

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**APPORT DE LA TEP AU <sup>18</sup>FDG DANS LE BILAN DE REEVALUATION ET LE  
SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE NEOPLASIE ŒSOPHAGIENNE  
TRAITEE PAR RADIO-CHIMIOThERAPIE**

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 2020 à 18 heures  
au Pôle Recherche  
par **Alexandre DUBOIS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien HUGLO**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN**

**Monsieur le Professeur Olivier ERNST**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Cléo BAILLET**

---



# Avertissement

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



# Liste des abréviations

3D-CRT	3D-Conventional Radiotherapy
5-FU	5-Fluorouracile
ADC	Adénocarcinome
AJCC	American Joint Commission on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists (Score)
CE	Carcinome Epidermoïde
CT	Chimiothérapie
DDN	Date des Dernières Nouvelles
EBO	Endobranchyœsophage
EFR	Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FDG	18-Fluoro-Désoxy-Glucose
FOGD	Fibroskopie Œso-Gastro-Duodénale
GTV	Gross Tumor Volume
HP	Helicobacter Pylori
HR	Hazard Ratio
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
JOG	Jonction Œso-Gastrique
MP	Maladie en Progression
MS	Maladie Stable
MTV	Metabolic Tumor Volume
NBI	Narrow Band Imaging
OMS	Organisme Mondial de la Santé (Score)
OS	Survie Globale
PDL1	Programmed Death Ligand 1
PFS	Survie Sans Progression
RC	Réponse Complète
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCT	Radio-Chimiothérapie
RGO	Reflux Gastro-Œsophagien
RI	Réponse Indéterminée
RP	Réponse Partielle
RT	Radiothérapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
SUV	Standardized Uptake Value
TDM	Tomodensitométrie

TEP	Tomographie par Emission de Positons
TLG	Total Lesion Glycosis
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TNM	Tumor Node Metastasis (Stade)
TRG	Tumor Regression Grade
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive
WATS	Wide Area Transepithelial Sampling

# Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>3</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>5</b>
1- Généralités sur le cancer de l'œsophage .....	5
A- Epidémiologie.....	5
B- Histologie et facteurs de risque.....	6
C- Diagnostic.....	9
D- Bilan d'extension initial.....	12
2- Les traitements du cancer de l'œsophage.....	14
A- Traitement endoscopique .....	14
B- Traitement chirurgical.....	15
C- Traitements pré- et post-opératoires.....	17
1) La chimiothérapie (CT).....	17
2) La radiochimiothérapie (RCT) .....	18
3) En résumé.....	24
3- La TEP dans le cancer de l'œsophage.....	26
A- Bilan d'extension initial.....	26
B- Bilan de réévaluation après chimiothérapie et bilan de suivi .....	27
C- Facteurs prédictifs de la TEP.....	28
4- Objectifs .....	29
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>31</b>
1- Recueil et classement des données.....	31
A- Données cliniques .....	31
B- Données paracliniques .....	32
C- Détermination de l'impact .....	34
1) Concordance des examens .....	34
2) Existence d'un impact ?.....	35
3) Caractérisation de l'impact.....	36
2- Valeur diagnostique.....	38
3- Relecture des TEP post-RCT.....	38
4- Analyses de survie et analyses statistiques .....	39
<b>Résultats.....</b>	<b>41</b>
1- Population .....	41
2- Examens de réévaluation .....	45

A- Premiers examens de réévaluation post-RCT .....	45
1) Résultats .....	45
2) Concordance des Examens .....	49
B- Examens de suivi .....	53
3- Impact.....	56
A- Première TEP de réévaluation post-RCT .....	56
B- TEP dans le suivi ultérieur .....	59
C- Examens complémentaires .....	60
4- Valeurs diagnostiques .....	61
A- TEP.....	61
B- Biopsies .....	62
5- Critères d'interprétation de la TEP .....	63
6- Analyses de survie .....	66
<b>Discussion .....</b>	<b>69</b>
1- Impact et survie.....	69
A- Première TEP de réévaluation post-RCT .....	69
B- TEP de suivi.....	70
C- Analyses de survie .....	72
2- Concordance des examens.....	73
3- Performances diagnostiques .....	75
A- Première TEP de réévaluation.....	75
1) Détection de la tumeur résiduelle .....	75
2) Détection des lésions à distance.....	77
B- Examens de suivi .....	78
C- TEP indéterminées et examens complémentaires .....	78
4- Population .....	79
5- Considérations méthodologiques.....	80
6- Perspectives.....	81
<b>Conclusion .....</b>	<b>85</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>87</b>

# Résumé

**Contexte :** La radio-chimiothérapie (RCT) néoadjuvante a permis d'améliorer considérablement le pronostic des patients atteints d'un cancer localement avancé de l'œsophage. Après chirurgie, la pièce opératoire présente une réponse histologique complète dans 30% des cas. La chirurgie carcinologique de l'œsophage étant grevée d'une morbi-mortalité non négligeable, la RCT exclusive est de plus en plus proposée. Elle n'est cependant envisageable qu'en présence d'examens de réévaluation performants pour affirmer la réponse complète. La TEP n'est actuellement pas recommandée dans cette indication. Nous avons étudié son impact en pratique clinique.

**Matériel et Méthodes :** 104 patients traités par RCT pour un cancer localement avancé de l'œsophage et ayant bénéficié d'un bilan de réévaluation à 2 mois de la fin du traitement comprenant TEP FDG, fibroscopie digestive avec biopsies et scanner thoraco-abdominopelvien ont été rétrospectivement inclus. Les résultats des examens de suivi ultérieurs ont également été recueillis chez les patients non opérés. L'impact de la TEP en plus du bilan conventionnel a été caractérisé comme majeur/mineur/absent et positif/négatif. La concordance entre les examens a été recueillie. Une analyse de survie selon Kaplan Meier avec test du log-rank, ainsi qu'une analyse de Cox à la recherche de facteurs pronostiques ont été réalisées.

**Résultats :** La TEP a un impact dans 24% des cas au premier bilan de réévaluation post-RCT et dans 30% des cas au cours du suivi ultérieur. Ses sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative pour prédire la réponse histologique sont de 82%, 54%, 71% et 68% respectivement. En cas de biopsies négatives, elle affirme avec exactitude la réponse complète locale ou la progression locale chez 73% et 67% des patients, respectivement. Les patients en réponse complète TEP ont une survie sans progression médiane significativement plus longue : non atteinte vs 8,8 mois chez patients non répondeurs ( $p = 0,003$ ).

**Conclusion :** Bien qu'elle ne fasse pas partie des examens de réévaluation recommandés systématiquement après RCT pour cancer de l'œsophage, la TEP a un impact significatif, améliore les performances du bilan de réévaluation notamment en cas de biopsies négatives et constitue un facteur pronostique sur la survie sans progression.



# Introduction

## 1- Généralités sur le cancer de l'œsophage

### A- Epidémiologie

Le cancer de l'œsophage est le 8<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde avec environ 455 800 nouveaux cas par an (3,2% de l'ensemble des cancers) et il représente la 6<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer avec environ 400 200 décès par année (4,9% de l'ensemble des décès). Il existe une importante disparité géographique avec des taux d'incidence plus importants dans l'Est de l'Asie et dans le Sud-Est de l'Afrique. L'Ouest Africain semble être la région la moins touchée par cette pathologie (1).

En France, l'âge moyen au diagnostic est de 67 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes (2). La prévalence était estimée en 2008 à 19 244 cas chez l'homme et 3291 cas chez la femme (3). L'incidence est actuellement de 6,8/100 000 personnes/année pour les hommes et 1,5/100 000 personnes/année pour les femmes. Le taux de mortalité est estimé à 4,3/100 000 personnes/année pour les hommes et 1/100 000 personnes/année pour les femmes (4). C'est en région Hauts-de-France que l'on constate les taux d'incidence et de mortalité les plus hauts avec respectivement 11,51/100 000 et 8,71/100 000 personnes/année chez les hommes et 2,28/100 000 et 1,64/100 000 personnes/année chez les femmes (5).

Une étude récente montre qu'aux Etats-Unis, après avoir augmenté entre les années 70 et les années 2000, l'incidence du cancer de l'œsophage décroît depuis 2004 avec une diminution du nombre de carcinomes épidermoïdes au profit des

adénocarcinomes (6). Ces derniers représenteraient 50% des cas prévalents en Europe (7).

Le pronostic de ce cancer est sombre avec une survie à 5 ans estimée entre 15 et 25% dans le monde (8). D'après l'étude EUROCCARE-5, la survie en France serait de 13,9% à 5 ans et de 29,7% pour les malades ayant survécu à la première année (9). Néanmoins, la généralisation de la radio-chimiothérapie néoadjuvante semble augmenter significativement la survie à 20% à deux ans (10) quel que soit le type histologique.

## B- Histologie et facteurs de risque

En France, les deux principaux types histologiques sont le carcinome épidermoïde (CE), qui concerne 66% des patients, mais dont l'incidence tend à diminuer et l'adénocarcinome (ADC) (26% des patients) dont l'incidence tend à augmenter (11). Il existe également d'autres types histologiques moins fréquents tels que les carcinomes indifférenciés, les adénocarcinomes mucineux, les adénocarcinomes à cellules indépendantes, les carcinomes à petites cellules, les carcinomes neuroendocrines, les sarcomes, les lymphomes et les mélanomes (11,12).

Les 2 principales entités histologiques ont des facteurs de risque spécifiques résumés dans le **Tableau 1**. Concernant le tabac, ce serait l'exposition à la nitrosamine qui constituerait un facteur de risque. Quant à l'alcool, sa pathogénicité viendrait de son métabolite, l'aldéhyde, connu comme cancérigène (8). Enfin, la kératodermie palmo-plantaire congénitale est une maladie autosomique dominante associée à la survenue de CE de l'œsophage familiaux (13).

Le facteur de risque le plus important d'ADC est le reflux gastro-œsophagien symptomatique (RGO). L'obésité constitue un facteur de risque car il est associé au RGO (14). La conséquence est la formation d'un œsophage de Barrett, ou endobrachyœsophage (EBO). Il s'agit d'une métaplasie intestinale du bas œsophage. Le tissu malpighien œsophagien, agressé par l'acidité du reflux, cicatrise plus rapidement sous forme d'épithélium glandulaire. Cela est visible en endoscopie avec une ligne Z (ligne de jonction entre les deux muqueuses) située plus haut que le cardia anatomique. Cette métaplasie constitue une condition pré-cancéreuse. **(Figure 1)**. Le temps de transition entre EBO et apparition d'une lésion dysplasique de haut grade est de 10 ans (15) avec un risque de transformation estimé entre 0,12 et 0,6% par an (16,17). Ce risque passe à 6,58% par an lorsqu'il existe une dysplasie de haut grade au sein de l'EBO (18).

Plusieurs études mettent en avant un facteur protecteur : l'antécédent d'infection à *Helicobacter Pylori* (HP). Certaines souches d'HP produisent une protéine spécifique : la CagA. Les patients CagA+ sont associés à un plus grand risque de cancer gastrique mais présentent significativement moins d'EBO (19,20). Ce qui permet d'expliquer les propriétés protectrices de cette infection pour le cancer œsophagien. D'ailleurs, l'augmentation de l'obésité et la diminution des infections à HP dans les pays industrialisés constituent des hypothèses pouvant expliquer l'augmentation de l'incidence des ADC (15).

Carcinome Epidermoïde	Adénocarcinome
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabac</li> <li>- Alcool</li> <li>- Mutations enzymatiques impliquées dans le métabolisme de l'alcool</li> <li>- Achalasie</li> <li>- Œsophage caustique</li> <li>- Antécédent d'irradiation thoracique</li> <li>- Niveau socio-économique bas</li> <li>- Mauvaise hygiène dentaire</li> <li>- Carences nutritionnelles</li> <li>- Kératodermie palmoplantaire congénitale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reflux gastro-œsophagien symptomatique</li> <li>- Endobrachyœsophage</li> <li>- Obésité</li> <li>- Tabac</li> <li>- Antécédent d'irradiation thoracique</li> <li>- Alimentation pauvre en fruits et légumes</li> <li>- Age</li> <li>- Sexe masculin</li> <li>- Traitements hypotoniques pour le sphincter œsophagien</li> <li>- Antécédents familiaux (rare)</li> </ul>

Tableau 1 : Facteurs de risque reconnus des principaux types histologiques de cancer de l'œsophage



Figure 1 : Aspect d'endobrachyœsophage à l'endoscopie.

Tiré de : Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *The Lancet*. 2 févr 2013;381(9864):400-12.

## C- Diagnostic

Le symptôme principal est la dysphagie, bien que de plus en plus de patients soient diagnostiquées au cours d'une endoscopie de surveillance avant l'apparition des symptômes (8). Des douleurs rétrosternales et des épigastralgies ont respectivement été décrites chez 14 et 26% des patients atteints d'une tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (21). Le tableau clinique typique du CE est l'homme alcoolo-tabagique se présentant pour perte de poids et dysphagie. Pour l'ADC, il s'agit d'un homme aux antécédents de RGO se présentant pour dysphagie, mais sans forcément d'altération de l'état général.

L'œsophage est constitué de deux parties (22) :

- L'œsophage cervical : du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'entrée du thorax, vers 19 cm des arcades dentaires
- L'œsophage thoracique, lui-même divisé en 3 parties :
  - Le tiers supérieur : de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale, 24 cm des arcades dentaires ;
  - Le tiers moyen : sous la bifurcation trachéale, de 24 à 32 cm des arcades dentaires ;
  - Le tiers inférieur : incluant l'œsophage abdominal, de 32 à 40 cm des arcades dentaires.
- Concernant les tumeurs du cardia, leur type est défini en fonction de la distance entre le centre de la tumeur et la ligne Z, selon la classification de Siewert
  - Siewert I : entre 1 et 5 cm au-dessus de la ligne Z
  - Siewert II : entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la ligne Z

- Siewert III : entre 2 et 5 cm en dessous de la ligne Z

Le CE siège préférentiellement au niveau des tiers supérieur et moyen de l'œsophage tandis que l'ADC siège plutôt au niveau du tiers inférieur (23).

Le diagnostic est fait par fibroscopie digestive haute (FOGD) avec biopsies (Figure 2).

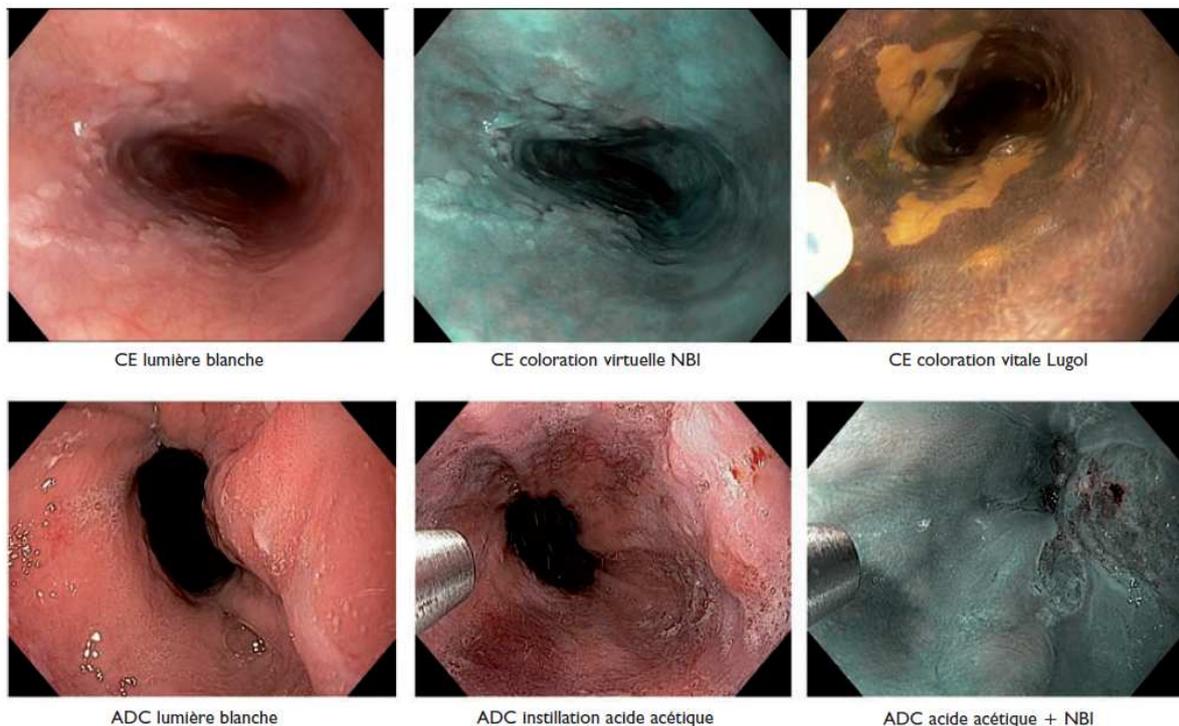


Figure 2 : Images endoscopiques de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome de l'œsophage en endoscopie traditionnelle, en chromoendoscopie chimique puis en chromoendoscopie virtuelle.

CE : carcinome épidermoïde ; ADC : adénocarcinome.

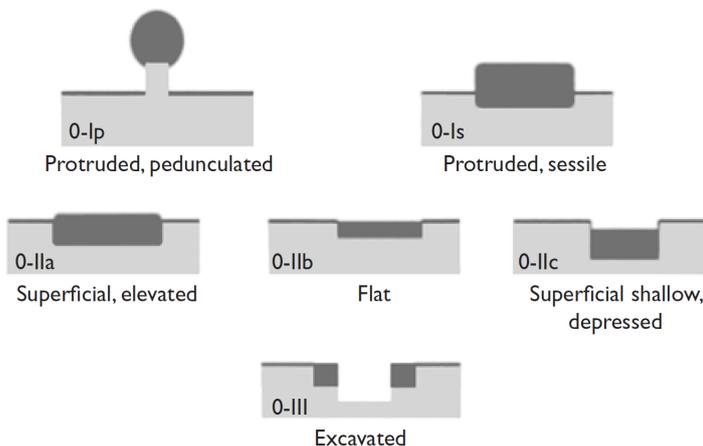
Tiré de : Koessler et al. Rev Med Suisse 2015; volume 11. 1130-1135

Différentes techniques permettent d'optimiser le bilan diagnostique : la chromoendoscopie chimique et la chromoendoscopie électronique. La première consiste à pulvériser à l'aide d'un cathéter spray un colorant. La chromoendoscopie virtuelle génère une image de synthèse grâce à un logiciel d'analyse d'images. Par exemple, le logiciel NBI (*Narrow Band Imaging*) modifie la longueur d'onde de la lumière émise, permettant de détecter les irrégularités de surface et de la

vascularisation sous-muqueuse (15). Selon les recommandations actuelles, la coloration par le lugol reste à ce jour la technique de référence avec une excellente sensibilité (96–100 %), mais une spécificité, et donc une valeur prédictive négative, plus faible (50–60 %) (24). Plusieurs études ont montré que la chromoendoscopie électronique permettait d'obtenir des résultats comparables, voire plus spécifiques (25,26).

Le risque d'envahissement pariétal peut être estimé par l'aspect macroscopique de la tumeur en endoscopie établie selon la classification de Paris (**Figure 3 et Tableau 2**). Les lésions planes étant moins infiltrantes que les lésions nodulaires ou ulcérées (24).

Dans le cas d'un adénocarcinome, il sera recherché une surexpression des récepteurs HER 2 ouvrant des possibilités thérapeutiques en cas de maladie métastatique (22).



Classification de Paris	Œsophage (n = 1 562)
0-I	79 %
0-Ip	
0-Is	
0-IIa	48 %
0-IIb	15%
0-IIc	27 %
0-III	84 %

Figure 3 : Description de la classification de Paris.  
Tiré de : Koessler T, Bichard P, Puppa G, Lepilliez V, Roth A, Cacheux W. Early oesophageal cancer: epidemiology diagnosis and management. Rev Med Suisse. 20 mai 2015;11(475):1130-5.

Tableau 2 : Risque d'envahissement sous-muqueux en fonction de la classification de Paris.  
Tiré de : Bories E, Barret M, Chaussade S. Traitement endoscopique des carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage. Acta Endosc. juill 2017;47(4):192-4.

## D- Bilan d'extension initial

La muqueuse œsophagienne est schématiquement divisée en trois couches : l'épithélium, (m1), la *lamina propria* ou chorion (m2) et la *muscularis mucosae* ou musculaire muqueuse (m3). La sous-muqueuse est également divisée arbitrairement en 3 couches selon leur profondeur par rapport à la musculaire muqueuse : sm1 (<200µm pour les CE et <500µm pour les ADC), sm2 (couche moyenne) et sm3 (couche profonde) (15). Le risque d'extension ganglionnaire est directement lié au degré d'envahissement pariétal. Il s'élève dès que la *muscularis mucosae* est atteinte et devient très important pour les tumeurs infiltrant la sous-muqueuse. Cela modifie radicalement le pronostic : en cas de métastases ganglionnaires, la survie à 5 ans passe de 80 à 50% (27). Il est estimé que le risque d'envahissement ganglionnaire est faible (entre 0 et 2%) en cas de tumeur intraépithéliale (m1) ou limitée au chorion (m2) (28). Il atteint 8-18% pour les lésions infiltrant la musculaire muqueuse (m3) ou la sous-muqueuse superficielle (sm1) et s'élève jusqu'à 30-54% pour les lésions de la sous-muqueuse profonde (sm2 et 3) (28). C'est l'échoendoscopie haute qui va permettre de déterminer cette extension pariétale avec une bonne sensibilité et spécificité, respectivement 85 et 87% (15). L'échoendoscopie permettra aussi d'évaluer l'envahissement ganglionnaire péri-œsophagien local avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 70% (29).

Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) recommande également dans le bilan d'extension initial (22) :

- Un examen clinique complet (notamment des aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires)

- Une évaluation nutritionnelle (protides, albumine, pré-albumine et IMC) et du pourcentage de perte de poids
- Un bilan de l'état général (score OMS, score ASA) et des pathologies associées (examen respiratoire avec EFR et gazométrie, examen cardiovasculaire, fonction rénale et hépatique) avec consultation d'aide au sevrage tabagique et/ou œnologique si nécessaire.
- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté (avec ingestion de produit de contraste dans notre centre)
- Un examen ORL avec laryngoscopie indirecte sauf pour les adénocarcinomes du 1/3 inférieur chez les non-fumeurs.
- Une fibroscopie trachéo-bronchique sauf pour les adénocarcinomes du 1/3 inférieur chez les non-fumeurs.
- Une TEP-TDM au <sup>18</sup>FDG
- Dans notre centre, une coelioscopie exploratrice en cas de tumeur de la jonction oeso-gastrique afin d'éliminer une carcinose péritonéale ou en cas de dysphagie pour pose de jéjunostomie

Au terme de ce bilan, le stade TNM pourra être déterminé (**Figure 4**) et différents stades pourront être déterminés (**Tableau 3**).

