



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact d'une nutrition entérale systématique dans les cancers de
l'œsophage et de la jonction œsogastrique engagés dans une
stratégie à visée curative**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 19 octobre à 14h30
au Pôle formation

Par Hélène MARIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSSEN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur David SEGUY

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Flora HEC

AVERTISSEMENT

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

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

1

INTRODUCTION

3

MATERIEL ET METHODES

7

I. POPULATION DE L'ETUDE

7

II. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

8

III. TEST : NUTRITION PRE-THERAPEUTIQUE SYSTEMATIQUE

9

1) DEFINITION DES GROUPES

9

2) DEFINITION DE LA DENUTRITION

10

3) MODALITES D'ADMINISTRATION DE LA NE

10

IV. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

11

1) TRAITEMENT NEOADJUVANT

11

2) TRAITEMENT CHIRURGICAL

12

V. DONNEES OBSERVEES

13

1) TOLERANCE DES TRAITEMENTS NEOADJUVANTS

13

2) MORBI-MORTALITE POST-OPERATOIRE

13

3) SUPPORT NUTRITIONNEL

14

VI. SUIVI POST-OPERATOIRE

14

VII. OBJECTIFS DE L'ETUDE

14

VIII. ANALYSE STATISTIQUE

15

RESULTATS

17

I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

17

II. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES MAJEURES (TABLEAU 2)

19

III. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES : SUITES POST-OPERATOIRES (TABLEAU 2)

21

IV. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES : TOLERANCE DES TRAITEMENTS MEDICAUX

21

1) TRAITEMENT NEOADJUVANT (TABLEAU 3)

21

2) TRAITEMENT ADJUVANT

22

V. DONNEES NUTRITIONNELLES

22

1) GROUPE NES	22
2) GROUPE NED	23
VI. <u>SURVIE GLOBALE ET SANS RECIDIVE</u>	24
1) SURVIE GLOBALE	24
2) SURVIE SANS RECIDIVE	25
DISCUSSION	27
I. <u>DEFINITION DE LA DENUTRITION</u>	27
II. <u>POPULATION</u>	28
III. <u>METHODE STATISTIQUE</u>	28
IV. <u>TOLERANCE DES TRAITEMENTS</u>	29
V. <u>MORBIDITE POST-OPERATOIRE</u>	30
VI. <u>DONNEES NUTRITIONNELLES</u>	30
VII. <u>SURVIE</u>	32
CONCLUSION	33
ANNEXES	37
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	49

LISTE DES ABREVIATIONS

ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
IMC	Indice de Masse Corporelle
SGA	Subjective Global Assessment
NRS	Nutritional Risk Score
NE	Nutrition Entérale
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
TNM	Tumor Node Metastasis
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive
ASA	American Society of Anaesthesiologists
NES	groupe Nutrition Entérale Systématique
NED	groupe Nutrition Entérale à la demande
CCI	Comprehensive Complication Index
vs	<i>versus</i>
HR	<i>Hazzard Ratio</i>
ORL	Oto-Rhino-Laryngologique
OR	<i>Odd Ratio</i>

INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage est diagnostiqué dans 70% des cas à un stade localement avancé¹. S'intégrant alors dans une prise en charge thérapeutique multimodale², un traitement néoadjuvant (par radio-chimiothérapie néoadjuvante ou chimiothérapie péri-opératoire) est recommandé, et a déjà prouvé son bénéfice en terme de survie globale par rapport à la chirurgie seule^{3, 4, 5}.

La majorité des patients est dénutrie au moment du diagnostic (jusque 57,3% dans la série américaine décrite par Daly *et al.*¹ portant sur 5044 patients) à cause de l'hypercatabolisme⁶, de l'anorexie⁷, et de la dysphagie⁸.

Or la dénutrition pré-opératoire est un facteur de risque de complications post-opératoires majeures⁹, a fortiori en chirurgie cancérologique¹⁰. La chirurgie œsophagienne est grevée de taux de morbidité et de mortalité importants (respectivement entre 30 et 50%, et entre 2 et 10%¹¹). Les complications post-opératoires sont liées aux comorbidités du patient, à la voie d'abord chirurgicale longue et complexe, au site anastomotique, au stade évolutif de la tumeur, et à la toxicité du traitement néoadjuvant^{12, 13}. Les complications post-opératoires sont essentiellement pulmonaires (57% en cas de chirurgie ouverte vs 29% en cas de chirurgie mini-invasive¹⁴), puis l'on retrouve les fistules anastomotiques (10%), le chylothorax (1,5%), l'ischémie de plastie (1,5%). Une réintervention est nécessaire dans 14,8% des cas¹⁵.

Le traitement néoadjuvant favorise aussi la dénutrition¹⁶, par diminution des apports alimentaires *via* la toxicité de la chimiothérapie (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, malabsorption) et de la radiothérapie (mucite,

œsophagite radique), occasionnant selon la tolérance, une diminution de dose, un report de séance, voire un arrêt du traitement¹⁷.

La perte de poids initiale dans les cancers digestifs est associée à une mauvaise tolérance de la chimiothérapie (augmentation de la fréquence et de la sévérité de sa toxicité conduisant à une diminution des doses, voire à un arrêt précoce des traitements) et à une diminution de la survie globale et sans récurrence¹⁸.

Les recommandations actuelles de l'ESPEN sur la prise en charge nutritionnelle pré-opératoire en chirurgie digestive incluent¹⁹ :

- une évaluation systématique de l'état nutritionnel
- une assistance nutritionnelle entérale chez les patients à haut risque nutritionnel (perte de poids > 10-15% sur les 6 derniers mois, IMC < 18,5 kg/m², albumine < 30 g/L, SGA de grade C²⁰ (Annexe 1) ou NRS > 5²¹ (Annexe 2))
- une assistance nutritionnelle entérale chez les patients non dénutris en cas de jeûne prévisible de plus de 7 jours, ou de diminution des apports oraux de plus de 40% pendant au moins 10 jours
- une immunonutrition pré-opératoire quelque soit le statut nutritionnel en cancérologie

Concernant la radiothérapie, les recommandations ESPEN actuelles sur la nutrition en cancérologie²² préconisent un support entéral en cas de mucite sévère ou de tumeur sténosante.

Actuellement, les patients peu dénutris au moment du diagnostic ne bénéficient pas de façon systématique d'une NE pré-thérapeutique, mais éventuellement d'un soutien nutritionnel oral²³.

Pour ces patients, qui ont parfois perdu beaucoup de poids pendant le traitement néoadjuvant, une NE est le plus souvent instaurée sur sonde de jéjunostomie mise en place lors de l'œsophagectomie, permettant une renutrition post-opératoire précoce, dont les bénéfices sont supérieurs à la nutrition parentérale (diminution des complications globales, infections, fistules, abcès intra-abdominaux, de la durée de séjour²⁴).

La prise en charge nutritionnelle, notamment pré-opératoire constitue donc un enjeu important dans la stratégie thérapeutique des cancers de l'œsophage bénéficiant d'un traitement néoadjuvant²⁵.

Le but de ce travail est d'évaluer l'impact de la NE systématique précoce, instaurée avant le traitement néoadjuvant, quelque soit l'état nutritionnel du patient, sur la tolérance des traitements (néoadjuvants et chirurgie) *via* les complications post-opératoires majeures.

Les objectifs secondaires visent à évaluer la tolérance et la toxicité du traitement néoadjuvant, la morbi-mortalité post-opératoire, et les taux de survie globale et sans récurrence.

MATERIEL ET METHODES

I. Population de l'étude

Nous disposons de données démographiques, tumorales, pré, per et post opératoires de 682 patients opérés consécutivement d'un cancer de l'œsophage dans le service de chirurgie Générale et Digestive de l'hôpital Claude Huriez du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille entre janvier 2007 et décembre 2015. Ces données ont été colligées de façon prospective.

- Les critères d'inclusion étaient les suivants :
 - patients opérés d'une œsophagectomie à visée curative pour un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique (Siewert 1 ou 2²⁶)
 - après traitement néoadjuvant

- Les critères d'exclusion étaient les suivants :
 - patients pris en charge avant 2007 et après 2015
 - patients non opérés
 - patients opérés d'emblée
 - patients bénéficiant d'une chirurgie de rattrapage après traitement antérieur par radio-chimiothérapie exclusive
 - patients opérés d'une œso-pharyngo-laryngectomie totale circulaire pour cancer de la bouche œsophagienne
 - autre type histologique que carcinome épidermoïde ou adénocarcinome
 - adénocarcinome de la jonction œsogastrique Siewert 3²⁶
 - patients métastatiques

- patients présentant une dénutrition sévère (perte de poids \geq 20%) ou une dysphagie de de stade IV ou V selon la classification d'Atkinson⁸ (Annexe 3)

Au total, la population de l'étude se composait de 313 patients répondant aux critères d'inclusion.

II. Bilan pré-thérapeutique

Afin de déterminer les patients éligibles à un traitement curatif par chirurgie précédée d'un traitement néoadjuvant, le but du bilan pré-thérapeutique était d'évaluer la résécabilité tumorale d'une part, et l'opérabilité du patient d'autre part (Annexe 4).

L'évaluation comportait un examen clinique complet, des examens paracliniques biologiques et radiologiques.

Les caractéristiques tumorales comprenaient la localisation (par rapport aux arcades dentaires et/ou selon la classification de Siewert²⁶), le type histologique obtenu par biopsies selon la classification de l'OMS²⁷, la classification clinique pré-thérapeutique cTNM (Annexe 5) obtenue selon le TNCD, grâce à une tomodensitométrie thoraco-abdominale (avec injection +/- ingestion de produit de contraste iodé) et une écho-endoscopie digestive.

En cas de lésion de type carcinome épidermoïde ou de tabagisme non sévère, le bilan était complété d'une fibroscopie bronchique et d'un examen ORL (complétée d'une panendoscopie des voies aéro-digestives supérieures au tube rigide en cas de carcinome épidermoïde), à la recherche de tumeurs synchrones.

Le bilan d'opérabilité compilait les scores OMS (Annexe 6), ASA (Annexe 7), des tests morphologiques et fonctionnels cardio-respiratoires (électrocardiogramme +/-

épreuves d'effort cardiologique et fonctionnelles respiratoires), ainsi que l'état nutritionnel (perte de poids, dysphagie et capacité à conserver des apports oraux suffisants).

