



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact des paramètres dosimétriques sur la morbidité respiratoire
postopératoire chez les patients traités par radio-chimiothérapie
concomitante préopératoire pour un cancer de l'œsophage.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 mai 2020 à 16h
Au Pôle Formation

Par Marie DWORCZAK

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESEN

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Avertissement :

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

$\geq X$	Supérieur ou égal à X
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AUC	Area Under the Curve ou Aire sous la Courbe
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CDCPAECC	Centers for Disease Control and Prevention and the American and European Consensus Conference
CE	Carcinome Épidermoïde
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CT	Chimiothérapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume ou Volume Cible anatomo clinique
CVF	Capacité Vitale Forcée
DLCO	Diffusion Libre du CO (Monoxyde de carbone)
DM	Donnée Manquante
DPD	Dihydropyrimidine Déshydrogénase
DS	Déviation Standard
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Évènement Indésirable
EIG	Évènement Indésirable Grave
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
GTV	Gross Tumor Volume ou Volume Tumoral macroscopique
Gy	Gray
HAS	Haute Autorité de Santé
HDV	Histogramme Dose Volume
HR	Hazard Ratio
ICO	Institut de Cancérologie de l'Ouest
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
ICRU	International Commission on Radiation Units & Measurements
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
IMRT	Intensity Modulated RadioTherapy
JOG	Jonction Oeso-Gastrique
MLD	Mean Lung Dose ou Dose Pulmonaire Moyenne
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
NR	Non renseigné
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
p	Valeur de p
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTV	Planning Target Volume ou Volume Cible prévisionnel
PS	Performans Status
QUANTEC	Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic

RC	Radiothérapie Conformationnelle
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RT	Radiothérapie
RTCT	Radiochimiothérapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SSO	Sphincter Supérieur de l'Oesophage
TAP	Thoraco Abdomino Pelvien
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TNM	Tumor Node Metastasis ou Tumeur Ganglion Métastase
UPS	Uniform Pneumonia Score
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
VP16	Etoposide
VS5	Volume épargné par les doses supérieures à 5Gy
VxGy	Volume recevant xGy ou plus
3D	3 Dimensions
5FU	5-Fluorouracile

Table des matières

1	INTRODUCTION	2
1.1	Épidémiologie du cancer de l'œsophage	2
1.2	Bilan initial et classification	3
1.3	Prise en charge des cancers de l'œsophage localement avancés	4
1.3.1	Protocoles de chimiothérapie utilisés	7
1.3.2	Radiothérapie	10
1.3.3	Chirurgie	11
1.4	Morbidité respiratoire du traitement multimodal	12
1.5	Contraintes de dose aux poumons en radiothérapie	12
1.6	Paramètres dosimétriques et morbidité respiratoire post opératoire : Revue de la littérature	15
1.7	Objectif de l'étude	22
2	MATÉRIELS ET MÉTHODES	23
2.1	Population	23
2.1.1	Critères d'inclusion dans l'essai PROTECT-1402	23
2.1.2	Critères de non inclusion dans l'essai PROTECT-1402	24
2.1.3	Critères supplémentaires d'inclusion dans cette étude ancillaire	25
2.2	Aspects réglementaires	25
2.3	Traitements réalisés	25
2.3.1	Chimiothérapie	25
2.3.2	Radiothérapie	26
2.3.3	Chirurgie	29

2.3.4	Suivi	30
2.4	Critère d'évaluation principal	30
2.4.1	Définition des évènements respiratoires	30
2.4.2	Définition des évènements indésirables	31
2.4.3	Échelles de cotation de la toxicité pulmonaire.....	32
2.5	Critères d'évaluation secondaires	32
2.6	Données de radiothérapie et paramètres dosimétriques	33
2.7	Autres facteurs étudiés.....	33
2.8	Recueil de données.....	34
2.8.1	Recueil de données dosimétriques.....	34
2.8.2	Recueil de données cliniques	35
2.9	Analyses statistiques	36
2.9.1	Taille de l'échantillon et calcul de la puissance	36
2.9.2	Randomisation et stratification	36
2.9.3	Description de l'analyse.....	37
3	RÉSULTATS.....	41
3.1	Caractéristiques des patients.....	41
3.1.1	Données démographiques.....	41
3.1.2	Données tumorales initiales	43
3.1.3	Données cliniques initiales	45
3.1.4	Données paracliniques initiales	45
3.2	Caractéristiques du traitement	46
3.2.1	RTCT.....	46
3.2.2	Données dosimétriques pulmonaires.....	48
3.2.3	Chirurgie	56

3.3	Évaluation pré opératoire	58
3.4	Toxicité du traitement	58
3.4.1	Nombre d'évènements respiratoires	58
3.4.2	Description du critère principal, morbidité respiratoire globale	59
3.4.3	Description de la morbidité respiratoire précoce	59
3.4.4	Description de la morbidité respiratoire tardive	60
3.4.5	Description de la morbidité pulmonaire	63
3.5	Association entre morbidité respiratoire et paramètres dosimétriques ou cliniques	64
3.5.1	Morbidité respiratoire globale	64
3.5.2	Morbidité respiratoire précoce	64
3.5.3	Morbidité respiratoire tardive.....	65
3.5.4	Morbidité pulmonaire	65
3.6	Suivi	65
4	<i>DISCUSSION</i>	68
4.1	Rappel des principaux résultats	68
4.2	Comparaison de nos résultats avec la littérature	69
4.3	Limites de l'étude	70
4.4	Forces de l'étude	72
5	<i>CONCLUSION</i>.....	73
6	<i>ANNEXES</i>.....	74
7	<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	88

RÉSUMÉ

CONTEXTE

Dans les cancers de l'œsophage localement avancés relevant d'une radiochimiothérapie préopératoire, les contraintes optimales de dose aux poumons ne sont pas établies. L'objectif de ce travail est d'identifier les paramètres dosimétriques associés à la survenue de morbidités respiratoires postopératoires.

METHODE

Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, française, réalisée à partir de la population de l'essai PROTECT-1402 et incluant 78 patients. Les patients recevaient une chimiothérapie par FOLFOX ou carboplatine-paclitaxel, associée à une dose médiane de radiothérapie de 41,4 Gy. Ils étaient ensuite opérés dans les 8 semaines. L'association entre les paramètres dosimétriques issus des histogrammes dose volume et la morbidité respiratoire a été analysée à l'aide de modèles de Cox cause-spécifiques.

RESULTATS

L'incidence cumulée de la morbidité respiratoire globale était de 42% à 1 mois, 44% à 3 mois, et 46% à 6 mois. Aucun paramètre dosimétrique n'était associé à la morbidité respiratoire postopératoire dans cette cohorte.

CONCLUSION

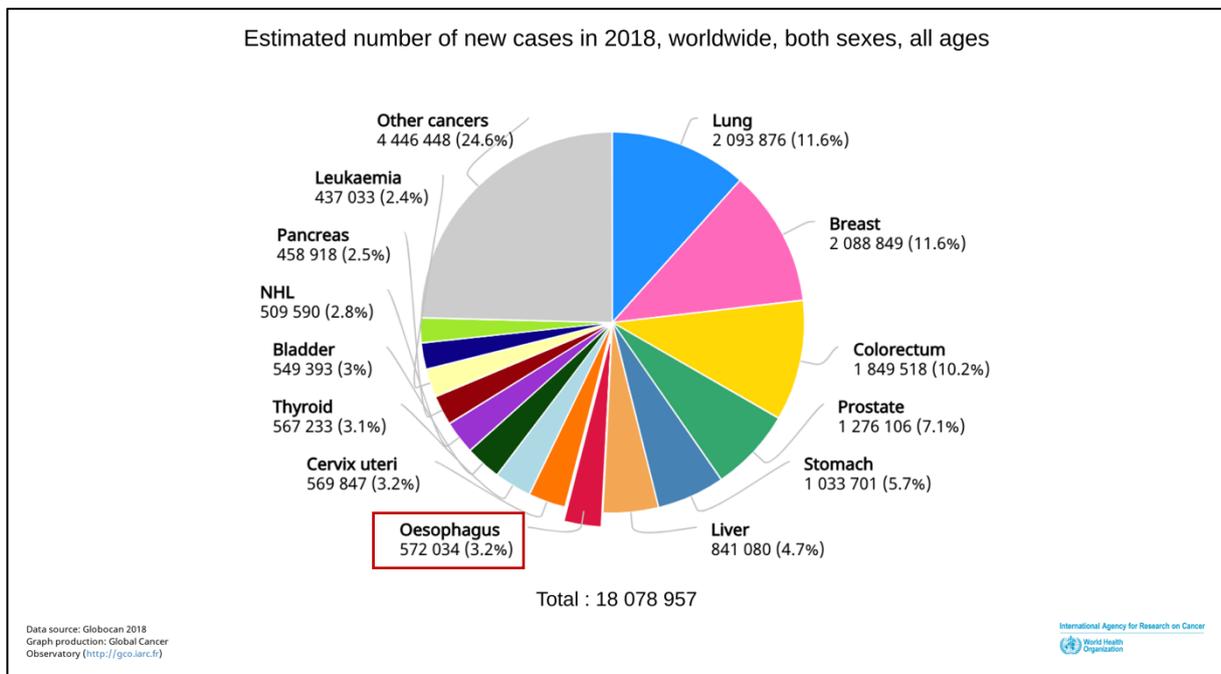
L'identification de paramètres dosimétriques associés à la toxicité respiratoire postopératoire dans les cancers de l'œsophage localement avancés relevant d'une prise en charge multimodale reste un enjeu, afin de définir des contraintes permettant de limiter les complications.

1 INTRODUCTION

1.1 Épidémiologie du cancer de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage se place au 7^{ème} rang mondial des cancers incidents. Son pronostic est sombre, avec une survie à 5 ans tous stades confondus qui ne dépasse pas les 20%. Il se positionne au 6^{ème} rang mondial en terme de mortalité et survient dans 70% des cas chez les hommes (1).

Figure 1 Estimation du nombre de nouveaux cas de cancers dans le monde en 2018, tous cancers confondus, dans les deux sexes, tous âges confondus.



En France, il touche chaque année environ 4800 personnes (2).

La région des Hauts de France déplore la plus forte incidence de France métropolitaine avec une sur-incidence et une surmortalité dépassant les 40% par rapport à la moyenne nationale (3).

Il existe deux sous-types histologiques principaux : l'adénocarcinome, développé à partir de la muqueuse œsophagienne glandulaire, et le carcinome épidermoïde (CE), développé à partir de la muqueuse œsophagienne malpighienne.

D'après les estimations d'incidence de mortalité sur la période 2007-2016, publiées en 2019 par Santé Publique France, l'incidence des adénocarcinomes a augmenté progressivement ces dernières années tandis que celle des CE jusque-là majoritaires, décroît (3). Certaines projections sont en faveur d'une prépondérance d'adénocarcinomes chez les hommes français depuis 2017 (4).

Les autres types histologiques (tumeurs endocrines, lymphomes, tumeurs mésoenchymateuses, mélanomes ou tumeurs secondaires) sont plus rares et représentent moins de 5% des cas.

Les facteurs de risque diffèrent en fonction de l'histologie. La consommation chronique d'alcool et de tabac, ayant un effet synergique, sont les principales causes de CE dans les pays occidentaux (1). Les adénocarcinomes surviennent plutôt chez des patients atteints de reflux gastro-œsophagien, compliqué d'œsophage de Barrett, ou encore chez les personnes sujettes aux excès alimentaires, à l'apport massif de calories d'origine animale et l'insuffisance d'activité physique (5).

1.2 Bilan initial et classification

Le bilan initial a pour objectif d'évaluer l'extension tumorale, l'état général du patient, et les comorbidités associées. Les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) suggèrent de réaliser (6) :

- Une évaluation de l'état général,
- Un examen clinique complet,
- Une évaluation nutritionnelle,
- Une endoscopie œsogastrique avec réalisation de biopsies et détermination de la localisation tumorale par rapport à sa distance jusqu'aux arcades dentaires (**Annexes 1 et 2**),
- Une écho endoscopie avec si possible biopsies des adénopathies suspectes,

- Un scanner Thoraco Abdomino Pelvien (TAP),
- Une Tomographie par Émission de Positons (TEP),

Un examen Oto-Rhino-Laryngologique (ORL) et une fibroscopie trachéo bronchique sont proposés chez les patients présentant un CE, ainsi qu'aux patients atteints d'adénocarcinomes du tiers supérieur ou moyen. L'objectif est de ne pas méconnaître un cancer synchrone et de s'assurer de l'absence d'envahissement trachéal.

Une coelioscopie à la recherche de métastases péritonéales est proposée pour les patients présentant un adénocarcinome de la jonction œsogastrique (6).

A l'issue de ce bilan, le stade de la tumeur peut être défini selon la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis ou Tumeur, Ganglion, Métastase) pour guider la décision thérapeutique (**Annexes 3 et 4**).

1.3 Prise en charge des cancers de l'œsophage localement avancés

Nous nous sommes intéressés aux cancers de l'œsophage thoracique localement avancés (cT3-4 ou N+, stades II et III).

Si la chirurgie reste le pilier de la prise en charge des formes localisées, elle ne suffit pas à elle seule dans les maladies localement avancées opérables, car les résections complètes ne peuvent pas être obtenues dans 30 à 50% des cas.

Même après résection complète, la survie à long terme après chirurgie seule dépasse rarement les 20% (7,8).

De même, la radiothérapie (RT) exclusive ne permet d'obtenir qu'une survie médiane de l'ordre de 6 à 12 mois, une survie à 5 ans inférieure à 10%, avec 68 à 84% de récurrences locales (9–11).

Considérant ces résultats et devant la fréquence élevée des métastases infra cliniques au diagnostic, des traitements combinés ont vu le jour avec pour objectifs :

- Un contrôle de la maladie micro métastatique avec la chimiothérapie,
- Un meilleur contrôle local avec l'ajout de la RT,
- Une potentialisation des thérapeutiques.

En 1992, l'essai de phase III randomisé d'Herskovic et al. (10) a montré un avantage de la radio chimiothérapie (RTCT) concomitante par rapport à la RT seule chez des patients non opérables. Les bénéfices étaient significatifs en termes de contrôle local, de contrôle à distance et de survie.

Cette stratégie a donc été testée en préopératoire chez des patients opérables, avec des résultats peu contributifs pendant de nombreuses années, vraisemblablement par manque de puissance et de standardisation des protocoles de RTCT utilisés.

Ce n'est que plus tard que la stratégie multimodale par RTCT préopératoire est devenue le traitement de choix, à la suite d'études et de méta analyses (12–20) révélant une diminution du risque de décès de 22% par rapport à la chirurgie seule ($p < 0,0001$), un bénéfice absolu en survie à 2 ans de 8,7%, aussi bien pour les CE (Hazard Ratio [HR] = 0,80 [Intervalle de Confiance à 95% {IC 95%} 0,68-0,93], $p = 0,004$) que pour les adénocarcinomes (HR = 0,75 [IC95% 0,59-0,95], $p = 0,02$) (12) ; une augmentation des taux de résection complète avec 92% de résections R0 versus 69% chez des patients ayant reçu une chirurgie seule ($p < 0,001$) (16) ; une diminution des taux de récurrence locorégionales de 34% à 14% par rapport à la chirurgie seule ($p < 0,001$) et une diminution de la survenue de carcinomes péritonéales avec 13,7% de carcinomes lors d'une chirurgie seule versus 4,2% après RTCT préopératoire ($p < 0,001$) (20).

Des essais incluant principalement des CE ont testé l'intérêt de la chirurgie systématique après RTCT (21)(22). La survie à 2 ans des patients en bon état général, bons répondeurs à la RTCT était non inférieure à celle des patients qui

recevaient de la RTCT suivie d'une chirurgie ($p=0,03$), bien que le contrôle local à 2 ans soit meilleur dans le groupe chirurgie. La mortalité à 3 mois était de 9,3% dans le groupe de patients opérés, contre 0,8% dans le bras RTCT exclusive ($p=0,002$) (21).

Une stratégie thérapeutique guidée par la réponse à la RTCT a finalement émergé pour les stades III (T3 N1, T4 N0-N1) (6) :

Pour les CE de stade III, il est possible de réaliser :

- Une RTCT exclusive par FOLFOX et RT sans dépasser 50,4Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) (grade A). S'il existe une persistance tumorale prouvée après la fin de la RTCT ou une récurrence locorégionale après une réponse apparemment complète : une chirurgie de rattrapage dans un centre spécialisé est recommandée (grade B).
- Ou une RTCT néoadjuvante suivie d'une chirurgie dans un centre expert (grade A).

Pour les adénocarcinomes de stade III :

La chirurgie doit être réalisée après un traitement néo adjuvant, qui peut être :

- Soit une RTCT par FOLFOX + 50,4 Gy, ou selon l'association paclitaxel-carboplatine + 41Gy (grade A)
- Soit une chimiothérapie (2 cures de 5FU-cisplatine) (grade A)
- Soit une chirurgie encadrée d'une chimiothérapie péri opératoire pour les adénocarcinomes de la Jonction Oeso Gastrique (JOG) (grade A).

Options :

- Une RTCT exclusive, sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions) (accord d'experts)

- Avec chirurgie de rattrapage dans un centre expert si persistance tumorale prouvée après la fin de la RTCT ou récurrence locorégionale après une réponse apparemment complète (grade B).

L'essai en cours ESOSTRATE (ClinicalTrials.gov NCT02551458) multicentrique, randomisé, de phase II/III, incluant des adénocarcinomes et des CE a pour objectif de préciser cette stratégie, et permettra une comparaison prospective directe de la chirurgie systématique à la surveillance pouvant être associée à une chirurgie de recours, chez des patients avec un cancer de l'œsophage opérable en réponse clinique complète après RTCT.

1.3.1 Protocoles de chimiothérapie utilisés

En association à la RT préopératoire :

- Les recommandations du TNCD (6) proposent 3 principaux schémas de chimiothérapie : le FOLFOX, le Carboplatine-Paclitaxel ou le Cisplatine 5-Fluorouracile (5FU).
- Les recommandations de l' European Society for Medical Oncology (ESMO) (7) suggèrent d'utiliser préférentiellement le Carboplatine-Paclitaxel pour les CE, le FOLFOX, le Carboplatine-Paclitaxel ou le Cisplatine-5FU pour les adénocarcinomes.
- Les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (23) suggèrent d'employer préférentiellement du Carboplatine-Paclitaxel, du FOLFOX ou du XELOX. D'autres protocoles sont toutefois proposés (Cisplatine-5FU, Cisplatine-Capécitabine, Cisplatine-Irinotecan, Paclitaxel-5FU).

Nous décrivons ici les trois principaux schémas intraveineux utilisés en France.

1.3.1.1 Cisplatine-5FU

Le protocole le plus ancien est le Cisplatine 5FU. Quatre cures associées à une RT prescrite à la dose de 50 Grays (Gy) en 25 fractions de 2 Gy réalisées 5 jours par semaine peuvent être réalisées ; deux cures de chimiothérapie étant administrées de façon concomitante de la 1^{ère} et de la 5^{ème} semaine de la RT, suivies de deux cures supplémentaires à la 8^{ème} et à la 11^{ème} semaines (10). Dans une étude prospective randomisée de phase III comparant RTCT par Cisplatine 5-FU à la RT seule, la tolérance était médiocre rendant difficile l'administration d'un protocole complet. On notait des effets secondaires sévères dans 44% des cas, et menaçant le pronostic vital dans 20% des cas (10). Les contraintes liées à l'administration du Cisplatine (pré hydratation, haut risque émétisant...) ont également conduit à envisager des alternatives.

1.3.1.2 FOLFOX

Six cycles de FOLFOX 4 administrés tous les quinze jours, dont 3 cycles concomitant à la RT ont été comparés au schéma Cisplatine-5FU chez des patients inopérables. La RT était prescrite à la dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy réalisées 5 jours par semaine. Six décès toxiques sont survenus dans le groupe Cisplatine-5FU contre un seul dans le groupe FOLFOX ($p=0,066$) (24). Le profil de toxicité était différent avec d'avantage de toxicité neurologique pour le FOLFOX mais moins de toxicité rénale. L'efficacité et la sécurité du FOLFOX 4 concomitant préopératoire ont aussi été évaluées dans un essai à un seul bras de phase II avec 28% de réponse complète histologique, 19,4% de toxicité de grade 4, et 28,3 mois de médiane de survie (25).

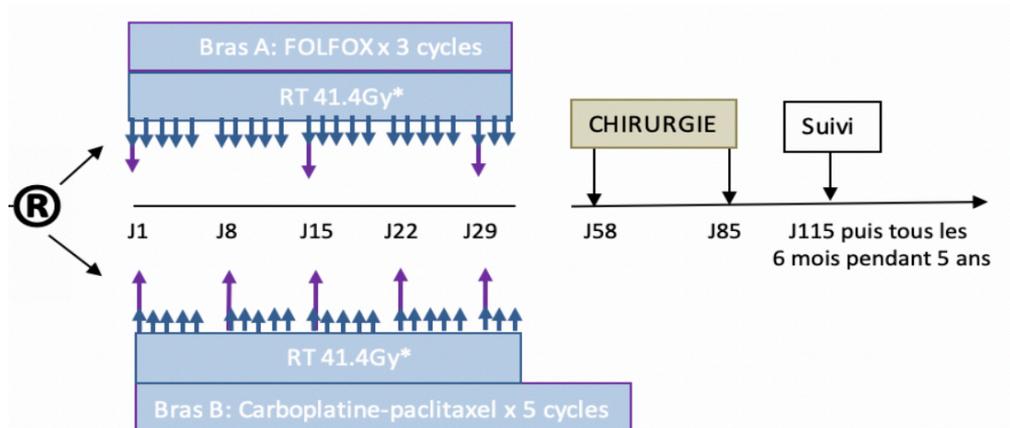
1.3.1.3 Carboplatine-Paclitaxel

L'essai CROSS publié en 2012, a comparé une chirurgie seule à une RT préopératoire. La RT était prescrite à la dose de 41,4 Gy en 23 fractions de 1,8Gy, 5 jours par semaine. La chimiothérapie était hebdomadaire et associait du Paclitaxel au Carboplatine avec une valeur cible de l'aire sous la courbe à 2mg/mL/minute (Area Under the Curve [AUC] 2). La survie médiane dans le groupe chirurgie seule était de 24 mois versus 49,4 mois dans le groupe RTCT néo adjuvante. Cette étude a montré un avantage significatif en survie globale de la RTCT concomitante néo adjuvante par rapport à la chirurgie seule avec une réduction du risque de décès de 34% (HR = 0,657 [IC95% 0,495-0,871 ; p=0,003). Les cinq cures de chimiothérapie ont pu être réalisées pour 91% des patients, et 92% des patients ont reçu la dose totale de radiothérapie. Les complications postopératoires étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Des analyses en sous-groupes ont suggéré une différence de réponse selon le type histologique avec un meilleur taux de réponse histologique pour les CE (49% versus 23%, p = 0,008) (16). Depuis cet essai, le protocole Carboplatine-Paclitaxel est fréquemment employé.