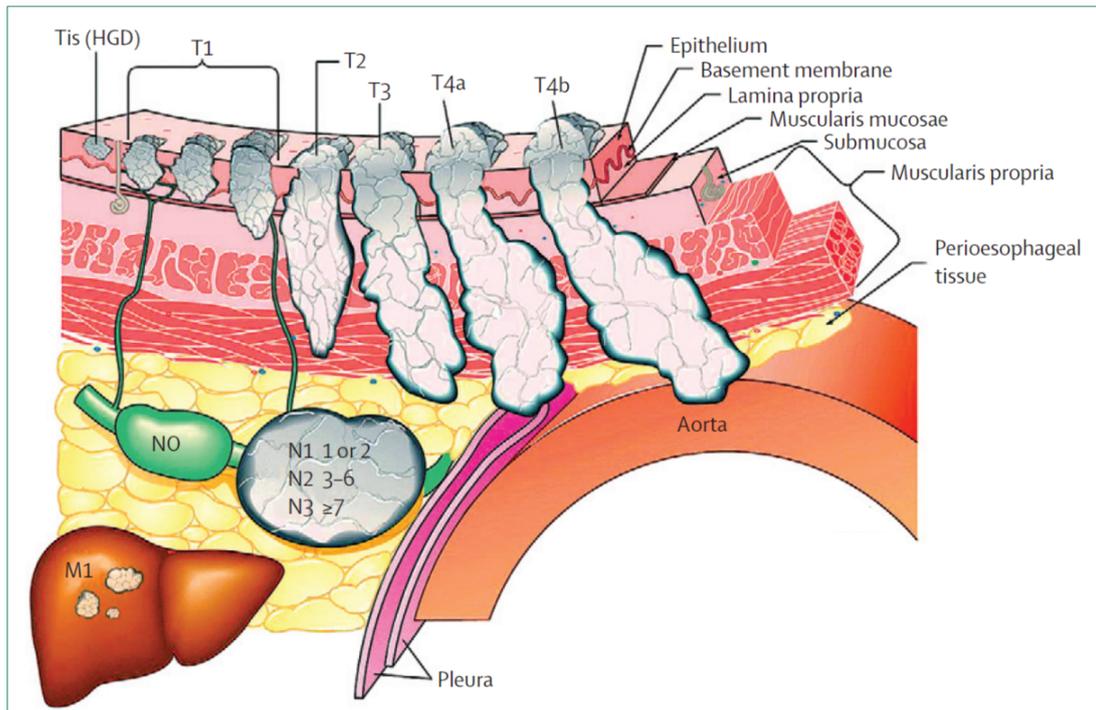


Figure 4 : Stadification TNM 7ème édition des cancers œsophagiens. T4a = tumeur résecable, (envahissement plèvre, péricarde ou diaphragme) T4b = tumeur non résecable (envahissement aorte, corps vertébraux, trachée) Tis = néoplasie intraépithéliale HGD = Dysplasie de haut grade  
Tiré de : Pennathur et al. Oesophageal carcinoma. The Lancet. 2 févr 2013;381(9864):400-12.

Stade 0	pTis N0 M0
Stade IA	pT1 N0 M0
Stade IB	pT2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT1-T2 N1 M0
Stade IIIA	pT4a N0 M0, pT3 N1 M0, pT1-2 N2 M0
Stade IIIB	pT3 N2 M0
Stade IIIC	pT4a tout N M0, pT4b tout N M0, tout pT N3 M0
Stade IV	Tout pT tout N M1

Tableau 3 : Stades AJCC-UICC 7<sup>ème</sup> édition

## 2- Les traitements du cancer de l'œsophage

### A- Traitement endoscopique

Ce traitement est réservé aux tumeurs localisées avec faible risque de dissémination ganglionnaire. Il s'agit de lésions m1 et m2 ou de lésions m3 voire sm1

chez des patients à risque opératoire (22). Deux techniques sont possibles : la mucosectomie et la dissection sous-muqueuse. La première consiste à réséquer la muqueuse puis une partie de la sous-muqueuse, alors que la seconde consiste à disséquer plus profondément jusqu'à la musculature (15). Les recommandations actuelles privilégient la dissection sous-muqueuse car elle permet une résection monobloc avec une histologie de qualité, mais au prix d'une morbidité et d'un coût plus élevé (24). La mucosectomie constitue un traitement efficace avec un taux de survie de 90% à 5 ans avec 4 à 26% de récurrence locale. Elle est indiquée dans les lésions  $\leq$  10mm quand une résection monobloc est impossible (24).

## B- Traitement chirurgical

Avant toute chose, les patients nécessitent une préparation respiratoire avec éradication des foyers infectieux et un soutien nutritionnel. Une nutrition entérale par sonde est recommandée en cas de perte de poids  $>$  10% (7).

Pour les tumeurs des tiers moyen et inférieur, la technique chirurgicale de référence est l'œsophagectomie subtotale par voie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire 2 champs (médiastinal et abdominal) et médiastinectomie postérieure monobloc, aussi appelée technique de Lewis Santy (30). La voie transhiatale peut être utilisée chez des patients à haut risque opératoire avec une petite tumeur du tiers inférieur de l'œsophage, sans envahissement ganglionnaire (30).

Pour les tumeurs du tiers supérieur, il est recommandé une œsophagectomie 3 champs avec anastomose cervicale et curage ganglionnaire bilatéral.

Les cancers de l'œsophage cervical relèvent d'une radiochimiothérapie (RCT) exclusive. Une œsophagectomie 3 voies ou une œsophagectomie totale avec pharyngo-laryngectomie totale circulaire peuvent être discutées en situation de rattrapage (22).

En ce qui concerne la reconstruction œsophagienne, la gastroplastie œsophagienne par gastrolise laparoscopique est la référence (7).

Il est recommandé de prélever au moins 23 ganglions (31). Le nombre de ganglions envahis est un facteur de mauvais pronostic indépendant du stade TNM. La survie à 5 ans passe en effet de 53% à 8% s'il existe 4 ganglions envahis ou plus (32).

Un curage cervical systématique n'est pas nécessaire. Il est recommandé pour la chirurgie des cancers du tiers supérieur de l'œsophage thoracique et cervical, et à la demande en cas d'envahissement suspecté sur les examens préopératoires quelle que soit la localisation du cancer œsophagien (22).

La mortalité post-opératoire est inférieure à 10% et les taux de morbidité sont estimés entre 26 et 41% (33–35). Les complications sont essentiellement pulmonaires, responsables de la moitié des décès post-opératoires. Viennent ensuite les fistules anastomotiques, le chylothorax et la paralysie des cordes vocales (36). Après résection R0, la survie à 5 ans est estimée à environ 30% (11).

La chirurgie seule est indiquée dans les tumeurs de stade 1 ainsi que les tumeurs localisées de stade 2, après discussion en RCP (7). Elle n'est par contre pas indiquée dans les tumeurs localement avancées de stade III

en raison de résultats décevants en termes de survie (37). Des traitements complémentaires par radiothérapie ou chimiothérapie sont alors nécessaires.

Les contre-indications chirurgicales sont résumées **Tableau 4**

Critère de non-résécabilité	Critères de non-opérabilité
Tumeur T4b envahissant : – l'arbre trachéo-bronchique, – le nerf récurrent, – l'aorte sur plus de 90 de sa circonférence ( <i>figure 1</i> ), – un corps vertébral.	Relatifs : – Statut OMS 2 – Perte de poids > 15 % non récupérée après renutrition – Artériopathie sévère (stade $\geq$ III selon Leriche et Fontaine) – Cirrhose non décompensée
	Absolus : – Insuffisance respiratoire (VEMS < 1 000 mL/sec) – Cirrhose décompensée et/ou signes d'hypertension portale – Insuffisance rénale (créatininémie > $1,25 \times N$ ) – Infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive – Statut OMS 3 et 4 – Perte de poids > 20 % non récupérée après renutrition
Tumeur de plus de 4 cm de diamètre développée dans le médiastin sus-carinaire.	
Métastases viscérales.	
Adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques.	
Ne sont pas des contre-indications : – atteintes isolées de la plèvre ou du péricarde – adénopathies cervicales et coeliaques	

Tableau 4 : Contre-indications chirurgicales.

Tiré de : Gronnier C, Mariette C, Bedenne L, Drouillard A, Raillat J, Bednarek C, et al. Prise en charge thérapeutique du cancer de l'œsophage non métastatique. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 1 mai 2016;23(5):414-34.

## C- Traitements pré- et post-opératoires

### 1) La chimiothérapie (CT)

L'association 5-FU-Cisplatine est historique mais représente toujours le schéma thérapeutique le plus largement utilisé de nos jours (22). Néanmoins, l'association LV5FU2-Cisplatine (5-FU + Acide folinique + Cisplatine) (38) ou le remplacement du Cisplatine par de l'Oxaliplatine (39) sont des alternatives possibles.

**CT néoadjuvante** – De nombreuses études ont mis en évidence un bénéfice significatif en termes de survie de la CT néoadjuvante versus chirurgie seule (10,40). L'étude d'Allum et al. estimait un bénéfice d'environ +9% à 2 ans et +6% à 5 ans

(41). Cela a été confirmé par une méta-analyse plus récente avec un bénéfice de +5,1% de survie à 2 ans (10).

**CT péri-opératoire** – L'essai FNCLCC-FFCD, qui se concentrait uniquement sur les ADC, a montré une amélioration significative de la survie à 5 ans (+14%, p=0.003) grâce à la CT péri-opératoire versus la chirurgie seule. Le protocole consistait en 2 à 3 cures de 5-FU-Cisplatine pré-opératoires et 3 à 4 cures post-opératoires (42). De même, l'essai MAGIC retrouvait une amélioration significative de la survie d'environ +13% à 5 ans avec 3 cures pré- et post-opératoires d'Epirubicine, 5-FU et Cisplatine chez des patients atteints d'ADC gastriques, de la JOG ou du bas-œ�ophage. (43).

**CT post-opératoire** – Plusieurs essais ont montré l'absence d'efficacité de la CT post-opératoire. Venant renforcer ces données, l'étude d'Ando et al. a même démontré la supériorité de la CT pré-opératoire par rapport à la CT post-opératoire (44,45).

Cependant, d'autres études ont montré qu'en cas de résection R1, la survie était améliorée par la CT post-opératoire. (46,47).

## **2) La radiochimiothérapie (RCT)**

Le protocole standard est établi depuis l'essai du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 85-01 de 1992. Il s'agit du schéma Herskovic comportant une irradiation de 50 Gy étalée sur 5 semaines à raison de 2 Gy par jour dont 20 Gy de boost, associée au 5-FU-Cisplatine les semaines S1, S5, S8 et S11 (48). Cet essai

mettait en évidence la supériorité en termes de survie de la RCT par rapport à la RT seule. Ces constatations ont été confirmées par l'étude de suivi de Cooper en 1999 ainsi qu'une méta-analyse plus récente (49,50), ce qui a conduit à ne plus recommander la RT seule dans le traitement des cancers de l'œsophage (22).

### ***Optimisation des protocoles de chimiothérapie***

Depuis, plusieurs optimisations de ce protocole ont été réalisées. Sur le plan de la chimiothérapie, le 5FU-Cislatine peut être remplacé par du FOLFOX (5FU + Oxaliplatine + Acide Folinique), présentant moins de toxicité et une meilleure facilité d'utilisation avec une efficacité égale (51).

L'association Carboplatine-Paclitaxel de l'essai CROSS est également une bonne alternative (52) : l'effet radiosensibilisant du Paclitaxel a permis de stériliser près d'1/3 des pièces opératoires et d'obtenir un meilleur taux de résection R0 par rapport à la chirurgie seule. L'essai NeoScope a confirmé ces résultats en comparant le Carboplatine-Paclitaxel versus Oxaliplatine-Capécitabine (5FU orale) (53). Cependant, une récente étude rétrospective Allemande sur 47 patients n'a pas retrouvé de bénéfice de survie globale ou de survie sans progression (54).

Le Cétuximab, un anticorps monoclonal murin humanisé ciblant le récepteur de l'épidermal growth factor (EGFR), a été testé dans l'essai SCOPE 1. En effet, une mutation de l'EGFR est présente dans 55% des cancers de l'œsophage. Cependant, les résultats étaient néfastes avec plus de récurrences, plus d'effets indésirables et une diminution de la survie, entraînant l'interruption de l'étude (55). Le Cétuximab ne constitue donc pas une option thérapeutique dans le traitement du cancer de l'œsophage.

## **Optimisation des protocoles de radiothérapie**

Concernant la radiothérapie, l'augmentation des doses a été une piste d'optimisation. Cependant, L'étude du RTOG 94-05 comparant une escalade de dose à 64 Gy par rapport à une irradiation classique n'a pas montré d'amélioration de la survie. Elle a même rapporté un surcroît de décès bien que la cause radiotoxique fut difficilement imputable (56). En tout cas, une escalade de dose n'est pour l'instant pas recommandée.

De nouvelles techniques ont vu le jour avec notamment la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité ou IMRT (Intensity Modulated RadioTherapy). Il s'agit d'une technique de haute précision qui, contrairement à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle conventionnelle (3D-CRT), permet de faire varier l'intensité du faisceau en cours d'irradiation. Le but est d'obtenir une meilleure distribution de dose dans le volume cible, en intensifiant les zones à traiter et en épargnant les tissus sains. Bien que cette technique paraisse séduisante, les résultats des études divergent. Une importante étude Texane rétrospective sur une dizaine d'années a montré une amélioration significative de la survie avec moins de récurrence locorégionale et moins de décès de cause cardiaque grâce à cette technique (57) alors qu'une étude Allemande rétrospective sur 3 ans ne retrouvait pas de différence significative en termes de survie (58). Ces dernières années, la plupart des services de radiothérapie de la région se sont équipés d'accélérateurs permettant ces traitements en IMRT, et la plupart des traitements utilisent dorénavant cette technique.

### ***Essais en cours pour l'optimisation de la RCT***

Actuellement, des essais sont en cours pour découvrir de nouvelles pistes d'optimisation de la RCT. L'essai de phase II/III CONCORDE-PRODIGE 26 a pour objectif de comparer les survies sans progression à 2 ans, la réponse endoscopique et les effets indésirables d'une radiothérapie avec escalade de dose à 66 Gy + FOLFOX (stratifiés selon IMRT ou 3D-CRT) versus irradiation standard + FOLFOX.

L'étude PROTECT 1402, dont les inclusions sont en cours, cherche à confirmer l'efficacité de l'association Paclitaxel-Carboplatine de l'essai CROSS par rapport au FOLFOX habituellement utilisé.

Un dernier essai de phase II, l'étude ARION, vise à démontrer l'efficacité du Durvalumab (immunothérapie anti-PD-L1) associée à une RT de 50 Gy et une chimiothérapie par FOLFOX versus RCT conventionnelle. Les immunothérapies semblent montrer une certaine efficacité dans les cancers gastro-œsophagiens (59).

### ***Bénéfices de la RCT néoadjuvante***

Concernant les bénéfices en termes de survie de la RCT néoadjuvante par rapport à la chirurgie seule, une méta-analyse de 2011 trouvait une amélioration de +8,7% à 2 ans ; supérieure encore à la CT néoadjuvante qui était de + 5,1% (10). Une seconde de 2013, se concentrant uniquement sur les adénocarcinomes, retrouvait des résultats similaires (60). Des essais plus récents corroborent ces observations. L'étude Hollandaise CROSS montre un doublement de la médiane de survie (49,4 vs 24 mois) dans le groupe RCT néoadjuvante pour des patients majoritairement de stade III (81% de cT3 et 65% de cN1) (52). Ces résultats ne sont toutefois pas transposables pour les tumeurs de stade I ou II comme le montre l'essai FFCD 9901

qui a montré une majoration de la mortalité post-opératoire dans le bras RCT néoadjuvante, sans bénéfice de survie (61).

### ***La RCT exclusive***

Devant ces résultats plutôt encourageants, serait-il possible de se passer de la chirurgie ? Plusieurs essais randomisés ont ouvert des pistes. L'essai FFCD 9102 ne retrouvait pas de différence de survie entre les patients ayant répondu à la RCT exclusive et les patients ayant bénéficié d'une RCT néoadjuvante suivie d'une chirurgie (62). L'étude de Stahl et al. qui comparait deux groupes avec CT d'induction puis RCT +/- chirurgie retrouvait les mêmes résultats (63). Enfin, 2 études Allemandes rétrospectives plus récentes ont confirmé ces données. D'une part, l'étude de Haefner et al. qui ne retrouvait aucune différence en termes de survie globale, survie sans progression ou récurrence locale entre patients opérés et non opérés après RCT. D'autre part, l'étude de Münch et al. qui retrouvait des résultats similaires en termes de survie chez des patients traités par IMRT mais avec un taux de récurrence locale significativement plus important (64,65).

L'étude ESOSTRATE, actuellement en cours d'inclusion, a pour objectif de répondre à cette question en comparant les survies de patients randomisés (chirurgie vs surveillance), en réponse complète après RCT exclusive.

### ***La chirurgie de rattrapage***

Il est important de préciser que les bénéfices de survie ne concernent que les patients en réponse complète après RCT (62,63). Les patients non-répondeurs nécessitent d'être opérés : une étude annexe à l'essai FFCD 9102 a en effet montré une amélioration significative de la survie globale chez les patients non-répondeurs

ayant bénéficié d'une chirurgie par rapport aux patients mauvais répondeurs non opérés. Le bénéfice de survie était même équivalent aux patients bons répondeurs après RCT exclusive (66). Ces données sont confirmées par une méta-analyse récente ne retrouvant pas de différence significative en termes de survie globale à 2 ou 5 ans entre patients en réponse complète opérés et patients en réponse complète non opérés (67).

### ***Récidives***

Les récidives après réponse complète sont fréquentes, estimées entre 53 et 60% dans le suivi (62,68). Le site de prédilection est loco-régional (entre 43 et 50% des cas), et situé uniquement dans le GTV (Gross Tumor Volume – Volume tumoral macroscopique délimité en RT comprenant la tumeur et les adénopathies) dans 72% des cas. Les récidives dans le GTV ont un pronostic de survie moins bon et surviendraient plus fréquemment après RCT exclusive que néo-adjuvante (62,69). Par contre, une fois opérés, les patients présentant une récidive locale après RCT exclusive ont une survie à 3 ans équivalente aux patients ayant bénéficié d'une RCT néoadjuvante suivie de chirurgie systématique. C'est ce qu'a montré l'importante étude rétrospective européenne de Markar et al. avec un taux de mortalité post-opératoire équivalent entre les deux groupes, mais toutefois plus de complications à type de fistule anastomotique et d'infections dans le groupe RCT exclusive (70).

L'idée d'une CT de rattrapage a été évoquée mais une méta-analyse Suédoise a montré son inefficacité par rapport à la chirurgie de rattrapage (71).

## ***Effets indésirables***

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'œsophagite et les toxicités hématologiques : leucopénie (24-49%), anémie (12-18%), thrombopénie (17-19%) et les œsophagites. Le décès imputable au traitement reste rare (<1%) (7).

### **3) En résumé**

Selon les recommandations du TNCD (22) :

- Pour les cancers superficiels (in situ ou T1) :
  - Résection endoscopique
  - Si résection endoscopique impossible :
    - *Chirurgie chez patients opérables*
    - *RCT chez patients non opérables*
    - *Curiethérapie ou autre technique de destruction locale (photothérapie, laser, radiofréquence...)*
- Pour les cancers de stades I et II :
  - Œsophagectomie
    - *Chimiothérapie péri-opératoire, pour les adénocarcinomes de la JOG et du bas œsophage.*
    - *Chimiothérapie adjuvante pour les résections R1*
  - OU RCT exclusive si contre-indication ou refus de la chirurgie
- Pour les cancers de stades III
  - Carcinomes épidermoïdes :
    - *Soit RCT exclusive : FOLFOX + RT (50,4 Gy) avec chirurgie de rattrapage dans un centre spécialisé si réponse incomplète*
    - *Soit RCT néoadjuvante suivie d'une chirurgie dans un centre expert*

- Adénocarcinomes
  - Soit chirurgie après traitement néoadjuvant (au choix) :
    - RCT FOLFOX + RT (50,4 Gy) ou Paclitaxel-Carboplatine + RT (41Gy)
    - OU CT néoadjuvante : 2 cures de 5FU-cisplatine
    - OU CT périopératoire pour les tumeurs de la JOG
  - Soit, (non recommandée mais optionnelle) : RCT exclusive avec chirurgie de rattrapage dans un centre spécialisé si réponse incomplète
- Pour les cancers de l'œsophage cervical
  - RCT exclusive en première intention. Chirurgie (pharyngolaryngectomie totale) si réponse incomplète et possibilité de résection R0.
- Pour les cancers inopérables :
  - Sans envahissement trachéo-bronchique muqueux :
    - RCT 50 Gy + FOLFOX ou 5FU-Cisplatine
  - Avec envahissement trachéo-bronchique muqueux :
    - CT première, suivie de RCT en cas de disparition de l'envahissement trachéo-bronchique
    - Traitement endoscopique des sténoses œsophagienne ou bronchique
- Pour les cancers de stade IV
  - Chimiothérapie

### 3- La TEP dans le cancer de l'œsophage

#### A- Bilan d'extension initial

Au niveau loco-régional comme à distance, la TEP présente de bonnes performances pour la détection d'une extension secondaire, souvent supérieures à l'imagerie morphologique. L'étude de Flamen et al. a montré une très bonne spécificité d'environ 98%, supérieure à l'association TDM et écho-endoscopie (90%) avec des sensibilités similaires. Pour la détection de métastases à distance, la TEP a entre 67 et 71% de sensibilité et entre 93 et 97% de spécificité selon les méta-analyses (29,72), meilleures que l'imagerie anatomique (52% de sensibilité et 91% de spécificité) (29).

Dans l'étude de Barber et al, menée chez 139 patients, la TEP était responsable d'une modification du stade chez 40 % des patients avec un impact sur la stratégie thérapeutique chez 34% (73). L'étude de Liu et al a montré que la TEP pouvait notamment influencer l'étendue du geste chirurgical ganglionnaire (74). Par ailleurs, les facteurs de risques de carcinome épidermoïde de l'œsophage sont identiques à ceux des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures, et le tabac constitue un facteur de risque de cancer du poumon. Ainsi, la TEP permet de détecter d'éventuels cancers synchrones. Une étude menée chez 591 patients montrait des anomalies suspectes de cancers synchrones dans 9,3% des cas, qui se sont révélées malignes ou précancéreuses dans 3,7% de toute la cohorte (75).

