

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2014

Thèse N° 151/14

**ETUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE  
DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE DANS LA RÉGION DE L'ORIENTALE  
(A propos de 100 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/12/2014

PAR

**Mr. KHOLTI MOHAMMED REDA**

Né le 30 Décembre 1988 à Oujda

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS-CLES :**

Cancer de l'œsophage - Épidémiologie - Diagnostic - Traitement

**JURY**

M. AQODAD NOURDIN.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. ISMAÏLI ZAHY .....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. EL HARROUDI TIJANI.....	} JUGES
Professeur agrégé en Chirurgie Générale	
M. EL HFID MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de Radiothérapie	

# PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	6
RAPPEL ANATOMIQUE.....	8
OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	26
MATERIELS ET METHODES.....	28
RESULTATS .....	32
<b>I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE .....</b>	<b>33</b>
A. Fréquence du cancer de l'œsophage : .....	33
B. Répartition selon le sexe et l'âge : .....	34
C. Répartition géographique des malades .....	36
D. Référence des malades .....	37
E. Facteurs de risques :.....	37
F. La couverture médicale :.....	39
<b>II. Etude clinique :.....</b>	<b>40</b>
A. Délai de consultation :.....	40
B. La symptomatologie révélatrice : .....	40
C. Signes physiques : .....	42
<b>III. Etude Paraclinique : .....</b>	<b>44</b>
A. Diagnostic positif : .....	44
B. Bilan d'extension :.....	48
C. Bilan pré-thérapeutique :.....	52
<b>IV. Prise en charge thérapeutique :.....</b>	<b>53</b>
A. Le traitement chirurgical :.....	54
B. Le traitement endoscopique :.....	55

C. La radiothérapie exclusive : .....	55
D. La chimiothérapie palliative : .....	56
E. L'association radio–chimiothérapie exclusive : .....	57
F. COMPLICATIONS : .....	58
DISCUSSION.....	60
I. Etude épidémiologique .....	61
A. L'incidence et la répartition géographique du cancer de l'œsophage : .....	61
B. Répartition selon l'âge : .....	65
C. Répartition selon le sexe : .....	66
D. Les facteurs de risque : .....	68
II. ETUDE DIAGNOSTIQUE .....	85
A. Symptomatologie fonctionnelle .....	85
B. Examen Clinique.....	88
C. Délai du diagnostic .....	88
D. Diagnostic positif .....	89
III. Anatomie pathologique.....	98
A. Définition des régions anatomiques .....	98
B. Macroscopie .....	99
C. La classification histologique .....	101
D. Modes d'extension des cancers de l'œsophage .....	105
E. Classifications des cancers de l'œsophage .....	107
IV. Bilan Paraclinique des cancers de l'œsophage.....	109
A. Bilan d'extension.....	109
B. Bilan d'opérabilité .....	124
V. Etude thérapeutique .....	127
A. Moyens thérapeutiques.....	127

1. La chirurgie :.....	127
2. PROCEDES PALLIATIFS NON CHIRURGICAUX : .....	142
3. RADIOTHERAPIE .....	145
4. CHIMIOTHERAPIE.....	152
5. Association radio–chimiothérapie :.....	156
B. Indications thérapeutiques :.....	164
SURVEILLANCE .....	168
Pronostic du cancer de l'œsophage .....	170
CONCLUSION .....	177
PERSPECTIVES .....	179
RESUME .....	181
BIBLIOGRAPHIE.....	186
ANNEXES .....	226

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire
ADK	: Adénocarcinome
ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'Etat Général
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ARC	: Association Radio-Chimiothérapie
ATCD	: Antécédent
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CRO	: Centre Régional d'Oncologie
EE	: Echoendoscopie
EFR	: Exploration de la Fonction Respiratoire
EOX	: Xeloda + Oxaliplatine + Epiadrimycine
FE	: Fraction d'Ejection
FOGD	: Fibroscopie oesogastroduodénale
5FU	: 5-Fluoro-uracile
Gy	: Gray
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
NFS	: Numération Formule Sanguine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
R0	: Résection complète
R1	: Résection microscopique incomplète
RCC	: Radio-Chimiothérapie Concomitante
RCT	: Radio-chimiothérapie

RGO : Reflux Gastro-oesophagien

RO : Réponse objective

TDM TAP : Tomodensitométrie Thoraco-abdominopelvien

TEP : Tomographie par Emission de Positrons

TOGD : Transit oesogastroduodéal

# INTRODUCTION

Le pronostic du cancer de l'œsophage reste excessivement péjoratif avec une survie globale de 10 % à 5 ans. La médiocrité de ces résultats reflète l'histoire naturelle de cette pathologie qui a un potentiel de dissémination très précoce. Il est à prédominance masculine, Il est rare avant 40 ans, son incidence augmente avec l'âge avec un pic de fréquence entre 55 à 70 ans.

Depuis 10 ans, l'incidence de l'adénocarcinome du tiers inférieur de l'œsophage et de la jonction œsogastrique ne cesse d'augmenter. La symptomatologie clinique est dominée par la dysphagie, source de retard diagnostique et de prise en charge thérapeutique.

Le diagnostic est basé essentiellement sur l'endoscopie digestive haute et l'étude anatomo-pathologique. Le recours aux examens radiologiques a beaucoup d'intérêt dans le cadre du bilan d'extension et dans l'orientation thérapeutique. Les différents marqueurs tumoraux n'ont que peu d'intérêt dans le dépistage ou la surveillance de ce cancer.

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

L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique et diagnostique des cancers de l'œsophage et de rapporter l'expérience du Centre Régional d'Oncologie Hassan II d'Oujda en matière de prise en charge thérapeutique des cancers de l'œsophage, à travers une étude rétrospective descriptive entre Janvier 2006 et Juin 2013 concernant une série de 100 patients suivis pour un cancer de l'œsophage.



# **RAPPEL ANATOMIQUE**

## **I. Définition et situation de l'œsophage :**

L'œsophage est la partie initiale du tube digestif tendue entre le pharynx et l'estomac (figure.1). Ce conduit musculo-membraneux à direction longitudinale transporte les aliments de la cavité pharyngienne à la cavité gastrique au cours du troisième temps de la déglutition. Son trajet débute immédiatement sous le cartilage cricoïde au niveau de la sixième vertèbre cervicale. Il va traverser successivement la région cervicale, le médiastin postérieur, le diaphragme et se termine au niveau de l'estomac qu'il rejoint sous le diaphragme au niveau de la 11<sup>e</sup> vertèbre dorsale. À chaque extrémité se trouve un sphincter musculaire.

La déglutition commence par une phase orale volontaire. Par la suite, le bolus alimentaire est acheminé jusqu'à l'estomac lors d'une phase pharyngo-œsophagienne involontaire.

## Appareil digestif

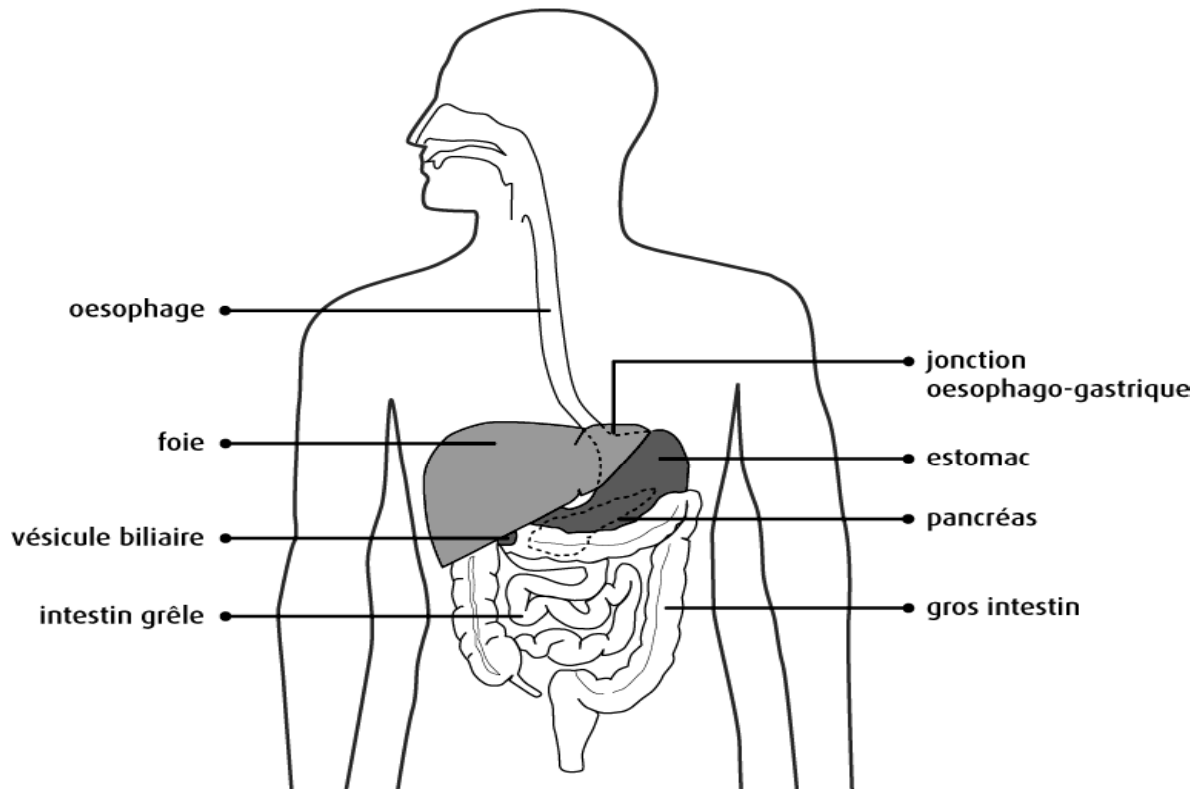


Figure.1 : localisation de l'oesophage

La direction de l'oesophage est globalement verticale et médiane dans un plan frontal, épousant les courbures rachidiennes jusqu'au niveau de l'arc aortique. L'oesophage est ensuite séparé du plan vertébral par l'aorte. La longueur moyenne est de 25 cm : 5 à 6 cm pour l'oesophage cervical, 16 à 18 cm pour la portion thoracique et 3 cm pour le segment abdominal.

Le transit pharyngo-oesophagien permet de mettre en évidence la présence de quatre rétrécissements (figure.2). Ce sont :

- la jonction pharyngo-oesophagienne ou cricoidien, au niveau de C6 ;

- le rétrécissement broncho-aortique au niveau de T4, marqué par les empreintes de la bronche souche gauche liée et de la crosse de l'aorte sur la paroi latérale gauche de l'œsophage ;

- le rétrécissement diaphragmatique au niveau de T10.

En endoscopie, la jonction pharyngo-œsophagienne ou cricoidien est à 15 cm des arcades dentaires, le rétrécissement aortique à 25 cm, le rétrécissement diaphragmatique à 36 cm et le cardia à 40 cm.

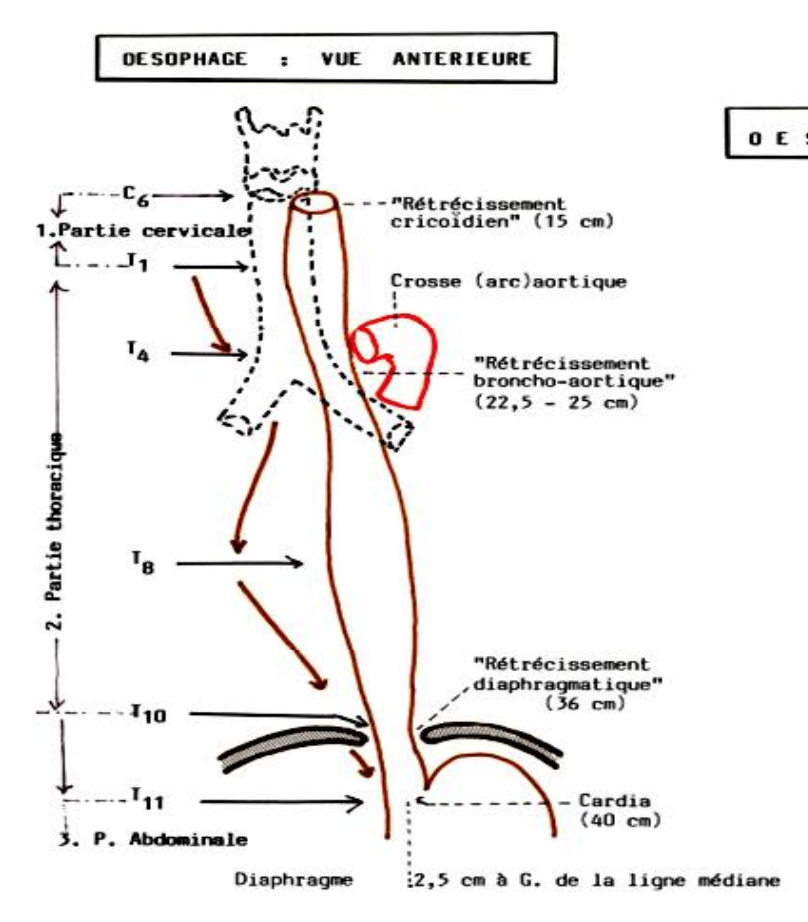


Figure .2 : Vue antérieur de l'œsophage montrant les différentes parties et les rétrécissements de l'œsophage [60].

## II. Anatomie descriptive

### A. Œsophage cervical [2,4] :

#### 1. Jonction pharyngo-œsophagienne :

Elle représente l'extrémité supérieure de l'œsophage (figure. 3). Les fibres musculaires longitudinales externes de l'œsophage naissent de la partie médiane de la face postérieure de la lame du cartilage cricoïde. Les fibres vont ensuite avoir un trajet oblique en bas, en dedans et en arrière pour se rejoindre sur la ligne médiane. Ces fibres dessinent un V barré en haut par la partie crico-pharyngienne du muscle constricteur inférieur du pharynx. La deuxième partie de ce muscle, ou partie thyro-pharyngienne, est formée de fibres qui naissent de la face externe du cartilage thyroïde. Elles ont ensuite un trajet oblique en haut et en arrière pour se rejoindre au niveau du raphé médian postérieur avec celles du muscle controlatéral. Entre les deux parties du muscle constricteur inférieur du pharynx, il existe un point faible fonctionnel de la paroi musculaire où se produisent les hernies de la muqueuse pharyngée (diverticule de Zenker). C'est aussi une zone dangereuse pour l'endoscopie. Un deuxième triangle de faiblesse, situé entre la partie crico-pharyngienne et les premières fibres musculaires longitudinales de l'œsophage, est classiquement décrit. Néanmoins ce triangle a peu d'importance sur le plan pathologique, car il est comblé par la couche circulaire profonde de l'œsophage.



Figure .3 : Vue latérale de la jonction œso-pharyngée [60].

## 2. Rapports :

L'œsophage est l'organe le plus profond du cou, en avant du rachis dont il va suivre la courbure. Ses différents rapports vont être décrits (figure. 4) :

### ✓ Dorsalement :

L'œsophage répond au rachis de C6 à T1. Il en est séparé, d'avant en arrière, par l'espace cellulaire rétro-œsophagien, l'aponévrose prévertébrale et les muscles pré-vertébraux. L'espace cellulaire rétro-œsophagien fait suite à l'espace rétro-pharyngien et se continue par l'espace cellulaire du médiastin postérieur. Dans cet espace, facilement clivable, peuvent s'engager les diverticules et les fusées des abcès rétropharyngiens.

### ✓ Ventralement :

La face antérieure de l'œsophage est en rapport étroit avec la trachée et le corps de la thyroïde. La trachée recouvre la plus grande partie de l'œsophage, auquel elle est unie par des tractus fibromusculaires, ne laissant libre qu'une étroite bande près du bord gauche. À ce niveau, se trouve l'angle trachéo-œsophagien où chemine le

nerf récurrent gauche, entre les branches de division de l'artère thyroïdienne inférieure gauche. Au pourtour de ce nerf, on peut retrouver des ganglions de la chaîne récurrentielle et les parathyroïdes inférieures gauches.

✓ Latéralement :

Le paquet vasculo-nerveux principal du cou (artère carotide primitive, veine jugulaire interne et nerf vague dans l'angle postérieur formé par ces deux vaisseaux) monte verticalement, latéralement, en dehors de l'œsophage. Les lobes latéraux de la glande thyroïde viennent au contact de l'œsophage par leur bord postéro-interne, le côté gauche étant plus proche que le droit. À gauche, le nerf laryngé récurrent est profond, vertical, dans l'angle trachéo-oesophagien.

Le nerf laryngé récurrent droit est un peu plus à distance du bord droit de l'œsophage et monte oblique en haut et médialement depuis l'artère sub-clavière droite. Les deux nerfs récurrents passent le plus souvent entre les branches de division de l'artère thyroïdienne et pénètrent dans le larynx sous le bord inférieur du muscle constricteur inférieur du pharynx. Tout au long du trajet, ils sont accompagnés par des ganglions de la chaîne récurrentielle. Les branches terminales de l'artère thyroïdienne inférieure longent le bord de l'œsophage. Les parathyroïdes, et en particulier les parathyroïdes inférieures, se trouvent au voisinage immédiat de la terminaison de cette artère.

✓ À distance :

Plus superficiellement, on retrouve les plans de couverture fournis par les éléments de la région sous-hyoïdienne. Le muscle sterno-cléido-mastoïdien est étalé dans le dédoublement de l'aponévrose cervicale superficielle et les muscles omohyoïdien, sterno-cléido-hyoïdien et sternohyoïdien dans le dédoublement de l'aponévrose moyenne. Ces muscles sont recouverts par les muscles peauciers du cou, puis par le tissu cutané.

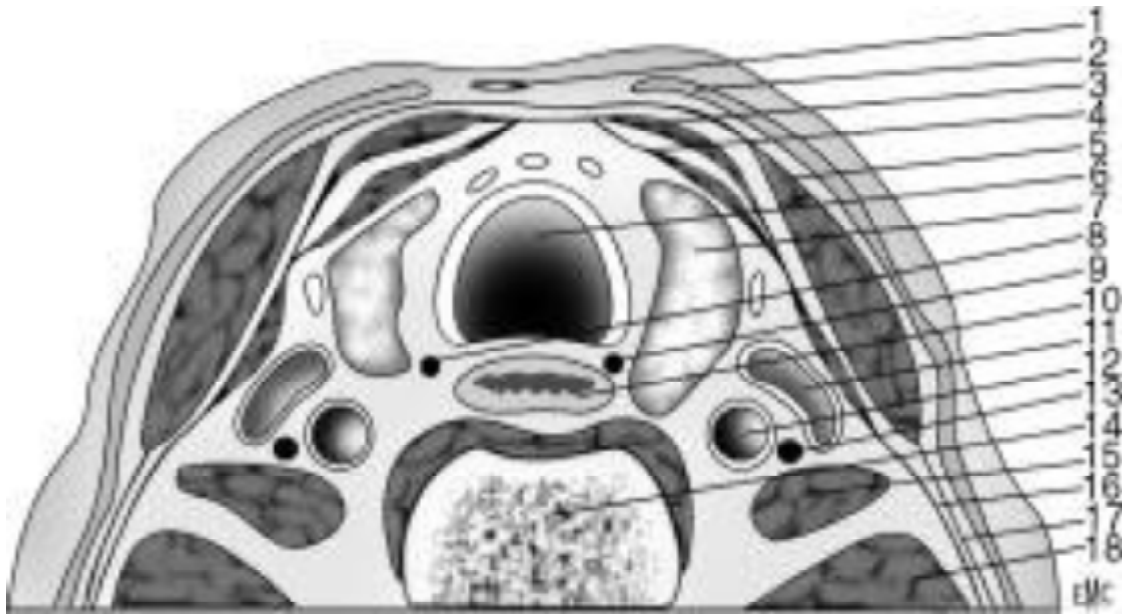


Figure .4 : Coupe horizontale du cou passant par C7 [312].

1. Veine jugulaire antérieure ; 2. Platysma ; 3. Muscle sterno-hyoïdien ; 4. Muscle sterno-thyroïdien ; 5. Muscle sterno-cléido-mastoïdien ;  
 6. Trachée ; 7. Thyroïde ; 8. Nerf laryngé inférieur droit ; 9. Nerf laryngé inférieur gauche ; 10. Œsophage ; 11. Veine jugulaire interne ; 12. Artère carotide commune ; 13. Nerf vague ; 14. Corps de la vertèbre C7 ; 15. Muscle scalène antérieur ; 16. Aponévrose cervicale moyenne ; 17. Aponévrose cervicale superficielle ; 18. Muscle scalène postérieur

### 3. Vascularisation et innervation :

Les artères proviennent de l'artère thyroïdienne inférieure.

Les veines, nombreuses mais de petit calibre, se jettent dans les veines thyroïdiennes inférieures. Les lymphatiques se jettent dans les ganglions de la chaîne récurrentielle. L'innervation est assurée par des branches des nerfs récurrents et des sympathiques cervicaux.



## B. Œsophage thoracique [3,5] :

### 1. Rapports :

Le croisement de l'œsophage avec la crosse de l'azygos et l'arc aortique permet d'individualiser trois étages.

#### ✓ Étage supérieur ou sus-azygo-aortique (T3) :

Dorsalement : au corps de la vertèbre T3, tapissée par le muscle long du cou et l'aponévrose prévertébrale. Il est séparé du rachis par un espace celluleux virtuel, prolongement de l'espace rétro-oesophagien cervical ;

Ventralement : à la face postérieure de la trachée, à laquelle il est rattaché par un tissu cellulaire dense où s'individualisent de fins tractus musculo-élastiques. Le bord gauche de l'œsophage déborde la trachée et forme l'angle trachéo-oesophagien dans lequel chemine le nerf récurrent gauche et la chaîne lymphatique para-trachéale gauche. Tous ces éléments, avec la chaîne lymphatique para-trachéale droite, sont contenus dans une même gaine viscérale. Plus en avant, le tronc artériel brachio-céphalique et l'artère carotide commune gauche encadrent la trachée ;

Latéralement à gauche et d'arrière en avant : au conduit thoracique, à l'artère sous-clavière gauche, à l'artère carotide primitive gauche longée par le nerf vague gauche. Tous ces éléments sont croisés transversalement par la veine intercostale supérieure gauche qui va se jeter dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche. La plèvre médiastinale va tapisser étroitement tous ces éléments ;

Latéralement à droite : à la plèvre médiastinale qui moule la face latérale droite de la trachée et le bord droit de l'œsophage. À ce niveau, le nerf vague droit croise latéralement la trachée.

✓ Étage moyen ou inter-azygo-aortique (T4)

L'œsophage répond :

- Dorsalement : au plan prévertébral sur lequel cheminent le conduit thoracique, l'artère bronchique droite et les premières artères intercostales ;

- Ventralement : à la trachée et la bifurcation trachéale nettement déviée à droite, au nerf récurrent gauche et à la chaîne lymphatique qui l'accompagne ;

- Latéralement et à gauche : à l'arc aortique dans son segment horizontal qui croise le flanc gauche de l'œsophage. Elle donne à ce niveau les artères bronchiques d'où naissent des branches à destinée œsophagienne. Le nerf vague gauche croise la face gauche de l'aorte. C'est à ce niveau que naît le nerf récurrent gauche ;

- Latéralement et à droite : à la crosse de la veine azygos, surplombée par un nœud lymphatique. Le nerf vague droit est plaqué par l'azygos contre la face latérale de l'œsophage.

✓ Étage inférieur ou sous-azygo-aortique (T9)

À ce niveau, l'œsophage est accompagné par les nerfs vagues. Le droit vient se placer sur le bord droit de l'œsophage avant de glisser sur sa face dorsale. Quant au gauche, il se place sur sa face ventrale. L'œsophage répond :

- Ventralement et de haut en bas : à la face postérieure de la bronche principale gauche, puis à la face postérieure du péricarde et du sinus oblique qui le sépare de l'atrium gauche. Enfin, plus bas, il répond à la partie oblique du diaphragme dans lequel il va s'engager ;

- Dorsalement : l'aorte thoracique descendante tend à se placer progressivement en arrière de l'œsophage. La veine azygos monte verticalement devant le rachis légèrement à droite ou sur la ligne médiane. Le conduit thoracique monte en traçant la bissectrice entre ces deux vaisseaux ;

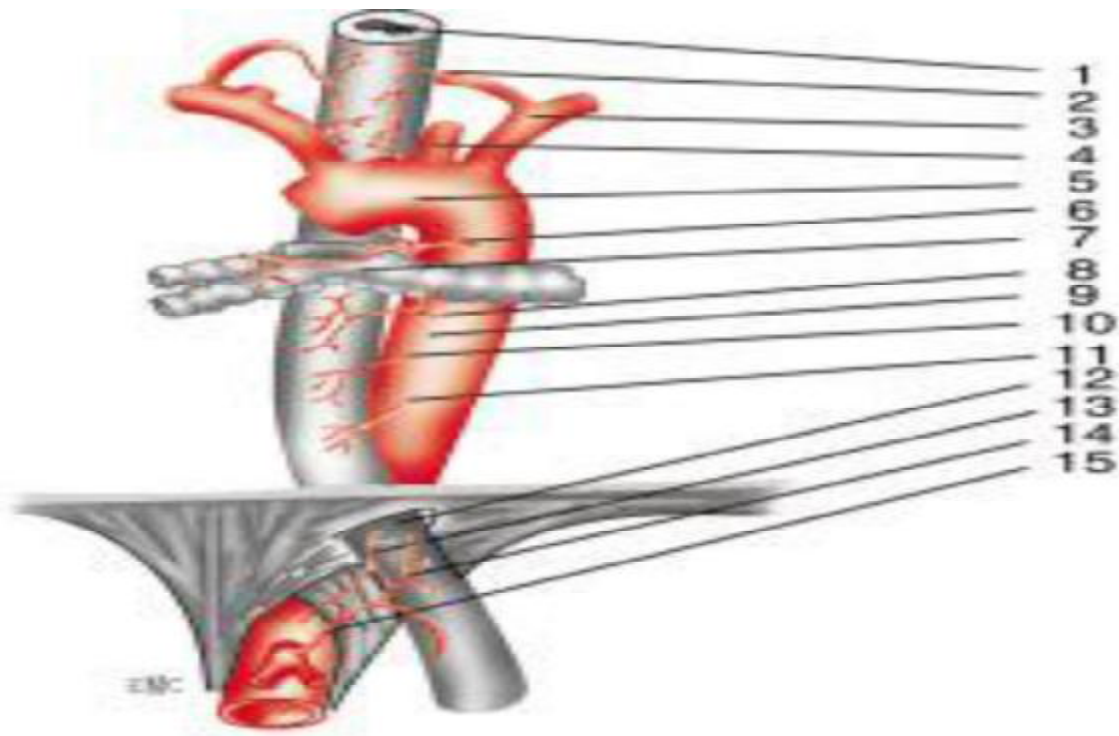
- Latéralement, à droite et à gauche : ce sont directement les plèvres médiastinales, en arrière du ligament pulmonaire.

## 2. Vascularisation et innervation

### ✓ Artères

La zone du croisement œsophage-aortique est richement vascularisée (figure. 5). L'artère œsophage-trachéale antérieure issue du segment initial de l'aorte thoracique descendante chemine le long du bord gauche de l'œsophage. L'artère du croisement aortique, collatérale directe de l'aorte ou collatérale d'une artère bronchique, fixe l'œsophage à la face postéro-droite de l'arc aortique. Ces artères s'anastomosent avec des rameaux issus des artères bronchiques droites et gauches. Le segment œsophagien sous-jacent est vascularisé, principalement par des artères œsophagiennes propres et quelques rameaux d'origine intercostale.

Les artères œsophagiennes propres sont au nombre de deux. La petite œsophagienne naît de la face antérieure de l'aorte descendante à hauteur de T6-T7. Elle chemine sur la face postérieure de l'œsophage. La grande œsophagienne naît plus bas, à hauteur de T7-T8, et longe la face postérieure de l'œsophage. La zone immédiatement sus-diaphragmatique est la moins bien irriguée.



**Figure.5 : Vascularisation artérielle de l'œsophage (312].**

1. Œsophage ; 2. Artère thyroïdienne inférieure ; 3. Artère sous-clavière gauche ; 4. Artère carotide primitive gauche ; 5. Arc aortique ; 6. Artère bronchique droite ; 7. Bifurcation trachéale ; 8. Artère bronchique gauche ; 9. Aorte descendante ;
10. Artère petite œsophagienne ;
11. Artère grande œsophagienne ; 12. Orifice diaphragmatique oesophagien ;
13. Artère phrénique inférieure ;
14. Artère œso-cardio-tubérositaire ; 15. Artère coronaire stomacique.

✓ Veines

Elles naissent d'un plexus sous-muqueux très développé et d'un plexus péri-oesophagien, surtout important dans le tiers inférieur de l'œsophage. Elles rejoignent les veines adjacentes, les veines azygos et les veines thyroïdiennes inférieures. Il existe donc des anastomoses veineuses faisant communiquer les systèmes porte et cave. En cas d'hypertension portale, ces anastomoses sont à l'origine de varices œsophagiennes (Figure.6).

**VEINES de l'ŒSOPHAGE : VUE ANTERIEURE**

N.A.

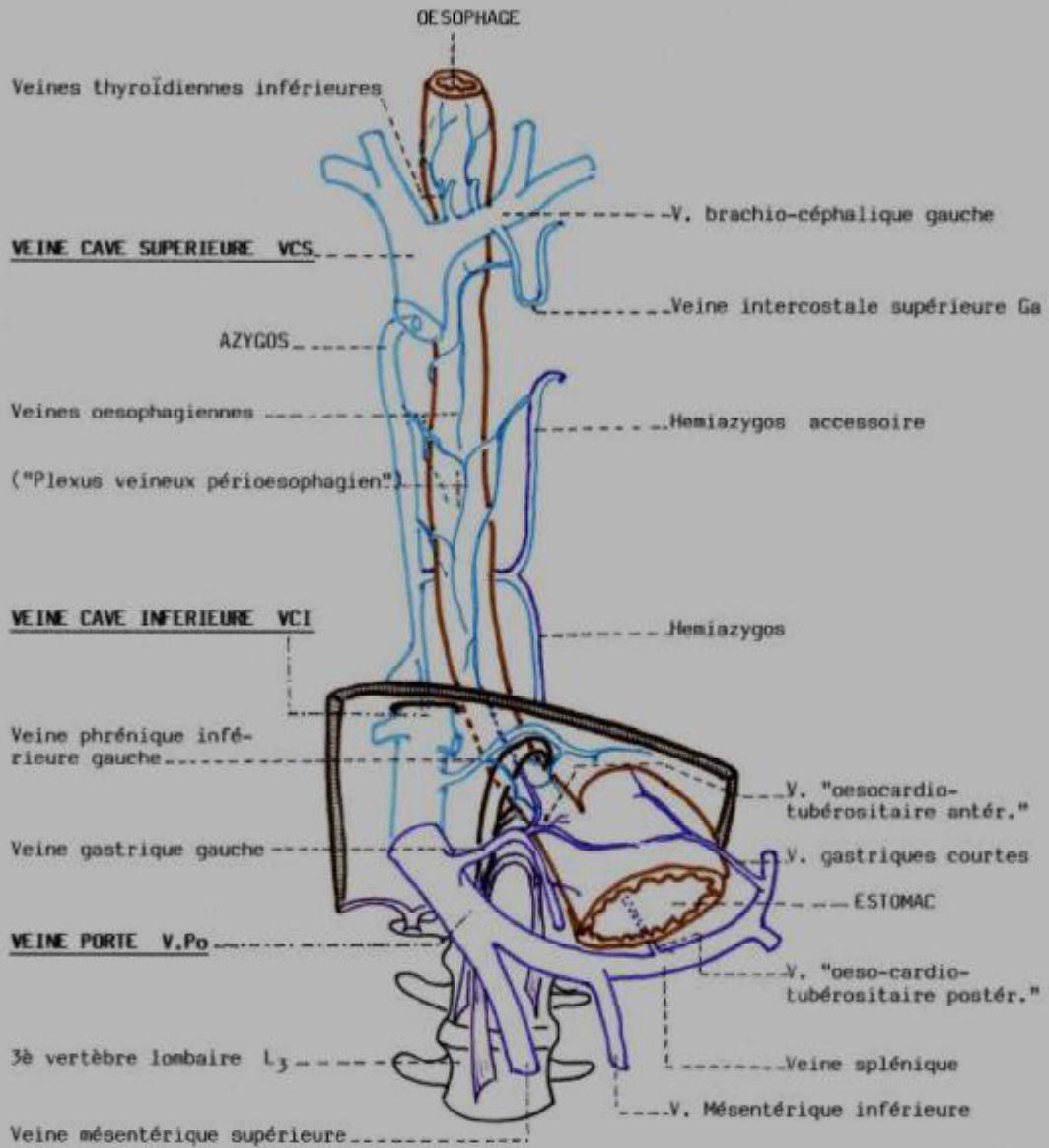


Figure.6 : Vascularisation veineuse de l'œsophage [60].

✓ Lymphatiques

Deux réseaux d'origine muqueuse et musculaire se drainent vers des troncs collecteurs qui gagnent les nœuds lymphatiques péri-œsophagiens, médiastinaux postérieurs puis trachéo-bronchiques inférieurs et le conduit thoracique. Le drainage descendant se fait par la région cœliaque (Figure.7)

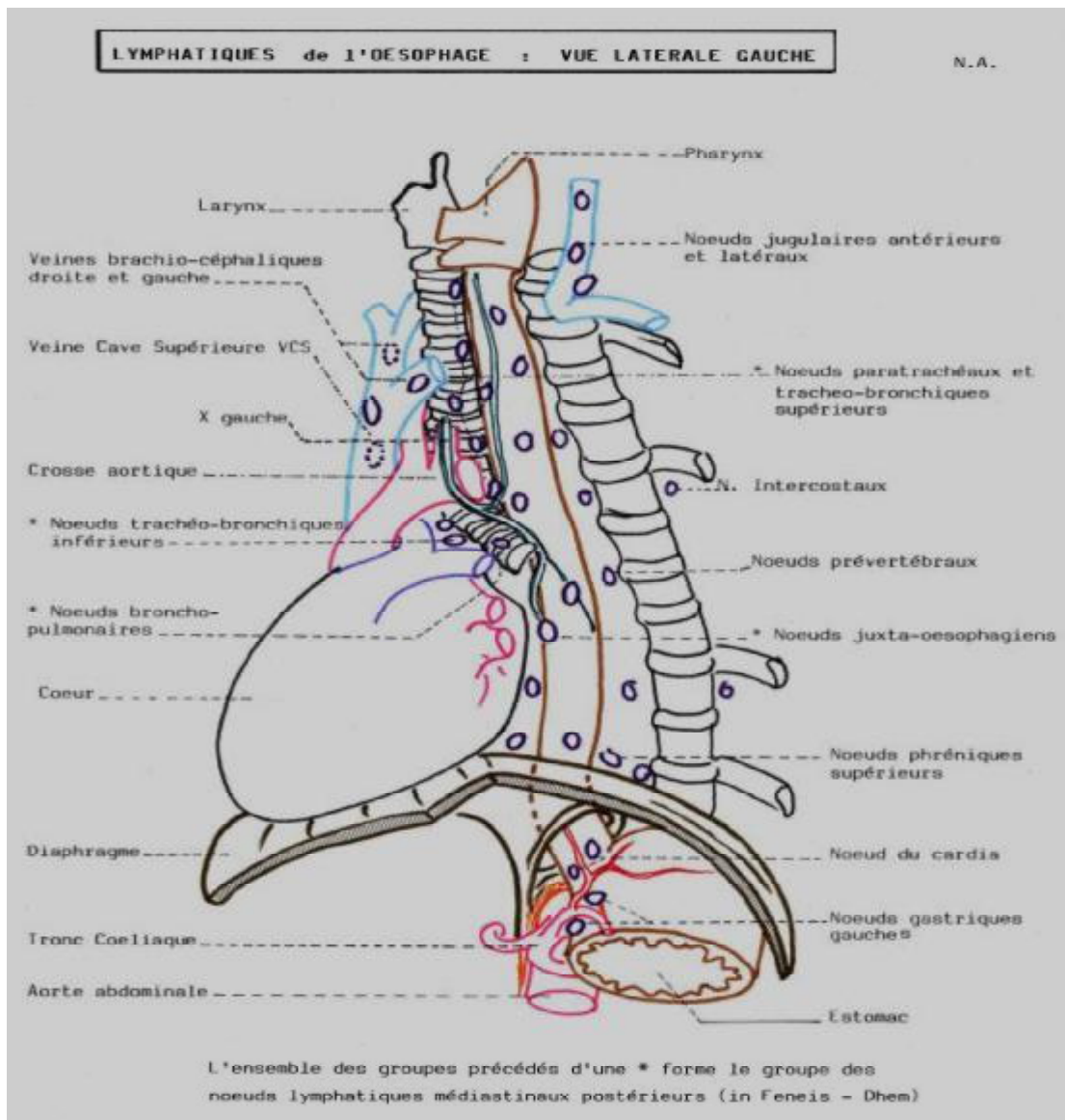


Figure.7 : Vascularisation lymphatique de l'œsophage [60].

✓ Innervation

Elle est assurée par les nerfs vagues et le sympathique. Les nerfs viscéraux d'origine sympathique sont en relation avec le centre primaire médullaire situé de T2 à T7.

Les nerfs vagues forment un plexus péri-oesophagien dans la partie sous-aortique de l'oesophage thoracique. À la partie inférieure, ce plexus se transforme en un tronc postérieur à destinée abdominale, et en un ou plusieurs troncs antérieurs à destinée gastro-hépatique (Figure.8).

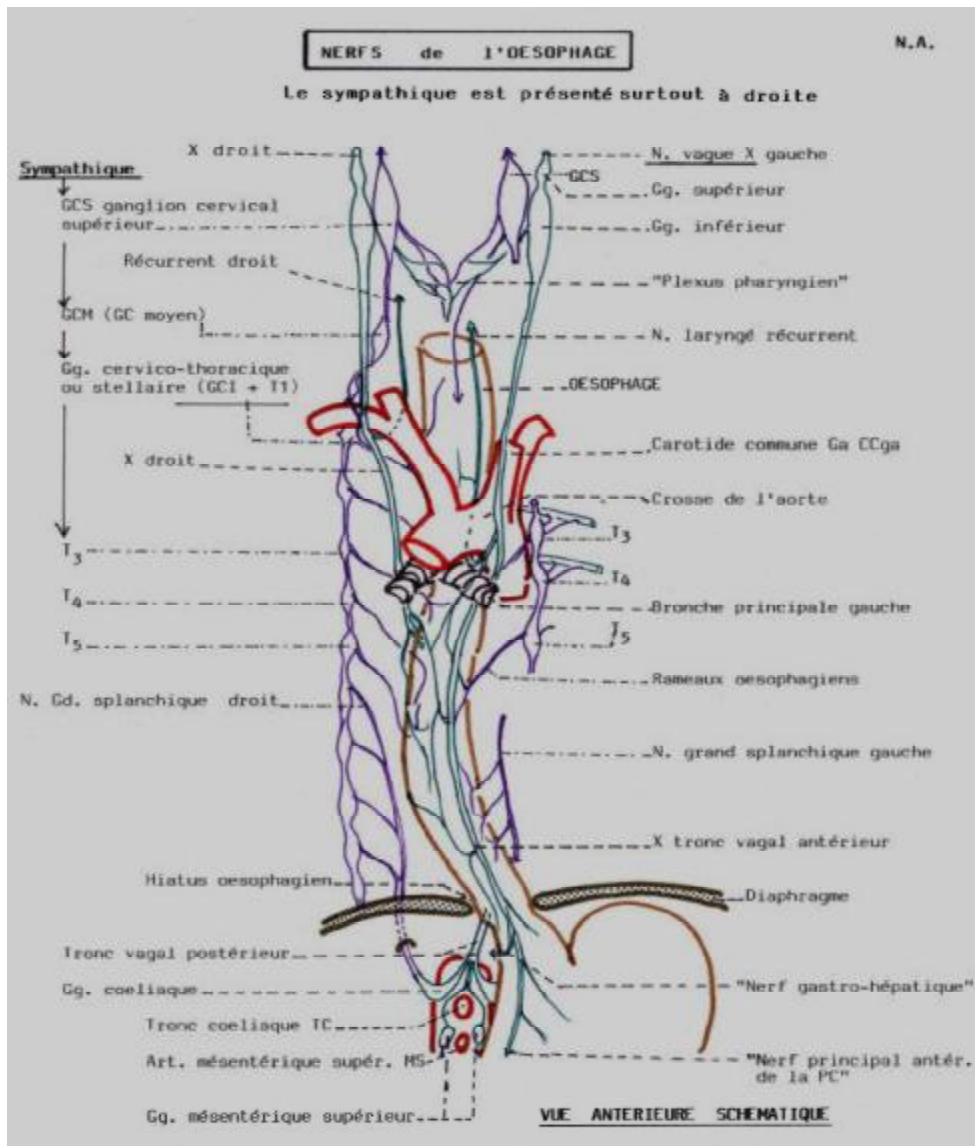


Figure.8 : Innervation de l'oesophage [60].

## C. Œsophage abdominal [1] :

Il mesure de 2 à 4 cm. Situé au niveau de T11, sa direction est globalement oblique en bas et à gauche. Il se termine par le cardia

### 1. Rapports

#### ✓ Dorsalement

Il repose directement sur le pilier gauche du diaphragme traversé par le nerf vague droit.

#### ✓ Ventralement

Il est recouvert par le péritoine, sous lequel descend le nerf vague gauche. Par l'intermédiaire du péritoine, il répond à la face dorsale du lobe gauche du foie.

#### ✓ Latéralement à droite

Il répond au bord gauche de la partie craniale du petit omentum et ses deux feuillets.

#### ✓ Latéralement à gauche

Il répond, dans sa partie craniale, au ligament triangulaire gauche du foie.

### 2. Vascularisation et innervation

#### ✓ Artères

L'irrigation est assurée par les rameaux œso-cardio-tubérositaires issus de l'artère coronaire stomachique. Ces rameaux peuvent s'anastomoser avec des branches issues de l'artère splénique ou diaphragmatique inférieure.

Les plexus veineux se drainent vers la veine coronaire stomachique.

#### ✓ Lymphatiques

Les ganglions para-œsophagiens vont se drainer vers les ganglions coronaires, spléniques, mais aussi inter-trachéo-bronchiques.

#### ✓ Innervation

Elle est aussi assurée par les nerfs vagues et le sympathique.



### III. Structure histologique :

La paroi œsophagienne est une structure comportant 5 tuniques disposées de manière concentrique par rapport à la lumière centrale. De la lumière vers la périphérie, on distingue :

- **La muqueuse** : elle est composée d'un épithélium reposant sur le chorion de tissu conjonctif contenant du tissu lymphoïde, des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des terminaisons nerveuses. Cet épithélium est pavimenteux, stratifié, non kératinisé.

- **La musculaire-muqueuse** : elle est constituée de fibres musculaires lisses à disposition essentiellement circulaire. Cette structure ne se constitue qu'à la jonction tiers supérieur, tiers moyen de l'œsophage.

- **La sous-muqueuse** : elle correspond à du tissu conjonctif contenant des éléments vasculaires et nerveux. Elle contient des glandes acineuses dont le canal excréteur débouche dans la lumière œsophagienne après avoir traversé la musculaire-muqueuse.

- **La musculuse** : on retrouve en son sein, deux couches de cellules musculaires lisses :

- une couche interne à disposition circulaire,

- une couche externe à disposition longitudinale dont la composition diffère d'un segment œsophagien à l'autre.