L'essai PROTECT-1402 (ClinicalTrials.gov NCT02359968) (26) actuellement en cours, pourrait permettre d'affiner les stratégies thérapeutiques. Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique française, randomisée en 2 groupes parallèles, qui compare une chimiothérapie préopératoire par Carboplatine-Paclitaxel à une chimiothérapie par FOLFOX 4, dans les cancers de l'œsophage et de la JOG résécables (stades IIB ou III), associée à une RT concomitante prescrite à la dose de 41,4Gy (**Figure 2**). Cette thèse est une étude ancillaire de l'essai PROTECT-1402. L'objectif principal de PROTECT-1402 est d'évaluer le bénéfice à court terme de chaque schéma préopératoire (taux de résection complète et morbidité sévère

postopératoire). Les objectifs secondaires sont la tolérance, le taux de réponse histologique complète, le taux de récurrence et la qualité de vie.

Figure 2 Design de l'étude PROTECT-1402



* RT : Radiothérapie en 23 fractions de 1,8 Gy, 5 fractions par semaine, qui démarrent le 1^{er} jour du 1^{er} cycle de chimiothérapie.

1.3.2 Radiothérapie

1.3.2.1 Dose totale, fractionnement et étalement

En situation néo adjuvante, la dose totale recommandée par les référentiels français et américains (27,28) est :

- 41,4 Gy en 23 fractions de 1,8 Gy en cas d'association à une chimiothérapie par Carboplatine-Paclitaxel.
- 45 à 50,4 Gy en association au Cisplatine-5FU ou au FOLFOX à raison de 1,8 Gy par fraction (ou 46 à 50 Gy en 2 Gy par fraction).

1.3.2.2 Volumes cibles

A partir du scanner de centrage réalisé en position de traitement, l'oncologue radiothérapeute peut délimiter les organes à épargner et les volumes cibles.

Le volume tumoral macroscopique ou GTV (Gross Tumor Volume) doit inclure la tumeur primitive et les ganglions lymphatiques régionaux suspects. L'ensemble du bilan paraclinique pré thérapeutique permet d'aider à la délimitation de ces structures.

Le Clinical Target Volume (CTV) comprend les zones à risque d'envahissement microscopique. Il est défini à partir de marges réalisées autour du GTV tumoral et du (ou des) GTV ganglionnaire(s) (29), il comprend également les aires ganglionnaires avec un risque d'envahissement estimé supérieur à 15-20%. Le cancer de l'œsophage est lymphophile ; son drainage lymphatique se fait à partir de la sous muqueuse et favorise les localisations à distance de la tumeur primitive. Les aires à risque sont définies en fonction de la localisation tumorale et du type histologique (30).

Le Planning Target Volume (PTV) permet de prendre en compte les incertitudes de positionnement et les mouvements internes de la tumeur. Les tumeurs du tiers inférieur de l'œsophage sont plus mobiles avec la respiration.

1.3.3 Chirurgie

La chirurgie des cancers de l'œsophage localement avancés est réalisée en général dans les 8 semaines qui suivent la fin de la RTCT après un bilan de réévaluation par scanner TAP, TEP et oesogastroscoie avec biopsies. Elle consiste en une oesophagectomie avec curage ganglionnaire. L'oesophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire deux champs (médiastinal et abdominal), médiastinectomie postérieure monobloc et anastomose oesogastrique (technique de Lewis Santy) est recommandée pour les tumeurs du tiers moyen et du tiers inférieur de l'œsophage (**Annexe 5**). L'expertise du chirurgien réalisant cette procédure complexe est fondamentale (31). Une méta-analyse a montré un avantage en survie à la réalisation de la chirurgie du cancer de l'œsophage dans des centres

experts à volume élevé (32). L'oesophagectomie hybride mini invasive donne également moins de complications per et post opératoires par rapport à la chirurgie classique par voie ouverte (33,34).

1.4 Morbidité respiratoire du traitement multimodal

L'une des préoccupations majeures dans la prise en charge tri modale des cancers de l'œsophage localement avancés concerne la gestion des complications liées au traitement.

La morbidité respiratoire post opératoire est parmi les plus fréquentes. Son incidence varie de 22 à 46% après RTCT néo adjuvante (35)(16)(36). Il s'agit principalement de pneumopathies, pleurésies, Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA), fistules anastomotiques, chylothorax, responsables d'une dégradation de la qualité de vie des patients (37), d'une augmentation des durées d'hospitalisation, voire de décès (38). Plusieurs facteurs de risque cliniques de morbidités respiratoires postopératoires ont été mis en évidence dans des études rétrospectives. Certains sont modifiables, comme la consommation de tabac, d'autres non modifiables, comme l'âge avancé, une altération des VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) et DLCO (Diffusion Libre du CO [Monoxyde de carbone]) initiaux. Le fait d'avoir un état général altéré était également un facteur de risque (39).

Le traitement préopératoire peut favoriser la survenue des complications post opératoires (40).

Nous nous sommes intéressés aux facteurs de risque liés à la radiothérapie.

1.5 Contraintes de dose aux poumons en radiothérapie

Du fait de la proximité anatomique, la radiothérapie des cancers de l'œsophage peut entraîner des dommages pulmonaires (représentés par des pneumopathies

radiques, une fibrose pulmonaire, des atélectasies, ou encore une diminution des capacités respiratoires).

En radiobiologie, les poumons sont considérés comme des organes présentant une architecture en parallèle dans la mesure où ce sont des unités fonctionnelles indépendantes les unes des autres. La destruction d'une faible partie des alvéoles affecterait peu la fonction respiratoire globale qui serait compensée par les autres unités fonctionnelles.

Toutefois si nous prenons l'exemple des pneumopathies radiques, nous savons qu'elles naissent à l'intérieur d'un volume irradié mais peuvent s'entendre au-delà : minimiser le volume pulmonaire irradié apparait donc essentiel.

Les HDV sont des outils permettant de décrire en deux dimensions la distribution d'une dose (en abscisses) dans un volume (en ordonnée) pour un plan de traitement donné. Il en existe deux types : les HDV cumulatifs et différentiels. Les HDV cumulatifs, fréquemment utilisés, permettent de représenter les éléments d'un volume qui reçoivent une dose égale ou supérieure à une valeur définie.

Des paramètres dosimétriques issus de l'analyse de ces HDV et prédictifs de toxicité peuvent permettre d'adapter la dose délivrée et d'optimiser la balistique.

La plupart des contraintes de dose aux poumons actuellement employées sont anciennes, et issues d'extrapolations de la prise en charge des cancers pulmonaires. Elles reposent principalement sur le risque de survenue de pneumopathie radique, et proviennent de séries utilisant des techniques d'irradiation exclusives et obsolètes avec des calculs de dose basés sur des algorithmes eux aussi dépassés.

La pathogénèse, l'anatomie et les modalités de traitement sont pourtant bien différentes entre les cancers pulmonaires et les cancers de l'œsophage ; les doses

de radiothérapie sont notamment plus élevées pour les cancers pulmonaires, ce qui suggère l'emploi de contraintes dosimétriques propres à chaque localisation.

A ce jour, il n'y a à notre connaissance, pas de recommandations de contraintes pulmonaires spécifiques à la prise en charge néo adjuvante des cancers de l'œsophage.

L'article du QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) propose de limiter le V20 (volume pulmonaire recevant 20 Gy ou plus) à 30% et la dose moyenne reçue par les poumons (DMP) inférieure ou égale à 20Gy (pour un fractionnement classique). Ceci, afin d'obtenir un risque de pneumopathie radique inférieur ou égal à 20% chez les patients traités par RT exclusive pour un cancer du poumon non à petites cellules (41).

Les experts de l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) préconisent l'application du principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable), aussi bas que raisonnable.

Les contraintes dosimétriques pulmonaires du RECORAD concernant l'irradiation de cancers intra thoraciques en fractionnement classique sont les suivantes : $V20 \leq 35-37\%$ et $DMP \leq 20Gy$ (42).

Les recommandations du NCCN pour les cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique version 1.2020 (23) rappellent qu'il convient d'être prudent vis-à-vis des volumes recevant des faibles doses, autant qu'avec les volumes recevant des doses élevées. Les données issues des HDV doivent être considérées avec attention comme facteurs prédictifs de complications pulmonaires. Bien qu'un consensus sur les contraintes de doses optimales n'ait pas encore émergé pour la prise en charge néo adjuvante, des valeurs indicatives sont toutefois proposées (**Tableau 1**).

Tableau 1 Contraintes de dose aux poumons indicatives selon le NCCN v1.2020

Paramètre	V40	V30	V20	V10	V5	Dose moyenne
Contrainte	≤10%	≤15%	≤20%	≤40%	≤50%	<20Gy

Vx : Volume recevant xGy ou plus ; Gy : Gray.

1.6 Paramètres dosimétriques et morbidité respiratoire post opératoire :

Revue de la littérature

Nous avons réalisé une revue de la littérature des données publiées concernant l'impact des paramètres dosimétriques sur la morbidité respiratoire post opératoire dans le cadre d'un traitement multimodal néo adjuvant pour les cancers de l'œsophage.

Nous avons répertorié et sélectionné les études publiées entre 1987 et 2019. Ce travail a été soumis au Bulletin du Cancer le 4 avril 2020 (référence BULCAN-D-20-00155), il est en cours de révision (43).

A l'issue de la sélection, quatorze articles publiés entre 2003 et 2019 ont été identifiés sur la base de données électroniques MEDLINE (Pubmed), et des connaissances des auteurs, selon la méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (44). Seuls les résultats significatifs en analyse multivariée ont été sélectionnés et présentés dans le **tableau 2**.

Les effectifs variaient de 23 à 444 patients. Les stades tumoraux allaient de I à IV. Deux études sur les quatorze étaient prospectives (45,46), une seule était multicentrique (47).

Les doses de radiothérapie allaient de 36 à 66 Gy avec des schémas normo fractionnés uniquement. Les techniques d'irradiation étaient variables, avec de la Radiothérapie Conformationnelle en 3 Dimensions (RC3D), de la Radiothérapie

Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI), ou de la protonthérapie. Ces techniques étaient parfois associées. La définition des volumes cibles n'était pas homogène. Le CTV correspondait au GTV avec une marge allant de 2 à 5 cm en cranio caudal et des marges latérales de 0,5 à 2 cm. Les algorithmes de calcul pour la prise en compte de l'hétérogénéité pulmonaire n'étaient décrits que dans deux études (48,49).

Les protocoles de chimiothérapie les plus souvent utilisés étaient à base de 5FU, taxanes ou de sels de platine avec parfois un traitement d'induction. La chirurgie était réalisée selon différentes techniques (Ivor Lewis, Lewis Santy, oesophagectomie transhiatale...).

Le type de morbidité respiratoire étudiée était variable (SDRA, pneumonie, insuffisance respiratoire, pneumopathie radique, épanchement pleural), ainsi que le délai durant lequel elle était recueillie (jusqu'à deux mois post opératoire).

Les échelles d'évaluation de la toxicité respiratoire étaient différentes selon les études avec la CDCPAECC (Center of Disease Control and Prevention and the American and European Consensus Conference) (50) dans six études, la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) dans cinq études. L'UPS (Uniform Pneumonia Score) a été employée dans une étude (46), la classification de Clavien-Dindo également (51), l'échelle de toxicité du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) a été utilisée en association à la CTCAE dans l'étude de Tonison et al (52).

Le taux de complications respiratoires s'étendait de 5,5% dans l'étude de Tonison et al. (52) chez des patients traités en RCMI jusqu'à 91% dans l'étude de Kumar et al. (45) qui évaluait les pneumopathies de grades 2 à 4 chez des patients traités en RC3D.

Cinq études dont l'essai multicentrique de Kup et al. (47) n'ont pas mis en évidence de facteur dosimétrique significativement corrélé aux complications pulmonaires post opératoires en analyse multivariée.

Le V20 était associé au risque de complications pulmonaires postopératoires dans trois études : V20 $\geq 10\%$ ($p = 0,008$) corrélé à la survenue de pneumopathies dans l'étude de Leibl et al. (23 patients traités en RCMI), V20 $\geq 15\%$ ($p = 0,03$) corrélé à la survenue de pneumopathies radiques et pneumopathies aiguës dans l'étude de Kumar et al. (45 patients traités en RC 3D ou RCMI), et V20 $\geq 25\%$ ($p = 0,028$) corrélé à la survenue de pneumopathies radiques dans l'étude de Shaikh et al. (139 patients traités en RC3D ou RCMI avec une dose médiane de 50,4Gy en 1,8Gy par fraction) (45,53,54).

Le V10 était associé au risque de complications pulmonaires postopératoires dans deux études (53,55). Dans l'étude de Lee et al. avec 61 patients traités en RC3D, lorsque le V10 était au-delà de 40% on constatait 35% de complications pulmonaires post opératoires versus 8% ($p=0,014$). Dans l'étude de Leibl et al., le V10 $\geq 20\%$ avait un impact sur la survenue de pneumopathies ($p = 0,023$).

Le V15 (volume pulmonaire recevant 15 Gy ou plus) était associé au risque de complications pneumologiques postopératoires dans deux études.

Dans l'étude de Lee et al., lorsque le V15 était au-delà de 30%, le taux de complications pulmonaires post opératoires était de 33% versus 10% ($p=0,036$).

Dans l'étude de Leibl et al, le V15 $\geq 13\%$ était associé de façon significative aux complications pulmonaires postopératoires ($p = 0,008$) (53,55).

La DMP était associée au risque de complications pulmonaires postopératoires dans l'étude de Cho et al. (308 patients traités en RC3D, RCMI ou VMAT, dose moyenne prescrite de 44Gy) avec une médiane à 9,6Gy (1,23-30,5 ; $p=0,012$) et dans l'étude

de Wang et al. (444 patients traités en RC3D, RCMI ou protonthérapie, dose moyenne prescrite de 50,4Gy) une médiane de DMP en RC3D à 10,7Gy (2,8-19,7) et à 10Gy (3,4-16,5) en RCMI (p=0,044).

Le VS5 (Volume pulmonaire épargné par les doses supérieures à 5Gy ou volume absolu de poumon recevant des doses inférieures à 5Gy) était retrouvé inversement corrélé aux complications pulmonaires dans 2 études réalisées sur la même population (110 patients traités en RC3D) (56,57). Par construction, ce paramètre est le complémentaire à 1 du V5. Dans l'étude de Shaikh et al., le V5 (volume pulmonaire recevant 5 Gy ou plus) était significativement associé à la survenue de pneumopathies radiques symptomatiques.

Dans l'étude de Kumar et al., lorsque le V30 (volume pulmonaire recevant 30 Gy ou plus) dépassait les 20% chez les patients traités en RC3D, il y avait un impact significatif sur la survenue de pneumopathie aigue (p=0,007).

A l'issue de cette revue, il semble intéressant d'étudier l'effet des volumes traités à faible dose dans le cadre de la survenue de complications pulmonaires post opératoires. Le V20 est le paramètre le plus souvent revenu significatif. D'après notre expérience et ces résultats, un $V20 \leq 20\%$ et une dose moyenne pulmonaire maintenue sous le seuil de 10-12Gy semblent être des pistes intéressantes pour limiter les complications pulmonaires post opératoires.

Tableau 2 Séries reprenant les paramètres dosimétriques significativement corrélés aux complications pulmonaires après radio chimiothérapie néo adjuvante dans les cancers de l'œsophage localement avancés.

Référence	Effectif (n=)	Type d'étude	Type d'irradiation	Dose (Gy)	Type de chimiothérapie	Incidence des complications pulmonaires post op (%) et délai	Facteur significatif retrouvé en analyse multivariée	Type de Complications	Échelle de toxicité
Lee et al., 2003 (55)	61	Rétrospective mono centrique	RC3D pré-OP	45Gy 1,8Gy/fr ou 50,4Gy 1,8Gy/fr	5FU +/- taxanes	18%	V10≥40% 35% vs 8% p=0,014 V15≥30% 33% vs 10% p=0,036	SDRA Pneumopathie	CDCPAECC
Wang et al., 2006 (56)	110	Rétrospective mono centrique	RC3D pré-OP	41,4Gy 1,8Gy/fr à 50,4Gy 2Gy/fr	5FU +/- taxanes	16,4% Dans les 30j postop	VS5 27 % si V5S < 1,8L ; 7% si V5S > 2L p=0,005	SDRA Pneumopathie	CDCPAECC
Tucker et al., 2006 (57)	110	Rétrospective mono centrique	RC3D pré-OP	41,4Gy 1,8Gy/fr à 50,4Gy 2Gy/fr	5FU +/- taxanes	16,4% Dans les 30j postop	VS5 <2300cm3 10% de complications ; <1000cm3 30% de complications	SDRA Pneumopathie	CDCPAECC
Hsu et al., 2009 (58)	52	Rétrospective mono centrique	RCMI pré-OP	36-45 Gy 1,8-2Gy/fr	Cisplatine +/-5FU ou taxanes	34,6% Dans les 30j postop	0	Pneumopathie Insuffisance respiratoire	CDCPAECC
Dähn et al., 2010 (48)	54	Rétrospective mono centrique	RC3D pré-OP	40-45Gy 2Gy/fr	Cisplatine VP16 Ou Cispatine 5FU	42% Dans les 31j postop	0	Pneumopathie SDRA Défaillance pulmonaire aigue	CDCPAECC
Hurmuzlu et al., 2010 (49)	65	Rétrospective mono centrique	RC3D pré-OP	50-66Gy 2Gy/fr	Cisplatine 5FU	61,5% Dans les 30j postop	0	Pneumopathie Défaillance pulmonaire	CDCPAECC

<i>Leibl et al., 2011 (53)</i>	23	Rétrospective mono centrique	RCMI pré-OP	50,4Gy 1,8Gy/fr	Cisplatine 5FU Ou Paclitaxel 5FU	35%	V10≥20% p = 0,019 V15≥13% p = 0,008 V20≥10% p = 0,008	Pneumopathie	CTCAE
<i>Kumar et al., 2012 (45)</i>	45	Prospective mono centrique	RC3D, RCMI def, pré-OP, post-OP	50 ou 50,4Gy 1,8-2Gy/fr	Cisplatine ou Cisplatine 5FU	45% en RCMI 91% en RC3D	V20 ≥15% p = 0,03 V30 ≥20% p = 0,007	Pneumopathie radique Pneumopathie aigue	CTCAE
<i>Wang et al., 2013 (36)</i>	444	Rétrospective mono centrique	RC3D, RCMI, protons pré-OP	50,4Gy 1,8Gy/fr	5FU + taxanes ou sels de platine	25,2% Pendant le séjour postop	DMP médiane : p=0,044 En RC3D : 10,7Gy (2,8-19,7) En RCMI : 10Gy (3,4-16,5)	Pneumopathie, SDRA, épanchement pleural, insuffisance respiratoire	NR
<i>Kup et al., 2015 (47)</i>	135	Rétrospective multi centrique	RC3D, RCMI, VMAT pré-OP	36- 50,4Gy 1,8-2Gy/fr	5FU + taxanes ou sels de platine Ou monothérapie	24% Dans les 60j postop	0	SDRA Pneumopathie	CTCAE
<i>Shaikh et al., 2016 (54)</i>	139	Rétrospective mono centrique	RC3D, RCMI pré-OP	45-60Gy 1,8Gy/fr	Carboplatine paclitaxel ou Cisplatine 5FU	23% grade ≥2	V5>65% p=0,022 V20>25% p=0,028	Pneumopathie radique	CTCAE
<i>Borggreve et al., 2018 (46)</i>	135	Prospective mono centrique	RC3D, RCMI, VMAT pré-OP	41,4Gy 1,8Gy/fr	Carboplatine paclitaxel	30,4% NR	NR	Pneumopathie post opératoire	UPS

Cho et al., 2019 (51)	308	Rétrospective mono centrique	RC3D, RCMI, VMAT pré-OP	43-45Gy 1,8- 2,15Gy/fr	Cisplatine 5FU	22,1% Dans les 30j postop ou séjour postop	DMP médiane : 9,6Gy (1,23-30,5) p = 0,012	Pneumopathie, SDRA, épanchement pleural, insuffisance respiratoire	Clavien-Dindo
Tonison et al., 2019 (52)	73	Rétrospective mono centrique	RCMI def, pré-OP	41,4- 50Gy	5FU + taxanes ou sels de platine	5,5%	0	Pneumopathie radique	CTCAE RTOG

Fr : fraction ; CDCPAECC : Centers for Disease Control and Prevention and the American and European Consensus Conference ; CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events ; UPS : Uniform Pneumonia Score ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group ; NR : non renseigné ; Vx Gy : volume recevant xGy ou plus ; VS5 : Volume pulmonaire épargné par des doses ≥5Gy ; RC3D : Radiothérapie Conformationnelle 3D ; CPT : Capacité Pulmonaire Totale ; RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité ; VMAT : Volumetric Modulated Arc Therapy ; FEV1 : Forced Expiratory Volume 1 ; DMP : Dose Moyenne Pulmonaire ; SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu ; DLCO : Diffusion Libre du CO ; def : radio chimiothérapie exclusive ; pré-OP : radio chimiothérapie pré opératoire ; post-OP : radio chimiothérapie post opératoire ; 0 : aucun facteur significatif retrouvé ; 5FU : 5-fluorouracile ; VP16 : Étoposide

Tableau 3 Comparaison entre les contraintes pulmonaires de grandes sociétés savantes avec les facteurs dosimétriques significatifs identifiés dans notre revue de la littérature.

	NCCN (23)	QUANTEC(41)	RECORAD(42)	DWORCZAK ET AL.(43)
V40	≤10 %			
V30	≤15 %			≤20 % (45)
V20	≤20 %	≤30%	≤35-37 %	≤10 % (53) ≤15 % (45) <25 % (54)
V10	≤40 %			≤40 % (55) ≤20 % (53)
V15				≤30 % (55) ≤13 % (53)
V5	≤50 %			<65 % (54)
VS5				>2L (56) >2.3L (57)
DMP	<20 Gy	≤20Gy	≤20 Gy	10Gy (36) 9.6Gy (51)

NCCN : National Comprehensive Cancer Network ; DMP : Dose Moyenne Pulmonaire ; QUANTEC : Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic ; Vx Gy : volume recevant xGy ou plus ; VS5 : Volume pulmonaire épargné par des doses ≥5Gy.

1.7 Objectif de l'étude

Dans cette analyse prospective, multicentrique, française, réalisée à partir de la population de l'essai PROTECT-1402 (étude ancillaire), nous avons cherché à identifier les facteurs cliniques et thérapeutiques associés au risque de survenue de morbidités respiratoires per et postopératoires, en particulier les paramètres dosimétriques via l'analyse des HDV, chez les patients traités pour un cancer de l'œsophage localement avancé par RTCT concomitante à base de FOLFOX ou Carboplatine-Paclitaxel puis chirurgie.