Devant l'ensemble de ces données, TEP au <sup>18</sup>FDG est recommandée au bilan d'extension initial des patients présentant un cancer de l'œsophage (76).

## B- Bilan de réévaluation après chimiothérapie et bilan de suivi

La TEP n'est pas actuellement recommandée pour l'évaluation de fin de traitement ou la surveillance (76).

Après RCT, la chirurgie de l'œsophage est responsable d'une mortalité péri-opératoire d'environ 5% et d'une morbidité d'environ 40% (77,78). Dans environ 1/3 cas, les patients opérés après RCT sont en réponse complète sur la pièce histologique (79–81) et présentent une meilleure survie globale que les patients en mauvaise réponse histologique (79,76 mois vs 39,73 mois) (81). Chez les patients en réponse complète, il n'y avait pas, dans une autre étude, de différence significative de survie à 2 ou 5 ans entre patients opérés et non opérés (67). Il paraît donc nécessaire de disposer d'un examen de réévaluation permettant de définir les patients en réponse complète post-RCT afin de leur éviter les complications d'une chirurgie inutile.

Plusieurs études ont évalué la capacité de la TEP à prédire la réponse histologique avec des résultats variables. Kim et al ont montré dans une étude réalisée sur 62 patients traités par RCT néoadjuvante puis œsophagectomie que les résultats de la TEP (réponse complète versus non réponse complète) étaient concordantes avec les biopsies dans 71% des cas (82). En 2005, dans une étude prospective menée sur 48 patients, l'équipe de Cerfolio a montré que la TEP permettait de prédire la réponse histologique complète dans 89% des cas (83). Mais d'autres études viennent contredire ces résultats comme l'étude de Piessen et al. en 2013 ou l'étude d'Arnett et al. en 2017 respectivement sur 46 et 193 patients traités par RCT néoadjuvante et œsophagectomie. Dans ces 2 études, aucune corrélation entre réponse métabolique complète en TEP et réponse complète histologique n'a

été mise en évidence (84,85). Selon une méta-analyse récente, les performances diagnostiques de la TEP restent modérées en post-RCT avec une sensibilité de 74% et une spécificité de 52% (86).

Par ailleurs, la réponse ganglionnaire à la chimiothérapie caractérisée en TEP semble particulièrement pertinente car prédictive de la survie dans une étude réalisée chez 430 patients porteurs d'adénocarcinomes œsophagiens (87).

### C- Facteurs prédictifs de la TEP

Plusieurs études ont montré que certains paramètres TEP avaient un impact pronostique. Les résultats sont hétérogènes mais certaines études présentent néanmoins des résultats concordants. Trois d'entre-elles, dont l'étude prospective multicentrique RTEP3, a montré que le TLG pré-traitement (Total Lesion Glycolysis calculé par la formule :  $SUV_{moyen} \times MTV$  [Metabolic Tumor Volume]) était prédictif de la survie globale (88–90). Selon 2 études de Bütof et al, le MTV post-traitement serait prédictif de la survie globale (91,92). Deux autres trouvaient au contraire une corrélation avec le MTV pré-traitement (93,94). Les résultats des études évaluant la SUVmax sont également discordants avec des survies corrélées au SUVmax pré-traitement (95) et d'autres au SUVmax post-traitement (96,97)

Selon une méta-analyse de 2014, la réponse métabolique complète en TEP constitue un facteur protecteur du point de vue de la survie globale et de la survie sans progression (98).

Enfin, une récente étude a montré qu'un hypermétabolisme ganglionnaire abdominal après RCT était de mauvais pronostic (99).

## 4- Objectifs

Du fait de la morbi-mortalité non négligeable de la chirurgie carcinologique œsophagienne, le traitement par radio-chimiothérapie exclusive est de plus en plus souvent proposé. Néanmoins, cela nécessite une stratification optimale des patients, puisque cette stratégie n'a de sens que si les patients sont en réponse complète. Or l'affirmation de la réponse complète est complexe : les biopsies négatives peuvent l'être en raison d'un mauvais échantillonnage ou d'une inaccessibilité des lésions en raison des phénomènes inflammatoires post-RCT. Le scanner n'est pas très informatif sur le plan local pour les mêmes raisons. La TEP est un élément supplémentaire dans l'arsenal diagnostique, qui est de plus en plus souvent réalisée, parfois de façon systématique comme dans notre centre. Cependant, elle est parfois artéfactée par les mêmes phénomènes inflammatoires locaux, rendant son interprétation difficile et son utilité douteuse.

Ce travail portait donc sur l'utilité de la TEP en pratique clinique.

Nous avons cherché dans un premier temps si l'association de la TEP au premier bilan de réévaluation après RCT avait un impact sur la décision thérapeutique et dans quelle proportion elle pouvait la modifier. Ensuite, nous avons comparé la TEP aux biopsies et au scanner pour évaluer leur concordance. Puis nous avons cherché si la TEP avait un aspect prédictif sur la survie des patients opérés ou non. Enfin, nous avons tenté d'identifier des caractéristiques de la TEP associées à la réponse à la RCT.



# Matériels et méthodes

Les patients adressés au Service de Chirurgie Digestive du CHU de Lille entre Juin 2017 et Août 2019 pour prise en charge d'une néoplasie localement avancée de l'œsophage ont été rétrospectivement inclus.

Les critères d'inclusion étaient :

- Présence d'une néoplasie localement avancée de l'œsophage thoracique ou de la jonction œsogastrique classée Siewert 1 ou 2, sans localisation secondaire à distance (T2 ou T3 ou T4, N0 ou N+, M0),
- Traitement par RCT concomitante effectivement reçu,
- Réalisation d'une TEP, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une FOGD de réévaluation post-RCT. Les patients n'ayant pas bénéficié de FOGD en raison d'une contre-indication clinique ou de leur statut métastatique connu (au bilan de réévaluation) ont été également inclus.

## 1- Recueil et classement des données

### A- Données cliniques

Pour chaque patient ont été recueillis :

- Âge, poids, taille
- Date du diagnostic
- Statut T et N à l'issue du bilan d'extension initial
- Type histologique
- Dates de début et de fin de traitement par radio-chimiothérapie
- Dose de radiothérapie et nombre de cures de chimiothérapie

- Traitement complet reçu ou non
- Pour les patients opérés, le statut ypTNM
- L'existence d'une récurrence ou d'une progression et sa date
- Date des dernières nouvelles ou du décès le cas échéant

## B- Données paracliniques

Ces données ont été recueillies à la 1<sup>ère</sup> réévaluation après RCT et lors du suivi ultérieur uniquement chez les patients non opérés ayant bénéficié d'un suivi périodique en se limitant à 3 réévaluations maximum. Les patients étaient secondairement exclus du suivi s'ils devenaient métastatiques ou étaient opérés.

TEP <sup>18</sup>FDG : données recueillies sur les compte-rendus d'examens disponibles dans le dossier patient informatisé ou dans les lettres de consultation

- Appareil et date de réalisation
- Glycémie, activité injectée, délai injection-acquisition
- Résultats :
  - Réponse complète : Absence de fixation suspecte
  - Réponse partielle (choix multiple possible)
    - Locale : Diminution en intensité de la fixation locale
    - Ganglionnaire : Diminution en intensité des fixations ganglionnaires
  - Maladie stable
  - Progression (choix multiple possible)
    - Locale : majoration de la fixation locale
    - Ganglionnaire : majoration / apparition d'une fixation ganglionnaire
    - A distance : apparition d'une fixation suspecte à distance

- Réponse indéterminée

Les examens TEP dont le compte-rendu était litigieux étaient réinterprétés par un Médecin Nucléaire sénior.

FOGD :

- Résultat des biopsies : positives ou négatives
- Aspect macroscopique suspect vs non suspect
- Présence d'une sténose infranchissable

TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

- Interprétation globale :
  - Réponse complète (RC),
  - Réponse partielle [ganglionnaire et/ou locale] (RP)
  - Maladie stable (MS)
  - Maladie progressive [locale, ganglionnaire ou à distance] (MP)
  - Réponse indéterminée (RI)

A noter, un examen (TEP ou scanner) interprété sans comparatif était classé en maladie stable lorsqu'il existait des anomalies et en réponse complète lorsqu'il était strictement normal.

## C- Détermination de l'impact

### **1) Concordance des examens**

La concordance de la TEP avec les autres examens a été évaluée : à l'issue du bilan par scanner et FOGD, le patient pouvait être considéré soit bon répondeur soit mauvais répondeur au traitement. Une TEP était concordante si elle confirmait cette hypothèse, discordante si elle l'infirmait.

Le scanner évalue plus particulièrement la situation à distance. Un patient était considéré bon répondeur en cas de 'Réponse complète', mais également en cas de 'réponse partielle' ou 'maladie stable'. En effet, la persistance d'un épaissement œsophagien n'est spécifique ni de réponse, ni de persistance tumorale locale. Avec un scanner en 'progression', le patient était considéré mauvais répondeur.

Au niveau local en FOGD, un patient était considéré bon répondeur en cas de biopsies négatives et aspect macroscopique non suspect ; mauvais répondeur en cas de biopsies positives ou aspect macroscopique suspect.

La TEP prend en compte à la fois l'évaluation locale et à distance. Un patient était considéré bon répondeur en cas de 'réponse complète' ; mauvais répondeur en cas de 'progression' mais également en cas de 'réponse partielle' ou 'maladie stable' car cela présume une persistance tumorale locale.

Les patients classés en 'Réponse indéterminée' ont été reclassés comme mauvais répondeurs en considérant l'hypothèse la plus péjorative.

## 2) Existence d'un impact ?

Pour déterminer l'existence d'un impact de la TEP FDG sur la prise en charge des patients, nous avons tout d'abord, en concertation avec les chirurgiens de notre centre, établi un algorithme décisionnel (**Figure 5**) figurant la prise en charge d'une lésion maligne localement avancée de l'œsophage. La TEP entre en jeu dans 2 cas :

- Le patient ne présente pas de récurrence sur les biopsies, et ne présente ni sténose à la FOGD, ni dysphagie cliniquement invalidante. Dans ce cas, la TEP peut avoir un impact pour affirmer la réponse complète.
- Le patient ne présente toujours pas de récurrence prouvée sur les biopsies mais présente, cette fois-ci, une sténose infranchissable à la FOGD. Cependant, il ne peut pas être opéré compte-tenu de son terrain fragile. La TEP peut dans ce cas, avoir un impact pour le suivi.

Puis nous avons demandé aux chirurgiens de notre centre, leur prise en charge théorique chez un patient opérable (**Tableau inclus dans la Figure 5**). Cela a permis d'établir les cas pour lesquels la réponse de la TEP pouvait changer la prise en charge.

L'impact était considéré comme inexistant si la décision thérapeutique a été prise indépendamment des résultats de la TEP. Il s'agissait de 4 principaux cas : biopsies de réévaluation positives, décision thérapeutique initiée par le scanner, chirurgie réalisée ou révoquée pour des critères cliniques, chirurgie réalisée dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant.

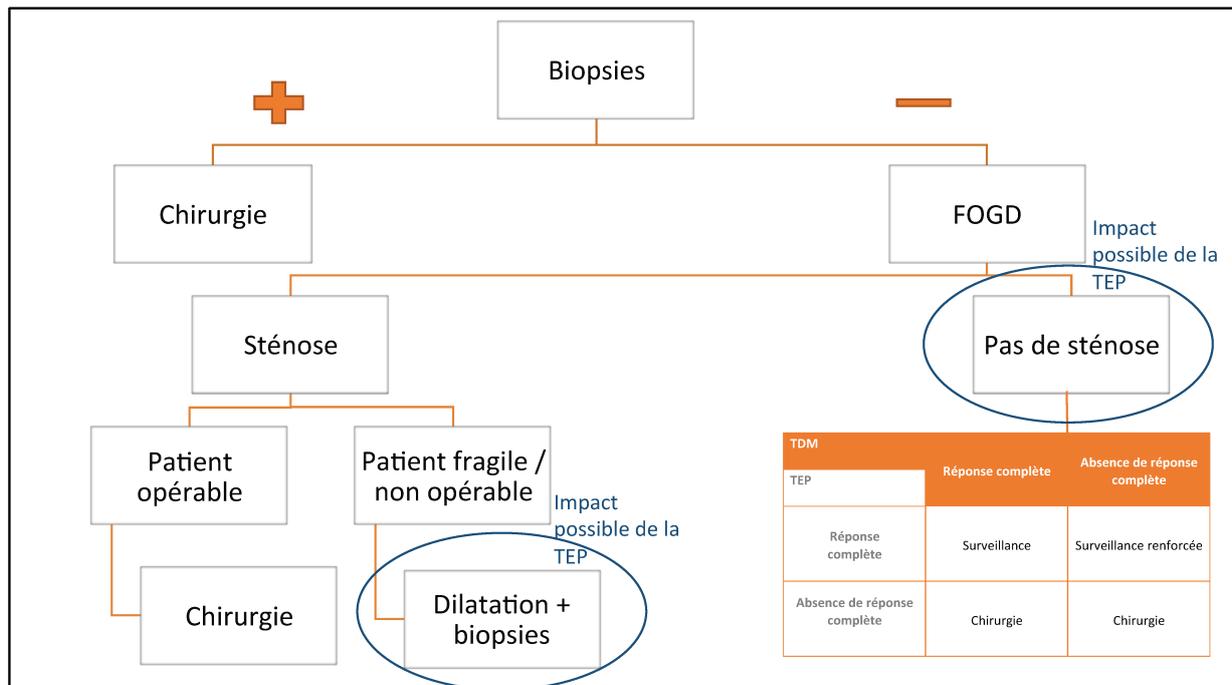


Figure 5 : Algorithme décisionnel de prise en charge devant une lésion avancée de l'œsophage après RCT à visée exclusive

### 3) Caractérisation de l'impact

Un impact était considéré comme majeur lorsque les résultats de la TEP divergeaient avec le reste du bilan et étaient à l'origine d'une modification de la stratégie thérapeutique théorique en l'absence de TEP.

Un impact était considéré comme mineur si les résultats de la TEP étaient concordants avec le reste du bilan et venaient confirmer une réponse ou une progression non affirmée par les autres examens.

Pour déterminer si l'impact était positif ou négatif, nous avons cherché le statut final du patient (en rémission, en progression ou en récurrence) et si possible le statut de la tumeur après traitement (réponse complète ou incomplète) soit par la chirurgie si elle avait eu lieu, soit par le suivi le cas échéant. L'impact était positif s'il avait un

effet bénéfique pour le patient, négatif s'il était néfaste pour le patient à la lumière de ces résultats.

L'ensemble des critères d'impact est résumé **Tableau 5**.

	Majeur	Mineur
<b>Positif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement radical de stratégie thérapeutique (CT et/ou RT vs chirurgie vs palliatif)</li> <li>- Chirurgie à raison grâce à la TEP (a montré la mauvaise réponse locale, discordante avec les autres examens)</li> <li>- Découverte d'une seconde affection maligne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A confirmé une bonne réponse thérapeutique douteuse sur les autres examens</li> <li>- A entraîné une surveillance plus précoce, à raison car révélant une évolutivité tumorale</li> <li>- Découverte d'une seconde affection bénigne</li> <li>- A évité un retard de prise en charge devant des lésions douteuses sur les autres examens</li> </ul>
<b>Négatif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A manqué des lésions à distance entraînant une chirurgie inutile</li> <li>- Faux positif ou faux négatif retentissant radicalement sur la prise en charge</li> <li>- A entraîné des examens complémentaires inutiles à l'origine de complications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A entraîné des examens inutiles, sans complication</li> <li>- A entraîné un retard de prise en charge</li> <li>- A confirmé à tort une mauvaise réponse loco-régionale également vue sur d'autres examens, responsable d'une chirurgie</li> </ul>

Tableau 5 : Critères de détermination de l'impact

Pour l'ensemble des cas, l'impact a été évalué par un Médecin Nucléaire sénior et un Médecin Nucléaire junior. Les cas ambigus à l'issue de cette concertation ont été rediscutés avec les chirurgiens.

A noter : certains patients faisaient partie d'un protocole de recherche. ESOSTRATE est un essai clinique qui randomise les patients en réponse complète (TEP négative, TDM négative, FOGD non suspecte sans sténose avec biopsies négatives) dans 2 bras : chirurgie vs surveillance. En concertation avec l'équipe chirurgicale de notre centre, nous avons décidé de considérer pour ces patients un impact mineur neutre. La bonne réponse en TEP constitue un critère d'inclusion pour

les patients mais elle n'est pas le seul : impact mineur. Elle ne joue pas dans la décision thérapeutique qui fait l'objet d'une randomisation : impact neutre.

## 2- Valeur diagnostique

Pour évaluer la valeur diagnostique des examens, on a considéré comme Gold Standard le résultat de la chirurgie lorsque les patients ont été opérés et les données du suivi dans les autres cas (sous réserve qu'il soit d'au moins 9 mois à partir de la fin du traitement), prenant en compte les éléments cliniques et paracliniques disponibles.

## 3- Relecture des TEP post-RCT

Chaque TEP de réévaluation post-RCT dont les images étaient disponibles sur le PACS a été relue par un Médecin Nucléaire Junior selon une grille prédéfinie par un Sénior. Les paramètres recueillis étaient les suivants :

- SUVmax résiduel local et delta SUVmax ( $[\text{SUVmax post RCT} - \text{SUVmax initiale}] / \text{SUVmax initiale}$ )
- Aspect de la fixation résiduelle ( focale vs diffuse)
- Localisation du point de fixation maximal par rapport à la TEP initiale (localisation identique ou modifiée)
- Étendue visuelle de la fixation (majorée, minorée, stable)
- Taille de la fixation en mm et différence avec l'examen initial
- Apparition d'une extension ganglionnaire
- Apparition d'une extension à distance et localisation

## 4- Analyses de survie et analyses statistiques

Les variables numériques de distribution non normale ont été décrites par la médiane et les intervalles interquartiles et comparées par des tests de Wilcoxon. Les proportions ont été comparées par un test du Chi-2. Le risque alpha a été fixé à 5%, la valeur de p de 0,05 a été retenue comme seuil de significativité.

La survie sans progression (déterminée à partir de la date de fin de traitement jusqu'à la date de progression ou la date des dernières nouvelles) et la survie globale (de la date de fin de traitement à la date du décès ou des dernières nouvelles) ont été analysées selon Kaplan-Meier et comparées selon le test du log-rank en fonction de la réponse en TEP (réponse complète vs pas de réponse complète).

Un modèle de Cox a été utilisé afin de rechercher les facteurs pronostiques dans cette cohorte.



# Résultats

## 1- Population

Sur les 159 patients adressés en consultation, seuls 104 ont été effectivement inclus. Le détail est exposé **Figure 6**.

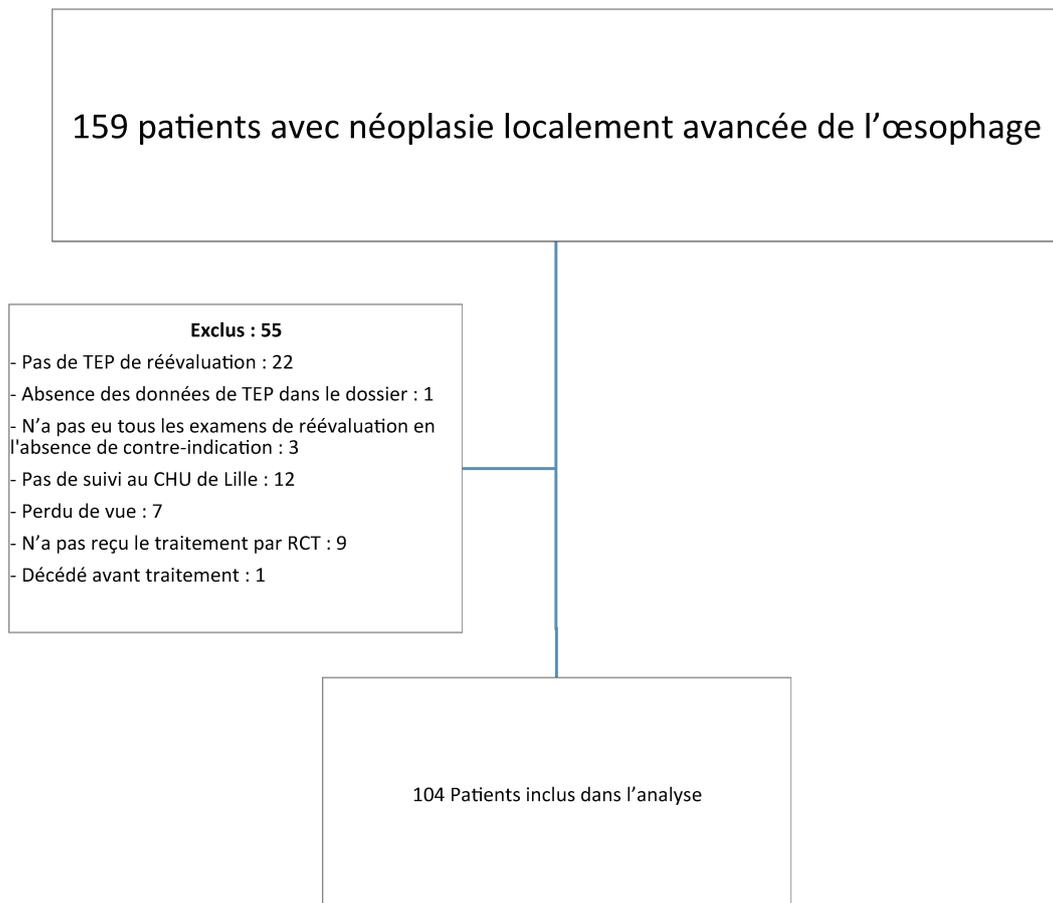


Figure 6 : Flow Chart

Les caractéristiques de la population de notre étude sont résumées **Tableau 6A**.

Notre population était composée de 84% (n = 87) d'hommes et de 16% (n=17) femmes (sex-ratio 5,1 hommes pour 1 femme). L'âge moyen était d'environ 64 ans, le poids moyen était de 73,6 kg avant traitement pour un IMC à 24,9.

57% des patients (n = 59) avaient un carcinome épidermoïde dont 1 moyennement différencié et 43% (n = 45) un adénocarcinome dont 3 à cellules indépendantes et 1 peu différencié. La majorité des lésions était située aux tiers moyen et inférieur (respectivement 32% et 35%) et était classée T3 (69%) N+ (92%) à l'issue du bilan d'extension initial.