- **La tunique externe** : elle est soit une adventice, soit une séreuse aux extrémités du tube digestif, cette tunique est constituée par un tissu conjonctif lâche qui la rend solidaire aux organes voisins.

- **La couche externe** : elle correspond à une adventice riche en cellules adipeuses ce qui rend l'œsophage solidaire des organes qui l'entourent.

La structure de l'œsophage présente des différences notables selon ses portions.

Au niveau cervical, la muqueuse ne contient pas de glandes sécrétoires et la couche musculaire longitudinale est formée de fibres striées (la première partie de la déglutition étant sous contrôle volontaire). Cette couche est mince mais de bonne qualité et propre à la suture.

Au niveau thoracique, la musculature perd progressivement ses fibres striées. Au-dessous de l'arc aortique, elle ne comporte plus que des fibres lisses. La couche est alors épaisse mais de moins bonne qualité. Au niveau de l'œsophage terminal, la musculature est de moins en moins épaisse, au fur et à mesure que l'on se rapproche du cardia. La limite entre la muqueuse œsophagienne et gastrique peut être repérée par une ligne dentelée avec un changement de coloration. Mais la muqueuse œsophagienne peut contenir de nombreuses hétérotopies gastriques.

# **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

En l'absence d'un registre national de cancer, plusieurs centres ont élaborés leurs propres registres locaux (Casablanca, Rabat,...). Dans la région de l'oriental, il n'y a pas de registre du cancer et donc pas d'informations sur l'incidence et les caractéristiques des cancers en général et de celui de l'œsophage en particulier dans notre région. L'objectif principal de cette étude descriptive rétrospective, réalisée pour la première fois dans la région, est de décrire les particularités épidémiocliniques et thérapeutiques de 100 cas de cancer de l'œsophage suivis au Centre d'Oncologie Hassan II d'Oujda de Janvier 2006 à Juin 2013.

Les Objectifs spécifiques du travail consistent à :

- Déterminer la fréquence du cancer de l'œsophage.
- Etablir une comparaison avec les différentes études nationales et internationales.
- Enumérer les principaux tableaux cliniques.
- Montrer la place de l'endoscopie digestive haute dans le diagnostic de la maladie.
- Déterminer les différents types histologiques du cancer de l'œsophage.
- Décrire les différentes modalités thérapeutiques et leurs résultats.
- Apprécier le pronostic global des cancers de l'œsophage en fonction des conditions locales disponibles.

Au terme de notre étude, nous espérons apprécier l'ampleur des cancers de l'œsophage dans la région de l'Oriental afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients, cette étude épidémiologique qui ne sera élucidée qu'avec la mise en place d'un registre régional et national des cancers.

# **MATERIELS ET METHODES**

## **I. MATERIELS D'ETUDE :**

### **1. Cadre d'étude :**

Notre étude s'est déroulée au Centre Régional d'Oncologie Hassan II d'Oujda. Il s'agit d'un centre de référence en cancérologie. Les patients qui y sont suivis proviennent de toute la région de l'orientale du Maroc (Oujda, Nador, Figuig,.....).

### **2. Type d'étude :**

Ce travail est une étude rétrospective descriptive allant de Janvier 2006 à Mars 2013, concernant une série de 100 patients traités pour un cancer de l'œsophage confirmé par un examen histologique.

Cette étude avait pour but de présenter les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques du cancer de l'œsophage dans la région orientale.

## **II. METHODOLOGIE DU TRAVAIL :**

### **1. Collecte de données :**

Pour la réalisation de ce travail nous avons consulté :

- Les registres d'hospitalisation,
- Les dossiers médicaux du Centre Régional d'Oncologie HASSAN II Oujda.

### **2. Critères d'exclusion :**

Etaient exclus de l'étude, les dossiers incomplets et des cas diagnostiqués au Centre d'Oncologie Hassan II et ayant eu une prise en charge ailleurs.

### 3. Méthodes de travail :

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation remplie de façon rétrospective (ANNEXE.1). Cette fiche nous a permis d'analyser les paramètres suivants :

✓ Données anamnestiques :

Age

Sexe

Province

Antécédents des patients (médicaux, chirurgicaux, habitudes toxiques,...)

Le délai de consultation et la symptomatologie révélatrice.

✓ Données de l'examen physique :

Etat général

Hépatomégalie

Frottement péricardique

Examen des aires ganglionnaires périphériques

Matité (ascite).

✓ Les moyens diagnostiques :

L'endoscopie digestive haute : permet de préciser le siège de la tumeur (la distance par rapport aux arcades dentaires) et son aspect macroscopique.

Les prélèvements biopsiques ont permis d'obtenir une confirmation histologique.

✓ Bilan d'extension :

Clinique

Examen ORL ± laryngoscopie indirecte

TDM thoraco-abdomino-pelvienne spiralé multi-barrette.

Echographie cervicale

Echographie abdominale

Radiographie thoracique

Transit œso-gastro-duodéal

Fibroskopie trachéo-bronchique

✓ Traitement :

Curatif ou palliatif

Chirurgie

Endoscopie

Chimiothérapie

Association radio-chimiothérapie.

✓ Evolution des malades.

#### **4. SAISIE DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE :**

La saisie des données a été réalisée dans Microsoft Excel 2010.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel Epi Info version 3.5.4.

#### **5. LIMITES ET CONTRAINTES :**

- La présence de dossiers cliniques inexploitable (6 dossiers) nous interpelle sur l'intérêt de leur rédaction rigoureuse.
- 12 cas présents dans le registre d'hospitalisation dont les dossiers non retrouvés aux archives.
- L'absence de renseignement sur le devenir des malades vue le nombre élevé de patients perdus de vue, ne nous a pas permis de faire une étude de survie.
- Cette étude rétrospective comporte certainement plusieurs biais dont l'importance est difficile à estimer.



# RESULTATS

## I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

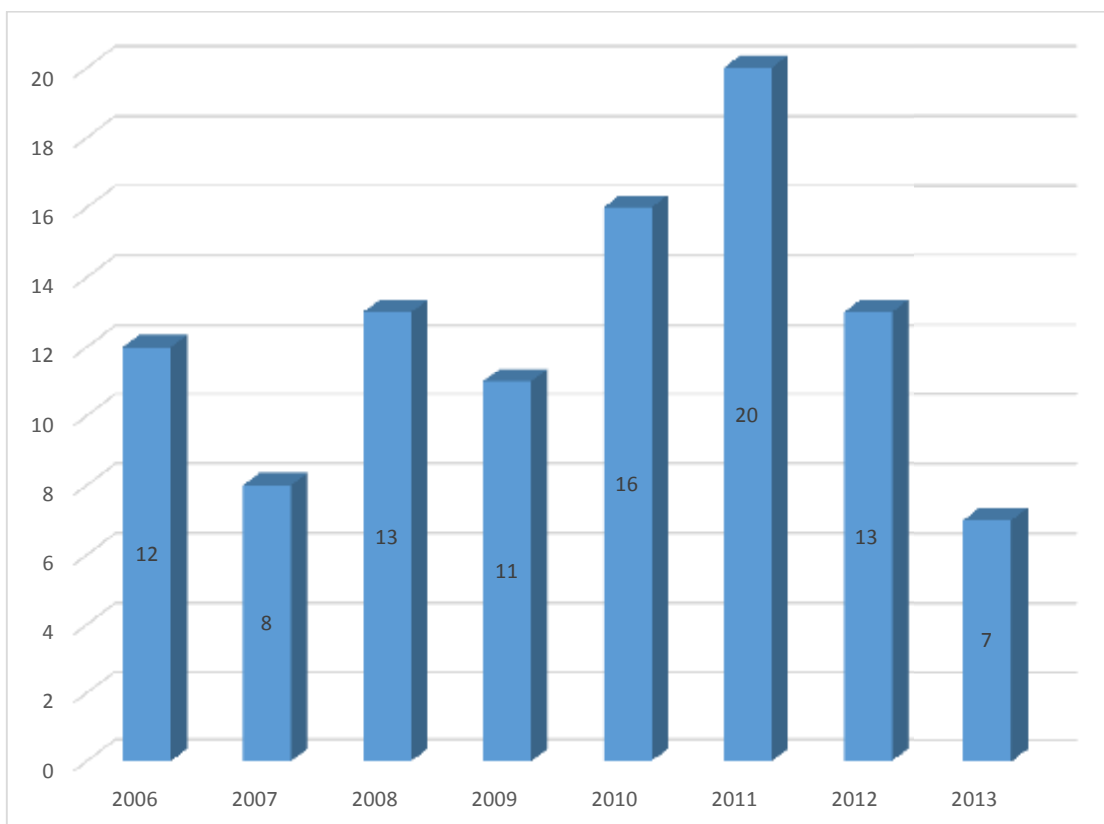
### A. Fréquence du cancer de l'œsophage :

Notre étude effectuée au Centre Régional d'Oncologie régional HASSAN II d'Oujda est étendue sur une période de sept ans et six mois, allant de Janvier 2006 à Juin 2013.

Sur cette même période, 118 patients étaient admis au Centre pour prise en charge d'un cancer de l'œsophage.

Au cours de l'analyse des dossiers cliniques, nous n'avons retenu que 100 cas de cancer de l'œsophage, 18 dossiers ont été exclus du fait de l'absence de renseignements suffisants (cliniques, endoscopiques, radiologiques, traitement...) ou l'absence de dossiers au niveau de l'archive du Centre Régional d'Oncologie.

Le tableau suivant montre la répartition des cas de cancer de l'œsophage sur les années incluses dans l'étude (figure 9).



**Figure 9 : Incidence hospitalière annuelle du cancer de l'œsophage.**

## B. Répartition selon le sexe et l'âge :

### a. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, les patients se répartissaient en 52 des hommes (52% des cas) et 48 femmes (48% des cas) (tableau 1).

**Tableau 1 : Répartition des cas selon le sexe.**

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage
Masculin	52	52 %
Féminin	48	48 %
Total	100	100%

### b. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients est de  $62,78 \pm 15,12$  ans tout sexe confondu avec des âges extrêmes allant de 20 ans à 90 ans.

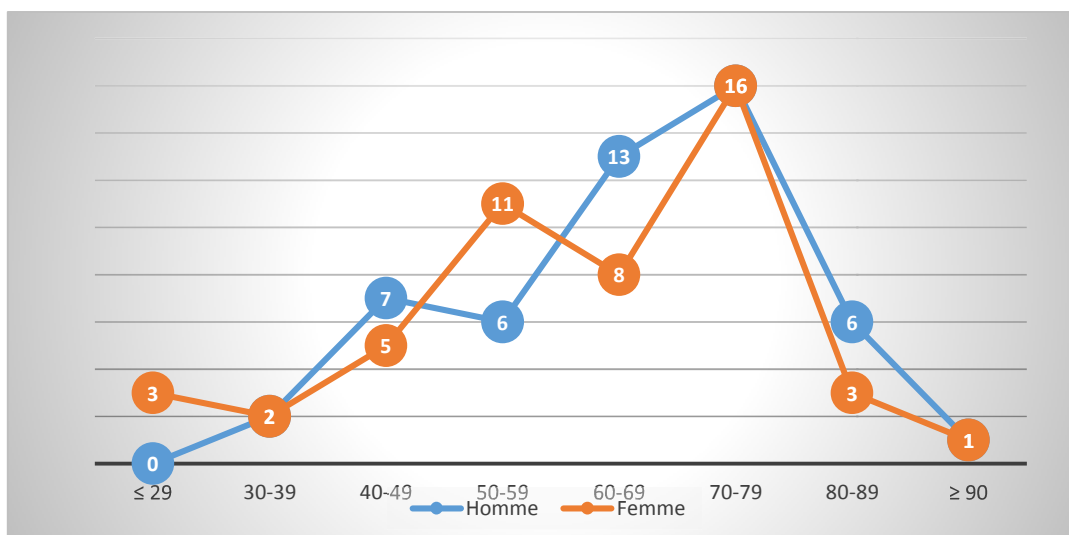
L'analyse de l'âge en fonction du sexe a été détaillée dans le tableau 2

TABLEAU 2 : analyse de l'âge en fonction du sexe			
SEXE	F	Moyenne	60,53
		Médiane	64,00
		Ecart-type	16,406
		Minimum	20
		Maximum	90
	H	Moyenne	65,33
		Médiane	69,00
		Ecart-type	13,432
		Minimum	35
		Maximum	90

La répartition selon les tranches d'âges (intervalle de 10 ans) montre un pic chez les femmes entre 50-59 et 70-79 ans, et chez les hommes, on constate que l'incidence du cancer augmente avec l'âge en parallèle jusqu'à l'âge de 79 ans puis l'incidence diminue (tableau 3/ figure 10).

**Tableau 3 : répartition des patients selon tranche d'âge de 10 ans et selon le sexe.**

Tranche d'âge en année	Homme	Femme	Total
≤ 29	0	3	3
30-39	2	2	4
40-49	7	5	12
50-59	6	11	17
60-69	13	8	21
70-79	16	16	32
80-89	6	3	9
≥ 90	1	1	2



**Figure 10 : graphique montrant le changement de l'incidence du cancer en fonction de l'âge et du sexe.**

### **C. Répartition géographique des malades**

La répartition des patients en fonction de leur origine géographique, a été faite en fonction de la division provinciale de la région de l'orientale du Maroc. Ainsi la préfecture d'Oujda a représenté la région où l'incidence du cancer est la plus élevée avec une fréquence qui a atteint 30 % (tableau 6).

**Tableau 6 : Répartition des patients par origine**

Origine	Effectif	Pourcentage
OUJDA	30	30%
NADOR	21	21%
BERKANE	12	12%
JERADA	7	7%
GUERCIF	6	6%
TAZA	6	6%
TAOURIRT	4	4%
LAAYOUNE-EST	3	3%
BOUARFA	2	2%
FIGUIG	1	1%
ERRACHIDIA	1	1%
Imprécis	7	7%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

## **D. Référence des malades**

La plupart de nos malades ont été référés d'un médecin spécialiste en gastro-entérologie où ils ont bénéficié d'une prise en charge diagnostique puis ils ont été référés au centre régional d'oncologie pour prise en charge (tableau 7).

**Tableau 7 : la répartition des malades selon le lieu de référence.**

Référence	Effectifs	Pourcentage
CHU	9	9%
GASTRO-ENTEROLOGUE	59	59%
GENERALISTE	5	5%
Centre de sante	1	1%
HOPITAL	24	24%
ORL	2	2%
TOTAL	100	100

## **E. Facteurs de risques :**

### **a. Intoxication alcoolo-tabagique :**

Dans notre série, le nombre de malades ayant des habitudes toxiques est de 35 (soit 35 %).

- La notion de tabagisme est retrouvée chez 35 malades (soit 35%).
- La notion d'intoxication au cannabis a été retrouvée chez 4 malades soit (4%).
- L'alcoolisme est retrouvé chez 13 malades (soit 13%) en association avec le tabac.
- L'alcoolisme seul n'a pas été noté dans notre série.

**Tableau 8 : Intoxication alcoolo-tabagique chez nos patients.**

Types d'intoxication	Nombre de cas	pourcentage %
Tabac seul	35	35%
Tabac + Alcool	13	13%
Cannabisme	4	4%

**b. Antécédent familial de cancer :**

Dans les antécédents familiaux, on note la présence de 2 cas de décès par cancer de l'œsophage chez un membre de la famille (chez un père et une sœur). Dans les antécédents familiaux du cancer autre que l'œsophage, on note le décès de deux membres de la famille chez deux patients l'un par cancer du cavum et l'autre par cancer du poumon. On note chez une patiente que sa nièce est suivie pour cancer de la thyroïde.

**c. Exposition à la radiothérapie et l'antécédent personnel du cancer du sein :**

On note la présence de deux patientes qui ont présenté un cancer du sein et qui ont bénéficié d'un traitement par radiothérapie dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique avec un délai de 06 ans et 16 ans entre la survenue du cancer du sein et celle du cancer de l'œsophage.

**d. Antécédent personnel de reflux gastro-œsophagien :**

Dans les antécédents personnels, on note la présence d'antécédent de RGO chez 4 patients (4%) mis sous traitement médical avec une mauvaise observance thérapeutique.

**e. Les lésions précancéreuses :**

Dans notre série, les lésions précancéreuses ont été précisées chez 10 patients présentant un endobrachyoesophage.

**f. Régime alimentaire :**

Dans notre série, nous n'avons pas pu préciser à postériori le régime alimentaire des patients.

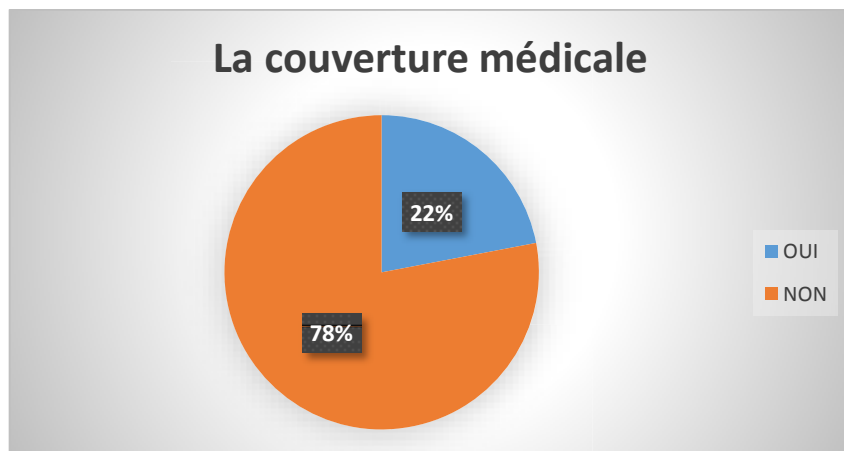
Le tableau suivant récapitule les antécédents personnels et familiaux retrouvés chez nos 100 patients.

**Tableau 9 : Antécédents pathologiques retrouvés dans notre série**

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage
Tabagisme seul	22	22%
Tabagisme avec alcoolisme	13	13%
Intoxication au cannabis	4	4%
Exposition à la radiothérapie au cours du traitement du cancer du sein	2	2%
antécédents familiaux de cancer de l'œsophage	2	2%
antécédents familiaux d'autre cancer (cavum, thyroïde et poumon)	3	3%
RGO	4	4%
EBO	10	10%

**F. La couverture médicale :**

Dans notre série, la plupart des patients ne possèdent pas de couverture médicale (78%).



**Figure 11 : l'incidence de la couverture médicale dans notre série.**



## II. Etude clinique :

### A. Délai de consultation :

Dans notre série, le délai moyen de consultation était de 5 mois. Le délai entre les premiers signes cliniques fonctionnels et la date de la consultation a été inférieur ou égal à 6 mois dans 67% des cas.

Dans notre série, nous avons constaté que seulement 7 malades ont consulté dans un délai inférieur à un mois alors que la majorité (86%) a consulté dans un délai variable de 1 mois à 1 an (tableau 10).

**Tableau 10 : Délai d'évolution des signes avant la consultation.**

Délais de consultation	Nombre de cas	Pourcentage%
≤ 1 mois	7	7%
1 mois – 6 mois	60	60%
6 mois – 1 an	26	26%
1 an – 2 ans	5	5%
2 ans – 3 ans	2	2%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>

### B. La symptomatologie révélatrice :

#### 1. Motif de consultation :

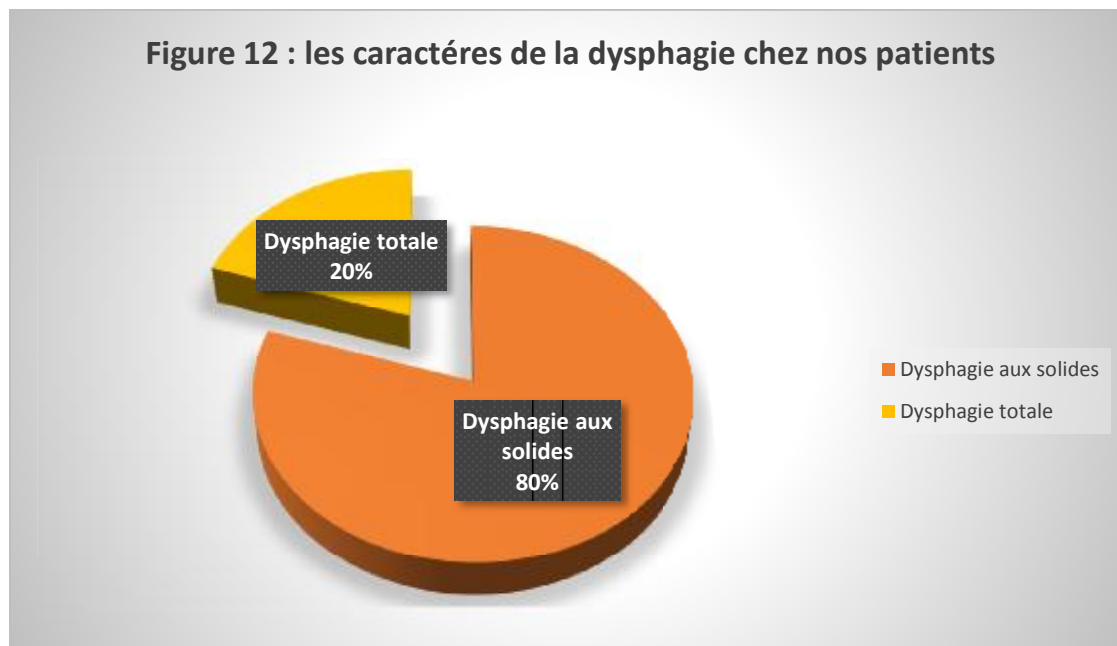
Retrouvée dans 95 % des cas de notre série, la dysphagie a été le motif de consultation le plus fréquent. Elle a été de deux types : dysphagie pour les solides ou aphasie (solides et liquides) (figure 12). Elle était associée à des hématomés dans 2 cas et à des épigastalgies dans 2 autres cas.

Les autres motifs de consultation, on a des épigastalgies seules dans trois cas, des vomissements postprandiaux dans un seul cas et un patient qui a consulté pour une adénopathie latéro-cervicale.

**Tableau 11 : les différents motifs de consultation de nos patients :**

Motif de consultation	Effectifs	Pourcentage
Dysphagie seule	91	91%
Dysphagie + épigastralgie	2	2%
Dysphagie + hématurie	2	2%
Épigastralgies isolées	3	3%
Masse latéro-cervicale	1	1%
Vomissement post prandiaux	1	1%

**Figure 12 : les caractéristiques de la dysphagie chez nos patients**



**Figure 12 : Les différentes caractéristiques de la dysphagie chez nos malades au moment de la consultation :**

## 2. Les signes fonctionnels :

- Les signes généraux ou de retentissement :

L'altération de l'état général et l'amaigrissement sont des symptômes fréquents mais en général tardifs. Ils ne sont présents au début que chez 43 et 62 patients respectivement.

- Les signes fonctionnels :

Les signes révélateurs étaient dominés par les vomissements dans 10 cas. Le reste des signes fonctionnels sont représentés dans le tableau 12.

**Tableau 12 : les signes fonctionnels chez les patients de notre série :**

Symptôme	Nombre	pourcentage
Amaigrissement	62	62%
AEG	43	43%
Vomissement	10	10%
Douleur rétro-sternale	1	1%
Dyspnée	4	4%
Douleur thoracique	3	3%
Dysphonie	1	1%
Hématémèse	3	3%
Régurgitation	3	3%
Douleur cervicale	2	2%
Toux	2	2%
Pyrosis	1	1%
Hoquet	1	1%

## C. Signes physiques :

L'appréciation globale de l'état général de nos patients au moment de la première consultation a été donnée par le Performans Statuts (OMS) (ANNEXE. 2). Ainsi, 43 % de nos patients ont eu un index d'OMS à 3, 32 % de nos patients ont eu un index d'OMS à 2 (tableau 12).

**Tableau 13 : l'appréciation de l'état général de nos patients selon l'index OMS.**

<b>Index d'OMS</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
2	32	32%
3	43	43%
imprécisé	25	25%

L'examen physique de nos malades a objectivé (tableau 14) :

**Tableau 14 : Signes physiques retrouvés dans notre série.**

<b>Signe physique</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Pâleur cutanéomuqueuse	4	4 %
Sensibilité épigastrique	5	3 %
Hépatomégalie	1	1 %
Splénomégalie	1	1 %
Ganglion de Troisier	1	1 %
ADP latéro-cervicale	4	4 %
Tachycardie	1	1 %
Syndrome œdémato-ascitique	1	1 %

### III. Etude Paraclinique :

Notre bilan a comporté :

- Un bilan à visée diagnostique.
- Un bilan d'extension.
- Un bilan pré-thérapeutique.

#### A. Diagnostic positif :

##### 1. Endoscopie digestive haute :

Elle constitue l'élément clé du diagnostic. Effectuée chez tous nos patients, soit 100 % des cas, elle a permis de visualiser la lésion, préciser sa localisation, son aspect macroscopique et de faire des biopsies multiples pour examen histologique. Outre les lésions œsophagiennes visualisées, la fibroscopie digestive haute a montré l'existence d'autres anomalies associées.

- Le siège de la tumeur :

Dans notre série, l'atteinte du tiers inférieur (45%) a représenté la principale localisation du cancer de l'œsophage suivie par l'atteinte du tiers moyen (32 %) et le tiers supérieur avec 23 %. (Tableau 15).

**Tableau 15 : Siège endoscopique des tumeurs de l'œsophage**

localisation	Effectifs	Pourcentage
Tiers supérieur	23	23%
Tiers moyen	32	32%
Tiers inférieur	45	45%
Total	100	100%

- Aspect macroscopique

Dans notre série nous avons noté :

- Des lésions sténosantes dans 36 cas,
- Des lésions bourgeonnantes 29 cas,
- Des lésions ulcéro-bourgeonnantes dans 27 cas,
- Les lésions étaient non précisées dans 8 cas.

- Signes associés :

Outre les lésions œsophagiennes visualisées, la fibroscopie digestive haute a montré l'existence d'autres anomalies associées :

- Extension au cardia dans 3 cas soit 3 %,
- Extension à la grosse tubérosité dans un seul cas (1 %),
- Une gastrite dans 3 cas (3 %),
- Une hernie hiatale dans un seul cas (1 %),
- Une duodénite dans un seul cas (1 %).

**Tableau 16 : les différents aspects macroscopiques retrouvés dans notre série.**

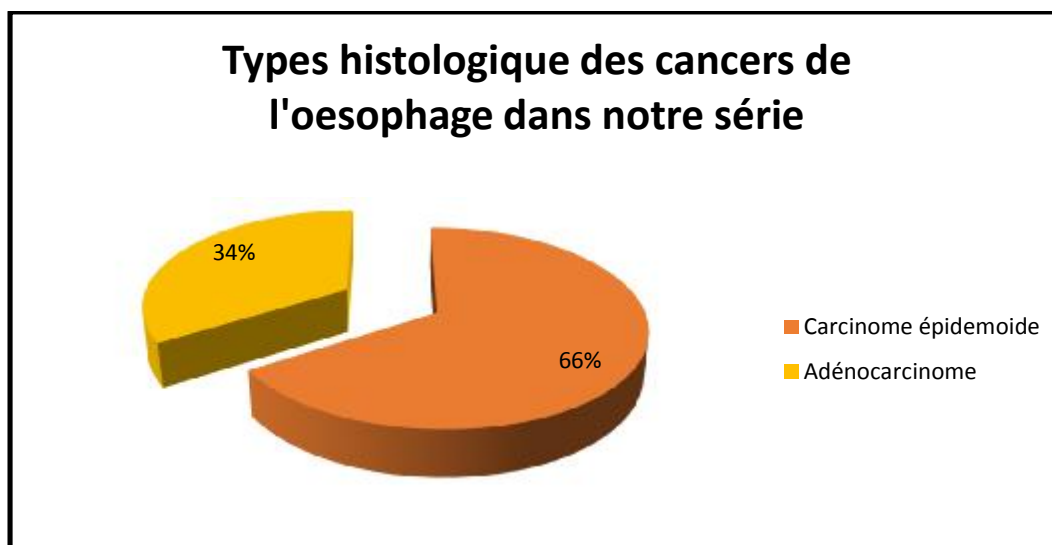
Aspect macroscopique	Effectifs	Pourcentage
Sténosante	36	36%
Bourgeonnante	29	29%
Ulcéro-bourgeonnante	27	27%
Non précisé	8	8%

## 2. Biopsie et l'étude anatomo-pathologique :

- Types histologiques

Les prélèvements biopsiques per-endoscopique ont été effectués. Les biopsies ont été positives dans tous les cas.

L'étude histologique de ces prélèvements a montré une prédominance du carcinome épidermoïde avec 66 cas (66 %) et adénocarcinome dans 34 des cas (34 %).



**Figure 13 : types histologiques des cancers de l'oesophage de notre série.**

- Grade de la différenciation :

Selon les grades de la différenciation, on a classé les types histologiques des cancers de l'oesophage de notre série (carcinome épidermoïde et adénocarcinome) en bien, moyennement, peu et indifférencié.

Le carcinome épidermoïde de la population étudiée a été majoritairement de type moyennement différencié avec 36 cas suivis du carcinome bien différencié (22 cas).

L'adénocarcinome a été le plus souvent moyennement différencié (17 cas) ou bien différencié (13 cas).

Les cancers indifférenciés n'ont pas été trouvés dans notre série.

**Tableau 17 : la différenciation des cancers de l'œsophage en fonction du type histologique :**

		Histologie		Total
		ADK	CE	
La différenciation des cancers de l'œsophage	Bien	13	22	35
	Moyennement	17	36	53
	Peu différencié	4	8	12
	Indifférencié	0	0	0
Total		34	66	100

**Tableau 18 : Répartition des formes histologiques selon le siège du cancer :**

Siege tumorale	Histologie		Total
	ADK	CE	
Le tiers inférieur	28	17	45
Le tiers moyen	5	27	32
Le tiers supérieur	1	22	23
Total	34	66	100

**Tableau 19 : Répartition des formes histologiques en fonction du sexe :**

Répartition des formes histologiques selon le sexe		Histologie		Total
SEXE		ADK	CE	
	F	12	37	49
	H	22	29	51
Total		34	66	100



## **B. Bilan d'extension :**

### **1. Radiographie de thorax :**

La radiographie de thorax a été réalisée chez 16 patients. Elle a objectivé chez 4 patients :

- Un syndrome interstitiel
- Un syndrome bronchique
- Une adénopathie médiastinale
- Un refoulement de la trachée.

### **2. L'échographie cervicale.**

L'échographie cervicale a été réalisée dans 5 cas. Elle a objectivé des adénopathies latéro-cervicales chez quatre patients.

### **3. L'échographie abdominale :**

L'échographie abdominale a été réalisée chez 20 patients. Elle a été normale dans des 7 cas. Elle a objectivé (tableau 20) :

**Tableau 20 : résultats de l'échographie abdominale :**

<b>Résultats de l'échographie abdominale</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Angiome hépatique</b>	1	1
<b>Kyste biliaire</b>	2	2
<b>Métastase hépatique</b>	4	4
<b>Ascite</b>	2	2
<b>Hépatomégalie</b>	1	1
<b>Splénomégalie</b>	1	1
<b>Lithiase vésiculaire</b>	2	2

#### **4. Transit œso-gastro- duodénale**

Le transit œso-gastro-duodénale a été réalisé chez 33 patients. Il a objectivé :

- Une lésion tumorale œsophagienne sténosante chez 26 patients.
- Une Lésion tumorale ulcéro-bourgeonnante chez 2 patients.
- Une Lésion ulcéro-végétante chez 2 patients.
- Une lésion tumorale œso-cardiale chez un patient.
- Une lésion tumorale œso-cardio-tubérositaire chez deux patients.

En plus des aspects tumoraux suscités, on note la présence :

- Une fistule œso-trachéale chez un patient
- Une hernie hiatale chez un patient.

#### **5. L'endoscopie bronchique :**

La bronchoscopie a été réalisée chez quatre patients où elle était normale chez trois d'entre eux.

Elle a objectivé chez une patiente une bronche souche gauche obstruée dont la biopsie a objectivé une inflammation non spécifique.

#### **6. Examen ORL +/- laryngoscopie :**

L'examen ORL : l'examen des aires ganglionnaires cervicales a objectivé la présence des adénopathies latéro-cervicales chez quatre patients et une ADP sus-claviculaire gauche chez un patient.

La laryngoscopie directe : a été faite chez un patient et elle a objectivé un bombement de l'hypo-pharynx.

#### **7. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien :**

Le scanner thoraco-abdomino- pelvien a été réalisé chez tous les patients. Il a permis de rapporter les paramètres suivants :

- La tumeur œsophagienne :

L'analyse de l'aspect des tumeurs œsophagienne en TDM a montré les résultats suivant (tableau 21) :

**Tableau 21 : l'aspect de la tumeur œsophagienne en TDM :**

L'aspect de la tumeur	Effectifs	La fréquence
Processus œsophagien	72	72%
Epaississement pariétal œsophagien	19	19%
Processus œso-cardiale	6	6%
Processus œso-cardio-tubérositaire	3	3%

- L'envahissement métastatique à distance (tableau 22) :

L'envahissement métastatique à distance	Effectifs	La fréquence
Métastases pulmonaires	23	23%
Métastases hépatiques	17	17%
Métastases surrénales	2	2%
Métastases au niveau du larynx	1	1%

- L'envahissement ganglionnaire (tableau 23) :

Envahissement ganglionnaire	Effectifs	La fréquence
ADP locorégionale	25	25%
ADP médiastinale	19	19%
ADP cœliaque	6	6%
ADP mésentérique	4	4%
ADP cervicale	4	4%
ADP latéro-trachéale	4	4%
ADP latéro-œsophagienne	1	1%
ADP péri-gastrique	2	2%
ADP péri-aortique	1	1%
ADP sous carénaire	1	1%

- L'envahissement Trachéo-bronchique (tableau 24) :

Envahissement trachéo-bronchique	Effectifs	La fréquence
Mauvais plan de clivage	3	3%
Refoulement de la trachée	1	1%
Attente du cartige cricoïde et aryténoïde	1	1%

- L'envahissement de l'aorte (tableau 25) :

L'envahissement de l'aorte	Effectifs	La fréquence
Contact avec l'aorte et les branches supra-aortiques	2	2%
Un angle de recouvrement supérieur à 90°	1	1%

- Les autres lésions non spécifiques :

La TDM a objectivé des lésions associés et qui sont détaillé comme suit (tableau 26) :

Résultats à la TDM	Effectifs
Kyste biliaire	3
Lithiase vésiculaire	3
Hépatomégalie	2
Kyste rénale	2
Pleurésie	2
Ascite	1
Emphysème parenchymateux	1
Masse parotidienne	1
Masse thyroïdienne	1
Splénomégalie	1
Syndrome interstitiel basal droit	1
Bronchectasie	1

## **8. La scintigraphie osseuse :**

Dans notre série, il y a deux patients qui ont bénéficiés d'une scintigraphie osseuse pour des douleurs osseuses et qui présentent des métastases osseuses l'un au niveau de l'épaule droite et l'autre au niveau du rachis lombaire et dorsal et le bassin.

## **9. Bilan biologique :**

Les marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 ont été réalisés chez 6 patients et ils ont été tous normaux.

Deux patients ont bénéficié d'un immuno-phénotypage au cours de l'étude histologique de la biopsie sur tumeur et qui sont revenus en faveur de l'adénocarcinome : AC anti-CD45 :- ; AC anti-P63 :- ; AC anti-CK7 :- et AC anti-CK20 :-

## **C. Bilan pré-thérapeutique :**

### **1. Le bilan biologique :**

#### **a. La numération formule sanguine :**

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique par NFS et qui sont revenus normales dans 95% des cas.

Une anémie a été retrouvée chez quatre patients, l'un d'eux, qui présentait des hématémèses, a subi une transfusion à l'urgence.

Une neutropénie a été retrouvée chez deux patients.

#### **b. Le bilan rénal :**

Tous les patients ont eu un bilan rénal fait de dosage d'urée et créatinine. La clairance de la créatinine était diminuée chez deux patients.

c. **Le bilan hépatique :**

Le bilan hépatique était perturbé chez un seul patient, avec une légère cytolyse hépatique deux fois la normale chez un patient ayant des métastases hépatiques.

2. **Bilan cardiaque :**

• **L'échographie cardiaque :**

Dans notre série, 12 patients ont bénéficié d'un bilan cardiaque fait d'ECG et d'échographie cardiaque pour évaluer les patients qui peuvent avoir une chimiothérapie à toxicité cardiaque. L'échocardiographie a objectivé une fraction d'éjection ventriculaire à 40 % chez un seul patient (FEV : 40%).

- **L'ECG :** est revenu normal en dehors d'une tachycardie et sous décalage de segment ST chez un patient qui a comme ATCD un syndrome coronaire.

**IV. Prise en charge thérapeutique :**

Sur les 100 patients de notre série, 22 patients ont été perdus de vue soit avant le début d'un éventuel traitement soit après qu'ils ont eu un traitement palliatif.

La plupart de nos patients (46 patients) ont eu un traitement par une association radio-chimiothérapie, puis la Chimiothérapie à visée palliative avec 20 patients. Le reste des résultats est dans le tableau suivant :

**Tableau 27 : la stratégie thérapeutique utilisé chez nos patients :**

<b>Les moyens thérapeutiques</b>	<b>Effectifs</b>	<b>La fréquence</b>
<b>L'association radio-chimiothérapie</b>	<b>46</b>	<b>46%</b>
<b>La chimiothérapie à visée palliative</b>	<b>20</b>	<b>20%</b>
<b>La radiothérapie</b>	<b>9</b>	<b>9%</b>
<b>Les patients perdus de vue</b>	<b>22</b>	<b>22%</b>
<b>La chirurgie</b>	<b>3</b>	<b>3%</b>

## **A. Le traitement chirurgical :**

### **1. La chirurgie de l'œsophage :**

- **Chirurgie seul :**

Dans notre série, un seul malade a été opéré pour son tumeur œsophagienne, ce patient a bénéficié d'une résection œsogastrique transhiatale avec greffon colique et un curage ganglionnaire 7N+/18N.

Ce patient n'a pas bénéficié d'un traitement adjuvant. Il a été perdu de vue 10 mois de sa première consultation au service.

- **Chimiothérapie néoadjuvante - chirurgie - chimiothérapie adjuvante :**

Cette méthode thérapeutique a été indiquée dans un cas : le protocole a été de CIS-5FU avec de 2 cures puis la chirurgie a consisté une résection œso-gastrectomie supérieur avec curage ganglionnaire 18N- puis le patient a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante à base de CIS-5FU avec 4 cures au cours duquel le patient a présenté une anémie intense d'où son transfusion. L'évolution a été marquée par une apparition des nodules pulmonaires avec des adénopathies médiastinales. La survie a été de 24 mois.

- **Chirurgie - radiothérapie adjuvante :**

Le patient a bénéficié d'une oesophagectomie et plastie gastrique et curage ganglionnaire médiastinale 1N+/29N et du petit épiploon 17N-. La dose de la radiothérapie a été de 50 Gy, le fractionnement n'a pas été détaillé au dossier. Le patient a été perdu de vue dans un délai de moins de 6 mois.

### **2. La stomie d'alimentation :**

Dans notre série, 33 patients ont bénéficié d'une stomie d'alimentation pour assurer un apport nutritionnel chez les patients qui présentent une dysphagie avancée ou aphasie.

**Tableau 28 : la répartition de la stomie d'alimentation dans notre série :**

<b>Le type de stomie d'alimentation</b>	<b>Effectifs</b>	<b>La fréquence</b>
<b>Jejunostomie</b>	<b>31</b>	<b>31%</b>
<b>Gastrostomie</b>	<b>2</b>	<b>2%</b>

Parmi les patients atteints de cancer de l'œsophage cervical, un avait eu une trachéotomie à cause de l'envahissement de la trachée, ce patient était atteint d'une tumeur de la bouche œsophagienne avec envahissement de la face postéro - inférieure du larynx englobant le cartilage cricoïde et aryénoïde.

## **B. Le traitement endoscopique :**

Dans notre série, trois patients ont bénéficié d'un traitement endoscopique à visée palliative par des prothèses métalliques dans le cadre de la prise en charge des dysphagies avancées ou totales.

## **C. La radiothérapie exclusive :**

Dans notre série, la radiothérapie exclusive a été utilisée chez 9 patients.

### **1. L'indication thérapeutique était comme suit :**

- Deux patients ayant des formes localement avancées inopérables, l'un à cause de l'âge avancé et l'autre à cause de la présence des tares.
- Sept patients ayant une contre-indication à la chimiothérapie concomitante.

### **2. Les doses et le fractionnement :**

Tous les patients ont subi une seule série d'irradiation, la dose d'irradiation a été de l'ordre de 30 à 41.2 Gy.

Le fractionnement réalisé a été de 3Gy par séance et 5 séances par semaine chez 5 patients avec une dose totale de 30 Gy en 10 séances.



Les trois autres patients ont un fractionnement de 1.8 Gy par séance et 5 séances par semaine avec 23 séances au total et une dose de 41.4Gy.

Un patient a été irradié par 40 Gy avec un fractionnement de : 2Gy en 20 séances avec 5 séances par semaine.

#### **D. La chimiothérapie palliative :**

La chimiothérapie à visée palliative a été réalisée chez 20 patients ayant des cancers œsophagiens métastatiques.

##### **Les protocoles de la chimiothérapie utilisée chez ces patients (tableau 29) :**

Protocoles de la chimiothérapie		Fréquence	Le nombre min et max de cures
<b>5FU en continu- Cisplatine</b>	5FU continu : 750 à 1000 mg/m <sup>2</sup> /24heures J1-j4 ou J5 Cisplatine : 75 à 100 mg/m <sup>2</sup> J1 cycles tous les 21 jours	17	C2 / C5
<b>FOLFOX</b>	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique à J1. Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m <sup>2</sup> ) en 2 h dans 250 ml G 5 %. Rincer puis 5 FU 400 mg/m <sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5 % Puis 5 FU 2400 mg/m <sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur portable Traitement reproduit tous les 14 jours.	2	C3 /C4
<b>EOX</b>	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %. Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5% Capécitabine 625 mg/m <sup>2</sup> x 2 par jour en continu Traitement reproduit tous les 21 jours.	1	C3

## **E. L'association radio–chimiothérapie exclusive :**

- L'association radio–chimiothérapie concomitante

L'association radio–chimiothérapie concomitante a été utilisée chez 46 patients.

Le protocole utilisé le plus souvent est une chimiothérapie à base de 5FU–CDDP avec des doses de radiothérapie de 50 Gy.

**Tableau 30 : les protocoles de la radio–chimiothérapie concomitante :**

<b>Le nombre des patients</b>	<b>Le protocole de radio–chimiothérapie</b>
32	5FU + CIS avec de nombre de cure de 2 à 6. Une dose totale de radiothérapie de 50 Gy en 1.8 Gy par séance en 28 séances.
4	CIS–5FU avec un nombre de cure de C2 à C5 4 patients avec 41.4 Gy en 1 <sup>er</sup> série avec 1.8 Gy en 23 séances et une 2 <sup>ème</sup> série de 9 Gy en 5 séances
7	CIS en 1j/semaine en 4 semaines. Une dose de radiothérapie de 30 Gy avec 3Gy/ séance avec 10 séances.
2	Xeloda 800–1000mg deux fois par jour pendant 14 jours. Une dose totale de radiothérapie de 40 Gy avec une dose de 2Gy/ séance en 20 séances
1	La chimiothérapie à base de CIS–5FU La radiothérapie a été de 40 Gy en 1 <sup>er</sup> série avec 2Gy par séance en 20 séances et une 2 <sup>ème</sup> série de 20 Gy avec 2Gy par séance en 10 séances. L'évolution a été marquée chez ce patient par l'apparition des métastases pulmonaires avec hémoptysie avec une perte de vue mois de 12 mois.