III. Test : nutrition pré-thérapeutique systématique

1) Définition des groupes

La démarche expérimentale a consisté à étudier l'impact de la mise en place d'une NE systématique, instaurée au moment du diagnostic, avant de débiter tout traitement néoadjuvant, en excluant les patients présentant une dénutrition sévère (perte de poids $\geq 20\%$) et/ou une dysphagie sévère (stade IV ou V selon Atkinson⁸).

La population de l'étude a donc été répartie en deux groupes (Figure 1) :

- le groupe témoin NES (NE systématique) : 140 patients (44,7%) ayant bénéficié d'une NE systématique *via* jéjunostomie ou gastrostomie avant tout traitement même en l'absence de dénutrition
- le groupe contrôle NED (NE à la demande) : 173 patients (55,3%) sans NE systématique

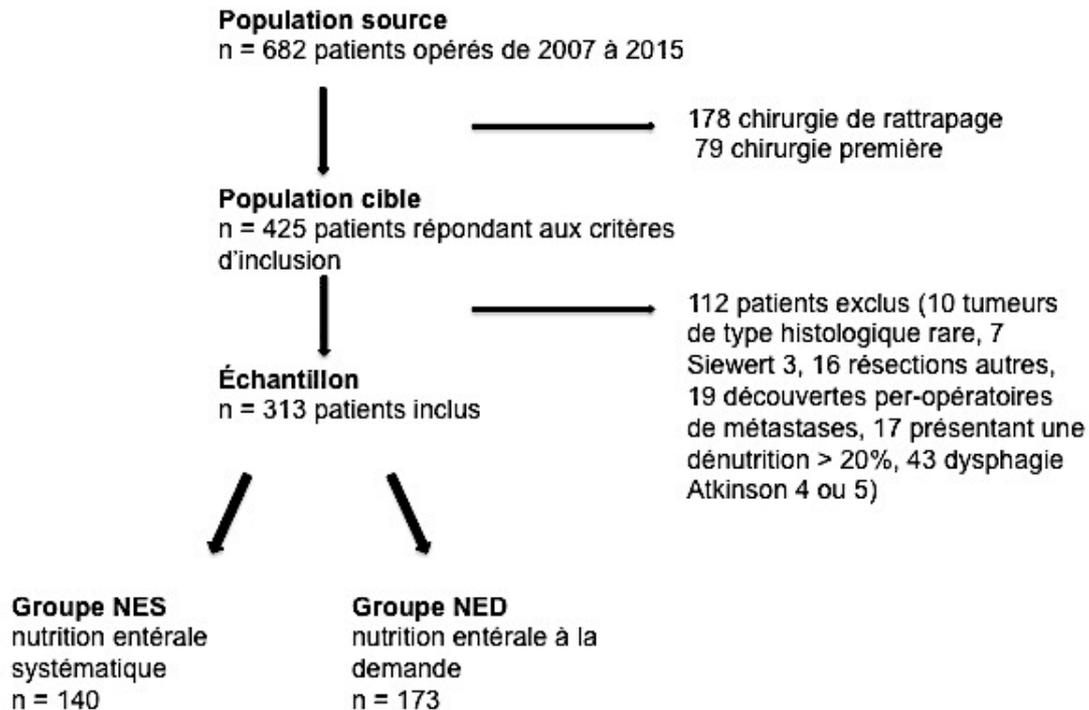


Figure 1 : flow chart

Il s'agit donc d'une étude analytique expérimentale, comparative non randomisée rétrospective, monocentrique.

2) Définition de la dénutrition

La dénutrition a été définie comme une perte de poids récente supérieure ou égale à 10% au moment du diagnostic (un des critères de la SFAR⁹).

3) Modalités d'administration de la NE

Concernant la voie d'abord de la NE : il s'agissait dans la plupart des cas d'une sonde de jéjunostomie chirurgicale posée par coelioscopie de façon standardisée²⁸, sauf en cas d'antécédent de laparotomie médiane. En cas de contre-indication à la coelioscopie, la pose d'une sonde de gastrostomie percutanée par voie radiologique était réalisée, n'empêchant pas l'utilisation ultérieure de l'estomac pour le rétablissement de la continuité digestive après œsophagectomie²⁹.

Dans tous les cas, les patients ont bénéficié d'une évaluation diététique en vue d'un support nutritionnel par voie orale et/ou entérale, estimé en fonction des besoins énergétiques journaliers (35 kJ/kg/j)⁹, adapté aux apports oraux, en pré et post-opératoire.

La NE a été administrée selon un protocole standardisé, adapté à la tolérance et aux apports *per os*, selon les recommandations de pratique courante pour la nutrition des patients atteints de cancer œsogastrique engagés dans une stratégie curative²³.

Dans les deux groupes les deux patients ont bénéficié d'une immunonutrition péri-opératoire conformément aux recommandations française de la SFAR⁹ et internationales de l'ESPEN³⁰ en chirurgie digestive cancérologique (quelque soit l'état nutritionnel), à poursuivre en post-opératoire chez les patients dénutris.

IV. Stratégie thérapeutique

A l'issue du bilan pré-thérapeutique, les patients ayant une tumeur localement avancée (stades cliniques II et III : cT3/T4 et/ou N+ selon la classification TNM) (Annexe 5) ont bénéficié d'une stratégie thérapeutique à visée curative comportant une radio-chimiothérapie néoadjuvante ou une chimiothérapie péri-opératoire, validée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie digestive, selon les recommandations du TNCD et internationales³¹.

1) Traitement néoadjuvant

La chimiothérapie néoadjuvante pouvait être une bi-chimiothérapie associant du 5U et un sel de platine (cisplatine 2 cures ou oxaliplatine 4-6 cures) ou une tri-chimiothérapie associant du 5U, un sel de platine et l'épirubicine (3 cures).

La radio-chimiothérapie néoadjuvante pouvait être une bi-chimiothérapie associant du 5U et un sel de platine (cisplatine 2-4 cures ou oxaliplatine 4-6 cures) avec une irradiation concomitante de 45 à 50,4 Grays sur cinq semaines.

La radio-chimiothérapie concomitante était proposée pour les carcinomes épidermoïdes et pour les adénocarcinomes des tiers moyen et inférieur de l'œsophage estimés sur le scanner comme étant à risque de résection incomplète ; la chimiothérapie néoadjuvante s'intégrait dans une stratégie de chimiothérapie péri-opératoire pour les adénocarcinomes du tiers inférieur de l'œsophage et de la jonction œsogastrique ne présentant pas de problème de résécabilité initiale.

2) Traitement chirurgical

Il était précédé d'une réévaluation clinique, endoscopique (voire écho-endoscopique en l'absence de radiothérapie), et scannographique, réalisée 2 à 6 semaines après la fin du traitement néoadjuvant (entre 2 et 4 en cas de chimiothérapie et entre 4 et 6 en cas de radio-chimiothérapie), afin d'éliminer les patients ayant une évolution métastatique et d'évaluer la réponse tumorale.

Le traitement chirurgical était habituellement réalisé entre 6 et 8 semaines après la fin de la radio-chimiothérapie, ou entre 4 et 6 semaines après la fin de la chimiothérapie néoadjuvante, et au maximum à 12 semaines.

La technique de résection chirurgicale réalisée pour les tumeurs du tiers moyen et inférieur de l'œsophage, et pour les tumeurs de la jonction œsogastrique, était une œsophagectomie trans-thoracique subtotale avec médiastinectomie postérieure monobloc avec double voie d'abord (abdominale et thoracique), curage 2 champs étendu (abdominal et médiastinal) et anastomose intra-thoracique (technique de Lewis Santy³²). Une œsophagectomie par triple voie d'abord et anastomose

cervicale était réalisée pour les tumeurs du tiers supérieur de l'œsophage, curage 3 champs étendu (abdominal, médiastinal et cervical).

La gastrolise coelioscopique a progressivement été introduite à partir de 2005, et est actuellement la technique de référence du fait de son impact favorable sur les suites opératoires^{33, 34}.

V. Données observées

1) Tolérance des traitements néoadjuvants

Les toxicités de grade III et IV : à savoir respectivement les toxicités responsables d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ou invalidant ou interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; et les toxicités responsables d'une mise en jeu du pronostic vital ou nécessitant une prise en charge en urgence³⁵ ont été colligées.

2) Morbi-mortalité post-opératoire

Le taux de complications post-opératoires majeures à trente jours a été rapporté, défini par le nombre de patients ayant eu au moins une complication post-opératoire médicale ou chirurgicale de grade III, IV, ou V selon la classification de Dindo-Clavien³⁶ (Annexe 8), dans un délai de trente jours après la résection chirurgicale.

La morbidité globale, définie par la survenue de toute complication post-opératoire a été rapportée à 30 et 90 jours.

Les complications post-opératoires ont été détaillées comme suit :

- complications respiratoires majeures (atélectasie, pneumopathie, syndrome de détresse respiratoire aigu, ou prolongeant la durée d'hospitalisation)
- complications septiques (infections pariétales, de site opératoire, urinaires, respiratoires, et liées aux cathéters)

- survenue d'une fistule anastomotique (dont le traitement peut être médical, interventionnel ou chirurgical)
- nécessité d'une réintervention
- gradation selon la classification de Dindo-Clavien
- calcul du CCI³⁷, de 0 à 100 qui compile et pondère la survenue de toute complication pour chaque patient

3) Support nutritionnel

Le recours à un support nutritionnel entéral ou parentéral chez les patients du groupe NED a été rapporté, durant la période de traitement néoadjuvant.

La NE post-opératoire était proposée après une nouvelle évaluation nutritionnelle chez les patients dénutris ou à risque de dénutrition, et instaurée de façon systématique en cas d'anastomose cervicale (pourvoyeuse de plus de complications anastomotiques). La présence d'une sonde de NE pré-existante ou nouvellement instaurée en per-opératoire a été décrite.

Enfin, la présence de toute NE à 30 jours post-opératoires a été recueillie.

VI. Suivi post-opératoire

Les patients ont été suivis pendant au moins 2 ans après l'intervention, jusqu'à la date de décès ou la date de point fixée au 30 juin 2017.