Sur l'ensemble de la population, 83 patients (80%) ont eu un traitement complet par RCT alors que 21 (20%) ont dû interrompre la chimiothérapie pour cause de mauvaise tolérance. Le délai moyen entre la RCP et la fin du traitement était de 118 jours. 76 patients ont eu une RT de 50,4 Gy, 9 patients ont été traités par 41 Gy, 7 patients par 45 Gy, et enfin 1 patient a eu une RT de 64 Gy (intensification de la RT car mauvaise tolérance de la chimiothérapie). La dose délivrée de RT n'était pas connue pour 11 patients. 86 patients ont été traités par FOLFOX, 10 patients par Carboplatine-Paclitaxel et 2 patients par 5FU-Cisplatine. Le protocole de chimiothérapie n'était pas connu pour 6 patients.

Le suivi médian était de 9,7 mois (intervalle interquartile : 6,6 - 14,7). Au décours du suivi, 55% (n = 57) des patients ont eu une œsophagectomie selon Lewis Santy dont la moitié (23% de l'ensemble des patients) avaient une régression tumorale complète (ypT0N0). Parmi les patients non opérés, 16% ont eu une chimiothérapie,

2% ont eu une RCT de rattrapage, 1% ont eu une RT osseuse antalgique et 26% ont bénéficié d'une surveillance active.

A la date des dernières nouvelles, 86% étaient vivants et 14% décédés. 57% étaient en rémission, et 43% en progression.

<b>Caractéristiques de la population</b>	
Moyenne (Ecart-Type)	
<b>Clinique</b>	
Age (années)	63,86 (9,45)
Sexe	
- Femmes (n, %)	n = 17, 16%
- Hommes (n, %)	n = 87, 84%
Poids au diagnostic (Kg)	73,6 (17,32)
IMC	24,93 (4,83)
<b>Anatomopathologie (n, %)</b>	
Carcinome Epidermoïde	n = 59, 57%
Adénocarcinome	n = 45, 43%
<b>Localisation (n, %)*</b>	
1/3 supérieur	n = 11, 10%
1/3 moyen	n = 34, 32%
1/3 inférieur	n = 37, 35%
JOG type 1	n = 9, 9%
JOG type 2	n = 12, 11%
JOG non précisé	n = 1, 1%
Non précisé	n = 1, 1%
<b>Stades TNM (n, %)</b>	
T2	n = 25, 24%
T3	n = 72, 69%
T4a	n = 4, 4%
T4b	n = 3, 3%
N0	n = 8, 8%
N+	n = 96, 92%
<b>Traitement (n, %)</b>	
Complet	n = 83, 80%
Interrompu	n = 21, 20%
<b>Suivi (n, %)</b>	
Chirurgie	n = 57, 55%
- ypTONO	n = 24, 42%
- ypT+ ou N+	n = 33, 58%
Chimiothérapie	n = 17, 16%
RTCT de rattrapage	n = 2, 2%
RT osseuse antalgique	n = 1, 1%
Surveillance	n = 27, 26%
<b>Dernières nouvelles (suivi médian : 9 mois)</b>	
Vivant	n = 89, 86%
Décédé	n = 15, 14%
Rémission	n = 56, 54%
Maladie persistante	n = 45, 43%
Indéterminé	n = 3, 3%

Tableau 6A: Caractéristiques de la population

\* 105 lésions au total car un patient avait une double localisation

## 2- Examens de réévaluation

Ces données sont résumées **Tableau 6B**.

### A- Premiers examens de réévaluation post-RCT

#### 1) Résultats

##### **TEP**

La majorité (n = 64, 62%) ont été faites au CHU de Lille à l'Hôpital Claude Huriez, les autres (n = 40, 38%), dans d'autres centres. Le délai moyen entre injection et acquisition était d'1h03, l'activité moyenne de 243MBq, la glycémie moyenne de 1,16 g/L et la DLP moyenne de 502 mGy.cm.

Le délai médian entre la TEP et la fin du traitement par RCT concomitante était de 43 jours. Le délai médian entre la TEP et la fin de la RT était de 64 jours.

A noter, 3 patients ne présentaient pas de fixation locale à la TEP initiale. Il s'agissait d'un CE pour ces 3 cas.

Sur 104 TEP : 39 étaient en réponse complète (37,5%), 34 en réponse partielle (32,7%) dont 34 en réponse partielle localement (100%) et 12 en réponse partielle ganglionnaire (35%), 5 étaient classés en maladie stable (4,8%), 16 en progression (15,4%) dont 10 en progression locale (63%), 7 en progression ganglionnaire (44%) et 7 à distance (44%). Enfin, 10 étaient en réponse indéterminée (9,6%).

### Réponses indéterminées en TEP

10 TEP étaient en réponse indéterminée parmi les 104 premières TEP de réévaluation (9,6%).

Pour 4 d'entre-elles, c'était la réponse locale qui était indéterminée. Les causes étaient :

- Pas de fixation au bilan initial (*patient 6*)
- Apparition d'une fixation inflammatoire œsophagienne rendant ininterprétable l'examen local (*patients 65, 92 et 101*)

Pour les 6 autres, c'était l'évaluation à distance qui était indéterminée :

- Apparition de fixations ganglionnaires chez un patient suivi pour sarcoïdose (*patient 25*)
- Apparition d'un nodule sous-cutané de la cuisse hypermétabolique (*patient 32*)
- Apparition d'un ganglion cervical supérieur droit douteux (*patient 80*)
- Apparition d'une hyperfixation scapulaire douteuse (*patient 91*)
- Apparition d'un hypermétabolisme pulmonaire douteux (*patients 94 et 104*)

Pour 4 de ces patients, les examens complémentaires ou le suivi ont mis en évidence une progression néoplasique (40%). Il s'agissait du patient 32 (lésion biopsiée, positive), du patient 92 (FOGD suspecte et biopsies indéterminée), du patient 94 (mise en évidence de plusieurs nodules pulmonaires secondaires sur le scanner) et du patient 101 (anatomopathologie positive à la chirurgie).

Pour le reste des patients, il n'a pas été mis en évidence de progression néoplasique (60%). Les patients 6 et 65 ont été opérés mais l'anatomopathologie s'est révélée négative. Le patient 25 a également été opéré mais

l'anatomopathologie s'est révélée négative pour les ganglions (ypT4aN0). Le suivi des patients 80 et 91 n'a pas mis en évidence de progression. Enfin, le scanner du patient 104 étiquetait la lésion pulmonaire comme infectieuse.

### **FOGD**

Sur les 104 patients, 100 ont eu une FOGD (96%). 1 patient avait une contre-indication à l'anesthésie, 2 étaient métastatiques sur les autres examens (rendant la FOGD de réévaluation inutile en l'absence de dysphagie invalidante) et 1 dernier était suspect de progression pulmonaire.

Parmi ces patients, 65% ne présentaient pas d'anomalie formellement suspecte, 31% présentaient une sténose infranchissable, 3% avaient un aspect suspect et 1% avaient une sténose infranchissable décrite comme visuellement suspecte.

- Parmi les 31 sténoses infranchissables, 29 avaient une biopsie négative
  - o Chez les biopsies négatives, 17 ont été opérées (59%)
    - 11 étaient ypT0N0 (65%)
    - 6 étaient positifs (35%)
- Parmi les 3 FOGD suspectes, aucune n'avait de biopsie positive
  - o 2 ont été opérées (66%)
    - 1 était ypT0N0 (50%)
    - 1 était positive (50%)
- La sténose infranchissable et suspecte avait une biopsie négative et n'a pas été opérée.

## Biopsies

Parmi les 100 patients ayant eu une FOGD de réévaluation, 95 ont eu une biopsie. 19 étaient positives (20%) et 76 étaient négatives (80%).

- Parmi les patients avec biopsies positives, 15 ont été opérés
  - o 14 avaient une anatomopathologie finale positive (93%)
  - o 1 était ypT0N0 (7%)
- Parmi les patients avec biopsies négatives, 38 ont été opérés
  - o 16 avaient une anatomopathologie finale positive (42%)
  - o 20 étaient classés ypT0N0 (53%)
  - o 2 étaient positives en ganglionnaire uniquement (5%). La décision chirurgicale ayant été prise sur les autres examens de réévaluation.

## Scanner

Sur les 104 patients, 103 ont eu un scanner de réévaluation (99%). La raison pour laquelle un patient n'a pas eu de scanner n'est pas connue.

Parmi ces patients, 18 étaient en réponse complète (17%), 30 en réponse partielle (29%) dont 20 en réponse locale (67%) et 22 en réponse ganglionnaire (73%), 40 étaient classés en maladie stable (39%), 8 en progression (8%) dont 2 en progression locale (25%), 2 en progression ganglionnaire (25%) et 6 à distance (75%). Enfin 6 étaient en réponse indéterminée (6%). Nous ne disposons pas du compte-rendu pour un patient (1%).

Premiers examens de réévaluation						
	Réponse Complète	Réponse Partielle	Maladie Stable	Progression	Réponse Indéterminée	Données manquantes
TEP	n = 39, 37.5%	n = 34, 32.7%	n = 5, 4.8%	n = 16, 15,4%	n = 10, 9.6%	n = 0
Scanner	n = 18, 17%	n = 30, 29%	n = 40, 39%	n = 8, 8%	n = 6, 6%	n = 1, 1%
	Positives			Négatives		
Biopsies	n = 19, 20%			n = 76, 80%		

Tableau 6B : Résultats des premiers examens de réévaluation post-RCT

## 2) Concordance des Examens

### **Au niveau local : TEP et FOGD**

Au total, sur 81 patients ayant eu une TEP et une FOGD (TEP indéterminées et en progression à distance exclues), le taux de concordance globale au niveau local entre TEP et FOGD était de 56%, le taux de discordance était de 35% et la concordance n'a pu être évaluée chez 9% des patients. Parmi les cas discordants, le suivi ou la chirurgie ont mis en évidence une discordance en faveur de la TEP dans 49% des cas et en faveur de la FOGD dans 51%. Le détail de ces données est résumé **Figure 7A**.

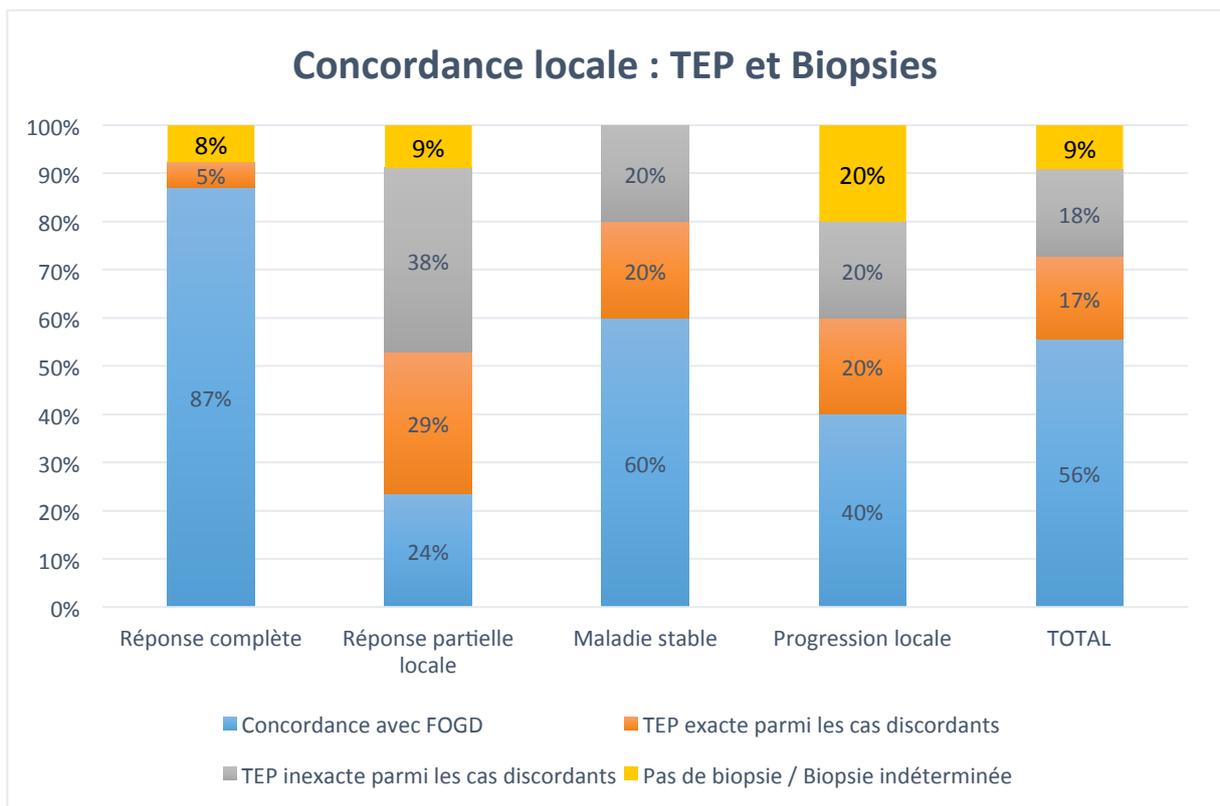


Figure 7A : Concordance locale : TEP et biopsies

Chez les patients ayant eu une biopsie négative ou indéterminée voire pas de biopsie, le suivi a mis en évidence 60% de cas où le résultat de la TEP était exact (vrais négatifs et vrais positifs) et 39% de cas où la TEP était inexacte (faux positifs et faux négatifs). Pour 1%, la valeur diagnostique n'a pu être déterminée. Le détail de ces données est résumé **Figure 7B**.

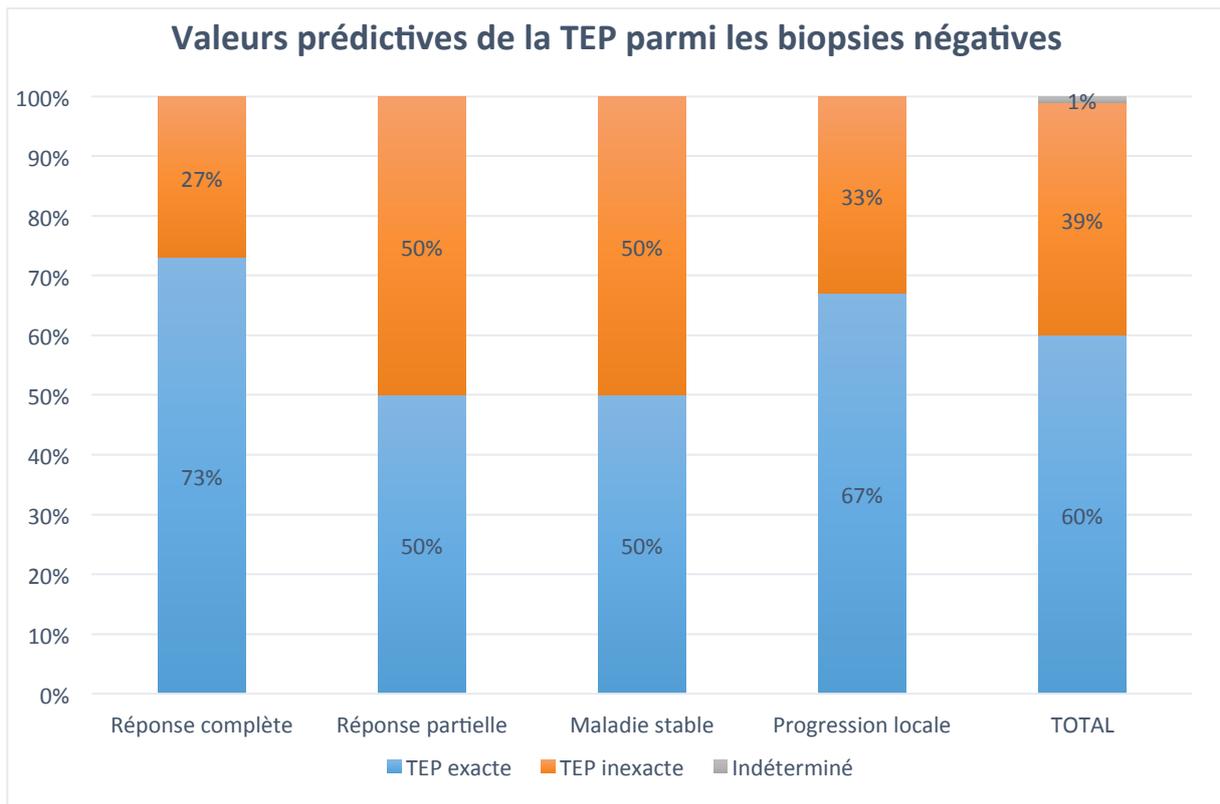


Figure 7B : Valeurs diagnostiques de la TEP parmi les biopsies négatives, indéterminées ou non réalisées

### **Au niveau ganglionnaire et à distance : concordance TEP et scanner**

Ces données sont résumées **Figure 8A**.

Parmi les 102 patients ayant eu un scanner de réévaluation avec un compte-rendu disponible :

- 86 avaient une TEP en RC, RP, MS ou indéterminée

- Scanner concordant chez 84 patients (98%)
  - Scanner discordant chez 2 patients (2%) mettant en évidence une progression métastatique pulmonaire (faux négatifs de la TEP).
- 11 avaient une TEP en progression ganglionnaire ou à distance (parmi 16 toutes progressions confondues) :
- Scanner concordant chez 6 patients
  - Scanner discordant chez 5 patients dont 1 faux positif de la TEP et 4 vrais positifs.

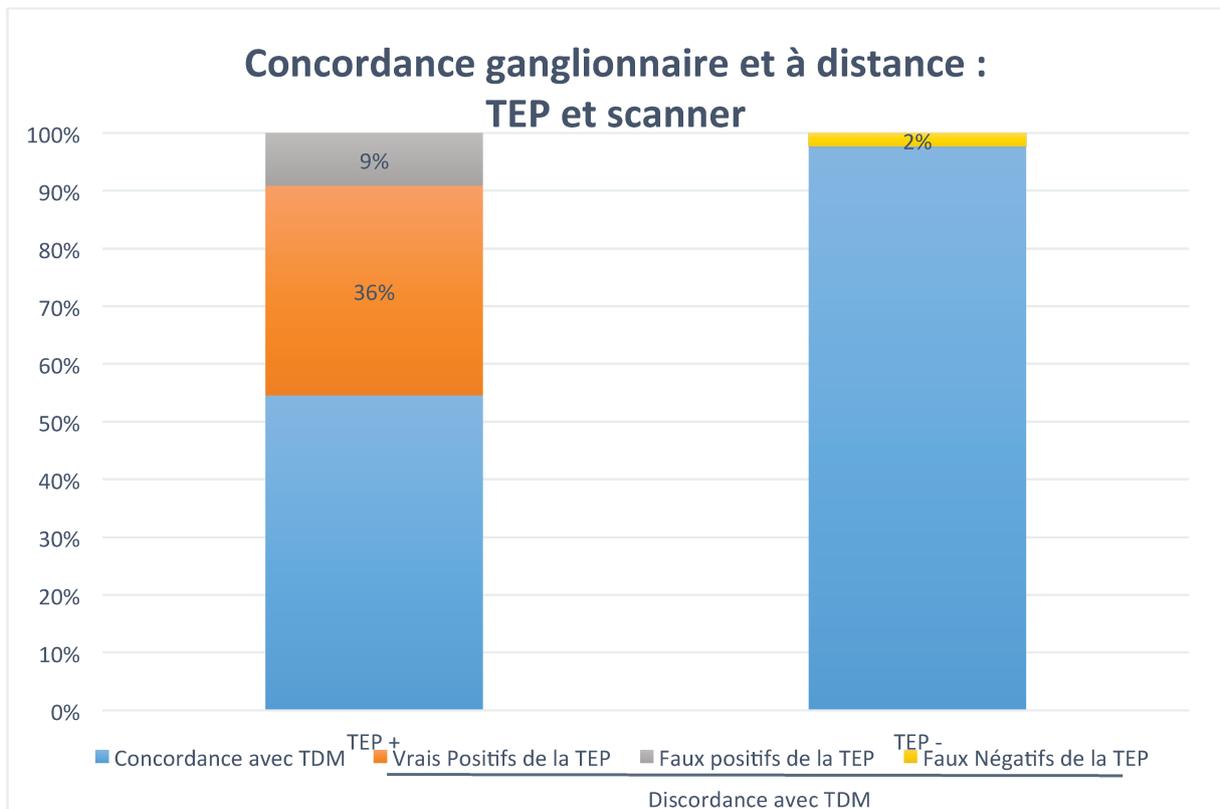


Figure 8A : Concordance ganglionnaire et à distance : TEP et scanner

### Au niveau ganglionnaire.

La concordance TEP et TDM au niveau ganglionnaire est exposée **Figure 8B**.

Au niveau ganglionnaire, la concordance entre TEP et scanner était de 61%. Parmi le reste des cas discordants, 3% étaient TEP+ / TDM- et 36% TEP- / TDM+.

Chez les cas discordants, le suivi ou la chirurgie a mis en évidence une discordance en faveur de la TEP dans 69% des cas et en faveur du scanner dans 31%.