## F. COMPLICATIONS :

### 1. La chirurgie :

Pour les trois patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical aucun complications post-opératoire n'a été relevé.

### 2. La radiothérapie palliative :

Les nausées et les vomissements ont été rapportés dans 2 cas.

Une anémie a été rapportée chez un patient.

### 3. La chimiothérapie seule :

- Pour les CIS-5FU (tableau 31) :

La toxicité de CIS-5FU	Effectifs	La fréquence
AEG	2	2%
Nausée et vomissement	1	1%
Anémie	1	1%
Neutropénie	1	1%

- Pour le FOLFOX :

On a observé chez un patient des diarrhées et une altération profonde de l'état général.

- Pour l'EOX : on n'a pas observé de toxicité chez le patient ayant pris l'EOX.

4. L'association radio-chimiothérapie (tableau 32) :

La toxicité	Effectifs	La fréquence
Nausée et vomissement	9	9%
Anémie	7	7%
Neutropénie	6	6%
Thrombopénie	1	1%
Hémoptysie	1	1%

# DISCUSSION

## **I. Etude épidémiologique :**

Les études épidémiologiques du cancer de l'œsophage se sont beaucoup développées au cours de dernières années. Ces études ont permis une meilleure connaissance :

- Des variations géographiques et des régions à haute incidence de ce cancer ;
- Des facteurs étiologiques exogènes (liés à l'environnement) et endogènes (affections pré disposantes) du cancer de l'œsophage ;
- De l'histoire naturelle de ce cancer par l'étude de la population à haut risque.

Les recherches s'orientent actuellement vers l'intérêt et la stratégie du dépistage précoce de ce cancer.

### **A.L'incidence et la répartition géographique du cancer de l'œsophage :**

#### **1. A l'échelle mondiale :**

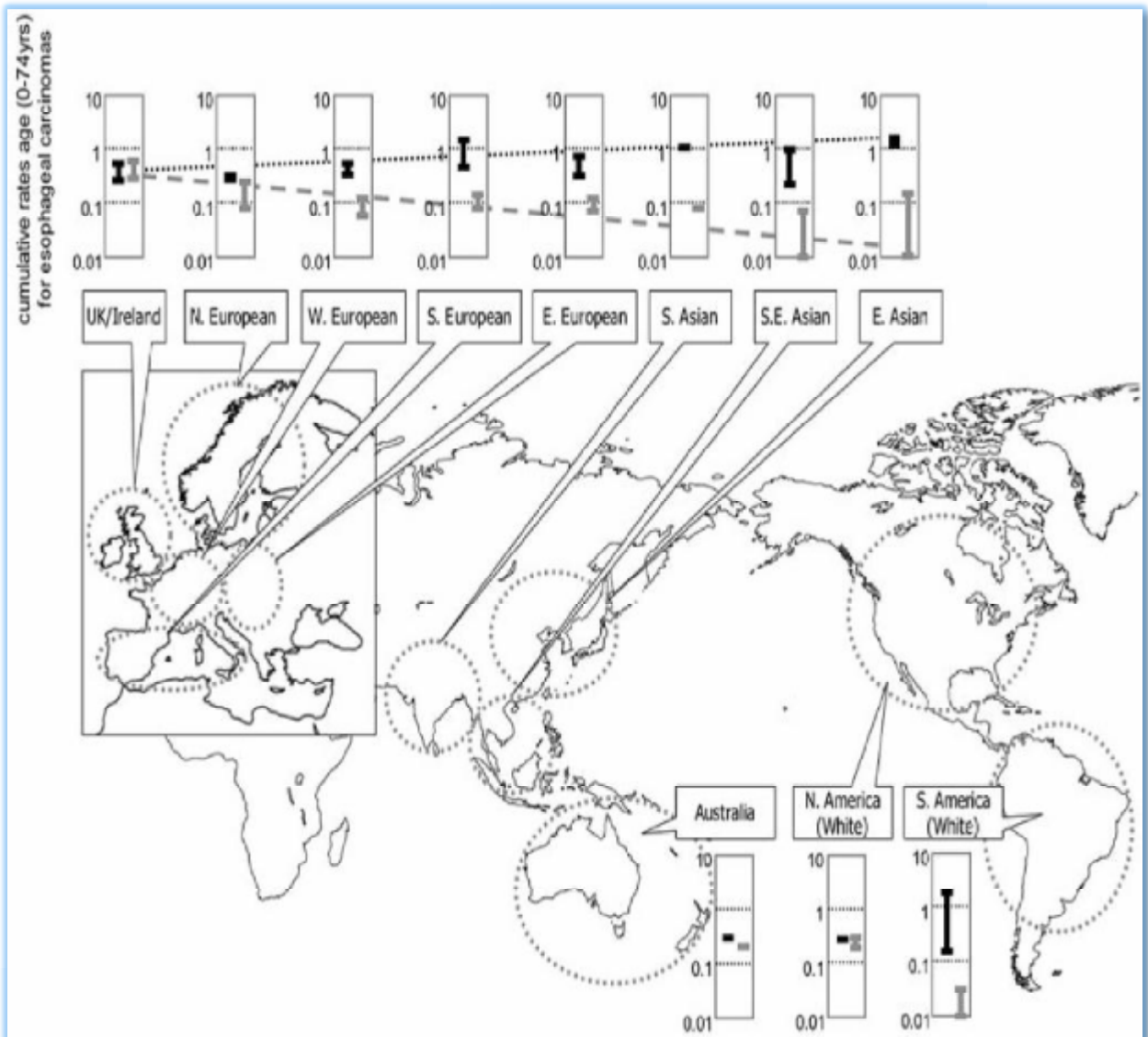
A l'échelle mondiale, selon la base de données Globocan, le Cancer de l'œsophage est le huitième cancer le plus fréquent dans le monde, avec environ 456 000 nouveaux cas en 2012 (3,2% du total), et la sixième cause la plus fréquente de décès par cancer avec environ 400.000 décès (4,9% du total) ,environ 80% des cas dans le monde se produisent dans les régions moins développées [6] .

Les disparités géographiques d'incidence du cancer de l'œsophage dans le monde sont particulièrement marquées [7]. C'est un cancer fréquent en Asie, notamment en Chine, en Inde et au Japon, peu fréquent aux Etats-Unis ou en Australie, et rare en Afrique. Dans ces continents, on observe aussi de fortes variations d'incidence d'une région à l'autre (tableau 35).

En Europe, l'incidence est élevée dans les pays d'Europe latine, plus basse ailleurs. La France reste le pays européen présentant le plus fort taux d'incidence chez

l'homme. Chez la femme l'incidence correspond à l'incidence moyenne des pays européens.

L'évolution de l'incidence du cancer de l'œsophage est variable selon les pays [8]. L'incidence a augmenté dans les régions où elle était faible (Amérique du Nord, la plupart des pays d'Europe de l'Ouest). Dans les régions d'Europe de l'est, l'évolution a été hétérogène : augmentation de l'incidence en Hongrie et Slovaquie, variations mineures en Pologne ou en Roumanie. Les changements ont été modérés en Australie et en Amérique du Sud tandis que l'incidence a eu tendance à diminuer en Asie, notamment en Chine, au Japon et en Inde, de façon plus marquée chez les femmes que chez les hommes. Un fait nouveau est l'augmentation d'incidence des adénocarcinomes qui se produit en France 15 ans après avoir été observée aux États-Unis ou en Grande Bretagne [9].



**La figure 14** : répartition géographique des taux cumulatifs, âge (0–74 ans), pour les cancers de l’œsophage [126]. Le taux pour l’adénocarcinome de l’œsophage (ADK) (barres grises) est haut dans occidental et bas dans les pays asiatiques. Le taux pour le carcinome épidermoïde de l’œsophage (barres noires) est haut dans l’asiatique et bas dans les pays occidentaux.



**Tableau 35 : Incidence du cancer de l'œsophage dans certains registres. (Taux standardisés pour 100 000 habitants selon la population mondiale, période 1993–1997) [10].**

EUROPE		HOMMES	FEMMES
Angleterre	Yorkshire	7,6	1,2
Danemark		5,8	1,7
Espagne	Navarre	4,5	0,4
Finlande		3,2	1,4
France			
	Calvados	17,2	1,8
	Côte-d'Or	11,4	1,2
	Tarn	5,1	0,9
Hollande		3,6	1,2
Italie	Varèse	5,4	1,2
Pologne	Varsovie	4,7	1,1
Suisse	Genève	6,4	2,8
Tchéquie		5,1	0,6
AUTRES CONTINENTS			
Nouvelle-Zélande		5,7	2,1
Colombie	Cali	3,9	1,8
Algérie	Alger	0,9	0,5
Chine	Lixian	183,8	123,1
	Pékin	10,2	4
Inde	Machas	8,7	6,1
Japon	Osaka	10	1,6
USA	Connecticut Blancs	5,4	1,3
	Connecticut Noirs	17,6	4,5

## 2. A l'échelle nationale :

Selon les données enregistrées au service d'épidémiologie de l'institut National d'Oncologie de Rabat, entre 1985 et 2002, la proportion du cancer de l'œsophage

était de 12,6 % de l'ensemble des cancers digestifs, ces derniers représentaient 11,5% de la totalité des cancers [11].

Dans le registre du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès : Le cancer de l'œsophage représentait environ 6,8 % de l'ensemble des cancers digestifs, dont le nombre total de cas enregistrés entre 2004 et 2007 était de 444 cas [12].

Parmi les cas enregistrés pendant la période allant de 2006 à 2011, la proportion du cancer de l'œsophage était d'environ 1,3 % de l'ensemble des cancers répertoriés au centre régional d'oncologie Hassan II d'Oujda et 11,2 % des cancers digestifs.

## **B. Répartition selon l'âge :**

Le cancer de l'œsophage touche l'adulte avec un pic d'incidence entre 60 et 70 ans, sa fréquence augmente avec l'âge. Il est exceptionnel avant 35 ans [43].

L'âge moyen de survenue d'un cancer de l'œsophage est variable d'une série à l'autre avec une moyenne autour de 60 ans.

L'âge moyen dans notre série est de  $62,78 \pm 15,12$  ans sexe confondu, avec des âges extrêmes de 20 ans à 90 ans.

### **Répartition du cancer de l'œsophage dans la littérature selon l'âge (Tableau 36) :**

<b>Auteurs (Référence)</b>	<b>Age moyen</b>	<b>Age extrême</b>
Elias [13]	56	35-75
SEITZ [14]	57	32-76
THOMAS [15]	56	40-75
RKAIBA [16]	55,5	23-90
KATLIK [124]	65	29-92
MRC [125]	63	30-84
ALIDINA [123]	60	22-85
BENCHAKROUN [17]	57	32-76
<b>Notre série</b>	<b>62,78</b>	<b>20-90</b>

### **Les caractéristiques de la sous-population : Age moins de 40 ans :**

Pour les ATCD familiaux : on a constaté que deux patientes ont comme ATCD familial un père atteint de cancer de l'œsophage et l'autre à un frère atteint de cancer de cavum.

Pour les ATCD toxique : les deux patients de sexe masculin ont comme ATCD un tabagisme actif intense avec la notion de prise de cannabis chez un patient.

### **Pour l'origine des patients :**

- 3 patients (2 femmes et un homme) sont d'origine de Nador.
- Une patiente est originaire de Berkane.
- Deux patientes sont originaires d'Oujda.
- Un patient est originaire de Taourirt.

### **Pour la localisation de la tumeur et la nature histologique de la tumeur :**

Deux patientes présentent des adénocarcinomes l'un de l'œsophage cervicale et l'autre de l'œsophage inférieur.

Les trois autres patientes présentent des carcinomes épidermoïdes, un de l'œsophage supérieur et deux de l'œsophage moyen.

Pour les deux patients de sexe masculin, l'un présente un adénocarcinome de l'œsophage inférieur et l'autre présente un carcinome épidermoïde de l'œsophage moyen.

## **C. Répartition selon le sexe :**

Le cancer de l'œsophage touche surtout l'homme avec un sexe ratio variable d'un pays à l'autre. Le taux d'incidence du cancer à travers le monde chez les hommes est plus du double de ceux des femmes (sexe ratio 2,4) [6]. Des études récentes ont rapporté une régression de la fréquence masculine, tandis qu'elle reste stable ou légèrement augmentée chez la femme [52].

Dans notre série, le cancer de l'œsophage a presque égale chez l'homme avec 52% versus 48% pour les femmes. Le sexe ratio a été de l'ordre de 1,09.

**Tableau 37 : Répartition du cancer de l'œsophage selon le sexe.**

Auteurs [Réf]	Hommes	Femmes	Sexe Ratio
Elias [13]	94%	6%	17,2
ALIDINA [123]	75%	25%	3,03
KATLIK [124]	74%	26%	2 ,64
MRC [125]	59%	41%	1,4
RKAIBA [16]	55,20%	44,80%	1,2
BENCHAKROUN [17]	68%	32%	2,1
Notre série	52%	48%	1,09

Dans les deux sexes ,il y a des différences de plus de 20 fois de l'incidence entre les différentes régions du monde, avec des taux allant de 0,8 pour 100 000 en Afrique de l'Ouest à 17,0 pour 100 000 en Asie de l'Est chez les hommes, et de 0,2 pour 100 000 en Micronésie / Polynésie à 7,8 pour 100 000 en Afrique de l'Est chez les femmes [6].

Le cancer de l'œsophage a un taux de survie très faible ( taux global de mortalité à l'incidence de 0,88 ) , et la mortalité par cancer de l'œsophage suit de près les tendances géographiques de l'incidence , les taux de mortalité les plus élevés se produisent en Asie de l'Est ( 14,1 pour 100 000 ) et en Afrique australe ( 12,8 ) chez les hommes et dans l'Est (7,3 ) et l'Afrique du Sud (6,2 ) chez les femmes [6].

**Tableau 38 : L'incidence et la mortalité du cancer de l'œsophage dans le monde en fonction du sexe en 2012 [6] :**

Estimation du nombre (en milliers)	Hommes		Femmes		Les deux sexes	
	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès
<b>Monde</b>	323	281	133	119	456	400
<b>Les régions plus développées</b>	68	56	18	15	86	71
<b>Les régions les moins développées</b>	255	225	114	104	370	329
<b>Région l'Afrique</b>	14	13	10	9	23	21
<b>Région des Amériques</b>	30	27	10	8	40	35
<b>Région moyen orient</b>	9	8	8	7	17	16
<b>Région de l'Europe</b>	39	34	14	12	53	46
<b>Région de l'Asie du Sud-est</b>	44	40	23	22	67	62
<b>Etats-Unis d'Amérique</b>	13	13	4	3	17	16
<b>Chine</b>	160	140	63	57	223	197
<b>Inde</b>	27	25	15	14	42	39
<b>Union européenne</b>	26	22	9	7	35	30

**D. Les facteurs de risque :**

Basé sur des observations cliniques, la consommation excessive d'alcool et de tabac, le faible statut socio-économique, une mauvaise santé bucco-dentaire et la consommation de boissons chaudes ont été répertoriés comme des facteurs de risque de carcinome épidermoïde dès les années 1930 [18, 19]. La présence de la N-nitrosamine dans les produits alimentaires, une faible consommation de fruits et légumes, carence dans les vitamines et les oligo-minéraux, fumer l'opium, et les maladies affectant l'œsophage comme l'achalasia et le syndrome de Plummer-Vinson ont également été liés à la survenue du carcinome épidermoïde de l'œsophage.

**Tableau 39 : Facteurs de risque affectant le développement de cancer de l'œsophage [126].**

Facteurs de risque du cancer de l'œsophage	CEO	ADK
Tabagisme	+++	++
Alcoolisme	+++	—
Œsophage de Barrett	—	++++
RGO	—	+++
Obésité	—	++
Bas niveau socio-économique	++	—
Achalasie	+++	—
Ingestion de caustique	++++	—
Syndrome Tylosis- cancer de l'œsophage	++++	—
syndrome de Plummer-Vinson	++++	—
antécédent d'exposition au radiation au cours du traitement du cancer du sein	+++	+++
prise excessive de boisson chaude	+	—

+++ : Risque de 4 à 8 ; ++ : Risque de 2 à 4 ; + : Risque inférieur à 2 ;  
 — pas de risque rapporté.

**1. Intoxication alcoolo-tabagique :**

➤ **Carcinome épidermoïde de l'œsophage :**

L'intoxication alcoolo-tabagique représente le principal facteur de risque du cancer épidermoïde de l'œsophage, l'alcool et le tabac étant deux facteurs de risque indépendants qui se potentialisent [20,21] qui contiennent tous les deux des cancérigènes et sont aussi connus pour être associés à des altérations dans les microbiome oral [22,23].

De nombreux composants de tabac, tels que les amines aromatiques, les nitrosamines, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, les aldéhydes et les phénols peuvent contribuer à la pathogénèse du carcinome épidermoïde [24].

Lorsque l'on examine les risques en tenant compte à la fois du niveau de consommation d'alcool et de tabac, on constate que les deux risques se multiplient. Chez un sujet buvant plus de 120 g d'alcool par jour et fumant plus de 30 cigarettes par jour, le risque de cancer de l'œsophage était multiplié par 150 [26], par rapport à un sujet consommant moins de 40 g d'alcool par jour et fumant moins de 10 cigarettes par jour. Le risque de cancer de l'œsophage était multiplié par 32 chez les fumeurs de plus de 40 ans et buvant plus de 600 g d'alcool par semaine [27]. Ce résultat suggère que le tabac intervient dès le début de la carcinogénèse œsophagienne et que l'alcool joue un rôle promoteur. On peut en déduire qu'une diminution de consommation à un effet à court terme sur l'incidence de ce cancer.

Malgré une consommation faible d'alcool chez les populations asiatiques, on a constaté un risque accru de survenue de cancer et qui peut être liée à des facteurs génétiques. Un polymorphisme dans l'aldéhyde déshydrogénase 2 – (ALDH2) gène est commun en l'est de l'Asie et cela est considéré comme un risque de CEO [28]. Les personnes atteintes de ce polymorphisme sont incapables de détoxifier l'acétaldéhyde cancérigène, qui est le premier métabolite formé dans l'oxydation de l'éthanol. La production microbienne de l'acétaldéhyde dans la salive est associée à la concentration d'éthanol et de tabac dans les cigarettes, une mauvaise santé buccodentaire a été également liée à la cancérogenèse du carcinome épidermoïde. Ainsi, lorsque l'on a une combinaison de forte consommation d'alcool et le tabagisme, la production salivaire de l'acétaldéhyde est doublée par rapport aux non-fumeurs et les buveurs modérés [29].

➤ **L'adénocarcinome de l'œsophage :**

Contrairement à la situation dans le carcinome épidermoïde, l'alcool ne semble pas être un facteur de risque important d'adénocarcinome. Dans une grande étude prospective en Royaume-Uni les chercheurs n'ont trouvé aucune association entre la consommation d'alcool et la survenue de l'adénocarcinome [30].

Certaines études ont prétendu qu'il y a une augmentation de 1,5 à quatre fois plus de risque d'adénocarcinome chez les fumeurs, bien que dans d'autres études où aucune association n'a été trouvée [31, 32]. Dans une étude cas-témoins prospective récente, une augmentation modeste du risque de l'adénocarcinome (O.R 1,4) a été trouvée chez les fumeurs.

Parallèlement, un risque plus élevé pour l'adénocarcinome a été noté chez les femmes. Toutefois, dans cette étude, le sous-groupe des femmes fumeuses avec l'adénocarcinome étaient composés de dix patients seulement [30].

Selon l'institut national de la santé et la recherche médicale française (INSERM), le cannabisme favorisait la survenue du cancer de l'œsophage. Cette augmentation s'expliquerait notamment par le mode de consommation du cannabis souvent associé au tabac [128].

Dans notre série, le nombre de malades ayant des habitudes toxiques est de 35 (soit 35 %).

- La notion de tabagisme est retrouvée chez 35 malades (soit 35%).
- La notion d'intoxication au cannabisme a été retrouvée chez 4 malades soit (4%).
- L'alcoolisme est retrouvé chez 13 malades (soit 13%) en association avec le tabac.



## 2. Habitudes alimentaires :

### ➤ Le carcinome épidermoïde :

La consommation de fruits et de légumes frais, de poissons et de viandes frais ou congelés serait associée à une diminution du risque de survenue du cancer épidermoïde de l'œsophage [42]. La convergence de l'ensemble des études analytiques apporte des arguments convaincants sur le rôle protecteur des légumes et des fruits sur la carcinogenèse œsophagienne. Les forts consommateurs, par rapport aux faibles consommateurs, ont un risque de cancer de l'œsophage diminué de moitié après ajustement sur la consommation d'alcool et de tabac.

Le rôle de nutriments que l'on trouve en quantité élevée dans les légumes et les fruits a été recherché dans quelques études cas-témoins. Les résultats apportent des arguments en faveur d'un rôle protecteur des caroténoïdes, de la vitamine C, de la vitamine E et A. Mais il est possible que le rôle protecteur des fruits et des légumes soit lié à beaucoup d'autres éléments contenus dans ces aliments. Les travaux menés en particulier chez les fumeurs suggèrent que les suppléments en carotène ou la chimio-prévention par les vitamines sont insuffisants à eux seuls pour diminuer le risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage [34]. Cependant, le sélénium réduit la progression de la légère dysplasie épithéliale épidermoïde dans un essai randomisé dans la région de Linxian en Chine [35]. On note aussi une relation dose-réponse significative entre les niveaux inférieurs de zinc et un risque accru de carcinome épidermoïde [36].

Alors qu'une alimentation quasi-exclusive à bases de céréales, riches en produits lipidiques déficientes en vitamines (A, E, riboflavine) et/ou micro-aliments (molybdène, cuivre et zinc) semblerait augmenter ce risque [40, 93]. En Inde et en

Porto-Rico, il semble exister une corrélation entre la consommation d'épices et la prévalence du cancer épidermoïde de l'œsophage [41].

On note aussi que des chercheurs (Jakszyn et Gonzalez) ont conclu que la viande traitée, qui est une source importante de nitrates et nitrosamines, a été associée à un risque plus élevé de cancer de l'œsophage [37].

L'ingestion de plantes irritantes riches en particules de silice a été incriminée dans la carcinogénèse œsophagienne dans les régions à haute incidence comme l'Iran, la Chine et l'Afrique de sud [33].

L'exposition à des taux élevés de nitrosamines, des agents cancérigènes contenus dans certains aliments, serait à l'origine d'une augmentation de la fréquence des cancers de l'œsophage dans des zones à risque. L'eau et les légumes sont la principale source de nitrates exogènes. Les nitrites sont également produits dans la bouche par une réduction de nitrates salivaires par les bactéries buccales, qui peut aussi expliquer l'association entre une mauvaise santé buccodentaire et le carcinome épidermoïde. Les nitrites peuvent être transformés en nitrosamines cancérogènes dans les conditions acides de l'estomac [37,38].

Parmi les autres nitrosamines, un puissant carcinogène de l'œsophage, N-nitroso-méthyl-benzylamine a été observé dans les régimes et des collections de suc gastrique de personnes dans la province du Henan en Chine où il y a un risque élevé de développement de cancer de l'œsophage [39].

L'ensemble de ces facteurs alimentaires peut expliquer en partie les grandes variations géographiques de l'incidence du cancer épidermoïde de l'œsophage.

➤ **L'adénocarcinome :**

Dans une grande étude prospective multinationale européenne, un risque élevé d'adénocarcinome a été trouvé pour la consommation de viande de volaille mais le

risque est non significatif avec la consommation totale de viande, et non pas avec la viande rouge [44].

Dans une étude multicentrique aux États-Unis [45], les auteurs ont trouvé une association inverse entre la consommation quotidienne de fruits et de légumes et le risque de l'adénocarcinome. Toutefois, dans une autre grande étude de cohorte prospective des États-Unis, la consommation de fruits et légumes a été associée à une diminution du risque carcinome épidermoïde, mais pas avec le risque de l'adénocarcinome [46].

La consommation riche en matières grasses des produits laitiers est aussi associée à un risque accru d'adénocarcinome [45].

Dans notre série, nous n'avons pas pu préciser le régime alimentaire des patients vu le caractère rétrospectif de notre étude.

### **3. Ethnie et facteurs socio-économiques :**

Dans les régions de haute incidence, les cancers de l'œsophage touchent les populations de bas niveau socio-économique particulièrement en zone rurale [43].

Aux États-Unis, la population blanche a un risque comparable à celui des Européens, alors que ce risque est multiplié par quatre pour les populations noires qui ont un niveau de vie souvent plus bas [42]. La population immigrante de province à haut risque vers les zones à moindre risque conserve des taux de mortalité proches de ceux observés dans leur pays d'origine [33]. Cela suggère l'influence des facteurs ethniques et socio-économiques sur la survenue du cancer de l'œsophage [33,42].

La plupart de nos patients sont de bas niveau socio-économique.

#### 4. Obésité :

Dans une méta-analyse de 14 études, le risque d'adénocarcinome a augmenté de 2 à 3 fois chez les patients ayant une obésité [75,91]. L'obésité augmente la pression intra-abdominale, ce qui favorise le reflux gastro-œsophagien, qui peut à son tour conduire à un œsophage de Barrett et à un carcinome de l'œsophage [92].

#### 5. Les états précancéreux :

##### ➤ Achalasie ou méga-œsophage idiopathique :

Le méga-œsophage idiopathique est un trouble primitif de la motilité œsophagienne provoqué par une dégénérescence de l'innervation intrinsèque autonome dans la paroi de l'œsophage. Le résultat en est une diminution ou une absence du péristaltisme dans la portion de l'œsophage comprenant de la musculature lisse et des troubles de la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage [40].

L'incidence du cancer de l'œsophage au cours de l'achalasia varie de 0 à plus de 20 % selon les séries (Tableau 40). Le cancer est observé en moyenne après une quinzaine d'années d'évolution de la symptomatologie et environ 6 à 7 ans après le diagnostic de l'achalasia [96]. Le mécanisme responsable du risque de transformation maligne pourrait être l'irritation œsophagienne chronique secondaire à la stase alimentaire et salivaire [41]. Ce risque reste toujours possible, malgré un traitement mécanique ou chirurgical satisfaisant de l'achalasia [40].

**Tableau 40 : Cancer de l'œsophage compliquant une achalasie [41].**

Auteurs	Cas d'achalasie (n)	Cas de cancer de l'œsophage
Camara-lobes	90	7
Ferreira Santos	145	9
Barrett	120	7
Belsey	133	9
Just vieron	148	5
Loriot Jacob	279	24
Pierce	110	3
Careter	60	4

➤ **Le syndrome de Howel-Evans :**

Le syndrome de Howel-Evans est une forme familiale de KPP (kératodermies palmo-plantaires héréditaires) associée à une incidence élevée de cancer de l'œsophage [47].

Le tylosis est un type particulier d'hyperkératose que l'on observe chez les membres de familles affectées. Les régions kératosiques sont principalement limitées aux zones de pression de la paume des mains et de la plante des pieds apparaissent entre 7 et 8 ans et les membres de la famille affectés développent un carcinome épidermoïde de l'œsophage 30 à 40 ans plus tard. Le gène du cancer oesophagien de tylosis (TOC) est localisé à une petite région sur la bande 17q25 [25] : une région fréquemment supprimée chez les personnes atteintes de carcinome épidermoïde sporadique [48,49]. L'atteinte cancéreuse est principalement dans le tiers moyen ou inférieur de l'œsophage [129]. Le risque d'atteinte cancéreuse augmente avec le tabagisme [130].

➤ **Le syndrome de Plummer-Vinson :**

Le syndrome de Plummer-Vinson est le plus souvent observé chez la femme [41]. Il se caractérise par l'association d'une dysphagie haute plus ou moins ancienne,

d'une glossite, d'une Koïlonychie et d'une anémie ferriprive [41]. Il survient principalement dans les pays nordiques et s'explique par une carence en fer [33,43]. Dix pourcent des patients qui ont ce syndrome développent un cancer de l'œsophage [33,66]. L'amélioration de l'état nutritionnel et la disparition de la carence en fer dans les pays à haut risque a été corrélée avec la réduction de l'incidence du syndrome de Plummer–Vinson. En Afrique, malgré le mauvais état nutritionnel ou apparition fréquente de carence en fer dans de nombreux pays, le syndrome est rare [65].

➤ **La tumeur à cellules granuleuses :**

La tumeur à cellules granuleuses d'Abrikossoff est une tumeur rare (0,01% à 0,03% toutes tumeurs confondues), habituellement bénigne (1 à 2% des tumeurs granuleuses sont malignes) ; de topographie ubiquitaire et de diagnostic histologique simple dans la majorité des cas [51]. Selon BELLERET, la localisation œsophagienne de la tumeur d'Abrikossoff vient en 2<sup>ème</sup> position après celle de la peau et l'association à un carcinome épidermoïde de l'œsophage estimée à 10% des cas [51]. Souvent la tumeur maligne associée est en général décelée de manière synchrone lors du bilan de la tumeur à cellules granuleuses. Mais elle peut survenir avec un délai variant entre 8 mois et 10 ans [51].

➤ **Le diverticule de Zenker :**

Le diverticule de Zenker, appelé également diverticule pharyngo–oesophagien est une hernie acquise de la muqueuse pharyngée postérieure développée au niveau de la jonction pharyngo–œsophagienne entre les fibres du muscle constricteur inférieur et du muscle crico–pharyngien [62]. Il forme ainsi une poche de taille variable. Il est situé à la partie basse du cou, en général à gauche. Il s'agit d'un faux diverticule vu qu'il ne touche que la muqueuse œsophagienne et respecte les autres couches de la paroi [62].

L'évolution spontanée du diverticule de Zenker se fait vers la dénutrition progressive. La pneumopathie d'inhalation fait la gravité de cette pathologie, d'autant plus que le sujet est âgé [63]. Une dégénérescence maligne en carcinome épidermoïde peut être vue dans moins de 1% des cas. Elle survient souvent sur des diverticules d'évolution chronique [62].

## **6. Endobrachy-œsophage :**

L'endobrachyoesophage (EBO) ou œsophage de Barrett est une modification de la muqueuse du bas œsophage caractérisée par le remplacement de la muqueuse malpighienne par une muqueuse de type glandulaire. L'EBO représente une complication potentiellement grave du reflux gastro-œsophagien (RGO). En effet, le problème principal posé par l'EBO est sa transformation évolutive possible vers l'adénocarcinome. L'évolution selon la séquence métaplasie – dysplasie de bas grade – dysplasie de haut grade – adénocarcinome permet d'envisager des procédures de dépistage et de traitement des lésions précédant l'adénocarcinome. Actuellement, à la fois les modalités de la surveillance et l'intérêt de ce dépistage sont encore en cours d'évaluation.

### **➤ Risques évolutifs de l'endobrachyoesophage :**

L'œsophage de Barrett (BE) est le facteur de risque le plus important pour l'adénocarcinome avec 30 à 125 fois de risque par rapport à la population normale [53]. On estime que 4 % à 15 % des patients ayant subi une endoscopie pour reflux gastro-œsophagien ont un œsophage de Barrett [54,58]. Dans une étude finlandaise, la prévalence de BE chez 248 patients atteints de RGO était de 4% [55,58]. Selon une méta-analyse, le risque annuel de l'ADK de l'œsophage chez les patients atteints de BE était de 0,6 % dans les études occidentales [53].

Si l'augmentation du risque d'adénocarcinome du bas œsophage est établie chez les malades ayant un BE, son importance reste difficile à déterminer avec

précision [52, 56]. L'incidence annuelle de l'adénocarcinome de l'œsophage chez ces malades se situe dans une fourchette allant de 0,2 % à 3,3 %. Récemment même, une étude épidémiologique américaine mettait en évidence une prévalence très élevée de l'œsophage de Barrett de l'ordre de 25 % chez des sujets masculins sans symptômes de reflux. Rapporté au nombre d'adénocarcinome annuel aux USA (environ 7 000), ce chiffre donnerait une incidence d'adénocarcinome sur EBO d'environ 0,003 %. En réalité, au-delà de ces données brutes, certains facteurs sont associés à un risque plus élevé de développer un adénocarcinome chez les malades ayant un EBO [58].

Parmi les principaux facteurs susceptibles d'accroître le risque de dégénérescence des EBO, on note :

- Sexe masculin
- EBO long (> 8 cm)
- Antécédent d'ulcère de Barrett, sténose
- Alcool-tabac
- Obésité (IMC > 30)

Les 2 facteurs régulièrement associés à une augmentation du risque sont l'âge et l'étendue de l'EBO. Le risque s'accroît en effet avec la hauteur de l'EBO ; cependant en pratique, s'il était auparavant habituel de distinguer les EBO longs des EBO courts (< 3 cm), pour certains, cette distinction ne semble pas justifiée et ne devrait pas intervenir dans la stratégie de surveillance endoscopique [57, 58]. D'autres facteurs sont régulièrement associés à la présence d'un EBO et sans doute pour une bonne part à son risque évolutif, notamment le sexe masculin, l'obésité, la consommation de tabac et certains aspects endoscopiques, tels une hernie hiatale large ou des lésions endoscopiques sévères associées (ulcère de l'œsophage, sténose). Le reflux biliaire est aussi plus souvent présent chez les malades avec EBO que chez les malades ayant un reflux avec ou sans œsophagite. Surtout, le risque d'adénocarcinome



oesophagien est d'autant plus élevé qu'il existe une dysplasie et que le grade de celle-ci est élevé [56].

Compte tenu de la séquence bien définie selon laquelle les lésions évoluent (métaplasie – dysplasie de bas grade –dysplasie de haut grade – adénocarcinome), il est logique d'envisager chez ces malades une stratégie de surveillance dont les modalités vont se fonder sur la caractérisation histologique de l'EBO. Cette surveillance implique de respecter un programme de détection actuellement fondée sur des endoscopies avec biopsies à intervalles réguliers.

➤ **Modalités de surveillance de l'EBO :**

Les modalités de surveillance des patients ayant un EBO sont directement liées à l'existence ou non d'une dysplasie sur les biopsies. La présence d'autres facteurs de risque comme l'âge des patients et la longueur de l'EBO sont également des paramètres souvent pris en compte. Le dépistage des lésions dysplasiques et leur surveillance reposent actuellement sur l'endoscopie avec biopsies au sein de la zone métaplasique. L'objectif du dépistage est de réduire la mortalité de ces patients par cancer de l'œsophage. En réalité jusqu'à maintenant, cet objectif n'a jamais été atteint, car le décès par adénocarcinome de l'œsophage dans cette population souvent âgée est une éventualité rare [59]. Cependant, le dépistage permettant de déceler des lésions à un stade précoce, donc de meilleur pronostic que des lésions diagnostiquées lorsqu'elles sont symptomatiques, la surveillance paraît justifiée. De plus, la crainte des patients face à cette lésion précancéreuse impose la mise en place d'une stratégie argumentée.

Dans la mesure où les zones de dysplasie sont distribuées aléatoirement au sein de l'EBO, un protocole biopsique sur les 4 quadrants de la circonférence, tous les 2 cm, est adopté par la majorité des équipes. Habituellement, et malgré les difficultés techniques, il est recommandé de réduire cet intervalle à 1 cm en cas de dysplasie de

haut grade ou d'EBO court. Outre cette cartographie systématique, l'examen de la muqueuse doit être particulièrement attentif, à la recherche de toute anomalie muqueuse même minime pour faire porter de nouvelles biopsies. La chrono-endoscopie (réelle et/ou virtuelle) permet d'orienter les biopsies per-endoscopiques [56,57].

#### **7. Association lésionnelle avec un cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) :**

L'existence d'un cancer ORL dans les antécédents est un facteur de risque d'apparition d'un cancer de l'œsophage. Les mêmes facteurs étiologiques (alcool et tabac) : agissent sur une même muqueuse, produisant les mêmes conséquences : 5 à 13% des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ont un cancer ORL associé (synchrone ou métachrone) [33]. La découverte d'un cancer ORL synchrone lors du bilan d'un cancer de l'œsophage est plus fréquente que l'inverse (25 contre 7%) [42].

Les cancers ORL plus souvent associés à un cancer synchrone de l'œsophage sont ceux de l'hypo-pharynx, de l'oropharynx et de la cavité buccale. L'association la plus fréquente serait la succession d'un cancer des VADS et d'une néoplasie œsophagienne [42,96].

La pratique systématique de la pan-endoscopie (ORL, œsophagienne et bronchique) avec colorations vitales, permet leur diagnostic et donnent naissance à la notion de " champ de cancérisation " au niveau de la muqueuse malpighienne digestive et respiratoire [50,94].

#### **8. Agents infectieux :**

Les virus oncogènes humains du papillome (HPV), en particulier les HPV 16 et 18, sont des causes connues de cancer du col utérin. Ils ont également été impliqués dans d'autres cancers de l'épithélium malpighien tels que le cancer anal, de l'oropharynx et de la vulve [67, 68].

Bien que de nombreuses études aient trouvé des preuves d'un lien entre l'HPV et le carcinome épidermoïde, d'autres n'ont trouvé aucune association entre les deux. En raison de cette controverse, le Centre international de recherche sur le cancer a conclu que les preuves de la cancérogénicité de l'HPV dans l'œsophage humain sont insuffisantes [7,69, 70].

#### **9. La radiothérapie :**

La radiothérapie est connue pour augmenter le risque de cancer du sein. Un risque accru de cancer de l'œsophage a été signalé après la radiothérapie, chez les travailleurs de rayons X et chez des survivants à la bombe atomique [72].

Dans une étude cohorte rétrospective, après au moins 10 ans de radiothérapie du cancer du sein le risque relatif du cancer de l'œsophage a augmenté respectivement de 5,42 et de 4,22 pour le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome alors que pour les autres patients non irradiés, aucun sur-risque n'a été détecté [73].

Dans notre série, On note la présence de deux patientes ayant présentés un cancer du sein et qui ont bénéficié d'un traitement par radiothérapie dans le cadre de leur prise en charge thérapeutique avec un délai de 06 ans et 16 ans entre la survenue du cancer du sein et la survenue du cancer de l'œsophage.

#### **10. Une mauvaise santé buccodentaire :**

Pendant des décennies, une mauvaise hygiène dentaire a été considérée comme un facteur de risque potentiel pour le cancer de l'œsophage. Dans la plupart des études cas-témoins, la perte des dents a augmenté le risque de 2 à 3. Plusieurs hypothèses ont été proposées : les changements de la flore microbienne buccale et de la production de substances cancérigènes telles que les nitrosamines et l'acétaldéhyde, l'irritation de la muqueuse physique et les dommages dus à des aliments insuffisamment mâchés, les changements dans les habitudes alimentaires

dues à une mauvaise denture et l'infection de la muqueuse de l'œsophage par des micro-organismes oraux [68].

Dans une étude cohorte prospective de 28 868 patients dans la région de Linxien en Chine (haut risque), un risque accru de carcinome épidermoïde a été associé à la perte des dents. Les auteurs ont conclu que la perte des dents peut conduire à une augmentation de l'exposition à des agents cancérigènes comme les nitrosamines par des modifications dans la flore bactérienne [74]. Dans une autre étude à faible effectif finlandais, cette association n'a été trouvée entre la perte de dents et la survenue du carcinome épidermoïde de l'œsophage [76].

### **11. Les altérations génétiques :**

De nombreux facteurs environnementaux semblent être impliqués dans la survenue du carcinome épidermoïde induisant et favorisant la mutagenèse des cellules de l'œsophage. Ces changements dans les gènes suppresseurs de tumeur, des oncogènes et le contrôle du cycle cellulaire, conduisant à des anomalies de l'ADN, l'apoptose et perturbent les voies de signalisation de la cellule [77]. Cependant, aucun gène directement lié au cancer de l'œsophage n'a été confirmé.

P53 est un gène suppresseur de tumeur, qui détermine si le cycle cellulaire peut continuer en direction de la division cellulaire après la réparation de l'ADN endommagé ou si l'apoptose sera induite après lésions irréversible de l'ADN [78]. La prévalence des aberrations de p53 selon Littérature varie de 10 à 85 % chez les patients atteints de carcinome épidermoïde, et il semble être plus élevé dans les zones à forte incidence de carcinome épidermoïde. En Amérique du Nord et en Europe, une fréquence plus élevée de mutations du gène p53 a été trouvée chez les fumeurs par rapport les non-fumeurs. Cependant, en Chine, la prévalence est élevée quelle que soit les habitudes de tabagisme. Selon l'étude de Lam, les patients présentant des mutations du gène p53 semblent avoir une survie plus courte [79]. D'autres gènes

suppresseurs sont probablement liés au carcinome épidermoïde sont p27, p21, p16, p15 et Rb [80].

### **12. Médicaments anti-reflux et la chirurgie :**

À ce jour, il n'existe aucune preuve de l'effet protecteur des médicaments anti-reflux contre la survenue de l'adénocarcinome. Dans une étude cas-témoins suédoise, le risque de l'adénocarcinome semblait même être augmenté dans les personnes qui ont utilisé des médicaments anti-reflux par rapport aux non-utilisateurs [81].

La Chirurgie anti-reflux aurait un rôle dans la prévention du cancer de l'œsophage. En revanche d'autres études n'ont observé aucune réduction du risque d'adénocarcinome [82]. Actuellement, les thérapeutiques (les anti-sécrétoires et la chirurgie) ne peuvent pas être recommandés dans la prévention du carcinome épidermoïde de l'œsophage [89].

### **13. L'infection par l'Helicobacter pylori :**

L'infection par l'Helicobacter pylori conduit à une protection de l'adénocarcinome. Cette association a été démontrée dans plusieurs études épidémiologiques avec une réduction de 50 % de risque de survenue de l'adénocarcinome [83]. Dans une méta-analyse [83], ils ont retrouvés que l'H. Pylori entraîne une diminution de risque de l'EBO, en diminuant l'acidité gastrique on aura une diminution du RGO. Cette diminution de l'acidité va entraîner une augmentation de l'ammoniac à partir d'urée par H. pylori ceci à son tour va modifier la composition du liquide reflué ce qui va conduire à la réduction du risque de l'adénocarcinome [85]. L'incidence de l'infection à H. pylori a diminué dans les pays développés grâce aux progrès de dépistage et de traitement. Dans le même temps, on a constaté une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes [88].

## II. ETUDE DIAGNOSTIQUE

L'examen clinique est souvent normal, et les signes fonctionnels sont tardifs.

### A. Symptomatologie fonctionnelle

#### 1. La dysphagie

La dysphagie est le symptôme le plus fréquent : 85 % des cancers de l'œsophage sont révélés par une dysphagie [42,94].

Dans sa forme typique, la dysphagie réalise une sensation de ralentissement ou d'accrochage rétrosternal du bol alimentaire, cette sensation traduit la réduction du diamètre œsophagien qui devient inférieur à 12 mm, témoin d'une tumeur à un stade déjà avancé [95 ,96]. Elle est d'abord intermittente, minime, fugace et élective (prédominante pour les solides), puis elle évolue vers une gêne permanente pour des aliments de plus en plus fluides. Au maximum, c'est l'aphagie [42]. Aux stades évolués, elle s'accompagne de régurgitations parfois sanglantes, de hoquets, d'éructions, d'une haleine fétide et/ou d'une hyper-sialorrhée à jeun [93]. Ce qui impose une exploration endoscopique devant tout signe digestif haut notamment chez un sujet à risque [94,96].