Le suivi a été effectué tous les six mois par examen clinique, biologique et scannographique selon les recommandations du TNCD.

La survie globale et sans récurrence ont été recueillies à 2, 3 et 5 ans.

VII. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de la NE systématique sur le taux de complications majeures post-opératoires à 30 jours chez les patients

atteints de cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique bénéficiant d'un traitement néoadjuvant.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact de la NE systématique sur ces différents items :

- Toxicité de grade III ou IV du traitement néoadjuvant et tolérance (taux de patients qui n'ont pas pu bénéficier du traitement néoadjuvant complet du fait de toxicité sévère ou altération de l'état général)
- Variation de la perte de poids à l'issue du traitement néoadjuvant
- Taux de morbidité globale à 30 et 90 jours
- Détail des complications post-opératoires selon Dindo-Clavien
- Calcul du CCI
- Profil des complications post-opératoires (respiratoires majeures, septiques, fistule anastomotique, réintervention)
- Taux de mortalité post-opératoire à 30 et 90 jours
- Durée de séjour hospitalier
- Taux de recours à un support nutritionnel pendant le traitement néoadjuvant, taux de NE en post-opératoire immédiat et à 30 jours post-opératoires
- Taux de chimiothérapie adjuvante chez les patients engagés dans une stratégie péri-opératoire
- Taux de survie globale et sans récurrence à 2, 3, 5 ans

VIII. Analyse statistique

Les variables catégorielles ont été exprimées en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres quantitatifs ont été exprimés en termes de moyenne

et de déviation standard, ou de médiane et d'intervalle interquartile. La distribution de ces paramètres a été analysée graphiquement et par le test de *Shapiro Wilk*.

La comparaison sans ajustement des deux groupes sur les critères de jugement binaires a été effectuée par un test du *Chi-deux*, et par un test *t* de *Student*, ou un test *U* de *Mann-Whitney* pour les critères de jugement quantitatifs. La survie globale et la survie sans récurrence ont été décrites par la méthode de *Kaplan Meier* et comparées entre les deux groupes par un modèle de *Cox*.

Les comparaisons ont été ajustées sur un score de propension qui a été estimé par une régression logistique à partir des variables identifiées dans la littérature comme pouvant influencer la morbi-mortalité des patients : le sexe, l'âge, l'état de dénutrition, le score ASA, le stade tumoral clinique, le type de traitement néoadjuvant, la période d'opération, le stade de dysphagie, l'IMC, la coelioscopie, le type histologique et le type d'anastomose.

La comparaison des deux groupes avec ajustement sur le score de propension a été réalisée par une régression logistique pour les critères de jugement binaires, et par une analyse de la variance pour les critères de jugement quantitatifs. Pour comparer les survies (globale et sans récurrence) avec ajustement sur le score de propension entre les deux groupes, le modèle de *Cox* a été utilisé.

Le niveau de significativité *p* a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population

L'ensemble des caractéristiques de la population est décrit dans le tableau 1.

La moyenne d'âge était de 61 ± 9 ans, le *sex ratio* homme/femme était de 4,7/1.

Dans la majorité des cas, le score ASA était de 2 (69,3%). La dénutrition concernait 20,8% des patients. Le type histologique le plus représenté était le carcinome épidermoïde (56,2%), avec une majorité de tumeur diagnostiquée au stade III (69%). Le traitement néoadjuvant a consisté en une radio-chimiothérapie néoadjuvante chez 163 patients (52,1%) et une chimiothérapie néoadjuvante chez 150 patients (47,9%).

La majorité des résections ont consisté en une œsophagectomie selon la technique de Lewis Santy (n=286). Concernant la reconstruction, la plastie gastrique était majoritairement représentée (n=312). Une seule iléo-coloplastie a été réalisée.

Une chirurgie mini-invasive avec temps abdominal coelioscopique a été réalisée chez 171 patients.

Il existait une différence statistiquement significative entre les deux groupes sur :

- le grade de la dysphagie avec plus de patients présentant une dysphagie sévère (Atkinson III) dans le groupe NES (79,2% vs 54,3 $p < 0,0001$)
- l'état nutritionnel avec plus de patients dénutris dans le groupe NES (28,6% vs 14,6% $p = 0,0022$)
- le stade clinique avec plus de tumeurs avancées (stade III) dans le groupe NES (78,6% vs 61,4% $p = 0,0010$)
- la période de prise en charge avec une majorité de patients pris en charge après 2011 dans le groupe NES (87,1% vs 52,6% $p < 0,0001$)

Du fait des différences entre les deux groupes, les comparaisons ont été ajustées sur un score de propension construit à partir des variables identifiées dans la littérature comme pouvant influencer la morbi-mortalité des patients.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population *

Variables	Population globale <i>n</i> = 313	NES <i>n</i> = 140	NED <i>n</i> = 173	<i>p</i>
Age	60,7±9,0	60,9±8,9	60,6±9,2	0,7924
Sexe				0,3099
Femme	55 (17,6)	28 (20)	27 (15,6)	
Homme	258 (82,4)	112 (80)	146 (84,4)	
ASA				0,9210
1	42 (13,4)	20 (14,3)	22 (12,7)	
2	217 (69,3)	96 (68,6)	121 (69,9)	
3	54 (17,3)	24 (17,1)	30 (17,3)	
IMC	25,8±4,7	25,1±4,4	26,4±5,0	0,0134
Dysphagie				<0,0001
I et II	213 (68,1)	76 (54,3)	137 (79,2)	
III	100 (31,9)	64 (45,7)	36 (20,8)	
Histologie				0,5778
Adénocarcinome	128 (40,9)	61 (43,6)	67 (38,7)	
Carcinome épidermoïde	176 (56,2)	76(54,3)	100 (57,8)	
ADCI §	9 (2,9)	3 (2,1)	6 (3,5)	
Dénutrition				0,0022
< 10% ¶	248 (79,2)	100 (71,4)	148 (85,5)	
> 10% ¶	65 (20,8)	40 (28,6)	25 (14,5)	
Stade clinique				0,0010
II	97 (31)	30 (21,4)	67 (38,7)	
III	216 (69)	110 (78,6)	106 (61,3)	
Traitement néoadjuvant				0,0385
Radio-chimiothérapie	163 (52,1)	82 (58,6)	81 (46,8)	
Chimiothérapie	150 (47,9)	58 (41,4)	92 (53,2)	
Période				<0,0001
2007 à 2011	100 (31,9)	18 (12,9)	82 (47,4)	
2011 à 2015	213 (68,1)	122 (87,1)	91 (52,6)	
Gastrolyse cœlioscopique	171 (54,6)	76 (54,3)	95 (54,9)	0,9117
Type d'anastomose				0,2788
Intra-thoracique	287 (91,7)	131 (93,6)	156 (90,2)	
Cervicale	26 (8,3)	9 (6,4)	17 (9,8)	

* données : effectif (pourcentage) et moyenne ± écart-type IC_{95%}

¶ perte de poids inférieure ou supérieure à 10%

§ adénocarcinome à cellules peu cohésives

II. Critère de jugement principal : complications post-opératoires majeures (Tableau 2)

Le taux de morbidité majeure (complications Dindo-Clavien III, IV, ou V) dans la population globale était de 25,2%. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes NES et NED (25,7% vs 24,9% $p=0,8619$.) Ce résultat était confirmé après ajustement sur le score de propension ($p=0,6828$).

Tableau 2 : Suites post-opératoires*

Variables	Population globale	NES	NED	p	
	n = 313	n = 140	n = 173	avant ¶	après ¶
Morbidité globale à 30 jours	208 (66,5)	108 (77,1)	100 (57,8)	0,0003	0,0144
Mortalité à 30 jours	11 (3,5)	5 (3,6)	6 (3,5)	0,7599	NA £
Grade des complications §					
I	29 (9,3)	12 (8,6)	17 (9,8)	0,5194	0,8969
II	107 (34,2)	60 (42,9)	47 (27,2)	0,0004	0,0631
III	37 (11,8)	23 (16,4)	14 (8,1)	0,0231	0,0220
IIIa	26 (8,3)	15 (10,7)	11 (6,4)	0,1650	0,1739
IIIb	11 (3,5)	8 (5,7)	3 (1,7)	0,0573	0,0517
IV	31 (9,9)	9 (6,4)	22 (12,7)	0,0641	0,4980
CCI	20,9 [4,4 ; 24,3]	20,9 [8,7 ; 27,6]	20,9 [0 ; 20,9]	0,0231	0,0788
Fistule anastomotique	27 (8,6)	11 (7,9)	16 (9,2)	0,6629	0,3772
Réintervention	27 (8,6)	13 (9,3)	14 (8,1)	0,7085	0,6410
Complication respiratoire majeure	91(29,1)	47 (33,6)	44 (25,4)	0,1149	0,7068
Complication septique	84(26,8)	42 (30,0)	42 (24,3)	0,2559	0,6460
Durée de séjour hospitalier	13,0 [11,5 ; 18,5]	13,0 [10,0 ; 16,0]	13,0 [13,0 ; 21,0]	0,7937	NA £
Morbidité globale à 90 jours	214 (68,4)	109 (77,9)	105 (60,7)	0,0012	0,4234
Mortalité à 90 jours	15 (4,8)	6 (4,3)	9 (5,2)	0,7058	NA £

* données : effectif (pourcentage), médiane [quartile inférieur ; quartile supérieur]

¶ ajustement sur score de propension

§ selon la classification de Dindo-Clavien

£ non applicable

III. Critères de jugement secondaires : suites post-opératoires (Tableau 2)

La morbidité globale à 30 jours était plus élevée dans le groupe NES (77,1% vs 57,8%, $p=0,0003$) et cette différence persistait après ajustement ($p=0,0144$). La morbidité globale à 90 jours était plus fréquente dans le groupe NES (77,9% vs 60,7%) sans différence significative après ajustement ($p=0,434$). Le score CCI médian était identique entre les deux groupes (20,9) et ne différait pas significativement après ajustement ($p=0,0788$). Le CCI moyen était de $18,1 \pm 21,8$ dans le groupe NED et de $21,5 \pm 19,9$ dans le groupe NES.