2 MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 Population

Cette étude ancillaire était initialement prévue sur l'effectif de patients inclus dans l'essai thérapeutique PROTECT-1402 (26) jusque septembre 2019 et traités à Lille (au Centre Oscar Lambret et au CHRU, respectivement centres 1 et 2).

Une extension de participation aux autres centres participants à l'étude PROTECT-1402 a été proposée. Il s'agissait de l'hôpital de La Timone à Marseille (centre 3), l'hôpital nord de Marseille (centre 4), de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) avec le site Paul Papin à Angers (centre 5) et le Centre René Gauducheau à Saint Herblain (centre 6), du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux (centre 7), de l'hôpital de Lyon Sud (centre 8), du Centre Eugène Marquis à Rennes (centre 9), et de l'Institut du Cancer de Montpellier (ICM, centre 10).

Il est à noter que l'essai PROTECT-1402 est actuellement toujours ouvert aux inclusions.

2.1.1 Critères d'inclusion dans l'essai PROTECT-1402

Les critères ci-dessous étaient nécessaires à l'inclusion dans l'essai PROTECT-1402 :

- Patient atteint d'un cancer résécable de l'œsophage localisé sous la carène (au-delà de 25 cm des arcades dentaires) ou de la JOG, Siewert I ou II
- Adénocarcinome invasif ou CE prouvé histologiquement
- Stade IIA (T3 N0 M0), stade IIB (T1 N1 M0 ou T2 N1 M0), ou stade III (T3 N1 M0 ou T4 N0 N1 M0) (**Annexes 3 et 4**)
- Performans Status (PS) 0, 1 ou 2 (**Annexe 6**)

- Patient éligible à une RTCT préopératoire comportant du FOLFOX ou du Carboplatine-Paclitaxel
- Âge \geq 18ans
- Neuropathie périphérique de grade \leq 1 selon l'échelle NCI-CTCAE version 4.0 (59)
- Fonctions hématologiques, rénales et hépatiques normales (détails en **annexe 7**).
- Test de grossesse négatif (beta-HCG) effectué dans la semaine qui précède le début du traitement pour les femmes en âge de procréer
- Patient bénéficiant d'un régime de sécurité sociale

2.1.2 Critères de non inclusion dans l'essai PROTECT-1402

Un seul des critères suivants était suffisant à la non inclusion :

- Cancer de stade I (T1 N0 M0), stade IIA (T2 N0 M0) ou stade IV (tous T, tous N, M1)
- Contre-indications habituelles à la chirurgie liées à l'état du patient (détails en **annexe 7**).
- Contre-indications à la chirurgie liées au statut tumoral :
 - Autre type histologique de cancer de l'œsophage que les CE ou adénocarcinomes
 - Tumeur située à la jonction pharyngo-œsophagienne, à l'œsophage cervical ou de type Siewert III pour les tumeurs de JOG
 - Métastases à distance y compris les métastases ganglionnaires supra-claviculaires et cœliaques
 - Paralysie récurrentielle
 - Tumeur envahissant les structures médiastinales par contiguïté

- Hauteur et largeur de la tumeur dépassant respectivement 8 cm et 5 cm
- Contre-indication à une RTCT par FOLFOX ou Carboplatine-Paclitaxel (détails en **annexe 7**).

2.1.3 Critères supplémentaires d'inclusion dans cette étude ancillaire

Tous les patients inclus dans l'essai PROTECT-1402 répondant aux conditions ci-dessous ont été inclus dans l'étude ancillaire :

- Patient inclus dans l'étude PROTECT-1402 jusque septembre 2019
- Patient opéré après RTCT
- HDV disponible.

2.2 Aspects réglementaires

L'étude ancillaire chez les patients inclus à Lille était prévue au départ dans le protocole de l'essai PROTECT-1402. Ce dernier a été approuvé par le comité d'éthique local, le Comité de Protection des Personnes, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et par la Ligue Contre le Cancer.

Les patients inclus dans l'étude ancillaire ont signé un consentement écrit éclairé de participation à l'étude PROTECT-1402. Ils étaient tous issus de centres investigateurs ayant signé une convention de participation à l'essai ancillaire.

2.3 Traitements réalisés

2.3.1 Chimiothérapie

- Les patients qui étaient dans le bras FOLFOX 4 ont reçu à chaque J1 :
 - Fluorouracile 400 mg/m², en bolus IV sur 10 minutes, suivi d'une perfusion IV continue de fluorouracile 1600mg/m² sur 2 jours
 - Oxaliplatine 85 mg/m², en IV sur 2h

- Acide folinique 200 mg/m² (ou levofolinate de calcium 100mg/m²), en IV sur 2h

Trois cycles ont été réalisés, à raison d'un cycle tous les 14 jours.

- Les patients qui étaient dans le bras Carboplatine-Paclitaxel ont reçu à chaque J1 :
 - Carboplatine AUC 2, en IV
 - Paclitaxel 50 mg/m², en IV

Cinq cycles étaient réalisés aux jours 1, 8, 15, 22 et 29.

2.3.2 Radiothérapie

Les modalités de réalisation de la radiothérapie étaient identiques dans les 2 bras de traitement.

2.3.2.1 Dose et fractionnement

Une dose totale de 41,4 Gy était administrée en 23 fractions de 1,8 Gy, à raison de 5 fractions par semaine, à partir du J1 du 1er cycle de chimiothérapie.

2.3.2.2 Scanner de centrage

Le faisceau d'acquisition du scanner de planification incluait le cartilage cricoïde, jusqu'à la 1^{ère} vertèbre lombaire.

L'épaisseur maximale des coupes scannographiques était de 5 mm, avec un patient positionné en décubitus dorsal.

2.3.2.3 Définition des volumes cibles et des organes à risque

Le GTV correspondait à la tumeur primitive et aux adénopathies satellites régionales macroscopiques. Le GTV était déterminé en utilisant toutes les informations disponibles (examen physique, endoscopie, écho endoscopie, scanner TAP...). La méthode de délimitation du CTV était laissée à l'appréciation du radiothérapeute.

Le PTV était obtenu en ajoutant une marge proximale et distale de 4 cm ; en cas d'extension tumorale dans l'estomac, la marge distale était réduite à 3 cm. Une marge radiale de 1,5 cm autour du GTV était réalisée pour inclure la zone à risque d'extension infra clinique et pour compenser les mouvements de la tumeur ou les variations de positionnement.

Le cœur était délimité de l'infundibulum du ventricule droit jusqu'à l'apex, en excluant autant que possible les gros vaisseaux. Les deux poumons étaient délimités séparément. Le canal rachidien était contourné et représentait la moelle épinière. Tout autre organe à risque proche du volume cible jugé pertinent par l'oncologue radiothérapeute était délimité.

Au Centre Oscar Lambret, les logiciels de délimitation utilisés étaient Oncentra Masterplan (Elekta®) puis Raystation (Raysearch®) pour les cas les plus récents.

2.3.2.4 Technique d'irradiation

La radiothérapie était délivrée par des champs de traitement multiples. Initialement, tous les patients ont été traités par RC3D puis en RC3D ou en RCMI suite à un amendement au protocole de l'essai PROTECT-1402 en mars 2019.

Des collimateurs multi lames étaient utilisés pour adapter le champ. Tous les patients ont bénéficié d'une planification en 3D.

Les solutions techniques les plus appropriées étaient choisies dans la mesure où elles étaient conformes aux normes ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurements) 50/62 et 83 pour les marges de sécurité et exigences d'homogénéité.

2.3.2.5 Tolérance des tissus sains

Les HDV des poumons ont été réalisés pour tous les patients et aidaient à sélectionner le plan de traitement le plus approprié.

Aucune contrainte de dose aux poumons n'était imposée dans le protocole de l'étude PROTECT-1402. Concernant les autres organes à risque, il était recommandé de respecter une dose maximale de 50 Gy à la moelle épinière ; les autres contraintes étaient laissées à l'appréciation de l'oncologue radiothérapeute.

2.3.2.6 Équipements

La radiothérapie était administrée avec un équipement de méga voltage d'une énergie photonique égale ou supérieure à 6MV. Un collimateur multi lames a été utilisé pour être le plus conformationnel au PTV.

2.3.2.7 Spécification de la dose

La dose de prescription était spécifiée au point de référence ICRU 59/62, qui était l'isocentre pour la plupart des patients. La dose quotidienne prescrite était de 1,8 Gy au point de référence de l'CRU et l'isodose 95 % devait englober tout le PTV. Le maximum du PTV ne devait pas dépasser la dose de prescription de plus de 7% conformément aux directives ICRU 59/62. Une correction d'inhomogénéité de la densité tissulaire était utilisée.

2.3.2.8 Vérification du traitement

Des images portales étaient réalisées au poste de traitement sans qu'un rythme précis n'ait été imposé par le protocole.

2.3.2.9 Interruption de traitement

Les toxicités suivantes nécessitaient une interruption de traitement jusqu'à récupération d'un grade NCI CTCAE inférieur ou égal à 2 :

- Nausées et vomissements de grade ≥ 3 malgré un traitement adéquat
- Dermite de grade ≥ 3
- Diarrhées de grade ≥ 3
- Anorexie ou perte de poids de grade ≥ 3 pendant le traitement

- Mucite/œsophagite de grade ≥ 3
- Dysphagie de grade ≥ 3 chez des patients auparavant asymptomatiques.

En cas d'infection thoracique ou médiastinale avec fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, la radiothérapie devait être interrompue jusqu'à guérison (apyrexie prolongée).

En cas d'aplasie sévère, la radiothérapie devait être interrompue jusqu'à récupération d'au moins 1500 polynucléaires neutrophiles/ mm^3 , et d'au moins 50 000 plaquettes/ mm^3 .

Si la radiothérapie était interrompue plus de 2 semaines, le patient devait sortir de l'étude mais continuait à être suivi pendant au moins 30 jours ou jusqu'à résolution de tous les effets indésirables.

2.3.3 Chirurgie

La résection œsophagienne avait lieu 4 à 8 semaines après la fin du traitement néoadjuvant par voie transthoracique et curage ganglionnaire 2-champs selon les recommandations nationales en la matière (60). Pour les tumeurs du tiers moyen et du tiers inférieur de l'œsophage, l'oesophagectomie subtotale transthoracique (technique de Lewis-Santý) était recommandée. Pour les lésions classées Siewert I et II, une oesogastrectomie supérieure en bloc par une approche transthoracique était recommandée (61).

Chaque patient recevait une immuno nutrition 5 à 7 jours avant le geste opératoire. Il était demandé aux patients un sevrage alcoolique et tabagique complet 1 mois avant le geste chirurgical.

2.3.4 Suivi

Un examen clinique était effectué 1 mois après la chirurgie, puis tous les 6 mois pendant 3 ans avec évaluation de la qualité de vie et la réalisation d'un scanner thoraco-abdominal, voire d'autres examens si cela était cliniquement indiqué.

Les patients pour lesquels il y a eu une interruption de traitement ont été suivis jusqu'à résolution des événements indésirables, progression, décès ou retrait du consentement.

2.4 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal était la survenue de morbidités respiratoires per et postopératoires, de tous grades, quel que soit le moment de survenue. Nous avons considéré le délai de survenue d'une morbidité à partir de la date de la chirurgie.

2.4.1 Définition des événements respiratoires

Nous avons distingué :

- La morbidité respiratoire peropératoire (Plaie trachéo bronchique)
- La morbidité respiratoire survenant dans les 30 jours suivant la chirurgie

(Pneumopathie, épanchement pleural, SDRA, encombrement bronchique, dyspnée, insuffisance respiratoire, abcès thoracique, atélectasie, chylothorax, pneumothorax).

- La morbidité respiratoire survenant à partir du 31^{ème} jour postopératoire (Pneumopathie, épanchement pleural, SDRA, dyspnée, insuffisance respiratoire, toux).

Les morbidités péri opératoires désignaient les événements survenant dans les 30 jours suivant la chirurgie (peropératoires et/ou postopératoires dans les 30 jours).

Ci-dessous figurent les définitions des principales morbidités respiratoires telles que décrites dans le protocole de l'essai PROTECT-1402.

- L'encombrement bronchique sévère était défini comme des expectorations bronchiques avec atélectasie nécessitant une bronchoscopie, et l'absence de fièvre ou d'hyperleucocytose associée.
- La pneumopathie était définie comme une infiltration radiologique alvéolo-interstitielle avec présence d'au moins deux des critères suivants :
 - o Expectorations purulentes,
 - o Température > 38,5 ° C ou < 35 ° C,
 - o Leucocytes > 10000 / mm³ ou < 1500 / mm³.
- L'insuffisance respiratoire était définie comme l'incapacité du patient à maintenir une PaO₂ > 60mmHg, nécessitant une intubation orotrachéale et une ventilation assistée.
- La présence d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) défini comme une hypoxie grave (PaO₂ / FiO₂ <200), avec un infiltrat alvéolaire bilatéral diffus et une pression artérielle pulmonaire d'occlusion inférieure à 18 mmHg.
- Les troubles ventilatoires aigus, définis comme PaO₂ / FiO₂ entre 200 et 300, étaient considérés comme un SDRA.

2.4.2 Définition des évènements indésirables

Les évènements indésirables graves (EIG) étaient définis comme des évènements indésirables entraînant la mort, ou mettant en jeu le pronostic vital, ou entraînant une invalidité/une incapacité importante et durable, provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou tout autre évènement médicalement significatif, considéré comme grave par l'investigateur et qui ne correspondrait pas aux critères ci-dessus.

2.4.3 Échelles de cotation de la toxicité pulmonaire

La sévérité des évènements survenant dans les 30 jours post opératoires était évaluée en utilisant la classification de Clavien-Dindo pour l'évènement principal (**Annexe 8**) (62). En raison de la structure de la base de données, nous n'avions pas les grades des toxicités respiratoires précoces si elles n'étaient pas considérées comme l'évènement principal.

L'échelle du NCI-CTCAE version 4.0 (59) était employée pour les évènements survenant à partir du 31^{ème} jour.

La sévérité et l'étiologie des morbidités étaient définies par les investigateurs dans les Case Report Forms (CRF) de l'étude PROTECT-1402 (évènement attribué à la RT, la chimiothérapie, la RTCT, la chirurgie, ou autre).

2.5 Critères d'évaluation secondaires

L'analyse de l'association entre paramètres dosimétriques et morbidités respiratoires a également été réalisée en considérant les critères de jugement suivants :

- Morbidité respiratoire précoce : peropératoire et postopératoire dans les 30 jours
- Morbidité respiratoire tardive : survenant à partir du 31^{ème} jour post opératoire
- Morbidité pulmonaire (pneumopathie, quel que soit le moment de la survenue).

La pneumopathie était définie comme une infiltration radiologique alvéolo-interstitielle avec présence d'au moins deux des critères suivants :

- Expectations purulentes,
- Température > 38,5 ° C ou < 35 ° C,
- Leucocytes > 10000 / mm³ ou < 1500 / mm³.

2.6 Données de radiothérapie et paramètres dosimétriques

Les paramètres dosimétriques étudiés ont concerné les poumons.

Le volume « poumons » a été calculé à partir de la moyenne des valeurs absolues des volumes « poumon d » et « poumon g », pondérée selon la proportion de volume (en cc) du poumon droit et gauche par rapport au volume total.

Nous avons ainsi pu calculer le volume « poumons-PTV » (en cc).

La dose reçue par le volume pulmonaire de 0 à 100% (en Gy), par paliers de 1 a permis de construire l'HDV. De cet HDV ont été dérivés les paramètres d'intérêt dosimétriques suivants :

- La DMP (en Gy)
- L'AUC (en Gy)
- Le volume pulmonaire recevant
 - o 5 Gy ou plus (V5 en %)
 - o 10 Gy ou plus (V10 en %)
 - o 15 Gy ou plus (V15 en %)
 - o 20 Gy ou plus (V20 en %)
 - o 30 Gy ou plus (V30 en %) et
 - o 40 Gy ou plus (V40 en %).

Nous n'avons pas considéré le VS5 car il est mathématiquement égal à 1-V5. Il n'apporte donc aucune information complémentaire.

2.7 Autres facteurs étudiés

Par ailleurs, nous avons étudié l'association entre la morbidité respiratoire et les facteurs suivants :

- Le protocole de chimiothérapie (Carboplatine-Paclitaxel ou FOLFOX),
- La technique de RT (RC3D ou RCMI),
- Le délai entre la RTCT et la chirurgie,
- Le type histologique (adénocarcinome ou CE),

- L'IMC et le PS initiaux (**Annexe 6**),
- La consommation de tabac (ancienne ou en cours),
- Le VEMS initial
- Et la localisation anatomique (1/3 moyen-1/3 inférieur ou JOG).

2.8 Recueil de données

2.8.1 Recueil de données dosimétriques

Pour les patients inclus au centre Oscar Lambret et au CHRU de Lille :

Un désarchivage était parfois nécessaire.

Pour chaque patient :

- Les données du scanner dosimétrique, les structures (volumes cibles et organes à risque) et la matrice de dose issue du plan de traitement étaient exportées vers les logiciels ONCENTRA[®], et ARTIVIEW[™] (AQUIBASE[®]).
- Les intitulés des volumes et organes à risque ont été harmonisés (« poumon d », « poumon g », « poumons », « CTV », « PTV », « GTV »),
- Lorsque cela était nécessaire, les volumes manquants étaient créés,
- Les HDV étaient générés et transcrits dans un fichier Excel[™] par patient et anonymisés afin de les rendre exploitables pour l'analyse statistique.
- Chaque fichier Excel[™] était protégé par mot de passe.

Pour tous les autres patients :

Nous avons sollicité le Centre Oscar Lambret, sponsor de l'étude PROTECT-1402, les coordinateurs ainsi que le comité éditorial afin d'évaluer les possibilités d'extension de l'analyse aux centres extérieurs au COL et au CHRU de Lille.

Nous avons obtenu leur accord, ainsi qu'un financement dédié à l'export de données des centres extérieurs. Une lettre a été envoyée à chaque co-investigateur de l'étude PROTECT-1402 afin de leur proposer de participer notre étude ancillaire.

La récupération des données des centres extérieurs ayant accepté de participer et qui ont signé la convention dédiée s'est faite via l'envoi sécurisé d'un fichier anonymisé par patient, au format classeur ou texte.

Nous avons traité chaque dossier et remis en forme les données dans un fichier Excel™ par patient ; les intitulés des volumes et organes à risque ont été harmonisés (« poumon d », « poumon g », « poumons », « CTV », « PTV », « GTV »).

Concernant les contraintes de dose pulmonaires utilisées par les centres, nous avons contacté les équipes de chaque centre participant pour les recueillir.

2.8.2 Recueil de données cliniques

Les paramètres suivants ont été recueillis de façon anonyme dans les CRF de l'essai PROTECT-1402 :

- Le protocole de chimiothérapie (Carboplatine-Paclitaxel ou FOLFOX 4),
- Le type de technique de radiothérapie (RC3D ou RCMI),
- Le délai entre la fin de la RTCT et la chirurgie
- Le type histologique (adénocarcinome ou CE),
- L'IMC et le PS initiaux,
- La consommation de tabac (ancienne ou en cours),
- Le VEMS initial
- La localisation anatomique (1/3 moyen - 1/3 inférieur ou JOG).

2.9 Analyses statistiques

2.9.1 Taille de l'échantillon et calcul de la puissance

L'étude PROTECT-1402 nécessitait 53 patients (48 évaluable) dans chaque bras selon le schéma en deux étapes de « Bryant and Day » avec des règles de décision pour l'efficacité (taux de résection complète R0 au minimum de 75%) et la toxicité (taux de morbidité sévère postopératoire au maximum de 45%). Le détail de la méthode est disponible en **annexe 8**.

Tous les patients recrutés dans l'étude jusqu'à septembre 2019 ont été inclus dans l'analyse, soit 78 patients recrutés sur une période de 55 mois avec un suivi minimal de 5 mois (analyse en mars 2020) et maximal de 36 mois. D'après les données de la littérature, on peut attendre une incidence d'évènements respiratoires à 40% à 1 mois et environ 45% à 36 mois. En considérant un facteur explicatif binaire équilibré (tel que la DMP ≤ 10 Gy versus > 10 Gy), la puissance de la comparaison sera de 84,5% si ce facteur est associé à un hazard ratio de 0,36, équivalent à une survie sans évènement respiratoire de 45 % versus 75 % à 1 mois, le test étant réalisé par un modèle de Cox au seuil alpha bilatéral de 5 %. Pour les mêmes paramètres, la puissance chute à 52,5% si le test est réalisé avec une corrélation de Bonferroni prenant en compte la multiplicité des analyses ($\alpha=0,05/14$).

2.9.2 Randomisation et stratification

Dans l'essai PROTECT-1402, la randomisation était centralisée pour recevoir le traitement A ou le traitement B avec un ratio 1 :1.

Les facteurs de stratification étaient les suivants :

- Le PS (0 versus 1-2)
- Le stade (IIA ou IIB ou III)
- Le type histologique (adénocarcinome ou CE)

- Le centre.

La randomisation a été réalisée par minimisation avec un facteur aléatoire fixé à 0,8.

2.9.3 Description de l'analyse

Population d'analyse

Les patients ayant commencé la RTCT (ayant reçu au moins une dose de CT et au moins une séance de RT) et ayant été opérés étaient considérés comme traités et évaluable pour l'association entre les facteurs dosimétriques et la morbidité.

Considérations générales

Les caractéristiques de base et du traitement étaient analysées par bras de traitement en utilisant des méthodes descriptives. Les variables catégorielles étaient présentées sous forme de fréquences et de pourcentages. Les variables continues étaient présentées sous forme de médianes avec leur étendue et moyennes avec écart type. Le nombre de données manquantes était spécifié pour chaque variable. La distribution des paramètres dosimétriques a été représentée graphiquement par des histogrammes, pour la population globale et selon le type de radiothérapie.

La matrice de corrélation entre les paramètres dosimétriques a été réalisée de manière globale et selon le type de radiothérapie reçue (RC3D ou RCMI). La corrélation entre les paramètres dosimétriques a été représentée graphiquement par nuage de points pour la DMP et l'AUC d'une part, et la DMP et le V20 d'autre part. Compte tenu du nombre élevé de paramètres candidats à étudier pour l'étude d'association avec les complications respiratoires, nous avons sélectionné les paramètres dont le coefficient de corrélation était $\leq 0,80$.

Notre étude exploratoire au sein de l'essai PROTECT était analysée pour la population globale, indépendamment du bras de traitement reçu.

Description de la morbidité respiratoire

Les morbidités respiratoires étaient présentées en termes de fréquences et de pourcentages par patient et par type d'évènement, de manière globale pour les évènements per et post opératoires. Le nombre de patients ayant expérimenté au moins un évènement indésirable grave respiratoire était aussi décrit. Les Évènements Indésirables (EI) postopératoires après 30 jours étaient rapportés sous forme de grade maximum par patient et par type.