Mais la dysphagie n'est pas toujours aussi typique, on peut avoir :

- Installation brutale de la dysphagie avec au maximum blocage alimentaire et aphagie ;
- dysphagie irrégulière, fugace, parfois influencée par l'état psychique du patient et pouvant alors mimer une dysphagie spasmodique ;
- précession de la dysphagie vraie par une sensation de frottement, de brûlure ou d'un hoquet lors du passage du bol alimentaire.

Ces manifestations peuvent disparaître durant plusieurs semaines ou mois et n'être retrouvées qu'à l'interrogatoire. Quels que soient son intensité, sa durée et le

contexte, toute dysphagie nécessite d'être explorée par une fibroscopie œso-gastro-duodénale [94,96].

Il est par ailleurs recommandé d'apprécier sur le plan clinique le degré de la dysphagie selon le score d'Atkinson.

Score de dysphagie (score d'Atkinson) :

- 0 : Pas de dysphagie
- 1 : Accrochage a la déglutition des solides
- 2 : Alimentation semi-liquide possible
- 3 : Alimentation liquide possible
- 4 : Aphagie.

Dans notre série, la dysphagie a représenté le symptôme le plus fréquent, soit 95% des cas et elle a été de type totale dans 20% des cas.

**Tableau 41 : Fréquence de la dysphagie dans différentes études :**

Auteurs (référence)	FREQUENCE (%)
ROLACHON (97)	100,00
WORONOFF (98)	80,5
TABECH (99)	90,6
FEKETE (42)	85
BYTZER (101)	79
RAOUL (96)	80
Notre série	95

## **2. Amaigrissement et altération de l'état général**

L'amaigrissement ne constitue pas une particularité du cancer de l'œsophage. Il est commun à d'autres affections. L'AEG chez ces patients est habituelle .elle peut être quantifiée par la perte de poids et la mesure du pli cutané. Elle s'intègre dans un tableau de malnutrition favorisée par la dysphagie, l'alcool-tabagisme, mais aussi par l'anorexie qui peut survenir en dehors de toute dysphagie [42,61]. Dans notre série, l'AEG et l'amaigrissement ont été présents dans 43% et 62% respectivement.

**Tableau 42 : Fréquence de l'amaigrissement dans différentes études.**

<b>Auteurs (référence)</b>	<b>FREQUENCE %</b>
TABECH (99)	49,3
FEKETE (42)	40
JOUGNON (105)	22,5
MC LARTY (106)	33
BYTZER (101)	64
KATLIC (107)	72
Notre série	62

### **3. Douleur :**

Certaines présentations sont trompeuses. Il peut s'agir de douleurs rétrosternales à irradiation postérieur (cancer du tiers moyen) ou d'épigastalgies plus ou moins rythmés par l'alimentation (cancer du tiers inférieur) [96]. Elle est souvent plus marquée lors de la déglutition, elle est parfois indépendante et alors permanente [42].

### **4. Autres Manifestations :**

Régurgitations : Elles réalisent un rejet dans la bouche, sans effort de vomissement, d'un liquide peu abondant, de saveur acide fait d'aliments récemment déglutis, mais sont rarement révélatrices [42].

La dysphonie : Elle traduit l'atteinte récurrentielle gauche pour un cancer du tiers moyen, indiquant l'envahissement des voies aériennes [43,110].

Hémorragie digestive : Elle n'est pas un signe caractéristique du cancer de l'œsophage. Il s'agit souvent d'un saignement occulte responsable d'une anémie hypochrome microcytaire [64].

Les manifestations pulmonaires : elles sont plus souvent présentes dans les carcinomes touchant l'œsophage cervical. Les plus fréquentes sont la toux et les fausses hémoptysies (5 % des cas). D'autres également décrites : des fausses routes, voire pneumonies bactériennes, abcès pulmonaires et pleurésies purulentes. Au



maximum, l'envahissement trachéo-bronchique peut précéder la dysphagie avec constitution d'une fistule œso-trachéale et d'un syndrome asphyxique lors de la déglutition [42].

## **B. Examen Clinique**

L'examen clinique a beaucoup plus un intérêt pronostique que diagnostique, Il permet :

D'apprécier partiellement l'opérabilité sur l'état général (âge physiologique), le retentissement pondéral et l'état nutritionnel.

De rechercher des tares : pulmonaires, cardiaques, hépatiques,...

De rechercher des métastases : adénopathies cervicales, l'hépatomégalie tumorale, ascite en faveur d'une carcinose péritonéale et d'un autre cancer digestif [42, 43,96].

## **C. Délai du diagnostic**

Le diagnostic du cancer de l'œsophage reste encore tardif .Ce qui rend le pronostic souvent sombre [42].

Le dépistage des patients à risque pourrait améliorer le pronostic en permettant un diagnostic précoce (âge de plus de 45 ans, alcoolo-tabagique ; antécédents de cancer de l'ORL ; suivi endoscopique des patients ayant des conditions précancéreuses) et par l'exploration endoscopique en cas de signes discrets ou atypiques comme la sensation d'accrochage ou ralentissement du bol alimentaire [33,42, 96].

Dans notre série, le délai moyen est de 5 mois. Ce délai est relativement long pourrait être expliqué par le retard de consultation de nos patients ou la relative

négligence face à certains symptômes, ce qui nous fait suggérer une meilleure éducation sanitaire de notre population.

**Tableau 43 : Délai d'apparition des premiers signes avant le diagnostic est variable selon les auteurs :**

Auteurs (référence)	DELAI MOYEN EN MOIS
TRIBOULET (33)	3
CALAMENT (113)	2,9
TABECH (99)	2,5
BYTZER (101)	2,5
KATLIC (107)	3,7
JOUGNON (105)	2,8
NOTRE SERIE	5

On peut distinguer d'une part les examens à visée diagnostique (endoscopie digestive haute avec biopsies) dont le but est d'obtenir un diagnostic histologique et d'autre part les examens pré-thérapeutiques pour évaluer l'extension de la maladie et l'opérabilité du patient permettant de classer celui-ci en fonction du pronostic attendu et choisir la meilleure modalité thérapeutique.

#### **D. Diagnostic positif**

Il comporte une endoscopie œsogastrique avec biopsies multiples (à répéter si négatives initialement) et mesure des distances par rapport aux arcades dentaires.

Le recours à l'endoscopie de haute définition avec chromo-endoscopie (virtuelle ou réelle) est recommandé pour une détection précoce des cancers de l'œsophage superficiel [93].

- **Endoscopie œso-gastro-duodénale :**

L'endoscopie est la méthode de choix pour étudier directement les lésions muqueuses œsophagiennes. Elle permet une étude facile et rapide de la totalité de l'œsophage ainsi que de la jonction œsogastrique. Les complications sont exceptionnelles. La muqueuse œsophagienne normale apparaît rose pâle, alors que la muqueuse gastrique, plus foncée, siège au-delà de la ligne « Z ». Cette ligne représente la frontière entre la muqueuse œsophagienne et la muqueuse gastrique au niveau de la jonction œsogastrique [100]. Les appareils utilisés sont essentiellement des fibroscopes souples de petit calibre (<9mm) à vision axiale et à lumière froide [42, 100].

L'endoscopie permet d'apprécier [33,43, 102] :

- Aspect macroscopique de la tumeur ;
- La distance du pôle supérieur par rapport aux arcades dentaires (AD), et par rapport à la bouche œsophagienne ;
- Le caractère circulaire ou non de la tumeur ;
- L'étendue de la tumeur quand elle est franchissable ;
- De réaliser des biopsies dirigées de l'œsophage ;
- L'existence ou non d'une œsophagite peptique et surtout d'un éventuel EBO ;
- L'existence ou non d'une complication telle qu'une fistule ou une mycose œsophagienne.

L'examen doit être complet vérifiant : l'œsophage sus-jacent à la tumeur à la recherche d'une seconde localisation ou de zones de dysplasie, l'œsophage sous-jacent pour rechercher un endobrachyoesophage, le cardia pour vérifier qu'il ne s'agit pas d'une lésion cardiaque étendue à l'œsophage et l'estomac lui-même dans le cadre du bilan pré-thérapeutique car il sera utilisé en cas d'intervention chirurgicale [100].

Pour les adénocarcinomes de la jonction, une rétro-vision est indispensable (comme au cours de toute endoscopie).

L'opérateur doit préciser la hauteur tumorale, le pourcentage de circonférence atteinte, l'existence éventuelle d'un endobrachyoesophage et sa limite supérieure et, si la lésion est franchissable avec un endoscope dont le diamètre est à préciser, la position de la tumeur par rapport à la jonction. Une coloration vitale est recommandée pour mieux apprécier les limites tumorales et pour rechercher une deuxième localisation œsophagienne ou dans le cadre du dépistage chez des patients à risque (cancer ORL, endobrachyoesophage...).

Les limites de l'endoscopie sont les sténoses serrées infranchissables, même par un endoscope pédiatrique, rendant l'analyse de l'œsophage d'aval impossible. L'endoscopie n'explore que la muqueuse et les lésions pariétales ou extrinsèques ne sont pas différenciables. Les remaniements muqueux en regard de ces lésions pariétales sont peu spécifiques, voire trompeurs, comme les dysplasies pseudo-tumorales. Un avantage essentiel de l'endoscopie est bien sûr la possibilité de prélèvements biopsiques. Les améliorations techniques récentes concernent la chromo-endoscopie et la possibilité d'agrandissement optique, rendant l'analyse visuelle des lésions plus facile [100].

- Aspect macroscopique :

Le plus souvent, le diagnostic est fait tardivement par l'endoscopie qui permet de mettre en évidence une tumeur [43] :

- Bourgeonnante ;
- Ulcéro-bourgeonnante ;
- Ulcérée ;
- Infiltrante ;
- Sténosante.

- Les lésions superficielles :

Les lésions superficielles sont encore très rarement de découverte endoscopique précoce [96]. La mise en évidence de ces lésions chez un patient non dysphagique repose sur un examen minutieux des variations de couleur spontanée (zones décolorées, surélevées et zones sur-colorées déprimées) ou de relief très discrets. Les colorations vitales permettent de réaliser une véritable cartographie de la surface de la tumeur et de détecter les zones néoplasiques occultes [94].

- Siège endoscopique :

La localisation endoscopique de la lésion se fait par rapport aux arcades dentaires et il est utile de connaître les hauteurs habituelles d'au moins quatre structures : la bouche œsophagienne (bouche de Killian des endoscopistes), est située à 15cm des AD, le défilé thoracique supérieur à 20 cm, le bord supérieur de la crosse de l'aorte entre 23 et 25 cm et le cardia entre 39 et 41 cm [42].

**Tableau 45 : Fréquence des localisations du cancer de l'œsophage :**

Auteurs	localisation du cancer		
	Tiers supérieur (%)	Tiers moyen (%)	Tiers inférieur (%)
FEKETE [103]	12	66	22
ELIAS [13]	14	78	8
ROLANCHON [97]	6,2	53,2	40,6
TABECH [99]	-	50,6	48
THOMAS [15]	12,28	47,4	22,8
TAIEB [104]	28,8	36,5	22,8
Notre série	23	32	45

Dans notre série, c'est le tiers inférieur qui prédomine avec 45% des cas contrairement aux données de la littérature.

- Les biopsies per-endoscopiques pour étude histologique

Le plus souvent le diagnostic de cancer de l'œsophage sur biopsies pose peu de problème d'interprétation histologique. Toutes les lésions repérées doivent être

biopsiées. Un nombre de 6 à 10 biopsies portant sur les zones de rupture muqueuse est souhaitable permettant ainsi, dans plus de 95% des cas de porter le diagnostic [42,96].

Dans certains cas cependant, le prélèvement ne comporte pas de fragment tumoral bien que l'endoscopie ait révélé une tumeur évidente. Cette situation est rencontrée s'il existe une sténose infranchissable et le prélèvement est effectué au-dessus de la sténose ou à l'aveugle dans celle-ci. Il faut leur associer un brossage cytologique ou des macro-biopsies de l'œsophage [96].

- Apport des colorations vitales (la chromo-endoscopie réelle)

L'exploration de l'œsophage est parfois facilitée par les colorations vitales pour mieux apprécier les limites tumorales et pour rechercher une deuxième localisation œsophagienne ou dans le cadre du dépistage chez des patients à risque (cancer ORL, EBO...) pour permettre un diagnostic précoce [52]. Elles utilisent comme solution le Lugol soit le bleu de toluidine (acide acétique) :

La solution de lugol donne une coloration négative : Il s'agit de colorations se fixant après application locale, électivement sur les cellules saines (lugol), puisque les aires de muqueuse anormale ne prennent pas le colorant. L'iode interagit avec le glycogène contenu dans les cellules épithéliales malpighienne normale et procure une coloration brunâtre. Dans une cellule anormale, le contenu en glycogène diminue ou s'annule, de sorte qu'il n'y ait plus d'interaction avec l'iode ; cette aire reste non colorée.

A l'inverse, le bleu de toluidine donne une coloration positive sur les cellules pathologiques (bleu de toluidine) et permettant donc de guider les biopsies. Il interagit avec le contenu accru en acides nucléiques du noyau cellulaire, caractéristique des cellules en mitose accélérée, Une cellule épithéliale malpighienne normale ne fixe pas le bleu de toluidine. D'après les données de la littérature, la

coloration au bleu de toluidine semble être plus spécifique mais reste moins utilisée, car moins pratique [94,108].

Le maniement du premier colorant, est simple mais ne s'applique pas à la sphère ORL alors que le second nécessite des lavages avec de l'acide acétique dilué à 10 % pour retirer le mucus de la muqueuse mais permet dans le même temps une exploration bucco-pharyngée. On peut ainsi repérer les zones de dysplasie sévère.

Une étude récente montre que l'utilisation du lugol augmente la sensibilité dans le dépistage de tumeurs superficielles de l'œsophage de 34% par rapport à l'examen endoscopique seul. La découverte d'une tumeur œsophagienne dans cette circonstance permet en règle d'espérer un bon pronostic à distance, même si l'association à une autre pathologie liée à l'alcool-tabagisme complique la prise en charge thérapeutique [42, 94,96].

D'autre part, les colorations vitales de la muqueuse réalisées au cours de l'endoscopie permettraient à l'endoscopistes d'identifier des lésions accessoires habituellement observées dans l'œsophage distal par rapport à la tumeur principale. Ces lésions correspondent soit, à 2 ou plusieurs tumeurs macroscopiquement distinctes, soit à des foyers d'épithélioma intra-muqueux alternant avec des plages de muqueuse saine, Cette multicentricité des cancers de l'œsophage existe chez au moins 10% des patients [108].

- La chromo-endoscopie virtuelle :

Le recours à une technologie à haute définition avec colorations électroniques (Hi-scan, FICE, NBI [Firme Olympus]) est à recommander pour une détection précoce des cancers de l'œsophage superficiel [109].



Figure 16 : Carcinome épidermoïde T1 N0, les limites de la lésion sont bien marquées par le Lugol.



### III. Anatomie pathologique

#### A. Définition des régions anatomiques

L'œsophage s'étend de la bouche de Killian au cardia et comporte les segments cervical, thoracique et abdominal :

- œsophage cervical : du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'entrée dans le thorax, vers 19 cm des arcades dentaires.
- œsophage thoracique :
  - tiers supérieur : de l'orifice supérieur du thorax à la bifurcation trachéale, à 25 cm des arcades dentaires environ ;
  - tiers moyen : sous la bifurcation trachéale, de 25 à 32 cm des arcades dentaires environ ;
  - tiers inférieur, incluant l'œsophage abdominal : de 32 à 40 cm des arcades dentaires environ.

Dans notre série, l'atteinte du tiers inférieur (45 %) a représenté la principale localisation du cancer de l'œsophage suivie par l'atteinte du tiers moyen (32 %) et le tiers supérieur avec 23 % des cas.

**Tableau 46 : Fréquence des localisations du cancer épidermoïde selon les auteurs :**

Auteurs (référence)	Tiers supérieur (%)	Tiers moyen (%)	Tiers inférieur (%)
LOZAC (116)	4,6	59,6	35,8
FEKETE (103)	12	66	22
CALAMENT (113)	21,1	56,6	22,4
ELIAS (13)	14	78	8
KATLIC 107)	24,7	52,8	22,5
Notre série	33.33	40.9	25.75

**Tableau 47 : Fréquence des localisations de l'adénocarcinome selon les auteurs [107].**

Auteurs (référence)	Tiers supérieur (%)	Tiers moyen (%)	Tiers inférieur (%)
LOZACH	23,3	33,3	43,3
GERISH	4	49	47
ORRINGER	0	4,8	95,2
CARREY	0	0	100
Notre série	2.9	14.70	82.35

## **B. Macroscopie**

### **1. Cancer invasif**

Habituellement, la tumeur est découverte à un stade avancé, décrite selon les éléments macroscopiques de l'ancienne classification de Bormann comme la tumeur polypléide, bourgeonnante et ulcérée et en « lobe d'oreille », plus ou moins obstructive, il s'agit de la lésion la plus fréquente (60 à 70% des cas). Dans notre série, les formes bourgeonnante et/ ou ulcéro-bourgeonnante regroupent 56 % des cancers de l'œsophage.

La tumeur ulcérée, souvent à l'origine des douleurs, se présente comme un cratère profond avec les berges inflammatoires, surélevées et dures par infiltration néoplasique avancée. La sténose tumorale souvent très étroite témoigne d'une infiltration néoplasique quasi-circonférentielle, le plus souvent située au niveau du tiers moyen ou supérieur l'œsophage. Enfin la tumeur peut combiner les différents caractères ulcérée, bourgeonnant et infiltrant [94,96].

### **2. Cancer superficiel**

Le cancer de l'œsophage d'aspect superficiel à l'endoscopie est présumé ne pas dépasser la sous muqueuse. Il s'agit d'une tumeur T1 dans la classification TNM [24]. Son incidence est de 7 à 15 % selon les séries [42].

Le cancer épidermoïde superficiel peut prendre un aspect macroscopique varié :

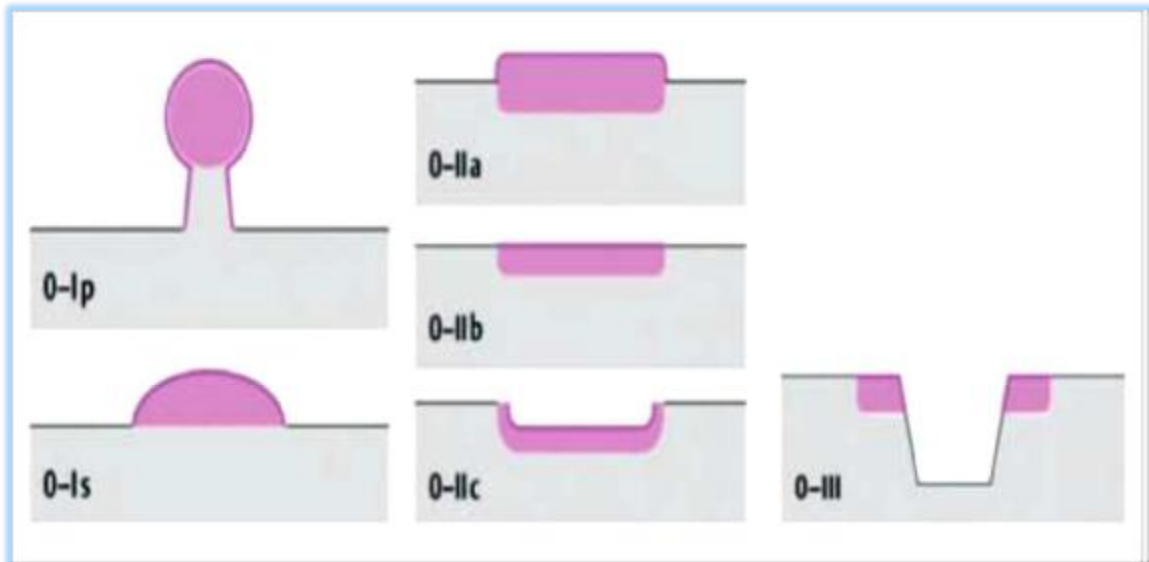
5 types macroscopiques peuvent s'observer :

- La muqueuse peut être d'apparence normale. La lésion n'est reconnue qu'après imprégnation de la pièce par le lugol qui révèle une zone iodo-négative sur laquelle doivent être dirigés les prélèvements.
- La muqueuse rose pâle normale peut être remplacée par une muqueuse de couleur rouge, légèrement épaissie ou au contraire déprimée.
- L'épaississement muqueux d'aspect verruqueux blanchâtre est fréquent.
- Les formes polypodées correspondent à des carcinomes épidermoïdes habituels ou à des carcinomes à cellules fusiformes.
- Les formes ulcéro-infiltrantes ne peuvent être distinguées macroscopiquement de cancers invasifs [42.94].

Les adénocarcinomes superficiels sur Endobrachy-œsophage sont également polymorphes. Les types macroscopiques qui peuvent être observés sont : la forme plane, la forme érosive et la forme ulcérée. Les formes planes et érosives semblent être les plus fréquentes [111]. Il faut noter que ces formes sont identiques à celles du cancer superficiel de l'estomac.

➤ **Analyse du relief de la lésion (Classification endoscopique de Paris selon Musquer et Coron)**

Les lésions superficielles du tractus digestif sont classées en trois catégories (figure 17) ;



**Figure 17 : Classification endoscopique de Paris selon Musquer et Coron**

**Type 0-I :** lésion polyploïde (Ip : pédiculé, Is : sessile) ;

**Type 0-II :** lésion plane (IIa : surélevée, IIb : plane et IIc : déprimée) ;

**Type 0-III :** lésion ulcérée.

### **C. La classification histologique**

La classification histologique des tumeurs malignes de l'œsophage proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est utilisée par la plupart des anatomopathologistes ; elle distingue les types suivants [42,114] :

#### **1. Carcinomes épidermoïdes [52, 42,114].**

Ils sont de loin les plus fréquents. Ce sont des tumeurs rappelant morphologiquement les épithéliums malpighiens normaux avec des lobules malpighiens séparés par un stroma souvent abondant. Ils peuvent être bien, moyennement ou peu différenciés [33,41].

Deux formes morphologiques particulières doivent être individualisées :

- Le carcinome verruqueux, décrit sur les muqueuses buccales, peut se localiser dans l'œsophage. Il est constitué d'une prolifération très différenciée, très régulière, qui s'étale en surface, donnant un aspect

macroscopique verruqueux. L'infiltration pariétale est souvent limitée, le caractère invasif étant alors difficile à mettre en évidence.

- Le carcinome à cellules fusiformes, ou carcino-sarcome, ou pseudosarcome perd toute différenciation. Il est fait de cellules fusiformes régulières ou monstrueuses, disposées en faisceaux rappelant les cellules d'un sarcome. Il peut exister en association des zones de carcinome épidermoïde bien différencié. Cette forme de tumeur se présente généralement comme une lésion polyploïde, qui constitue quand elle est volumineuse une masse oblongue, moulée dans la lumière de l'œsophage à la paroi duquel elle est reliée par un pédicule étroit. Ces tumeurs sont généralement peu infiltrantes. L'origine malpighienne des cellules tumorales est confirmée par la microscopie électronique et l'immuno-histochimie.

## **2. Dysplasie et carcinome in situ ou intra-épithélial [42,114].**

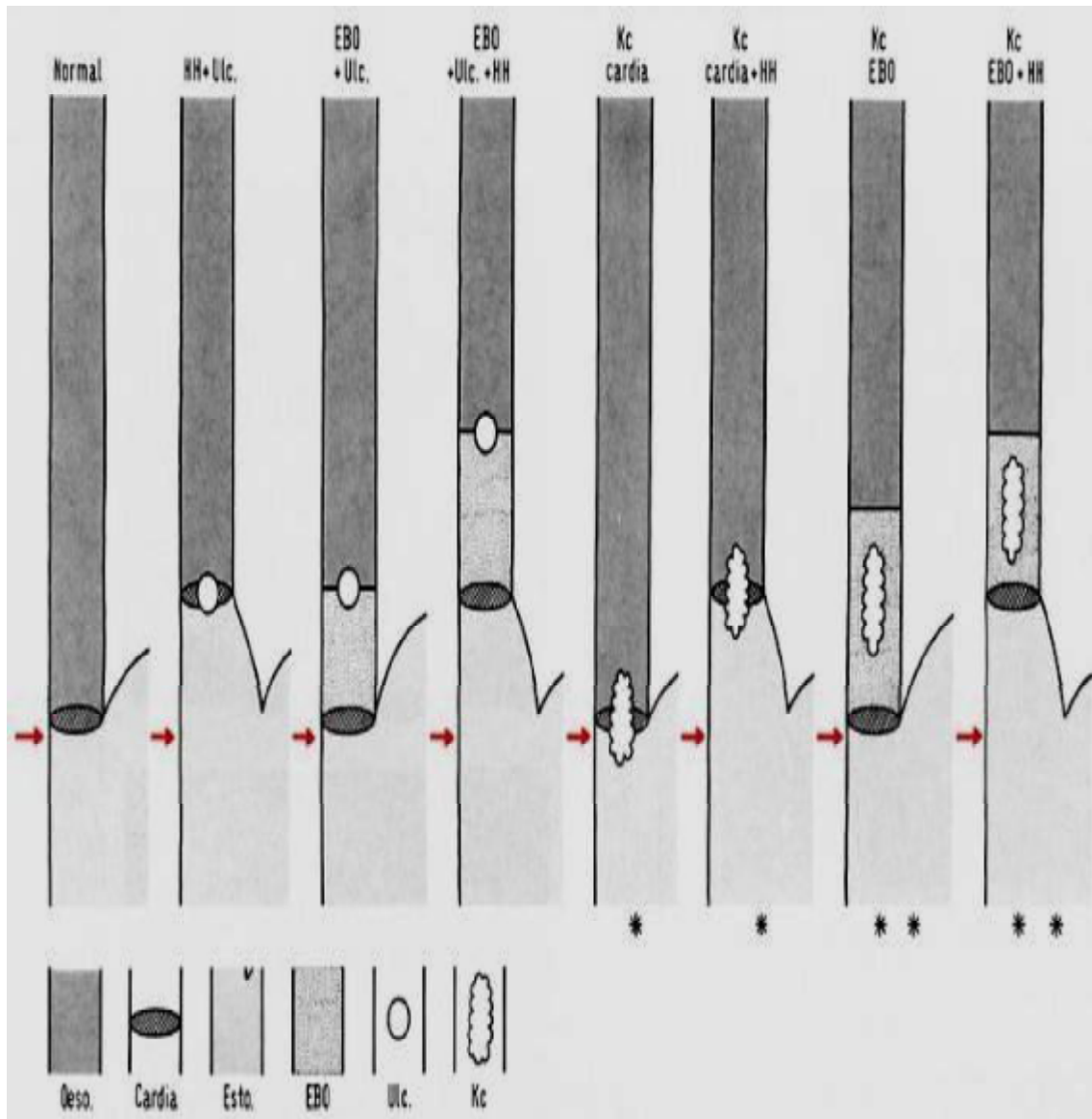
Ces lésions peuvent être trouvées dans l'œsophage comme sur les autres muqueuses malpighienne. Les noyaux sont augmentés de taille et hyperchromatiques, avec des mitoses en nombre accru. Dans la dysplasie de bas grade (légère ou modérée), ces anomalies sont limitées aux couches basales de l'épithélium, la maturation est conservée vers la surface. Dans la dysplasie de haut grade ou dysplasie sévère, les anomalies sont présentes sur toute la hauteur de l'épithélium. La dysplasie de haut grade ne peut être distinguée du carcinome in situ ou intra-épithélial. Elle peut être présente de façon isolée, mais elle est en fait souvent associée à un carcinome invasif qui doit être recherché par des biopsies multiples et répétées.

## **3. Adénocarcinomes de l'œsophage :**

Ils se développent presque toujours sur une muqueuse œsophagienne présentant une métaplasie cylindrique secondaire à un reflux gastro-œsophagien chronique, réalisant un endobrachyoesophage ou œsophage de Barrett (figure 18). Ils

surviennent dans pratiquement tous les cas par l'intermédiaire d'une séquence métaplasie – dysplasie de grade croissant (bas grade puis haut grade) – cancer [42].

Histologiquement, ce sont généralement des adénocarcinomes bien différenciés, constitués de structures tubulaires régulières simples ou polyadénoïdes. Des formes moins différenciées peuvent s'observer, réalisant parfois des adénocarcinomes mucineux (colloïdes muqueux). Dans les formes peu différenciées, l'étude histochimique peut montrer la présence d'une mucosécrétion non visible sur les colorations standards [42,52].



**Figure 18** : Topographie des lésions de la région cardiale [313].

\* Le cancer peut avoir un développement gastrique prédominant, oesophagien prédominant, être à cheval sur les deux muqueuses et donner des résurgences œsophagiennes.

\*\* Le cancer peut siéger plus ou moins haut dans l'EBO.

HH : hernie hiatale ; Ulc. : Ulcération ; EBO : endobrachyoesophage ; Kc : cancer.

**Tableau 48 : Fréquence des types histologiques**

Auteurs (référence)	Carcinome épidermoïde (%)	Adénocarcinome (%)	Autres (%)
PETREQUIN (115)	90	9	1
CALAMENT (113)	93,2	5,8	1
TAIEB (104)	82,7	17,3	0
THOMAS (15)	79,16	20,8	0
ROLACHON (97)	88,8	11,1	0
Notre série	66	34	0

#### **D. Modes d'extension des cancers de l'œsophage**

L'extension tumorale est essentiellement sous muqueuse, transpariétale. L'extension en périphérie, facilitée par l'absence de séreuse et l'envahissement de structures telles que l'arbre trachéo-bronchique, la plèvre, le péricarde, les nerfs récurrents, peut être précoce. Elle se produit également en hauteur et de façon circonférentielle avec apparition de foyers néoplasiques multiples sous muqueux à distance de la tumeur primitive [95,102]. Les études sur pièces chirurgicales montrent une extension moyenne de plus d'un cm et jusqu'à 3 cm dans 94 % des cas [117].

L'extension lymphatique est fréquente et précoce dans les cancers de l'œsophage car le tissu lymphatique péri-oesophagien possède de nombreuses connexions étendues sur toute la hauteur de l'œsophage, des ganglions du cou à ceux de l'abdomen.

Elle permet d'opposer les cancers au tiers inférieur où la propagation se fait principalement vers les ganglions cœliaques, aux cancers des tiers moyen et supérieur où cette propagation s'effectue de façon bipolaire.

Des études principalement japonaises ont mesuré le risque d'atteinte ganglionnaire en fonction de la localisation primitive (Tableau 49) pour permettre de limiter le champ d'irradiation selon ces auteurs [118].



Les aires ganglionnaires lymphatiques de drainage sont celles du médiastin postérieur et du médiastin moyen, prolongées par les aires sus-claviculaires puis cervicales vers le haut et gastriques supérieures puis cœliaques vers le bas. Il existe par ailleurs un très riche réseau lymphatique sous-muqueux qui se draine essentiellement longitudinalement : la circulation se fait principalement vers le haut puis les aires sus-claviculaires pour la moitié supérieure de l'œsophage et vers le bas puis les ganglions cœliaques pour la moitié inférieure [119].

**Tableau 49 : Risque d'atteinte des aires ganglionnaires en fonction de la localisation tumorale (%) [119].**

	Sus-claviculaire Droit	Sus-claviculaire Gauche	Para - trachéale	Sous la carène	Médiastin inf.	Para-cardiale/ gastriques sup.	Cœliaque
Œsophage supérieur	26,7	13,3	46,7	18,4	16,3	28,6	2
Œsophage moyen	21,1	17,5	42,1	25,7	16,1	34,1	6,9
Œsophage inférieur	16,7	0	33,3	18,7	24,6	66,4	17,2

Le réseau lymphatique sous-muqueux explique la possibilité d'extension à distance de la tumeur primitive, soit directement, soit sous la forme de véritables métastases lymphatiques. Les organes le plus souvent touchés sont : le foie, les poumons et l'os. Les métastases osseuses présentent volontiers une topographie régionale (cotes, sternum, clavicules) [102].

## **E. Classifications des cancers de l'œsophage**

### **1. Définir le stade tumoral**

La définition du stade tumoral se fait en appréciant l'extension locorégionale et métastatique à distance afin de définir la conduite thérapeutique en :

- sélectionnant les malades pouvant bénéficier d'une exérèse à visée curative et en définissant la technique chirurgicale la plus appropriée (voies d'abord, étendue de la résection, de la lymphadénectomie, choix du site de l'anastomose et du type de transplant) ;
- sélectionnant les malades candidats à un traitement néo-adjuvant en cas d'indication d'exérèse ;
- refusant pour la chirurgie à visée curative les malades présentant des métastases à distance (viscérales ou ganglionnaires) ;
- sélectionnant les malades candidats à un traitement local endoscopique à visée palliative ou à visée curative (tumeurs superficielles T1 muqueuses) ;
- définissant les territoires d'une éventuelle irradiation (thoracique et/ou cervicale).

La classification pré-thérapeutique utilise les résultats du bilan d'extension, qui visualise avec le plus d'acuité l'extension en profondeur de la lésion tumorale [121].

### **2. Classification clinique TNM et en stades des tumeurs de l'œsophage [122].**

#### **a. pT – Tumeur primitive**

pTx : Tumeur non évaluable

pT0 : Pas de signe de tumeur primitive

pTis : Carcinome in situ

pT1 : Tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse :

- pT1a : tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse
- pT1b : tumeur envahissant la sous-muqueuse.

pT2 : Tumeur envahissant la musculature

pT3 : Tumeur envahissant l'adventice

pT4 : Tumeur envahissant les structures adjacentes

- pT4a : Tumeur résecable envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme
- pT4b : Tumeur non résecable envahissant les autres structures de voisinage telles que l'aorte, les corps vertébraux, la trachée...

**b. pN – Adénopathies régionales**

pNx : Ganglions non évalués

pN0 : Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

pN1 : 1 ou 2 adénopathies envahies

pN2 : 3 à 6 adénopathies envahies

pN 3 : 7 adénopathies envahies ou plus

Les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures y compris cœliaques sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques [109].

**c. pM – Métastases à distance**

pM0 : Pas de métastase à distance

pM1 : Présence de métastase(s) à distance

## **IV. Bilan Paraclinique des cancers de l'œsophage**

Le pronostic des malades atteints d'un cancer de l'œsophage est étroitement lié au stade de la maladie. Les indications thérapeutiques dépendent du stade TNM et de l'état général du malade. Le bilan pré-thérapeutique doit être le plus précis possible afin d'optimiser la stratégie thérapeutique quelle que soit l'étendue des lésions.

### **A. Bilan d'extension**

#### **1. Examen clinique complet :**

La recherche clinique des adénopathies (cervicales, sus claviculaires, ou axillaires), d'une hépatomégalie tumorale ou d'une lésion tumorale de la filière oro-pharyngée associée sont des gestes cliniques simples qui seront complétés par un examen général visant à apprécier d'éventuelles comorbidités.

#### **2. Les examens para-cliniques :**

##### **a. Radiographie thoracique :**

Les clichés du thorax doivent être systématiques dans le bilan d'extension du cancer de l'œsophage. En plus, la radiographie permet d'apporter des informations sur le passé pulmonaire des patients. Ces clichés sont au nombre de trois : un de face et deux de profil.

Pour le bilan d'extension, les radiographies du thorax permettent une première approche simple et facile : détection de métastases pulmonaires, d'adénopathies médiastinales, d'opacités parenchymateuses en rapport avec des troubles de la déglutition ou une fistule œso-bronchique [33,135].

Exceptionnellement, le cancer œsophagien peut être suspecté à partir d'un épaississement de la ligne trachéo-œsophagienne sur l'incidence de profil, et un déplacement de la ligne médiastinale azygo-œsophagienne sur l'incidence de face.

Dans 47 % des cas, la radiographie thoracique est anormale chez les patients porteurs d'un cancer oesophagien [33,134].

Dans notre série, elle a été réalisée chez 16 patients et elle a objectivé une adénopathie médiastinale chez un patient et refoulement de la trachée en rapport avec une tumeur de l'œsophage cervicale.

**b. L'échographie :**

➤ **Echographie abdominale :**

L'échographie abdominale est un examen simple non irradiant qui permet de fournir des renseignements importants. Elle recherche les localisations secondaires hépatiques, plus rarement surrénaliennes et les métastases ganglionnaires sous diaphragmatiques [42]. L'échographie abdominale permet également de rechercher des anomalies hépatobiliaires et pancréatiques en rapport avec une intoxication éthylique, fréquente sur ce terrain [42].

L'échographie est un examen tout à fait fiable pour le diagnostic de métastases hépatiques avec une précision voisine de 90 %. Cette précision diagnostique est inférieure à celle de la TDM pour la détection des adénopathies coéliquales [96].

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée chez 20 patients, elle a objectivé des métastases hépatiques chez quatre patients. Une des hypothèses de ce taux faible de réalisation de l'échographie, on peut évoquer le passage directement à une TDM thoraco-abdomino-pelvienne ou l'indisponibilité de compte-rendu dans les dossiers des patients.

➤ **L'échographie cervicale :**

L'échographie cervicale, a pour objectif de compléter la recherche d'adénopathies cervicales ou sus-claviculaires non détectées par la clinique ou le scanner [137].

### **c. Transit œso-gastro-duodéal :**

Le T.O.G.D conserve un faible intérêt diagnostique et ne doit être effectué qu'en complément de l'endoscopie dans le cas où celle-ci est impossible (insuffisance respiratoire sévères, séquelles de chirurgie ou de radiothérapie maxillo-faciale) ou refusée par le patient ou si la tumeur est infranchissable [33, 94].

Il pourrait avoir un intérêt est certain dans l'évaluation pré-thérapeutique de la tumeur. Il permet de :

- Repérer la lésion par rapport aux différents repères anatomiques (défilé cervico-thoracique, crosse de l'aorte, diaphragme) orientant ainsi l'étendue de la résection qui sera réalisée à visée carcinologique [43,137],
- Rechercher une fistule œso-médiastinale ou œso-bronchique, évoquant une tumeur localement avancée [94] ;
- Préciser l'aspect de l'œsophage en amont et en aval au processus tumoral, l'état de l'estomac, ou l'existence d'autres anomalies associées : hernie hiatale, ulcérations, tumeurs [95].

La sémiologie radiologique classique du cancer de l'œsophage est une sténose longue, irrégulière, excentrée, angulée et tortueuse ou une lacune marginale irrégulière et rigide. Plus rarement, il peut s'agir d'une sténose régulière, d'une forme ulcérée ou de volumineuses tumeurs bourgeonnantes.

L'exploration de tout l'estomac est systématique pour rechercher une infiltration de la petite courbure ou de la grosse tubérosité dans les cancers du bas œsophage.

Les facteurs pronostiques défavorables sont l'existence d'une fistule œso-trachéale, une extension tumorale supérieure à 8 cm et une angulation de la lumière [157].

Le transit œso-gastro-duodéal a été réalisé chez 33 patients. Il a objectivé :

- Une lésion tumorale œsophagienne sténosante chez 26 patients.
- Une Lésion tumorale ulcéro-bourgeonnante chez 2 patients.
- Une Lésion ulcéro-végétante chez 2 patients.
- Une lésion tumorale œso-cardiale chez un patient.
- Une lésion tumorale œso-cardio-tubérositaire chez deux patients.

En plus des aspects tumoraux suscités, on note la présence :

- Une fistule œso-trachéale chez un patient
- Une hernie hiatale chez un patient.

**d. Endoscopie bronchique :**

L'examen endoscopique de l'arbre bronchique est impératif dans le bilan pré-thérapeutique d'un cancer de l'œsophage quelle que soit sa localisation [137]. Outre son intérêt pour la recherche d'une deuxième localisation néoplasique (cancer épidémiologiquement lié), l'endoscopie bronchique permet la recherche d'une éventuelle extension trachéale de la tumeur œsophagienne [96].

Endoscopiquement, Il peut s'agir d'une invasion muqueuse évidente (à biopsier), de modifications suspectes ( enraidissement, perte de la mobilité pariétale a la respiration) qui correspondent dans plus de 50% des cas a un envahissement respectant la muqueuse, ou d'une simple compression avec respect de la mobilité a la toux ( envahissement pariétal dans moins de 10% des cas) [42,96].

Dans les atteintes les plus sévères (sténose trachéale supérieure à 80% ou avec asphyxie), la bronchoscopie permettra la mise en place d'une prothèse trachéale, qui sera le préalable à la pose d'une prothèse œsophagienne. La méconnaissance de cette extension avant la mise en place d'une prothèse expansible œsophagienne expose au risque d'asphyxie aigue [42].

Dans notre série, elle a objectivé une obstruction d'une bronche souche gauche, la biopsie est revenue en faveur d'une inflammation non spécifique.

**e. Examen oto-rhino-laryngologique (ORL) :**

L'examen ORL et la pan-endoscopie des voies aéro-digestives supérieures sont obligatoires au cours du bilan d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage. L'examen débute par un examen de laryngoscopie indirecte afin d'apprécier la mobilité des cordes vocales avant anesthésie ; une paralysie récurrentielle par envahissement d'un nerf laryngé inférieur, le plus fréquent à gauche, signe une atteinte extra-œsophagienne. L'examen est poursuivi sous anesthésie générale, au tube rigide et associe : une exploration ORL complète, une trachéobronchoscopie et un œsophagoscope ; toute zone suspecte doit être biopsiée en s'aidant au besoin de Colorations vitales [137].

Un cancer ORL synchrone ou une deuxième localisation œsophagienne sur la bouche œsophagienne sont ainsi diagnostiqués dans 5 à 10 % des cas. La découverte d'un cancer ORL associé n'est pas une contre-indication à une exérèse chirurgicale dans la mesure où le traitement des 2 lésions peut être envisagé de façon curative [42,137].

**f. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :**

La TDM a une place fondamentale dans le bilan d'extension du cancer de l'œsophage [42]. Une classification pré-thérapeutique (TNM) découle des résultats de cet examen qui est réalisé après ingestion du produit hydrosoluble [137]. Il permet une étude du médiastin, du parenchyme pulmonaire et de l'abdomen supérieur [95].

➤ **La tumeur œsophagienne :**

L'extension en profondeur de la tumeur est appréciée sur des coupes scannographiques ; le plus souvent, la tumeur est bien visible en dehors des cancers superficiels, elle se présente comme une opacité de densité solide développée



circonférentiellement autour de l'axe œsophagien. Ses dimensions axiales transverses sont mesurables et les rapports exacts sont précis. Le problème est de déterminer les contours de la tumeur par rapport aux structures de voisinage [95,33].

Dans notre série, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne est revenue en faveur d'un processus tumoral bourgeonnant œsophagien dans 72% des cas suivi par l'épaississement œsophagien infiltrant dans 17 % des cas.

➤ Appréciation de l'envahissement trachéo-bronchique :

La TDM pratiquée en décubitus dorsal permet de mieux mettre en évidence les déformations de la paroi trachéo-bronchique en raison des rapports étroits de la tumeur avec la face postérieure de l'axe trachéo-bronchique [95].

Le scanner permet de dépister cet envahissement dans 90% des cas : il existe alors, un refoulement, un déplacement, une réduction du calibre, un mâchonement de la paroi bronchique [95].

La présence d'irrégularités pariétales, d'asymétrie, d'amputation des bords, de déformation, de saillie endoluminale dans l'axe trachéo-bronchique avec contact étendu en regard du processus tumoral font fortement suspecter un envahissement pariétal, même si la bronchoscopie est négative [95].