Lorsque l'on détaillait les complications en fonction de leur grade selon la classification de Clavien-Dindo, seules les complications de grade III étaient différentes entre les 2 groupes après ajustement, en défaveur du groupe NES (8,1% vs 16,4%, $p=0,0220$). Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le risque de complications respiratoires majeures ou septiques, et les taux de fistule anastomotique et de réintervention.

Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes sur la mortalité à 30 et 90 jours ($p=0,7599$ et $p=0,7058$ respectivement). L'ajustement n'a pas pu être réalisé en raison d'un faible nombre d'évènements.

IV. Critères de jugement secondaires : tolérance des traitements médicaux

1) Traitement néoadjuvant (Tableau 3)

La perte de poids au cours du traitement néoadjuvant était plus importante dans le groupe NED ($p=0,0001$ après ajustement). Il n'existait pas de différence sur le risque de toxicité de grade III ou IV entre les deux groupes ($p=0,6379$ après

ajustement). Le risque d'interruption du traitement néoadjuvant était similaire entre les deux groupes ($p=0,7053$ après ajustement).

Tableau 3 : Tolérance des traitements *

Variables	Population globale	NES	NED	<i>p</i>	
	<i>n</i> = 313	<i>n</i> = 140	<i>n</i> = 173	avant ¶	après ¶
Variation de poids (en %)	-0,75±4,5	2,3±6,6	-3,8±2,3	<0,0001	<0,0001
Toxicité de grade III ou IV	45 (14,4)	18 (12,9)	27 (15,6)	0,4906	0,6379
Arrêt du traitement	23 (7,3)	10 (7,1)	13 (7,5)	0,8278	0,7053

* données : effectif (pourcentage) et moyenne ± écart-type IC_{95%}

¶ ajustement sur score de propension

2) Traitement adjuvant

Dans la population globale, parmi les 150 patients engagés dans une stratégie de chimiothérapie péri-opératoire, seules les données de 146 ont été analysées (4 données manquantes concernant 2 patients dans chaque groupe). Au total 101 patients (67,3%) engagés dans une stratégie de chimiothérapie péri-opératoire ont pu bénéficier d'une séquence thérapeutique complète. Ce taux de patients ayant bénéficié d'une séquence thérapeutique complète était significativement meilleur ($OR=2,5$) dans le groupe NES par rapport au groupe NED (80,4% vs 62,2% $p=0,0210$). Ces résultats étaient confirmés après ajustement ($p=0,0192$).

V. Données nutritionnelles

1) Groupe NES

Au moment de l'œsophagectomie, 104 patients (73,8%) du groupe NES avaient toujours une NE sur sonde de jéjunostomie. En post-opératoire, 96 patients avaient finalement une NE à 1 mois (68%) (Tableau 4, Figure 2).

2) Groupe NED

Dans le groupe NED, 8 patients ont présenté une aphasie ou une dénutrition sévère pendant le traitement néoadjuvant, nécessitant un recours à un support nutritionnel entéral ou parentéral en cours de traitement (4,6%). Au moment de l'œsophagectomie, 48 patients (27,9%) ont du avoir recours à une NE sur sonde de jéjunostomie posée lors de l'intervention. En post-opératoire, 44 patients avaient toujours une NE à 1 mois (25,6%) (Tableau 4, Figure 2).

Tableau 4 : Données nutritionnelles *

Variables	Population globale	NES	NED
	<i>n</i> = 313	<i>n</i> = 140	<i>n</i> = 173
Recours à support nutritionnel	NA £	NA £	8 (4,6)
NE en post-opératoire immédiat	152 (48,6)	104 (74,3)	48 (27,7)
NE à 30 jours post-opératoires	140 (44,7)	96 (68,6)	44 (25,4)

* données : effectif (pourcentage)

£ non applicable

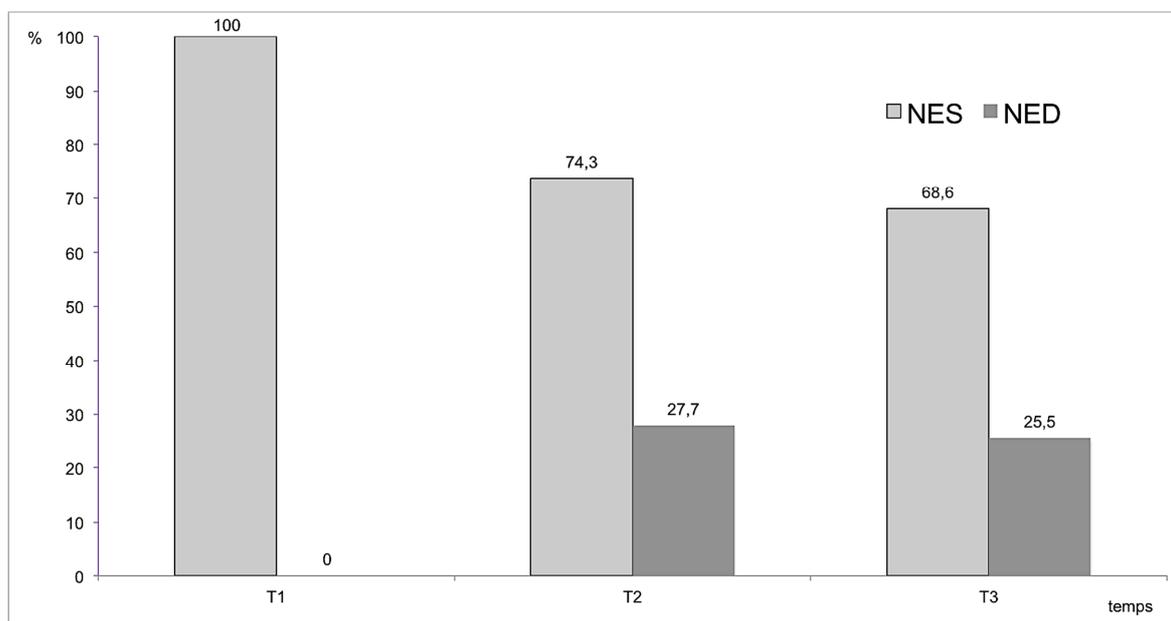


Figure 2 : distribution de la nutrition entérale au cours de la séquence thérapeutique

T1 NE pré-thérapeutique

T2 NE en post-opératoire immédiat

T3 NE à 30 jours post-opératoires

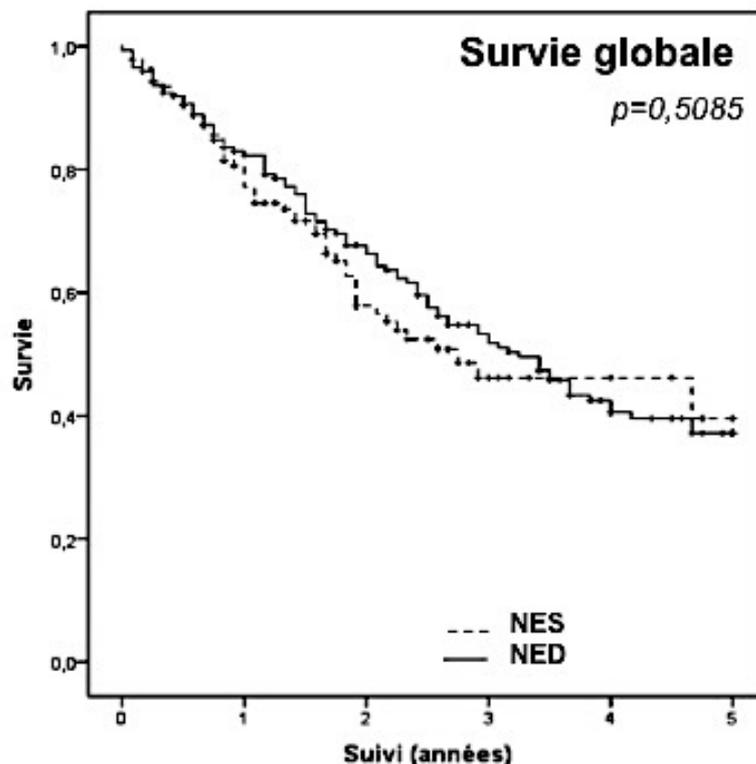
VI. Survie globale et sans récurrence

Le temps moyen de suivi des patients était de $40,9 \pm 1,5$ mois.

1) Survie globale

La médiane de survie globale de la population étudiée était de 36 mois [30 ; 44] avec des taux de survie respectifs à 2, 3 et 5 ans de 63%, 50%, et 37%.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative en terme de survie globale entre les deux groupes avant ($HR=1,143$ [$IC_{95\%}$: 0,790 - 1,698] $p=0,5085$), ou après ajustement ($HR=1,111$ [$IC_{95\%}$: 0,790 - 1,562] $p=0,5461$) (Figure 3).



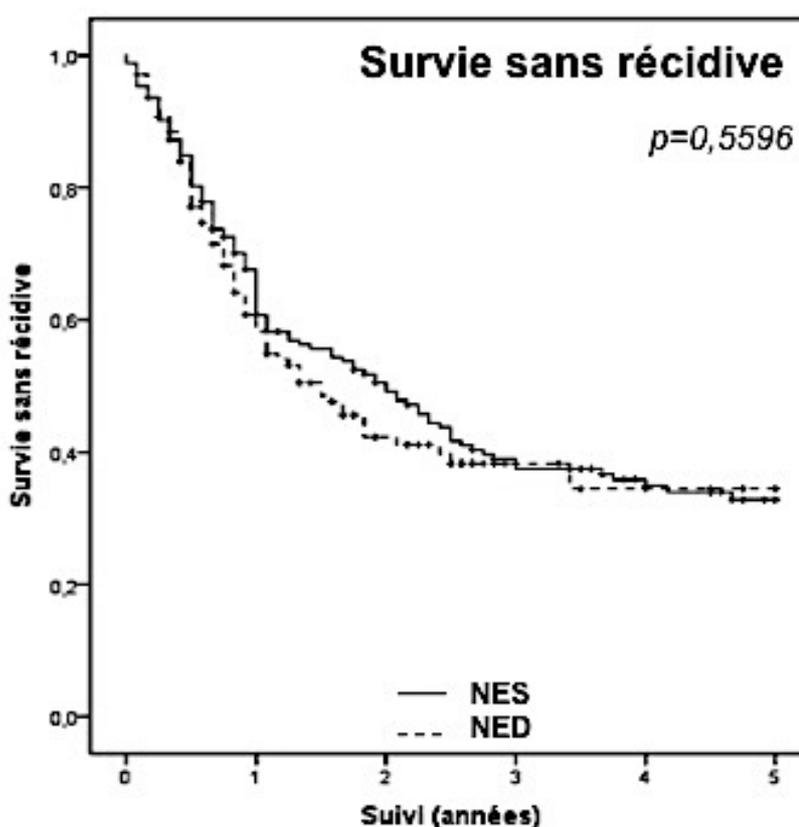
NED	172	131	100	70	40	26
NES	139	89	45	13	8	4

Figure 3 : courbes de survie globale des groupes NES et NED avec le nombre de sujets à risque par intervalle de temps

2) Survie sans récurrence

La médiane de survie sans récurrence de la population étudiée était de 21 mois [15 ; 27] avec des taux de survie respectifs à 2, 3 et 5 ans de 46%, 37%, et 33%.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative en terme de survie entre les deux groupes avant ($HR=1,119$ [$IC_{95\%}$: 0,787 - 1,591] $p=0,5304$) ou après ajustement ($HR=1,093$ [$IC_{95\%}$: 0,811 - 1,473] $p=0,5596$) (Figure 4).