Les morbidités de tous grades étaient prises en compte.

Association entre la morbidité respiratoire et les paramètres dosimétriques

Les paramètres candidats suivants ont été considérés :

- Le volume « poumons - PTV » (en cc)
- Les paramètres de dosimétrie dérivés de l'HDV
 - o La dose moyenne (en Gy),
 - o L'aire sous la courbe (AUC, en Gy)
 - o Le V5 en %, le V10 en %, le V15 en %, le V20 en %, le V30 en %, le V40 en %.

Suite aux résultats de la revue de la littérature (**tableau 3**), la DMP et le V20 ont été considérés comme paramètres principaux d'intérêt, la décision de garder ou non les autres paramètres reposant sur l'analyse de la matrice de corrélation, permettant ainsi de réduire le nombre de paramètres à étudier.

Afin d'étudier la forme de la relation entre les paramètres dosimétriques et la survenue d'une morbidité respiratoire, nous avons estimé la variation du risque en fonction du paramètre en considérant les quartiles de la distribution. Ceci a été réalisé pour les deux paramètres principaux d'intérêt, DMP et V20.

L'analyse de l'association entre la morbidité respiratoire et les variables cliniques ou thérapeutiques a concerné les paramètres suivants :

- PS, IMC, consommation de tabac, type histologique, localisation anatomique, VEMS,
- Type de protocole de chimiothérapie, technique de RT, intervalle de temps entre la fin de la RTCT et la chirurgie.

Analyse de l'association avec la morbidité respiratoire globale (peropératoire, postopératoire dans les 30 jours et postopératoire à partir du 31ème jour), la morbidité respiratoire tardive et la morbidité pulmonaire (pneumopathies) :

L'incidence cumulée de toxicité était estimée par la méthode des risques compétitifs (Kalbleisch et Prentice), en tenant compte des délais depuis la date de chirurgie jusqu'à l'apparition de toxicité, et en considérant la progression ou le décès comme un risque compétitif. Les patients en vie sans progression et sans toxicité étaient censurés à la date des dernières nouvelles. L'association entre la morbidité respiratoire et caractéristiques cliniques et dosimétriques a été analysée à l'aide d'hazard ratios cause-spécifiques estimés via des modèles de Cox cause-spécifiques (c'est-à-dire que la progression et les décès étaient censurés).

La même approche a été utilisée pour l'analyse de la morbidité respiratoire tardive et de la morbidité pulmonaire.

Analyse de l'association avec la morbidité respiratoire précoce (peropératoire et postopératoire dans les 30 jours) :

Ce critère étant binaire simple, sans prise en compte du temps, l'association avec les paramètres d'intérêt a été étudiée à l'aide de tests t de Student pour les variables continues, en particulier les paramètres dosimétriques, et par des tests du Khi-2 pour les paramètres cliniques qualitatifs.

Analyse univariée, analyse multivariée

Après une étape d'analyse univariée pour sélection de variables ($p < 0,20$), il était prévu de réaliser une analyse multivariée par modèle de Cox cause-spécifique ou une régression logistique selon le type de critère. Cette analyse n'a pas été réalisée au vu des résultats des analyses univariées.

Prise en compte de la multiplicité des tests

Ces analyses étant considérées comme exploratoires, elles ont été réalisées au seuil alpha 5% bilatéral. Compte tenu du nombre de tests, le seuil de significativité du p aurait dû être corrigé avec la méthode de Bonferroni ($0,05/14=0,0036$ pour chacun des 14 tests pour l'analyse du critère principal). Cependant comme aucun facteur n'était significatif avec un $p < 0,05$, nous n'avons pas appliqué cette correction.

L'analyse était réalisée à l'aide du logiciel Stata v15.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software : Release 15. College Station, TX : StataCorp LLC).

3 RÉSULTATS

3.1 Caractéristiques des patients

3.1.1 Données démographiques

De janvier 2015 à septembre 2019, 98 patients ont été inclus dans l'essai PROTECT-1402 (26).

Après évaluation des dossiers, 20 patients ont été exclus pour notre étude ancillaire.

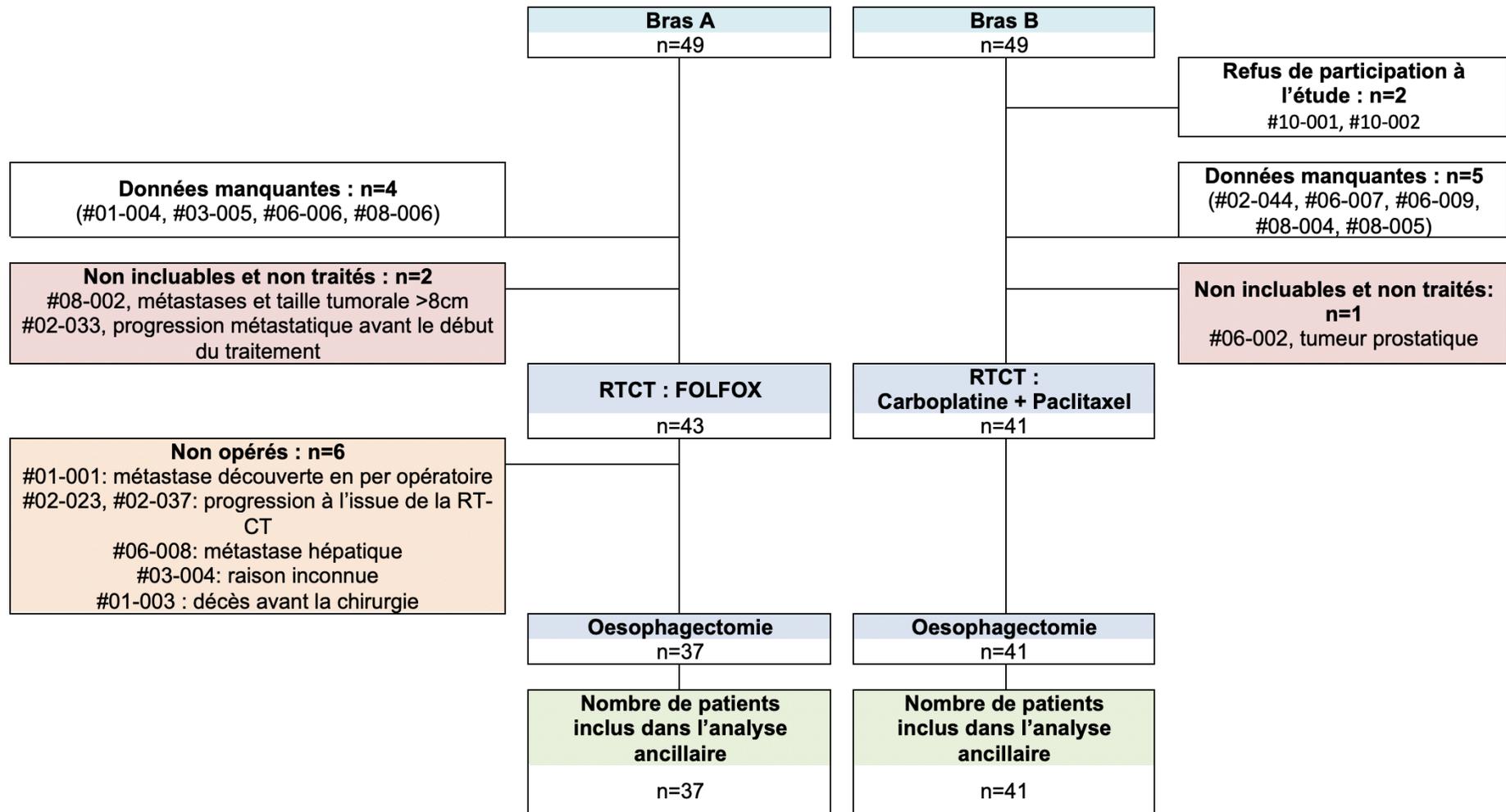
Les raisons des exclusions étaient les suivantes :

- #01-001 : découverte d'un nodule métastatique en per opératoire (analyse extemporanée)
- #01-003 : décès avant la chirurgie (SDRA sur syndrome de leucostase paranéoplasique)
- #02-023, #02-037, #06-008 : non opérés devant une progression à la fin de la RTCT
- #03-004 : non opéré pour raison inconnue, a reçu 45Gy en 25 fractions
- #06-002 : tumeur prostatique synchrone diagnostiquée après la randomisation
- #01-004, #02-044, #03-005, #06-006, #06-007, #06-009, #08-004, #08-005, #08-006 : données manquantes
- #02-033, #08-002 : découverte de métastases lors du bilan pré thérapeutique
- #10-001, #10-002 : l'Institut du Cancer de Montpellier a été contacté mais n'a pas donné suite à notre proposition de participation à l'étude ancillaire.

Au total, notre analyse a donc porté sur 78 patients issus de 8 centres français.

Un diagramme de flux est présenté en **figure 3**.

Figure 3 Diagramme de flux



RTCT : Radio chimiothérapie.

L'âge médian au diagnostic était de 63,5 ans (33-79) et 81% des patients étaient des hommes.

Les données démographiques sont présentées dans le **tableau 4**.

Tableau 4 Données démographiques

Caractéristiques	Bras FOLFOX n=37 (%)		Bras Carboplatine+Paclitaxel n=41 (%)		Total n=78 (%)	
Sexe						
Homme	30	(81,1%)	33	(80,5%)	63	(80,8%)
Femme	7	(18,9%)	8	(19,5%)	15	(19,2%)
Âge (années)						
Médiane (min-max)	64,0	(44,0 ; 79,0)	62,0	(33,0 ; 77,0)	63,5	(33,0 ; 79,0)
Moyenne (DS)	62,6	(9,1)	61,4	(9,1)	62,0	(9,1)

Min : minimum ; max : maximum ; DS : Déviation Standard.

3.1.2 Données tumorales initiales

Cinquante-deux patients présentaient des tumeurs localisées au niveau du tiers moyen ou inférieur de l'œsophage (67%), 13 patients présentaient des tumeurs de la JOG classées Siewert I (17%), et 13 patients avaient des tumeurs de la JOG classées Siewert II (17%).

Le type histologique était représenté par des adénocarcinomes invasifs pour 50 patients (64%), et par des CE pour 28 patients (36%).

Les stades selon la classification TNM (**Annexes 3 et 4**) étaient :

- Stade IIA chez 14 patients (18%),
- Stade IIB chez 10 patients (13%),
- Stade III chez 54 patients (69%).

Le patient # 06-003 a été classé T2N0M0 mais les examens radiologiques ne permettaient pas de conclure entre T2N0M0 et T3N0M0.

La taille tumorale médiane était de 30mm (11,0-70,0).

Les données tumorales initiales sont présentées dans le **tableau 5**.

Tableau 5 Données tumorales initiales

Caractéristiques	Bras FOLFOX n=37(%)		Bras Carboplatine+Paclitaxel n=41 (%)		Total n=78 (%)	
Localisation tumorale						
Tiers moyen et inférieur	23	(62,2%)	29	(70,7%)	52	(66,7%)
JOG Siewert I	9	(24,3%)	4	(9,8%)	13	(16,7%)
JOG Siewert II	5	(13,5%)	8	(19,5%)	13	(16,7%)
Type histologique						
Adénocarcinome	23	(62,2%)	27	(65,9%)	50	(64,1%)
Carcinome épidermoïde	14	(37,8%)	14	(34,1%)	28	(35,9%)
T						
T1	0	(0,0%)	1	(2,4%)	1	(1,3%)
T2	4	(10,8%)	6	(14,6%)	10	(12,8%)
T3	32	(86,5%)	32	(78,0%)	64	(82,1%)
T4	1	(2,7%)	2	(4,9%)	3	(3,8%)
N						
N0	9	(24,3%)	6	(14,6%)	15	(19,2%)
N1	28	(75,7%)	35	(85,4%)	63	(80,8%)
M						
M0	37	(100,0%)	41	(100,0%)	78	(100,0%)
Stade						
Stade IIa	9	(24,3%)	5	(12,2%)	14	(17,9%)
T2 N0 M0	0		1	#06-003	1	
T3 N0 M0	9		4		11	
Stade IIb	4	(10,8%)	6	(14,6%)	10	(12,8%)
T1 N1 M0	0		1		1	
T2 N1 M0	4		5		9	
Stade III	24	(64,9%)	30	(73,2%)	54	(69,2%)
T3 N1 M0	23		28		52	
T4 N0 M0	0		1		0	
T4 N1 M0	1		1		1	

JOG : Jonction Oeso Gastrique ; T : Stade de la tumeur selon la classification TNM ; N : Stade ganglionnaire selon la classification TNM ; M : Stade métastatique selon la classification TNM.

3.1.3 Données cliniques initiales

Quarante patients (51%) avaient un PS à 0, 37 patients (47%) avaient un PS à 1, et un patient avait un PS à 2 (1%).

Le pourcentage médian de variation pondérale par rapport au poids de référence était de -6,6% (de -25,8 à 6,1%). Les données cliniques initiales sont présentées dans le **tableau 6**.

Tableau 6 Données cliniques initiales

Caractéristiques	Bras FOLFOX n=37(%)		Bras Carboplatine+Paclitaxel n=41 (%)		Total n=78 (%)	
PS						
0	17	(45,9%)	23	(56,1%)	40	(51,3%)
1	20	(54,1%)	17	(41,5%)	37	(47,4%)
2	0	(0,0%)	1	(2,4%)	1	(1,3%)
Dysphagie (critères d'Atkinson)						
Pas de dysphagie	8	(21,6%)	10	(24,4%)	18	(23,1%)
Accrochage aux solides	9	(24,3%)	16	(39,0%)	25	(32,1%)
Alimentation semi liquide possible	10	(27,0%)	8	(19,5%)	18	(23,1%)
Alimentation liquide possible	7	(18,9%)	6	(14,6%)	13	(16,7%)
Dysphagie totale	3	(8,1%)	1	(2,4%)	4	(5,1%)
Variation de poids par rapport au poids de référence (%)						
Médiane – (min-max)	-4,9	(-25,8 ; 2,9)	-6,8	(-25,0 ; 6,1)	-6,6	(-25,8 ; 6,1)
Moyenne – DS	-7,2	6,6	-6,6	6,7	-6,9	6,6
IMC (kg/m²)						
Insuffisance pondérale : <18,5kg/m ²	3	(8,1%)	4	(9,8%)	7	(9%)
Normal : 18,5-24,9 kg/m ²	15	(40,5%)	11	(26,8%)	26	(33,3%)
Surpoids : 25-30 kg/m ²	14	(37,8%)	14	(34,1%)	28	(35,9%)
Obésité : ≥30 kg/m ²	5	(13,5%)	12	(29,3%)	17	(21,8%)

PS : Performans Status ; Min : minimum ; max : maximum ; DS : Déviation Standard ; IMC : Indice de Masse Corporelle en kilogrammes par mètres carrés.

3.1.4 Données paracliniques initiales

Le VEMS initial médian était de 3L (1,2-5,2).

L'ensemble des données paracliniques initiales est disponible en **annexe 10**.

3.2 Caractéristiques du traitement

3.2.1 RTCT

Trente-sept patients ont reçu une chimiothérapie par FOLFOX. La durée moyenne de traitement était de 42 jours (14-44).

Quarante et un patients ont reçu l'association Carboplatine et Paclitaxel. La durée moyenne de traitement était de 35 jours (21-36).

Les **tableaux 7 et 8** présentent les données de chimiothérapie.

Tableau 7 Chimiothérapie par FOLFOX

Caractéristiques	Bras FOLFOX n=37(%)	
Nombre total de cycles de CT		
1	1	(2,7%)
2	6	(16,2%)
3	30	(81,1%)
Durée de la CT (jours)		
Médiane – (min-max)	42	(14 ; 44)
Moyenne – DS	40,1	6,0

Tableau 8 Chimiothérapie par Carboplatine+Paclitaxel

Caractéristiques	Bras Carboplatine+Paclitaxel n=41 (%)	
Nombre total de cycles de CT		
3	2	(4,9%)
4	6	(14,6%)
5	33	(80,5%)
Durée de la CT (jours)		
Médiane – (min-max)	35	(21 ; 36)
Moyenne – DS	33,6	3,7

Min : minimum ; max : maximum ; DS : Déviation Standard ; CT : chimiothérapie

La dose médiane de radiothérapie était de 41,4 Gy (41,2-42,3) délivrée en 23 fractions. Tous les patients traités ont reçu les 23 fractions.

La durée médiane de la radiothérapie était de 32 jours (31-41).

La durée médiane totale de la RTCT était de 42 jours (31-46) pour les patients ayant reçu du FOLFOX et de 35 jours (30-42) pour les patients ayant reçu l'association Carboplatine-Paclitaxel.

Interruptions de traitement :

Cinq patients ont eu une interruption temporaire de la radiothérapie pour les raisons suivantes :

- #02-003, bras FOLFOX : 1 jour d'interruption pour hyperthermie de grade 1 non liée au traitement, survenue 28 jours après le début du traitement, et ayant duré 2 jours
- #02-034, bras Carboplatine-Paclitaxel : 8 jours d'interruption pour asthénie de grade 3 liée à la RTCT survenue 21 jours après le début du traitement, et ayant duré 9 jours
- #06-001, bras Carboplatine-Paclitaxel : 3 jours d'interruption pour maintenance de la machine de traitement
- #07-006, bras Carboplatine-Paclitaxel : 3 jours d'interruption pour sepsis lié à la chimiothérapie survenu 14 jours après le début du traitement, et ayant duré 16 jours
- #07-009, bras FOLFOX : 2 jours d'interruption pour abcès sous cutané en regard de la gastrostomie, non lié au traitement, survenu 15 jours après le début du traitement et dont la prise en charge a duré 10 jours.

Intervalle entre le début de la RT et de la chimiothérapie :

La RT a commencé le même jour que la chimiothérapie pour 59 patients (76%) et \pm 1 jour pour 15 patients (19%).

L'intervalle était supérieur à 2 jours pour 3 patients, pour les raisons suivantes :

- #02-001, #07-006 : début de la CT par Carboplatine-Paclitaxel respectivement 7 et 5 jours après la RT car les patients ne se sont pas présentés aux rendez-vous
- #02-012 : début de la CT par FOLFOX 4 jours après la RT pour raison inconnue.

Cinquante patients (64,9%) ont été traités en RC3D et 25 patients en RCMI (32,5%).

Les données de radiothérapie sont présentées dans le **tableau 9**.

Tableau 9 Caractéristiques de la radiothérapie

Caractéristiques	Bras FOLFOX n=37(%)		Bras Carboplatine+Paclitaxel n=41 (%)		Total n=78 (%)	
Technique de RT (DM=1)						
RC3D	23	(62,2%)	27	(67,5%)	50	(64,9%)
RCMI	14	(37,8%)	12	(30,0%)	25	(32,5%)
Autre	0	(0,0%)	1	(2,5%)	1	(2,5%)
Dose totale (Gy)						
Médiane – (min-max)	41,4	(41,2 ; 42,3)	41,4	(41,3 ; 41,8)	41,4	(41,2 ; 42,3)
Moyenne – DS	41,4	0,2	41,4	0,1	41,4	0,1
GTV (cc) (DM=9)						
Médiane – (min-max)	46,8	(6,5 ; 197,1)	44,2	(2,2 ; 164,9)	46,8	(2,2 ; 197,1)
Moyenne – DS	55,6	39,8	51,7	36,5	53,5	37,8
CTV (cc) (DM=21)						
Médiane – (min-max)	205,1	(10,2 ;737,3)	231,2	(50,5 ;689,8)	227	(10,2 ;737,3)
Moyenne – DS	231,3	158,4	254,6	147,8	242,8	152,36
PTV (cc) (DM=7)						
Médiane – (min-max)	488,1	(238,8 ; 1662,1)	496,3	(178,2 ; 1085,6)	493,0	(178,2 ; 1662,1)
Moyenne – DS	568,9	294,2	563,0	252,9	565,9	271,5
Durée de la RT (jours)						
Médiane – (min-max)	32,0	(31,0 ; 41,0)	32,0	(31,0 ; 37,0)	32,0	(31,0 ; 41,0)
Moyenne – DS	32,7	2,3	32,7	2,0	32,7	2,1
Durée de la RTCT (jours)						
Médiane – (min-max)	42,0	(31,0 ; 46,0)	35,0	(30,0 ; 42,0)	36,0	(30,0 ; 46,0)
Moyenne – DS	41,2	3,6	35,1	2,1	38,0	4,2

DM : Donnée manquante ; Min : minimum ; max : maximum ; DS : Déviation Standard ; Gy : Gray ; CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; RTCT : radiochimiothérapie ; RC3D : Radiothérapie Conformationnelle en 3Dimensions ; RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité ; GTV : Gross Tumor Volume ; PTV : Planned Target Volume.

3.2.2 Données dosimétriques pulmonaires

Le **tableau 10** décrit les contraintes de dose choisies par chacun des centres participant à notre étude ancillaire.

Tableau 10 Contraintes de doses aux poumons utilisées par les centres participant à notre étude ancillaire

	V20<30	V20<35	V30<20	Dose moyenne <20	Dose moyenne <15	V5<65	V5<70
Centres 1 et 2	x						
Centre 3	x		x				
Centre 5		x		x			x
Centre 6	x		x				
Centre 7	x		x	x			
Centre 8	x	x	x	x	x		
Centre 9	x		x			x	

Vx : Volume recevant xGy ou plus ; Gy : Gray.

Parmi les contraintes pulmonaires suggérées par le NCCN(23), la DMP<20Gy et le V40≤10% étaient respectés dans 100% des cas dans notre population. Le V30≤15% était respecté dans 99% des cas, le V20≤20% dans 78% des cas. Le V10≤40% n'était respecté que dans 45% des cas ; le V5≤50% dans 26 % des cas.

Parmi les contraintes issues de notre revue de la littérature (43), le V20Gy < 25 % était respecté dans 95% des cas ; le V10Gy < 20% dans 7% des cas et le V15Gy <30% dans 64% des cas (Ceci est illustré dans le **tableau 11**, avec en vert les contraintes le plus souvent respectées et en rouge les moins respectées).

Tableau 11 Respect des contraintes parmi notre population

	NCCN(23)	Dworczak et al.(43)		
V40	≤10 %			
V30	≤15 %	≤20 % (45)		
V20	≤20 %	≤10 % (53)	≤15 % (45)	<25 % (54)
V10	≤40 %	≤40 % (55)		≤20 % (53)
V15		≤30 % (55)		≤13 % (53)
V5	≤50 %	<65 % (54)		
DMP	<20 Gy	10Gy (36)		9.6Gy (51)

Les données dosimétriques pulmonaires sont présentées dans le **tableau 12**.