➤ L'envahissement de l'aorte :

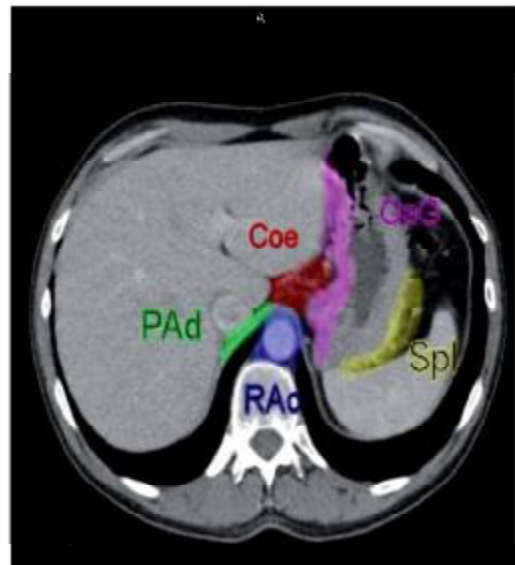
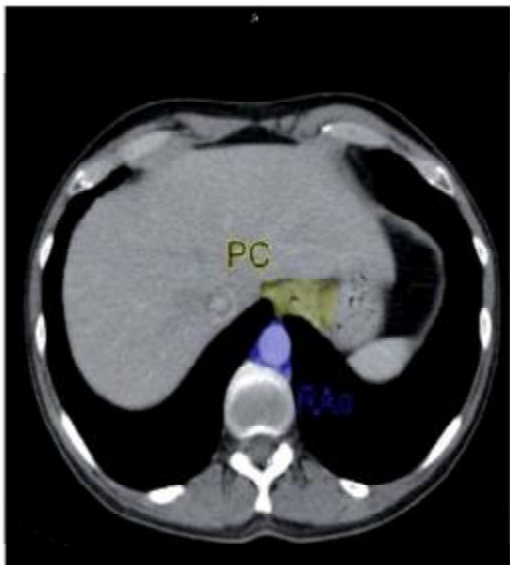
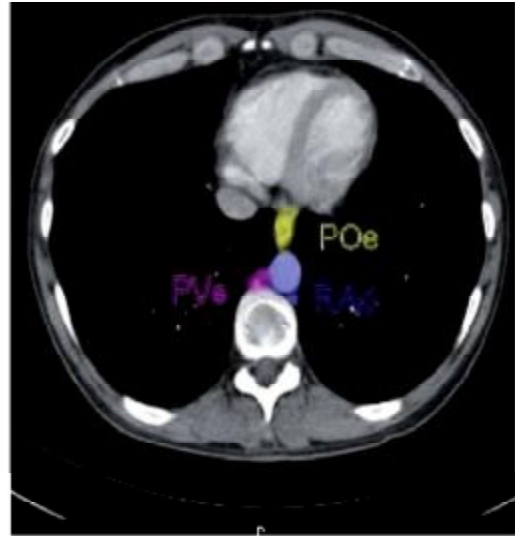
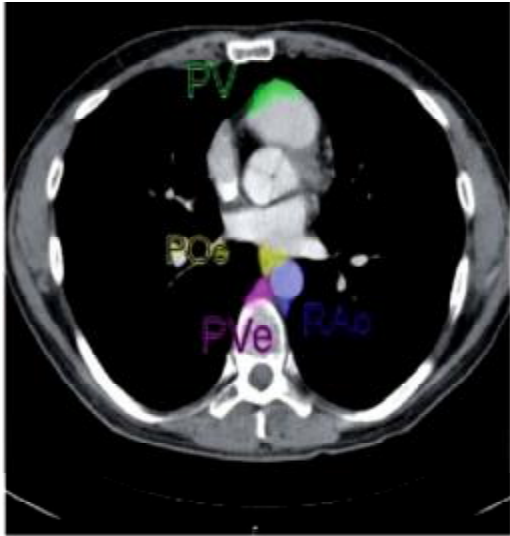
L'extension tumorale à l'aorte est une contre-indication à une chirurgie curative ; les critères d'invasion de l'aorte ont été précisés par certains auteurs comme suit : un angle de recouvrement aortique supérieur à 90° signe un envahissement certain, en dessous de 45° la tumeur est jugée respectable et entre 45 et 90° la résection est incertaine et l'envahissement ne peut être précisé par la TDM [33, 95,137].

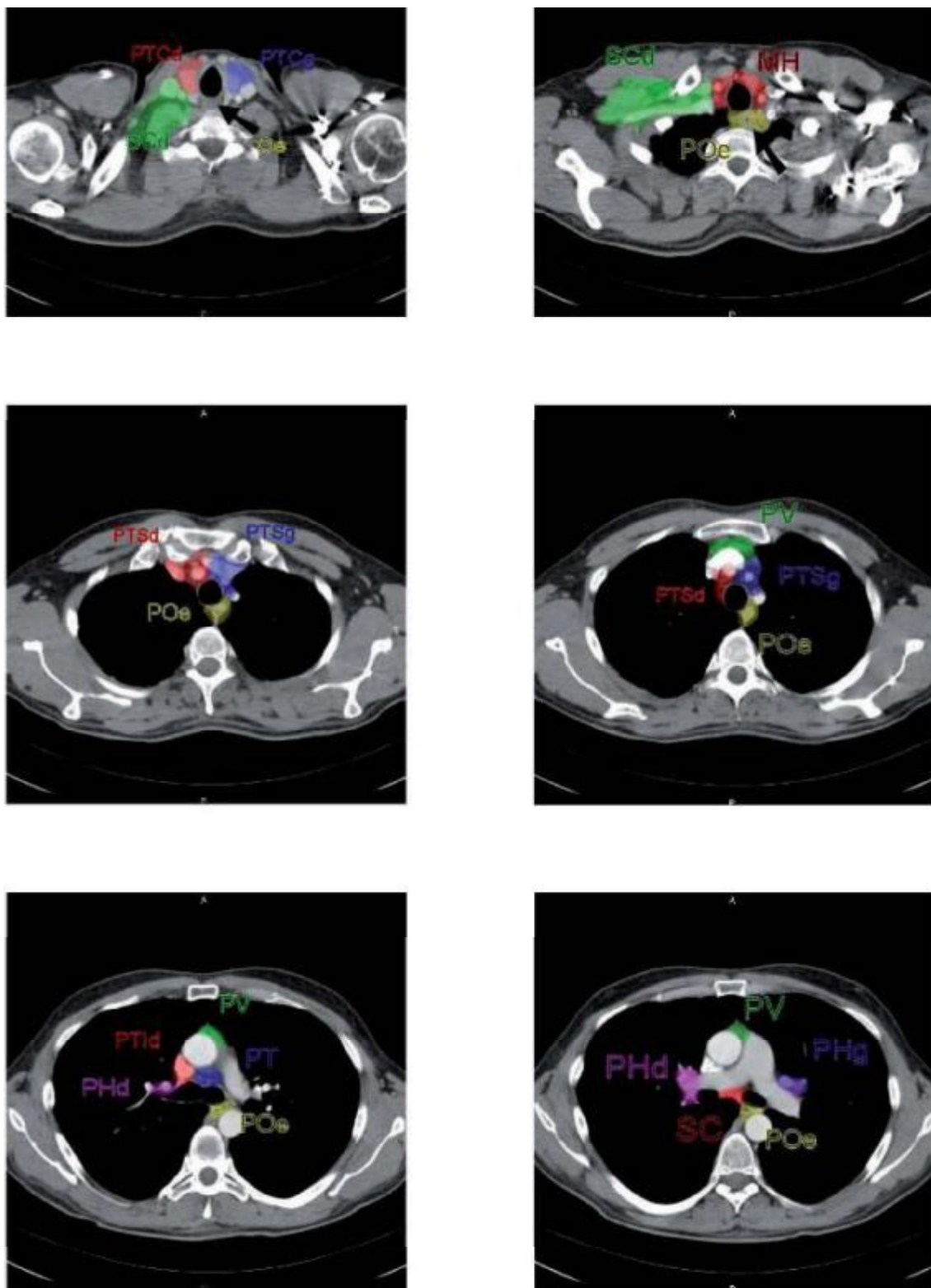
La disparition du triangle graisseux para vertébral située entre l'aorte, l'œsophage et les corps vertébraux [137]. Cependant, l'absence de ce plan graisseux

ne permet pas de conclure à l'inextirpabilité, car il est souvent absent chez le sujet dénutri. Toutefois, sa présence est une garantie valable pour assurer une dissection facile de la tumeur [95].

➤ Envahissement ganglionnaire :

Il consiste en la mise en évidence de ganglions dont le calibre atteint ou dépasse 10 mm, dans la région péri-œsophagienne, sous carénaire, latéro-trachéale en regard de la loge de Baretz [2,6]. La densité de ces ganglions n'est pas modifiée par l'injection intraveineuse de produit de contraste. La présence de calcifications ganglionnaires n'est pas en faveur d'un envahissement tumoral [6]. Toutefois, les performances du scanner pour le dépistage de l'envahissement ganglionnaire régional sont mauvaises, avec une sensibilité de 65% tandis que la spécificité est habituellement élevée comprise entre 85 et 90% [2,6].





**Figure 19 : Délimitation tomodensitométrique des zones ganglionnaires thoraciques et abdominales supérieures concernées par les cancers de l'œsophage.**

Abréviations adaptées de la classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) : Oe : œsophage.

Ganglions péri-œsophagiens :

- PTCd : para-trachéal cervical droit ;
- PTCg : para-trachéal cervical gauche ;
- SCd : sus-claviculaire droit ;
- PTSd : para-trachéal supérieur droit ;
- PTSg : para-trachéal supérieur gauche ;
- PTId : para-trachéal inférieur droit ;
- MH : médiastinal haut ;
- PV : pré-vasculaire (pré-aortique) ;
- SC : sous-carénaire ;
- PHd : péri-hilaire droit ;
- PHg : péri-hilaire gauche ;
- PVe : prévertébral ;
- Pad : para-aortique droit ;
- PC : péri-cardial ;
- Rao : rétro-aortique ;
- Spl : splénique ;
- Coe : cœliaque ;
- GaG : gastrique gauche.

➤ L'extension métastatique à distance :

La TDM thoracique complète la recherche des métastases pulmonaires débutée par une radiographie thoracique. Elle a une sensibilité de 95% dans le dépistage des lésions parenchymateuses pulmonaires. Cependant, l'intérêt de compléter la

radiographie pulmonaire par un nouveau scanner thoracique, dans la réévaluation après traitement néo-adjuvant et avant la chirurgie, n'a pas été démontré [8,10].

Pour le diagnostic des métastases hépatiques, la TDM a une sensibilité de 70% et une spécificité de près de 100%, Souvent couplée à l'échographie abdominale, elle peut être complétée par une imagerie par résonance magnétique en cas de diagnostic difficile [6].

L'atteinte de la plèvre, du diaphragme ou du péricarde classe la tumeur en T4 mais l'exérèse demeure techniquement possible [6].

**Tableau 50 : Signes possibles et probables d'envahissement médiastinal en tomодensitométrie [313] :**

	<b>Envahissement possible</b>	<b>Envahissement très probable</b>
<b>Arbre trachéo-bronchique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bombement postérieur</li> <li>- déplacement de l'axe trachéo-bronchique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- masse endoluminale</li> <li>- épaissement de la paroi trachéo-bronchique</li> </ul>
<b>Aorte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- contact tumeur-aorte &gt; 90°</li> <li>- disparition de la graisse péri-aortique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- contact tumeur-aorte &gt; 90° avec déformation de la lumière aortique du triangle, et de la graisse</li> <li>- comblement du triangle entre l'œsophage, l'aorte et le rachis</li> </ul>
<b>Péricarde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- disparition à ce niveau du liséré graisseux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- épanchement péricardique</li> </ul>
<b>Veines pulmonaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- contact tumeur-veines pulmonaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- amputation de la lumière du vaisseau</li> <li>- absence d'opacification</li> </ul>
<b>Diaphragme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- contact tumeur-pilier &gt; 1 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- englobement des piliers dans la tumeur</li> </ul>
<b>Plèvre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- contact tumeur-plèvre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- épaissement pleural au contact de la tumeur</li> <li>- épanchement pleural</li> </ul>

Dans notre série, l'envahissement métastatique à distance a été présent, avec un envahissement pulmonaire le plus fréquent dans 23 patients et un envahissement hépatique chez 17 patients.

L'extension métastatique au niveau de la surrenale a été retrouvée chez 2 patients et un seul cas d'extension métastatique au niveau du larynx.

**g. Échœndoscopie :**

➤ Matériel et technique d'examen :

L'échœndoscopie associe une sonde d'échographie miniaturisée à l'extrémité distale d'un endoscope souple, permettant d'amener cette sonde jusque dans le deuxième duodénum. Certains appareils permettent également des prélèvements biopsiques sous contrôle ultrasonore. Les tumeurs localisées dans la paroi digestive ne sont visibles que lorsqu'elles dépassent 2 mm d'épaisseur.

L'examen s'effectue pour l'étude de l'œsophage chez un patient en décubitus latéral gauche. Une anesthésie générale ou une sédation est hautement souhaitable car il s'agit d'un examen désagréable qui pour être performant nécessite un patient calme.

Elle complète utilement l'endoscopie car elle apprécie l'extension des lésions au-delà de la muqueuse, analyse les différents composants de la paroi œsophagienne et évalue les adénopathies médiastinales péri-œsophagiennes.

➤ Etude de la paroi œsophagienne :

Le développement récent de mini sondes à haute fréquence (jusqu'à 20MHZ) permet d'affirmer l'exploration de l'extension pariétale (la paroi œsophagienne est alors séparée en 9 couches). Ceci paraît particulièrement intéressant dans la prise en charge des cancers superficiels T1 et intervient dans la décision de traitement local [138]. En effet, l'écho-endoscopie est la seule technique d'imagerie permettant de visualiser les différentes couches de la paroi digestive et donc, de différencier les

tumeurs T1 (développement muqueux ou sous-muqueux) des tumeurs T2 (envahissement de la musculature), des tumeurs T3 (franchissement de la paroi digestive) et des tumeurs T4 (envahissement d'un organe de voisinage). Par ailleurs, elle visualise parfaitement les adénopathies péri-tumorales et à distance de plus de 3 cm. De nombreuses publications font état de la supériorité de l'échœndoscopie par rapport à la TDM dans le bilan d'extension locorégionale des cancers de l'œsophage.

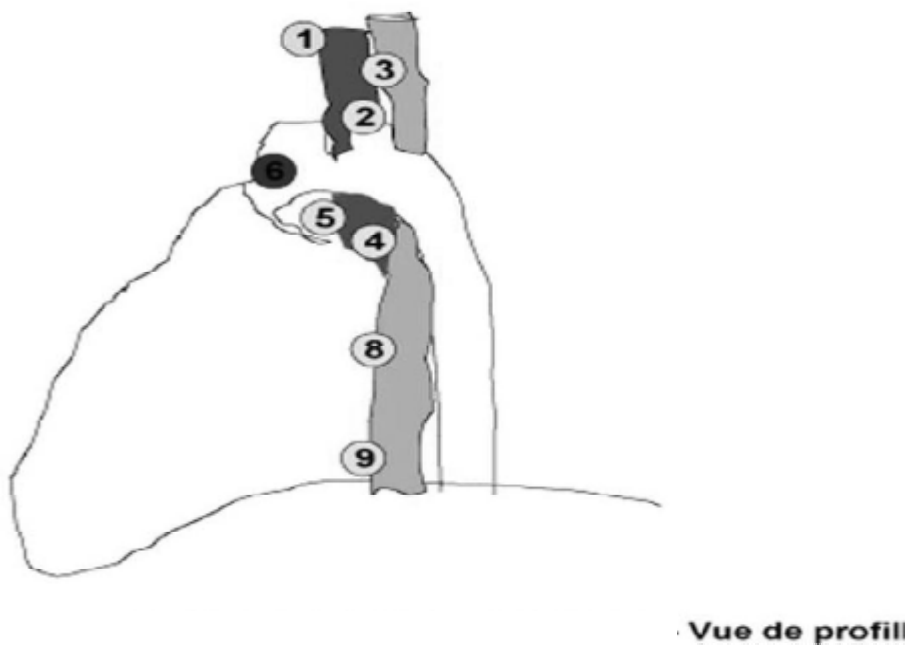
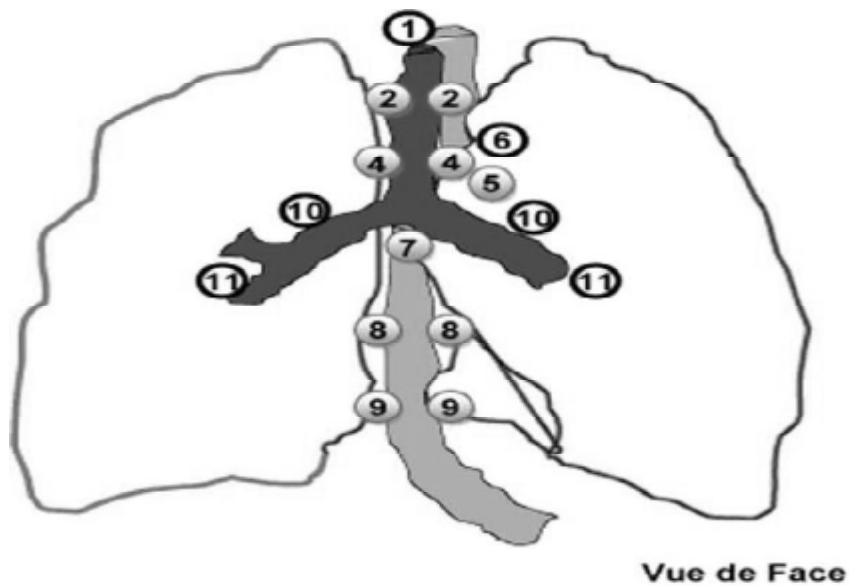
**Tableau 51 : Comparaison de la tomodensitométrie (TDM) et de l'échœndoscopie (EE) dans le bilan d'extension du cancer de l'œsophage [313] :**

Procédé diagnostique	Envahissement médiastinal (%)		Atteinte ganglionnaire (%)	
	TDM	EE	TDM	EE
<u>Ziogler (52 cas) [139]</u>	51	89	51	59
<u>Botet (42 cas) [140]</u>	60	92	74	88
<u>Tio (74 cas) [141]</u>	59	89	51	80
<u>Vilgrain (46 cas) [142]</u>	76	83	48	84

➤ Etude des adénopathies locorégionales

Les critères d'envahissement ganglionnaire sont l'hypo-échogénicité, les limites nettes, la forme arrondie et la taille supérieure à 2 mm de diamètre dans le médiastin postérieur, et supérieure à 5 mm de diamètre autour de l'estomac [64, 95, 138].





**Figure 20 : localisation des adénopathies en EE [314].**

- sus-claviculaire (cervical bas, rétro-claviculaire et rétro-manubrium-sternal) ;
- médiastinal supérieur (para-trachéaux supérieur [2/gauche et 2/droit] et inférieur [4/gauche et 4/droit]) ;
- aortique (fenêtre aorto-pulmonaire : sous- [5/gauche] et para- [6/gauche] aortique) ;
- médiastinal inférieur (sous-carénaire [7], para-oesophagien [8], ligament pulmonaire [9]) ;
- sous-diaphragmatique (gastrique gauche, cœliaque, artère splénique, artère hépatique) ;

#### **h. Tomographie à émission de positions :**

La tomographie à émission de positrons (PET-Scan) est actuellement en cours d'évaluation. Il s'agit d'une méthode d'exploration qui offre de nouvelles perspectives dans le bilan d'extension des tumeurs malignes [137]. Son principe est fondé sur l'altération du métabolisme du glucose par les cellules tumorales et sur la détection d'un traceur radioactif (un analogue du glucose marqué au phosphore) capté mais non métabolisé par les cellules néoplasiques [137].

Son application essentielle réside à l'heure actuelle dans les bilans d'extension avant la radio-chimiothérapie et surtout dans la surveillance post thérapeutique [95,137], beaucoup d'études avaient comparé la PET avec la TDM en montrant que ces 2 examens ont une précision équivalente pour la localisation de la tumeur primitive et pour l'identification de l'envahissement ganglionnaire [95]. Il paraît actuellement que le PET-Scan, dans le bilan d'extension locale des cancers de l'œsophage, offre comme intérêt une forte spécificité diagnostique mais présente des limites liées à la difficulté de différencier la tumeur primitive des ganglions péri-tumoraux. Cet examen pourrait également prendre de l'intérêt dans l'appréciation de la nature des masses résiduelles après traitement et dans la recherche précoce de récurrences. Il ne fait pas actuellement partie du bilan pré-thérapeutique.

#### **i. Imagerie par résonance magnétique :**

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permet également un bilan d'extension médiastinale et à distance avec des résultats comparables à la TDM (137). L'envahissement médiastinal (péricarde, trachée, aorte) est précisé avec une sensibilité supérieure à 90 % et une spécificité supérieure à 85 % et la prédiction de la résecabilité tumorale atteint 87 % en IRM pour 84 % en TDM (144,145).

L'absence d'avantage par rapport à la TDM ainsi que la plus faible disponibilité de cet examen d'imagerie ont fait que l'IRM n'a pas supplanté le scanner dans cette

indication. Cependant, des résultats comparables à l'échœndoscopie quant à l'envahissement locorégional ont pu être obtenu grâce à l'utilisation de sondes endo-cavitaires actuellement en cours d'évaluation [146, 147].

## **B. Bilan d'opérabilité**

Le cancer de l'œsophage dans sa forme épidermoïde, touche essentiellement des malades fragiles éthylo-tabagiques, de plus de 60 ans. Une évaluation rigoureuse de l'état général de ces malades et la recherche de tares associées sont importantes avant toute décision thérapeutique [43,137], car 25% des malades dont la tumeur a été jugée initialement résécable ont une intervention contre-indiquée pour des raisons générales [158].

### **1. Etat général du patient :**

a. **Age** : l'âge avancé n'est plus un obstacle à la chirurgie, même si le risque opératoire augmente au-delà de 70 ans 75 ans paraît être une limite supérieure raisonnable. Toutefois, c'est l'âge physiologique et la présence ou non de tares associées qui conditionnent la décision opératoire [137,159].

### **b. Etat immuno-nutritionnel :**

#### **• Etat nutritionnel :**

Il est souvent altéré chez les malades qui ont un cancer de l'œsophage. Une perte de poids de plus de 15% signe une dénutrition avancée. Un soutien nutritionnel préopératoire n'a cependant pas fait la preuve de son efficacité sur la diminution des complications et de la mortalité postopératoire [43,137].

- Etat immunitaire :

Le retentissement immunologique est jugé sur le nombre absolu de lymphocytes, normalement supérieur à 1000/mm<sup>3</sup> et éventuellement sur la vérification des réactions d'hypersensibilité retardée à différentes allergènes ; Une diminution des réactions immunitaires (taux de lymphocytes <800/mm<sup>3</sup> qui ne sera pas corrigée par un traitement supplétif, traduit le plus souvent une tumeur inextirpable [43, 158,159].

## 2. Etat pleuropulmonaire :

L'évaluation de l'état pleuropulmonaire est essentielle, notamment avant thoracotomie chez les malades tabagiques [137].

Les complications pulmonaires sont en effet, au premier rang des complications postopératoires après une chirurgie œsophagienne. Une gazométrie artérielle et une épreuve fonctionnelle respiratoire peuvent être réalisées en préopératoire, Les résultats pathologiques de ces tests contre-indiquent toute chirurgie d'exérèse : une hypoxémie de repos, une amputation des paramètres respiratoires supérieure de 40-50%, un volume expiratoire maximal seconde (VEMS) inférieur d 11 / mm [137,158].

Une préparation intensive par kinésithérapie respiratoire associée à une antibiothérapie adaptée en cas d'infection est susceptible d'améliorer nettement, en quelques semaines la situation sur ce plan [159].

Si les valeurs trouvées par l'EER et le dosage des gaz du sang étaient insuffisantes pour envisager une thoracotomie, il semble logique d'avoir recours soit à l'oesophagectomie sans thoracotomie, soit à une ventilation assistée prolongée avec éventuellement une trachéotomie temporaire [41],

### **3. Etat cardiovasculaire :**

La fonction cardiaque est évaluée par, au minimum, un électrocardiogramme et une échographie cardiaque afin de sélectionner les sujets opérables et les sujets susceptibles de tolérer un traitement par chimiothérapie à toxicité cardiaque [137].

Environ 45% des futurs opérés ont une atteinte cardiovasculaire plus ou moins sévère. Une artérite diffuse et une l'hypertension artérielle (HTA) sont les anomalies les plus fréquentes [159].

Les contres indications classiques à la chirurgie sont représentées par : un infarctus datant de 6 mois, un angor instable, une fraction de raccourcissement inférieur à 20%, une fraction d'éjection inférieur à 30% (137,158), L'échographie doppler permet de quantifier la fraction d'éjection du ventricule gauche (VG) : une fraction d'éjection égale ou inférieure à 50% nous incite à contre-indiquer une oesophagectomie par thoracotomie [159].

### **4. Etat fonctionnel hépatique :**

La fonction hépatique doit être évaluée chez les sujets éthyliques. Des bilans clinique (ascite flapping tremor) et biologique (taux de prothrombine, bilirubinémie, phosphatases alcalines, glutamyl- transpeptidases, transaminases, électrophorèse des protéines) sont réalisés, éventuellement complètes par une ponction biopsie hépatique [137].

La cirrhose bien compensée sans insuffisance hépatocellulaire n'est pas une contre-indication en soi. Par contre, l'insuffisance hépatocellulaire et/ou une hypertension portale nette contre indiquent l'intervention.

L'hépatite alcoolique confirmée histologiquement avec altération des fonctions hépatiques, incite à différer l'intervention jusqu'à la normalisation des tests grâce au servage [159].

## **V. Etude thérapeutique**

### **A. Moyens thérapeutiques**

Le traitement du cancer de l'œsophage peut faire appel isolément ou en association à :

La chirurgie ;

La radiothérapie ;

La chimiothérapie ;

Les traitements endoscopiques.

#### **1. La chirurgie :**

La chirurgie était pour longtemps, la seule modalité thérapeutique potentiellement curative dans le cancer de l'œsophage avant le progrès de l'association radio–chimiothérapie concomitante.

##### **a. Buts de la chirurgie :**

La chirurgie du cancer de l'œsophage a pour but d'être efficace vis à vis de :

La tumeur : l'exérèse complète de la tumeur de type carcinologique permet d'assurer au malade une meilleure survie globale et sans récurrence,

La dysphagie : soit lors de l'exérèse chirurgicale avec rétablissement de la continuité, ou bien grâce à des procédés palliatifs visant à lever ou à court-circuiter l'obstacle tumoral.

Il existe 2 types de chirurgie, à visée curative ou palliative.

##### **b. Bases de la chirurgie :**

La chirurgie des cancers œsophagiens comporte plusieurs étapes, l'exploration, l'œsophagectomie et le rétablissement de la *continuité* digestive. Toutes les étapes sont réalisées en un seul temps. La durée de l'intervention est souvent longue dépassant largement 3 à 4 heures.

Les voies d'abord sont variables en fonction de siège de la tumeur. Elle peut être abdominale, thoracique et/ou cervicale.

L'oesophagectomie doit être carcinologique, elle consiste à enlever la tumeur avec une marge de sécurité d'au moins 5 cm de chaque cote. La lymphadenectomie doit être systématique, le groupe ganglionnaire extirpé est fonction du siège de la tumeur. La continuité digestive est assurée le plus souvent par l'estomac. La plastie colique trouve son indication en cas de gastrectomie préalable ou d'estomac pathologique.

***c. Les types de la chirurgie :***

***c-1 La chirurgie curative :***

***i. Les techniques de la chirurgie curative :***

Les techniques chirurgicales varient en fonction du type et du nombre d'incisions, de la position de l'anastomose, de l'étendue de la dissection ganglionnaire et de la nécessité d'une pyloroplastie. Essentiellement, elles peuvent être regroupées en techniques effractives (ouvertes) et minimalement effractives (TME) ou endoscopiques.

Les techniques effractives peuvent être transthoracique, transhiatale ou en bloc, cette dernière étant la plus agressive. Les caractéristiques principales de ces techniques sont présentées au tableau. Une technique appelée « hybride » est une intervention qui associe une TME à une intervention effractive (thoracoscopie avec laparotomie, par exemple).

Le traitement chirurgical à intention curative vise la résection complète, dite «R0» (marges proximale, distale et latérales saines), sans résidus tumoraux microscopiques (R1) ou macroscopiques (R2). Il comprend trois composantes : la résection de la tumeur, la dissection ganglionnaire et la restauration de l'œsophage par une plastie, le plus souvent gastrique. En cas d'atteinte de l'estomac, le choix de

la plastie porte sur le côlon ou le jéjunum. Cette étape doit assurer au patient la possibilité de s'alimenter adéquatement et une qualité de vie acceptable. La résection complète (R0) est un facteur pronostique important de survie globale [182].

**Tableau 51 : Comparaison des différentes techniques de résection œsophagienne [183] :**

	EN BLOC	TRANSTHORACIQUE	TRANSHIATALE	TME
Incisions	Cervicale	Thoracique	Cervicale	Cervicale
	Thoracique	Abdominale	Abdominale	Thoracique
	Abdominale			Abdominale
Anastomose	Cervicale	Thoracique	Cervicale	Cervicale
Dissection ganglionnaire	Thoracique et abdominale radicales	Thoracique et abdominale	Médiastinale inférieure et abdominale	Thoracique et abdominale
Pyloro-plastie	Oui	Oui	Oui	Oui

Plusieurs interventions sont décrites dans le traitement chirurgical des cancers de l'œsophage, les plus importantes sont :

- Oesophagectomie par double abord abdominal et thoracique droit (Intervention d'Ivor-Lewis Santy) :

Il s'agit d'une oesophagectomie subtotale avec anastomose intra-thoracique par double abord abdominal et thoracique. Elle réalise une exérèse subtotale de l'œsophage et de la petite courbure gastrique avec rétablissement de la continuité en un temps. La voie d'abord est double : thoracique droite et abdominale [158].

Elle s'adresse aux cancers dont le pôle supérieur de la tumeur est au-dessus de la carène ou de la crosse de l'aorte [184,185 ; 186, 187].

Dans ce type de chirurgie, l'exérèse est élargie pour certains aux tissus avoisinants : canal thoracique, crosse de l'azygos, orifice hiatal [116,158].



- **Oesophagectomie par triple abord abdominal, thoracique et cervical :**

- ✓ **Intervention d'Akiyama.**

Il s'agit d'une oesophagectomie subtotale avec anastomose cervicale et plastie gastrique rétrosternal.

La voie d'abord est triple : cervicale gauche, thoracique droite et abdominale.

Elle est proposée pour les tumeurs dont le pôle supérieur est situé en dessus de la carène ou de la crosse de l'aorte [188].

- ✓ **Intervention de Mac Keown.**

Il s'agit d'une oesophagectomie subtotale avec anastomose cervicale et plastie gastrique placée dans le médiastin.

La voie d'abord est triple : cervicale droite, thoracique droite et abdominale. Elle est effectuée pour les mêmes indications que l'intervention d'Akiyama (189).

- **Oesophagectomie par double abord cervicale et abdominal (par voie trans-hiatale) :**

L'oesophagectomie est effectuée après tunnellation instrumentale et manuelle réalisée par l'orifice hiatal élargie et dissection de l'œsophage au défilé cervico-thoraciques ; le curage ganglionnaire intra-thoracique est limité ou inexistant. La voie d'abord est double : cervicale gauche et abdominale [189].

Elle est indiquée pour toute localisation intra-thoracique. La durée d'intervention et les hémorragies peropératoires sont respectivement plus courtes et plus réduites que lors d'oesophagectomie avec thoracotomie [185, 190,191].

L'option pour cette intervention demeure controversée, surtout chez les partisans de l'intérêt du curage ganglionnaire étendu dans la chirurgie du cancer de l'œsophage [192,193].

- **Oesophagectomie mini-invasive :**

C'est une chirurgie vidéo-assistée, utilisant des instruments introduits par des mini-incisions, un laparoscopie et/ou thoracoscopie [194]. Elle est indiquée surtout chez les sujets à risque et en cas de cancers limites.

Cette intervention est longue, exigeante et manque de sensation tactile importante dans la chirurgie carcinologique. En revanche, elle permet une meilleure exploration et une réduction du temps opératoire et des hémorragies peropératoires [200].

La mortalité et les complications postopératoires sont nettement moins importantes et la durée d'hospitalisation moins prolongée par rapport à la chirurgie classique [198, 201, 202].

L'innocuité et l'efficacité de la chirurgie mini-invasive, dans le cancer de l'œsophage ont besoin d'être sujet d'essais randomisés [198, 199].

- **Oesophagectomie de rattrapage :**

Elle s'applique, après radio chimiothérapie, à des tumeurs résiduelles et aux récurrences locales en l'absence d'évolution métastatique [195, 196, 197].

Cette chirurgie permet de prolonger la survie et une meilleure qualité de vie. Par contre elle est grevée de complications plus importantes en préopératoire en raison de la fibrose post-radique et en postopératoire car la durée d'hospitalisation se trouve prolongée avec un défaut de cicatrisation et risque de lâchage de suture [197].

- ii. **La fréquence d'utilisation :***

Une enquête par questionnaire postal sur la fréquence d'utilisation des différentes techniques chirurgicales du cancer de l'œsophage a été menée à l'échelle internationale par Boone et ses collaborateurs [223] auprès de chirurgiens membres de l'International Society for Disease of the Esophagus (ISDE) et du Groupe d'étude

européen des maladies de l'œsophage (ESE-GEEMO). Des 567 chirurgiens invités, 269 ont répondu (taux de réponses de 47 %). Les résultats révèlent que 52 % des chirurgiens qui ont répondu au questionnaire préféraient la voie transthoracique ; 91 % d'entre eux utilisaient la thoracotomie droite, et seulement 8 % la thoracotomie gauche. Le quart des participants à l'enquête préféraient la voie transhiatale, et seulement 14 % les techniques minimalement effractives (TME).

Le tableau présente, à titre illustratif, les résultats de l'enquête pour trois continents et pour le total des participants.

<b>Tableau 52 : Fréquence d'utilisation des techniques chirurgicales</b>				
<b>Techniques</b>	<b>Amérique du nord (Canada, États-Unis)</b>	<b>Europe</b>	<b>Asie</b>	<b>Total</b>
<b>Œsophagectomie transthoracique</b>	50%	45%	80%	52%
<b>Œsophagectomie transhiatale</b>	29%	30%	6%	26%
<b>Techniques minimalement effectives</b>	19%	14%	6%	14%
<b>Pas de préférence</b>	2%	10%	8%	8%
<b>Dissection ganglionnaire à deux champs</b>	86%	79%	49%	donnée non disponible

**iii. Synthèse des guides de pratique clinique sur le traitement chirurgical du cancer de l'œsophage (tableau 52) :**

Des guides de pratique clinique publiés dans différents contextes ont été passés en revue, dont le guide états-unien du National Comprehensive Cancer Network [NCCN, 2009] [223], le guide de pratique clinique belge publié par le KCE [224], ainsi que les recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD) et de l'Association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique (ACHBT) [225]. Les principales conclusions et recommandations de ces guides sur l'indication

de la chirurgie et des différentes techniques de résection tumorale et de dissection ganglionnaire sont résumées au tableau 52.

**Tableau 53 : Synthèse des guides de pratique clinique sur le traitement chirurgical du cancer de l'œsophage :**

	<b>NccN 2009 [223]</b>	<b>SFCD-ACHBT 2009 [225]</b>	<b>KCE 2008 [224]</b>
<b>Indications de l'œsophagectomie</b>	Patient médicalement opérable Tumeur localisée et résécable de l'œsophage thoracique (> 5 cm du cryopharinx) ou intra-abdominal (incluant la JOG)	Résection tumorale complète (R0)	Résection tumorale complète (R0)
<b>Choix des techniques chirurgicales</b>	Au choix : OTT droite ou gauche avec anastomose thoracique ou cervicale OTH avec anastomose cervicale TME avec anastomose thoracique ou cervicale Anastomose gastrique (technique de prédilection) Choix basé sur l'expérience, la préférence du chirurgien et celle du patient	Technique à 3 voies : tumeurs de l'œsophage sus-carinaire OTT en bloc avec curage à 2 champs étendu : tumeurs de l'œsophage thoracique sous-carinaire et de la JOG OTH avec curage à 2 champs (abdominal et médiastinal inférieur) : option en cas de contre-indication à l'OTT ou de risque opératoire élevé	De préférence OTT en bloc
<b>Étendue de la dissection ganglionnaire</b>	Minimum de 15 ganglions.	Minimum de 15 ganglions, dont 6 ganglions médiastinaux Curage standard du compartiment abdominal (ganglions para-cardiaux droit et gauche, de la petite courbure et du pédicule gastrique gauche) : recommandé quelle que soit la position tumorale. Curage abdominal étendu (ganglions du tronc coélique et de l'origine des artères hépatique commune et splénique) : proposé en cas de tumeur des 2/3 inférieurs de l'œsophage ou du cardia. Curage à 3 champs : recommandé pour les tumeurs du tiers supérieur.	Standard : dissection à 2 champs étendue

Abréviations : ACHBT : Association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique ; JOG : jonction œsogastrique ; KCE : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Kenniscentrum) ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network ; OTH : oesophagectomie transhiatale ; OTT : oesophagectomie transthoracique ; SFCD : Société française de chirurgie digestive ; TME : technique minimalement effractive.

## **c-2. Chirurgie palliative :**

La place de la chirurgie comme traitement palliatif des cancers de l'œsophage est réduite. Elle peut aider à assurer un apport nutritionnel par la réalisation d'une gastrostomie ou d'une jejunostomie d'alimentation [158]. Les gestes de dérivation œsophagienne palliative, grevée d'une mortalité postopératoire majeure, ont été supplantés par les thérapeutiques endoscopiques.

- **La résection anastomose œsogastrique palliative :**

Elle est caractérisée par une exérèse tumorale incomplète soit en laissant en place une partie de la tumeur, des métastases à distance, un bloc ganglionnaire néoplasique inextirpable, soit que la limite supérieure de l'exérèse œsophagienne est envahie [159].

- **Pontages palliatifs :**

L'œsophage et la tumeur sont laissés en place et on réalise un pontage entre l'abdomen et la région cervicale en utilisant l'estomac ou le colon pour permettre une alimentation par voie orale [158]. Ces gestes de dérivation œsophagienne palliative permettent aux malades ayant une fistule œso-respiratoire de retrouver un certain confort de vie au prix d'une mortalité post-opératoire majeure [102, 108,112].

- **Les stomies digestives :**

La réalisation d'une gastrostomie ou d'une jejunostomie peut aider à assurer un apport nutritionnel au dépend d'une infirmité très mal tolérée [112,218]. Sur le plan fonctionnel, elles constituent le plus mauvais geste palliatif puisqu'elles ne restituent pas une alimentation orale. Elles sont réservées à certains cervicales pour lesquels il n'y a pas d'autre possibilité thérapeutique [95,159].

#### ***d. Complications de la chirurgie***

##### **d-1. Mortalité postopératoire :**

Le grand progrès effectué dans la chirurgie œsophagienne, au cours des 20 dernières années, a réussi des taux de mortalité postopératoire inférieurs à 4% dans les centres spécialisés et équipés. Toutefois, selon les études récentes, ce taux reste très élevé, se situant entre 10 à 16% dans la majorité des centres non spécialisés [194, 207].

Deux ECR [Hulscher 226, Chu 227] et cinq études non randomisées [Junginger 228 ; Torres 229 ; Tilanus 230 ; Jauch 231 ; Moon 232] indiquent que les taux de mortalité pendant le séjour hospitalier dans les groupes traités par oesophagectomie transthoracique et dans les groupes recevant l'intervention par voie transhiatale ne sont pas statistiquement différents. Ces résultats ne signifient pas nécessairement que les deux types d'interventions sont équivalents, mais plutôt qu'il est impossible de démontrer une différence significative à cause de la petite taille des échantillons. Les résultats sont présentés au tableau 53.

<b>Tableau 54 : Mortalité pendant le séjour hospitalier dans les groupes traités par œsophagectomie transthoracique <i>versus</i> par œsophagectomie transhiatale</b>			
	<b>RÉSULTATS</b>		
<b>ÉTUDES</b>	<b>GROUPE OTT n/N (%)</b>	<b>GROUPE OTH n/n (%)</b>	<b>valeur de <math>p</math></b>
<b>ECR</b>			
<b>Chu, 227</b>	0/19 (0)	3/20 (15)	n.s.*
<b>Hulscher, 226</b>	5/114 (4)	2/106 (2)	0,45
<b>EC non randomisées</b>			
<b>Jauch, 232</b>	5/37 (13)	8/49 (16)	n.s.*
<b>Moon, 231</b>	3/24 (13)	8/63 (13)	n.s.*
<b>Tilanus, 230</b>	13/152 (9)	7/141 (5)	n.s.*
<b>Torres, 229</b>	2/28 (7)	5/29 (17)	n.s.*
<b>Junginger, 228</b>	27/159 (17)	8/70 (11)	0,274

Abréviations : EC: étude comparative; ECR : essai clinique randomisé; n : nombre de décès;

N : nombre total de patients ; n.s: différence non significative; OTH : oesophagectomie transhiatale; OTT : oesophagectomie transthoracique. \* Valeur de  $p$  non précisée.

Trente jours après la chirurgie, aucune différence significative dans les taux de mortalité n'a été relevée, quelle que soit la technique chirurgicale utilisée, tant dans les ECR [Chu 227 ; Jacobi 233] que dans les études non randomisées [Homesh 234 ; Junginger 228 ; Gluch 235]. Comme dans le cas précédent, cette absence de différence pourrait être attribuable à la petite taille des échantillons des études plutôt qu'à une vraie équivalence entre les interventions. Les résultats sont présentés au tableau 54.

Tableau 55 : Mortalité à 30 jours dans les groupes traités par œsophagectomie transthoracique <i>versus</i> par œsophagectomie transhiatale			
RESULTATS			
ETUDES	GROUPE OTT n/n (%)	GROUPE OTH n/n (%)	VALEUR DE $p$
ECR			
Chu, 227	0/19 (0)	0/20 (0)	n.s.*
Jacobi, 233	1/16 (6)	1/16 (6)	n.s.*
EC non randomisées			
Gluch, 235	2/33 (6)	3/65 (5)	n.s.*
Homesh, 234	3/41 (7)	4/43 (9)	0,742
Junginger, 228	12/159 (8)	3/70 (4)	0,347

Abréviations : EC : étude comparative ; ECR : essai clinique randomisé ; n : nombre de décès ; N : nombre total de patients ; n.s : différence non significative ; OTH : oesophagectomie transhiatale ; OTT : oesophagectomie transthoracique. \* Valeur de  $p$  non précisée.

#### **d.2– Morbidité postopératoire :**

Bien que la plupart des études aient présenté les résultats relatifs aux effets indésirables consécutifs à une oesophagectomie, aucune n'a été conçue au départ pour évaluer ces effets en tant que résultat primaire. Cette limite s'ajoute aux lacunes méthodologiques des études et doit être prise en compte lors de l'interprétation des résultats. Ces derniers indiquent des tendances, mais on ne peut considérer qu'ils confirment des différences entre les interventions ou leur équivalence.