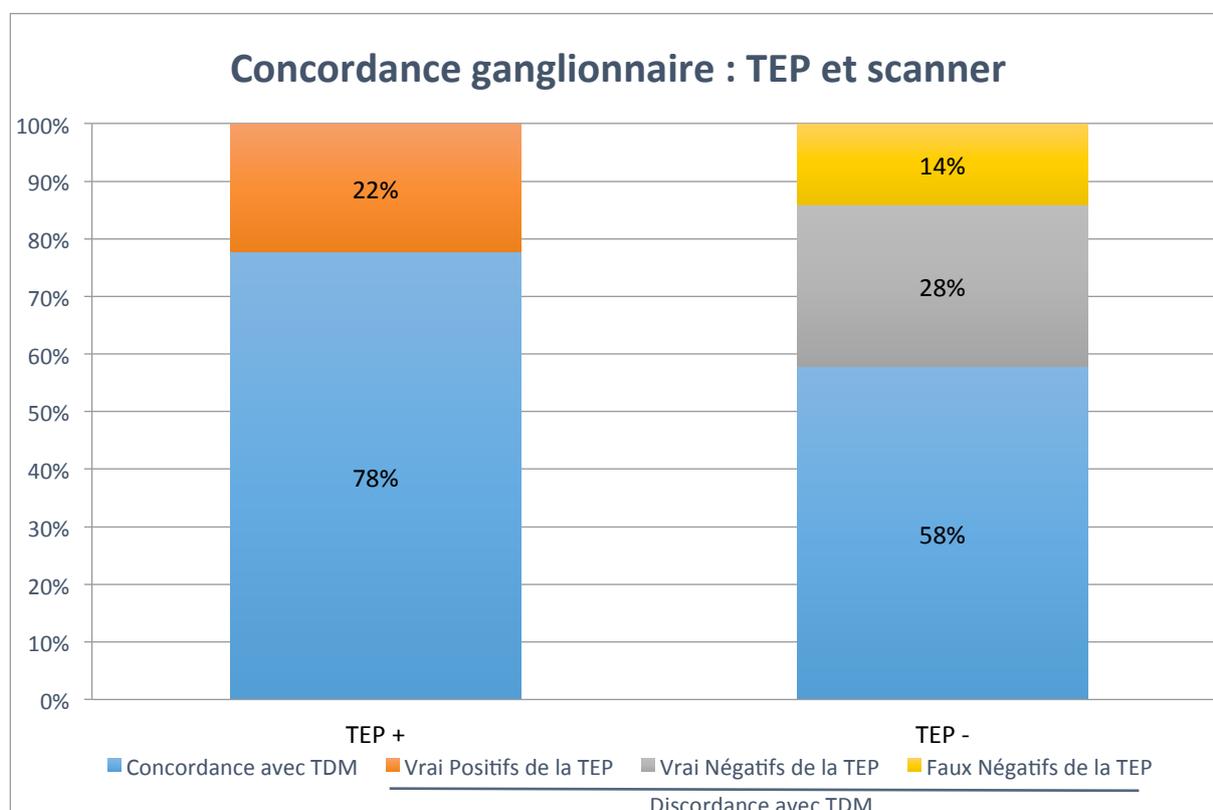


Figure 8B : Concordance ganglionnaire : TEP et scanner

### **Concordance globale TEP avec FOGD et scanner**

Le taux de concordance globale de la TEP avec le reste du bilan (FOGD + TDM) est de 88% (n=92) et le taux de discordance de 12% (n=12), cf. *chapitre Matériels et Méthodes, Concordance des examens*.

## B- Examens de suivi

L'ensemble de ces données est résumé **Tableau 6C**.

### **TEP**

35 TEP ont été comptabilisées au cours du suivi.

Parmi ces examens, 18 montraient une réponse complète (51,4%), 4 une maladie stable (11,4%), 8 une progression (22,9%) dont 1 en progression locale, 8 en progression ganglionnaire et 5 à distance. Enfin, 5 étaient en réponse indéterminée (14,3%).

Parmi ces examens, TEP indéterminées exclues, le suivi a mis en évidence 3 faux positifs (33% des TEP positives) et 1 faux négatif (6% des TEP négatives).

### Réponses indéterminées en TEP

Cinq TEP étaient en réponse indéterminée lors du suivi (14%) dont au niveau loco-régional. Les causes étaient :

- Apparition de foyers ganglionnaires para-œsophagiens douteux (*patient 7*)
- Majoration d'une fixation œsophagienne localisée dans les suites d'une dilatation endoscopique (*patient 58*)

Trois examens étaient indéterminés en raison d'anomalies à distances douteuses : pulmonaires (patients 31 et 53) ou osseuses (découverte d'une lésion ostéolytique de la scapula droite chez le patient 57).

Pour 2 de ces patients, le suivi a mis en évidence une progression néoplasique : ganglionnaire pour le patient 7 et pulmonaire pour le patient 31.

Pour les 3 autres patients, le suivi n'a pas mis en évidence de progression néoplasique.

Au total (1<sup>ère</sup> TEP de réévaluation et TEP de suivi), il existait 15 examens indéterminés (11% de l'ensemble des TEP) dont 6 étaient positifs et 8 négatifs.

### **FOGD**

Sur les 35 examens ayant eu une TEP de suivi, 33 ont eu une FOGD. 25 ne présentaient pas d'anomalie formellement suspecte (76%), 2 présentaient une sténose infranchissable (6%), 4 présentaient un aspect suspect (12%), 1 présentait un aspect infranchissable et suspect (3%) et 1 était indéterminée (3%).

- Les 2 patients avec sténose infranchissable avaient une biopsie négative et n'ont pas été opérés
- Parmi les 4 patients avec FOGD suspecte,
  - o 2 avaient une biopsie négative dont 1 a été opéré (ypT0N0).
  - o 2 avaient une biopsie positive et n'ont pas été opérés (T4b et M+)
- Le patient avec sténose infranchissable et suspecte avait une histologie positive mais n'a pas été opérée pour des raisons cliniques
- Le patient avec FOGD indéterminée était inclus dans le protocole ESOSTRATE, bras surveillance

### **Biopsies**

Parmi les 33 FOGD de suivi, 32 ont eu une biopsie.

- Aucun des 4 patients avec biopsies positives (13%) n'a été opéré

- Parmi 27 patients avec biopsies négatives, (84%), 2 ont été opérés et étaient ypT0N0
- Un patient avec biopsie indéterminée n'a pas été opéré

### **Scanner**

30 scanners ont été réalisés au cours du suivi.

Seize montraient une réponse complète (53%), 1 une réponse partielle localement (3%), 6 une maladie stable (20%), 5 une progression dont 1 en progression locale, 2 en progression ganglionnaire et 4 à distance. Enfin, 2 étaient en réponse indéterminée (7%).

#### Réponses indéterminées au scanner

Au total (1<sup>ère</sup> réévaluation + suivi), il existait 8 examens TDM en réponse indéterminée (6%). Les causes étaient :

##### *Loco-régionales :*

- Majoration en taille ou apparition d'un épaissement œsophagien aspécifique en post-RT (*patients 6, 32 et 86*)
- Majoration en taille d'une adénopathie médiastinale chez un patient suivi pour sarcoïdose (*patient 25*)

##### *À distance :*

- Apparition d'épanchements pleuraux et péritonéaux (*patient 45*)
- Apparition de lésions pulmonaires douteuses (*patients 76, 31 et 80*)

Pour 3 de ces patients (45, 31 et 86), le suivi ou les examens complémentaires ont mis en évidence une progression néoplasique.

Pour les 5 autres patients, il n'a pas été mis en évidence de progression métastatique (63%) ou d'évolutivité locale.

A noter, la proportion d'examens indéterminés n'est pas significativement différente entre la TEP et le scanner ( $p = 0,13$ ).

Examens de suivi						
	Réponse Complète	Réponse Partielle	Maladie Stable	Progression	Réponse Indéterminée	Données manquantes
TEP	n = 18, 51.4%	n = 0	n = 4, 11.4%	n = 8, 22.9%	n = 5, 14.3%	n = 0
Scanner	n = 16, 53%	n = 1, 3%	n = 6, 20%	n = 5, 17%	n = 2, 7%	n = 0
	Positives		Négatives		Indéterminée	
Biopsies	n = 4, 13%		n = 27, 84%		n = 1, 3%	

Tableau 6C : Résultats des examens dans le suivi ultérieur

### 3- Impact

#### A- Première TEP de réévaluation post-RCT

À la première réévaluation, la TEP a eu un impact positif dans 20% des cas (5% majeur et 15% mineur). Elle n'a pas eu d'impact dans 75% des cas. Enfin, elle a eu un impact mineur négatif dans 6% des cas (aucun impact majeur négatif parmi les 104 patients de l'étude). **Tableau 7A.**

Chez 5 patients (5%), la TEP a eu un impact majeur positif :

- 1 patient s'est vu découvrir une seconde pathologie néoplasique (CE du sinus piriforme) non vue sur les autres examens.
- Chez 3 patients, la TEP a découvert des lésions métastatiques (non vues au scanner) à l'origine d'un changement de stratégie thérapeutique (chimiothérapie au lieu de chirurgie)

- Chez 1 patient, la TEP a confirmé une évolutivité métastatique considérée comme indéterminée au scanner, débouchant sur une chimiothérapie.

Chez 15 patients (14%), la TEP a eu un impact mineur positif :

- 8 TEP ont confirmé l'hypothèse d'une réponse complète douteuse sur les autres examens.
- 5 ont affirmé une mauvaise réponse douteuse sur les autres examens, évitant un retard de prise en charge.
- Une TEP a découvert une affection bénigne nécessitant une prise en charge
- Une TEP a été à l'origine d'un suivi plus précoce révélant une récurrence locale.

Chez 6 patients (6%), l'impact de la TEP a été mineur négatif :

- Elle a été à l'origine de 2 examens complémentaires qui se sont avérés inutiles (IRM de scapula et biopsie ganglionnaire).
- Chez un patient, la réponse indéterminée de la TEP a entraîné un retard de mise en place de chimiothérapie.
- Chez 2 patients, la TEP a été à l'origine d'un retard de prise en charge car indiquait à tort une réponse complète.
- Enfin un patient a été opéré à tort car TEP et scanner indiquaient une mauvaise réponse ganglionnaire.

Chez 5 patients (5%), l'impact a été caractérisé comme mineur neutre. Il s'agissait des 4 patients inclus dans ESOSTRATE et d'un patient pour lequel la TEP a demandé une FOGD complémentaire qu'il n'a jamais eue car décédé avant.

Enfin, dans la majorité des cas, la TEP n'avait pas d'impact dans la décision thérapeutique (n = 73 - 70%).

- 48 patients ont été opérés indépendamment des résultats de la TEP :
  - o 15 dans le cadre d'un protocole néoadjuvant,
  - o 13 pour biopsies de réévaluation positives,
  - o 17 pour sténose infranchissable (biopsies négatives),
  - o 3 en raison d'un aspect suspect en FOGD ou au scanner (discordant de l'évaluation en TEP)
- Neuf patients étaient trop fragiles pour être opérés : 6 ont été surveillés et 3 ont reçu une chimiothérapie.
- Enfin, 8 patients étaient métastatiques au premier bilan de réévaluation en TDM (2 ont eu une RCT de rattrapage et 6 une chimiothérapie) et 7 étaient en réponse complète sur la TDM et la FOGD.

	Majeur	Mineur
Positif	5% - n = 5	14% - n = 15
Négatif	0% - n = 0	6% - n = 6
Neutre	0% - n = 0	5% - n = 5

### 1ère TEP de réévaluation

Tableau 7A : Impact de la 1<sup>ère</sup> TEP de réévaluation post-RCT

## B- TEP dans le suivi ultérieur

Durant la phase de surveillance à distance de la RCT, la TEP a eu un impact positif dans 29% des cas : 9% majeur et 20% mineur. Elle n'a pas eu d'impact dans 60% des cas. Enfin, elle a eu un impact mineur négatif dans 11% des cas (aucun impact majeur négatif). **Tableau 7B.**

Parmi les 35 TEP de suivi :

- Dans 3 cas (9%), la TEP a entraîné un changement de stratégie thérapeutique. Elle a mis en évidence une progression ganglionnaire dans 2 cas et progression à distance dans un cas, non vue sur les autres examens.
- Dans 7 cas (20%), la TEP a eu un impact mineur positif : dans 5 cas, elle confirmait une réponse complète douteuse sur les autres examens, dans un cas, elle confirmait une mauvaise réponse ganglionnaire douteuse sur le scanner, évitant un retard de prise en charge et enfin, dans un cas, elle a entraîné une surveillance plus précoce révélant une récurrence ganglionnaire.
- Dans 4 cas (11%), la TEP a eu un impact mineur négatif. Deux ont entraîné des examens complémentaires inutiles dont un bilan de myélome, finalement négatif. Un patient a été opéré à tort devant une FOGD suspecte (biopsies négatives) et une TEP positive. Enfin, un patient a eu des examens TEP répétés et inutiles car toujours mis en défaut au niveau local à cause de dilatations endoscopiques réalisées peu de temps avant la TEP.

- Enfin, chez 21 patients (60%), la TEP n'avait pas d'impact : 12 étaient en réponse complète sur tous les autres examens de réévaluation, et 1 en réponse indéterminée à la fois sur le scanner et sur la TEP. Trois progressions à la TEP étaient également visibles sur le scanner. Dans 2 cas, la TEP a manqué des lésions secondaires pulmonaires et hépatiques vues au scanner. Deux patients avec une TEP positive localement étaient trop fragiles pour être opérés alors que les biopsies étaient positives pour l'un et indéterminées mais avec une FOGD suspecte pour l'autre. Enfin, nous manquions des données du scanner et de la FOGD pour juger de l'impact chez un patient.

	Majeur	Mineur
Positif	9% - n = 3	20% - n = 7
Négatif	0% - n = 0	11% - n = 4

### TEP de suivi

Tableau 7B : Impact des TEP dans le suivi ultérieur

### C- Examens complémentaires

18 examens complémentaires ont été réalisés dans les suites du bilan de réévaluation.

- 9 (50%) ont été demandés par la TEP. Il s'agissait d'une coloscopie, de 3 biopsies ganglionnaires, d'une biopsie sous-cutanée, d'une FOGD, d'une

consultation ORL, d'une IRM osseuse et d'un scanner thoracique. Sur l'ensemble de ces examens, 5 ont été positifs pour une localisation néoplasique (la coloscopie, 2 biopsies ganglionnaires, la biopsie sous-cutanée et la consultation ORL).

- 4 (22%) ont été demandés par le scanner. Il s'agissait d'une coloscopie, d'une IRM hépatique, d'une IRM rénale et d'une fibroscopie digestive et bronchique. Seule l'IRM rénale était positive pour une néoplasie.

- 1 (6%) a été demandé par la FOGD. Il s'agissait d'une écho-endoscopie, négative pour une localisation néoplasique.

- Enfin, 4 (22%) ont été demandés par plusieurs examens. 3 par le scanner et la TEP : il s'agissait de deux coelioscopies, toutes deux positives pour une carcinose péritonéale et d'une fibroscopie bronchique, positive également. Une FOGD complémentaire a été demandée par la TEP et la FOGD, positive. Au total, 100% des examens complémentaires demandés par plusieurs modalités étaient donc positifs.

A noter, il n'y a pas de différence significative entre le nombre d'examens complémentaires demandés par la TEP et le nombre d'examens demandés par le scanner ( $p = 0,19$ ).

## 4- Valeurs diagnostiques

### A- TEP

En termes de réévaluation loco-régionale, la 1<sup>ère</sup> TEP de réévaluation permet de prédire la réponse histologique avec une sensibilité de 82%, une spécificité de 54%, une VPP de 71% et une VPN de 68%.

Chez les patients non opérés, la 1<sup>ère</sup> TEP de réévaluation permet de prédire la récurrence avec une sensibilité de 88%, une spécificité de 64%, une VPP de 64% et une VPN de 88% (**Tableaux 8**).

	TEP +	TEP -	Total
Chirurgie +	27	6	33
Chirurgie -	11	13	24
Total	38	19	57

**A**

Se = 82%  
 Sp = 54%  
 VPP = 71%  
 VPN = 68%

	TEP +	TEP -	Total
Suivi +	7	1	8
Suivi -	4	7	11
Total	11	8	19

**B**

Se = 88%  
 Sp = 64%  
 VPP = 64%  
 VPN = 88%

**Valeurs diagnostiques de la 1<sup>ère</sup> TEP de réévaluation pour la réponse histologique**

**Valeurs diagnostiques de la 1<sup>ère</sup> TEP de réévaluation chez les patients non opérés**

Tableau 8A : valeurs diagnostiques de la 1<sup>ère</sup> TEP de réévaluation post-RCT pour la prédiction de la réponse histologique.

Tableau 8B : valeurs diagnostiques de la 1<sup>ère</sup> TEP de réévaluation post-RCT pour la prédiction de la récurrence chez les patients non opérés.

**B- Biopsies**

La sensibilité de la biopsie a été évaluée à 47% et la spécificité à 96%. La VPP a été évaluée à 93% et la VPN à 58% (**Tableau 9**).

	Biopsies +	Biopsies -	Total
Chirurgie +	14	16	30
Chirurgie -	1	22	23
Total	15	38	53

Se = 47%  
 Sp = 96%  
 VPP = 93%  
 VPN = 58%

**Valeurs diagnostiques de la biopsie**

Tableau 9 : Valeurs diagnostiques de la biopsie

## 5- Critères d'interprétation de la TEP

L'ensemble de ces données est résumé **Tableau 10**.

Les images des TEP initiales et de réévaluation étaient disponibles pour 51 patients. Aux dernières nouvelles, 23 étaient classés en maladie persistante et 28 en rémission.

Parmi ces deux groupes, il n'existe pas de différence significative de SUVmax résiduelle locale (SUVmax médiane 6,2 pour les patients en rémission et 6,5 pour les patients en maladie persistante ;  $p = 0,97$ ) ou de delta SUVmax par rapport à l'examen initial (delta SUVmax médian -63% pour les patients en rémission et -55% pour les patients en maladie persistante ;  $p = 0,37$ ) (**Figure 9A**).

Il existe une différence significative de SUVmax locale entre les TEP en réponse complète et les TEP non en réponse complète (SUVmax médiane 5,4 versus 6,4 ;  $p = 0,028$  respectivement) (**Figure 9B**).

Chez les patients en maladie persistante, il existe un aspect significativement plus focal de la fixation œsophagienne à l'analyse visuelle ( $p = 0,004$ ) avec une hauteur significativement plus petite (médiane 40 mm vs 91 mm ;  $p = 0,048$ ) par rapport aux patients en rémission (**Figure 9C**). Par ailleurs, chez les patients en maladie persistante, il n'y a pas de modification de la topographie des fixations œsophagiennes à la TEP de réévaluation post-RCT par rapport à la TEP initiale ( $p = 0,046$ ).

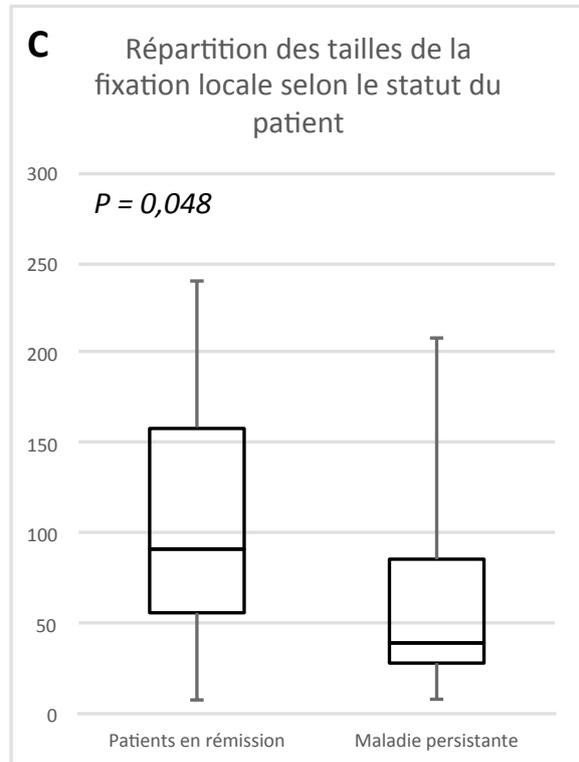
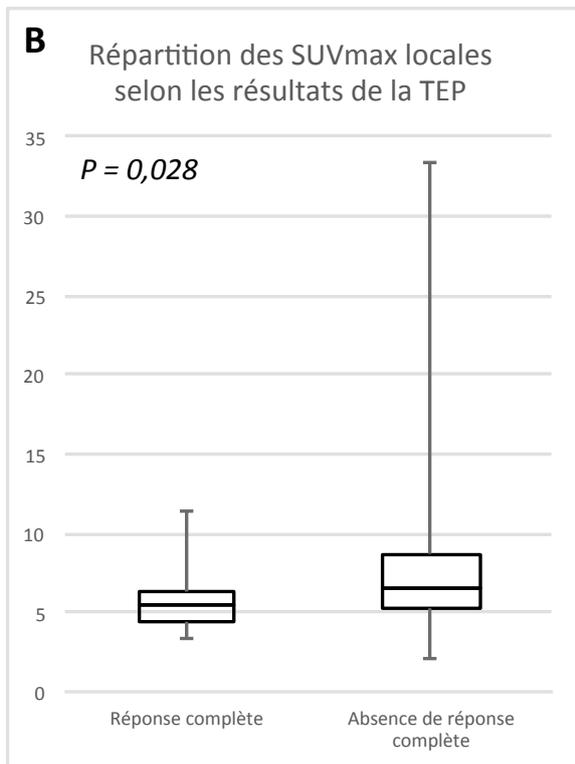
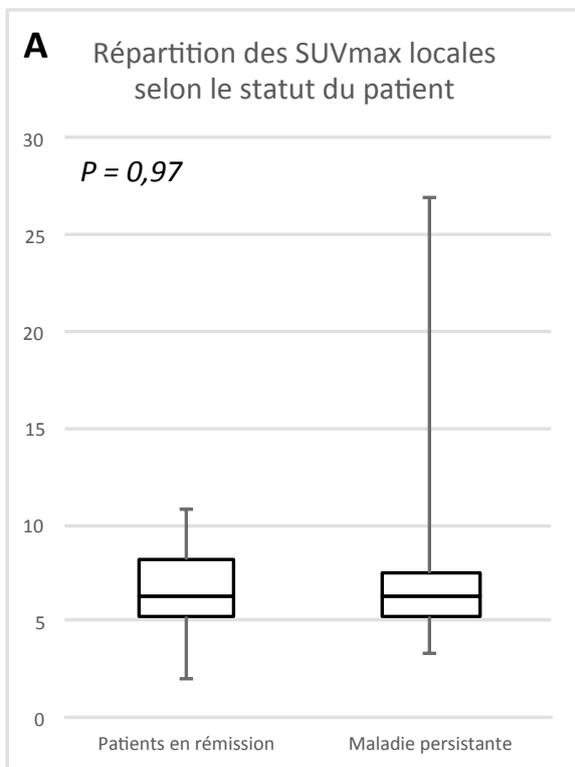
Chez les patients en rémission, il existe un aspect plus diffus de la fixation œsophagienne à l'analyse visuelle (p = 0,004) par rapport aux patients en maladie persistante.

Il n'y a pas de différence significative en termes de proportion d'œsophagites à l'analyse visuelle des TEP entre les 2 groupes (46% pour les patients en rémission vs 26% pour les patients en maladie persistante ; p = 0,13).

Chez 8 patients (5 en rémission et 3 en maladie persistante), la SUVmax de réévaluation est supérieure à la SUVmax initiale au niveau local.