Tableau 12 Données dosimétriques

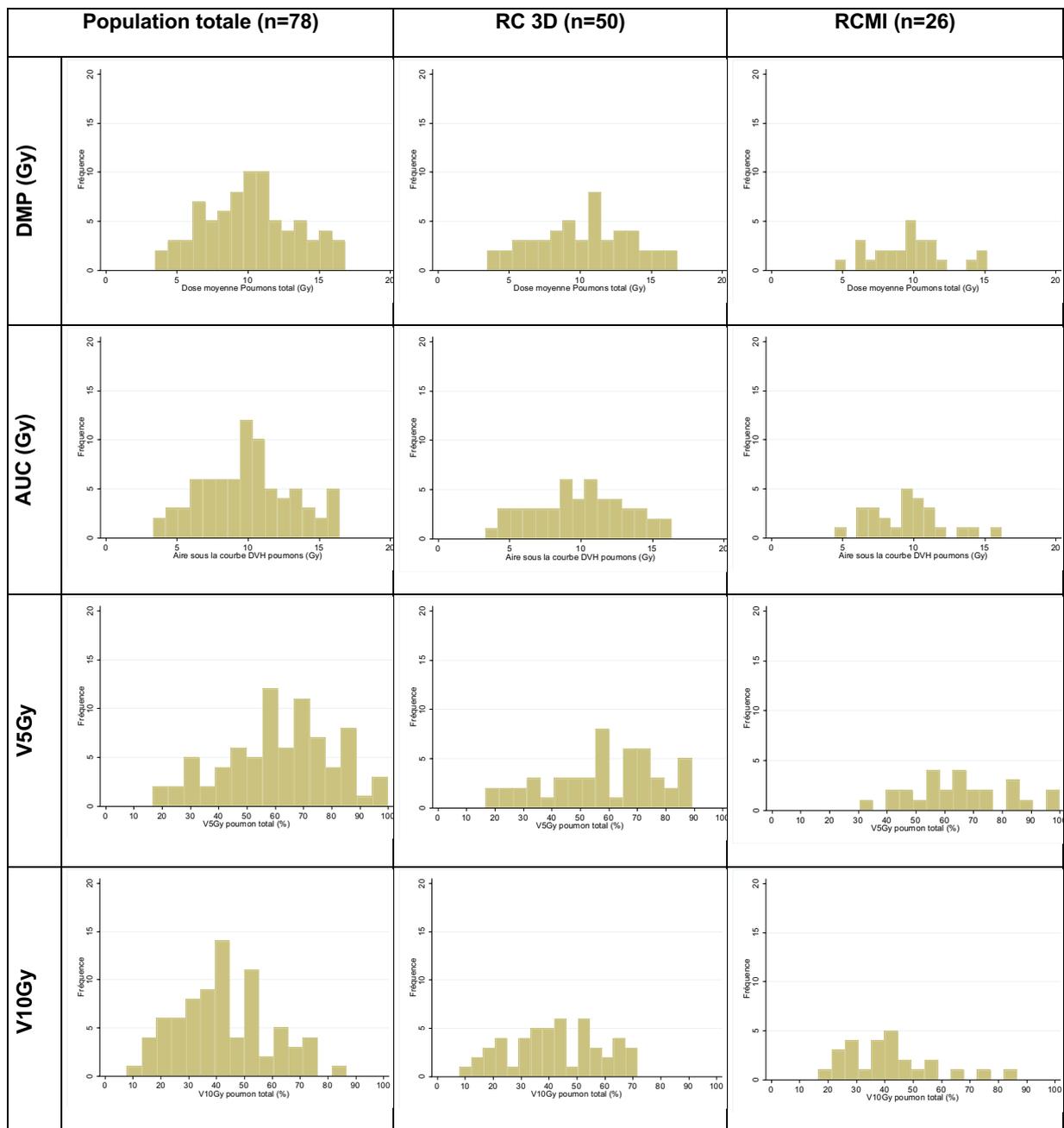
Caractéristiques (n=78)	Poumons		Caractéristiques (n=78)	Poumons	
Dose moyenne (Gy)			V15Gy (%)		
Médiane – (min-max)	10,31	(3,44 ; 16,82)	Médiane – (min-max)	23,52	(5,96 ; 58,33)
Moyenne – DS	10,16	3,21	Moyenne – DS	25,98	13,6
≤20Gy	78	100%	≤13%	17	21,80%
>20Gy	0	0%	>13%	61	78,20%
≤10Gy	37	47,40%	≤30%	50	64,10%
>10Gy	41	52,60%	>30%	28	35,90%
Aire sous la courbe (Gy)			V20Gy (%)		
Médiane – (min-max)	10,04	(3,30-16,43)	Médiane – (min-max)	12,07	(2,78 ; 29,04)
Moyenne – DS	9,96	3,18	Moyenne – DS	13,55	6,86
V5Gy (%)			≤20%	61	78,20%
Médiane – (min-max)	62,1	(16,63 ; 99,94)	>20%	17	21,80%
Moyenne – DS	61,4	19,34	≤25%	74	94,90%
≤50%	21	26,90%	>25%	4	5,10%
>50%	57	73,10%	V30Gy (%)		
≤65%	43	55,10%	Médiane – (min-max)	3,93	(0,58 ; 20,27)
>65%	35	44,90%	Moyenne – DS	4,93	3,24
V10Gy (%)			≤15%	77	98,70%
Médiane – (min-max)	41,14	(7,99 ; 86,74)	>15%	1	1,30%
Moyenne – DS	42,59	16,85	V40Gy (%)		
≤40%	35	44,90%	Médiane – (min-max)	1,05	(0,08 ; 5,16)
>40%	43	55,10%	Moyenne – DS	1,26	0,88
≤20%	6	7,70%	≤10%	78	100%
>20%	72	92%	>10%	0	0%

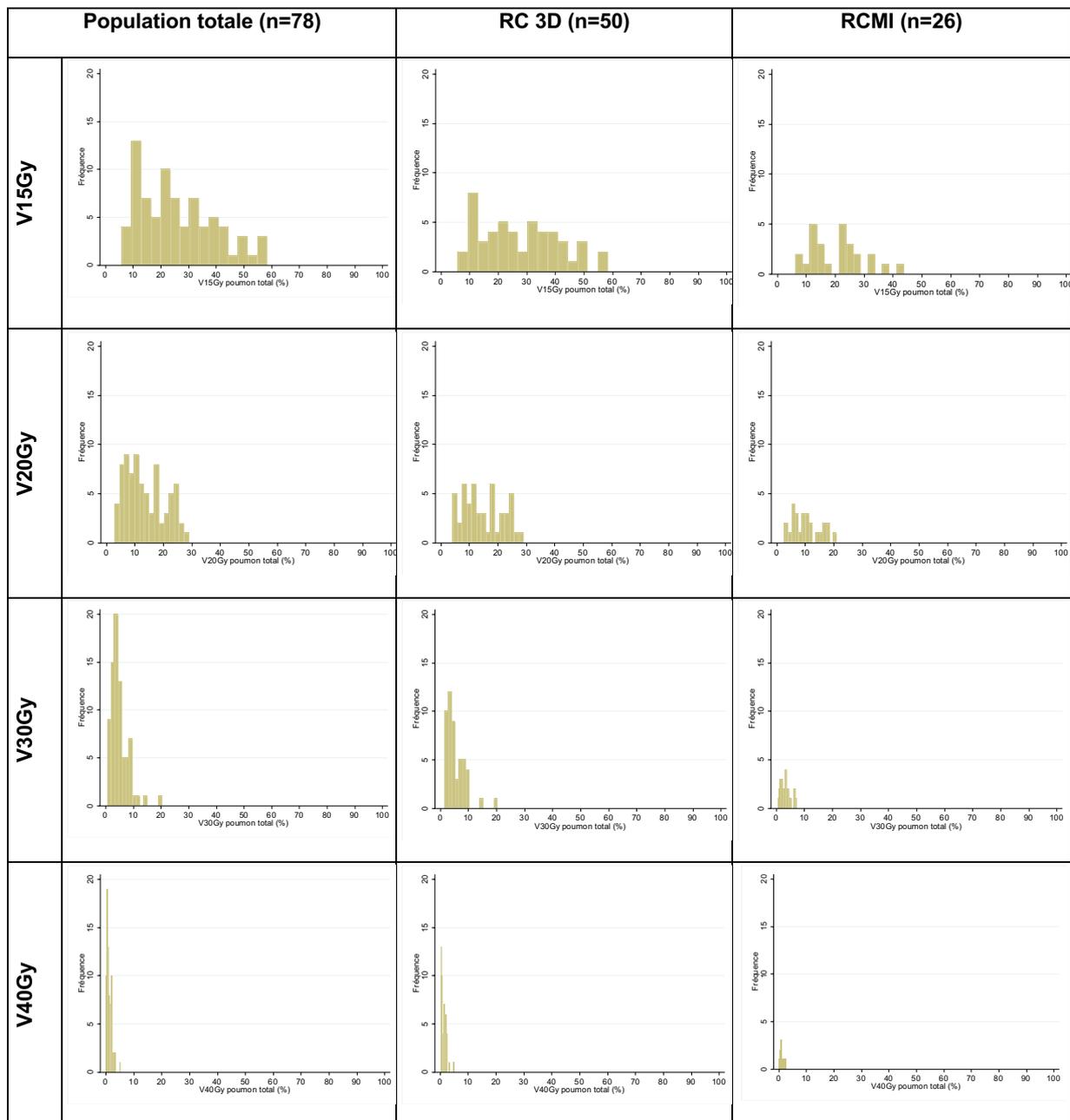
Gy : Gray ; Min : minimum ; max : maximum ; DS : Déviation Standard ; Vx : Volume recevant xGy ou plus.

La **figure 4** représente l'histogramme de la distribution des paramètres dosimétriques dans la population globale pour les patients traités en RC3D ou en RCMI.

Cette figure montre une grande variabilité de la valeur de la DMP et de l'AUC. Pour le volume recevant x Gy, nous pouvons voir que la variabilité de la mesure diminue à mesure que la dose augmente.

Figure 4 Histogramme de la distribution des paramètres dosimétriques dans la population





RC3D : Radiothérapie Conformationnelle en 3Dimensions ; RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité ; Vx : Volume recevant xGy ou plus.

L'HDV moyen aux poumons sur l'ensemble de la population est représenté en **figure 5** et avec la distinction selon la technique de RT en **figure 6**.

Ces histogrammes présentent la dose (en Gy) en abscisses, et le volume pulmonaire total (en %) en ordonnées. Plus la dose augmente, plus le volume pulmonaire irradié diminue. La courbe décroît rapidement jusqu'à 20 Gy puis se stabilise. Comme dans

la figure 4, on note que pour les doses faibles, la dispersion est plus importante mais globalement les écarts types sont assez faibles.

Figure 5 HDV moyen aux poumons sur l'ensemble de la population

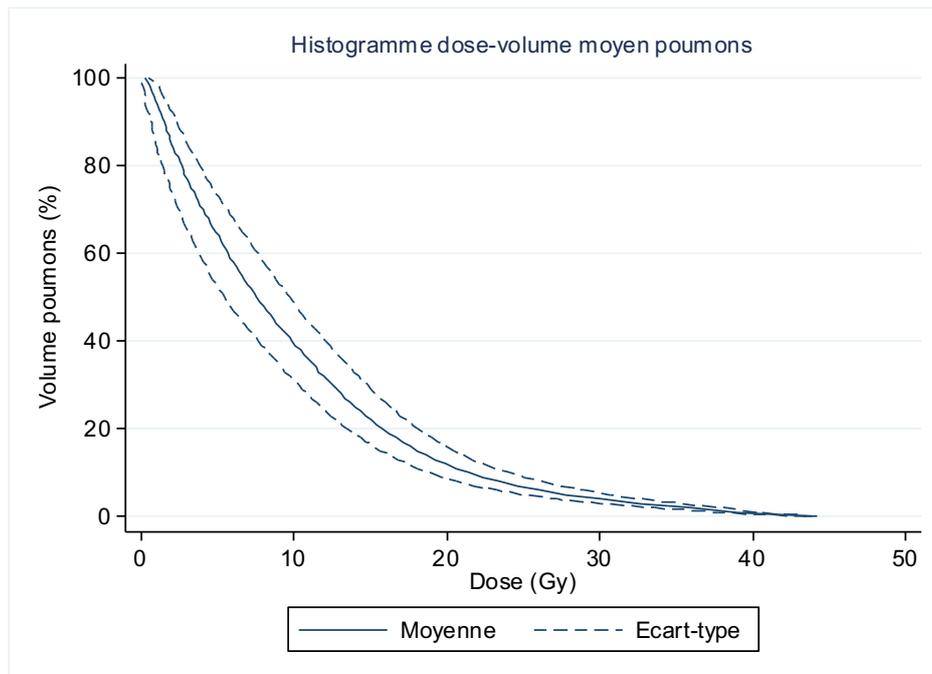
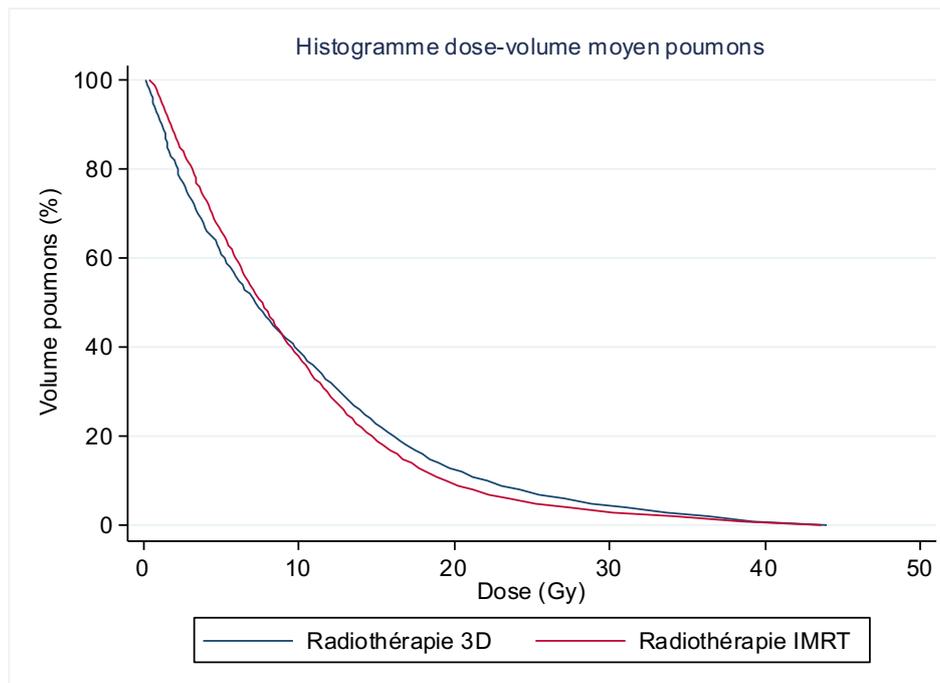


Figure 6 HDV moyen aux poumons selon la technique de RT



Les **tableaux 13, 14 et 15** représentent la matrice de corrélation des paramètres dosimétriques candidats pour le poumon total, pour l'ensemble de la population et selon le type de technique de RT. Le coefficient de corrélation est un indicateur entre -1 (relation linéaire parfaite négative) et +1 (relation linéaire parfaite positive), la valeur 0 correspondant à une absence de relation linéaire. Ces tableaux montrent que la dose moyenne et l'aire sous la courbe sont d'autant plus corrélées au volume recevant x Gy, que la dose est faible.

Par exemple, le coefficient de corrélation entre la DMP et le V5Gy est de 0,89 et 0,67 pour le V40 Gy. Les résultats sont similaires pour l'ensemble de la population et selon le type de RT.

Ces matrices permettent de sélectionner les facteurs à prendre en compte pour l'analyse de l'association avec la morbidité, à savoir les facteurs dont le coefficient de corrélation est inférieur à 0,80.

Les 4 facteurs retenus sont les suivants : DMP, V10, V20 et V30.

V5 étant corrélé à 0,91 avec V10 ; V15 étant corrélé à 0,87 avec V20 ; V40 étant corrélé à 0,87 avec V30 et l'AUC étant corrélé à 0,99 avec DMP, ces 4 facteurs candidats n'ont pas été retenus.

Tableau 12 Matrice de corrélation des paramètres dosimétriques aux poumons

Matrice de corrélation (n=78)	DMP	V5Gy	V10Gy	V15Gy	V20Gy	V30Gy	V40Gy	AUC
DMP	1							
V5Gy	0,89	1						
V10Gy	0,97	0,91	1					
V15Gy	0,90	0,66	0,84	1				
V20Gy	0,80	0,52	0,72	0,87	1			
V30Gy	0,74	0,48	0,66	0,66	0,71	1		
V40Gy	0,67	0,47	0,61	0,58	0,61	0,87	1	
AUC	0,99	0,91	0,98	0,89	0,79	0,72	0,66	1

Tableau 13 Matrice de corrélation des paramètres dosimétriques aux poumons pour les patients traités en RT 3D

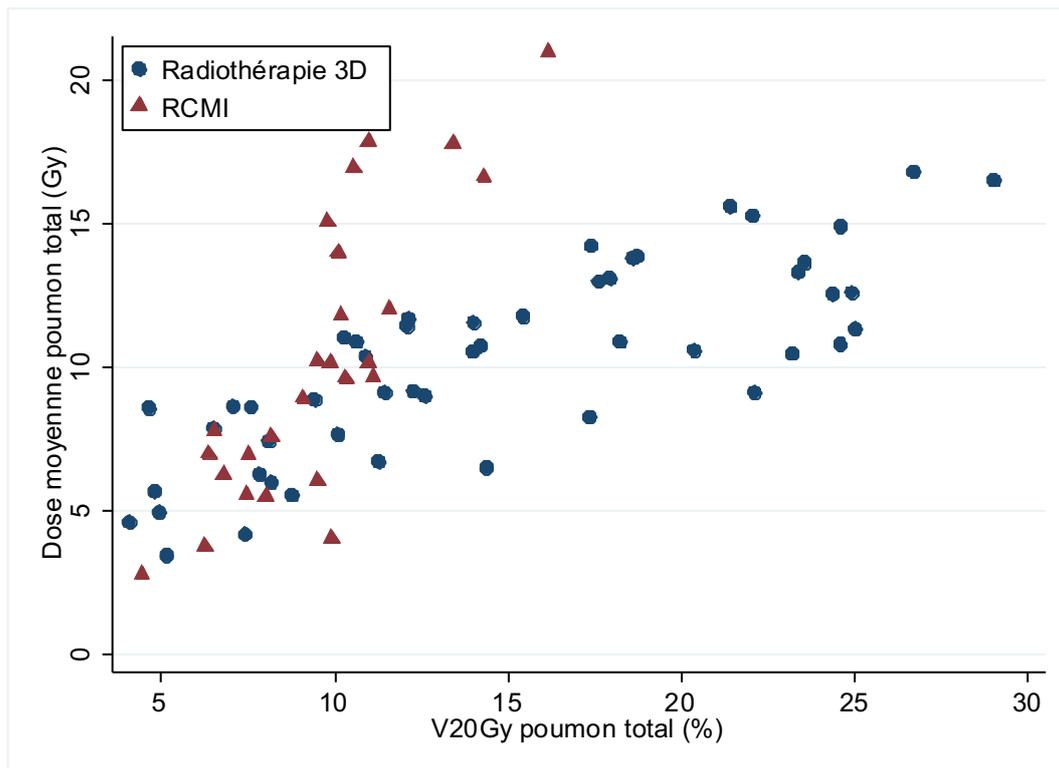
Matrice de corrélation RT 3D (n=50)	DMP	V5Gy	V10Gy	V15Gy	V20Gy	V30Gy	V40Gy	AUC
DMP	1							
V5Gy	0,93	1						
V10Gy	0,98	0,95	1					
V15Gy	0,90	0,75	0,85	1				
V20Gy	0,80	0,61	0,73	0,83	1			
V30Gy	0,73	0,57	0,68	0,57	0,62	1		
V40Gy	0,63	0,48	0,47	0,47	0,53	0,89	1	
AUC	0,99	0,94	0,89	0,89	0,80	0,72	0,61	1

Tableau 14 Matrice de corrélation des paramètres dosimétriques aux poumons pour les patients traités en RCMI

Matrice de corrélation RCMI (n=26)	DMP	V5Gy	V10Gy	V15Gy	V20Gy	V30Gy	V40Gy	AUC
DMP	1							
V5Gy	0,89	1						
V10Gy	0,96	0,87	1					
V15Gy	0,89	0,62	0,86	1				
V20Gy	0,83	0,52	0,75	0,95	1			
V30Gy	0,82	0,53	0,76	0,87	0,93	1		
V40Gy	0,70	0,43	0,66	0,76	0,77	0,82	1	
AUC	0,99	0,89	0,96	0,90	0,83	0,81	0,70	1

La figure 7 représente sous la forme d'un nuage de points la corrélation entre l'AUC et le V20. Cette figure montre que la corrélation est moins élevée entre la DMP et le V20 et justifie qu'ils peuvent être tous les deux conservés pour l'association avec la morbidité.

Figure 7 Nuage de points de la DMP et le V20



3.2.3 Chirurgie

L'intervalle médian entre la fin de la radiothérapie ou la dernière cure de chimiothérapie et la chirurgie était de 47 jours (27-156).

La chirurgie était réalisée dans les 4 à 8 semaines qui suivaient la fin du traitement néoadjuvant sauf pour 5 patients dans le bras FOLFOX :

- #02-025, 70 jours en raison d'une péritonite appendiculaire survenant 17 jours après le traitement néo adjuvant
- #02-038 et #07-009, respectivement 69 et 66 jours pour des raisons inconnues
- #07-003, 79 jours en raison d'une indisponibilité avant cette date
- #07-004, 77 jours en raison d'une embolie pulmonaire survenant 28 jours après la RTCT.

La chirurgie était réalisée au-delà de 8 semaines pour 10 patients dans le bras Carboplatine-Paclitaxel :

- #02-005, 69 jours en raison d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique survenant 6 jours après le traitement néo adjuvant
- #02-022, 63 jours en raison de la découverte de micronodules pulmonaires nécessitant une biopsie
- #02-034, #02-039, #02-040, #07-008, #09-007, respectivement 156, 62, 75, 67, 58 jours pour des raisons inconnues
- #03-002, 70 jours en raison de la découverte en TEP d'une adénopathie para œsophagienne nécessitant une biopsie
- #07-001, 62 jours en raison d'une indisponibilité avant cette date
- #07-006, 64 jours en raison d'une indisponibilité du chirurgien avant cette date.

Les données chirurgicales sont présentées dans le **tableau 16**.