- **Complications pulmonaires [209] :**

Les complications pulmonaires (pneumonie, atélectasie, épanchement pleural, par exemple) sont les effets indésirables le plus souvent observés après une oesophagectomie. Deux ECR ont enregistré des taux de 50 et de 57 % avec la voie transthoracique en bloc, comparativement à des taux de 25 et 27 % avec la voie transhiatale [Hulscher 226; Jacobi 233]. La différence était significative ( $p < 0,001$ ) dans un ECR [Hulscher *et* 226]. Aucune différence significative n'a été relevée dans les études non randomisées.

- **Chylothorax**

Hulscher et ses collaborateurs [226] sont les seuls chercheurs qui ont relevé une augmentation significative des chylothorax dans le groupe opéré par voie transthoracique en bloc par rapport au groupe opéré par voie transhiatale (10 *versus* 2 %;  $p = 0,02$ ). L'étude de Tilanus et ses collègues [230] fait état de taux similaires de chylothorax dans les deux groupes (5 *versus* 2 %; valeur de  $p$  non indiquée).

- **Lésions du nerf récurrent laryngé**

Quant aux lésions du nerf récurrent laryngé, les résultats d'un ECR indiquent une fréquence analogue (5 *versus* 5 %) dans les groupes opérés par l'une ou l'autre technique chirurgicale [227]. Deux études ont relevé une fréquence significativement plus élevée de lésions du nerf récurrent laryngé dans le groupe opéré par voie transhiatale [Homesh 234; Tilanus 230] (0 *versus* 19 %;  $p = 0,004$  ; et 6 *versus* 16 %;  $p < 0,01$ , respectivement). Aucune différence n'a été relevée dans trois autres études [Gluch 235; Jauch 232; Moon *et* 231].

- **Complications cardiaques**

La fréquence des complications cardiaques était similaire dans les deux groupes (oesophagectomie transhiatale et oesophagectomie transthoracique) dans un ECR (16 *versus* 26 % respectivement ;  $p = 0,10$ ) [Hulscher 226]. Un autre ECR a relevé une



fréquence similaire de fibrillations auriculaires dans les deux groupes (15 *versus* 16 %) [Chu 227].

- **Fistules anastomotiques**

Trois ECR ont indiqué des taux semblables de fistules anastomotiques (de 0 à 16 % *versus* de 0 à 14 %), quel que soit le type d'anastomose (cervicale ou intrathoracique) utilisée pendant l'intervention par voie transthoracique ou transhiatale [Hulscher 226 ; Chu 227 ; Jacobi 233]. Il faut noter qu'une anastomose cervicale a été pratiquée dans les deux groupes de patients dans deux ECR [Hulscher 226 ; Jacobi 233], alors que dans le troisième, l'anastomose a été pratiquée au niveau intrathoracique dans le groupe opéré par voie transthoracique et au niveau cervical chez les patients opérés par voie transhiatale [Chu 227]. Dans la majorité des études non randomisées, l'anastomose a été pratiquée au niveau thoracique chez les patients qui ont subi l'intervention par voie transthoracique, avec un taux de fistules anastomotiques de 9 à 13 %. Trois études rétrospectives et une étude prospective [Homesh 234 ; Torres *et* 229 ; Tilanus 230 ; Jauch 232] font état d'une incidence élevée de fistules anastomotiques dans le groupe affecté à l'oesophagectomie transhiatale (de 21 à 39 %) avec anastomose cervicale.

- **Complications infectieuses**

Les résultats de trois études rétrospectives [Gluch 234 ; Jauch 232 ; Moon 237] indiquent que des complications infectieuses sont apparues chez 3 à 12,5 % des patients opérés par voie transthoracique et chez 5 à 12 % des patients opérés par voie transhiatale. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes dans les trois études (valeur de *p* non indiquée).

**e. Critères de non-opérabilité et de non-résécabilité [286] :**

**e.1- Critères d'inopérabilité :**

○ **Contre-indications relatives :**

- L'âge de plus de 75 ans n'est plus une contre-indication. Ce sont les comorbidités, en s'aidant de l'avis d'un oncogériatre chez les patients âgés, qui peuvent limiter les indications opératoires.
- OMS 2
- Perte de poids > 15 %, non récupéré après renutrition
- Artériopathie sévère (stade  $\geq$  III)
- Cirrhose non décompensée [30].

○ **Contre-indications absolues :**

- Insuffisance respiratoire (VEMS < 1 000 ml/sec)
- Cirrhose décompensée (ascite, ictère, insuffisance hépatocellulaire, encéphalopathie) ou avec présence de varices œsophagiennes
- Insuffisance rénale (créatininémie > 1,25 x N)
- Infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive
- OMS 3 et 4
- Perte de poids > 20% non récupérée après renutrition.

**e.2 Critères de non-résécabilité :**

- Tumeur T4 envahissant les structures médiastinales suivantes : arbre trachéo-bronchique, récurrent, aorte sur plus de 90° de sa circonférence, corps vertébral. Les atteintes isolées de la plèvre ou du péricarde ne sont pas des contre-indications opératoires.
- Tumeur de plus de 4 cm de diamètre développée dans le médiastin sus-carinaire. Les tumeurs de plus de 4 cm de diamètre du tiers

inférieur de l'œsophage peuvent le plus souvent être réséquées du fait de la possibilité d'étendre la résection aux organes de voisinage (pT4a).

- Métastases viscérales.
- Les adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques sont des métastases contre-indiquant la résection. Les autres adénopathies à distance ne sont pas des contre-indications opératoires si elles peuvent être réséquées lors d'un curage ganglionnaire complémentaire.

**f. Résultats de la chirurgie :**

**f.1- Résultats carcinologiques :**

- Contrôle de la maladie :

Le *taux du contrôle locorégional*, des cancers de l'œsophage : *opérés a été* peu publié par les séries. Toutefois, selon une étude : La durée moyenne du contrôle local a été de 25 mois lors du curage ganglionnaire à 3 champs versus 17 mois en cas du curage à 2 champs [193].

Des facteurs prédictifs du contrôle local ont été rapportés *par une* étude sur 437 cancers opérés [210] : l'anastomose *cervicale*, le caractère bien différencié, le stade précoce et les modalités thérapeutiques.

- Rechute :

Deux études randomisées avaient rapporté, à la fin d'un suivi de 2 ans, des taux de rechute globale de l'ordre de 27% pour CLARK [211] et de 58% pour HULSCHER [193] : les rechutes Locorégionales étaient de 10 à 14% respectivement. Les rechutes à distance étaient retrouvées chez 12% et 25% et les rechutes mixtes chez 5% et 19% respectivement.

- Survie :

Un taux de survie globale à 5 ans, des cancers de l'œsophage réséqués, des années 90, 20 voire 25% (184) n'est pas concrètement meilleur que le taux de survie a 5 ans décrit par MULLER (212) (20% durant la période de 1980 à 1988) ou par EARLAM (213) (18% durant la période de 1953–1978).

Ce taux varie de 35,6% à 39% pour la chirurgie complète (Ro) e de 0 à 10% pour les résections incomplètes (RI, R2) (214). En dehors du critère de la qualité de résection, l'extension tumorale constitue le principal facteur pronostique. Les survies espérées varient selon l'extension pariétale : limitées à la sous muqueuse (50 à 70%), à la musculuse (30 à 35%) et l'adventice (10 à 15%) [158].

Les taux de survie varient également selon l'envahissement ganglionnaire (No : 78 à 88% versus N+ : 33 à 48%) [215], le degré d'envahissement intra ou extra-capsulaire affine ce critère pronostique [192].

Quel que soit le stade, le pronostic est plus défavorable lorsque le pourcentage des ganglions envahis par rapport au nombre total des ganglions ôtés est supérieur à 25% [43, 102, 120, 127].

- Résultats fonctionnels :

A long terme, certains patients rapportent des symptômes, variables après oesophagectomie dont les plus fréquents sont les diarrhées, vomissements, amaigrissement, reflux, dysphagie et dysphonie [189]. Ces symptômes retentissent souvent sur la qualité de vie menée par ces patients opérés.

Une augmentation significative de l'intensité de ces symptômes a été récemment rapportée durant une période d'observation de 6 mois, cette augmentation a présente une relation inversement significative avec l'évolution de la qualité de vie [216].

La majorité des études démontrent que l'oesophagectomie réduit l'incidence de certains symptômes mais augmente l'intensité d'autres. Certains auteurs parlent de l'absence d'un effet net sur la qualité de vie : elle est ni améliorée, ni déclinée après chirurgie [217].

## **2. PROCEDES PALLIATIFS NON CHIRURGICAUX :**

Les traitements palliatifs les plus utilisés reposent sur l'endoscopie, dans le but de maintenir la perméabilité de la filière digestive et de permettre au malade de manger et déglutir sa salive : ils permettent ainsi un apport alimentaire ; une certaine vie sociale et évitent les phénomènes de stase salivaire (218). On en distingue :

### **a. Dilatations :**

Les dilatations de la sténose, par bougies ou ballonnet, n'ont qu'un effet transitoire, elles sont sous forme de séances toutes les 4 semaines avec un risque de perforation de 7% [218].

### **b. Photo-destruction laser :**

Le laser yag, en vaporisant les bourgeons tumoraux intra-lumineux, permet l'amélioration de la dysphagie dans 70 à 95% des cas après 3 à 5 séances ; son efficacité est limitée dans le temps.

Cette technique est très efficace sur les tumeurs hémorragiques, ulcérées ou végétantes. Des complications sévères (perforations, hémorragies, fistules) sont rapportées dans 5 à 15% des cas même après dilatation [218].

### **c. Electrocoagulation :**

Elle consiste à provoquer une nécrose de la partie la plus interne de la tumeur par la sonde BICAP. Elle entraîne en 1 à 2 séances une amélioration de la dysphagie à 70 à 90% des cas.

Les meilleures indications de cette technique sont les tumeurs circonférentielles longues notamment de l'œsophage cervical. Les effets secondaires sont les perforations, hémorragies et les fistules [218].

**d. Les prothèses œsophagiennes :**

Elle constitue actuellement le moyen thérapeutique palliatif le plus utilisé pour les sténoses tumorales œsophagiennes, elle est *indispensable* lorsqu'il existe une fistule œso-trachéo-bronchique [219,220]. On dispose de deux types de prothèses :

○ **Prothèses plastiques :**

Leur positionnement nécessite une dilatation importante avec un *risque* de complications immédiates dominées par les perforations [220].

Elles permettent une amélioration immédiate et durable de la dysphagie de 60 à 95% des cas [110, 135, 140]. Elles ont l'avantage d'être beaucoup moins chères, mais le problème d'intolérance limite leur usage.

○ **Prothèses métalliques auto-expansives :**

Elles sont plus faciles à mettre en place : le taux de réussite est supérieur à 95% [220]. L'amélioration de la dysphagie est nette dans 80 à 100% des cas [219,220].

Les complications sont surtout tardives de l'ordre de 27% et plus fréquentes en cas de sténose distale : hémorragies, douleurs thoraciques, prolifération tumorale intra-prothétique et migration. Sur une série récente de 100 patients [221], l'extraction était tolérable et nécessaire chez 14% des cas. La survie était plus de 4 mois.

**e. Résection muqueuse endoscopique : mucoséctomie endoscopique :**

Le cancer superficiel de l'œsophage se définit comme un cancer limité à la sous muqueuse. L'envahissement ganglionnaire des cancers muqueux m1 et m2 est très faible [203]. L'intérêt de la détection de ces formes superficielles est d'éviter par une résection muqueuse endoscopique (RME) une intervention chirurgicale lourde et

mutilante chez un patient souvent fragile et lui donner une chance de survie à 5 ans > 80% [15].

La RME est indiquée dans les cancers intra-muqueux m1 et m2, elle peut être réalisée dans un 1er temps pour confirmer histologiquement les cancers m3 et les cancers sous-muqueux réséqués chirurgicalement [203].

Les complications type hémorragie, perforation et sténose œsophagienne constitue les principales complications rapportées dans 3%, 1% et 2% respectivement [205]. Un suivi rigoureux s'impose après RME pour détecter et traiter précocement les rechutes locales et ganglionnaires ainsi que les cancers métachrone [206].

**f. Dissection sous muqueuse [160,161] :**

**1. Œsophage de Barrett et adénocarcinome :**

En présence de dysplasie de haut grade ou de carcinome superficiel confirmé, une RE doit être discutée. Les lésions planes (type 0-II selon la classification de Paris révisée) sont les plus fréquentes, elles envahissent moins souvent la sous-muqueuse que les lésions polypoïdes ou ulcérées. Sur la base de l'analyse de spécimens chirurgicaux, le risque de dissémination lymphatique est de 0-7% pour les néoplasies intramuqueuses ; pour les lésions sm1, sm2 et sm3, il est de respectivement 0-22%, 0-33% et 44-78%.

Dans une étude australienne récente, l'examen anatomopathologique du spécimen de RE a modifié le *staging* chez 48% des patients (28% de *staging* plus bas et 20% de *staging* plus élevé). La préparation des spécimens de RE pour l'examen anatomopathologique est cruciale pour le *staging* précis des lésions et la décision thérapeutique finale (RE curative dans 94% des cas dans cette étude).

**2. Carcinome épidermoïde de l'œsophage [161] :**

Les carcinomes épidermoïdes ont la particularité d'envahir la sous-muqueuse à un stade précoce chez environ un tiers des patients. Les indications à la RE sont réservées aux lésions dysplasiques ou malignes planes (type 0-II selon la classification de Paris révisée).

### 3. RADIOTHERAPIE

#### a. Principes généraux [222] :

- Etape physique :

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

- Etape chimique :

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

- Etape cellulaire :

- Lésions létales : Elles sont irréparables et touchent les fonctions vitales pour la cellule. La mort cellulaire se fait par deux mécanismes :
  - immédiate : cela survient uniquement pour des doses élevées qui ne sont pas utilisées en pratique courante,
  - différée : par la perte d'aptitude à la division, la mort cellulaire survenant lors de la mitose ou après 4 ou 5 générations.
- Lésions sublétales : elles sont réparables, mais l'accumulation de ces lésions dans la cellule va conduire à sa mort.
- Lésions potentiellement létales : Elles peuvent être létales si la division cellulaire survient rapidement. Les cellules saines ont des capacités de régénération supérieures aux cellules néoplasiques.
- La restauration cellulaire : Le taux de survie est plus élevé en cas de dose



délivrée en fractions, plutôt qu'en une séance unique, en raison de la réparation des lésions sublétales durant l'intervalle.

- **Paramètres de la radiothérapie :**

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

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

- b. **Principes généraux de la radiothérapie œsophagienne :**

- **Objectifs :**

Un des problèmes actuels est d'en définir les modalités optimales [236] :

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

Afin de pouvoir augmenter la dose délivrée sans multiplier les complications [236], La dosimétrie 3D, l'imagerie portale, la radiothérapie conformationnelle (avec

collimateurs multilames statiques ou dynamiques) permettent de donner de fortes doses à la tumeur tout en épargnant davantage les tissus sains.

- **Technique** :

Le volume cible associe le volume tumoral à une marge de sécurité de 5 cm en hauteur et 2 cm en latéral selon le volume cible défini par les examens complémentaires avec une irradiation des territoires ganglionnaires les plus proches [237], Une des attitudes envisageable est :

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

On peut aussi traiter l'œsophage en totalité ainsi que les aires ganglionnaires sus-claviculaires, médiastinales et coeliaques mais au prix d'une toxicité accrue surtout en cas d'association à une chimiothérapie. On traite tous les faisceaux à chaque séance, la multiplication des faisceaux permet en effet d'épargner les organes sensibles (poumons, moelle épinière) [238].

Le traitement se fait par des faisceaux de haute énergie de 10 à 25 MV et non plus par le cobalt [238]. Les doses utilisées [236] sont de l'ordre de 60 à 65 Gy, variables selon le contexte (radiothérapie préopératoire ou exclusive par exemple) [238] à raison de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine, soit au total 30 à 35 fractions sur 6 à 7 semaines de traitement.

- c. **Modulations** :

- **Bases radio-biologiques** :

Des études ont montré que les carcinomes épidermoïdes sont des cancers à cinétique rapide, avec un temps de doublement de l'ordre de 5 jours [239], d'où l'intérêt d'un traitement par radiothérapie accélérée ou hyperfractionnée. Dans

l'absolu, ces modulations doivent permettre de lutter contre la repopulation tumorale et diminuer la réparation des lésions sublétales [240].

- **Types de modulations :**

La radiothérapie accélérée [236] peut être hyperfractionnée ou non. Dans le premier cas, elle délivre une dose élevée par jour mais en multifractionnement. Elle doit permettre de réduire la durée totale de traitement [237], mais a aussi l'inconvénient d'altérer la tolérance immédiate (surtout en cas de chimiothérapie associée) [236]. La seconde modalité raccourcit le temps de traitement, augmente le contrôle local, augmente légèrement la survie, mais entraîne des sténoses séquellaires.

Powell [241] explore le « CHART » ( pour «Continuous Hyperfractionned Accelerated Radiotherapy ») qu'il compare à une irradiation standard. Sur 54 patients dont 28 traités par CHART (54 Gy-36 fractions, 12 jours), il retient une bonne tolérance de la technique et une amélioration du contrôle local.

La radiothérapie de type split-course est une technique accélérée non fractionnée qui délivre des doses par fraction élevée [236] à raison par exemple de 30 Gy en 10 fractions ou 20 Gy en 5 séances. Ceci permet de réduire la durée du traitement, d'améliorer parfois la tolérance immédiate, mais cela accroît le risque de complications médiastinales à long terme : pneumopathie ou péricardite radique, hypoplasie médullaire, myélite radique, sténose, fistule oeso-trachéale [242], De plus, cette technique favoriserait la repopulation tumorale. Comparée à l'étalement conventionnel, le split-course donne de moins bons résultats [236].

- d. **Particularités de la radiothérapie œsophagienne par rapport à la chirurgie**

Un des avantages majeur de la radiothérapie par rapport à la chirurgie est la morbidité plus faible [243] ; mais, malgré cet avantage apparent, la plupart des séries chirurgicales rapportent de meilleures survies à long terme que les séries de

radiothérapie. Ceci peut s'expliquer au moins en partie par le fait que les séries de radiothérapie seule comptent le plus souvent les patients récusés pour un traitement chirurgical [243], d'où un biais de sélection.

Il faut aussi souligner que dans les séries de radiothérapie, le « staging » est fait par imagerie et non sur des données anatomo-cliniques comme cela est le cas dans les séries chirurgicales, de nombreuses études étant par ailleurs antérieures à l'utilisation de l'imagerie tomodensitométrique, qui permet de mieux définir la lésion ainsi que son stade [238,243], Malgré tout, la radiothérapie doit être discutée selon les éventuelles modalités suivantes [243,244] :

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

**e. Radiothérapie exclusive**

Initialement, la radiothérapie exclusive était le traitement de référence des formes inopérables ou localement avancées [237], L'indication est donc le plus souvent palliative [245].

- **Radiothérapie exclusive à visée curative [68] :**

La dose utilisée dans ce cas est au minimum de 50 Gy avec 1,8 à 2 Gy par séance [246]. Des doses de 60 Gy voire davantage ont été testées, mais l'essai du RTOG numéro 8501, avec 64 Gy dans le bras radiothérapie seule, ne montre aucun survivant à 3 ans [219]. Dans le cas de tumeurs de moins de 5 cm, certaines études montrent 19 à 21 % de survie à 5 ans [240,247]. Ces résultats sont à comparer avec les résultats des séries historiques qui donnent de 0 à 20 % de survie à 5 ans avec des patients tous stades confondus et en mauvais état général [248]. Les résultats sur la survie restent bien décevants [245] surtout à cause du mauvais pronostic de la population.

L'irradiation exclusive donne en moyenne 40 % de réponse objective, dont environ 15 % de réponse complète [249].

- **Radiothérapie exclusive à visée palliative**

La plupart des études évaluent plus la survie et l'effet symptomatique n'est souvent pas rapporté [250]. Il peut tout de même sembler important de lever la sténose, diminuer la dysphagie et permettre une alimentation quasi normale [243]. Différentes études montrent une amélioration de la dysphagie dans 50 à 70 % des cas [238,249]. Caspers [250] montre par exemple, 70 % d'amélioration de la dysphagie, avec un résultat dose-dépendant.

En pratique, on délivre classiquement une série de 5 séances de 4 Gy suivi, 2 semaines plus tard d'une seconde série (« split-course ») si cela est efficace et nécessaire [238], Dans les séries de Houston [251] ou Toronto [252], les facteurs associés à un bon résultat palliatif sont : le jeune âge, un bon indice de performance, le sexe féminin et la localisation au tiers inférieur. La radiothérapie exclusive palliative sera donc réservée aux patients en mauvais état général, avec une lésion sténosante localement avancée ou métastatique, avec de lourds antécédents médicaux et présentant une contre-indication à la chimiothérapie [238].

- f. **Radiothérapie préopératoire :**

Les tentatives associant la chirurgie à la radiothérapie pour traiter des malades opérables avec un cancer de l'œsophage datent de 30 ans. Les premières séries chirurgicales font état d'un faible taux de résécabilité et d'un taux élevé de mortalité opératoire. Les résultats à long terme de la radiothérapie exclusive furent aussi décevants, d'où l'idée d'un traitement mixte [253]. Le rationnel de l'irradiation préopératoire se base donc sur les modes d'échec suivant une chirurgie potentiellement curative [219], Mais peu de séries chirurgicales rapportent ces données.

L'irradiation préopératoire peut permettre une diminution du volume de la tumeur et donc p augmenter la résecabilité de patients initialement inopérables. Son avantage théorique est aussi de diminuer le risque de dissémination des cellules tumorales pendant l'intervention chirurgicale et de stériliser une maladie microscopique [254].

Les doses délivrées varient selon les équipes de 20 à 60 Gy, avec des fractionnements très divers, mais la majorité des travaux est réalisée avec 40 à 50 Gy et un fractionnement conventionnel [253,254].

La toxicité, pour sa part, est fonction de la dose délivrée, de la technique et des traitements associés. Avec l'hétérogénéité des doses utilisées, l'interprétation est difficile et il faut garder à l'esprit l'éventuelle augmentation des difficultés de dissection en rapport avec la fibrose post-radique [246].

En se basant sur le faible nombre d'essais randomisés disponibles [255,256], on peut dire que cette technique ne semble pas augmenter de façon significative le contrôle local et la survie.

**g. Radiothérapie post-opératoire :**

Dans le cas d'une résection chirurgicale macroscopiquement complète à but curatif, le but de l'irradiation post-opératoire est de stériliser des lésions microscopiques résiduelles et/ou ganglionnaires [238,255].

Tenière [320] est le seul auteur à rapporter, avec un fractionnement et une dose conventionnelle, une diminution significative de la récurrence locale, et ceci uniquement pour les patients N- [255], Il ne montre malheureusement pas d'amélioration en terme de survie globale à 5 ans [255,256], Les 221 patients étaient tous porteurs d'un carcinome épidermoïde du tiers moyen ou inférieur et avaient tous été opérés à visée curative [236],

Fok [257] a inclus pour sa part des patients à la fois palliatifs et curatifs [256], La dose totale est certes standard, mais non le fractionnement. Cet essai montre une surmortalité par complication hémorragique dans le groupe irradié [258] (37 % versus 6 %) et 5 décès dans le bras radiothérapie [249]. Ceci est corrélé en terme de médiane de survie, avec 8,7 contre 15,2 mois dans le bras chirurgie seule (p = 0,02). Fok ne montre donc pas d'amélioration significative de la médiane de survie, du contrôle local et à distance avec la radiothérapie post-opératoire [255], Il y a en effet 30 % de récurrence métastatique dans le bras chirurgie seule versus 40% dans le bras radiothérapie post-opératoire [217].

Bien que les données de Tenière soutiennent l'utilisation de la radiothérapie postopératoire pour améliorer le contrôle local (bénéfice limité aux patients N-) [219], ces 2 essais randomisés ne montrent aucun impact sur la survie globale [236].

#### **4. CHIMIOThERAPIE**

##### **a. Monochimiothérapie**

Depuis l'introduction du cisplatine, la chimiothérapie des cancers de l'œsophage a fait des progrès [260], Cette molécule a fait l'objet d'un grand nombre d'investigations. Si l'on regroupe les 234 patients des essais publiés, le taux de réponse est de 29 % (6 à 75 %) et près d'une réponse sur 4 est une réponse complète clinique [260], La durée médiane de réponse est brève (2 à 6 mois) ; elle atteint parfois un an et ne semble pas dose dépendante [238].

Le 5 fluorouracile, toutes formes d'administration confondues, permet 28 % de taux de réponse. En bolus ou intraveineux direct à raison de 500 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours et ceci toutes les 5 semaines, il ne donne que 15 % de réponse dans une étude de faible effectif (26 patients) [260].

La mitomycine C a un taux de réponse de 26 % sur un effectif de 58 patients [263], Ces résultats sont en grande partie dus à l'étude d'Engstrom qui utilise des

doses élevées (20 mg/m<sup>2</sup>) de mitomycine C, au prix d'une sévère toxicité hématologique.

La vinorelbine entraîne une durée médiane de réponse de 5 mois [261], L'un des essais réalisé par Conroy et al [261] a traité, entre 1991 et 1993, 30 patients métastatiques et non prétraités à raison de 30 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire en bolus. Il obtient 20 % de taux de réponse.

En ce qui concerne la vindésine, les résultats portent sur 149 patients [238] ; 4 études regroupent 87 patients et donnent 23 % de taux de réponse, parfois chez des patients prétraités et résistants au cisplatine et à la bléomycine.

Le carboplatine, avec 74 patients issus de 4 études [264] ne donne qu'un taux de réponse de 5 %, en opposition aux 29 % réalisés par le cisplatine. Dans le même ordre d'idée, le lobaplatine, autre dérivé du cisplatine, a fait l'objet de 2 études. Dans l'une d'elles, il ne semble pas permettre un taux de réponse intéressant chez les patients prétraités par cisplatine, et ceci malgré une longue durée médiane de réponse (12 mois).

La paclitaxel a fait l'objet d'une étude de phase II dont les résultats semblent encourageants avec 32 % de réponses sur un effectif total de 50 patients [256], pour la plupart non métastatiques.

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



### **b. Polychimiothérapie exclusive :**

Différentes associations ont été testées pour essayer d'améliorer les résultats de la monochimiothérapie. Pour cela, on a mis à profit l'effet de potentialisation des produits entre eux, généralement avec des molécules de toxicité différente et non additive [260], Les drogues ont tout d'abord été utilisées en monochimiothérapie chez des patients métastatiques et celles ayant les meilleurs taux de réponse ont été associées dans des essais de polychimiothérapie.

Les taux de réponse à la polychimiothérapie varient de 16 à 85 % selon le protocole. Les critères d'évaluation et la population étudiée (souvent très hétérogène) [280]. Pour les formes localisées, la polychimiothérapie donne environ 50 % de taux de réponse [258], une faible durée médiane de réponse (environ 6 mois) et aucun effet sur la survie.

Dans les maladies avancées ou métastatiques, les associations à base de cisplatine ont montré environ 35 % de taux de réponse [238]. La durée médiane de réponse est aussi courte et il y a une sévère toxicité [265]. La plupart des associations semblent donc plus efficaces que la monochimiothérapie [260],

Les protocoles associent le plus souvent cisplatine, 5 fluorouracile, bléomycine, vindésine avec des doses et modalités variées [238], Parmi les protocoles particulièrement actifs, on peut citer le cisplatine-5 fluorouracile et l'association cisplatine-bléomycine [266].

Plusieurs protocoles permettent donc d'obtenir 35 à 50 % de taux de réponse [245], Les 2 protocoles qui ont été étudiés sur un effectif substantiel sont le cisplatine-5 fluorouracile et le cisplatine-bléomycine-vindésine (ou CBV), avec des taux de réponse de l'ordre de 50 %. Mais, en raison de sa toxicité relative, la triple association fut progressivement abandonnée [260], surtout à cause de la toxicité de la bléomycine (pulmonaire et neurologique) [261].

La modulation du cisplatine par l'étoposide, le méthotrexate, le paclitaxel ou l'irinotécan fait aussi bien que l'association avec le 5 fluorouracile [238], De même, par adjonction de la doxorubicine, de l'acide folinique, de l'interféron  $\alpha$  ou de la vindésine, on n'améliore pas réellement le taux de réponse, mais on observe une augmentation de la toxicité [238].

**c. Chimiothérapie préopératoire**

La chimiothérapie préopératoire permet d'apprécier, par l'intermédiaire des taux de réponse, l'efficacité du traitement [238]. Elle favoriserait le geste chirurgical [260] en augmentant la résecabilité des tumeurs. De plus, 90 % des patients restent opérables après 2-3 mois de chimiothérapie (54 à 100 %) [238], Compte tenu du potentiel de la chimiothérapie à traiter les métastases infracliniques, l'approche néo-adjuvante fut testée [256].

Dans les essais non randomisés de chimiothérapie préopératoire : Les taux de réponse sont de l'ordre de 50 % (14 à 64 %) [238], Kelsen fut l'instigateur de ces études avec des protocoles à base de cisplatine, dont le CBV [267] qui donne 63 % de réponse en traitement préopératoire. L'association cisplatine-5 fluorouracile a été évaluée par différentes équipes et les résultats sont comparables à ceux du CBV, avec des taux de réponse de 42 à 64 % et une médiane de survie de 18 à 20 mois [268], En ce qui concerne les adénocarcinomes, surtout étudiés par Ajani, les résultats sont comparables [270]. Cette attitude thérapeutique ne semble pas accroître la morbidité et la mortalité opératoire [269].

La chimiothérapie préopératoire est intéressante puisque ni la chirurgie ni la radiothérapie n'ont une action significative sur la survie [271]. En théorie du moins, elle permet une action simultanée sur la maladie loco-régionale et métastatique [271].

En pratique la chimiothérapie préopératoire permet d'obtenir seulement 5 % de réponse complète histologique sur pièce opératoire (1 à 10 %) [249] avec par exemple

6 % pour Roth [272] et 5 % pour Schlag [266], La mortalité opératoire moyenne n'est pas augmentée [271], restant aux environs de 10 % (0 à 45 %) [273], La toxicité, quoique indéniable, reste donc acceptable [271], Mais la chimiothérapie préopératoire n'améliore pas la survie [245].

**d. Chimiothérapie post-opératoire**

Les résultats des différents essais sont négatifs en terme de survie [260], Selon Ajani [270], la chimiothérapie post-opératoire s'avère plus toxique que les autres modalités d'administration [274], peut-être en raison d'un mauvais état nutritionnel des patients concernés et de la perte de poids inhérente à la chirurgie. La chimiothérapie post-opératoire n'a donc pas fait la preuve de son efficacité à l'heure actuelle [260].

**e. Chimiothérapie palliative.**

La chimiothérapie palliative exclusive n'a pas été beaucoup explorée. L'objectif principal est la régression de la dysphagie pour permettre une prise alimentaire entérale [275] au prix d'une toxicité acceptable. Il faudrait réaliser des essais randomisant chimiothérapie et traitement symptomatique en étudiant la survie et la qualité de vie [238].

**5. Association radio-chimiothérapie :**

• Les objectifs des associations de radiochimiothérapie seront :

- la destruction précoce des clones radio-sensibles et chimio-sensibles de la tumeur,
- la destruction des micrométastases par la chimiothérapie [276].

• Justificatifs de la radiochimiothérapie :

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

- limites de la radiothérapie [277] :

- la tolérance des tissus sains, avec la notion de dose maximale admissible,
- la radiorésistance de certaines lignes tumorales,
- l'absence de contrôle de la maladie métastatique par la radiothérapie seule, avec des résultats décevants [278], que son utilisation soit pré ou postopératoire,

- limites de la chirurgie,

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

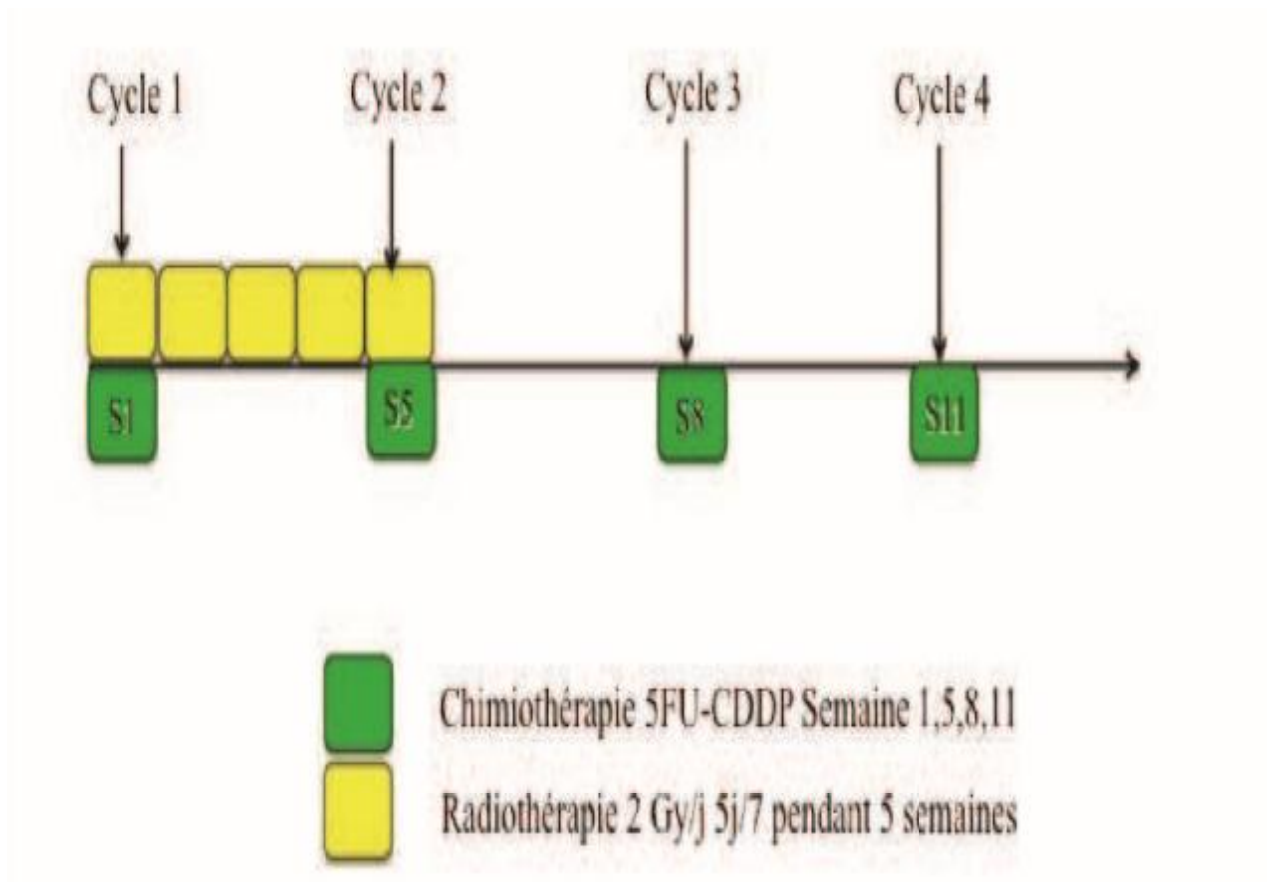
Compte-tenu de l'évolution métastatique de la plupart des patients [278] et des limites des traitements, il semble nécessaire de rechercher des alternatives thérapeutiques.

**a. Principaux schémas de RCT :**

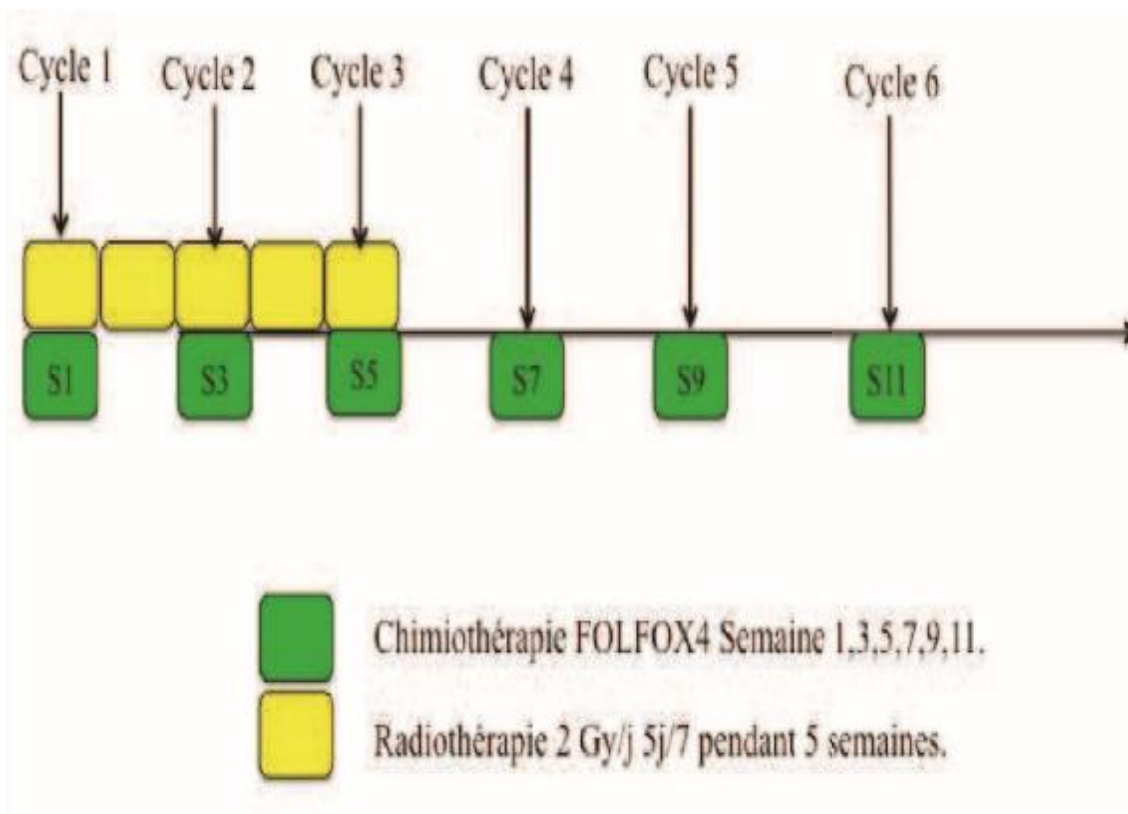
Deux principaux schémas de RCT concomitante sont recommandés : le schéma dit « HERSKOVIC » publié en 1992 et plus récemment le schéma développé par Conroy et al. (essai PRODIGE 5/ACCORD17)[279,280]. En effet, les résultats de l'essai de Conroy et al. ont notamment montré que le schéma de RCT basé sur du 5-FU, leucovorine et oxaliplatine (FOLFOX) était d'efficacité non différente et avec significativement moins de toxicités des phanères, des muqueuses et rénales que le schéma « HERSKOVIC » par 5FU-CDDP (figure 20). En conséquence, le schéma « CONROY » est depuis cette année considéré comme le standard [280] (figure 21). Comme le montrent les schémas ci-dessous la radiothérapie est étalée avec un fractionnement classique sur 5 semaines, de 1.8 à 2Gy par fraction en 25 à 30 fractions jusqu'à la dose cumulée de 50Gy. La dose est limitée, elle doit être inférieure à 55 Gy car une majoration des doses n'améliore pas le contrôle local ni la survie [281]. La RCT avec irradiation en split course, type 2 séries de 20Gy en 5 fractions ou

3 séries de 15Gy en 5 fractions, est utilisée seulement en situation palliative notamment chez les patients métastatiques [281,282].

Les schémas de ces deux études sont illustrés ci-dessous.



**Figure 20 : Schéma d'après HERSKOVIC et al. (279).**



**Figure 21 : Schéma d'après CONROY et al. [280].**

Concernant le protocole de chimiothérapie, celui-ci est basé sur une association de deux drogues de chimiothérapie telle que par exemple : le 5FU-CDDP ou le FOLFOX selon le protocole choisi.

- Le 5FU-CDDP est administré avec 1000mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue de J1 à J4 et le CDDP 75mg/m<sup>2</sup> à J1 ou J2. Les principales toxicités tous grades confondus de ces produits sont : digestives (61% de nausées, 33% de vomissements, 15% de diarrhées), cardiaques (15% d'angor/troubles du rythme), hématologiques (45% de neutropénie, 63% d'anémie et 43% de thrombopénie), des anomalies cutanéomuqueuses (24% de mucite, 14% de syndrome main-pied) et plus spécifiquement pour le CDDP : complications rénales 5% telle que la nécrose tubulaire aigue et/ou chronique, neurologiques dans 2% des cas comme les neuropathies sensitives et l'ototoxicité, et allergiques telles que les éruptions cutanées. Les effets secondaires

toxiques de grade > 3 sont : digestifs et hématologiques observés respectivement dans 41% et 48% des cas chez des patients recevant le traitement combiné dans l'étude d'Herskovic [279].

- Le FOLFOX est administré avec le 5FU 1600mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue sur 48 heures, la leucovorine 200mg/m<sup>2</sup>, le bolus de 5FU de 400mg/m<sup>2</sup> et l'oxaliplatine 85mg/m<sup>2</sup> à J1. Les principales toxicités de ce protocole sont neurologiques (47% de paresthésies, 18% de neuropathies périphériques), digestives (49% de nausées, 25% de vomissements, 16% de diarrhées), hématologiques (52% de neutropénie, 58% d'anémie et 47% de thrombopénie) [280].

**b. Résultats carcinologiques de la RCT exclusive :**

• **Réponse à la RCT :**

Le taux de réponse complète sur pièces opératoires après RCT est de l'ordre de 15 à 25% dans la littérature [283]. Concernant la réponse à la RCT exclusive, seules les études de Bedenne et al. et de Conroy et al. rapportent des données sur la réponse à la RCT mais sur des définitions différentes. En effet, dans l'étude de Conroy et al., la réponse à la RCT était définie à la semaine 15 après la RCT soit par des biopsies négatives avec une absence de sténose et d'ulcération à la FOGD et une absence de progression à la TDM, soit selon les critères RECIST version 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (39). Pour le premier type de réponse : il y avait 41% de réponse pour le FOLFOX et 39% pour le 5FU- CDDP, pour les critères RECIST : 44% pour le FOLFOX et 43% pour le 5FU-CDDP [280].

A l'inverse, dans l'étude FFCD 9102, les patients inclus étaient des patients répondeurs à la RCT ; sur les 444 patients ayant bénéficié d'une RCT, 259 ont eu une réponse complète à la RCT soit 57%. La réponse était définie dans cet article de façon clinique par l'absence de dysphagie et l'absence de tumeur sur le transit oeso-gastro-

duodéal (TOGD). L'absence de résidu tumoral sur pièces opératoires après une réponse à la RCT était de 23% [284].

- **Survie globale (SG) :**

Les résultats de la RCT dans l'étude d'Herskovic et al. ont été significativement supérieurs à ceux de la radiothérapie seule pour la médiane de survie et la survie globale à 1 an (50% versus 33%) et à 5 ans (10% versus 0%) respectivement. Ces résultats ont été décisifs pour considérer cette modalité thérapeutique comme une alternative possible dans les cancers de l'œsophage localement avancés [279].

Dans l'étude FFCD 9102 les résultats ont montré un bénéfice équivalent avec une survie à 2 ans de 40% en cas RCT exclusive contre 34% dans le groupe RCT associé à la chirurgie. De plus, les malades opérés avaient une mortalité précoce à 3 mois plus importante (9.3% versus 0.8%) ainsi qu'à 6 mois avec 16% dans le groupe chirurgie contre 6% dans le groupe RCT exclusive ( $p = 0.015$ ). Ces données ont ainsi montré que chez les patients atteints de cancer localement avancé de l'œsophage et répondeurs à la RCT, les résultats ne sont pas différents avec ou sans chirurgie [284].