Critères de lecture Médiane (Écart inter-quartile)	Patients en rémission	Maladie persistante	(p)
SUVmax	6,2 (5,3 ; 8,2)	6,3 (5,3 ; 7,4)	0,97
Delta SUVmax par rapport TEP initiale	-63% (-26% ; -81%)	-55% (-41% ; -67%)	0,37
localisation SUVmax (n, %)			
- <i>Idem TEP initiale</i>	n = 11, 39%	n = 16, 70%	0,03
- <i>Différente TEP initiale</i>	n = 17, 61%	n = 7, 30%	
Aspect visuel de la fixation (n, %)			
- <i>Diffuse ou absence de fixation</i>	n = 22, 79%	n = 9, 39%	0,004
- <i>Focale</i>	n = 6, 21%	n = 14, 61%	
Etendue de la fixation (n, %)			
- <i>Majorée ou stable par rapport à la TEP initiale</i>	n = 15, 53%	n = 11, 47%	0,68
- <i>Minorée par rapport à la TEP initiale</i>	n = 13, 47%	n = 12, 53%	
Hauteur de la fixation (mm)	91 (56 ; 159)	40 (28 ; 85)	0,048
Déplacement de la fixation (n, %)			
- <i>Topographie identique</i>	n = 5, 18%	n = 10, 43%	0,046
- <i>Autre topographie</i>	n = 23, 82%	n = 13, 57%	
Persistance d'un hypermétabolisme ganglionnaire résiduel (n, %)	n = 4, 14%	n = 9, 39%	x
SUVmax ganglionnaire résiduelle	4,3 (3,65 ; 6,03)	4,5 (4,2 ; 5,9)	x
Apparition d'une extension ganglionnaire ou à distance (n, %)	n = 3, 11%	n = 5, 22%	x

Tableau 10 : Critères d'interprétation des TEP de réévaluation post-RCT chez les patients en rémission et les patients en maladie persistante.



Figures 9 : Boxplots indiquant la répartition des SUVmax locales chez les patients en rémission et en maladie persistante (A) et chez les patients en réponse complète et non en réponse complète (B) ainsi que la répartition de la hauteur des fixations œsophagiennes locales chez les patients en rémission et en maladie persistante (C)

## 6- Analyses de survie

Avec un suivi médian de 9,7 mois (intervalle interquartile : 6,6-14,7), la survie sans progression médiane est de 18,9 mois (IC 95% : 10,0-27,8) pour toute la cohorte et significativement plus courte chez les patients non en réponse complète en TEP : 8,8 mois (IC 95% : 6,3-11,3) vs non atteinte chez les patients en réponse complète en TEP,  $p=0,003$ . La survie globale n'est pas significativement différente entre les 2 groupes : moyenne de 21,4 mois ( $\pm 1,1$ ) chez les patients en réponse complète vs 22,3 mois ( $\pm 1,8$ ) chez les patients non en réponse complète :  $p=0,314$  (médiane non atteinte dans les 2 groupes). **Figures 10**

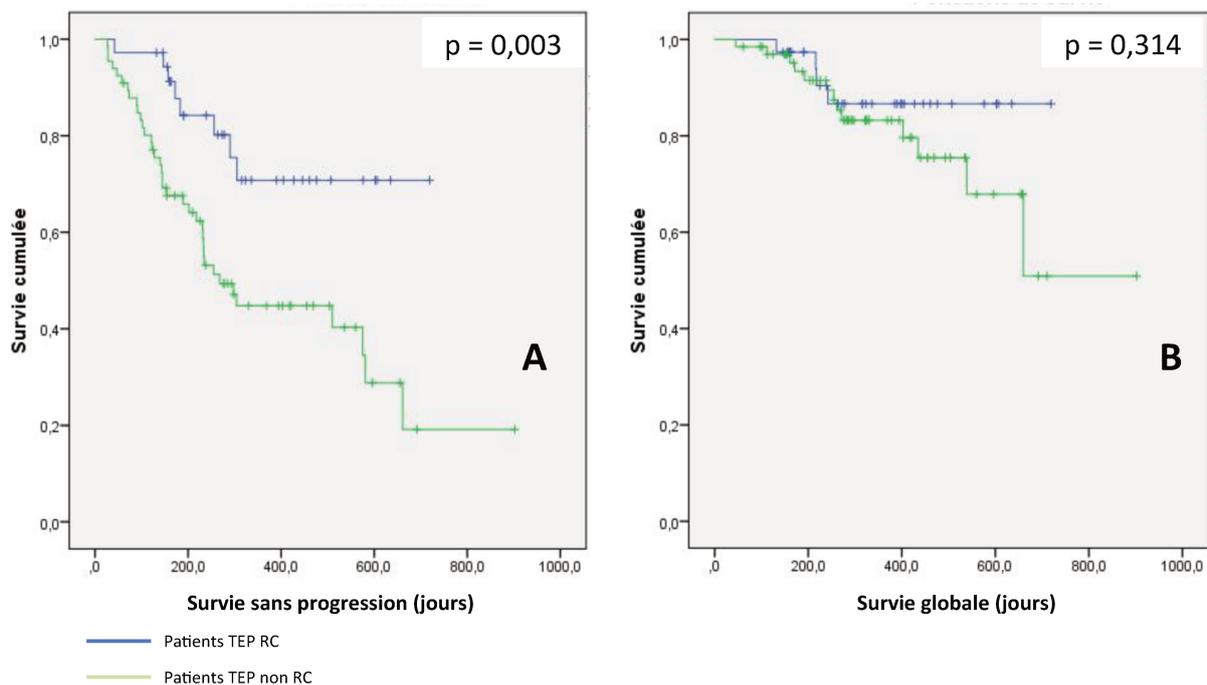


Figure 10A : Survie sans progression chez les patients en réponse complète TEP et non en réponse complète TEP

Figure 10B : Survie globale chez les patients en réponse complète TEP et non en réponse complète TEP

En termes de survie sans progression (**Tableau 11A**), la taille de la fixation à la TEP initiale et les résultats de la TEP de réévaluation post-RCT sont des facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée (HR : 1,015 [IC95% 1,003 – 1,028] p = 0,013 et HR : 2,516 [IC95% 1,250 – 5,065] p = 0,005, respectivement). En analyse multivariée, l'âge, la taille de la fixation à la TEP initiale et les résultats de la TEP de réévaluation post-RCT sont associés de manière significative à la PFS (HR : 1,047 [IC95% 1,011 – 1,086] p = 0,011 ; HR : 1,014 [IC95% 1,002 – 1,027] p = 0,018 et HR : 2,545 [IC95% 1,195 – 5,422] p = 0,015 respectivement).

En termes de survie globale, seul l'âge constitue un facteur pronostique à la fois en analyse univariée (HR : 1,068 [IC95% 1,010 – 1,129] p= 0,021) et en analyse multivariée (HR : 1,058 [IC95% 1,001 – 1,121] p = 0,047) (**Tableau 11B**).

<b>A</b>	Univarié			Multivarié		
	(p)	HR	IC95%	(p)	HR	IC95%
Age	0,064			<b>0,011</b>	1,047	1,011 - 1,086
Histologie	0,898			0,824		
Taille de la fixation à la TEP initiale	<b>0,013</b>	1,015	1,003 - 1,028	<b>0,018</b>	1,014	1,002 - 1,027
Résultats de la TEP post-RCT	<b>0,005</b>	2,516	1,250 - 5,065	<b>0,015</b>	2,545	1,195 - 5,422
Taille à de la fixation à la TEP post-RCT	0,679			0,528		

<b>B</b>	Univarié			Multivarié		
	(p)	HR	IC95%	(p)	HR	IC95%
Age	<b>0,021</b>	1,068	1,010-1,129	<b>0,047</b>	1,058	1,001-1,121
Histologie	0,583			0,692		
Taille de la fixation à la TEP initiale	0,623			0,575		
Résultats de la TEP post-RCT	0,315			0,433		
Taille à de la fixation à la TEP post-RCT	0,71			0,86		

Tableau 11A : Facteurs pronostiques de la survie sans progression

Tableau 11B : Facteurs pronostiques de la survie globale

HR = Hazard Ratio



# Discussion

La généralisation de la RCT néoadjuvante a permis d'améliorer le pronostic des patients atteints d'une néoplasie localement avancée de l'œsophage (52). Après chirurgie, la pièce opératoire présente une réponse histologique complète dans près d'un tiers des cas (81). Ainsi, afin de ne pas faire encourir inutilement le risque d'une chirurgie morbide au patient, la RCT exclusive s'est progressivement développée pour les patients en réponse complète après traitement (7). Cette option thérapeutique n'est cependant envisageable qu'en présence d'examens de réévaluation performants pour affirmer la réponse complète.

La TEP a montré un intérêt pour l'évaluation de la réponse après RCT (86). Nous avons étudié son impact en pratique clinique.

## 1- Impact et survie

### A- Première TEP de réévaluation post-RCT

La TEP oriente l'attitude thérapeutique dans 24% des cas dont 5% à l'origine d'un changement de stratégie majeur.

Plusieurs études ont établi l'impact de la TEP au <sup>18</sup>FDG au bilan initial (73,100), évaluée entre 34 et 38%. Mais son impact après RCT a été moins étudié. A notre connaissance, seule une étude s'est penchée sur le sujet et retrouve des résultats supérieurs à la nôtre, avec environ 36% d'impact clinique (101). Néanmoins cette étude ne distinguait pas impact positif ou négatif et le suivi n'était pas disponible pour tous les patients. Quand il était disponible, le suivi donnait raison aux résultats de la TEP dans 80% des cas. Par ailleurs, dans notre étude, l'impact a pu être minoré en

raison de patients inclus dans des protocoles de recherche, dans lesquels la TEP n'était pas prise en compte dans la décision thérapeutique.

L'impact de la TEP a été négatif chez 6% des patients. La raison la plus fréquente était le retard de prise en charge à cause d'une TEP indéterminée ou d'un faux négatif rassurant à tort le clinicien. Une explication possible serait que la maladie résiduelle soit très peu étendue, inférieure au seuil de détection de la machine. Une autre source d'erreur possible serait que les fixations diffuses post-radiothérapie empêchent la visualisation d'un hypermétabolisme focal résiduel, ne permettant pas d'identifier la maladie persistante (**Figure 11**). Enfin, l'apparition de phénomènes de sidération post-thérapeutiques liés à la RT ou à la CT peut aboutir à une TEP faussement négative surtout si l'examen est réalisé trop précocement. Un quart des patients de l'étude avaient leur TEP de réévaluation post-thérapeutique moins de 50 jours après la RT et moins de 34 jours après la CT.

## B- TEP de suivi

Dans notre étude, la TEP de suivi à distance de la RCT a un impact bénéfique dans presque 30% des cas, dont 9% de manière majeure. Compte-tenu des faibles effectifs, ces résultats sont délicats à interpréter mais restent néanmoins intéressants car équivalents, voire discrètement supérieurs à ceux de la 1ère TEP de réévaluation.

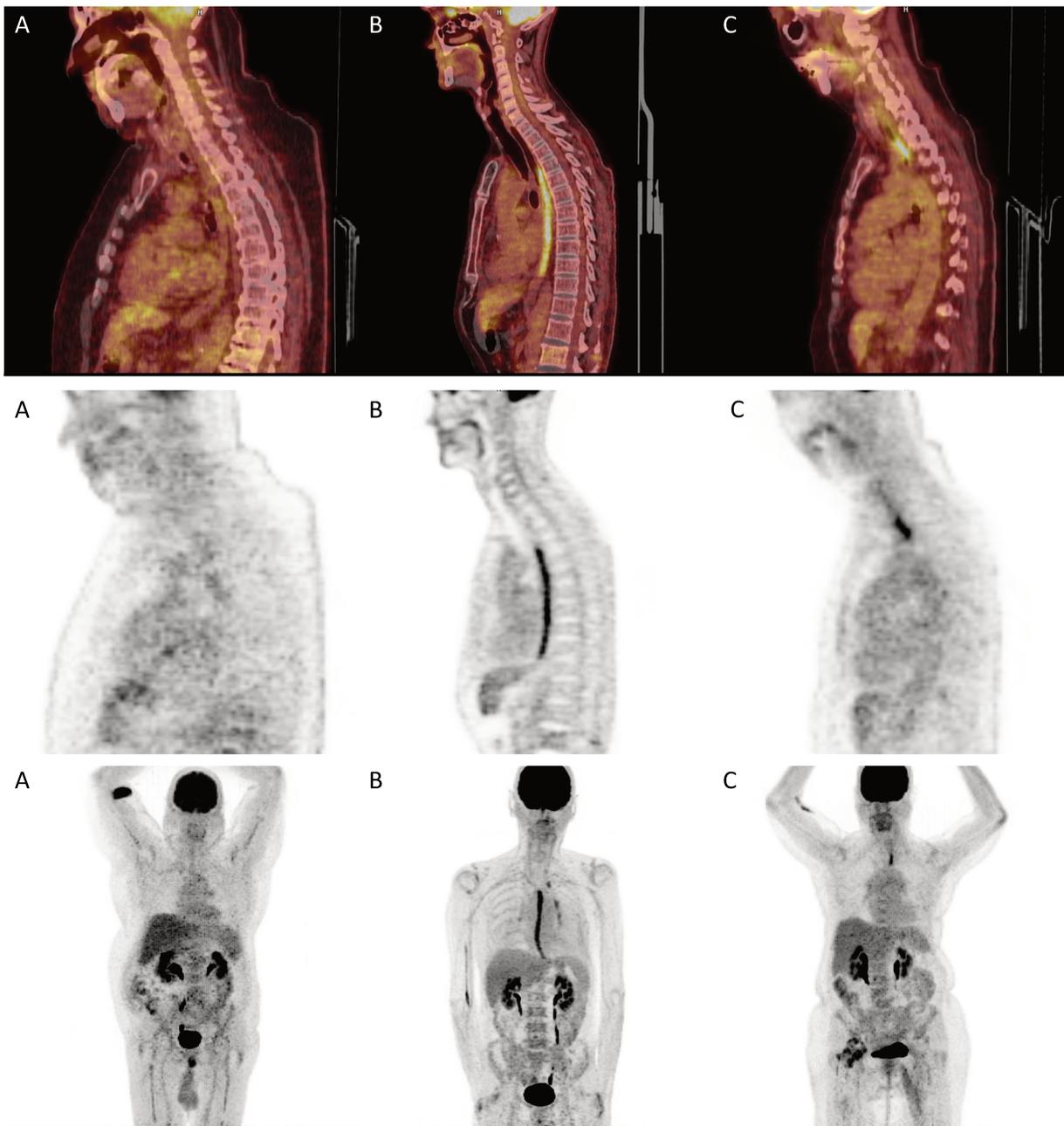


Figure 11 : Images TEP de patients traités par RCT pour un carcinome œsophagien. En haut : images fusionnées TEP/CT, au milieu : images TEP, en bas : images MIP.

A : patient en réponse complète avec absence de fixation, B : patient en réponse complète avec fixation œsophagienne inflammatoire diffuse, C : patient mauvais répondeur avec fixation œsophagienne focale.

Selon une méta-analyse de 2015, les performances de la TEP sont bonnes pour détecter les récives avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 78% (102), mais pour des patients à la fois en surveillance simple et avec suspicion clinique de récive. Une étude plus récente menée sur 375 patients traités par RCT retrouve même une sensibilité de 100% et une spécificité de 94% (103).

A l'heure actuelle, la TEP peut être proposée en cas de suspicion de récurrence mais n'est pas recommandée dans la surveillance (76).

### C- Analyses de survie

Il existe une différence significative de survie sans progression (PFS) chez les patients en réponse complète à la TEP par rapport aux patients non en réponse complète. Par contre, la réponse TEP n'est pas corrélée à la survie globale (OS). Les données de la littérature sont très hétérogènes à ce niveau. Certaines études comme celle d'Onal et al. en 2016 ou Xi et al. en 2017 montrent une corrélation significative de la réponse complète à la TEP avec l'OS et la PFS (96,104). Une méta-analyse de Schollaert et al. basée sur 26 études a montré qu'une TEP était un facteur protecteur pour l'OS et la PFS (98). Mais certaines études sont contradictoires comme l'étude de Piessen et al. en 2013, Arnett et al. en 2017, Myslivecek et al. en 2012 ou Elliott et al. en 2014 qui ne retrouvent aucune corrélation entre réponse complète TEP et survie (84,85,105,106).

Concernant les facteurs pronostiques : en plus de l'âge, la réponse en TEP et la taille de la fixation initiale restent significatifs dans l'analyse multivariée, avec, pour la réponse en TEP, un hazard ratio de 2,5, supérieur à celui des autres facteurs.

L'absence de facteur pronostique identifié pour la survie globale pourrait être liée au faible nombre d'événements et au fait que parmi les décès recensés, certains ne sont pas liés à la maladie mais à des complications septiques de la chirurgie.

## 2- Concordance des examens

Pour 17% des patients, la TEP caractérise correctement la réponse en discordance avec les biopsies. Cela représente environ la moitié des cas où les résultats entre TEP et biopsie ne sont pas concordants.

La sensibilité des biopsies retrouvée dans notre étude est médiocre, d'environ 50%, ce qui est plus performant qu'habituellement décrit dans la littérature, de l'ordre de 33 - 34,5% (86,107). Une biopsie négative a donc une faible valeur diagnostique, ce qui rend complexe l'indication chirurgicale. En cas de biopsies négatives, la TEP permet de caractériser avec exactitude la réponse (bonne réponse ou non réponse) chez 60% des patients. Elle est plus performante lorsque le résultat est univoque : 73% d'exactitude lorsque la TEP identifie une réponse complète et 67 % en cas de progression TEP. En revanche en cas de maladie stable ou de réponse partielle décrite en TEP, il y a 50% de patients en poursuite évolutive et 50% en rémission et son apport dans ce cas de figure semble donc plus faible. Au total, chez les patients non opérés, elle a une valeur prédictive négative de 88%. En effet, les patients à biopsies négatives sans indication chirurgicale sur un autre critère (sténose infranchissable ou dysphagie invalidante) présentaient moins d'œsophagites, sources de difficultés d'interprétation de la TEP.

Au niveau ganglionnaire et à distance, la TEP est discordante avec les résultats du scanner dans plus de la moitié des cas mais permet de redresser le diagnostic chez 36% des patients.

Par ailleurs, la TEP diagnostique avec exactitude tous les cas de persistance ou de progression ganglionnaire, et, chez près de 30% des patients, permet de rattraper

les faux positifs du scanner. Le statut ganglionnaire étant un facteur pronostique de la survie, notamment au niveau abdominal, ce résultat affirme le rôle de la TEP dans le bilan de réévaluation (99). Nous n'avons pas, dans notre étude, cherché à déterminer les valeurs diagnostiques de la TDM. Le nombre d'extensions à distance était très limité et l'intérêt de la TEP se portait principalement au niveau local.

Pris séparément, chacun des examens a des performances diagnostiques limitées. Associée au bilan de réévaluation standard, la TEP permet de renforcer le diagnostic de réponse lorsque les biopsies sont négatives, avec une VPN de 73%, et de le corriger devant la détection d'une progression dans 67% des cas. Le récent essai clinique PreSANO a d'ailleurs montré que l'association d'examens améliorerait la détection de la tumeur résiduelle. Dans cette étude, l'association de la TEP, de la FOGD et de l'écho-endoscopie avec ponction des ganglions suspects détectait les tumeurs en mauvaise réponse histologique (TRG3 ou 4) avec une sensibilité de 90% (108).

L'écho-endoscopie n'est pas réalisée en routine clinique dans notre centre. Pour la détection d'adénopathies loco-régionales, sa sensibilité varie de 62 à 68% et sa spécificité est de 57%, selon deux méta-analyses récentes (86,107). La ponction ganglionnaire semble améliorer la sensibilité (109). A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'utilité de l'écho-endoscopie en association avec la TEP au bilan de réévaluation. Elle reste toutefois discutée au bilan initial (110).

### 3- Performances diagnostiques

#### A- Première TEP de réévaluation

##### **1) Détection de la tumeur résiduelle**

Concernant la détection de tumeur résiduelle, notre étude retrouve une bonne sensibilité de 82% et une spécificité médiocre de 54%. De nombreuses études ont étudié les performances diagnostiques de la TEP dans le bilan de réévaluation avec des résultats hétérogènes (82,84,85,111). Une récente méta-analyse de Eyck et al. retrouvait une sensibilité de 74%, légèrement plus basse que dans notre étude, et une spécificité de 52%, concordante avec nos résultats (86).

A noter, les valeurs diagnostiques chez les patients non opérés de notre étude diffèrent peu des valeurs chez les patients opérés et restent transposables aux données de cette méta-analyse.

##### Analyse semi-quantitative

La méta-analyse de Eyck prend en compte différents critères d'interprétation comme l'analyse visuelle citée ci-dessus, mais aussi l'analyse semi-quantitative avec un seuil de SUVmax défini ou un calcul du delta SUVmax entre TEP initiale et TEP de réévaluation. Par rapport à l'analyse visuelle, la spécificité semblait augmenter avec l'analyse semi-quantitative, passant de 52% à 72% pour le seuil de SUVmax et à 63% pour le delta SUVmax.

Plusieurs études ont tenté d'établir des critères d'interprétation semi-quantitatifs, notamment Monjazebe en 2010, dont le seuil de SUVmax à 3 pour détecter la présence d'une maladie résiduelle fait référence dans le TNCD (112). Les patients

traités par RCT exclusive présentant un hypermétabolisme local  $\leq 3$  ne présentaient pas de différence de survie significative comparativement aux patients traités par RCT néoadjuvante., Notre étude retrouve un SUVmax plus élevé que 3 dans nos deux groupes de patients en rémission et en maladie persistante ; le SUVmax résiduel médian est à 6,2 chez les patients en rémission (1 patients  $< 3$  et 21 patients  $\geq 3$ ) vs 6,3 (0 patient  $< 3$  et 21 patients  $\geq 3$ ) chez les patients en maladie persistante. D'autres études ont essayé d'établir des cut-offs de SUVmax pour distinguer bons et mauvais répondeurs. Les valeurs varient de 2,5 à 6 mais aucune étude n'est concordante (113–115). Il en est de même pour le delta SUVmax dont le seuil varie de -35% à -70% dans la littérature (116–118). Cependant, notre étude ne montre aucune différence significative du delta SUVmax entre patients en rémission et patients en maladie persistante.

Cela peut s'expliquer par les facteurs techniques pouvant avoir un impact sur la mesure du SUV. Sa valeur varie en fonction de la machine, de l'activité injectée, du délai injection-acquisition et de la reconstruction des images. Il est donc délicat de transposer une valeur de SUV d'une machine à une autre et donc d'en extrapoler une valeur absolue valable pour tous.