Tableau 15 Données chirurgicales

Caractéristiques	Bras FOLFOX n=37(%)		Bras Carboplatine+Paclitaxel n=41 (%)		Total n=78 (%)	
Intervalle de temps entre le début de la RTCT et la chirurgie (jours)						
Médiane – (min-max)	78	(57 ; 112)	77	(62 ; 192)	78	(57 ; 192)
Moyenne – DS	80,0	12,0	82,6	21,0	81,3	17,2
Intervalle de temps entre la fin de la RT ou la dernière CT et la chirurgie (jours)						
Médiane – (min-max)	48	(27 ; 79)	43	(31 ; 156)	47	(27 ; 156)
Moyenne – DS	48,3	12,0	50,6	20,3	49,5	16,8
Durée de la chirurgie (heures) (DM=9)						
Médiane – (min-max)	6,0	(3,0 ; 9,2)	6,6	(4,6 ; 12,0)	6,0	(3,0 ; 12,0)
Moyenne – DS	6,1	1,5	6,7	1,6	6,4	1,5
Technique chirurgicale						
Lewis-Santy	33	(89,2%)	38	(92,7%)	71	(91,0%)
Autre*	4	(10,8%)	3	(7,3%)	7	(9,0%)

*Min : minimum ; max : maximum ; DS : Déviation Standard ; DM : Donnée Manquante. *Autres techniques chirurgicales : oesogastrectomie totale ; technique de Mc Keown ; technique d'Akiyama.*

3.3 Évaluation pré opératoire

Les données cliniques et paracliniques issues du bilan de réévaluation post RTCT sont représentées en **annexe 11**.

3.4 Toxicité du traitement

3.4.1 Nombre d'évènements respiratoires

Parmi les 78 patients analysés, 36 patients ont présenté au moins un évènement respiratoire, avec pour certains plusieurs évènements, conduisant à un total de 66 évènements respiratoires survenus (**Annexes 12 et 13**).

Le **tableau 17** représente le nombre de patients ayant présenté une morbidité respiratoire selon le délai d'apparition, et en fonction du caractère « grave » éventuel et de l'imputabilité rapportée.

Deux patients ont eu un EI per opératoire ; trente-deux patients ont eu au moins un EI respiratoire dans les 30 jours suivant la chirurgie (en excluant les EI per opératoires).

Tableau 16 Morbidité respiratoire en fonction du délai de survenue

Morbidité respiratoire (n=78)	Morbidité globale	Morbidité Per-opératoire	Morbidité Post-opératoire ≤30jours	Morbidité Post-opératoire >30jours
Survenue d'au moins 1 EI respiratoire				
Non	42 (53,8%)	76 (97,4%)	46 (59%)	65 (83,3%)
Oui	36 (46,2%)	2 (2,6%)	32(41%)	13 (16,7%)
Survenue d'au moins 1 EIG respiratoire				
Non	56 (71,8%)	77 (98,7%)	58 (74,4%)	70 (89,7%)
Oui	22 (28,2%)	1 (1,3%)	20 (25,6%)	8 (10,3%)
Survenue d'au moins 1 EI respiratoire classé comme lié à la chirurgie				
Non	44 (56,4%)	76 (97,4%)	47 (60,3%)	70 (89,7%)
Oui	34 (43,6%)	2 (2,6%)	31 (39,7%)	8 (10,3%)
Survenue d'au moins 1 EIG respiratoire classé comme lié à la chirurgie				
Non	56 (71,8%)	77 (98,7%)	58 (74,4%)	72 (92,3%)
Oui	22 (28,2%)	1 (1,3%)	20 (25,6%)	6 (7,7%)

EIG : Évènement Indésirable Grave ; EI : Évènement Indésirable

3.4.2 Description du critère principal, morbidité respiratoire globale

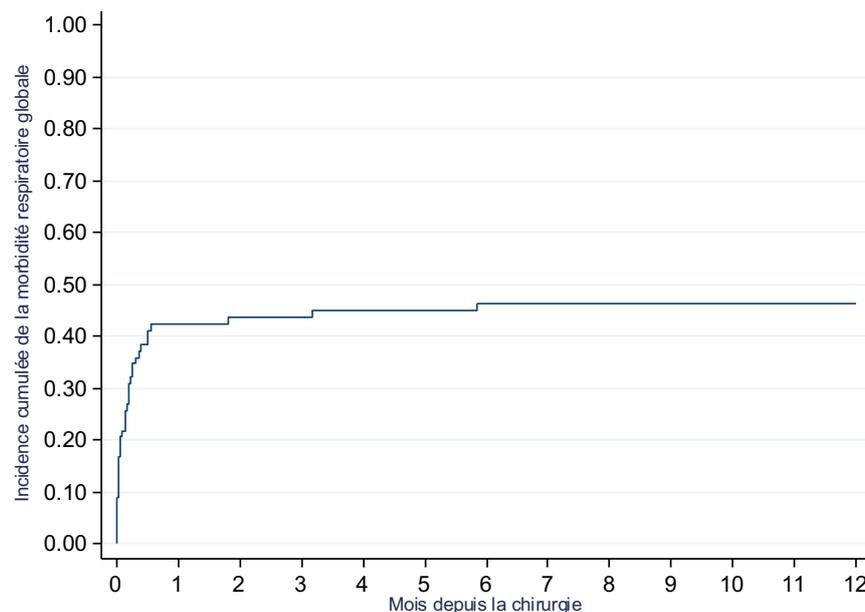
La morbidité respiratoire globale comprenait les événements per opératoires, post opératoires dans les 30 jours et au-delà, attribués ou non au traitement.

Trente-six patients ont présenté au moins un événement respiratoire (morbidité respiratoire globale) et 23 ont présenté un événement compétitif (progression ou décès).

L'incidence cumulée de la morbidité respiratoire globale était de 42% à 1 mois (IC95% 32-54%), 44% à 3 mois (IC95% 32-54%), et 46% à 6 mois (IC95% 35-57%).

La **figure 8** représente l'incidence cumulée de la morbidité respiratoire globale.

Figure 8 Courbe d'incidence cumulée de la morbidité respiratoire globale en fonction du temps écoulé depuis la chirurgie.



3.4.3 Description de la morbidité respiratoire précoce

Au cours de cette période (peropératoire et dans les 30 jours postopératoires), 33 patients (42% ; IC95% 31-54%) ont eu un événement respiratoire.

Deux patients (3%) ont présenté des complications pulmonaires per opératoires.

Les morbidités respiratoires survenant dans les 30 jours post opératoires sont décrites dans le **tableau 18**.

Tableau 17 Morbidité respiratoire précoce

Caractéristiques	Total n (%)	
Morbidité respiratoire précoce (per ou postopératoire<30j)	33	(42%)
Morbidité respiratoire peropératoire	2	(3%)
Morbidité respiratoire post-opératoire chirurgicale dans les 30 j	5	(6%)
Morbidité respiratoire post-opératoire médicale dans les 30 j	27	(35%)
Détail des complications respiratoires peropératoires		
Plaie trachéo bronchique	2	(3%)
Détail des morbidités respiratoires post-opératoires (dans les 30j)		
Pneumopathie	16	(21%)
Épanchement pleural	7	(9%)
SDRA	4	(5%)
Encombrement bronchique	4	(5%)
Dyspnée	6	(8%)
Insuffisance respiratoire	4	(5%)
Abcès thoracique	2	(3%)
Atélectasie	2	(3%)
Chylothorax	1	(1%)
Pneumothorax	1	(1%)

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

L'**annexe 12** présente la liste des morbidités péri opératoires.

3.4.4 Description de la morbidité respiratoire tardive

Le **tableau 19** présente les évènements indésirables respiratoires tardifs, survenus au-delà des 30 jours post opératoires.

Les EI respiratoires de grade ≥ 3 étaient les suivants :

- Quatre patients (3%) présentant des pneumopathies attribuées à la chirurgie
- Un patient (1%) présentant une dyspnée attribuée à la RTCT
- Un patient (1%) présentant une insuffisance respiratoire attribuée à la chirurgie.

Huit patients (10%) ont présenté des EIG respiratoires dont un (1%) était lié à la RTCT. Deux patients (#02-017 et #03-003) sont décédés d'une pneumopathie, respectivement 6,6 mois et 5,2 mois après la chirurgie.

Tableau 18 Évènements indésirables respiratoires au-delà des 30 jours post opératoires

El respiratoires >30 jours post opératoires (n=78)	Tout EI (lié ou non)		Lié à la chirurgie		Lié à la RTCT	
Survenue d'EI respiratoires >30 jours post opératoires						
Non	65	(83%)	70	(90%)	77	(99%)
Oui	13	(17%)	8	(10%)	1	(1%)
Grade maximal selon NCI-CTCAE						
Grade 0 (Pas d'EI)	65	(83%)	70	(90%)	77	(99%)
Grade 1	2	(3%)	1	(1%)	0	(0%)
Grade 2	3	(4%)	1	(1%)	0	(0%)
Grade 3	2	(3%)	2	(3%)	0	(0%)
Grade 4	2	(3%)	1	(1%)	1	(1%)
Grade 5	2	(3%)	2	(3%)	0	(0%)
<i>Inconnu</i>	2		1		1	
EIG						
Non	70	(90%)	72	(92%)	77	(99%)
Oui	8	(10%)	6	(8%)	1	(1%)

EIG : Évènement Indésirable Grave ; EI : Évènement Indésirable ; RTCT : RadioChimiothérapie.

Le **tableau 20** décrit les évènements indésirables respiratoires (liés ou non au traitement) survenus au-delà du 30^{ème} jour post opératoire avec leur grade maximal par patient et par type d'EI.

Tableau 20 Évènements indésirables respiratoires au-delà des 30 jours post opératoires avec leurs grades selon NCI CTCAE version 4

EI	Grade maximal par patient et par type d'EI								
	DM	Pas d'EI	G1	G2	G3	G4	G5	G≥1	G≥3
SDRA	0 (0%)	77 (99%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
Toux	1 (1%)	74 (95%)	2 (3%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (5%)	0 (0%)
Dyspnée	0 (0%)	77 (99%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Épanchement pleural	0 (0%)	76 (97%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)
Pneumopathie	1 (1%)	72 (92%)	0 (0%)	1 (1%)	2 (3%)	0 (0%)	2 (3%)	6 (8%)	4 (5%)
Insuffisance respiratoire	0 (0%)	77 (99%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë ; EI : Évènement Indésirable ; G : Grade ; DM : Donnée Manquante

La liste des évènements indésirables pulmonaires survenus au-delà du 30^{ème} jour postopératoire est détaillée en **annexe 13**.

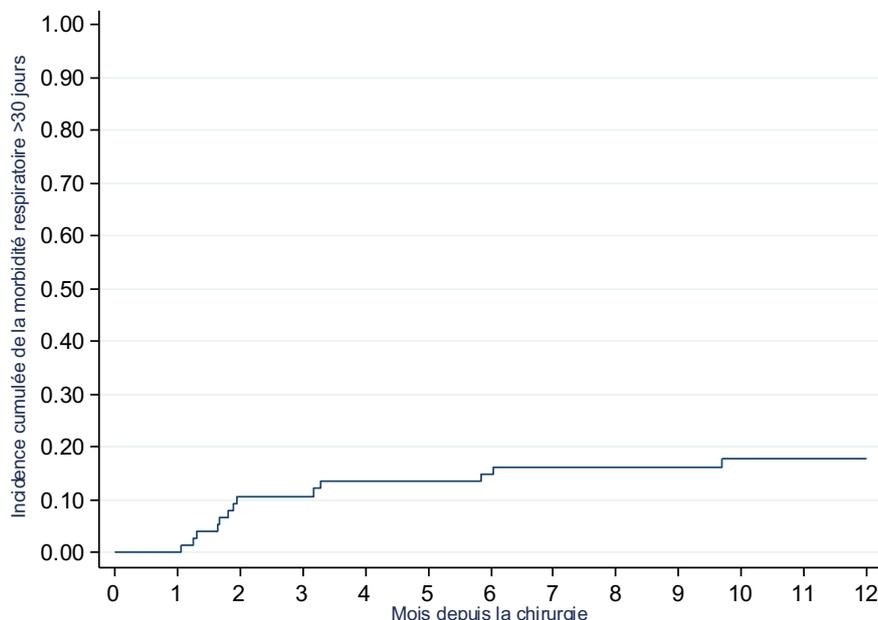
La morbidité respiratoire à partir du 31^{ème} jour postopératoire comprenait les évènements respiratoires liés ou non au traitement réalisé.

Treize patients ont présenté au moins un évènement respiratoire tardif et 33 ont présenté un évènement compétitif (progression ou décès).

L'incidence cumulée de la morbidité respiratoire survenant au-delà des 30 jours postopératoires était de 11% à 3 mois (IC 95% 5-19%) et de 15% (IC 95% 8-24%) à 6 mois.

La **figure 9** représente l'incidence cumulée de la morbidité respiratoire au-delà des 30 jours post opératoires.

Figure 9 Courbe d'incidence cumulée de la morbidité respiratoire au-delà des 30 jours post opératoires en fonction du temps écoulé depuis la chirurgie.



L'interprétation de ces résultats est limitée étant donné que 13 évènements ont été observés.

3.4.5 Description de la morbidité pulmonaire

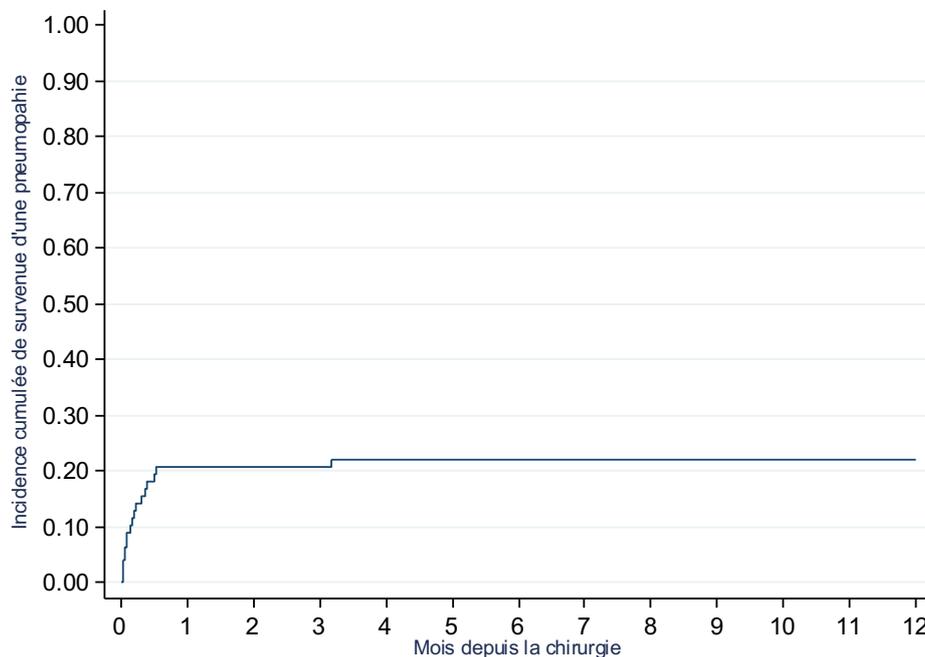
Cela comprend les événements de type pneumopathie, quel que soit le délai de survenue (peropératoire, postopératoire <30 jours, et > 30 jours), liés ou non au traitement de l'étude.

Au moment de l'analyse, 17 événements pulmonaires (pneumopathies) et 32 événements compétitifs (progressions ou décès) ont été observés.

L'incidence cumulée de la pneumopathie était de 21% (IC 95% : 12-30%) et 22% (13-32%) à 3 mois et 6 mois respectivement.

La figure 10 représente la courbe d'incidence cumulée des pneumopathies depuis la chirurgie.

Figure 10 Courbe d'incidence cumulée des pneumopathies depuis la chirurgie



L'interprétation de ces résultats est limitée étant donné que 17 événements ont été observés.

3.5 Association entre morbidité respiratoire et paramètres dosimétriques ou cliniques

3.5.1 Morbidité respiratoire globale

Le **tableau 21** présente l'analyse univariée de la recherche d'association entre les paramètres dosimétriques ou cliniques et la morbidité globale.

Aucun facteur testé n'était associé à la morbidité respiratoire globale avec un seuil de $p < 0,05$. Pour les deux paramètres dosimétriques principaux (DMP et V20), il apparaît que l'on n'observe aucune tendance pour une relation monotone croissante entre la dose et le risque de toxicité quand on étudie la variation du risque en fonction de la distribution.

3.5.2 Morbidité respiratoire précoce

La morbidité respiratoire précoce comprenait la morbidité peropératoire et dans les 30 jours suivant la chirurgie, que ces événements aient été attribués ou non au traitement.

Au cours de cette période, 33 patients (42% ; IC95% 31-54%) ont eu un événement respiratoire.

Le **tableau 21** présente l'analyse univariée de la recherche d'association entre les paramètres dosimétriques ou cliniques et la morbidité dans les 30 jours postopératoires.

Aucun facteur testé n'était associé à la morbidité respiratoire dans les 30 jours post opératoires avec un seuil de $p < 0,05$.

3.5.3 Morbidité respiratoire tardive

Le **tableau 21** présente les résultats de l'analyse univariée de la recherche d'association entre les paramètres dosimétriques ou cliniques et la morbidité respiratoire tardive, au-delà des 30 jours postopératoires.

Aucun facteur testé n'était associé à la morbidité respiratoire au-delà des 30 jours post opératoires avec un seuil de $p < 0,05$.

Il n'a pas été réalisé d'analyse multivariée dans la mesure où aucun paramètre clinique ou dosimétrique n'était significatif en analyse univariée.

3.5.4 Morbidité pulmonaire

Dans cette section, les patients ayant présenté une pneumopathie sont associés aux paramètres dosimétriques.

Le **tableau 21** présente les résultats de l'analyse univariée de la recherche d'association entre les paramètres cliniques et dosimétriques, et la survenue ou non d'au moins une pneumopathie.

Aucun facteur testé n'était significativement associé à la survenue de pneumopathie avec un seuil de $p < 0,05$.

3.6 Suivi

La médiane de suivi après la chirurgie était de 25 mois (IC 95% 17-29).

Tableau 21 : Synthèse de la recherche d'association entre la morbidité respiratoire et les paramètres cliniques ou dosimétriques

Analyse univariée Caractéristiques (n=78)	Morbidité globale			Morbidité précoce			p *	Morbidité tardive			Morbidité pulmonaire		
	HR	IC95%	p	Pas d'EI n=45		EI n=33		HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Paramètres cliniques													
PS initial			0,75				0,62 ^(k)			0,51			0,50
0	1			22	49%	18	55%		1			1	
≥1	0,90	0,47-1,74		23	51%	15	45%		0,69	0,23-2,11		0,72	0,27-1,88
IMC initial			0,62				0,71 ^(l)			0,35			0,51
/ 1kg/m ² ; ou moyenne/DS pour la morbidité précoce	1,02	0,95-1,09		25,9	5,3	26,3	5,4		1,05	0,95-1,16		0,97	0,89-1,06
ATCD de tabagisme			0,74				0,89 ^(k)			0,65			0,87
Non	1			17	38%	13	39%		1			1	
Oui	0,89	0,46-1,73		28	62%	20	61%		1,31	0,40-4,26		0,92	0,35-2,43
Localisation de la tumeur			0,20				0,33 ^(k)			0,17			0,37
1/3 moyen ou inférieur	1			28	62%	24	73%		1			1	
JOG (Siewert I et II)	0,61	0,29-1,29		17	38%	9	27%		0,34	0,08-1,55		0,60	0,19-1,84
Type histologique			0,87				0,69 ^(k)			0,69			0,57
Adénocarcinome invasif	1			28	62%	22	67%					1	
CE	0,94	0,47-1,88		17	38%	11	33%			0,24-2,55		0,74	0,26-2,10
VEMS (DM =12)			0,91				0,99 ^(l)			0,47			0,64
/ 100 mL/sec	1,00	0,96-1,05		3067,2	863,1	3064,4	853,3		0,98	0,91-1,04		0,99	0,93-1,05
Type de RT (DM=2)*			0,09				0,14 ^(k)			0,88			0,45
RC3D	1			32	73%	18	56%		1			1	
RCMI	1,78	0,91-3,49		12	27%	14	44%		1,09	0,34-3,55		0,64	0,21-2,00
Intervalle entre RTCT et chirurgie			0,57				0,43 ^(l)			0,96			0,43
/ 1 jour	1,00	0,99-1,02		48,2	10,2	51,2	23,0		1,00	0,97-1,03		1,01	0,99-1,03
Chimiothérapie			0,61				0,45 ^(k)			0,89			0,99
FOLFOX (bras A)	1			23	51%	14	42%		1			1	
Carboplatine + paclitaxel (bras B)	1,18	0,61-2,29		22	49%	19	58%		0,92	0,31-2,75		1,00	0,39-2,60

Analyse univariée Caractéristiques (n=78)	Morbidity globale			Morbidity précoce						Morbidity tardive			Morbidity pulmonaire		
	HR	IC95%	p	Pas d'EI n=45		EI n=33		p *	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p	
Paramètres dosimétriques aux poumons															
Dose moyenne Considérée comme une valeur quantitative			0,35					0,30 ^(t)			0,24			0,98	
○ / 1Gy ; ou moyenne/DS pour la morbidité précoce	0,95	0,85-1,06		10,5	3,0	9,7	3,4		1,11	0,93-1,32		1,00	0,86-1,16		
Considérée par quartile			0,43					0,26 ^(k)			0,48			0,97	
○ 1er quartile (0-8Gy)	1			8	18%	12	36%		1			1			
○ 2ème quartile (8-10Gy)	0,47	0,18-1,26		12	27%	5	15%		1,12	0,16-7,96		0,91	0,24-3,38		
○ 3ème quartile (10-12Gy)	0,62	0,27-1,43		13	29%	9	27%		1,93	0,35-10,5		0,71	0,19-2,64		
○ 4ème quartile (>12Gy)	0,59	0,24-1,45		12	27%	7	21%		3,07	0,59-15,9		0,85	0,23-3,18		
Poumons-PTV (cc) (DM=8) / 100 cc ; moyenne/DS pour la morbidité précoce			0,39					0,30 ^(t)			0,72			0,95	
	1,01	0,98-1,05		2827,3	952,0	3077,6	1036,8		0,99	0,94-1,05		1,00	0,95-1,05		
V10Gy / 1% ; ou moyenne/DS pour la morbidité précoce			0,59					0,54 ^(t)			0,16			0,77	
	0,99	0,97-1,06		43,6	15,3	41,2	18,9		1,02	0,99-1,06		1,00	0,97-1,03		
V20Gy Considéré comme une valeur quantitative			0,86					0,69 ^(t)			0,18			0,55	
○ / 1% ; ou moyenne/DS pour la morbidité précoce	1,00	0,95-1,05		13,8	6,6	13,2	7,3		1,05	0,98-1,14		1,02	0,95-1,09		
Considéré par quartile								0,73 ^(k)							
○ 1er quartile (0-8%)	1			10	22%	11	33%		1			1			
○ 2ème quartile (8-12%)	0,56	0,21-1,51		11	24%	6	18%		0,87	0,14-5,07		1,51	0,41-5,63		
○ 3ème quartile (12-18%)	0,92	0,40-2,12		12	27%	8	24%		1,48	0,33-6,62		0,73	0,16-3,28		
○ 4ème quartile (>18%)	0,67	0,27-1,67		12	27%	8	24%		1,47	0,33-6,60		1,38	0,37-5,13		
V30Gy / 1% ; ou moyenne/DS pour la morbidité précoce			0,43					0,44 ^(t)			0,36			0,92	
	0,96	0,86-1,07		5,2	3,1	4,6	3,5		1,06	0,93-1,22		1,01	0,87-1,17		

EI : Évènement Indésirable ; RTCT : RadioChimiothérapie ; DS : Déviation Standard ; Vx : Volume recevant xGy ou plus ;
T : test de Student ; k : test du Khi 2

4 DISCUSSION

L'objectif de notre étude multicentrique était d'identifier de façon prospective des facteurs cliniques et thérapeutiques, en particulier des paramètres dosimétriques associés à la morbidité pulmonaire per et post opératoire chez des patients traités par RTCT néo adjuvante pour un cancer de l'œsophage localement avancé dans le cadre de l'essai PROTECT-1402 (26).