Ces résultats ont par ailleurs été confirmés par l'essai de Stahl et al. où la survie observée à 3 ans était de 30% pour le groupe traité par RCT puis chirurgie et de 24% pour le groupe traité par RCT exclusive. L'équivalence des stratégies avec ou sans chirurgie a donc été confirmée avec un contrôle local amélioré par la chirurgie mais une mortalité plus importante dans ce cas (10.2% versus 3.8%). La survie globale à 3 ans dans cet essai était de plus de 50% chez les patients répondeurs à la RCT et la réponse à la RCT était identifiée comme un facteur pronostique de survie ( $p < 0.001$ ). Les patients non répondeurs dans le bras RCT exclusive avaient une médiane de survie de 10.7 mois et une survie à 3 ans de 9.4% sur la population globale et de 32% en cas de résection secondaire R0 [285].



La survie à 3 ans dans l'essai de Conroy et al. était de 19.9% dans le groupe FOLFOX et de 26.9% dans le groupe 5FU-CDDP. Après exclusion des patients métastatiques, la survie était de 23.5 mois dans le groupe FOLFOX et de 17.4 mois dans le groupe 5FU-CDDP. La médiane de survie était similaire dans les deux groupes avec 20.2 mois pour le FOLFOX et 17.5 mois pour le 5FU-CDDP ( $p = 0.7$ ) [280].

L'étude de Hamai et al. en 2012 avait comme objectif la recherche de facteurs pronostiques chez 74 patients traités par RCT dont 94.6% de CE. La RCT était exclusive dans 64.9% des cas, les autres patients étaient traités par RCT suivie d'une chirurgie. La médiane de survie globale était de 11.3 mois, il n'y avait pas de différence significative entre les médianes de survie des patients traités par RCT exclusive versus des patients traités avec une chirurgie en plus de la RCT. L'âge < 60ans, l'hémoglobine > 13g/dl étaient identifiés comme facteurs indépendants de RCC en analyse multivariée, l'albumine > 35g/l était le seul facteur identifié comme facteur pronostique de survie [276].

L'ensemble des données actuellement disponibles sur la RCT dans le cancer de l'œsophage montre clairement que l'obtention d'une réponse clinique à la RCT est un facteur pronostique majeur. En conséquence, l'identification des « vrais » patients répondeurs à la RCT représente actuellement un axe important de recherche. En effet, l'objectif principal est de pouvoir identifier les patients à haut risque de non réponse ou de récurrence précoce à la RCT et donc potentiellement candidats à une autre modalité thérapeutique comme la chirurgie.

Actuellement, la RCC est définie sur des critères plus restrictifs regroupant une réponse endoscopique complète avec biopsies négatives et l'absence d'extension métastatique à l'imagerie par TDM. L'évaluation de la RCC est réalisée dans un délai de 6 à 10 semaines après la fin de l'irradiation [286].

Cependant, la valeur prédictive négative des biopsies négatives en fin de traitement par RCT est faible et à 31% dans l'étude de Sarkaria et al.. Dans ce travail, parmi les 118 patients ayant des biopsies négatives obtenues après RCT et avant oesophagectomie, seuls 31.4% n'avaient plus de résidus tumoraux sur pièce opératoire et étaient jugés par les auteurs comme des répondeurs à la RCT. A l'inverse, seuls 5.3% des patients ayant une biopsie positive étaient jugés en réponse complète. Sur la base de l'effectif étudié, la survie globale était équivalente après chirurgie quelque soient les résultats des biopsies pré-opératoires post RCT [287].

c. **Evolution et facteurs pronostiques des patients après RCC :**

Ce point est une vraie question puisqu'il n'y a que très peu de données actuellement disponibles dans la littérature sur l'évolution des patients en RCC après une RCT exclusive. Dans l'étude randomisée de Bedenne et al., décrite précédemment et incluant uniquement des patients répondeurs à la RCT selon l'ancienne définition, les taux de récurrence locale et à distance étaient respectivement de 43% et 29% à 2 ans [284]. Aucune donnée n'a été rapportée sur ces patients dans l'étude récemment publiée de Conroy et al.

L'étude d'Ishihara et al. incluait 110 patients avec un CE en RCC après RCT exclusive (5FU-CDDP et 60Gy). Les patients présentaient 42% de stade T2-4 et 73% de stades N0. Le but de l'étude était la recherche des facteurs pronostiques de récurrence sur un suivi médian de 21 mois. Le taux de récurrence globale à 1 an était de 18% et à 3 ans de 32% avec un taux de récurrence locale de 12%, loco-régionale de 6% et viscérale de 7%. La survie sans récurrence était de 9 mois avec une médiane de survie après récurrence de 21 mois. La survie globale des patients sans récurrence était de 63 mois et de 36 mois en cas de récurrence. Le stade T2-4 versus T1 était le seul facteur pronostique de récurrence locale en analyse multivariée. L'âge inférieur à 65 ans et la localisation au tiers supérieur de l'œsophage ou à l'œsophage cervical étaient les deux

facteurs pronostiques de récurrence à distance. Les facteurs pronostiques de survie globale n'ont pas été recherchés alors que la localisation de la tumeur (tiers moyen et inférieur versus tiers supérieur et cervical) et le délai de récurrence ( $> 9$  mois) étaient des facteurs de survie globale après récurrence [288].

Adenis et al. ont inclus 110 patients (93% de CE, 45% de stades II) en RCC après RCT exclusive ou RT seule sans que le chiffre soit clairement précisé dans la publication. La survie médiane était de 30 mois et les survies à 3 et 5 ans étaient de 46.9% et 33.5%, respectivement. Au total, 16 patients ont eu une chirurgie dont trois pour une récurrence locale, deux pour dysphagie et onze par souhait du patient après discussion avec le chirurgien. En analyse multivariée, la dysphagie  $>$  grade 3 post RCT et la perte de poids  $>$  10% pendant la RCT étaient des facteurs pronostiques de survie. Les facteurs pronostiques de récurrence n'ont pas été détaillés dans le travail [289].

Compte-tenu de ces données actuellement disponibles, il n'y a pas de consensus clair sur la prise en charge des patients en RCC à une RCT exclusive. Les avis d'experts divergent sur la surveillance simple ou la chirurgie systématique. En effet, un travail rétrospectif cas- témoins a montré un avantage significatif en terme de survie globale pour les patients traités par chirurgie après RCC en comparaison à ceux traités par RCT seule (survie globale 83 mois versus 31 mois,  $p = 0.001$ ) [163].

## **B. Indications thérapeutiques [286] :**

### **1. Cancers superficiels (in situ ou T1- m1 ou m2) :**

Traitement endoscopique par mucosectomie ou résection sous muqueuse, si la lésion a un diamètre inférieur à 3 cm (après coloration vitale), non ulcérée, bien ou moyennement différenciée et si son caractère superficiel est affirmé (m1 ou m2 pour un carcinome épidermoïde, m1, m2, m3 et sm1 pour un adénocarcinome). C'est la

technique de référence car elle permet l'examen histologique de la pièce de résection afin de confirmer que la lésion est superficielle et que les marges sont saines.

Lorsque la pièce de mucosectomie montre que la lésion est invasive (m3 ou sm1, 2,3 pour un épidermoïde et sm2 ou sm3 pour un adénocarcinome) le risque d'extension ganglionnaire, évalué entre 10% (m3) et 30-40% (sm) impose une oesophagectomie chez les patients opérables ou une radio-chimiothérapie chez les patients non opérables (niveau de la recommandation : grade C).

**2. Cancers invasifs opérables :**

**a. uT1 N0 (stade IA), uT2 N0 (stade IB) :**

Oesophagectomie avec éventuelle chimiothérapie adjuvante post-opératoire (2 cures de 5FU-Cisplatine), si pN+ et patient en bon état général, demandeur et informé à discuter en RCP car niveau de preuve faible.

**b. uT1 N1, uT2 N1 (stade IIB), et uT3N0 (stade IIA) :**

- Radio chimiothérapie exclusive (contre-indication ou refus de la chirurgie).
- Chimiothérapie puis chirurgie.
- Radio chimiothérapie puis chirurgie.
- Chirurgie seule.

**c. Stades III : T3 N1, T4 N0-N1**

o **Cancers épidermoïdes :**

Soit radiochimiothérapie exclusive, type « RTOG 85-01 Herskovic », ou FOLFOX, sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction en 25 à 30 fractions). Chez les patients ayant une persistance tumorale prouvée après la fin de la radio-chimiothérapie ou présentant une récurrence loco-régionale opérable après une réponse apparemment complète, une chirurgie de rattrapage est indiquée, dans un centre spécialisé.

Soit radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie dans un centre expert.

○ **Adénocarcinomes :**

- **Soit** chirurgie précédée de chimiothérapie : 2 cures de 5FU–cisplatine ou 4 cures de LV5FU2–cisplatine.
- **Soit** chirurgie encadrée d'une chimiothérapie périopératoire pour les adénocarcinomes de la JOG.
- **Soit** chirurgie précédée de radiochimiothérapie classique ou selon l'association Paclitaxel–Carboplatine–irradiation (41Gy) selon van Hagen pour les patients ayant une tumeur classée au plus T3N1.

**d. Cancers de l'œsophage cervical :**

Une radio–chimiothérapie concomitante est généralement proposée en première intention, surtout lorsqu'une pharyngo–laryngectomie totale serait nécessaire. La résection est proposée dans un centre expert en l'absence de réponse complète, si une résection R0 est *a priori* possible (accord professionnel).

**3. Cancers inopérables non métastatiques :**

**a. En l'absence d'envahissement trachéo–bronchique muqueux :**

Radio–chimiothérapie exclusive : RT 50 Gy en 5 semaines (2 Gy/fr, 25 fr) avec chimiothérapie :

- soit schéma "HERSKOVIC" 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue de J1 à J4 et CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 ou J2. 4 cures aux semaines 1, 5, 8, 11 ou aux semaines 1,5, 9,12, du fait de la toxicité hématologique observée dans l'essai RTOG 85–01.
- soit FOLFOX 4.

**b. Avec envahissement trachéo–bronchique muqueux, sans fistule**

- Chimiothérapie première, suivie de radio–chimiothérapie surtout en cas de disparition de l'envahissement trachéo–bronchique (accord d'experts) avec fractionnement normal (1,8 à 2 Gy)

- Traitement endoscopique exclusif de l'obstruction œsophagienne ou trachéo-bronchique (accord d'experts).

c. **En cas de fistule**

Prothèse œsophagienne expansive couverte plus ou moins prothèse trachéo-bronchique si l'envahissement trachéal est très obstructif.

4. **Cancers métastatiques** : L'objectif principal est de privilégier la qualité de vie.

a. **État général conservé (OMS 0,1 ou 2)**

- **Dysphagie importante :**

- chimiothérapie et traitement endoscopique de la dysphagie ; en cas d'amélioration durable discuter une irradiation
- traitement endoscopique de la dysphagie

- **Dysphagie absente ou peu importante :**

- chimiothérapie, plus ou moins associée à la radiothérapie ; si la dysphagie s'aggrave, traitement symptomatique

L'intérêt de la chimiothérapie en termes de survie par rapport aux soins palliatifs exclusifs n'est pas validé par des essais randomisés. Son utilisation est cependant recommandée chez les sujets en bon état général, informés, en évaluant régulièrement tolérance et efficacité (accord professionnel). Les protocoles utilisés couramment sont le 5FU-cisplatine, le LV5FU2-cisplatine, le FOLFOX ou des schémas à base de taxane.

b. **Etat général altéré (OMS 3 ou 4)**

Traitement endoscopique de la dysphagie et soins palliatifs.

## **SURVEILLANCE [162] :**

Le suivi des patients traités pour un cancer de l'œsophage est clinique et radiologique. Les examens complémentaires sont guidés par les symptômes, et dépendent de chaque situation clinique.

### **A. Après traitement curatif :**

- En cas de chirurgie :

Tous les 6 mois pendant 5 ans avec examen clinique et scanner thoraco-abdominal. Examen ORL annuel pour les cancers épidermoïdes à la recherche d'une lésion métachrone et fibroscopie digestive à 2 ans. Pas de fibroscopie bronchique systématique

- En cas de radio-chimiothérapie exclusive avec réponse complète :

Examen clinique tous les 4 mois avec fibroscopie et scanner thoraco-abdominal pendant 1 an, puis même surveillance tous les 6 mois l'année suivante. Après 24 mois, on revient aux mêmes modalités qu'après chirurgie

- TEP pour confirmer une image douteuse sur les imageries précédentes
- Scintigraphie osseuse, imagerie cérébrale en fonction des signes cliniques d'appel
- Une aide au sevrage d'alcool et de tabac doit être proposée
- Un soutien psychologique en cours et au décours du traitement doivent être proposés.
- Un examen ORL annuel à la recherche d'un second cancer ;
- Une endoscopie bronchique :

Elle est non systématique, ne doit être proposée qu'en fonction de la symptomatologie présentée par le malade ;

- Le dosage des marqueurs ACE et CA19-9 n'a pas d'intérêt dans le suivi.

## **B. Après traitement palliatif**

Examen clinique et examens complémentaires orientés par les symptômes.

## **C. Signes évocateurs de récurrence :**

Le patient doit être informé sur la nécessité (outre le suivi systématique) de consulter en cas d'apparition des signes les plus fréquents de récurrence :

- Reprise de l'amaigrissement ;
- Douleurs abdominales ;
- Dysphagie ;
- Douleurs osseuses ;
- Toux, dyspnée, modification de la voix.

En cas de suspicion de récurrence, le patient doit être réadressé à l'équipe référente du traitement ou à l'équipe spécialisée, la prise en charge des récurrences étant décidée en RCP.



## PRONOSTIC DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE [164] :

- Caractéristiques du patient :

La valeur pronostique de nombreux paramètres cliniques a ainsi été étudiée, parmi lesquels la perte de poids, la présence d'une dysphagie, l'indice de performance status de l'OMS, l'âge et le sexe du patient, le taux d'hémoglobine initial, la localisation tumorale ou encore la présence d'un endobrachyoesophage (EBO) sous-jacent.

On retiendra comme facteurs de bon pronostic un patient en bon état général (PS 0 ou 1), dont la perte de poids est inférieure à 10 % du poids corporel et ayant une hémoglobinémie normale.

La présence d'une dysphagie initiale est un facteur pronostique également rapporté, mais dont l'importance semble s'effacer devant la perte de poids.

La présence d'un EBO est un facteur de bon pronostic rapporté par plusieurs études mais qui demeure plus discuté.

**Tableau 56 : caractéristiques cliniques de bon pronostic :**

Paramètre	Critère de bon pronostic
Amaigrissement	< 10 % du poids corporel
Indice de performance	0 ou 1
Taux d'hémoglobine initial	Normal
Endobrachyoesophage (ADK)	Présent
Dysphagie Absente [13, 15]	Absente

- Extension tumorale initiale :

**Le tableau 57 : Les principaux critères pronostiques histologiques.**

Paramètre Critère de bon	Critère de bon pronostic
Stade T	1-2 versus 3-4
Stade N	0 versus 1
Micrométastases ganglionnaires	Absence
Nombre de ganglions envahis	1 à 3 versus 4 ou plus
Ratio de ganglions envahis	Faible (< 0,2)
Rupture capsulaire ganglionnaire (ADK)	Absence
Qualité de la résection	Complète (R0)
Réponse au traitement néoadjuvant	réponse complète histologique

Le stade T, qui correspond à la profondeur d'envahissement de la paroi œsophagienne, est un facteur pronostique reconnu. Pour affiner ce critère, certains ont proposé d'autres mesures du paramètre T, notamment la longueur tumorale ou le volume tumoral, calculé à partir des scanners diagnostiques. L'envahissement ganglionnaire est dans de nombreuses études le facteur pronostique le plus important des cancers de l'œsophage. À l'instar de nombreux cancers, un nombre élevé de ganglions envahis est, en soi, un facteur péjoratif. Sachant que le risque de trouver des ganglions envahis augmente avec le nombre de ganglions prélevés, il a été recommandé que le curage ganglionnaire comporte au moins 15 ganglions. Certains auteurs ont proposé d'utiliser le ratio de ganglions envahis, ce qui permet de prendre en compte le nombre de ganglions prélevés et donc de tenir compte de la qualité du curage. La rupture de la capsule ganglionnaire a également une valeur péjorative mais uniquement pour les adénocarcinomes. Malgré son intérêt certain pour affiner le pronostic des cancers œsophagien, la recherche de micrométastases ganglionnaires

n'est pas entrée en pratique quotidienne, probablement en raison de la lourdeur des techniques à mettre en œuvre.

- **Histologie tumorale :**

Nous l'avons rappelé, les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage sont deux entités distinctes par leur histologie, le terrain, leurs facteurs prédisposants, leur localisation dans l'œsophage ou bien leur réponse aux traitements, notamment à la radiothérapie. Siewert et al. ont suggéré, à partir d'une série de plus de 1 000 cancers de l'œsophage, que les adénocarcinomes ont un meilleur pronostic que les carcinomes épidermoïdes en analyse multivariée. Cette étude comporte plusieurs biais : tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, ensuite, l'amélioration de l'efficacité des traitements a coïncidé avec l'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes et la diminution de celle des carcinomes épidermoïdes. Les adénocarcinomes ont donc majoritairement bénéficié des techniques et stratégies les plus récentes.

- **Analyse de la pièce opératoire :**

L'analyse histologique de la pièce opératoire, effectuée sur une quantité importante de matériel tumoral, permet de rechercher les critères pronostiques de récurrence locale ou métastatique, parmi lesquels, on trouve la qualité de l'exérèse chirurgicale. Une résection macroscopiquement (R2) ou microscopiquement (R1) incomplète est un facteur de mauvais pronostic rapporté par de nombreuses études, pour les deux types histologiques, et également après traitement néoadjuvant. Parmi les critères classiquement rapportés sur les comptes rendus histologiques, les embolus lymphatiques sont un facteur de mauvais pronostic reconnu pour les adénocarcinomes mais pas pour les carcinomes épidermoïdes. La présence d'engainement périnerveux n'a pas été retrouvée parmi les critères pronostiques. En cas de tumeur localement avancée, un traitement néoadjuvant préopératoire peut être

réalisé. L'importance de la réponse à ce traitement est un facteur corrélé au pronostic, que ce soit après chimioradiothérapie néoadjuvante ou après chimiothérapie première. Une réponse majeure (réponse complète histologique ou persistance de reliquats minimes) au niveau tumoral ou ganglionnaire est un facteur de bon pronostic.

- **Facteurs moléculaires tumoraux et pronostic :**

Dans le cancer de l'œsophage, aucun marqueur sérique n'a montré son intérêt pronostique dans des études prospectives. Aucun dosage n'est donc recommandé en pratique. Les seules études positives sont rétrospectives et concernent le CYFRA 21-1 (cytokeratin fragment 21-1) et l'antigène SCC (squamous cell carcinoma) dans le cas des carcinomes épidermoïdes. Ainsi, les études [148] ont montré qu'un taux élevé de CYFRA 21-1 était spécifique de lésion tumorale, corrélé de manière négative à la survie, et que son élévation précédait de trois mois la rechute clinique. La sensibilité (36 %) est cependant trop faible pour justifier un usage à plus grande échelle. L'antigène SCC, dosé directement ou par le biais de son ARNm (acide ribonucléique messenger), est un facteur péjoratif indépendant dans trois études. La plus importante étude, comprend 309 patients. Le taux de SCC y est corrélé au stade TNM et à une survie diminuée en analyse multi-variée [149]. De nombreuses études se sont intéressées aux potentiels marqueurs biologiques, pouvant influencer la croissance tumorale ou sa capacité métastatique. Pour éviter une énumération fastidieuse, nous avons réuni les principaux facteurs pronostiques moléculaires dans le tableau. Parmi eux, il faut signaler les mutations de p53, retrouvées comme facteur pronostique indépendant [150, 151] et comme facteur de sensibilité à la chimio-radiothérapie [152]. La mesure du taux sérique d'anticorps anti-p53 a été proposée comme méthode de détection de ces mutations. Un taux élevé d'anticorps anti-p53 est retrouvé chez environ 30 % des patients atteints de carcinome épidermoïde de l'œsophage [153]. Il constitue un facteur indépendant de mauvais pronostic et de radiorésistance dans

plusieurs études [154]. De même, une baisse d'activité du NF- $\kappa$ B, qui est un facteur anti-apoptotique, est associée à une meilleure réponse à la chimio-radiothérapie [155, 156]. Il convient de faire plusieurs réserves. Tout d'abord, notre liste (tableau) n'a pas prétention d'exhaustivité, tant la littérature est abondante sur le sujet, souvent hétérogène, et parfois contradictoire.

Nous nous sommes donc limités aux facteurs pronostiques indépendants démontrés sur des séries relativement grandes. Par ailleurs, il faut préciser que le niveau de preuve apporté par ces publications est faible. En plus du biais de publication qui résulte du fait que la majorité des études négatives n'est pas publiée, et donc que la lecture de la littérature surestime les corrélations pronostiques, il existe plusieurs limites à ces études. Elles proviennent toujours de séries rétrospectives, mélangeant fréquemment les deux types histologiques de cancer de l'œsophage, et sont en majorité issues de séries chirurgicales. Elles peuvent, à juste titre, paraître inadaptées pour les autres stratégies thérapeutiques, notamment les associations chimio-radiothérapies.

**Tableau 58 : Principaux facteurs pronostiques moléculaires des carcinomes œsophagiens.**

Paramètre	Fonction	Critère de mauvais pronostic	Type tumoral	Thérapeutique spécifique potentielle ?	Références
<i>HER-2-neu</i>	Autosuffisance en facteurs de croissance	Surexpression	ADK/SCC	Trastuzumab	[165-167]
EGFR	Autosuffisance en facteurs de croissance	Surexpression	SCC	Anti-EGFR (anticorps, TKI)	[168]
p53	Échappement à l'apoptose	Mutation/perde de fonction ; présence d'anticorps anti-p53 à un titre élevé	ADK/SCC	Non	[150, 169]
NF-kB	Échappement à l'apoptose	Surexpression	ADK/SCC	Non	[155]
Cox-2	Échappement à l'apoptose	Surexpression	ADK/SCC	Inhibiteurs de Cox2	[170-172]
VEGF	Capacité d'angiogène	Surexpression	SCC	Anti-angiogéniques	[173, 174]
UPA	Infiltration tissulaire	Surexpression	ADK/SCC	Non	[175, 176]
MMP	Infiltration tissulaire	Surexpression	ADK/SCC	Inhibiteurs de MMP	[177, 178]
TIMP	Infiltration tissulaire	Hypo-expression	SCC	Non	[179]
Cadhérine-E ; caténines a et p	CAM : infiltration tissulaire ; métastases	Hypo-expression	ADK/SCC	Non	[180]
ADN cellulaire	Multifactoriel	Aneuploïdie	ADK/SCC	Non	[167, 181]

ADK : adénocarcinome ; SCC : carcinome épidermoïde ; EGFR : récepteur de l'EGF ; NF-kB : *nuclear factor kappa B* ; Cox-2 : cyclooxygénase-2 ; uPA : activateur de plasminogène de type urokinase ; MMP : métalloprotéase de matrice extracellulaire ; TIMP : inhibiteur tissulaire de MMP ; CAM : molécules d'adhésion cellulaire ; TKI : inhibiteur de tyrosine-kinase ; on entend par critère de mauvais pronostic un facteur associé à une survie diminuée en analyse multivariée.

- **Et en pratique ?**

À l'heure actuelle, les principaux facteurs pronostiques des cancers de l'œsophage demeurent des facteurs cliniques (état général du patient, perte de poids, hémoglobinémie initiale), ceux liés à l'extension tumorale (stade TNM, importance des micrométastases ganglionnaires, ratio de ganglions envahis, rupture capsulaire), à la qualité de la résection (R0), à la réponse aux traitements médicaux néoadjuvants ou exclusifs (bilan d'imagerie et endoscopique). Leur intégration dans des modèles à plusieurs variables permettra peut-être d'améliorer leur valeur prédictive. Les facteurs pronostiques moléculaires, qui permettent d'appréhender la biologie tumorale, sont une approche en développement pour affiner la prédiction du devenir des patients. Ils permettront peut-être l'utilisation de thérapies ciblées selon le profil biologique tumoral. À côté de cette démarche classique, se développent des stratégies de prédiction de la réponse aux traitements antitumorales. La diminution de la fixation tumorale à la TEP-FDG, entre le bilan initial et 14 jours après le début du traitement, apparaît prédictive, pour la chimiothérapie comme pour la chimioradiothérapie, de la réponse histologique, de la qualité de la résection et de la survie globale. La détermination d'un profil génétique de sensibilité aux thérapies antitumorales offre une autre approche de la prédiction de la réponse. L'amélioration de ces techniques et la confirmation de leur intérêt par des essais prospectifs ouvriront la voie d'une oncologie prédictive des cancers de l'œsophage. Elles permettront dans le futur d'adapter individuellement les stratégies thérapeutiques à chaque patient et à chaque tumeur.

# CONCLUSION



Au terme de notre étude, on peut en ressortir quelques points intéressants :

- Bien que son incidence ait diminué au cours des deux dernières décennies, le cancer de l'œsophage représente encore de nos jours un sérieux problème de santé publique mondial.

- L'âge moyen de survenue d'un cancer de l'œsophage est variable d'une série à l'autre avec une moyenne autour de 60 ans. L'âge moyen dans notre série est de  $62,78 \pm 15,12$  ans sexe confondu.

- Contrairement aux autres séries où l'analyse du sexe a objectivé une nette prédominance masculine, dans notre série, le cancer de l'œsophage a presque égale chez l'homme avec 52% versus 48% pour les femmes.

- Malgré le caractère relativement précoce du délai de consultation de nos malades, le diagnostic est souvent posé à un stade tardif avec une recrudescence des formes métastatiques ce qui explique l'absence des cancers superficiels dans notre série et que le taux de résecabilité soit très faible.

- L'apport des traitements complémentaires et, en particulier, la chimiothérapie doit permettre d'améliorer la survie dans les années à venir.

- L'absence d'une politique de surveillance dans notre pays rend difficile l'appréciation du pronostic du cancer de l'œsophage.

- Une meilleure prise en charge de ce cancer ne peut se concevoir que par la mise en place d'un registre de cancers régional et national et une approche multidisciplinaire.

# PERSPECTIVES

Sur la base des résultats de notre étude et à la lumière de l'analyse bibliographique, il nous paraît indispensable de :

1- Définir une population à haut risque de cancer de l'œsophage chez qui une surveillance endoscopique pourrait être proposée.

2- Etablir un programme nationale de dépistage du cancer de l'œsophage en se basant sur la surveillance les facteurs de risque et des états précancéreux.

3- Poursuivre les recherches sur le plan thérapeutique avec inclusion des malades dans des essais cliniques (études prospectives) dans le but d'améliorer la qualité du traitement chirurgical et les protocoles des traitements adjuvants.

4- Instaurer un système de suivi médical des patients atteints du cancer de l'œsophage afin d'évaluer la survie.

5- Généraliser la couverture sanitaire pour faciliter l'accès aux soins chez les couches sociales défavorisées.

6- La prise en charge des patients atteints de cancer colorectal ne pourrait s'améliorer que par :

- Un diagnostic précoce
- Une décision thérapeutique émanant de réunions de concertations pluridisciplinaires.

7- la prévention primaire par la réduction de la consommation de tabac et d'alcool.

8- Mettre en place un véritable registre des cancers régional et national afin de pouvoir apprécier de façon exhaustive le profil épidémiologique du cancer de l'œsophage

# RESUME

## RESUME

Le cancer de l'œsophage est un cancer agressif avec un pronostic péjoratif. Il est caractérisé par une grande disparité géographique.

Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de cancer de l'œsophage dans notre contexte à travers une étude rétrospective descriptive étalée sur une période de 7 ans et 6 mois (Janvier 2006– juin 2013), incluant tous les malades admis au Centre d'Oncologie Hassan II d'Oujda pour prise en charge d'un cancer de l'œsophage.

Dans notre série, les patients se répartissaient en 52 hommes (52%) et 48 femmes (48%) avec l'âge moyen est de 62 ans avec des âges extrêmes allant de 20 ans à 90 ans. la tranche d'âge prédominante (71%) est [50 ans – 79 ans]. Dans 63% des cas, les patients provenaient des villes d'Oujda, Nador et Berkane.

L'intoxication tabagique est retrouvée dans 35% des cas, et l'intoxication alcoolique dans 13% des cas. Parmi les conditions précancéreuses retrouvées chez nos malades :

- 10 cas (10%) d'endobrachyoesophage,
- 4 cas (4%) de reflux gastro-œsophagien,
- 2 cas (2%) de décès par cancer de l'œsophage,
- 3 cas (3%) d'antécédent familial d'autre cancer (cavum, poumon et thyroïde).

La symptomatologie clinique est dominée par la dysphagie avec 95 cas (95%) et l'amaigrissement avec 62 cas (62%). Pour les examens complémentaires, la fibroscopie digestive haute, est le principal moyen d'affirmation, effectuée chez 100 patients (100%) et a montré une prédominance de la localisation du tiers inférieur (45%) et de l'aspect bourgeonnant (35%). Sur le plan histologique, le carcinome épidermoïde est la forme histopathologique la plus fréquente retrouvée dans 66 cas (66%).

Sur les 100 malades de notre série, 22 malades ont été perdus de vue soit au cours du bilan d'extension soit après traitement palliatif. L'association radio-chimiothérapie était le moyen thérapeutique le plus utilisé dans 46 cas (46%). La chirurgie à visée curative est utilisée chez 3 patients seulement.

## **ABSTRACT**

The esophagus cancer is an aggressive cancer with a poor prognosis. It is characterized by a large geographic disparity.

The aim of our work is to describe the epidemiological, diagnostical and therapeutic characteristics of esophagus cancer in our context through a descriptive retrospective study over a period of 7 years and 6 months (January 2006 – June 2013), including all patients admitted at Oncology Centre Hassan II in Oujda for esophagus cancer.

In our serie , patients were divided into 52 men ( 52%) and 48 women (48%) with an average age of 62 years with extreme ages ranging from 20 years to 90 years . the predominant age group (71 %) is [ 50 – 79 ]. In 63% of cases, patients were from the cities of Oujda, Nador and Berkane.

The tobacco intoxication in 35% of cases, and alcohol intoxication in 13 % of cases. Among the precancerous conditions found in our patients:

- 10 cases (10%) of Barrett's esophagus,
- 4 cases (4 %) of gastroesophageal reflux,
- 2 cases (2%) of esophageal cancer death in the family,
- 3 cases (3%) of family history of other cancer (nasopharynx, lung and thyroid).

The clinical features were dominated by dysphagia with 95 cases (95%) and weight loss with 62 cases (62%). For supplementary examinations, the upper digestive endoscopy is the primary means of affirmation, performed in 100 patients (100%) and showed a predominance of the location in the lower third (45%) and the budding aspect (35%). Histologically, squamous cell carcinoma is the most frequent histopathologic form found in 66 cases (66%).

Of the 100 patients in our series, 22 patients were lost before the start of treatment or after palliative treatment. The chemo–radiotherapy was the most used means of therapy in 46 cases (44%). The curative surgery was used in three patients only.

## ملخص

سرطان المريء هو سرطان عدواني مع مآل سيء. ويتميز بتوزيع جغرافي متنوع. الهدف من عملنا هو وصف الخصائص الوبائية والتشخيصية والعلاجية لسرطان المريء من خلال دراسة وصفية استيعابية على مدى فترة 7 سنوات و 6 أشهر (يناير 2006-يونيو 2013)، شمل ذلك جميع المرضى الذين دخلوا إلى مركز الحسن الثاني للأورام في وجدة لعلاج سرطان المريء.

في سلسلتنا، المرضى يتوزعون إلى 52 رجلا (52%) و 48 من النساء (48%) مع متوسط عمر 62 سنة و الأعمار القصوى تتراوح ما بين 20 عاما إلى 90 عاما. الفئة العمرية الغالبة (71%) هي [50-79]. في 63% من الحالات، كان المرضى من مدن وجدة والناظور وبركان.

يمثل التسمم التبغى 35% من الحالات، والتسمم الكحولي 13% من الحالات. مناسبات التسرطن عند مرضانا:

10 حالات (10%) من المريء باريت،

4 حالات (4%) من الارتجاع المعدي المريئي ،

حالتان (2%) من الوفيات الناجمة عن سرطان المريء في الأسرة،

3 حالات (3%) من التاريخ الأسري لسرطان آخر غير المريء (البلعوم الأنفي والرئة والغدة الدرقية).

لقد بينت دراسة الأعراض السريرية، أن عسر البلع هو الأكثر شيوعا ب 95 حالة (95%)، وفقدان الوزن ب 62 حالة (62%). أما بالنسبة للكشوفات التكميلية، يعد التنظير الهضمي العلوي هو الوسيلة الأساسية للتشخيص التي أجريت ل 100 مريض (100%)، والتي أظهرت أن الموقع السفلي هو الأكثر عرضة لسرطان (45%)، وأنه يظهر على شكل برعمي (35%). تشريحيًا، سرطان الخلايا الحرشفية هو الشكل النسيجي الأكثر شيوعا في 66 حالة (66%).

من 100 مريض في سلسلتنا، فقدنا 22 منهم إما خلال الكشوفات أو بعد العلاج التكميلي. ويعد العلاج الكيميائي والإشعاعي الوسيلة الأكثر استخداما للعلاج في 46 حالة (46%). أما الجراحة العلاجية فقد أجريت لثلاثة مرضى فقط.



# BIBLIOGRAPHIE

**[1] Bouchet A, Cuilleret J.**

Anatomie descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 4 : l'abdomen.  
Paris : Simep Éditions, 1983 : 1906–1908.

**[2] Bouchet A, Cuilleret J.**

Anatomie descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 2 : le cou, le thorax.  
Paris : Simep Éditions, 1983 : 669–674.

**[3] Bouchet A, Cuilleret J.**

Anatomie descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 2 : le cou, le thorax.  
Paris: Simep Éditions, 1983 : 952–958.

**[4] Rouvière H.**

Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle [14e ed]. Tome 1 :  
tête et cou.  
Paris : Masson, 1997 : 477.

**[5] Rouvière H.**

Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle [14e ed]. Tome 2:  
tronc.  
Paris: Masson, 1997: 318–325.

**[6].International Agency for Research on Cancer:**

Cancer incidence and mortality worldwide in 2012.  
Disponible sur : <http://globocan.iarc.fr/>

**[7]. Benhamiche AM, Colonna M, Aptel I, Launoy G, Schaffer P,Arveux P, et al.**

Estimation de l'incidence des cancers du tube digestif par région.  
Gastro-enterol Clin Biol 1999; 23:1040–7.

**[8]. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB.**

Cancer Incidence in five continents,  
Vol VIII. IARC Sci Publ no 155, Lyon, 2002

.

**[9]. Coleman M, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H.**

Trends in cancer incidence and mortality.

Lyon: Scientific Publication; 1993.

**[10].Données récentes sur l'épidémiologie du cancer de l'œsophage.**

Gastroenterol Clin Biol 2005;29:534–539 Masson, Paris, 2005

**[11]. Registre des cancers du service d'épidémiologie de l'Institut National d'Oncologie sidi Mohamed Ben Abdellah, de Rabat, (1985–2002).**

**[12]. Registre des cancers. CHU Hassan II de Fès, (2004–2007).**

**[13]. ELIAS, D. LASSER, P. HATCHOUEL, JM. ESCUDIER, B.**

Etude multifactorielle prospective des facteurs pronostiques de 200 cancers épidermoïdes de l'œsophage opérés : définition des malades tirant bénéfice de l'exérèse chirurgicale.

Gastro–enterol. Clin. Bio. 1993, 17, 1:17–25.

**[14] SEITZ. JF, PERRIER. H, MONGES. G, GIOVANNI. M, GOUVERNET J.**

Analyse multifactorielle des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse de radio–chimiothérapie concomitante des les cancers épidermoïdes de l'œsophage. Intérêt de l'immunodetection de la protéine P53.

Gastro–enterol. Clin. Biol. 1995, 19, 5:465–474.

**[15]. THOMAS.P; GARBE; PERRIER.H; HANNOUN–LEVI.JM.**

Traitement d'induction des cancers de l'œsophage opérable localement avancés. Signification pronostique de la réponse histologique.

Ann, chir, 1997, 51, 3 : 222–231.

**[16]. RKAIBA A.**

Répartitions des cancers au centre d'oncologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca à propos de 8355 cas.

Thèse, médecine, Casablanca, 1998, numéros 171.

**[17]. BENCHAKROUN H.**

Cancers de l'œsophage: aspects thérapeutiques et pronostiques (à propos de 50 cas).

Thèse de médecine Casablanca 1995, numéro 130.

**[18]. Craver LF (1932)**

Clinical study of etiology of gastric and esophageal carcinoma.

16(1):68-102.

**[19]. Watson WL (1939)**

Cancer of the esophagus: some etiological considerations.

Am J Roentgenol 41(3): 420-424.

**[20]. Launoy G, Milan C, Faivre J *et al.* (1997)**

Alcohol, tobacco and oesophageal cancer. Effects of the duration of consumption mean intake, current and former consumption.

Br J Cancer 75: 1389-96.

**[21]. Enzinger PC, Mayer RJ. (2003)**

Esophageal Cancer.

N Engl J Med 349: 2241-52.

**[22]. Delima SL, McBride RK, Preshaw PM, Heasman PA & Kumar PS (2010).**

Response of sub-gingival bacteria to smoking cessation.

J Clin Microbiol 48(7): 2344-2349.

**[23]. Falk GW (2009).**

Risk factors for esophageal cancer development.

Surg Oncol Clin N Am 18(3): 469-485.

**[24]. Stoner GD & Gupta A (2001)**

Etiology and chemoprevention of esophageal squamous cell carcinoma.

Carcinogenesis 22(11): 1737-1746.

**[25]. Risk JM, Evans KE, Jones J, Langan JE, Rowbottom L, McDonald FE, Mills HS, Ellis A, Shaw JM, Leigh IM, Kelsell DP, Field JK.**

Characterization of a 500 kb region on 17q25 and the exclusion of candidate genes as the familial Tylosis Oesophageal Cancer (TOC) locus.

Oncogene. 2002 Sep 12;21(41):6395–402.

**[26]. Tuyns AJ, Pequignot G, Jensen OM.**

Le cancer de l'œsophage en Ille-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac.

Bull Cancer 1977; 64:45–60.

**[27]. Launoy G, Milan CH, Faivre J, Pienkowski P, Milan CI, Gignoux M.**

Alcohol, tobacco and oesophageal cancer: effects of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption.

Br J Cancer 1997; 75:1389–96.

**[28]. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, Rota M, Corrao G, Garavello W, Schuz J, Straif K, Negri E, Boffetta P & La Vecchia C (2011).**

Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis.

Int J Cancer 129(10): 2473–2484.

**[29]. Salaspuro MP (2003).**

Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract.

Best Pract Res Clin Gastroenterol 17(4): 679–694.

**[30]. Lindblad M, Rodriguez LA & Lagergren J (2005).**

Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study.

Cancer Causes Control 16(3): 285–294.

**[31]. Holmes RS & Vaughan TL (2007).**

Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer.

Semin Radiat Oncol 17(1): 2–9.

**[32] .Tramacere I, La Vecchia C & Negri E (2011).**

Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. Epidemiology 22(3): 344–349.

**[33]. TRIBOULET.TP.**

Cancers de l'œsophage: épidémiologie, étiologie, diagnostic.

Rev. Prat, 1999, 46,6 :635–638.

**[34].The Alpha–Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group.**

The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers.

N Engl J Med 1994; 330:1029–35.

**[35]. Limburg PJ, Wei W, Ahnen DJ, Qiao Y, Hawk ET, Wang G, Giffen CA, Wang G, Roth MJ, Lu N, Korn EL, Ma Y, Caldwell KL, Dong Z, Taylor PR & Dawsey SM (2005).**

Randomized, placebo-controlled, esophageal squamous cell cancer chemoprevention trial of selenomethionine and celecoxib.

Gastroenterology 129(3): 863–873.

**[36]. Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, Stolzenberg–Solomon RZ, Albanes D, Pietinen P, Virtamo J & Taylor PR (2005)**

Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers.

Scand J Gastroenterol 40(6): 681–687.

**[37]. Jakszyn P & Gonzalez CA (2006)**

Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence.

World J Gastroenterol 12(27): 4296–4303.

**[38]. Ribeiro U,Jr, Posner MC, Safatle–Ribeiro AV & Reynolds JC (1996)**

Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus.

Br J Surg 83(9): 1174–1185.

**[39]. Stoner GD, Wang LS & Chen T (2007).**

Chemoprevention of esophageal squamous cell carcinoma.

Toxicol Appl Pharmacol 224(3): 337–349.

**[40]. BROSSARD.E; OLLYO.JB; FONTOLLIET.CH; SAVARY.M; MONNIER.P.**

Achalasie et risqué de dégénérescence maligne en carcinome épidermoïde: une surveillance endoscopique est –elle justifiée?

M.C.D, 1993, 1 : 31–32.

**[41]. BENAMOZIG.R ; EZRATTY.V ; MUNOZ.N.**

Facteurs étiologiques et mécanismes du cancer épidermoïde de l'œsophage. Deuxième partie : pathologies et mécanismes cellulaires et moléculaires associés au développement tumoral.

Gastro–enterol. Clin. Biol. 1994, 18,1 :26–32.

**[42]. FEKETE.F; AMOULAY.P; GODEBERGE.P; LANGONNET.F.**

Cancer de l'œsophage.

EMC, 1995, 9–205–A–20.

**[43]. GIGNOX.M; VERWAERDE.JC.**

Cancer de l'œsophage : Epidémiologie, étiologie, diagnostic.

Rev. Prat. 1996, 46, 7 :901–906.

**[44]. Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, Ferrari P, et Al (2006).**

Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).

J Natl Cancer Inst 98(5): 345–354.

**[45]. Navarro Silvera SA, Mayne ST, Risch HA, Gammon MD, Vaughan T, et Al (2011).**

Principal component analysis of dietary and lifestyle patterns in relation to risk of subtypes of esophageal and gastric cancer.

*Ann Epidemiol* 21(7): 543–550.

**[46]. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR & Schatzkin A (2007).**

A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes.

*Am J Epidemiol* 165(12): 1424–1433.

**[47]. Howel–Evans W, McConnell RB, Clarke CA, et al.**

Carcinoma of the esophagus with keratosis palmaris et plantaris (tylosis): a study of two families.

*Q J Med* 1958; 27:413–29.

**[48]. Kelsell DP, Risk JM, Leigh IM, Stevens HP, Ellis A, Hennies HC, Reis A, Weissenbach J, Bishop DT, Spurr NK, Field JK.**

Close mapping of the focal non–epidermolytic palmoplantar keratoderma (PPK) locus associated with oesophageal cancer (TOC).

*Hum Mol Genet.* 1996 Jun; 5(6):857–60.

**[49]. Risk JM, Evans KE, Jones J, Langan JE, Rowbottom L, McDonald FE, Mills HS, Ellis A, Shaw JM, Leigh IM, Kelsell DP, Field JK.**

Characterization of a 500 kb region on 17q25 and the exclusion of candidate genes as the familial Tylosis Oesophageal Cancer (TOC) locus.

*Oncogene.* 2002 Sep 12; 21(41):6395–402

**[50]. GEHANNO.P.**

Cancers associés aux cancers de l'œsophage.

*Rev. Prat.* 1999, 49, 11:1177–79.