NED	171	96	74	52	35	24
NES	138	69	36	11	7	4

Figure 4 : courbes de survie sans récurrence des groupes NES et NED avec le nombre de sujets à risque par intervalle de temps

DISCUSSION

L'originalité de ce travail était de partir de l'hypothèse d'un bénéfice de la mise en place d'une NE instaurée de façon systématique avant toute prise en charge thérapeutique multimodale d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, comportant un traitement néoadjuvant suivi de chirurgie, et ce même en l'absence de dénutrition. Pour ce faire, les patients présentant une dénutrition sévère (perte de poids > 20%) ou une dysphagie majeure (Atkinson IV ou V) ont été exclus de la population puisqu'ils nécessitent de manière certaine un support nutritionnel entéral.

I. Définition de la dénutrition

La définition de la dénutrition et les recommandations qui en découlent sont parfois complexes à déterminer : il existe plusieurs définitions émanant de différentes sociétés savantes, intégrant pour la plupart des critères cliniques voire biologiques, dont les plus utilisées sont celles de l'ESPEN³⁸ (Annexe 9), et de la SFAR⁹ (Annexe 10) .

Les recommandations de prise en charge nutritionnelle de l'ESPEN¹⁹ ont été synthétisées dans l'introduction de ce travail. Celles de la SFAR s'établissent en fonction de la définition de grades nutritionnels (GN 1 à 4) stratifiés selon l'état nutritionnel, le risque chirurgical, et l'âge (Annexe 11), recommandant :

- pour les patients non dénutris (GN2) des conseils nutritionnels avec prise de compléments oraux en cas de diminution des apports oraux
- pour les patients dénutris (GN4) une assistance nutritionnelle pré-opératoire.

En outre, le cancer de l'œsophage est pourvoyeur de dysphagie. Il pourrait être intéressant de combiner plusieurs paramètres (perte de poids, IMC, scores

nutritionnels, marqueurs biologiques et dysphagie) pour évaluer la dénutrition comme le propose Bower³⁹ (Annexe 12).

Ainsi, nous avons arrêté la définition de la dénutrition dans notre étude à une perte de poids récente > 10% au moment du diagnostic, en tenant compte de la dysphagie et de l'IMC dans le score de propension.

II. Population

Malgré l'exclusion des malades les plus dénutris et les plus dysphagiques, les deux groupes n'étaient pas comparables sur plusieurs critères. Dans le groupe NES, la dysphagie était plus avancée, la dénutrition plus marquée, et le stade de la maladie plus avancé. Cela s'explique par le fait que toutes ces caractéristiques amènent en général à la mise en place d'une NE, pouvant être des potentiels facteurs de confusion. Au fur et à mesure des années, la prise en charge nutritionnelle dans le service a été de plus en plus interventionnelle avec mise en place d'une NE de façon précoce, notamment en cas de radio-chimiothérapie néoadjuvante afin de prévenir la dysphagie per/post radiothérapie. Certains patients non dénutris inclus dans notre étude ont fait parti d'un essai d'immunonutrition Européen dans l'essai d'immunonutrition (Impact neoadjuvant study) [Protocol 09.54.CLI]. Ces différents éléments justifient la présence dans le groupe NES d'une grande majorité de patients pris en charge après 2011.

III. Méthode statistique

Le principal biais de l'étude est un biais de mesure puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective. Pour pouvoir réaliser une étude comparative sans randomisation, un ajustement sur score de propension a donc été réalisé. Les caractéristiques utilisées pour l'estimation du score de propension sont les facteurs pouvant

influencer la mise en place d'une NE (dénutrition, perte de poids, IMC bas, dysphagie, stade tumoral, traitement concomitant par radio-chimiothérapie) et influençant la morbidité (score ASA, période de prise en charge, abord coelioscopique et type d'anastomose) (Tableau 1). Du fait des effectifs nous n'avons pas pu réaliser d'appariement sur score de propension qui aurait été idéal pour gommer les différences observées entre les deux groupes. Une analyse de sous-groupe dédiée aux patients non dénutris sera réalisée secondairement.

IV. Tolérance des traitements

Il n'existait pas de différence entre les deux groupes sur les risques de toxicité de grade III ou IV, ou d'interruption du traitement néoadjuvant. Notre population étant issue d'une base chirurgicale, il existait un biais de sélection puisqu'elle intégrait uniquement les données de patients opérés (absence d'analyse en intention de traiter). Dans notre expérience, ce taux est élevé (11%)⁴⁰. En situation de traitement néoadjuvant, la littérature rapporte un bénéfice à l'administration d'une NE^{41, 6} ou à une prise en charge nutritionnelle⁴².

De façon très intéressante, et alors que la tendance était de mettre en place une sonde de nutrition en cas de radio-chimiothérapie néoadjuvante, nous trouvons que le taux de patients qui ont bénéficié d'une chimiothérapie péri-opératoire complète était supérieur dans le groupe NES (80,4% vs 62,2% soit $OR=2,5$ $p=0,0192$ après ajustement). Dans l'étude MAGIC⁴³, étude qui a validé le concept de chimiothérapie péri-opératoire dans les adénocarcinomes œsogastriques, 66% des patients opérés accédaient à la chimiothérapie post-opératoire. Dans l'étude FLOT⁴⁴ qui compare deux protocoles de chimiothérapie péri-opératoire, ce taux varie de 34% (groupe ECF/ECX) à 47% (groupe FLOT).

V. Morbidité post-opératoire

Il n'existait pas de différence significative concernant la survenue de complications post-opératoires majeures (Dindo-Clavien III, IV ou V) ($p=0,6828$). De même le score CCI prenant en compte l'ensemble des complications avec une pondération en fonction de la gravité était similaire entre les 2 groupes. La morbidité globale à 30 jours était cependant plus élevée dans le groupe NES, comme le taux de complication de grade III. La surmorbidity en défaveur du groupe NES concernant la morbidité globale et de grade III peut être attribuée à un biais de mémorisation, puisque ces patients étaient pris en charge plus récemment. Or, depuis ces dernières années, le diagnostic des complications post-opératoires est sensibilisé par l'accès plus facile au scanner (et donc à l'identification par exemple de signes indirects de fistule anastomotique nécessitant un traitement médical voire interventionnel, de complications pulmonaires, etc).

VI. Données nutritionnelles

La NE permet une nette reprise de poids pendant le traitement néoadjuvant alors qu'en son absence, les patients perdent du poids ($p<0,001$). La question d'une NE systématique vs à la demande a largement été étudiée dans la prise en charge des cancers ORL, dont la présentation clinique (dysphagie, dénutrition) et la prise en charge (radio-chimiothérapie concomitante) sont similaires à celles du cancer de l'œsophage. Brown⁴⁵ et al. comparaient dans une étude cas-témoins des patients à haut risque nutritionnel (irradiation cervicale bilatérale, cancer du naso ou hypopharynx, perte pondérale > 10% en 6 mois, IMC < 20 et perte pondérale comprise entre 5 et 10%, score SGA C⁴⁶) recevant soit une NE systématique soit à la demande, en fonction de l'appréciation du patient et du praticien. Après ajustement notamment sur le stade et le site tumoral, la perte de poids était

moindre dans le groupe avec NE systématique (7% vs 9% $p=0,048$), tout comme le taux de réhospitalisation (75% vs 82% $p=0,029$). La revue de la littérature concernant le soutien nutritionnel dans les cancers de l'œsophage⁶ confirme que la NE diminue la perte pondérale, en particulier en cas de radio-chimiothérapie concomitante. Or, la correction de la perte pondérale apparaît comme étant un facteur pronostique indépendant de survie globale^{42, 47}. Il a été proposé par certains auteurs d'intégrer ces données dans la classification pronostique classique⁴⁸.

Il apparaît dans notre série que trois quarts des patients du groupe NES nécessitent toujours une NE au moment de l'intervention, avec la poursuite d'une NE à 30 jours pour environ deux tiers des patients. Dans le groupe NED, environ un quart des patients nécessitaient la mise en place d'une jéjunostomie per-opératoire traduisant soit une dénutrition, soit la réalisation d'une anastomose cervicale. La stratégie systématique a probablement tendance à surtraiter une minorité de patients ; à l'inverse la stratégie à la demande a tendance à sous-traiter certains patients.

Nous ne disposons pas dans notre série des données concernant la tolérance et les complications de l'abord de la NE. Sachant que tout patient porteur d'une sonde de NE fonctionnelle en pré-opératoire voit sa nutrition reconduite en post-opératoire, il est probable que la grande majorité des patients parmi les 36 du groupe NES ne reprenant pas de NE en post-opératoire ont subi une complication de la NE et n'en nécessitent pas en post opératoire, mais ces données pourront être récupérées secondairement.