4.1 Rappel des principaux résultats

La population regroupait 78 patients dont une majorité d'hommes (81%), et d'avantage d'adénocarcinomes (64%) que de CE, elle était globalement représentative de la population habituellement touchée par cette maladie en France en 2020 et constatée dans d'autres études récentes (3,46). La plupart des patients présentaient des tumeurs de stade III (69%), localisées le plus souvent au niveau du tiers moyen ou du tiers inférieur de l'œsophage (67%).

En pré thérapeutique, les patients étaient en bon état général avec 99% de PS à 0 ou 1 ; seuls 9% présentaient un IMC inférieur à la normale.

Tous les patients ont pu recevoir les 23 fractions de radiothérapie prévues. La dose médiane délivrée était homogène. La taille tumorale médiane était de 3 cm. La taille moyenne du PTV était de 566 cc. La majorité des patients ont été traités en RC3D (65%), ce qui peut être expliqué par l'amendement tardif permettant de traiter les patients en RCMI.

Suite à l'analyse de la matrice de corrélation des paramètres dosimétriques candidats, les 4 facteurs retenus étaient la DMP, le V10, le V20 et le V30.

Avec un suivi médian de 25 mois, 36 patients ont présenté au moins un évènement respiratoire (morbidité respiratoire globale) et 23 ont présenté un évènement

compétitif. L'incidence cumulée de la morbidité respiratoire globale était de 42% à 1 mois, 44% à 3 mois, et 46% à 6 mois. Les événements respiratoires survenaient donc en majorité dans les suites immédiates de la chirurgie.

La majorité des événements survenus dans notre étude était représentée par des pneumopathies aussi bien dans les 30 jours postopératoires qu'au-delà.

Concernant notre critère de jugement principal

Aucun facteur clinique, thérapeutique ou dosimétrique testé n'était significativement associé à la morbidité respiratoire quel que soit le délai.

Concernant les critères de jugement secondaires

Aucun facteur clinique ou thérapeutique testé n'était significativement associé à la morbidité respiratoire quel que soit le délai de recueil. Concernant la morbidité pulmonaire : aucun facteur testé n'était significativement associé à la survenue de pneumopathie.

4.2 Comparaison de nos résultats avec la littérature

Dans notre revue de la littérature, le taux de complications pulmonaires variait de 5 à 91%. Cette grande variabilité peut s'expliquer par une forte hétérogénéité des types de complications étudiées et par leurs définitions variables. Une échelle de définition de la pneumopathie après oesophagectomie pour raison carcinologique, l'Utrecht Pneumonia Score, a été récemment proposée afin d'améliorer les comparaisons (66,67).

Dans l'étude CROSS, avec le schéma carboplatine-paclitaxel associé à 41,4Gy, le taux de complications pulmonaires recensées (incluant pneumopathies, atélectasies sévères, pneumothorax, épanchement pleural, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire aiguë) était de 46%. Par ailleurs, il y a eu 10 % de chylothorax qui

n'étaient pas regroupés dans le terme « complication pulmonaires ». La médiane de suivi dans l'étude CROSS était de 45 mois (16).

Dans l'essai de Leichman et al. (25) avec un schéma FOLFOX associé à 45Gy, on recensait 20% de complications pulmonaires de grade supérieur ou égal à 3 dont 2 décès liés à des infections pulmonaires avant la chirurgie.

Certaines études ont constaté davantage de toxicités pulmonaires chez les patients traités en RC3D par rapport à ceux traités en RCMI (51,56), ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

Certains auteurs ont suggéré une majoration des pneumopathies radiques avec l'association taxanes-radiothérapie (63,64). Dans cette étude ancillaire, le type de chimiothérapie n'était pas associé à la survenue de morbidités pulmonaire.

4.3 Limites de l'étude

Concernant notre population

- Notre étude a souffert d'un manque de puissance pour détecter une association entre morbidité respiratoire et un ou des facteur(s) dosimétrique(s).
- Le VEMS post thérapeutique était significativement associé aux complications postopératoires dans plusieurs études (36,51).

Les patients avec un VEMS inférieur à 1 litre ne pouvaient être inclus dans PROTECT-1402. Il aurait sans doute été intéressant d'élargir l'évaluation pulmonaire préopératoire à la DLCO et la CVF (Capacité Vitale Forcée) et de renouveler l'évaluation pulmonaire en post thérapeutique. En effet, nous n'avons pas d'évaluation systématique de la fonction pulmonaire post opératoire. Les pneumopathies radiques asymptomatiques ou pauci symptomatiques auraient pu être diagnostiquées de cette façon (65).

- La taille tumorale moyenne était de 3cm dans notre population ; les tailles tumorales supérieures à 8cm ont été exclues. Il peut donc y avoir eu un biais de sélection, dans la mesure où la taille du volume cible influence le volume pulmonaire sain adjacent irradié.
- Il est possible qu'un biais de recrutement existe avec un effet centre car la moitié des patients analysés étaient issus des centres 1 et 2 à Lille (CHU et Centre Oscar Lambret), traités sur le même site pour la radiothérapie. Néanmoins, le pourcentage de toxicité par centre n'était pas évalué.
- La dose de radiothérapie (41Gy) est inférieure à celle de la plupart des séries ayant retrouvé une corrélation entre dose prescrite et toxicité (**Tableau 2**).

Concernant les paramètres étudiés

- Il n'y avait pas de distinction entre les tumeurs du tiers moyen et du tiers inférieur de l'œsophage qui étaient analysées ensemble, de même pour les tumeurs de la JOG qui regroupaient les tumeurs Siewert 1 et 2. Certaines études ont mis en évidence une toxicité pulmonaire significativement plus importante pour les tumeurs situées au niveau du tiers moyen de l'œsophage par rapport aux tumeurs du tiers supérieur ou inférieur ($p=0,014$) (51).
- Les toxicités respiratoires précoces n'ont pas toutes pu être gradées.
- La standardisation du protocole thérapeutique a pu réduire la variabilité des paramètres dosimétriques et conduire au fait que nous ne mettions aucune association en évidence.
- Enfin, le suivi médian était de 25 mois, il est donc probable que nous n'ayons qu'une vision partielle des EI tardifs. Une analyse avec un suivi plus long pourrait permettre d'identifier davantage de toxicité.

4.4 Forces de l'étude

- A notre connaissance notre étude ancillaire est la seule étude prospective, multicentrique ayant cherché à identifier des paramètres dosimétriques associés à la survenue d'évènements respiratoires per et postopératoires dans les cancers de l'œsophage traités par un schéma standardisé de RTCT néo adjuvante dans des centres de haut volume. Cela pose la question de la fiabilité des seuils retrouvés dans la littérature avec une méthodologie peut-être moins robuste. Si l'on prend l'exemple du seuil de DMP à 10Gy mis en évidence dans notre revue de la littérature (**Tableaux 2 et 11**), seuls 47% des patients de notre population avait une DMP inférieure ou égale à 10Gy. Ceci suggère que ce seuil apparaît difficilement atteignable d'autant que la taille moyenne des tumeurs était de 3cm.
- Le caractère lié à la RT, la RTCT ou lié à la chirurgie était défini par l'investigateur dans le CRF. Nous avons considéré que l'imputabilité pouvait être définie différemment d'un médecin et d'un centre à l'autre.

Le diagnostic de pneumopathie radique, par exemple, est difficile en raison de fréquents diagnostics concomitants (évènements infectieux, exacerbation de pathologie respiratoire pré existante...). Ainsi, afin d'éviter un biais d'interprétation lié à l'imputabilité d'un évènement à un traitement, nous avons considéré tous les évènements, quel que soit le classement réalisé par l'investigateur.

5 CONCLUSION

Le cancer de l'œsophage localement avancé est une pathologie dont le pronostic est sombre, pour laquelle la RTCT préopératoire est couramment utilisée.

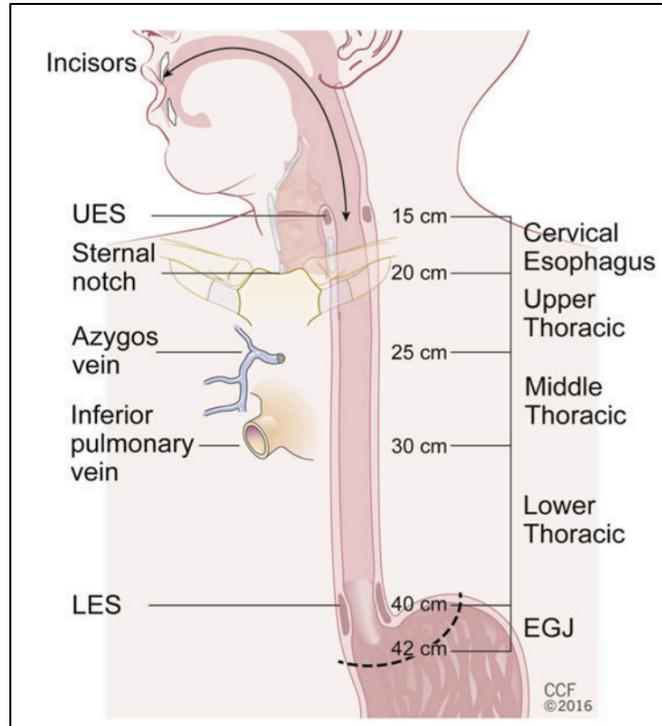
Depuis de nombreuses années, on essaie de corrélérer les HDV à la toxicité respiratoire.

Notre étude n'a pas permis d'identifier de facteur clinique ou thérapeutique significativement associé à la morbidité respiratoire.

Cette morbidité reste néanmoins fréquente. La sélection des patients, l'optimisation des techniques préopératoires et chirurgicales restent des enjeux afin de la limiter.

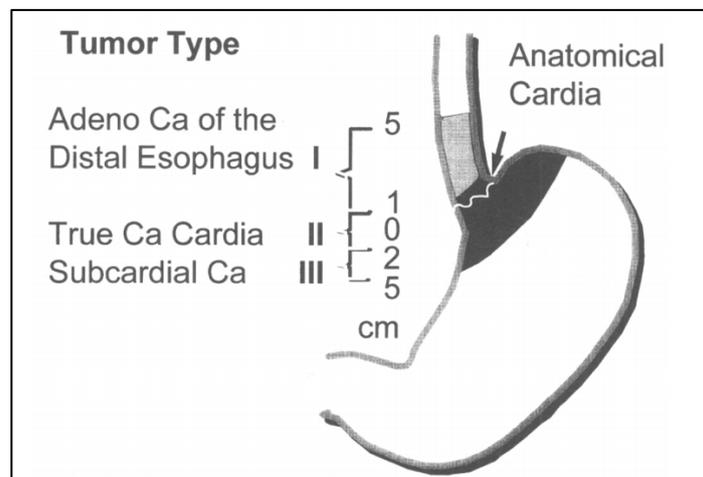
6 ANNEXES

Annexe 1 Classification anatomique des tumeurs de l'œsophage selon les mesures endoscopiques (68)



*UES : Upper Esophageal Sphincter ou sphincter supérieur de l'œsophage ;
 LES : Lower Esophageal Sphincter ou sphincter inférieur de l'œsophage ;
 EGJ : EsophagoGastric Junction ou jonction oeso gastrique.*

Annexe 2 Classification de Siewert pour les tumeurs de la jonction œsogastrique (69)



Adeno Ca : Adenocarcinoma ou adénocarcinome ; True Ca Cardia : True Carcinoma of the Cardia ou cancer vrai du cardia ; Subcardial Ca : Subcardial Cancer ou cancer infra cardia.

Annexe 3

Classification TNM scannographique (ctTNM) pour les adénocarcinomes et les CE de l'œsophage thoracique, utilisée dans le protocole de l'étude PROTECT-1402 (70)

Tumeur primitive (ctT)

ctT1 : non visibilité ou masse < 10 mm de diamètre

ctT2 : masse de 10 à 29 mm de diamètre

ctT3 : masse mesurant 30 mm de diamètre ou plus, sans signe d'invasion aux structures de voisinage

ctT4 : idem avec signe(s) d'extension aux structures médiastinales

Ganglions (ctN)

(étaient considérés comme pathologiques les ganglions à partir de 10 mm)

ctN0 : pas d'adénopathie décelable

ctN1 : adénopathie(s) régionale(s)

Métastases à distance (ctM)

ctM0 : pas de métastase à distance

ctM1 : présence de métastase(s) à distance

Définition des stades

Stade I : T1 N0 M0

Stade IIa : T2 N0 M0 ; T3 N0 M0

Stade IIb : T1 T2 N1 M0

Stade III : T3 N1 M0 ; T4 N0 ou N1 M0

Stade IV : tous T, N, M1

Annexe 4

Classification TNM écho-endoscopique (usTNM) pour les adénocarcinomes et les CE de l'œsophage thoracique, utilisée dans l'étude PROTECT-1402 (71)

Tumeur primitive (usT)

usT1 : tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse

usT2 : tumeur envahissant la musculature sans la dépasser

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

usT4 : tumeur envahissant les structures adjacentes

Ganglions (usN)

(étaient considérés comme pathologiques les ganglions à partir de 10 mm)

usN0 : pas d'adénopathie décelable

usN1 : adénopathies péri-tumorales envahies

usN2 : adénopathies envahies à distance de la tumeur (5 cm au-dessus ou au-dessous de la tumeur)

Définition des stades

Stade I : T1 N0 M0

Stade IIa : T2 N0 M0 ; T3 N0 M0

Stade IIb : T1 T2 N1 M0

Stade III : T3 N1 M0 ; T4 N0 ou N1 M0

Stade IV : tous T, N, M1

A noter : la classification utilisée en 2020 est la TNM 8^{ème} édition (72).

Annexe 5

*Récit d'observation d'une oesophagectomie selon Lewis Santy
18/04/2019*

Le premier temps opératoire est abdominal et se déroule sous coelioscopie robot assistée. Le patient est installé en décubitus dorsal, en « étoile ». La technique d'anesthésie est classique (oro trachéale) avec possibilité d'exclusion pulmonaire par un bloqueur ou sonde de Carlens. L'opérateur est aux commandes du robot Da Vinci® à distance du patient, la vision se fait en 3D. Ses collaborateurs sont à côté du patient, et changent régulièrement les instruments dans les trocars.

Le chirurgien libère les adhérences gastriques et réalise la gastroplastie avec conservation du pédicule vasculaire gastro épiploïque droit qui assurera la vascularisation de la plastie. Le curage abdominal est réalisé dans le même temps.

Le deuxième temps opératoire est thoracique, toujours sous coelioscopie robot assistée. Le patient est installé en décubitus latéral gauche. On réalise une exclusion pulmonaire droite. L'œsophage est libéré de ses adhérences, le curage médiastinal est réalisé. La section de l'œsophage est faite avec une marge de 5 cm par rapport à la tumeur. Une fois la pièce opératoire extraite, elle est envoyée en anatomopathologie pour analyse histologique. On remonte la plastie gastrique en intra thoracique et on réalise l'anastomose œsogastrique.



Annexe 6 *Indice fonctionnel de l'ECOG (ou Performans Status)*

Grade	Description
0	Le patient a une activité normale sans restriction
1	Le patient est restreint pour des activités physiques intenses
2	Le patient est alité moins de 50% de la journée
3	Le patient est alité plus de 50% de la journée
4	Le patient est grabataire

Annexe 7 : Détail des critères d'inclusion et de non inclusion dans l'étude

PROTECT-1402

Parmi les critères d'inclusion

Le terme « Fonctions hématologiques, rénales et hépatiques normales » correspondait aux critères suivants :

- Polynucléaires neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Hémoglobine $\geq 10\ \text{g/dL}$ (après transfusion, si nécessaire)
- Taux de Prothrombine $\geq 60\%$
- Créatinine $< 15\ \text{mg/L}$
- Clairance à la créatinine (selon la formule de Cockcroft) $\geq 60\ \text{mL/minute}$
- ASAT-ALAT $\leq 2,5$ x la limite supérieure de la normale
- Bilirubine totale $< 1,5$ x la limite supérieure de la normale
- Albumine supérieure à la limite inférieure de la normale

Parmi les critères de non inclusion

Le terme « Contre-indications habituelles à la chirurgie liées à l'état du patient » correspondait aux critères suivants :

- VEMS $< 1000\ \text{mL/seconde}$
- Cirrhose
- Infarctus de myocarde datant de moins de 6 mois ou maladie coronarienne évolutive
- Artérite de stade ≥ 2 selon la classification de Leriche et Fontaine
- Perte de poids supérieure à 15%

- Présence d'une autre tumeur maligne au cours des 5 dernières années ou d'une tumeur maligne synchrone
- Femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception
- Femme enceinte ou allaitante.

Le terme « Contre-indication à la radio-chimiothérapie avec FOLFOX ou Carboplatine-Paclitaxel » correspondait aux critères suivants :

- Tumeur œsophagienne située dans un territoire antérieurement irradié (antécédent de radiothérapie cervico-thoraco-abdominale)
- Fistule œso-trachéale ou envahissement de l'arbre trachéo-bronchique
- Déficit en Dihydropyrimidine Déshydrogénase (DPD)
- Autres maladies ou conditions médicales graves (telles qu'une maladie coronarienne symptomatique, une insuffisance ventriculaire gauche ou une infection non contrôlée)
- Tout autre traitement expérimental conduit de façon simultanée
- Antécédent de réaction d'hypersensibilité aux spécialités contenant des fluoropyrimidines, sels de platine ou taxanes
- Neuropathie sensitive périphérique avec gêne fonctionnelle
- Vaccin contre la fièvre jaune, utilisation prophylactique de la phénytoïne ou de vaccin vivant atténué
- Tumeur hémorragique

Annexe 8 Classification des complications chirurgicales selon Clavien-Dindo

GRADE	DÉFINITION	EXEMPLES
I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
III-a	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
III-b	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IV-a	Défaillance d'un organe	Dialyse
IV-b	Défaillance multi-viscérale	
V	Décès	
SUFFIXEd	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

Annexe 9 Détails de la méthode statistique

Les paramètres suivants ont été définis :

- $pR0=0,75$ et $pT0=0,55$, correspondant respectivement à un taux non acceptable R0 de 75% ou moins, et un taux non acceptable de toxicité sévère post opératoire de 45% ou plus.
- $pR1=0,90$ et $pT1=0,75$ correspondant respectivement à un taux acceptable de résections R0 de 90% ou plus, et à un taux acceptable de morbidité postopératoire sévère de 25%.
- Les taux d'erreur $\alpha R=0,10$, $\alpha T=0,10$ et $\beta=0,15$ correspondant respectivement à un taux de faux positifs de réponse de 10%, un taux de faux positifs pour la toxicité de 10% et une puissance de 85%.

L'essai était stoppé si à la première des deux étapes du schéma « Bryant and Day », 15 résections R0 ou moins étaient constatées parmi les 20 premiers patients de chaque bras de traitement, ou si 9 patients ou plus présentaient une morbidité sévère post opératoire (moins de 11 patients sans toxicité).

L'essai sera considéré comme un échec à l'analyse finale si parmi les 48 patients, on observe 39 résections R0 ou moins, ou au moins 18 patients présentant une toxicité sévère post opératoire (30 patients ou moins sans toxicité sévère). Les résultats de cette analyse permettront de décider si l'étude PROTECT-1402 sera poursuivie en phase III.