### Analyse visuelle

Les seuls critères d'interprétation présentant une différence significative entre nos deux groupes de patients en rémission et en maladie persistante sont visuels. Il s'agit de l'aspect de la fixation : plus diffuse chez les patients en rémission (avec une hauteur de fixation plus grande) et plus focale de topographie inchangée chez les patients en maladie persistante. Cela n'est pas surprenant : l'aspect visuel a toujours joué un rôle essentiel dans l'interprétation des examens, aboutissant même à des

critères d'interprétation validés internationalement : les critères de Deauville pour les lymphomes (119) ou les critères de Hopkins pour les tumeurs pulmonaires ou ORL (120,121).

Une étude récente (122) a cherché à établir des critères d'interprétation qualitatifs selon un score visuel en 4 points : 1 = pas de fixation ; 2 = fixation focale supérieure au bruit de fond médiastinal mais inférieure au foie ; 3 = fixation diffuse inférieure ou légèrement supérieure au foie ; 4 = fixation focale largement supérieure au foie. Seul le score de 4 était considéré comme pathologique. Ce score était corrélé de manière significative à la survie globale indépendamment des autres variables.

L'ensemble des données de cette étude est concordant avec nos analyses, renforçant l'importance de l'analyse visuelle et la nécessité d'une mise en place de critères d'interprétations validés.

## **2) Détection des lésions à distance**

Notre étude a mis en évidence 7 progressions métastatiques au premier bilan de réévaluation après RCT (6,7%). Ce chiffre, bien qu'assez bas, est concordant avec ceux retrouvés dans la littérature, habituellement entre 6 et 10,9% (123–125). Parmi l'ensemble des progressions ganglionnaires ou à distance, nous avons retrouvé 1 faux positif. Dans la littérature, la TEP engendre environ 5% de faux positifs au premier bilan de réévaluation (125), mais il est difficile de comparer notre étude avec cet unique cas de faux positif. Dans 2 cas, la TEP a été source de faux-négatifs : 2 progressions pulmonaires qui avaient été détectées par le scanner. L'explication la plus probable est l'acquisition en respiration libre de la TEP et du scanner de

repérage, diminuant la sensibilité de détection notamment dans les bases. Par ailleurs, les Médecins Nucléaires ne recherchent pas de façon systématique les nodules non hypermétaboliques, et peuvent donc ne pas les détecter. Une association entre TEP et scanner thoracique paraît donc indispensable.

## B- Examens de suivi

Au cours du suivi, la TEP a mis en évidence une persistance tumorale chez 11,4% des patients et une progression néoplasique dans 22,9% des cas. 3 patients (9%) étaient considérés comme faux positif aux dernières nouvelles.

Dans le suivi, 2 patients étaient considérés comme faux négatifs : une progression pulmonaire et une progression hépatique et pulmonaire détectées par le scanner. L'activité physiologique hépatique, parfois hétérogène, peut expliquer la difficulté à détecter les lésions de petite taille.

Le scanner reste indispensable chez les patients traités par RCT d'un cancer de l'œsophage. Même si nous n'avons que 4 cas sur les 139 examens de notre étude, l'impact clinique de la TDM est suffisamment important (chimiothérapie versus chirurgie), pour justifier son indication en routine.

## C- TEP indéterminées et examens complémentaires

La TEP au <sup>18</sup>FDG est un examen très sensible mais peu spécifique. Par conséquent elle est quelquefois à l'origine de réponses douteuses ou indéterminées, nécessitant d'autres examens complémentaires pour affirmer le diagnostic. Notre étude a relevé 11% d'examen TEP indéterminés. C'est une valeur importante mais qui ne présente pas de différence significative avec la proportion de scanners

indéterminés. Il est par contre impossible de prédire si une TEP indéterminée a plus de chance d'être positive ou négative (40% de positivité et 60% de négativité dans le suivi). Il en est de même pour le scanner.

La TEP n'est pas à l'origine de plus d'examens complémentaires que le scanner. Par contre, les examens complémentaires demandés par la TEP retrouvent une néoplasie dans plus de la moitié des cas. Par ailleurs, un examen complémentaire demandé par plusieurs examens de réévaluation (TEP, scanner ou FOGD), retrouvait une néoplasie dans 100% des cas. L'ensemble de ces résultats incite donc à réaliser les examens complémentaires demandés par la TEP, d'autant plus si plusieurs examens de réévaluation le suggèrent.

#### 4- Population

De manière concordante avec les données épidémiologiques, notre population est constituée d'environ 5 fois plus d'hommes que de femmes (4). Cependant, les patients sont un peu plus jeunes (âge moyen 63 versus 70 ans), ce qui peut être expliqué par les prévalences de la maladie et ses facteurs de risque plus élevés dans notre région (5).

Dans la littérature, entre 51 et 57% des patients sont opérés après leur premier bilan de réévaluation (126,127), ce qui concorde avec nos résultats. Par contre, 42% des patients opérés de notre étude étaient en réponse complète sur la pièce opératoire. Cette proportion est plus importante qu'habituellement, oscillant entre 19 et 32% avec une moyenne de 25% (79–81).

Avec un suivi médian de 9,7 mois, le taux de survie de notre population était de 86%, ce qui semble légèrement supérieur aux données de la littérature avec une survie d'environ 71% à 1 an (128).

## 5- Considérations méthodologiques

Notre étude a inclus de manière rétrospective des patients suivis au CHU de Lille pour une néoplasie œsophagienne. L'étude de l'impact est potentiellement biaisée et constitue la limite principale de notre étude. C'est pour cette raison que nous avons cherché à établir a priori un algorithme décisionnel pour la détermination de cet impact. Les critères d'impact se sont basés sur le suivi des patients en concertation avec l'équipe de chirurgie et tous les cas litigieux ont été rediscutés. Une analyse avec un groupe contrôle de patients sans TEP n'a cependant pas été possible, tous les patients ayant une TEP au <sup>18</sup>FDG de routine dans leur bilan de réévaluation.

L'un des objectifs de l'étude était d'évaluer l'utilité des TEP de surveillance systématique à distance du traitement par RCT. Cependant, peu de données de patients étaient disponibles dans le suivi. En effet, en cas de bonne réponse, les patients étaient suivis dans un Centre Hospitalier proche de leur domicile. Cela explique le suivi médian relativement court de la population, incitant à considérer avec prudence les données des analyses de survie. Par ailleurs, nous n'avons pas pu considérer, pour l'analyse de Cox, certains facteurs pronostiques habituels : le statut T du fait du grand nombre de patients T3, le statut N car la quasi-totalité des patients étaient N+ au bilan pré-thérapeutique et le TRG car tous les patients n'ont pas été opérés.

Beaucoup d'examens ont été réalisés à l'extérieur du CHU. Les comptes rendus étaient disponibles pour presque tous les patients mais la relecture n'a pu être faite

que sur les examens disponibles, ce qui est à l'origine de petits effectifs statistiques pour la définition de critères d'interprétation.

## 6- Perspectives

La combinaison des examens est la clé du bilan de réévaluation. Actuellement, de nouvelles techniques sont évaluées pour améliorer la détection de tumeur résiduelle après RCT. Par exemple, l'étude PreSANO a montré que la biopsie « bite-on-bite » améliorerait la sensibilité de 54 à 74% (108). Cette technique consiste à effectuer des biopsies répétées au même endroit, de plus en plus profondes, les tumeurs résiduelles étant principalement situées dans la sous-muqueuse (129). Le prélèvement transépithélial à large zone (Wide Area Transepithelial Sampling - WATS) est une technique abrasive permettant d'obtenir un échantillon large et profond comprenant la muscularis mucosae. Cette technique est principalement utilisée pour le diagnostic des œsophages de Barrett et pourrait se révéler efficace dans les cancers de l'œsophage (130). Une technique non invasive, la Cytosponge, a également été développée. Le patient avale une éponge de polyuréthane contenue dans une capsule et reliée à un fil. La capsule se dissout dans l'estomac et l'éponge déployée est retirée en tirant sur le fil. Des cellules de tout l'œsophage sont ainsi récupérées. Cette technique a l'avantage de ne pas être opérateur dépendant et de réduire les biais d'échantillonnage de la biopsie (131) **(Figure 12)**.

L'IRM de diffusion est également une technique prometteuse, paraissant efficace pour la détection de tumeur résiduelle après RCT. Selon les méta-analyses, ses sensibilités et spécificités varient entre 80-93% et 83-85% respectivement (132,133) **(Figure 13)**.

Les progrès de la génomique et de la biologie moléculaire apportent des approches très intéressantes. Appelées « biopsies liquides », l'analyse de simples échantillons sanguins permet de mettre en évidence l'ADN tumoral circulant (134). Des études ont montré que la présence d'ADN circulant avant RCT était prédictive d'une mauvaise survie globale (135). Un article plus récent a montré que la présence d'ADN circulant après RCT était associée à un risque plus élevé de progression locale et à distance ainsi qu'à une survie spécifique plus courte que les patients sans ADN circulant. Par ailleurs, l'association de la biopsie liquide avec la TEP permettrait une détection de 100% des récurrences chez les patients non opérés (136).

Enfin, il existe actuellement une étude multicentrique prospective en cours d'inclusion appelée PRIDE, dont l'objectif est de déterminer la meilleure stratégie diagnostique pour détecter la maladie résiduelle après RCT. Elle doit inclure au moins 130 patients qui auront tous TEP au <sup>18</sup>F<sup>18</sup>FDG, IRM, dosage de l'ADN circulant, endoscopie avec biopsies « bite-on-bite » et écho-endoscopie avec ponction ganglionnaire (137).

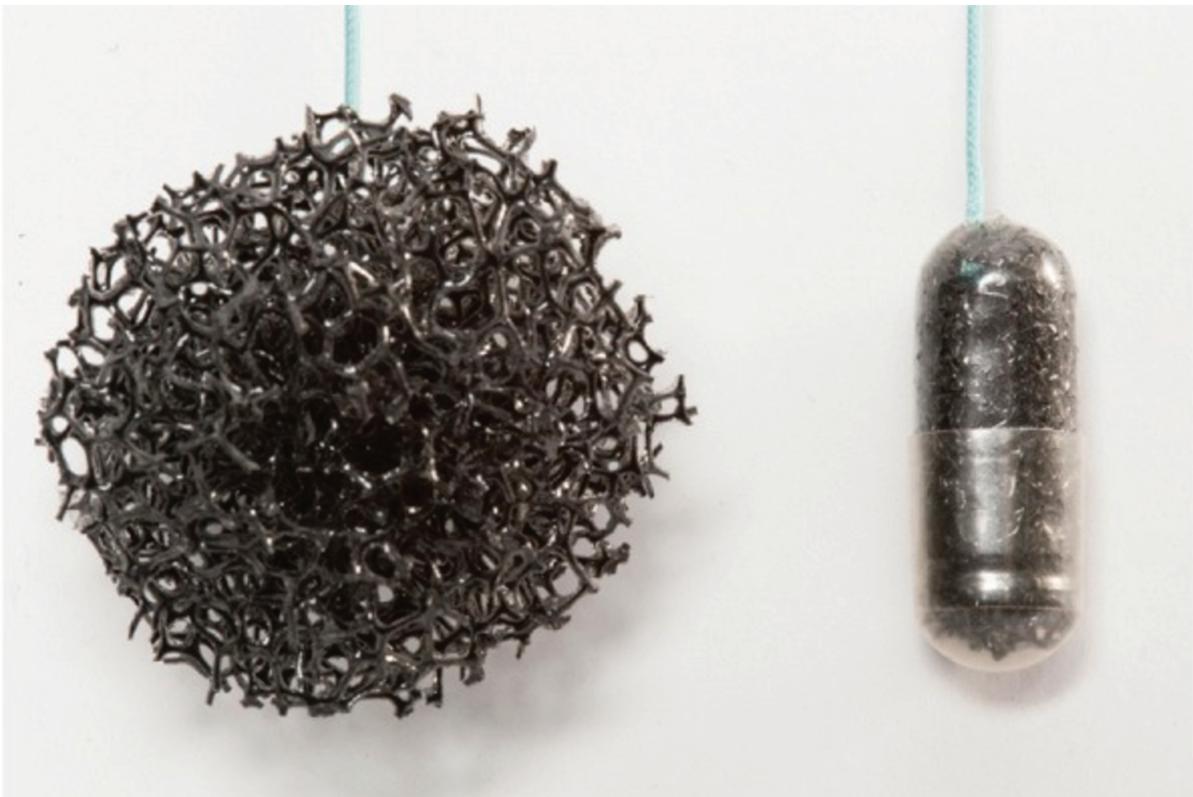


Figure 12 : Cytosponge déployée et encapsulée.

Tiré de : Offman J et al. Barrett's oESophagus trial 3 (BEST3): study protocol for a randomised controlled trial comparing the Cytosponge-TFF3 test with usual care to facilitate the diagnosis of oesophageal pre-cancer in primary care patients with chronic acid reflux. *BMC Cancer*. 3 août 2018;18.

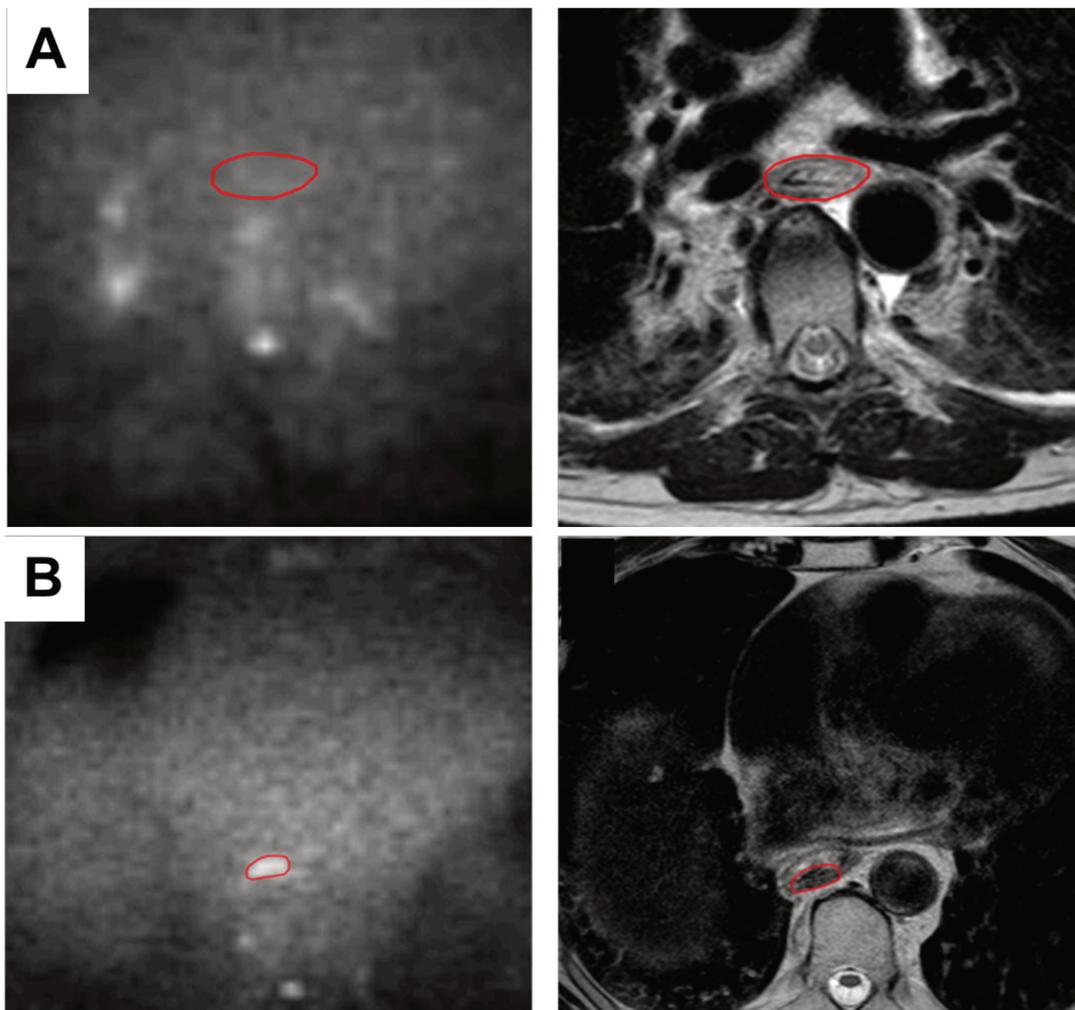


Figure 13 :IRM de patients traités par RCT pour un carcinome œsophagien. Images des gauche : séquence ADC, Images de droite séquence T2. A : patient bon répondeur, B : patient mauvais répondeur  
Tiré de : van Rossum et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 1 mai 2015;115(2):163-70.



## Conclusion

La TEP a un impact clinique sur la décision thérapeutique dans 1/4 des cas lors du premier bilan de réévaluation post-RCT et dans 1/3 des cas dans le suivi ultérieur. Associée aux autres examens du bilan de réévaluation, elle permet d'améliorer les performances du bilan, d'une part en détectant les patients en réponse complète parmi les patients à biopsie négative qui peuvent bénéficier d'une surveillance et pour qui la chirurgie n'est pas utile, mais également en identifiant les patients présentant une évolution à distance, non éligibles à la chirurgie.

L'ensemble de ces résultats est en faveur de la réalisation de la TEP pour la réévaluation précoce et la surveillance, sous réserve de critères d'interprétation définis. Les résultats des études prospectives en cours permettront de l'affirmer.



# Bibliographie

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* mars 2015;65(2):87-108.
2. Guide ALD - Cancer de l'œsophage. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Guide-ALD-Cancer-de-l-oesophage>
3. Prévalence totale nationale des cancers. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Prevalence/Prevalence-totale-nationale-des-cancers>
4. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>
5. Épidémiologie des cancers par région. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie>
6. He H, Chen N, Hou Y, Wang Z, Zhang Y, Zhang G, et al. Trends in the incidence and survival of patients with esophageal cancer: A SEER database analysis. *Thorac Cancer.* 10 mars 2020;
7. Gronnier C, Mariette C, Bedenne L, Drouillard A, Raillat J, Bednarek C, et al. Prise en charge thérapeutique du cancer de l'œsophage non métastatique. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 mai 2016;23(5):414-34.
8. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *The Lancet.* 2 févr 2013;381(9864):400-12.
9. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EUROCARE-5. *Eur J Cancer.* 1 oct 2015;51(15):2144-57.
10. 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.* 1 juill 2011;12(7):681-92.
11. Bouvier AM, Binquet C, Gagnaire A, Jouve JL, Faivre J, Bedenne L. Management and prognosis of esophageal cancers: Has progress been made? *Eur J Cancer.* 1 janv 2006;42(2):228-33.
12. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. *N Engl J Med.* 4 déc 2003;349(23):2241-52.
13. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal Carcinoma. *N Engl J Med.* 25 déc 2014;371(26):2499-509.
14. Ryan AM, Duong M, Healy L, Ryan SA, Parekh N, Reynolds JV, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol.* août 2011;35(4):309-19.
15. Koessler T, Bichard P, Puppa G, Lepilliez V, Roth A, Cacheux W. Early oesophageal cancer: epidemiology diagnosis and management. *Rev Med Suisse.* 20 mai 2015;11(475):1130-5.

16. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 13 oct 2011;365(15):1375-83.
17. De Jonge PJF, van Blankenstein M, Grady WM, Kuipers EJ. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management. *Gut.* janv 2014;63(1):191-202.
18. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 1 mars 2008;67(3):394-8.
19. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 1 déc 2003;125(6):1636-44.
20. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut.* juin 2008;57(6):727-33.
21. Tachibana M, Hirahara N, Kinugasa S, Yoshimura H. Clinicopathologic features of superficial esophageal cancer: results of consecutive 100 patients. *Ann Surg Oncol.* janv 2008;15(1):104-16.
22. Thésaurus National de Cancérologie Digestive : Cancer de l'œsophage. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/1-cancer-de-loesophage>
23. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Chow WB, Gordon HS, Stewart AK, et al. Effect of histologic subtype on treatment and outcomes for esophageal cancer in the United States. *Cancer.* 1 juill 2012;118(13):3268-76.
24. Bories E, Barret M, Chaussade S. Traitement endoscopique des carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage. *Acta Endosc.* juill 2017;47(4):192-4.
25. Minami H, Minami H, Isomoto H, Inoue H, Akazawa Y, Yamaguchi N, et al. Significance of Background Coloration in Endoscopic Detection of Early Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Digestion.* 2014;89(1):6-11.
26. Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo S. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc.* févr 2004;59(2):288-95.
27. Stein HJ, Feith M, Bruecher BLD, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg.* oct 2005;242(4):566-573-575.
28. Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery.* avr 1998;123(4):432-9.
29. Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 12 févr 2008;98(3):547-57.
30. Slim K, Blay JY, Brouquet A, Chatelain D, Comy M, Delpero JR, et al. Digestive oncology: surgical practices. *J Chir (Paris).* mai 2009;146 Suppl 2:S11-80.

31. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Van Lanschot JJB, Hölscher A, Law S, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg.* déc 2008;248(6):979-85.
32. Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg.* févr 2008;247(2):365-71.
33. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet.* 18 mai 2002;359(9319):1727-33.
34. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy Followed by Surgery Compared with Surgery Alone for Localized Esophageal Cancer. *N Engl J Med.* 31 déc 1998;339(27):1979-84.
35. 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.* 17 juill 1997;337(3):161-7.
36. Mariette C, Piessen G, Triboulet J-P. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol.* juin 2007;8(6):545-53.
37. Mariette C, Piessen G, Balon JM, Van Seuning I, Triboulet JP. Surgery alone in the curative treatment of localised oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* oct 2004;30(8):869-76.
38. Mitry E, Taïeb J, Artru P, Boige V, Vaillant J-N, Clavero-Fabri M-C, et al. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol.* 1 mai 2004;15(5):765-9.
39. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2008;26(9):1435-42.
40. Kidane B, Coughlin S, Vogt K, Malthaner R. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev;*
41. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2009;27(30):5062-7.
42. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2011;29(13):1715-21.
43. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 6 juill 2006;355(1):11-20.