Dans la littérature, il est rapporté plus de complications liées à la sonde d'alimentation, notamment plus de complications majeures (infection, fuite, occlusion) dans les groupes avec NE systématique sur sonde de gastrostomie ou de jéjunostomie⁴⁹ (33% vs 9% $p<0,001$). Cependant, bien que le taux de réhospitalisation pour problèmes liés à la NE soit plus élevé en cas de NE systématique, le taux de réhospitalisation globale était plus élevé dans les groupes contrôles^{45, 49}, liés à des causes médicales (dénutrition, altération de l'état général).

Dans notre centre, la jéjunostomie reste l'abord entéral préférentiellement utilisé, bien qu'il s'agisse d'un abord invasif, du moins par laparotomie⁵⁰. Elle apparaît cependant être une procédure fiable et reproductible par coelioscopie, permettant une nutrition précoce et un regain pondéral⁵¹. La coelioscopie permet aussi d'évaluer pour les adénocarcinomes du tiers inférieur de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique l'envahissement gastrique et la présence de carcinose péritonéale⁵². De plus, il est possible de coupler la coelioscopie à l'examen endoscopique initial au cours de la même anesthésie générale, et de poser dans le même temps la chambre implantable nécessaire à la chimiothérapie néoadjuvante, qui est une procédure souvent douloureuse et traumatisante lorsqu'elle est réalisée sous anesthésie locale.

VII. Survie

Certains auteurs ont décrit une augmentation des taux de survie en rapport avec une prise en charge nutritionnelle précoce orale ($HR=0,13$ $p<0,001$) ou entérale ($HR=0,13$ $p=0,003$)⁵³. Cependant, dans notre étude, il ne semblait pas y avoir de différence entre les groupes NES et NED, tout comme dans la littérature sur les cancers ORL^{45, 49}. Ces résultats sont possiblement liés à un manque de puissance

ou au fait que les groupes soient déséquilibrés en terme de stade tumoral. Une analyse multivariée des facteurs pronostiques sera réalisée ainsi qu'une analyse des données anatomopathologiques afin d'aller plus loin dans cette analyse .

CONCLUSION

Dans les cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique nécessitant un traitement néoadjuvant par radio-chimiothérapie ou chimiothérapie, l'administration d'une NE systématique ou à la demande ne modifie pas les suites opératoires et les résultats oncologiques à long terme. En cas de NES, trois quarts des patients ayant débuté une NE en début de prise en charge la poursuivent en post-opératoire. En cas de NED, 4,6% des patients nécessiteront un soutien entéral en cours de traitement néoadjuvant. En cas de chimiothérapie péri-opératoire, le taux de patients bénéficiant d'une séquence thérapeutique complète est significativement meilleur ($OR=2,5$) dans le groupe NES par rapport au groupe NED.

ANNEXES

Annexe 1 : Subjective Global Assessment⁵⁴

The remainder of this form will be completed by your doctor, nurse, dietitian, or therapist. Thank you.
Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

<p>Worksheet 1—Scoring Weight (Wt) Loss To determine score, use 1 month weight data if available. Use 6 month data only if there is no 1 month weight data. Use points below to score weight change and add one extra point if patient has lost weight during the past 2 wk.</p> <p>Wt loss in 1 month Points 4 10% or greater 3 5–9.9% 2 3–4.9% 1 2–2.9% 0 0–1.9%</p> <p>Wt loss in 6 months Points 4 20% or greater 3 10–19.9% 2 6–9% 1 2–5.9% 0 0–1.9%</p> <p>Numerical score from Worksheet 1 <input type="text"/></p>	<p>Additive Score of the Boxes 1–4 (See Side 1) <input type="text"/> A</p> <p>5. Worksheet 2—Disease and its relation to nutritional requirements All relevant diagnoses (specify) _____ One point each: <input type="checkbox"/> Cancer <input type="checkbox"/> AIDS <input type="checkbox"/> Pulmonary or cardiac cachexia <input type="checkbox"/> Presence of decubitus, open wound, or fistula <input type="checkbox"/> Presence of trauma <input type="checkbox"/> Age greater than 65 years <input type="checkbox"/> Chronic renal insufficiency</p> <p>Numerical score from Worksheet 2 <input type="text"/> B</p>																																																						
<p>6. Work Sheet 3—Metabolic Demand Score for metabolic stress is determined by a number of variables known to increase protein & caloric needs. The score is additive so that a patient who has a fever of > 102 degrees (3 points) and is on 10 mg of prednisone chronically (2 points) would have an additive score for this section of 5 points.</p> <p>Stress none (0) low (1) moderate (2) high (3) Fever no fever >99 and <101 >101 and <102 >102 Fever duration no fever <72 hrs 72 hrs >72 hrs Corticosteroids no corticosteroids low dose moderate dose high dose steroid (>10mg prednisone equivalents/day) low dose moderate dose high dose steroid (>30mg prednisone equivalents/day)</p> <p>Numerical score from Worksheet 3 <input type="text"/> C</p>	<p>7. Worksheet 4—Physical Exam Physical exam includes a subjective evaluation of 3 aspects of body composition: fat, muscle, & fluid status. Since this is subjective, each aspect of the exam is rated for degree of deficit. Muscle deficit impacts point score more than fat deficit. Definition of categories: 0 = no deficit, 1+ = mild deficit, 2+ = moderate, 3+ = severe</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%;">Muscle Status:</td> <td style="width:33%;"></td> <td style="width:33%;"></td> </tr> <tr> <td>temples (temporalis muscle)</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>shoulders (deltoids)</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>interosseous muscles</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>scapula (deltoid, trapezius, deltoids)</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>trigh (quadriceps)</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>thigh (gastrocnemius)</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>Global muscle status rating</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>Fat Status:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>orbital fat pads</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>temples skin fold</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>fat covering lower ribs</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>Global fat deficit rating</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> </table> <p>Fluid Status:</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%;"></td> <td style="width:33%;"></td> <td style="width:33%;"></td> </tr> <tr> <td>ankle edema</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>sacral edema</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>ascites</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> <tr> <td>Global fluid status rating</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> <td>0 1+ 2+ 3+</td> </tr> </table> <p>Numerical score from Worksheet 4 <input type="text"/> D</p> <p>Total PG-SGA score <input type="text"/> (Total numerical score of A+B+C+D above)</p> <p>Global PG-SGA rating (A, B, or C) = <input type="text"/></p> <p>Clinician Signature _____ Date _____</p>	Muscle Status:			temples (temporalis muscle)	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	shoulders (deltoids)	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	interosseous muscles	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	scapula (deltoid, trapezius, deltoids)	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	trigh (quadriceps)	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	thigh (gastrocnemius)	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	Global muscle status rating	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	Fat Status:			orbital fat pads	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	temples skin fold	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	fat covering lower ribs	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	Global fat deficit rating	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+				ankle edema	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	sacral edema	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	ascites	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+	Global fluid status rating	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+
Muscle Status:																																																							
temples (temporalis muscle)	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
shoulders (deltoids)	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
interosseous muscles	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
scapula (deltoid, trapezius, deltoids)	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
trigh (quadriceps)	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
thigh (gastrocnemius)	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
Global muscle status rating	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
Fat Status:																																																							
orbital fat pads	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
temples skin fold	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
fat covering lower ribs	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
Global fat deficit rating	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
ankle edema	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
sacral edema	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
ascites	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
Global fluid status rating	0 1+ 2+ 3+	0 1+ 2+ 3+																																																					
<p>Worksheet 5—PG-SGA Global Assessment Categories</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%;">Stage A</td> <td style="width:33%;">Stage B</td> <td style="width:33%;">Stage C</td> </tr> <tr> <td>Weight loss CR: Recent weight gain</td> <td>Weight loss CR: Recent weight gain</td> <td>Weight loss CR: Recent weight gain</td> </tr> <tr> <td>Nutrient intake CR: Significant recent improvement allowing adequate intake</td> <td>Nutrient intake CR: Significant recent improvement</td> <td>Nutrient intake CR: Significant recent improvement</td> </tr> <tr> <td>Functioning CR: Significant recent improvement</td> <td>Functioning CR: Significant recent improvement</td> <td>Functioning CR: Significant recent improvement</td> </tr> <tr> <td>Physical Exam CR: Chronic deficit but recent improvement</td> <td>Physical Exam CR: Chronic deficit but recent improvement</td> <td>Physical Exam CR: Chronic deficit but recent improvement</td> </tr> </table> <p>Nutritional Triage Recommendations: Additive score is used to define specific nutritional interventions including patient & family education, symptom management including pharmacologic intervention, and appropriate nutrient intervention (food, nutritional supplements, enteral, or parenteral triage). <i>First line nutrition intervention includes optimal symptom management.</i></p> <p>Triage based on PG-SGA point score 0–1 No intervention required at this time. Re-assessment on routine and regular basis during treatment. 2–3 Patient & family education by dietitian, nurse, or other clinician with pharmacologic intervention as indicated by symptom survey (Box 3) and lab values as appropriate. 4–8 Requires intervention by dietitian, in conjunction with nurse or physician as indicated by symptoms (Box 3). ≥9 Indicates a critical need for improved symptom management and/or nutrient intervention options.</p>		Stage A	Stage B	Stage C	Weight loss CR: Recent weight gain	Weight loss CR: Recent weight gain	Weight loss CR: Recent weight gain	Nutrient intake CR: Significant recent improvement allowing adequate intake	Nutrient intake CR: Significant recent improvement	Nutrient intake CR: Significant recent improvement	Functioning CR: Significant recent improvement	Functioning CR: Significant recent improvement	Functioning CR: Significant recent improvement	Physical Exam CR: Chronic deficit but recent improvement	Physical Exam CR: Chronic deficit but recent improvement	Physical Exam CR: Chronic deficit but recent improvement																																							
Stage A	Stage B	Stage C																																																					
Weight loss CR: Recent weight gain	Weight loss CR: Recent weight gain	Weight loss CR: Recent weight gain																																																					
Nutrient intake CR: Significant recent improvement allowing adequate intake	Nutrient intake CR: Significant recent improvement	Nutrient intake CR: Significant recent improvement																																																					
Functioning CR: Significant recent improvement	Functioning CR: Significant recent improvement	Functioning CR: Significant recent improvement																																																					
Physical Exam CR: Chronic deficit but recent improvement	Physical Exam CR: Chronic deficit but recent improvement	Physical Exam CR: Chronic deficit but recent improvement																																																					

Annexe 2 : Nutritional Risk Screening²¹

		Yes	No
1	Is BMI <20.5?		
2	Has the patient lost weight within the last 3 months?		
3	Has the patient had a reduced dietary intake in the last week?		
4	Is the patient severely ill ? (e.g. in intensive therapy)		

Yes: If the answer is 'Yes' to any question, the screening in Table 2 is performed.
No: If the answer is 'No' to all questions, the patient is re-screened at weekly intervals. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.

