjuvant et ne peuvent donc pas aider lors de la prise en charge initiale à orienter la stratégie thérapeutique. Il serait donc intéressant de renouveler l'analyse en se focalisant uniquement sur les facteurs identifiables dès la phase préthérapeutique.

A ce jour, il est clairement établi que l'envahissement ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic dans les CO [16,17,32,36]. Dans notre étude, nous avons retrouvé que l'envahissement ganglionnaire était statistiquement plus important chez les patients en non réponse (TRG 4 et 5) ($p < 0,001$) que chez les patients présentant une réponse partielle ou une réponse complète. Ces résultats étaient également retrouvés par les équipes de Schneider et al [32] et Verlato et al [27]. Le score TRG

n'étant pas retrouvé comme suffisamment discriminant dans la présente étude malgré un grand effectif de patients, nous avons cherché à prendre en compte l'envahissement ganglionnaire. Quatre groupes à survie significativement différente globalement et deux à deux ont ainsi pu être identifiés : groupe A associant réponse histologique complète (TRG1) et absence d'envahissement ganglionnaire histologique (ypN0) ; groupe B représentant les patients TRG1 et ypN+ et les patients TRG2/3 et ypN0 ; groupe C représentant les patients TRG2/3 et ypN+ et les patients TRG4/5 ypN0 ; groupe D représentant les patients TRG4/5 et ypN+ (Figure3). De façon analogue, Verlato et al [27] ont retrouvé que le statut pN augmentait l'information pronostique apportée par le TRG. En outre, les résultats de leur étude suggéraient même que le statut pN pouvait modifier l'impact de la classification de Mandard [10] sur la survie.

Dans notre étude, nous avons en effet retrouvé un impact pronostique modifié des groupes réponse complète, réponse partielle et non réponse lors de la prise en compte du statut pN (Figure 3). A réponse histologique équivalente, on retrouvait une diminution de la survie chez les patients ypN+. Compte tenu de ces résultats, lors de l'évaluation pronostique des patients après traitement néoadjuvant, la réponse histologique doit être considérée avec le statut pN pour affiner le pronostic des patients.

Des biais inhérents à la nature rétrospective de cette étude peuvent être évoqués. On peut relever par exemple l'absence de relecture centralisée du grade TRG, la probable variation dans la qualité de l'analyse histologique avec le temps que ce soit sur le nombre de ganglions ou sur l'évaluation de la différenciation tumorale, et

l'existence de données manquantes. Cependant, la participation de 30 centres européens dans la collecte des données a permis d'obtenir une large cohorte de 810 patients, tous traités par RCTN suivie de chirurgie avec un suivi long de 58,7 mois.

CONCLUSION

L'évaluation de la réponse histologique après RCTN en raison de son impact pronostique majeur doit être intégrée ou associée à la classification UICC actuellement utilisée à visée pronostique après traitement néoadjuvant. Dans la prise en compte de la régression tumorale après RCTN, les résultats en termes de différence de pronostic de cette étude suggèrent de différencier réponse complète (TRG 1), partielle (TRG 2 et 3) et non réponse (TRG 4 et 5). Des études ultérieures devraient valider prospectivement la valeur pronostique de cette classification de réponse histologique.

Par ailleurs, étant donné le plus mauvais pronostic des patients non répondeurs et le possible effet délétère de la RCTN chez ces patients, la recherche de facteurs prédictifs de non réponse s'impose. Dans notre étude, les facteurs de non réponse retrouvés ne permettent pas d'identifier ces patients non répondeurs à la phase initiale de la prise en charge. L'identification de facteurs cliniques préthérapeutiques de non réponse est une voie de recherche à poursuivre, tout comme la recherche de biomarqueurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013 Feb 2;381(9864):400-12.
2. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Dec 4;349(23):2241-52.
3. Klein CA, Stoecklein NH. Lessons from an aggressive cancer: evolutionary dynamics in esophageal carcinoma. *Cancer Res*. 2009 Jul 1;69(13):5285-8.
4. Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol*. 2007 Jun;8(6):545-53.
5. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al for the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):681-92.
6. Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ, et al for the CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2074-84.
7. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiation followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: Final analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*. 2014 (in press).
8. www.tncd.org
9. Thies S, Langer R. Tumor Regression Grading of Gastrointestinal Carcinomas after Neoadjuvant Treatment. *Front Oncol*. 2013 Oct 7;3:262.
10. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2680-6.
11. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19-23.
12. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8688-96.
13. Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4330-7.