44. Pasquer A, Gronnier C, Renaud F, Duhamel A, Théreaux J, Carrere N, et al. Impact of Adjuvant Chemotherapy on Patients with Lymph Node-Positive Esophageal Cancer who are primarily Treated with Surgery. *Ann Surg Oncol*. 12 juin 2015;22 Suppl 3:S1340-9.
45. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*. janv 2012;19(1):68-74.
46. Markar SR, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, Chalret du Rieu M, et al. Significance of Microscopically Incomplete Resection Margin After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg*. avr 2016;263(4):712-8.
47. Qiu B, Li J, Wang B, Wang Z, Liang Y, Cai P, et al. Adjuvant Therapy for a Microscopically Incomplete Resection Margin after an Esophagectomy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Cancer*. 15 janv 2017;8(2):249-57.
48. 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*. 11 juin 1992;326(24):1593-8.
49. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 5 mai 1999;281(17):1623-7.
50. Zhu L-L, Yuan L, Wang H, Ye L, Yao G-Y, Liu C, et al. A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. *PLoS ONE*;10(6).
51. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, 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*. mars 2014;15(3):305-14.
52. 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*. 31 mai 2012;366(22):2074-84.
53. Mukherjee S, Hurt CN, Gwynne S, Sebag-Montefiore D, Radhakrishna G, Gollins S, et al. NEOSCOPE: A randomised phase II study of induction chemotherapy followed by oxaliplatin/capecitabine or carboplatin/paclitaxel based pre-operative chemoradiation for resectable oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. mars 2017;74:38-46.
54. Münch S, Pigorsch SU, Devečka M, Dapper H, Weichert W, Friess H, et al. Comparison of definite chemoradiation therapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/5-fluorouracil in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Radiat Oncol Lond Engl*;13.
55. Hurt CN, Nixon LS, Griffiths GO, Al-Mokhtar R, Gollins S, Staffurth JN, et al. SCOPE1: a randomised phase II/III multicentre clinical trial of definitive chemoradiation, with or without cetuximab, in carcinoma of the oesophagus. *BMC Cancer*. 28 oct 2011;11:466.
56. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for

- esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2002;20(5):1167-74.
57. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2012;84(5):1078-85.
  58. Haefner MF, Lang K, Verma V, Koerber SA, Uhlmann L, Debus J, et al. Intensity-modulated versus 3-dimensional conformal radiotherapy in the definitive treatment of esophageal cancer: comparison of outcomes and acute toxicity. *Radiat Oncol Lond Engl*. 15 août 2017;12(1):131.
  59. Smyth E, Thuss-Patience PC. Immune Checkpoint Inhibition in Gastro-Oesophageal Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(5):272-80.
  60. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 mai 2013;(5):CD008107.
  61. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCO 9901. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2014;32(23):2416-22.
  62. 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: FFCO 9102. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2007;25(10):1160-8.
  63. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2005;23(10):2310-7.
  64. Haefner MF, Lang K, Verma V, Koerber SA, Uhlmann L, Debus J, et al. Neoadjuvant versus definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. *Strahlenther Onkol*. 1 févr 2018;194(2):116-24.
  65. Münch S, Pigorsch SU, Devečka M, Dapper H, Feith M, Friess H, et al. Neoadjuvant versus definitive chemoradiation in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Radiat Oncol Lond Engl*;14.
  66. Vincent J, Mariette C, Pezet D, Huet E, Bonnetain F, Bouché O, et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCO 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2015;51(13):1683-93.
  67. Wang J, Qin J, Jing S, Liu Q, Cheng Y, Wang Y, et al. Clinical complete response after chemoradiotherapy for carcinoma of thoracic esophagus: Is esophagectomy always necessary? A systematic review and meta-analysis: Treatment regimen for cCR after CRT. *Thorac Cancer*. déc 2018;9(12):1638-47.

68. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, Shiozaki H, Elimova E, Taketa T, et al. Importance of Surveillance and Success of Salvage Strategies After Definitive Chemoradiation in Patients With Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 20 oct 2014;32(30):3400-5.
69. Welsh J, Settle SH, Amini A, Xiao L, Suzuki A, Hayashi Y, et al. Failure Patterns in Patients with Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiation. *Cancer*. 15 mai 2012;118(10):2632-40.
70. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, du Rieu MC, et al. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2015;33(33):3866-73.
71. Kumagai K, Mariosa D, Tsai JA, Nilsson M, Ye W, Lundell L, et al. Systematic review and meta-analysis on the significance of salvage esophagectomy for persistent or recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. *Dis Esophagus*. 1 oct 2016;29(7):734-9.
72. Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PMM, Pruijm J, Sloof GW, van Lanschot JJB, et al. Systematic Review of the Staging Performance of <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 15 sept 2004;22(18):3805-12.
73. Barber TW, Duong CP, Leong T, Bressel M, Drummond EG, Hicks RJ. 18F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juin 2012;53(6):864-71.
74. Liu S, Zhu H, Li W, Zhang B, Ma L, Guo Z, et al. Potential impact of 18FDG-PET/CT on surgical approach for operable squamous cell cancer of middle-to-lower esophagus. *OncoTargets Ther*. 22 févr 2016;9:855-62.
75. Malik V, Johnston C, Donohoe C, Claxton Z, Lucey J, Ravi N, et al. 18F-FDG PET-Detected Synchronous Primary Neoplasms in the Staging of Esophageal Cancer: Incidence, Cost, and Impact on Management. *Clin Nucl Med*. déc 2012;37(12):1152–1158.
76. Recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Media/Docman/00-Imports/Recommandations-de-bonne-pratique-clinique-pour-l-utilisation-de-la-tep-en-cancerologie>
77. Donahue JM, Nichols FC, Li Z, Schomas DA, Allen MS, Cassivi SD, et al. Complete Pathologic Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer Is Associated With Enhanced Survival. *Ann Thorac Surg*. févr 2009;87(2):392-9.
78. Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, et al. Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Carcinoma Is Associated With Significantly Improved Survival. *J Clin Oncol*. 1 juill 2005;23(19):4330-7.
79. Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Park B, Flores R, Tang L, et al. American Joint Committee on Cancer Staging System Does Not Accurately Predict Survival in Patients Receiving Multimodality Therapy for Esophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 10 févr 2007;25(5):507-12.
80. Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, et al. Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Carcinoma Is Associated With Significantly Improved Survival. *J Clin Oncol*. 1 juill 2005;23(19):4330-7.

81. Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, Rice DC, Blum MA, Suzuki A, et al. Clinical parameters model for predicting pathologic complete response following preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol.* 1 oct 2012;23(10):2638-42.
82. Kim MK, Ryu J-S, Kim S-B, Ahn JH, Kim SY, Park S-I, et al. Value of complete metabolic response by 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer.* juin 2007;43(9):1385-91.
83. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA, Eloubeidi MA. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2005;129(6):1232-41.
84. Piessen G, Petyt G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Evaluation of Tumor Response After Completion of Neoadjuvant Chemoradiation in Esophageal Cancer: *Ann Surg.* juill 2013;258(1):66-76.
85. Arnett ALH, Merrell KW, Macintosh EM, James SE, Nathan MA, Shen KR, et al. Utility of 18 F-FDG PET for Predicting Histopathologic Response in Esophageal Carcinoma following Chemoradiation. *J Thorac Oncol.* janv 2017;12(1):121-8.
86. Eyck BM, Onstenk BD, Noordman BJ, Nieboer D, Spaander MCW, Valkema R, et al. Accuracy of Detecting Residual Disease After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* févr 2020;271(2):245–256.
87. Papaxoinis G, Weaver JM, Khoja L, Patrao A, Stamatopoulou S, Alchawaf A, et al. Significance of baseline FDG-PET/CT scan as a method of staging regional lymph nodes in patients with operable distal oesophageal or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2 sept 2017;56(9):1224-32.
88. Palie O, Michel P, Ménard J-F, Rousseau C, Rio E, Bridji B, et al. The predictive value of treatment response using FDG PET performed on day 21 of chemoradiotherapy in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. A prospective, multicentre study (RTEP3). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* sept 2013;40(9):1345-55.
89. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C. Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* sept 2011;38(9):1595-606.
90. Elimova E, Wang X, Etchebehere E, Shiozaki H, Shimodaira Y, Wadhwa R, et al. 18-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography as predictive of response after chemoradiation in oesophageal cancer patients. *Eur J Cancer.* nov 2015;51(17):2545-52.
91. Bütof R, Hofheinz F, Zöphel K, Schmollack J, Jentsch C, Zschaek S, et al. Prognostic Value of Standardized Uptake Ratio in Patients with Trimodality Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma. *J Nucl Med.* févr 2019;60(2):192-8.
92. Bütof R, Hofheinz F, Zöphel K, Stadelmann T, Schmollack J, Jentsch C, et al. Prognostic Value of Pretherapeutic Tumor-to-Blood Standardized Uptake Ratio in Patients with Esophageal Carcinoma. *J Nucl Med.* 1 août 2015;56(8):1150-6.

93. Lemarignier C, Di Fiore F, Marre C, Hapdey S, Modzelewski R, Gouel P, et al. Pretreatment metabolic tumour volume is predictive of disease-free survival and overall survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. nov 2014;41(11):2008-16.
94. Tamandl D, Ta J, Schmid R, Preusser M, Paireder M, Schoppmann SF, et al. Prognostic value of volumetric PET parameters in unresectable and metastatic esophageal cancer. *Eur J Radiol*. mars 2016;85(3):540-5.
95. Suzuki A, Xiao L, Hayashi Y, Macapinlac HA, Welsh J, Lin SH, et al. Prognostic significance of baseline positron emission tomography and importance of clinical complete response in patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer treated with definitive chemoradiotherapy: Baseline PET-CT. *Cancer*. 1 nov 2011;117(21):4823-33.
96. Onal C, Torun N, Guler OC, Yildirim BA. Prognostic value of metabolic response measured by 18F-FDG-PET in oesophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun*. déc 2016;37(12):1282-9.
97. Atsumi K, Nakamura K, Abe K, Hirakawa M, Shioyama Y, Sasaki T, et al. Prediction of outcome with FDG-PET in definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Radiat Res (Tokyo)*. sept 2013;54(5):890-8.
98. Schollaert P, Crott R, Bertrand C, D'Hondt L, Borghet TV, Krug B. A Systematic Review of the Predictive Value of 18FDG-PET in Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer After Neoadjuvant Chemoradiation on the Survival Outcome Stratification. *J Gastrointest Surg*. mai 2014;18(5):894-905.
99. Ogino I, Watanabe S, Misumi T, Hata M, Kunisaki C. Lymph Node Metastases Diagnosed by 18F-FDG-PET/CT in Esophageal Squamous Cell Cancer Treated With Concurrent Chemoradiotherapy. *Anticancer Res*. sept 2019;39(9):4977-85.
100. Chatterton BE, Ho Shon I, Baldey A, Lenzo N, Patrikeos A, Kelley B, et al. Positron emission tomography changes management and prognostic stratification in patients with oesophageal cancer: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2009;36(3):354-61.
101. Duong CP, Hicks RJ, Weih L, Drummond E, Leong T, Michael M, et al. FDG-PET status following chemoradiotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2006;33(7):770-8.
102. Goense L, van Rossum PSN, Reitsma JB, Lam MGEH, Meijer GJ, van Vulpen M, et al. Diagnostic Performance of <sup>18</sup>F-FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juill 2015;56(7):995-1002.
103. Kim SJ, Hyun SH, Moon SH, Lee KS, Sun J-M, Oh D, et al. Diagnostic value of surveillance 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for detecting recurrent esophageal carcinoma after curative treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2019;46(9):1850-8.
104. Xi M, Liao Z, Hofstetter WL, Komaki R, Ho L, Lin SH. 18F-FDG PET Response After Induction Chemotherapy Can Predict Who Will Benefit from Subsequent Esophagectomy After Chemoradiotherapy for Esophageal Adenocarcinoma. *J Nucl Med*. nov 2017;58(11):1756-63.

105. Myslivecek M, Neoral C, Vrba R, Vomackova K, Cincibuch J, Formanek R, et al. The value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in assessment of metabolic response in esophageal cancer for prediction of histopathological response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Biomed Pap.* 1 juin 2012;156(2):171-9.
106. Elliott JA, O'Farrell NJ, King S, Halpenny D, Malik V, Muldoon C, et al. Value of CT-PET after neoadjuvant chemoradiation in the prediction of histological tumour regression, nodal status and survival in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg.* déc 2014;101(13):1702-11.
107. Van Rossum PSN, Goense L, Meziani J, Reitsma JB, Siersema PD, Vleggaar FP, et al. Endoscopic biopsy and EUS for the detection of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* mai 2016;83(5):866-79.
108. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, Wijnhoven BPL, van Berge Henegouwen MI, Shapiro J, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol.* 1 juill 2018;19(7):965-74.
109. Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Bryant AS, Varadarajulu S. Efficacy of endoscopic ultrasound in patients with esophageal cancer predicted to have NO disease ☆ . *Eur J Cardiothorac Surg.* 23 févr 2011
110. Goense L, Meziani J, van Rossum PSN, Wessels FJ, Meijer GJ, Lam MGEH, et al. Limited additional value of cervical ultrasonography over a negative <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for diagnosing cervical lymph node metastases in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* juill 2018;39(7):645-51.
111. Vallböhmer D, Hölscher AH, Dietlein M, Bollschweiler E, Baldus SE, Mönig SP, et al. [<sup>18</sup>F]-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography for the Assessment of Histopathologic Response and Prognosis After Completion of Neoadjuvant Chemoradiation in Esophageal Cancer: *Ann Surg.* déc 2009;250(6):888-94.
112. Monjazebe AM, Riedlinger G, Aklilu M, Geisinger KR, Mishra G, Isom S, et al. Outcomes of Patients With Esophageal Cancer Staged With [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET): Can Postchemoradiotherapy FDG-PET Predict the Utility of Resection? *J Clin Oncol.* 27 sept 2010;28(31):4714-21.
113. Higuchi I, Yasuda T, Yano M, Doki Y, Miyata H, Tatsumi M, et al. Lack of fludeoxyglucose F 18 uptake in posttreatment positron emission tomography as a significant predictor of survival after subsequent surgery in multimodality treatment for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 juill 2008;136(1):205-212.e3.
114. Patnana SV, Murthy SB, Xiao L, Rohren E, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Critical role of surgery in patients with gastroesophageal carcinoma with a poor prognosis after chemoradiation as defined by positron emission tomography. *Cancer.* 2010;116(19):4487-94.
115. Caro M, Font A, Comas S, Viciano M, Remon J, Céliz P, et al. Preoperative low-dose weekly cisplatin and continuous infusion fluorouracil plus hyperfractionated radiotherapy in stage II–III esophageal carcinoma. *Clin Transl Oncol.* nov 2016;18(11):1106-13.

116. Ilson DH, Minsky BD, Ku GY, Rusch V, Rizk N, Shah M, et al. Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer*. 2012;118(11):2820-7.
117. Makino T, Miyata H, Yamasaki M, Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, et al. Utility of response evaluation to neo-adjuvant chemotherapy by 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery*. 1 nov 2010;148(5):908-18.
118. Abdelsalam M, Bazarbashi S, Abouzied M, Amin T, Soudy H, Rahal M, et al. Whole body 18F-FDG PET predicts progression free and overall survival in squamous cell carcinoma of the esophagus: results of a prospective trial. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 1 oct 2010;3(4):179-84.
119. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 11 août 2014;32(27):3048-58.
120. Marcus C, Ciarallo A, Tahari AK, Mena E, Koch W, Wahl RL, et al. Head and neck PET/CT: therapy response interpretation criteria (Hopkins Criteria)-interreader reliability, accuracy, and survival outcomes. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. sept 2014;55(9):1411-6.
121. Sheikhabaei S, Mena E, Marcus C, Wray R, Taghipour M, Subramaniam RM. 18F-FDG PET/CT: Therapy Response Assessment Interpretation (Hopkins Criteria) and Survival Outcomes in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2016;57(6):855-60.
122. Huang Y-C, Li S-H, Lu H-I, Hsu C-C, Wang Y-M, Lin W-C, et al. Post-chemoradiotherapy FDG PET with qualitative interpretation criteria for outcome stratification in esophageal squamous cell carcinoma. *PLOS ONE*. 7 janv 2019;14(1):e0210055.
123. Findlay JM, Gillies RS, Franklin JM, Teoh EJ, Jones GE, di Carlo S, et al. Restaging oesophageal cancer after neoadjuvant therapy with 18F-FDG PET-CT: identifying interval metastases and predicting incurable disease at surgery. *Eur Radiol*. 1 oct 2016;26(10):3519-33.
124. Anderegg MCJ, Groof EJ de, Gisbertz SS, Bennink RJ, Lagarde SM, Klinkenbijn JHG, et al. 18F-FDG PET-CT after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients to Optimize Surgical Decision Making. *PLOS ONE*. 3 nov 2015;10(11):e0133690.
125. Kroese TE, Goense L, van Hillegersberg R, de Keizer B, Mook S, Ruurda JP, et al. Detection of distant interval metastases after neoadjuvant therapy for esophageal cancer with 18F-FDG PET(/CT): a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 1 déc 2018;31(12).
126. Goense L, Ruurda JP, Carter BW, Fang P, Ho L, Meijer GJ, et al. Prediction and diagnosis of interval metastasis after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer using 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 sept 2018;45(10):1742-51.
127. Swisher SG, Moughan J, Komaki RU, Ajani JA, Wu TT, Hofstetter WL, et al. Final Results of NRG Oncology RTOG 0246: An Organ-Preserving Selective Resection Strategy in Esophageal Cancer Patients Treated with Definitive Chemoradiation. *J Thorac Oncol*. 1 févr 2017;12(2):368-74.
128. Swisher SG, Winter KA, Komaki RU, Ajani JA, Wu TT, Hofstetter WL, et al. A Phase II Study of a Paclitaxel-Based Chemoradiation Regimen With Selective Surgical Salvage for Resectable

Locoregionally Advanced Esophageal Cancer: Initial Reporting of RTOG 0246. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2012;82(5):1967-72.

129. Shapiro J, ten Kate FJW, van Hagen P, Biermann K, Wijnhoven BPL, van Lanschot JJB. Residual Esophageal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiotherapy Frequently Involves the Mucosa and Submucosa: *Ann Surg.* nov 2013;258(5):678-89.
130. Vennalaganti PR, Kanakadandi VN, Gross SA, Parasa S, Wang KK, Gupta N, et al. Inter-Observer Agreement among Pathologists Using Wide-Area Transepithelial Sampling With Computer-Assisted Analysis in Patients With Barrett's Esophagus: *Am J Gastroenterol.* sept 2015;110(9):1257-60.
131. Ross-Innes CS, Debiram-Beecham I, O'Donovan M, Walker E, Varghese S, Lao-Sirieix P, et al. Evaluation of a Minimally Invasive Cell Sampling Device Coupled with Assessment of Trefoil Factor 3 Expression for Diagnosing Barrett's Esophagus: A Multi-Center Case-Control Study. Franco EL, éditeur. *PLOS Med.* 29 janv 2015;12(1):e1001780.
132. De Gouw DJJM, Klarenbeek BR, Driessen M, Bouwense SAW, van Workum F, Fütterer JJ, et al. Detecting Pathological Complete Response in Esophageal Cancer after Neoadjuvant Therapy Based on Imaging Techniques: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* juill 2019;14(7):1156-71.
133. Cheng B, Yu J. Predictive value of diffusion-weighted MR imaging in early response to chemoradiotherapy of esophageal cancer: a meta-analysis. *Dis Esophagus*;32(4).
134. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer.* avr 2017;17(4):223-38.
135. Azad TD, Chaudhuri AA, Newman A, Stehr H, Schroers-Martin J, Chabon JJ, et al. Pretreatment Circulating Tumor DNA for Risk Stratification of Locally Advanced Esophageal Cancer Treated With Chemoradiation and Surgery. *Int J Radiat Oncol.* oct 2017;99(2):S90-1.
136. Azad TD, Chaudhuri AA, Fang P, Qiao Y, Esfahani MS, Chabon JJ, et al. Circulating Tumor DNA Analysis for Detection of Minimal Residual Disease After Chemoradiotherapy for Localized Esophageal Cancer. *Gastroenterology.* 1 févr 2020;158(3):494-505.e6.
137. On behalf of the PRIDE study group, Borggreve AS, Mook S, Verheij M, Mul VEM, Bergman JJ, et al. Preoperative image-guided identification of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer (PRIDE): a multicenter observational study. *BMC Cancer*;18(1).

**AUTEUR : Nom : DUBOIS**

**Prénom : Alexandre**

**Date de soutenance : Mardi 30 Juin 2020**

**Titre de la thèse :**

**Apport de la TEP au <sup>18</sup>FDG dans le bilan de réévaluation et le suivi des patients atteints d'une néoplasie œsophagienne traitée par radio-chimiothérapie**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : DES de Médecine Nucléaire**

**Mots-clés : TEP <sup>18</sup>FDG, Cancer de l'œsophage, Radio-chimiothérapie, Impact, Survie**

**Résumé :**

**Contexte :** La radio-chimiothérapie (RCT) néoadjuvante a permis d'améliorer considérablement le pronostic des patients atteints d'un cancer localement avancé de l'œsophage. Après chirurgie, la pièce opératoire présente une réponse histologique complète dans 30% des cas. La chirurgie carcinologique de l'œsophage étant grevée d'une morbi-mortalité non négligeable, la RCT exclusive est de plus en plus proposée. Elle n'est cependant envisageable qu'en présence d'examen de réévaluation performants pour affirmer la réponse complète. La TEP n'est actuellement pas recommandée dans cette indication. Nous avons étudié son impact en pratique clinique. **Matériel et Méthodes :** 104 patients traités par RCT pour un cancer localement avancé de l'œsophage et ayant bénéficié d'un bilan de réévaluation à 2 mois de la fin du traitement comprenant TEP FDG, fibroscopie digestive avec biopsies et scanner thoraco-abdominopelvien ont été rétrospectivement inclus. Les résultats des examens de suivi ultérieurs ont également été recueillis chez les patients non opérés. L'impact de la TEP en plus du bilan conventionnel a été caractérisé comme majeur/mineur/absent et positif/négatif. La concordance entre les examens a été recueillie. Une analyse de survie selon Kaplan Meier avec test du log-rank, ainsi qu'une analyse de Cox à la recherche de facteurs pronostiques ont été réalisées. **Résultats :** La TEP a un impact dans 24% des cas au premier bilan de réévaluation post-RCT et dans 30% des cas au cours du suivi ultérieur. Ses sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative pour prédire la réponse histologique sont de 82%, 54%, 71% et 68% respectivement. En cas de biopsies négatives, elle affirme avec exactitude la réponse complète locale ou la progression locale chez 73% et 67% des patients, respectivement. Les patients en réponse complète TEP ont une survie sans progression médiane significativement plus longue : non atteinte vs 8,8 mois chez patients non répondeurs ( $p = 0,003$ ). **Conclusion :** Bien qu'elle ne fasse pas partie des examens de réévaluation recommandés systématiquement après RCT pour cancer de l'œsophage, la TEP a un impact significatif, améliore les performances du bilan de réévaluation notamment en cas de biopsies négatives et constitue un facteur pronostique sur la survie sans progression.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Damien HUGLO**

**Assesseurs : Professeur Guillaume PIESSEN, Professeur Olivier ERNST**

**Directrice de thèse : Docteur Clio BAILLET**