Impaired nutritional status		Severity of disease (≈ increase in requirements)	
Absent Score 0	Normal nutritional status	Absent Score 0	Normal nutritional requirements
Mild Score 1	Wt loss > 5% in 3 mths or Food intake below 50-75% of normal requirement in preceding week	Mild Score 1	Hip fracture* Chronic patients, in particular with acute complications: cirrhosis*, COPD*. <i>Chronic hemodialysis, diabetes, oncology</i>
Moderate Score 2	Wt loss > 5% in 2 mths or BMI 18.5 – 20.5 + impaired general condition or Food intake 25-60% of normal requirement in preceding week	Moderate Score 2	Major abdominal surgery* Stroke* <i>Severe pneumonia, hematologic malignancy</i>
Severe Score 3	Wt loss > 5% in 1 mth (> 15% in 3 mths) or BMI < 18.5 + impaired general condition or Food intake 0-25% of normal requirement in preceding week in preceding week.	Severe Score 3	Head injury* Bone marrow transplantation* <i>Intensive care patients (APACHE > 10).</i>
Score:	+	Score:	= Total score
Age	if ≥ 70 years: add 1 to total score above		= age-adjusted total score
<p>Score ≥ 3: the patient is nutritionally at-risk and a nutritional care plan is initiated Score < 3: weekly rescreening of the patient. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.</p>			

NRS-2002 is based on an interpretation of available randomized clinical trials. *indicates that a trial directly supports the categorization of patients with that diagnosis. Diagnoses shown in *italics* are based on the prototypes given below.
Nutritional risk is defined by the present nutritional status and risk of impairment of present status, due to **increased requirements** caused by stress metabolism of the clinical condition.

A **nutritional care plan** is indicated in all patients who are

(1) severely undernourished (score = 3), or (2) severely ill (score = 3), or (3) moderately undernourished + mildly ill (score 2 + 1), or (4) mildly undernourished + moderately ill (score 1 + 2).

Prototypes for severity of disease
Score = 1: a patient with chronic disease, admitted to hospital due to complications. The patient is weak but out of bed regularly. Protein re-

quirement is increased, but can be covered by oral diet or supplements in most cases.

Score = 2: a patient confined to bed due to illness, e.g. following major abdominal surgery. Protein requirement is substantially increased, but can be covered, although artificial feeding is required in many cases.

Score = 3: a patient in intensive care with assisted ventilation etc. Protein requirement is increased and cannot be covered even by artificial feeding. Protein breakdown and nitrogen loss can be significantly attenuated.

Annexe 3 : classification de la dysphagie selon Atkinson⁸

Grade de la dysphagie	accrochage	alimentation
I	Absence	Normale
II	Episodique	Normale
III	Aux solides	Mixée
IV	Aux liquides	Liquide
V	Aphagie totale	impossible

Annexe 4 : contre-indications chirurgicales issues du TNCD⁵⁵

Critères de non-opérabilité

➤ Contre-indications relatives

- l'âge de plus de 75 ans n'est plus une contre-indication, mais des comorbidités peuvent limiter les indications opératoires (avis oncogériatrique souhaitable)

- état général OMS 2
- perte de poids > 15 %, non récupérée après renutrition
- artériopathie sévère non corrigée (stade ≥ III)
- cirrhose non décompensée sans traduction clinique ou biologique

➤ Contre-indications absolues

- insuffisance respiratoire sévère (VEMS < 1 L)
- cirrhose décompensée (ascite, ictère, insuffisance hépatocellulaire, encéphalopathie), ou avec présence de varices œsophagiennes
- insuffisance rénale chronique (créatininémie > 1,25 N)
- infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive
- état général OMS > 2
- perte de poids >20% non récupérée après renutrition

Critères de non-résécabilité

- tumeur T4 envahissant les structures médiastinales suivantes : arbre trachéo-bronchique, récurrent, aorte sur plus de 90° de sa circonférence, corps vertébral (les atteintes isolées de la plèvre ou du péricarde (T4) ne sont pas des contre-indications opératoires)

- tumeur sus-carinaire de plus de 4 cm de diamètre. Les tumeurs de plus de 4 cm du tiers inférieur peuvent souvent être réséquées en étendant la résection aux organes de voisinage (pT4a)

- métastases viscérales
- les adénopathies à distance ne sont pas des contre-indications opératoires si elles peuvent être réséquées lors d'un curage ganglionnaire complémentaire (sauf les adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques qui sont des métastases)

Annexe 5 : classification TNM 7^{ème} édition de la classification AJCC (2010) et regroupement en stades⁵⁵

Stade		Définition
T : Tumeur primitive		
Tx		Tumeur non évaluable
T0		Pas de signe de tumeur primitive
Tis		Carcinome in situ
T1		Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse
	T1a	Tumeur envahissant la muqueuse ou la musculaire muqueuse
	T1b	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2		Tumeur envahissant la musculature
T3		Tumeur envahissant l'adventice
T4		Tumeur envahissant les structures adjacentes
	T4a	Tumeur résécable envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme
	T4b	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
N2		3 à 6 adénopathies
N3		7 adénopathies envahies ou plus
M : Métastases à distance		
M0		Pas de métastase à distance
M1		Présence de métastase(s) à distance

N.B : 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.

Stade	définition
0	pTis N0 M0
I	A pT1 N0 M0
	B pT2 N0 M0
II	A pT3 N0 M0
	B pT1-T2 N1 M0
III	A pT4a N0 M0, pT3 N1 M0, pT1-2 N2 M0
	B pT3 N2 M0
	C pT4a tout N M0, pT4b tout N M0, tout pT N3 M0
IV	tout pT tout pN M1

Annexe 6 : score d'activité OMS-ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)⁵⁶

score	activité
0	Identique à celle avant la maladie, sans restriction
1	Diminuée mais ambulatoire
2	Diminuée mais capable de prendre soin de lui, alitement < 50% du temps
3	Diminuée, capable de quelques soins personnels, alitement > 50% du temps
4	Diminuée, incapable de prendre soin de lui, alité en permanence

Annexe 7 : Classification de l’American Society of Anaesthesiologists (Score ASA)⁵⁷

Score ASA	Définition
1	Patient n’ayant ni perturbation d’une fonction vitale, ni affection autre que celle nécessitant l’acte chirurgical : aucune anomalie systémique
2	Patient ayant une perturbation modérée d’une fonction vitale en relation ou non avec l’acte chirurgical : maladie systémique non invalidante
3	Patient ayant une perturbation sévère d’une fonction vitale en relation ou non avec l’acte chirurgical
4	Patient courant un risque vital imminent du fait de l’atteinte d’une fonction vitale
5	Patient moribond dont la survie est impossible sans l’intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale, dont on prélève les organes pour greffe

Annexe 8 : score de Dindo et Clavien pour la gradation des complications post-opératoires³⁶

Grade	Définition
I	Toute déviation par rapport aux suites post-opératoires normales sans recours à un traitement pharmacologique ni interventionnel endoscopique, radiologique ou chirurgical. Le grade I inclut le recours aux traitements suivants : anti-émétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, solutés de remplissage, et à la kinésithérapie. Sont également incluses les infections de paroi pouvant être mises à plat au lit du patient.
II	Recours à un traitement pharmacologique autre que ceux admis par le grade I. Le recours aux transfusions et à la nutrition entérale sont également inclus.
III	Recours à un traitement interventionnel radiologique, endoscopique ou chirurgical.
	A Intervention réalisée sans anesthésie générale.
	B Intervention effectuée sous anesthésie générale.
IV	Complication engageant le pronostic vital (y compris d'ordre neurologique) et nécessitant une prise en charge en soins intensifs ou en réanimation.
	A Défaillance d'un organe (incluant le recours à la dialyse).
	B Défaillance multi-viscérale.
V	Décès du patient.

Annexe 9 : définition de la dénutrition selon l'ESPEN³⁸

- IMC < 18.5 kg/m²

- **ou**

perte de poids > 10%

ou > 5% en 3 mois

et

IMC < 20 (< 22 chez les plus de 70 ans)

ou index de masse grasse FFMI < 15 chez la femme et 17 chez l'homme

Annexe 10 : définition de la dénutrition selon la Société Française d'Anesthésie réanimation (SFAR)⁹

- IMC \leq 18,5 (ou \leq 21 chez les plus de 70 ans)
- ou une perte de poids récente $>$ 10%
- ou une albuminémie $<$ 30 g/L

La dénutrition sévère est définie par un IMC $<$ 13, ou une perte de poids $>$ 20% en 3 mois, ou des apports oraux négligeables pendant au moins 15 jours.

Annexe 11 : grades nutritionnels selon la SFAR⁹

GN 1	Patient non dénutri ET pas de facteur de risque de dénutrition ET chirurgie sans risque élevé de morbidité
GN 2	Patient non dénutri ET présence d'au moins un facteur de risque de dénutrition OU chirurgie à risque élevé de morbidité
GN 3	Patient dénutri ET chirurgie sans risque élevé de morbidité
GN 4	Patient dénutri ET chirurgie à risque élevé de morbidité

Annexe 12 : paramètres d'évaluation nutritionnels dans le cancer de l'œsophage selon Bower³⁹

dénutrition	absence	modérée	sévère
Perte de poids	< 5%	entre 5 et 10%	≥ 10%
IMC	-	-	< 20
PNI ¹	< 40	entre 40 et 50	≥ 50
SGA ²	A	B	C
Dysphagie	Absence	modérée	Sévère
Albumine (en g/dL)	> 3,5	< 3,5	< 3,5
Préalbumine (en mg/dL)	> 15	entre 10 et 15	< 10

¹ : Prognostic Nutritional Index, ² : Subjective Global Assessment

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Daly JM, Fry WA, Little AG, Winchester DP, McKee RF, Stewart AK, *et al.* Esophageal cancer : results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg.* 2000;190(5):562-72.
- 2 Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in œsophageal carcinoma : role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol.* 2007;8(6):545-53.
- 3 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
- 4 Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for œsophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1090-8.
- 5 Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, *et al.* Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable œsophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):681-92.
- 6 Bozzetti F. Nutritional support in patients with œsophageal cancer. *Support Care Cancer.* 2010;18Suppl 2:S41-50.
- 7 Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol.* 2004;15;22(8):1510-7.
- 8 M Atkinson. Diseases of the alimentary system. Dysphagia. *Br Med J.* 1977;1(6053):91–93.
- 9 Chambrier C, Sztark F. French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on perioperative artificial

nutrition for elective surgery in adults. *J Visc Surg.* 2012;149(5):e325-36.