14. Brücher BL, Becker K, Lordick F, et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2119-27
15. Barbour AP, Jones M, Gonen M, et al. Refining esophageal cancer staging after neoadjuvant therapy: importance of treatment response. *Ann Surg Oncol*. 2008 Oct;15(10):2894-902.
16. Tong DK, Law S, Kwong DL, Chan KW, Lam AK, Wong KH. Histological regression of squamous esophageal carcinoma assessed by percentage of residual viable cells after neoadjuvant chemoradiation is an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2184-92.
17. Francis AM, Sepesi B, Correa AM, et al for the University of Texas MD Anderson Esophageal Cancer Group. The influence of histopathologic tumor viability on long-term survival and recurrence rates following neoadjuvant therapy for esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2013 Sep;258(3):500-7.
18. Dunne B, Reynolds JV, Mulligan E, Kelly A, Griffin M. A pathological study of tumour regression in oesophageal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Pathol*. 2001 Nov;54(11):841-5.
19. Donohoe CL, O'Farrell NJ, Grant T, et al. Classification of pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal and junctional cancer: assessment of existing measures and proposal of a novel 3-point standard. *Ann Surg*. 2013 Nov;258(5):784-92
20. Reynolds JV, Ravi N, Hollywood Det al. Neoadjuvant chemoradiation may increase the risk of respiratory complications and sepsis after transthoracic esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Sep;132(3):549-55.
21. www.chirurgie-viscerale.org
22. Tio TL, Coene PP, den Hartog Jager FC, Tytgat GN. Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. *Hepatogastroenterology*. 1990 Aug;37(4):376-81.
23. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):296-305.
24. Piessen G, Messenger M, Mirabel X, et al. Is there a role for surgery for patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer? An intention-to-treat case-control study. *Ann Surg*. 2013 Nov;258(5):793-9.
25. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization

- Classification of Tumours, edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen, IARC Press, Lyon, 2000.
26. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. New York, NY: Wiley-Blackwell; 2009
 27. Verlato G, Zanoni A, Tomezzoli A, et al. Response to induction therapy in oesophageal and cardia carcinoma using Mandard tumour regression grade or size of residual foci. *Br J Surg.* 2010 May;97(5):719-25.
 28. Hermann RM, Horstmann O, Haller F, et al. Histomorphological tumor regression grading of esophageal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: which score to use? *Dis Esophagus.* 2006;19(5):329-34.
 29. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010 Apr;17(4):1159-67.
 30. Van Meerten E, van der Gaast A, Tilanus HW, Poley JW, Muller K, van Dekken H. Pathological analysis after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: the Rotterdam experience. *J Surg Oncol.* 2009 Jul 1;100(1):32-7.
 31. Donahue JM, Nichols FC, Li Z, et al. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann Thorac Surg.* 2009 Feb;87(2):392-8.
 32. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg.* 2005 Nov;242(5):684-92.
 33. Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, et al. Clinical parameters model for predicting pathologic complete response following preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23(10):2638-42.
 34. Bollschweiler E, Metzger R, Drebber U, et al. Histological type of esophageal cancer might affect response to neo-adjuvant radiochemotherapy and subsequent prognosis. *Ann Oncol.* 2009 Feb;20(2):231-8.
 35. Dittrick GW, Weber JM, Shridhar R, et al. Pathologic nonresponders after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer demonstrate no survival benefit compared with patients treated with primary esophagectomy. *Ann Surg Oncol.* 2012 May;19(5):1678-84.
 36. Akutsu Y, Matsubara H. The significance of lymph node status as a prognostic factor for esophageal cancer. *Surg Today.* 2011 Sep;41(9):1190-5.

ANNEXE

Annexe 1 : Septième version de la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer / Tumor Nodes Metastasis (UICC/TNM)

| Classification | Définition |
|---------------------------------------|--|
| T : Tumeur primitive | |
| Tx | Tumeur non évaluable |
| T0 | Pas de signe de tumeur primitive |
| Tis | Carcinome <i>in situ</i> |
| T1 T1a T1b | Tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse Tumeur envahissant la sous-muqueuse |
| T2 | Tumeur envahissant la musculature |
| T3 | Tumeur envahissant l'adventice |
| T4 T4a T4b | Tumeur envahissant les structures adjacentes Tumeur résécable envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme Tumeur non résécable envahissant les autres structures de voisinage telles que l'aorte, les corps vertébraux, la trachée... |
| N : Adénopathies Régionales | |
| Nx | Ganglions non évalués |
| N0 | Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux |
| N1 | 1 ou 2 adénopathies envahies |
| N2 | 3 à 6 adénopathies envahies |
| N3 | 7 adénopathies envahies ou plus |
| M : Métastases à distance | |
| M0 | Pas de métastase à distance |
| M1 | Présence de métastase(s) à distance |

Les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures y compris coeliaques sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques.