Annexe 10 Données paracliniques initiales

Caractéristiques	Bras FOLFOX n=37(%)		Bras Carboplatine+Paclitaxel n=41 (%)		Total n=78 (%)	
Réalisation d'une échocendoscopie	32	(86,5%)	36	(87,8%)	68	(87,2%)
usT (DM=5)						
T1	0	(0,0%)	1	(2,9%)	1	(1,6%)
T2	5	(17,2%)	9	(26,5%)	14	(22,2%)
T3	24	(82,8%)	24	(70,6%)	48	(76,2%)
usN (DM=13)						
N0	8	(34,8%)	4	(12,5%)	12	(21,8%)
N1	15	(65,2%)	27	(84,4%)	42	(76,4%)
N2	0	(0,0%)	1	(3,1%)	1	(1,8%)
Stade EUS (DM=5)						
Stade IIa	8	(27,6%)	4	(11,8%)	12	(19,0%)
T2 N0	2		2		4	
T3 N0	6		2		8	
Stade IIb	2	(6,9%)	8	(23,5%)	10	(15,9%)
T1 N1	0		1		1	
T2 N1	2		7		9	
Stade III	13	(44,8%)	20	(58,8%)	33	(52,4%)
T3 N1	13		19		32	
T3 N2	0		1		1	
Non classable	6	(20,7%)	2	(5,9%)	8	(12,7%)
Réalisation d'un scanner	35	(97,2%)	41	(100,0%)	76	(98,7%)
Diamètre tumoral maximal (mm)						
Médiane – (min-max)	30,0	(11,0 ; 70,0)	30,0	(16,0 ; 50,0)	30,0	(11,0 ; 70,0)
Moyenne – DS	32,3	14,2	30,2	9,5	31,4	12,3
ctT (DM=7)						
T1	0	(0,0%)	1	(2,6%)	1	(1,4%)
T2	6	(19,4%)	7	(18,4%)	13	(18,8%)
T3	24	(77,4%)	28	(73,7%)	52	(75,4%)
T4	1	(3,2%)	2	(5,3%)	3	(4,3%)
ctN (DM=3)						
N0	15	(45,5%)	11	(27,5%)	26	(35,6%)
N1	18	(54,5%)	27	(67,5%)	45	(61,6%)
N2	0	(0,0%)	2	(5,0%)	2	(2,7%)
ctM						
M0	35	(100,0%)	41	(100,0%)	76	(100,0%)
Stade						
Stade IIa	13	(37,1%)	8	(19,5%)	21	(27,6%)
T2 N0 M0	4		3		7	
T3 N0 M0	9		5		14	
Stade IIb : T2 N1 M0	2	(5,7%)	4	(9,8%)	6	(7,9%)
Stade III	16	(45,7%)	26	(63,4%)	42	(55,3%)
T1 N2 M0	0		1		1	
T3 N1 M0	15		22		37	
T3 N2 M0	0		1		1	
T4 N0 M0	1		2		3	
Non classable	4	(11,4%)	3	(7,3%)	7	(9,2%)
Évaluation pulmonaire	33	(89,2%)	36	(87,8%)	69	(88,5%)
VEMS (mL/sec)						
Médiane – (min-max)	2720	(1220 ; 5200)	3085	(1260 ; 5030)	3000	(1220 ; 5200)
Moyenne – DS	2970,6	936,1	3155,9	768,9	3066,1	852,5

Annexe 11 Données cliniques et paracliniques issues du bilan de réévaluation post RTCT

Caractéristiques	Bras FOLFOX n=37(%)		Bras Carboplatine+Paclitaxel n=41 (%)		Total n=78 (%)	
PS (DM=7)						
0	22	(64,7%)	25	(67,6%)	47	(66,2%)
1	10	(29,4%)	11	(29,7%)	21	(29,6%)
2	1	(2,9%)	1	(2,7%)	2	(2,8%)
3	1	(2,9%)	0	(0,0%)	1	(1,4%)
IMC (kg/m²) (DM =1)						
Médiane – (min-max)	24,8	(16,8 ; 34,3)	26,2	(16,1 ; 38,9)	25,5	(16,1 ; 38,9)
Moyenne – DS	24,9	4,2	26,1	5,4	25,5	4,9
Insuffisance pondérale : <18,5 kg/m ²	1	(2,8%)	3	(7,7%)	4	(5,3%)
Normal : 18,5-24,9 kg/m ²	18	(50,0%)	12	(30,8%)	30	(40,0%)
Surpoids : 25-30 kg/m ²	13	(36,1%)	13	(33,3%)	26	(34,7%)
Obésité : ≥30 kg/m ²	4	(11,1%)	11	(28,2%)	15	(20,0%)
Diamètre tumoral maximal en mm (DM =48)						
Médiane – (min-max)	22	(11 ; 60)	21	(5 ; 39)	21	(5 ; 60)
Moyenne – DS	24,5	12,5	20,8	8,5	22,6	10,6
Stade CT-scan (DM =5)						
T0 N0 M0	1	(2,9%)	2	(5,1%)	3	(4,1%)
Stade IIa	11	(32,4%)	10	(25,6%)	21	(28,8%)
T2 N0 M0	4		8		12	
T3 N0 M0	7		2		9	
Stade IIb	11	(32,4%)	7	(17,9%)	18	(24,7%)
T0 N1 M0	2		0		2	
T1 N1 M0	2		0		2	
T2 N1 M0	7		7		14	
Stade III	5	(14,7%)	14	(35,9%)	19	(26,0%)
T3 N1 M0	5		12		17	
T4 N0 M0	0		2		2	
Non classable	6	(17,6%)	6	(15,4%)	12	(16,4%)

PS : Performans Status ; DM : Donnée Manquante ; Min : minimum ; max : maximum ; DS : Déviation Standard ; IMC : Indice de Masse Corporelle en kilogrammes par mètres carrés ; mm : millimètres.

Annexe 12 Liste des complications péri opératoires

Patient	Complication respiratoire	Grade (Clavien Dindo)	EIG	Intervalle entre la chirurgie et l'EI (jours)	Durée de l'EI (jours)
02-001*	Pneumopathie	Grade II	Oui	1	25
02-004	Pneumopathie	Grade II	Oui	1	23
02-007	Épanchement pleural	DM	Non	17	1
02-009	Épanchement pleural	DM	Non	6	71
02-011	Épanchement pleural	DM	Oui	1	7
02-011	Insuffisance respiratoire	DM	Oui	12	5
02-011	Pneumopathie	Grade IV-a	Oui	12	10
02-016	Encombrement bronchique	Grade I	Non	0	4
02-017	Pneumopathie	DM	Oui	9	30
02-017	Insuffisance respiratoire	Grade IV-a	Oui	9	4
02-020	Pneumopathie	Grade II	Oui	2	14
02-027	Pneumothorax	Grade II	Oui	8	12
02-028	Épanchement pleural	Grade III-a	Oui	0	35
02-034	Chylothorax	DM	Non	12	8
02-039	Pneumopathie	Grade II	Oui	6	9
02-040	Dyspnée	DM	Oui	6	22
02-040	Épanchement pleural	Grade III-a	Oui	17	DM
03-002	Insuffisance respiratoire	Grade IV-a	Oui	1	8
03-002	Pneumopathie	DM	Oui	3	4
03-003	SDRA	Grade III-b	Oui	5	17
03-003	Pneumopathie	DM	Non	5	14
05-002	Pneumopathie	DM	Non	1	29
06-003	Pneumopathie	DM	Non	11	8
07-003	Pneumopathie	Grade II	Non	3	8
07-006	Dyspnée	DM	Oui	2	30
07-006	Pneumopathie	Grade II	Oui	16	26
07-008	Atélectasie	DM	Oui	2	57
07-008	Pneumopathie	DM	Oui	2	54
07-008	Dyspnée	DM	Oui	2	57
07-008	SDRA	Grade IV-a	Oui	10	46
07-009	SDRA	Grade IV	Oui	4	3
07-009	Pneumopathie	DM	Oui	4	10
07-010	Plaie trachéo bronchique	Grade I	Non	0	5
08-001**	SDRA	Grade IV	Oui	1	18
08-003	Pneumopathie	DM	DM	DM	DM
09-001	Plaie trachéo bronchique	DM	Oui	0	8
09-001	Dyspnée	Grade IV	Oui	5	3
09-002	Encombrement bronchique	DM	Non	0	11
09-003	Pneumopathie	Grade II	Oui	7	10
09-004	Encombrement bronchique	DM	Non	4	4
09-004	Atélectasie	DM	Non	4	4
09-005	Épanchement pleural	Grade III	Oui	4	59
09-005	Abcès thoracique	DM	Oui	9	11
09-009	Abcès thoracique	DM	Oui	15	24
09-010	Dyspnée	DM	Non	7	36
09-010	Encombrement bronchique	DM	Oui	7	16
09-015	Épanchement pleural	DM	Non	8	DM

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë ; EIG : Évènement Indésirable Grave ; EI : Évènement Indésirable ; DM : Donnée Manquante

*02-001 : pour ce patient, la pneumopathie a été attribuée à la chirurgie et à la RTCT (grade 3 selon NCI CTCAE)

**08-001 : Le SDRA était attribué à la chirurgie (Grade IV selon Clavien Dindo) et à la RT (grade 4 selon NCI CTCAE)

Annexe 13 *Détail des évènements indésirables pulmonaires survenus au-delà de 30 jours*

Patient	El respiratoire >30 jours	Grade	EIG	Intervalle entre la chirurgie et l'EI (jours)	Intervalle entre le début de la RTCT et l'EI (jours)	Durée (jours)	Relation
02-001	Pneumopathie	2	Oui	100	78	12	Non relié
02-003	Épanchement pleural	2	Non	178	78	14	Non relié
02-009	Insuffisance respiratoire	4	Oui	59	71	173	Chirurgie
02-017	Pneumopathie	5	Oui	184	78	17	Chirurgie
02-020	Toux	DM	Non	50	70	DM	Non relié
02-036	Pneumopathie	DM	Oui	97	84	31	Chirurgie
03-003	Épanchement pleural	2	Non	38	81	15	Chirurgie
03-003	Pneumopathie	5	Oui	141	81	DM	Chirurgie
07-003	Toux	1	Non	40	112	DM	Non relié
07-008	Pneumopathie	3	Oui	295	99	16	Chirurgie
07-009	SDRA	2	Oui	58	101	12	Non relié
07-009	Pneumopathie	3	Oui	119	101	8	Chirurgie
08-001	Dyspnée	4	Oui	32	77	5	RT
09-002	Toux	1	Non	51	68	DM	Chirurgie
09-006	Toux	2	Non	55	79	DM	Chirurgie

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë ; EI : Évènement Indésirable ; EIG : Évènement Indésirable Grave ; DM : Donnée Manquante ; RT : Radiothérapie

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):394–424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
2. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: Santé publique France. 2017.
3. Lapôtre-Ledoux B, Plouvier S, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux É. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Hauts-de-France. Saint-Maurice: Santé publique France, 2019. 167 p.
4. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol*. 2017 Aug 1;112(8):1247–55.
5. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma [Internet]. Ingelfinger JR, editor. Vol. 371, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2014 [cited 2020 Mar 29]. p. 2499–509. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1314530>
6. G. Lledo, C. Mariette, J.-L. Raoul, L. Dahan, B. Landi, T. Conroy, G. Piessen, D. Tougeron, G. Créhange, V. Lepillez, P. Artru, A. Drouillard J-FB. Cancer de l'œsophage. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <http://www.tncd.org>
7. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Committee clinicalguidelines@esmo.org. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 19];27:v50–7. Available from: https://academic.oup.com/annonc/article-abstract/27/suppl_5/v50/1741562
8. Herskovic A, Russell W, Liptay M, Fidler MJ, Al-Sarraf M. Esophageal carcinoma advances in treatment results for locally advanced disease: Review. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1095–103.
9. De-Ren S. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1989 Feb [cited 2020 Mar 13];16(2):329–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0360301689903246>
10. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined Chemotherapy and Radiotherapy Compared with Radiotherapy Alone in Patients with Cancer of the Esophagus. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Jun 11 [cited 2020 Mar 12];326(24):1593–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199206113262403>
11. Okawa T, Kita M, Tanaka M, Ikeda M. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Jul 1;17(1):49–54.

12. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011;12(7):681–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70142-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70142-5)
13. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg*. 2011;98(6):768–83.
14. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: Systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013;49(15):3149–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.029>
15. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):5062–7.
16. Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(22):2074–84. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1112088>
17. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(9):1090–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6)
18. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):226–34.
19. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: A meta-analysis using individual patient data (oesophageal cancer collaborative group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(3):579–83.
20. Oppedijk V, Van Der Gaast A, Van Lanschot JJB, Van Hagen P, Van Os R, Van Rij CM, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Feb 10 [cited 2020 Mar 31];32(5):385–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419108>
21. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2019 Mar 24];25(10):1160–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401004>
22. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2019 Mar 24];23(10):2310–7. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.00.034>

23. Ajani JA, D TA, Chair V, Bentrem DJ, Lurie RH, Chao J, et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Continue NCCN. 2020.
24. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): Final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(3):305–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70028-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70028-2)
25. Leichman LP, Goldman BH, Bohanes PO, Lenz HJ, Thomas CR, Billingsley KG, et al. S0356: A phase II clinical and prospective molecular trial with oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy before surgery for patients with esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2020 Mar 12];29(34):4555–60. Available from: www.jco.org
26. Messenger M, Mirabel X, Tresch E, Paumier A, Vendrely V, Dahan L, et al. Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin-folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: The PROTECT-1402, randomized phase 2 trial. *BMC Cancer*. 2016;16(1).
27. Créhange G, Huguet F, Quero L, N'Guyen T V., Mirabel X, Lacornerie T. Radiothérapie des cancers de l'œsophage, du cardia et de l'estomac [Internet]. Vol. 20, *Cancer/Radiothérapie*. 2016 [cited 2019 Dec 26]. p. S161–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.039>
28. McMillian N, Lenora Pluchino MA, Ajani JA, D TA, Chair V, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers NCCN Guidelines Version 4.2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 6]. Available from: www.nccn.org/patients
29. Gao X shu, Qiao X, Wu F, Cao L, Meng X, Dong Z, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2020 Mar 13];67(2):389–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301606029865>
30. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* [Internet]. 1997 Jun [cited 2020 Mar 18];111(6):1718–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215470679>
31. Markar SR, Lagergren J, Lagergren J, Surg A. Surgical and Surgeon-Related Factors Related to Long-Term Survival in Esophageal Cancer: A Review. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8];27:718–23. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07966-9>
32. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital Volume and Surgical Mortality in the United States. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;346(15):1128–37. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMsa012337>
33. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli T han S, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 10 [cited 2019 Mar 23];380(2):152–62. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805101>

34. Gottlieb-Vedi E, Kauppila JH, Malietzis G, Nilsson M, Markar SR, Lagergren J. Long-term survival in esophageal cancer after minimally invasive compared to open esophagectomy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2019 Dec 1;270(6):1005–17.
35. Klevebro F, Johnsen G, Johnson E, Viste A, Myrnäs T, Szabo E, et al. Morbidity and mortality after surgery for cancer of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 23];41:920–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.03.2260748-7983> www.sciencedirect.com
36. Wang J, Wei C, Tucker SL, Myles B, Palmer M, Hofstetter WL, et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2018 Oct 23];86(5):885–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301613003969>
37. Derogar M, Orsini N, Sadr-Azodi O, Lagergren P. Influence of major postoperative complications on health-related quality of life among long-term survivors of esophageal cancer surgery. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1615–9.
38. Law S, Kong Reprints H, John Wong P. Predictive Factors for Postoperative Pulmonary Complications and Mortality After Esophagectomy for Cancer. *Ann Surg* • [Internet]. 2004 [cited 2018 Oct 23];240(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356484/pdf/20041100s00010p791.pdf>
39. Ferguson MK, Celauro AD, Prachand V. Prediction of major pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 24];91(5):1494–501. Available from: <http://cme.ctsnetjournals.org>.
40. Cohen C, Tessier W, Gronnier C, Renaud F, Pasquer A, Théreaux J, et al. Salvage Surgery for Esophageal Cancer: How to Improve Outcomes? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(5):1277–86.
41. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2018 Oct 26];76(3 SUPPL.):S10-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171502>
42. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 26];20:S36–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.032>
43. Dworzak M, Le Deley MC, Adenis A, Piessen G, Lartigau E, Mirabel X, et al. Facteurs dosimétriques liés aux complications pulmonaires post opératoires dans les cancers de l'œsophage localement avancés traités par radio chimiothérapie préopératoire : Revue de la littérature. *Soumis. Bull Cancer*. 2020;
44. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 [cited 2019 Dec 26];6(7). Available from: <http://www.prisma-statement>.

45. Kumar G, Rawat S, Puri A, Sharma MK, Chadha P, Babu AG, et al. Analysis of dose-volume parameters predicting radiation pneumonitis in patients with esophageal cancer treated with 3D-conformal radiation therapy or IMRT. *Jpn J Radiol.* 2012;30(1):18–24.
46. Borggreve AS, Van Rossum PSN, Van Hillegersberg R, Ruurda JP, Mook S. PV-0099: Neoadjuvant radiation dose to the lungs and the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 24];127:S53. Available from: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(18\)30409-2/pdf](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(18)30409-2/pdf)
47. Kup PG, Nieder C, Geinitz H, Henkenberens C, Besserer A, Oechsner M, et al. The Prognostic Value of Irradiated Lung Volumes on the Prediction of Intra-/ Post-Operative Mortality in Patients after Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer. A Retrospective Multicenter Study. *Int Publ J Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 22];6(3):254–60. Available from: <http://www.jcancer.org>
48. Dähn D, Martell J, Vorwerk H, Hess CF, Becker H, Jung K, et al. Influence of Irradiated Lung Volumes on Perioperative Morbidity and Mortality in Patients After Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(1):44–52.
49. Hurmuzlu M, Øvrebø K, Wentzel-Larsen T, Muren LP, Viste A, Smaaland R. High-dose preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer patients does not increase postoperative pulmonary complications: Correlation with dose-volume histogram parameters. *Radiother Oncol* [Internet]. 2010;97(1):60–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.06.008>
50. Thacker SB, Sencer DJ, Jaffe HW. Centers for Disease Control Definitions for Nosocoial Infections. *Int Encycl Public Heal.* 1989;6(3):448–54.
51. Cho WK, Oh D, Kim HK, Ahn YC, Noh JM, Shim YM, et al. Dosimetric predictors for postoperative pulmonary complications in esophageal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *Radiother Oncol* [Internet]. 2019;133:87–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.005>
52. Tonison JJ, Fischer SG, Viehrig M, Welz S, Boeke S, Zwirner K, et al. Radiation Pneumonitis after Intensity-Modulated Radiotherapy for Esophageal Cancer: Institutional Data and a Systematic Review. *Nature* [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 14];9(1). Available from: www.nature.com/scientificreports
53. Leibl BJ, Vitz S, Schäfer W, Alfrink M, Gschwendtner A, Grabenbauer GG. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Neoadjuvant radiochemotherapy and radical surgery: Early results and toxicity. *Strahlentherapie und Onkol.* 2011 Apr;187(4):231–7.
54. Shaikh T, Churilla TM, Monpara P, Scott WJ, Cohen SJ, Meyer JE. Risk of radiation pneumonitis in patients receiving taxane-based trimodality therapy for locally advanced esophageal cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(6):388–94.
55. Lee HK, Vaporciyan AA, Cox JD, Tucker SL, Putnam JB, Ajani JA, et al. Postoperative pulmonary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: Correlation with pulmonary dose-volume histogram parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(5):1317–22.

56. Wang SL, Liao Z, Vaporciyan AA, Tucker SL, Liu H, Wei X, et al. Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 [cited 2018 Oct 24];64(3):692–9. Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(05\)02231-5/pdf](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(05)02231-5/pdf)
57. Tucker SL, Liu HH, Wang S, Wei X, Liao Z, Komaki R, et al. Dose-volume modeling of the risk of postoperative pulmonary complications among esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(3):754–61.
58. Hsu FM, Lee YC, Lee JM, Hsu CH, Lin CC, Tsai YC, et al. Association of clinical and dosimetric factors with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients receiving intensity-modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy followed by thoracic esophagectomy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 29];16(6):1669–77. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245%2Fs10434-009-0401-0.pdf>
59. National Cancer Institute. National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events. In 2009 [cited 2020 Mar 25]. Available from: <http://www.meddramsso.com>
60. Slim K, Blay JY, Brouquet A, Chatelain D, Comy M, Delpero JR, et al. Digestive oncology: surgical practices. *J Chir (Paris)* [Internet]. 2009 May [cited 2020 Apr 1];146 Suppl:S11–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021769709723981>
61. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: Which therapeutic approach? [Internet]. Vol. 12, *The Lancet Oncology*. 2011 [cited 2020 Mar 23]. p. 296–305. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020451070125X>
62. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187–96.
63. McCurdy M, McAleer MF, Wei W, Ezhil M, Johnson V, Khan M, et al. Induction and Concurrent Taxanes Enhance Both the Pulmonary Metabolic Radiation Response and the Radiation Pneumonitis Response in Patients With Esophagus Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 29];76(3):816–23. Available from: https://ac.els-cdn.com/S0360301609003563/1-s2.0-S0360301609003563-main.pdf?_tid=dc817d07-e596-4ebe-93bb-7758ef2223d4&acdnat=1540816912_64d542d5a1637528ac33f2104e096e52
64. Chen Y, Ye J, Zhu Z, Zhao W, Zhou J, Wu C, et al. Comparing paclitaxel plus fluorouracil versus cisplatin plus fluorouracil in chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell cancer: A randomized, multicenter, phase III clinical trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2020 May 10];37(20):1695–703. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.02122>
65. Jain V, Berman AT. Radiation pneumonitis: Old problem, new tricks. Vol. 10, *Cancers*. MDPI AG; 2018.
66. Seesing MFJ, Wirsching A, Van Rossum PSN, Weijs TJ, Ruurda JP, Van Hillegersberg R, et al. Defining pneumonia after esophagectomy for cancer: Validation of the Uniform Pneumonia Score in a high volume center in North America. *Dis Esophagus*. 2018 Jun 1;31(6).

67. Weijs TJ, Seesing MFJ, van Rossum PSN, Koëter M, van der Sluis PC, Luyer MDP, et al. Internal and External Validation of a multivariable Model to Define Hospital-Acquired Pneumonia After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 3];20(4):680–7. Available from: <http://www.r-project.org>
68. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2017;6(2):119–30. Available from: <http://www.annalscts.com/article/view/14237/14430>
69. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus*. 1996 Jul 1;9(3):173–82.
70. Bosset J-F, Gignoux M, Triboulet J-P, Tiret E, Manton G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy Followed by Surgery Compared with Surgery Alone in Squamous-Cell Cancer of the Esophagus. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Jul 17 [cited 2018 Oct 25];337(3):161–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9219702>
71. Tio TL, Cohen P, Coene PP, Udding J, Jager FCADH, Tytgat GNJ. Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma: Preoperative classification compared to the new (1987) TNM system. *Gastroenterology*. 1989 Jun 1;96(6):1478–86.
72. Mahul B. Amin, Stephen Edge, Frederick Greene, David R. Byrd, Robert K. Brookland, Mary Kay Washington, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://www.springer.com/us/book/9783319406176>

AUTEUR : Nom : DWORCZAK

Prénom : Marie

Date de soutenance : 20/05/2020

Titre de la thèse :

Impact des paramètres dosimétriques sur la morbidité respiratoire postopératoire chez les patients traités par radio-chimiothérapie concomitante préopératoire pour un cancer de l'œsophage.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : *Oncologie*

DES + spécialité : *Oncologie radiothérapie*

Mots-clés : cancer de l'œsophage, radio chimiothérapie préopératoire, morbidité pulmonaire.

CONTEXTE

Dans les cancers de l'œsophage localement avancés relevant d'une radio chimiothérapie préopératoire, les contraintes optimales de dose aux poumons ne sont pas établies. L'objectif de ce travail est d'identifier les paramètres dosimétriques associés à la survenue de morbidités respiratoires postopératoires.

METHODE

Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, française, réalisée à partir de la population de l'essai PROTECT-1402 et incluant 78 patients. Les patients recevaient une chimiothérapie par FOLFOX ou carboplatine-paclitaxel, associée à une dose médiane de radiothérapie de 41,4 Gy. Ils étaient ensuite opérés dans les 8 semaines. L'association entre les paramètres dosimétriques issus des histogrammes dose volume et la morbidité respiratoire a été analysée à l'aide de modèles de Cox cause-spécifiques.

RESULTATS

L'incidence cumulée de la morbidité respiratoire globale était de 42% à 1 mois, 44% à 3 mois, et 46% à 6 mois. Aucun paramètre dosimétrique n'était associé à la morbidité respiratoire postopératoire dans cette cohorte.

CONCLUSION

L'identification de paramètres dosimétriques associés à la toxicité respiratoire postopératoire dans les cancers de l'œsophage localement avancés relevant d'une prise en charge multimodale reste un enjeu, afin de définir des contraintes permettant de limiter les complications.

Composition du Jury :

Président : Pr Éric LARTIGAU

Assesseurs : Pr Guillaume PIESSEN, Pr Nicolas PENEL, Dr Xavier MIRABEL

Directeur de thèse : Dr David Pasquier