- 10 Antoun S, Rey A, Béal J, Montange F, Pressoir M, Vasson MP *et al.* Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used? *World J Surg.* 2009;33(8):1633-40.
- 11 Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol.* 2007;8:545–53.
- 12 Robb WB, Messenger M, Gronnier C, Tessier W, Hec F, Piessen G, *et al.* High-Grade Toxicity to Neoadjuvant Treatment for Upper Gastrointestinal Carcinomas: What is the Impact on Perioperative and Oncologic Outcomes? *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3632-9.
- 13 Robb WB, Messenger M, Goere D, Pichot-Delahaye V, Lefevre JH, Louis D, *et al.* Predictive factors of postoperative mortality after junctional and gastric adenocarcinoma resection. *JAMA Surg.* 2013;148(7):624-31.
- 14 Biere SS, Maas KW, Bonavina L, Garcia JR, van Berge Henegouwen MI, Rosman C, *et al.* Traditional invasive vs. minimally invasive esophagectomy: a multi-center, randomized trial (TIME-trial). *BMC Surg.* 2011;11:2.
- 15 Gronnier C, Tréchet B, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, *and al.* Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative outcomes after esophageal cancer resection: results of a European multicenter study. *Ann Surg.* 2014;260(5):764-70.
- 16 Senesse P, Assenat E, Schneider S, Chargari C, Magné N, Azria D, *et al.* Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: who could benefit? *Cancer Treat Rev.* 2008;34(6):568-75.
- 17 Pajak TF, Laramore GE, Marcial VA, Fazekas JT, Cooper J, Rubin P, *et al.* Elapsed treatment days--a critical item for radiotherapy quality control review in head and

- neck trials: RTOG report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20(1):13-20.
- 18** Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 1998;34(4):503-9.
- 19** Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, *et al*. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623-650.
- 20** Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, *et al*. What is subjective global assessment of nutritional status? 1987. Classical article. *Nutr Hosp*. 2008;23(4):400-7.
- 21** Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415-21.
- 22** Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, *et al*. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48.
- 23** Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2128-34.
- 24** Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in the English literature. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(4):739-55.
- 25** Reim D, Friess H. Feeding Challenges in Patients with Esophageal and Gastroesophageal Cancers. *Gastrointest Tumors*. 2016;2(4):166-77.
- 26** Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Cardia cancer : attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg*. 1987;58(1):25-32.
- 27** Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon,

France: IARC Press 2000.

- 28** Young MT, Troung H, Gebhart A, Shih A, Nguyen NT. Outcomes of laparoscopic feeding jejunostomy tube placement in 299 patients. *Surg Endosc.* 2016;30(1):126-31.
- 29** Tessier W, Piessen G, Briez N, Boschetto A, Sergent G, Mariette C. Percutaneous radiological gastrostomy in esophageal cancer patients: a feasible and safe access for nutritional support during multimodal therapy. *Surg Endosc.* 2013;27(2):633-41.
- 30** Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, *et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr.* 2006;25(2):224-44.
- 31** Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v50-v57.
- 32** Santy P, Mouchet A. Traitement chirurgical du cancer de l'œsophage thoracique. *J Chir* 1947;63 :505-526.
- 33** Briez N, Piessen G, Bonnetain F, Brigand C, Carrere N, Collet D, *et al.* Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial - the MIRO trial. *BMC Cancer.* 2011 Jul;11:310.
- 34** Messenger M, Pasquer A, Duhamel A, Caranhac G, Piessen G, Mariette C. Laparoscopic Gastric Mobilization Reduces Postoperative Mortality After Esophageal Cancer Surgery: A French Nationwide Study. *Ann Surg.* 2015;262(5):817-22.
- 35** Cancer Therapy Evaluation Program NCI [02 August 2010] ; Common Terminology Criteria for Adverse events (CTCAE)
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

- 36** Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a surgery. *Ann Surg.* 2004;240:205-213.
- 37** Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA, The comprehensive complication index : a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg.* 2013;258(1):1-7.
- 38** Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, *et al.* Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015 Jun;34(3):335-40.
- 39** Bower MR, Martin RC. Nutritional management during neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 2009 Jul1;100(1):82-7.
- 40** Piessen G, Petyt G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg.* 2013 Jul;258(1):66-76.
- 41** Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg.* 1995;221(4):327–338.
- 42** Zemanova M, Novak F, Vitek P, Pazdro A, Smejkal M, Pazdrova G, *et al.* Outcomes of patients with oesophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy, followed by tumor resection: influence of nutritional factors. *J Buon.* 2012;17(2):310-6.
- 43** Cunningham D1, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20.

- 44** Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, *et al.* Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1697-1708.
- 45** Brown TE, Banks MD, Hughes BG, Lin CY, Kenny LM, Bauer JD. Comparison of Nutritional and Clinical Outcomes in Patients with Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiotherapy Utilizing Prophylactic versus Reactive Nutrition Support Approaches. *J Acad Nutr Diet.* 2016;S2212-2672(16)31295-3.
- 46** Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, *et al.* What is subjective global assessment of nutritional status ? *J Parenter Enteral Nutr.* 1987 Jan-Feb;11(1):8-13.
- 47** Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, *et al.* Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 1;33(1):90-9.
- 48** Pedersen H, Hansen HS, Cederqvist C, Leber J. The prognostic significance of weight loss and its integration in stage- grouping of oesophageal cancer. *Acta Chir Scand.* 1982;148:363–366.
- 49** Olson R, Karam I, Wilson G, Bowman A, Lee C, Wong F. Population-based comparison of two feeding tube approaches for head and neck cancer patients receiving concurrent systemic-radiation therapy: is a prophylactic feeding tube approach harmful or helpful? *Support Care Cancer.* 2013;21(12):3433-9.
- 50** Ryan AM, Rowley SP, Healy LA, Flood PM, Ravi N, Reynolds JV. Post-oesophagectomy early enteral nutrition via a needle catheter jejunostomy: 8-year

- experience at a specialist unit. *Clin Nutr.* 2006;25(3):386-93.
- 51** Jenkinson AD, Lim J, Agrawal N, Menzies D. Laparoscopic feeding jejunostomy in esophagogastric cancer. *Surg Endosc.* 2007;21:299–302.
- 52** Joseph M, Meyers MO. Laparoscopic-assisted percutaneous gastrostomy tube placement in the initial management of resectable esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2010;211:21–24
- 53** Cox S, Powell C, Carter B, Hurt C, Mukherjee S, Crosby TD. Role of nutritional status and intervention in oesophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy: outcomes from SCOPE1. *Br J Cancer.* 2016;115(2):172-7.
- 54** Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? 1987. Classical article. *Nutr Hosp.* 2008;23(4):400-7.
- 55** Thésaurus National de Cancérologie Digestive [En ligne]. Chapitre 1 : Cancer de l'œsophage [Mis à jour le 23 septembre 2016]. Disponible : <http://www.tncd.org/>
- 56** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 ; 5(6):649-55
- 57** <http://www.sfar.org/scores/asa.php>

AUTEUR : MARIN Hélène

Date de Soutenance : 19 octobre 2017

Titre de la Thèse : Impact d'une nutrition entérale systématique dans les cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastriques engagés dans une stratégie à visée curative

Thèse - Médecine - Lille 2017

DES + spécialité : DES de chirurgie générale, DESC de chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : cancer de l'œsophage - nutrition entérale systématique - traitement néoadjuvant

Résumé

Introduction : En l'absence de dysphagie sévère ou de perte de poids majeure, la plupart des patients pris en charge pour un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique (OJOG) à visée curative n'a pas de nutrition entérale (NE) instaurée avant le traitement néoadjuvant. Le but de ce travail était de comparer l'impact d'une NE systématique (NES) ou à la demande (NED) sur le déroulement de la séquence thérapeutique, les suites opératoires : complications post-opératoires de grade Clavien-Dindo > II et *Complication Comprehensive Index* (CCI) ; et les résultats oncologiques (suivi médian : 36 mois).

Méthode : Parmi 682 patients porteurs d'un cancer OJOG opérés entre 2007 et 2015, 313 patients, avec une perte de poids < 20% et sans dysphagie sévère (Atkinson < IV) ont été inclus. Les groupes témoin avec NES (n=140) et contrôle avec NED (n=173) ont été comparés avec ajustement sur score de propension.

Résultats : Dans le groupe NES, le stade tumoral était plus avancé (stade clinique III : 78,6% vs 61,4% $p=0,001$) et la dénutrition plus fréquente (28,6% vs 14,6% $p=0,002$). Après ajustement, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le risque de complications graves (25,7% vs 24,9% $p=0,682$), le CCI médian (20,9 vs 20,9, $p=0,08$) et la mortalité à 90 jours (4,3% vs 5,2% $p=0,706$). En cas de chimiothérapie péri-opératoire, le taux de patients bénéficiant de la séquence thérapeutique complète était plus élevé dans le groupe NES (80,4% vs 62,2% $p=0,0192$ soit $OR=2,5$). La survie globale était similaire entre les 2 groupes ($p=0,509$).

Conclusion : Dans les cancers OJOG, une NE systématique ne modifie pas les suites opératoires et oncologiques par rapport à une NE à la demande, mais permet plus fréquemment de terminer la séquence thérapeutique en cas de chimiothérapie péri-opératoire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur David SEGUY

Madame le Docteur Flora HEC – Directrice de thèse