Regroupement de la classification UICC en stades :

| | |
|--------------------|-------------------|
| Stade 0 | Tis N0 M0 |
| Stade I A | T1 N0 M0 |
| Stade I B | T2 N0 M0 |
| Stade II A | T3 N0 M0 |
| Stade II B | T1-T2 N1 M0 |
| Stade III A | T4a N0 M0 |
| | T3 N1 M0 |
| | T1-T2 N2 M0 |
| Stade III B | T3 N2 M0 |
| Stade III C | T4a-T4b tout N M0 |
| | Tout T N3 M0 |
| Stade IV | Tout T tout N M1 |

Selon Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. New York, NY: Wiley-Blackwell;

AUTEUR : HEC Flora

Date de Soutenance : 13 mai 2014

Titre de la Thèse : **Facteurs prédictifs de non réponse histologique après radiochimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie pour cancers de l'œsophage**

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES de chirurgie générale, DESC de chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : **cancers de l'œsophage, radiochimiothérapie néoadjuvante, grade de régression tumorale, réponse histologique complète, non réponse histologique**

Résumé :

Facteurs prédictifs de non réponse histologique après radiochimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie pour cancers de l'œsophage

Contexte : Le traitement du cancer de l'œsophage (CO) localement avancé comprend une radiochimiothérapie néoadjuvante (RCTN) suivie de chirurgie. Les données disponibles suggèrent que les patients présentant une réponse histologique auraient un meilleur pronostic. De plus, la RCTN n'apporterait pas de bénéfice sur la survie des patients non répondeurs, voire pourrait être délétère. Le but de ce travail était donc d'évaluer l'impact pronostique de la réponse histologique de la tumeur primitive évaluée selon le TRG de Mandard après RCTN suivie de chirurgie pour CO et d'identifier des facteurs prédictifs de réponse histologique complète et de non réponse histologique.

Méthodes : Une étude rétrospective multicentrique a été menée chez 810 patients atteints de CO traités par RCTN suivie de chirurgie. L'analyse des facteurs pronostiques de survie a été réalisée par régression de Cox. L'étude de survie globale selon le grade TRG a permis de regrouper la population en 3 groupes : réponse complète (TRG 1), réponse partielle (TRG 2 et 3) et en non réponse (TRG 4 et 5). L'identification de facteurs prédictifs de réponse/non réponse a été faite par régression logistique.

Résultats : La réponse histologique complète a été retrouvée comme facteur indépendant de bon pronostic dans la population étudiée (HR 0,524 ; IC95% 0,368 – 0,745). Les survies des groupes en réponse complète, en réponse partielle et en non réponse étaient statistiquement différentes deux à deux et globalement ($p < 0,001$). Les facteurs prédictifs de réponse complète retrouvés (TRG 1) étaient la réponse morphologique complète ($p < 0,001$), le type histologique carcinome épidermoïde ($p < 0,001$) et la bonne différenciation tumorale ($p < 0,001$). Les facteurs prédictifs de non réponse (TRG 4 et 5) retrouvés étaient l'absence de réponse morphologique ($p = 0,049$), la différenciation tumorale faible ($p < 0,001$) et le nombre de cycles de chimiothérapie inférieur ou égal à 2 ($p = 0,04$).

Conclusion : Le TRG selon Mandard simplifié en 3 grades a un impact pronostique sur la survie des patients atteints de CO traités par RCTN suivie de chirurgie. Des facteurs de réponse histologique complète et de non réponse ont été identifiés. Cependant, les facteurs de non réponse identifiés ne permettent pas de sélectionner les patients qui ne bénéficieront pas de la RCTN. Des études ultérieures à la recherche de facteurs prédictifs cliniques devraient être menées.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-Pierre Triboulet

Assesseurs : Professeur Emmanuelle Leteurre, Professeur Christophe Mariette, Docteur Antoine Adenis, Docteur Xavier Mirabel