**[51]. BILLERET LEBRANCHU .V;**

La tumeur à cellules granuleuses: Epidémiologie des 263 cas.

Clin. Exp. Path. 1999, 47, 1:26–30.

**[52]. GINGOX.M ; LAUNOY.G.**

Evolutions épidémiologiques récentes des cancers de l'œsophage.

Rev. Prat. 1999, 49, 11 :1154–1158.

**[53]. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW & Kuipers EJ (2010).**

Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis.

Clin Gastroenterol Hepatol 8(3): 235–44; quiz e32.

**[54]. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Washington K, Zahurak ML & Hart J (2001).**

Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a Follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study.

Hum Pathol 32(4): 379–388.

**[55]. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M & Farkkila M (2000).**

Gastro esophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux

symptoms. Digestion 61(1): 6–13.

**[56] .Sampliner RE;**

Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.

Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1888–95.

**[57]. Sharma P.**

Review article: emerging techniques for screening and surveillance in Barrett's oesophagus.

Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl. 5): 63–70.

**[58]. Sharma P.**

Review article: Prevalence of Barrett's esophagus and metaplasia at the gastro oesophageal junction.

Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl. 5): 48–54.

**[59]. Fitzgerald RC, Saeed IT, Khoo D, Farthing MJ, Burnham WR.**

Rigorous surveillance protocol increases detection of curable cancers associated with Barrett's esophagus.

Dig Dis Sci 2001; 46: 1892–8

**[60]. tiré à partir :**

[http://www.univ\\_brest.fr/S\\_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web\\_anat/Thorax/Oesophage](http://www.univ_brest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Thorax/Oesophage).

**[61]. PARIENTE.A.**

Cancers de l'œsophage.

EMC, 1998,4–0485.

**[62]. bonavina L, bona D, Abraham M, Saino g, Abate E.**

Long-term results of endo-surgical and open surgical approach for Zenker diverticulum. World J gastroenterol 2007 ; 14:2586–9.

**[63]. Hamoir M, gruyer X, Rombaux p.**

Utilisation du laser CO2 dans le traitement endoscopique des diverticules pharyngo-œsophagiens de Zenker.

Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac 1997 ; 114 : 7 – 12.

**[64]. RICHARD.F; HEITMILLER.MD.**

Epidemiology, Diagnosis and staging of oesophageal cancer.

Thoracic oncology, 2001, 105: 375–386.

**[65]. Novacek G (2006).**

Plummer–Vinson syndrome.

Orphanet J Rare Dis 1: 36.

**[66]. Messmann H (2001).**

Squamous cell cancer of the esophagus.

Best Pract Res Clin Gastroenterol 15(2): 249–265.

**[67]. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F & WHO International.**

Agency for Research on Cancer (2005) Carcinogenicity of human papillomaviruses.

Lancet Oncol 6(4): 204.

**[68]. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC & Dawsey SM (2009).**

Environmental causes of oesophageal cancer.

Gastroenterol Clin North Am 38(1): 27–57, vii.

**[69]. Dillner J, Knekt P, Schiller JT & Hakulinen T (1995).**

Prospective sero-epidemiological evidence that human papillomavirus type 16 infections is a risk factor for oesophageal squamous cell carcinoma.

BMJ 311(7016): 1346.

**[70]. Yao PF, Li GC, Li J, Xia HS, Yang XL, Huang HY, Fu YG, Wang RQ, Wang XY & Sha**

**JW (2006).**

Evidence of human papilloma virus infection and its epidemiology in oesophageal squamous cell carcinoma.

World J Gastroenterol 12(9): 1352–1355.

**[71]. Kamangar F, Qiao YL, Schiller JT, Dawsey SM, Fears T, Sun XD, Abnet CC, Zhao P, Taylor PR & Mark SD (2006).**

Human papillomavirus serology and the risk of oesophageal and gastric cancers: results from a cohort in a high-risk region in China.

Int J Cancer 119(3): 579–584.

**[72]. Wang JX, Inskip PD, Boice JD, Jr, Li BX, Zhang JY & Fraumeni JF, Jr (1990).**

Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985.

Int J Cancer 45(5): 889–895.

**[73]. Ahsan H & Neugut AI (1998)**

Radiation therapy for breast cancer and increased risk for oesophageal carcinoma.  
Ann Intern Med 128(2): 114–117.

**[74]. Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR & Dawsey SM (2001)**

Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China.  
Cancer Causes Control 12(9): 847–854.

**[75]. Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K, Merat S, Pourshams A, Marjani HA, Ebadati A, Sotoudeh M, Boffetta P, Malekzadeh R & Dawsey SM (2008)**

Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 17(11): 3062–3068.

**[76]. Abnet CC, Lai B, Qiao YL, Vogt S, Luo XM, Taylor PR, Dong ZW, Mark SD & Dawsey SM (2005).**

Zinc concentration in esophageal biopsy specimens measured by x-ray fluorescence and esophageal cancer risk.  
J Natl Cancer Inst 97(4): 301–306.

**[77]. Stoner GD, Wang LS & Chen T (2007).**

Chemoprevention of esophageal squamous cell carcinoma.  
Toxicol Appl Pharmacol 224(3): 337–349.

**[78]. McCabe ML & Dlamini Z (2005).**

The molecular mechanisms of oesophageal cancer.  
Int Immunopharmacol 5(7–8): 1113–1130.

**[79]. Lam AK (2000)**

Molecular biology of esophageal squamous cell carcinoma.  
Crit Rev Oncol Hematol 33(2): 71–90.

**[80]. Lin DC, Du XL & Wang MR (2009)**

Protein alterations in ESCC and clinical implications: a review.

Dis Esophagus 22(1): 9–20.

**[81]. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A & Nyren O (1999).**

Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma.

N Engl J Med 340(11): 825–831.

**[82]. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L & Nyren O (2001).**

Risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in patients with gastro–esophageal reflux diseases and after antireflux surgery.

Gastroenterology 121(6): 1286–1293.

**[83]. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I & Margantinis G (2007).**

Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta–analysis.

Clin Gastroenterol Hepatol 5(12): 1413–7, 1417.e1–2.

**[84]. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Perez–Perez GI, Schoenberg JB, Stanford JL, Rotterdam H, West AB & Fraumeni JF, Jr (1998).**

An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma.

Cancer Res 58(4): 588–590.

**[85]. Ye W, Held M, Lagergren J, Engstrand L, Blot WJ, McLaughlin JK & Nyren O (2004)**

Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous–cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia.

J Natl Cancer Inst 96(5): 388–396.

**[86]. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, Webb PM, Green AC & Australian Cancer Study (2008).**

Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinoma of the esophagus.

Gut 57(2): 173–180.

**[87]. Wren AM & Bloom SR (2007)**

Gut hormones and appetite control.

Gastroenterology 132(6): 2116–2130.

**[88]. Blaser MJ (2006) who are we?**

Indigenous microbes and the ecology of human diseases.

EMBO Rep 7(10): 956–960.

**[89]. Lagergren J (2006).**

Etiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma: possibilities for chemoprophylaxis?

Best Pract Res Clin Gastroenterol 20(5): 803–812.

**[90]. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC & Dawsey SM (2009).**

Environmental causes of oesophageal cancer.

Gastro–enterol Clin North Am 38(1): 27–57, vii.

**[91]. Kubo A & Corley DA (2006)**

Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta–analysis.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15(5): 872–878.

**[92]. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Quesenberry C, Rumore GJ & Buffler PA (2007).**

Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus.

Gastroenterology 133(1): 34–41; quiz 311.

**[93]. Muto M, Minashi K, Yano T, et al.**

Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010; 28:1566–72.

**[94]. LAMBERT R. JACOB P.**

Diagnostic et inventaire D'extension des cancers de l'œsophage.  
Rev. Prat. 1999, 49, 11 : 1161–71.

**[95]. LEGMANN.P ; PALAZZOL.L ; VIGNAUX.O ; HOFFEL.C ; COSTES.V ; HAZEBROUCQ.V.**

Imagerie du cancer de l'œsophage.  
EMC, 2000, 33-070-b-10.

**[96]. RAOUL JL. BENAMOZIG R. BURTIN P.**

Prise en charge diagnostique des cancers épidermoïdes de l'œsophage.  
Gastro enterol. Clin. Biol. 1999, 23 : 599–606.

**[97].ROLACHON.A; PAPIILLON.E; LEROY.V; GUEDDAH.N ; FOURNET.J .**

Les prothèses oesophagiennes métalliques expansives sont-elles un traitement efficace des sténooses malignes de l'oeosphage ?  
Eude prospective de 32 cas.  
Gastro-enterol. Clin. Biol. 1998,22, 12–24.

**[98]. WOENOFF.AS ; MERCIER.M ; GIGNOUX.M ; TRIBOULET.JP ; CHAILLARD.G ; BOSSET.JF.**

Facteurs pronostiques des cancers épidermoïdes de l'œsophage opérables.  
Gastro-enterol, Clin. Biol. 1998, 22-2 :168–174.

**[99]. TABECH.AZ, TOPART.P ; VANCENBROUCKE.F ; MOISSEC.A ; LOZACH.P.**

Cancers épidermoïdes T3 de l'œsophage. Service rendu par l'exérèse chirurgicale exclusive et analyse des facteurs pronostiques.  
J.Chir, 1997,134-10 :362–367.

**[100]. Schmutz.IN ; Phi.S ; Hu .L ; Fournier. A; Joidate. R; Kaswani.G.**

Tumeurs et pseudotumeurs de l'œsophage

Encyclopédie Médico-chirurgicale 33-070-C-10.

**[101]. BYTZER.P; CHRISTENSEN.PB; DAMKER.P; VINDING.K.**

Adenocarcinoma of the oesophagus end baret's oesophagus: based study.

AJG, 1999, 94, 1:86-91.

**[102]. GOUEROU.H.**

Cancers de l'œsophage: Epidémiologie, étiologie, diagnostic.

Rev. Prat. 1993, 43 ,10 : 1315-19.

**[103]. FEKETE.F; AUVANET.A; ZINS.M; BERTHOUX.L; AMAUYAL.G.**

Imagerie du cancer de l'œsophage: Echo-endoscopie ou TDM.

Ann. Chir. 1995, 49, 7,573-579.

**[104].TAIEB.S ; VAILLANT.E ; POMMIER.P ; BONVOISIN.S ; DESSEIGN.EF.**

Traitement à visé curative du cancer de l'œsophage non métastatique chimio-radiothérapie concomitante et surdosage par curiethérapie endoluminale à haut débit de dose.

Gastro-enterol. Clin. Biol. 1999, 23, 10:1048-54.

**[105]. JOUGNON.HB; BALLESTER.M; DUFFY.J; IDUBREZ.J; OELAIEMENT.C.**

Oesophagectomie for cancer in patient aged 70 years and older.

Ann. Thorac. Surg. 1997, 63, 5: 1423-1427.

**[106]. MC LARTY.AJ; DESCAMPS.C; TRASTEK.VF; ALLEN.MS.**

Eosophageal resection for cancer of the esophagus, long term function and quality of life.

Ann. Thorac. Surg. 1997,63,6:1568-72.

**[107]. BENMANSOUR YOUSSEF.**

Cancer de l'œsophage. A propos de 41 cas.

Thèse, Casablanca, 200,7.



**[108]. MASSARD.G; DABBAGH.A; VETTER.D; GRASSER.B; DUMONT.P; WIHL. JM; MORAND.G**

Evaluation préopératoire des cancers de l'œsophage : apport des colorations vitales.

Press, Méd. 1995, 24,21 :975-978.

**[109]. Thésaurus de cancérologie de l'œsophage.**

**[110]. SANDICK.JW; LANSHOT.JJB; KUIKEN.BW; TYTGEN.GN; OFFERHAUS.GJA.**

Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's esophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma.

GUT. 1998. 43, 2:216-222.

**[111]. FLEJOU.JF; PARAF.F; PATET.F; FEKETE.F.**

Le cancer superficiel sur EBO.

Gastro-enterol. Clin. Biol. 1994, 18,1 :59-62.

**[112].MASSAULT.PP; SAUVANET.A; BELGHITI.J.**

Cancer de l'œsophage.

EMC, 1996,25-517-A-10.

**[113]. CALAMENT. G; CAUVIN.JM; ROBASZKIEWI.CZ; NOUSBAM.JB.**

Traitement et suivie du cancer épidermoïde de l'œsophage dans le département du Finistère entre 1984 et 1988. A propos de 716 cas.

Gastro-enterol. Clin. Biol. 1993, 17, 1:9-16.

**[114]. STANLEY.R; HAMILTON; LAURI.A; AALTONEN.**

Tumours of the oesophagus.

IARC Press, 2000, 9-30.

World health organization. Classification of tumours.

**[115]. PETREQUIN.P; HUGUIER.M; LACAINE.F; HOURY.S.**

Cancers de l'œsophage réséqués : modèle prédictif de survie.

Gastri-enterol. Clin.biol.1997, 21,1 :12-16.

**[116]. LOZACH.P; TOPART.P; KHOURY-HELOV.A; VOLANT.A.**

Intervention d'Ivoir Lewis pour cancer épidermoïde de l'œsophage. A propos de 264 cas.

chir.1997, 134,9-10 : 349-356.

**[117]. Gao XS, Qiao X, Wu F, Cao L, Meng X, Dong Z, et al.**

Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastro esophageal junction carcinoma.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:389-96.

**[118] Gao XS, Qiao X, Wu F, Cao L, Meng X, Dong Z, et al.**

Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:389-96.

**[119] Haustermans K, Lerut A. Grégoire V, Scalliet P.**

Esophageal tumors. In: Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy.

Eds.: Springer-Verlag; 2004. p. 107-19.

**[120]. American Joint Committee on Cancer.**

TNM UICC Classification of Malignant Tumours - 7th edition.

**[121] Tio TL, Coene PP, Den Hartog Jager FCA, Tytgat GNJ.**

Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography.

Hepatogastroenterol 1990; 37:376-81.

**[122]. CLASSIFICATION pTNM 7<sup>e</sup>édition de la classification AJCC**

AJCC cancer staging manual 2010, 7th ed. Ed Springer

**[123].ALIDINA.A; GAFFAR.A; HUSSEIN.F; ISLAM.M; VASIRI.I et Al.**

Survival data and prognostic factors seen in Pakistani patients with esophageal cancer.

Annals of oncology15:118-122, 2004.

**[124]. KATLIK.MR; WILKIN.EW; GRILLO.HC.**

Three decades of treatment of esophageal squamous carcinoma at the Massachusetts general hospital.

J.Thorac. Cardiovasc. Surg.1990, 99, 5:929–938.

**[125].MEDICAL RESEARCH COUNCIL OEOSPHEGEAL CANCER WORKING PARTY.**

Surgical resection with or without pre-operativae chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial.

Lancet 2002, 359:1727–1733.

**[126]. Peter C. Enzinger, M.D., and Robert J. Mayer, M.D.**

Oesophageal Cancer

N Engl J Med 2003; 349:2241–52.*Massachusetts Medical Society.*

**[127]. Corley DA, Buffler PA.**

Oesophageal and gastric cardia adenocarcinoma: analysis of regional variation using the cancer incidence in five continents database.

*Int. J. Epidemiol.* 2001; **30**: 1415–25.

**[128].INSERM.**

Le cannabisme favorisait le cancer.

**[129]Maillefer RH, Greydanus MP.**

To B or not to B: is tylosis B truly benign? Two North American genealogies.

*Am J Gastroenterol.* 1999 Mar;94(3):829–34.

**[130]. Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, Bishop DT, Spurr NK, Weissenbach J, Marger D, Marger RS, Leigh IM.**

Linkage of an American pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. Literature survey and proposed updated classification of the keratodermas.

*Arch Dermatol.* 1996 Jun;132(6):640–51.

**[131]. Boyer J, Robaszkiewicz M.**

Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy: monitoring of Barrett's esophagus.

The Council of the French Society of Digestive Endoscopy. *Endoscopy* 2000; 32: 498–9.

**[132]. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions : Esophagus, stomach, and colon :**

November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3–43.

**[133]. ADENIS.A; CATALA.P; MIRABEL.X ; TRIBOULET.JP;**

Les cancers de l'oesophage.

*Bulletin du cancer*. Vol 88, numéro10,965–83, octobre 2001.

**[134]. Schmutz GR, Racette R, Fisch–Ponsot C, Hannequin F, Hurteau J, Sylvestre J.**  
Manifestations radiologiques des relations entre les pathologies oesophagiennes et thoraciques.

*Feuillets Radiol* 1995 ; 35 : 243–259.

**[135]. PEIX.JL.**

Cancer de l'oesophage : epidemiologie, etiologie, diagnostic, evolution, pronostic et principes du traitement.

*Rev. Prat.* 1990,40,21,1999–2004.

**[136]. PADOVANI.B ; BENCHIMOL.D ; MOUROUX.J ; BERNARD.JL ; BERDER.JM**

Place de la radiographie des le bilan pre–operatoire des cancers de l'oesophage.

*MCD*, 1989, 18, 3, 144.

**[137]. MABRUTI.JYI ; DUCERF.C ; BAULIEUX.J.**

Bilan préthérapeutique des cancers de l'oesophage.

*Chir*, 2000, 137,6 :325–332.

**[138]. KAASSIS. M, BURTIN.P; ARNAUD.JP.**

Echo-endoscopie et cancer de l'œsophage.  
Chir.1997, 134,9-10 : 368-371.

**[139].ZIEGLER K, SANFT C, ZEITZ M , et al.**

Evaluation of endosonography in TNM staging of esophageal cancer.  
*Gut* 1991 ; 32 : 16-20.

**[140]. BOTET JF, LIGHTDALE CJ, ZAUBER AG, GERDES H, URMACHER C, BRENNAN MF.**

Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991 ; 181 : 419-425.

**[141 ]. TIO TL, COHEN P, COENE PP, UDDING J, Den HARTOG JAGER, TYTGAT GNJ.**

Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma. Preoperative classification compared to the new (1987) TNM system.  
*Gastroenterology* 1989 ; 96 : 1478-1486.

**[142]. VILGRAIN V, MOMPOINT D, PALAZZO L , et al.**

Staging of esophageal carcinoma : sonography and CT.  
*AJR* 1990 ; 155 : 277-281.

**[143].NOUSBAUM JB, ROBASZKIEWICZ M, CAUVIN JM, CALAMENT G, GOUEROU H**

Endosonography can detect residual tumour infiltration after medical treatment of esophageal cancer in the absence of endoscopic lesions.  
*Gut* 1992 ; 33 : 1459-1461

**[144]THOMPSON WM, HALVORSEN RA.**

Staging esophageal carcinoma II : CT and MRI.  
*Semin Oncol* 1994;21:447-452.

**[145]TAKASHIMA S, TAKEUCHI N, SHIOZAKI H *et al.***

Carcinoma of the esophagus : CT vs MR imaging in determining resectability.  
*Am J Roentgenol* 1991;156:297-302.

**[146]. KULLING D, FELDMAN DR, KAY CL *et al.***

Local staging of esophageal cancer using endoscopic magnetic resonance imaging : prospective comparison with endoscopic ultrasound.

*Endoscopy* 1998;30:745–749.

**[147]OZAWA S, IMAI Y, SUWA T, KITAJIMA M.**

What's new in imaging ? New magnetic resonance imaging of esophageal cancer using an endoluminal surface coil and antibody-coated magnetic particles.

*Recent Results Cancer Res* 2000;155:73–87.

**[148]. Brockmann JG, St Nottberg H, Glodny B, Heinecke A, Senninger NJ.**

CYFRA 21–1 serum analysis in patients with esophageal cancer.

*Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 4249–52.

**[149]. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Gunji Y, et al.**

Prediction of survival with squamous cell carcinoma antigen in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma.

*Surgery* 2003 ; 133 : 486–94.

**[150]. Ireland AP, Shibata DK, Chandrasoma P, Lord RV, Peters JH, DeMeester TR.**

Clinical significance of p53 mutations in adenocarcinoma of the esophagus and cardia.

*Ann Surg* 2000 ; 231 : 179–87.

**[151]. Schneider PM, Stoeltzing O, Roth JA, Hoelscher AH, Wegerer S, Mizumoto S, et al.**

p53 mutational status improves estimation of prognosis in patients with curatively resected adenocarcinoma in Barrett's esophagus.

*Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 3153–8.

**[152]. Ribeiro Jr. U, Finkelstein SD, Safatle–Ribeiro AV, Landreneau RJ, Clarke MR, Bakker A, et al.**

p53 sequence analysis predicts treatment response and outcome of patients with esophageal carcinoma.

Cancer 1998 ; 83 : 7–18.

**[153]. Shimada H, Ochiai T, Nomura F.**

Titration of serum p53 antibodies in 1,085 patients with various types of malignant tumors: a multi–institutional analysis by the Japan p53 Antibody Research Group.

Cancer 2003 ; 97 : 682–9.

**[154]. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Funami Y, Shiratori T, et al.**

Prognostic significance of serum p53 antibody in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Surgery 2002 ; 132 : 41–7.

**[155]. Izzo JG, Malhotra U, Wu TT, Ensor J, Luthra R, Lee JH, et al.**

Association of activated transcription factor nuclear factor kappa B with chemoradiation resistance and poor outcome in esophageal carcinoma.

J Clin Oncol 2006 ; 24 : 748–54.

**[156]. Abdel–Latif MM, O’Riordan J, Windle HJ, Carton E, Ravi N, Kelleher D, et al. NF–kappa B**

Activation in esophageal adenocarcinoma: relationship to Barrett’s metaplasia, survival, and response to neoadjuvant chemoradiotherapy.

Ann Surg 2004 ; 239 : 491–500.

**[157]. SCHMUTZ GR, CAYA J, VOYER N, PERREAULT P, N’GUYEN D, HENNEQUIN F .**

Tumeurs et pseudotumeurs de l’oesophage.

*Encycl Med Chir. Radiodiagnostic–Appareil digestif. 33–070–C10* Paris Elsevier: 1993 ;20.

**[158].TRIBOULET.JP**

Traitement chirurgical des cancers épidermoïdes de l’oesophage.

Gastroenterol. Clin. Biol. 1999,23:607–612.

**[159]. FEKETE.F; LANGONNET.F; HENNEQUIN.C; MAYLING.C ; MARTY.O ; SAUVANET.A.**

Traitement du cancer de l'œsophage.

EMC, 1995. 9-205-A-30.

**[160].Sepesi B, Watson TJ, Zhou D, et al.**

Are endoscopic therapies appropriate for superficial submucosal esophageal adenocarcinoma ? An analysis of esophagectomy specimens.

J Am Coll Surg 2010;210:418-27.

**[161].Moss A, Bourke MJ, Hourigan LF, et al.**

Endoscopic resection for Barrett's high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma : An essential staging procedure with long-term therapeutic benefit. Am J Gastroenterol 2010;105:1276-83. .

**[162]. HAS**

Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades /  
Département des recommandations pour les professionnels de santé / Septembre  
2011

**[163]. Piessen G, Messenger M, Mirabel X, Briez N, Robb WB, Adenis A, et al.**

Is there a role for surgery for patients with a complete clinical response after chemoradiation for esophageal cancer? An intention-to-treat case-control study.

Ann Surg. 2013 Nov;258(5):793-799; discussion 799-800.

**[164] : P. Blanchard, L. Quero, C. Hennequin :**

Prognostic and predictive factors of oesophageal carcinoma

Bull Cancer vol. 96 · N°4 · avril 2009.

**[165]. Mimura K, Kono K, Hanawa M, Mitsui F, Sugai H, Miyagawa N,et al.**

Frequencies of HER-2/neu expression and gene amplification in patients with oesophageal squamous cell carcinoma.

Br J Cancer 2005 ; 92 : 1253-60.



**[166]. Brien TP, Odze RD, Sheehan CE, McKenna BJ, Ross JS.**

HER-2/neu gene amplification by FISH predicts poor survival in Barrett's esophagus-associated adenocarcinoma.

Hum Pathol 2000 ; 31 : 359.

**[167]. Nakamura T, Nekarda H, Hoelscher AH, Bollschweiler E, Harbeck N, Becker K, et al.**

Prognostic value of DNA ploidy and cerbB-2 oncoprotein overexpression in adenocarcinoma of Barrett's esophagus.

Cancer 1994 ; 73 : 1785-94.

**[168]. Gibault L, Metges JP, Conan-Charlet V, Lozac'h P, Robaszkievicz M, Bessagnet C, et al.**

Diffuse EGFR staining is associated with reduced overall survival in locally advanced oesophageal squamous cell cancer.

Br J Cancer 2005 ; 93 : 107-15.

**[169]. Miyazaki T, Kato H, Faried A, Sohda M, Nakajima M, Fukai Y, et al.**

Predictors of response to chemo-radiotherapy and radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.

Anticancer Res 2005; 25 : 2749-55.

**[170]. Alici S, Ugras S, Bayram I, Izmirli M.**

Prognostic factors and COX-2 expression in advanced stage esophageal squamous cell carcinoma.

Adv Ther 2006 ; 23 : 672-9.

**[172]. Buskens CJ, Van Rees BP, Sivula A, Reitsma JB, Haglund C, Bosma PJ, et al.**

Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in patients with adenocarcinoma of the esophagus. Gastroenterology 2002 ; 122 : 1800-7.

**[173]. Choi JY, Jang KT, Shim YM, Kim K, Ahn G, Lee KH, et al.**

Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in esophageal squamous cell carcinoma: comparison with positron emission tomography.

Ann Surg Oncol 2006 ; 13 : 1054–62.

**[174]. Nakagawa S, Nishimaki T, Suzuki T, Kanda T, Kuwabara S, Hatakeyama K.**

Tumor angiogenesis as an independent prognostic factor after extended radical esophagectomy for invasive squamous cell carcinoma of the esophagus.

Surgery 2001 ; 129 : 302–8.

**[175]. Torzewski M, Sarbia M, Verreet P, Dutkowski P, Heep H, Willers R, et al.**

Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator expression in squamous cell carcinomas of the esophagus.

Clin Cancer Res 1997 ; 3 : 2263–8.

**[176]. Nekarda H, Schlegel P, Schmitt M, Stark M, Mueller JD, Fink U, et al.**

Strong prognostic impact of tumor-associated urokinase-type plasminogen activator in completely resected adenocarcinoma of the esophagus.

Clin Cancer Res 1998 ; 4 : 1755–63.

**[177]. Murray GI, Duncan ME, O'Neil P, McKay JA, Melvin WT, Fothergill JE.**

Matrix metalloproteinase-1 is associated with poor prognosis in oesophageal cancer.

J Pathol 1998 ; 185 : 256–61.

**[178]. Tanioka Y, Yoshida T, Yagawa T, Saiki Y, Takeo S, Harada T, et al.**

Matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 are associated with unfavourable prognosis in superficial oesophageal cancer.

Br J Cancer 2003 ; 89 : 2116–21.

**[179]. Miyazaki T, Kato H, Nakajima M, Faried A, Takita J, Sohda M, et al.**  
An immunohistochemical study of TIMP-3 expression in oesophageal squamous cell carcinoma.

Br J Cancer 2004 ; 91 : 1556-60.

**[180]. Nair KS, Naidoo R, Chetty R.**

Expression of cell adhesion molecules in oesophageal carcinoma and its prognostic value.

J Clin Pathol 2005 ; 58 : 343-51.

**[181]. Blant SA, Ballini JP, Caron CT, Fontollet C, Monnier P, Laurini NR.**

Evolution of DNA ploidy during squamous cell carcinogenesis in the esophagus.

Dis Esophagus 2001 ; 14 : 178-84.

**[182]. Lerut T, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Moons J, Nafteux P, Van Raemdonck D.**

Surgical techniques.

J Surg Onc 2005 ; 92 (3) : 218-29.

**[183]. Maish M. Esophagus. Dans: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, réd.**

Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice.

18e éd. Philadelphie, PA: Saunders Elsevier; 2008: chapitre 41.

**[184]. HULSHER. JBF; LANSCHOT. JBB.**

Trans-thoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus meta-analysis.

Ann thorac. Surg. 2001, 72:306-313.

**[185]. RINDANI R., MARTIN OJ.**

Transhiatal versus ivor-lewis esophagectomy: is there a difference?

Aust NZJ. Surg. 1999. 69 (3): 187-194.

**[186]. STILIDI I. DAVYDOV M.**

Subtotal esophagectomy with extended 2-field lymph node dissection for thoracic esophageal cancer.

Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003, 23: 415–420.

**[187]. VISBAL. AL, ALLEN MS, MILLER DL.**

Ivor lewis esophago-gastrectomy for esophageal cancer.

Ann Thorac. Surg., 2001, 71: 1803 –1808.

**[188]. AKIYAMA H., TSURRUMARU M., KAWANURA T.**

Principales of surgical treatment for carcinoma of the esophagus analysis of lymph node in volument.

Ann . Surg, 1981, 194: 435–446.

**[189]. TABIRAY, YASUNAGA.M , NAGAMOTO.N , MATSUCHITA.H.**

Quality of life after esophagectomy for cancer: an assement using the questionnaire with the face scale.

Surg today 2002, 32(2)): 213–219.

**[190]. BOUSAMRA. M et HAASLER. GB.**

A decade of experience with Trans thoracic and transhiatal esophagectomy.

Am. J. Surgery, 2002, 183: 162–167.

**[191]. GLUSH L., SMITH RC.**

Comparison of out cornes following transhiatal or ivor lewis esophagectomy for esophageal carcinoma.

World. J. Surg., 1999, 23 (3): 271–275

**[192]. ALOTORKI. N; KENT.M.**

Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the oesophagus

Ann. Surg., 2002, 23 (6): 177–183.

**[193]. HULSHER. JBF; LANSCHOT. JBB.**

Trans thoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus a meta-analysis.

*Ann thorac. Surg*, 2001, 72: 306–313.

**[194]. WHOOLEY. BP; LAW. S et al.**

Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection.

*Ann. Surg.* 2001, 233: 338–344.

**[195]. BEDENNE. L.**

Les cancers de l'œsophage localement évolués ; faut-il encore les opérer.

*Hep Gastro.* 1999. 6 : 423–427.

**[196]. GOTOHDA.N; NISHIMURA.M; YOSHIDA.J.**

Salvage operation for esophageal cancer after radical chemoradiotherapy.

*KYOBU GEKA*, 2002, 55 (9): 743 – 763.

**[198]. MARCO G; PATTI MD.**

8 minimally invasive esophageal procedures surgery.

*Am. Coll. Surg.* July 2002.

**[199]. NINTH.T; NGUYEN.**

Minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy.

*Ann thorac. Surg.* 2001.72: 593–596.

**[200]. JAMES D., LUKETICH MD.**

University of Pittsburgh cancer institute study finds minimally invasive esophagectomy results in improved survival and shorter hospital stay.

Pittsburgh, 2003, 24.

**[201]. KAWAHARA K., MAEHAWORT T.**

Video-assisted thoroscopic esophagectomy for esophageal cancer.

*Surg. Endosc.*, 1999, 13 (3): 218–223.

**[202]. MOHETTI M., DE OIEACOMO T.**

Thorascopic esophagectomy for esophageal.

*Minerva chirg. 2002, 57 (2) : 111 - 115.*

**[203]. MAKUCHI. H.**

Correct status of esophageal cancer treatment.

*JMAJ, 2003, 46 (11): 497-503.*

**[204]. BARBIER JP.**

Cancer epidermoide de l'oesophage comment détecter les formes superficielles

Symp SFED, 2001, 26 : 3.

**[205]. MAYA. GOSSNER L., BEHRENS A. , KOHNEN R.**

A prospective randomized trial of two different endoscopic resection techniques for early stage cancer of the esophagus.

*Gastrointest Endosc.2003, 58 (2) : 244 - 246.*

**[206]. FUJITA .H ; SUE YOSHI.S ; YAMANA.H.**

Optimum treatment strategy for esophageal early cancer, endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy,

*World J, Surg, 2001, 25: 424-431.*

**[207] KUO .EY. CHANG .YC.**

Impact of hospital volume on clinical and economic outcomes for esophagectomy.

*Ann Thorac. Surg., 2001, 72 : 1118-1124.*

**208- BAILY .SH, BULL .DA; HARPOL. DH,**

Outcomes after esophagectomy: a ten-year prospective cohort

*Ann Thorac, Surg., 2003, 75: 217-222.*

**[209]. SANTOS GH.**

Pulmonary complications following esophagectomy.

*Ann thorac. Surg., 2003. 75: 634 - 635.*

**[210]. KHUNTIA.D; RICE.TW; ALDELSTEIN.D; REDDY.CA.**

*Predictors of local control after esophagectomy for esophageal carcinoma.*

*Am, Sos. Clin, Oncol, 2002, 629.*

**[211] CLARK.PI (MRC oesophageal cancer working party).**

Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomized controlled trial.

*Lancet, 2002, 359: 1727-1733.*

**[212]. MULLER .JM; ERASMI .H; STELZNER. M; ZIEREN. V.**

Surgical therapy of esophageal carcinoma

*Br. J, Surg, 1990, 77; 845-857.*

**[213]. EARLAM .R; CUNHA-MELO. JR.**

Oesophageal squamous cell carcinoma: A critical review of radiotherapy.

*Br. J. Surg. 1980: 457-461.*

**[214]. MARIETTE .C ; FABRE S ; FINZI .L.**

Facteurs prédictifs de résection complète des cancers de l'oesophage opérables : A propos de 746 cas.

*Gastroenterol. Clin. Biol., 2002, 26 : 454 -462.*

**[215]. DAVID JA., RICE TW., RYBICKI LA., LARTO MA**

Does Paclitaxel improve the chemotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A randomized comparison with fluorouracil based therapy.

*J. Clin. Oncol 2000, 18 (10): 2032-2039.*

**[216]. SWEED .MR; SCHEICH. L; BARSEVICLA .A; BABB. JS.**

Quality of life after esophagectomy for cancer.

*Concol nurs forum 2002, 29(7):1127-1131.*

**[217]. BABA. M ; AIKOU. T ; NATSUGOE. S; KUSANO .C.**

Quality of life following esophagectomy with three-field lymphadenectomy for carcinoma, focusing on its relations *hip to* vocal cord palsy.

*Disease Esophagus, 1997, 11, 28-34.*

**[218]. RAOUL JL. BENAMOUZIG R. BURTIN P.**

Cancers épidermoïdes de l'œsophage : traitements palliatifs et de soutien.  
Gastro enterol. Clin. Biol. 1999, 23 : 619-622.

**[219]. CHRISTIE. NA; BUENAVENTURA. PO.**

Resultats of expandable metal stents for malignant esophageal obstruction in 100 patients: Short term and *long term* follow-up.  
*Ann Thorac. Surg.*, 2001, 71: 1797-1802.

**[220]. O'DONNEL. CA; FULLARTON. GM.; WATT .E.**

Randomized clinical trial comparing self-Expanding metallic stents with plastic endoprotheses in the palliation of esophageal cancer.  
*Brj. Surg.* 2002, 89 (8): 985-992.

**[221]. Mac DONALD. S.**

Patient tolerance of cervical esophageal metallic stents.  
*J. Vasc, interv. Radio.* 2000, 11 : 891-898.

**[222]. Le Bourgeois JP, Chavaudra J, Eschwege F :**

Cancers thoraciques. In Radiothérapie Oncologie.  
Hermann, Editeurs des sciences et des arts 1992 : 359-71.

**[223]. Boone J, Livestro DP, Elias SG, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R.**

International survey on esophageal cancer: Part I surgical techniques.  
*Dis Esophagus* 2009; 22(3):195-202.

**[224]. Peeters G, Lerut T, Vlayen J, Mambourg F, Ectors N, Deprez P, et al.**

Guideline pour la prise en charge du cancer oesophagien et gastrique : éléments scientifiques à destination du Collège d'Oncologie.

KCE reports 75B. Bruxelles, Belgique : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) ; 2008.

Disponible à : [http://kce.fgov.be/index\\_fr.aspx?SGREF=10498&CREF=10743](http://kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=10498&CREF=10743).



**[225]. Slim K, Blay JY, Brouquet A, Chatelain D, Comy M, Delpero JR, et al.**  
Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales.  
J Chir (Paris) 2009; 146: S11–80.

**[226]. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al.**  
Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus.  
N Engl J Med 2002; 347(21):1662–9.

**[227]. Chu KM, Law SY, Fok M, Wong J.**  
A prospective randomized comparison of transhiatal and transthoracic resection for lower-third esophageal carcinoma.  
Am J Surg 1997; 174(3):320–4.

**[228]. Junginger T, Gockel I, Heckhoff S.**  
A comparison of transhiatal and transthoracic resections on the prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus.  
Eur J Surg Oncol 2006 ; 32(7) :749–55.

**[229] Torres AJ, Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Díez Valladares L, González López O, Pérez Aguirre E, et al.**  
Two-field radical lymphadenectomy in the treatment of esophageal carcinoma. Dis Esophagus 1999; 12(2):137–43.

**[230]. Tilanus HW, Hop WC, Langenhorst BL, van Lanschot JJ.**  
Esophagectomy with or without thoracotomy. Is there any difference?  
J Thorac Cardiovascular Surg 1993; 105(5):898–903.

**[231]. Jauch KW, Bacha EA, Denecke H, Anthuber M, Schildberg FW.** Esophageal carcinoma: Prognostic features and comparison between blunt transhiatal dissection and transthoracic resection.  
Eur J Surg Oncol 1992; 18(6):553–62.

**[232]. Moon MR, Schulte WJ, Haasler GB, Condon RE.**

Transhiatal and transthoracic esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus.

Arch Surg 1992;127(8):951–5.

**[233]. Jacobi CA, Zieren HU, Muller JM, Pichlmaier H.**

Surgical therapy of esophageal carcinoma: The influence of surgical approach and esophageal resection on cardiopulmonary function.

Eur J Cardiothoracic Surg 1997; 11(1):32–7.

**[234]. Homesh NA, Alsabahi AA, Al-Agmar MH, Alwashaly AA, Valenzuela RE, Alhadid MA, Alkubati SM.**

Transhiatal versus transthoracic resection for oesophageal carcinoma in Yemen.

Singapore Med J 2006; 47(1):54–9.

**[235]. Gluch L, Smith RC, Bambach CP, Brown AR.**

Comparison of outcomes following transhiatal or Ivor Lewis esophagectomy for esophageal carcinoma.

World J Surg 1999; 23(3):271–6.

**[236]. Calais G, Bedenne L :**

Traitement combiné par radiothérapie, chimiothérapie avec ou sans chirurgie.

Bull Cancer Radiother 1995 ; 82 : 137–46.

**[237]. Gaspar LE :**

Radiation therapy for esophageal cancer: improving the therapeutic ratio.

Sernin Radiat Oncol 1994 ; 4: 192–201.

**[238]. Cornoy T, Kaminsky MC, Peiffert D, Wolff P:**

Traitements médicaux des cancers de l'œsophage.

Revue de Médecine Interne 2000. Sous presse.

**[239].Girinsky T, Auperin A, Marsiglia H, Dhermain F, Randrianarive10 H, Kac J et al:**

Accelerated fractionation in esophageal cancers : a multivariate analysis on 88 patients. Int J

Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 38 : 1013–8.

**[240].Sykes AJ, Burt PA, Slevin NJ, Stout R, Marrs JE :**

Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus : an effective alternative to surgery. Radiother Oncol 1998; 48: 15–21.

**[241]. 249 – Powell ME, Hoskin PJ, Saunders MI, Foy CJ, Dische S:**

Continuous hyperfractionated radiotherapy (CHART) in localized cancer of the esophagus.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 133–6.

**[242].Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerboal M:**

Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus.

Surg Gynecol Obstet 1981 ; 153 690–2.

**[243].Roth JA, Lichter AS, Putnam JE, Forastiere AF :**

Chapter 25. Cancer of the esophagus. Cancer: principles & practice of oncology. Fourth edition. Edited by de Vita, Hellmann, Rosenberg. JE Lippincott Co., Philadelphia 1993 : 776–95.

**[244].Marsiglia H, Girinsky T, Dhermain F, Oszhain M, Spielmann M, Kac J et al:**

Traitement des cancers de l'oesophage inopérables par irradiation bifractionnée accélérée.

BullCancer / Radiother 1993 ; 80: 155–62.

**[245]. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de l'oesophage.**

In Standards, options et recommandations.

Cancers digestifs, Vol 2, FNCLCC Arnette Blackwell, Paris, 1995: 1–37..

**[246]. Minsky BD:**

Carcinoma of the esophagus.

40 th Annual Meeting. 1998. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Phoenix Arizona: 1–28..

**[247]. Pearson JG :**

The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. Cancer 1977 ; 39: 882–90.

**[248]. Harrison LB, Fogel TD, Picone JR, Fischer DB, Weissberg JB :**

Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the esophagus.

J Surg Oncol 1998 ; 37 : 40–3.

**[249]. Ganem G :**

Associations radiochimiothérapiques dans le cancer de l'œsophage.

Cancers digestifs 1991. Ed Masson: 141–56.

**[250]– Caspers RJL, Welvaart K, Verkes RJ, Hermans J, Leer JWH:**

The effect of radiotherapy on dysphagia and survival in patients with esophageal cancer. Radiother Oncol 1988; 12: 15–23.

**[251]. Barkley HT, Hussey DH, Saxton JP :**

Radiotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. In: Strohlein Oomsdals, eds. Gastrointestinal cancer. New York: Raven Press 1981 : 171–87.

**[252]. Beatty JD, DeBoer G, Rider WD:**

Carcinoma of the esophagus: pretreatment assessment, correlation of radiation treatment parameters with survival, and identification and management of radiation treatment failure. Cancer 1979 ; 43 : 2254–67.

**[253]. Gignoux M, Roussel A, Paillot B, Gillet M, Schlag P, Favre JP et al:**

The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the EORTC. World J Surg 1987; 11 : 426–32.

**[254]– Calais G, Bedenne L:**

Traitement combiné par radiothérapie, chimiothérapie avec ou sans chirurgie.  
Bull Cancer Radiother 1995 ; 82 : 137–46.

**[255]– Minsky BD :**

The adjuvant treatment of esophageal cancer.  
Semin Radiat Oncol 1994 ; 4 : 165–9.

**[256]– Minsky BD:**

Carcinoma of the esophagus. 40 th Annual Meeting. 1998.  
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Phoenix Arizona: 1–28..

**[257]– Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J:**

Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study.  
Surgery 1993; 113: 138–47.

**[258]– Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de l'oesophage.**

In Standards, options et recommandations.  
Cancers digestifs, Vol 2, FNCLCC Arnette Blackwell, Paris, 1995: 1–37.

**[259]. DeMeester TR :**

Esophageal carcinoma : Current controversies.  
Semin Surg Oncol 1997 ; 13 : 217–33.

**[260]. Seitz JF :**

Chimiothérapie des cancers de l'oesophage.  
Bull Cancer 1989 ; 76 : 995–1005.

**[261]. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Wagener DJT, Paillot B, François E et al:**

Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma.  
J Clin Oncol 1996 ; 14: 164–70.

**[262]. Kok TC:**

Chemotherapy in esophageal cancer: a review.

Cancer Treat Rev 1997;23 : 9–16.

**[263]. Coia LR:**

The use of mitomycin in esophageal cancer.

Oncology 1993 ; 50 : 53–62.

**[264]. Sternberg C, Kelsen DP, Dukeman M: Carboplatin:**

A new platinum analog in the treatment of epidermoid carcinoma of the esophagus.

Cancer Treat Rep 1985; 69: 1305–7.

**[265]. Bleiberg H, Cornoy T, Paillet B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH et al :**

Randomised phase II study of cisplatin and 5–fluorouracil (5 FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer.

Eur J Cancer 1997; 33: 1216–20.

**[266]. Schlag P:**

Preoperative chemotherapy in localized squamous cell carcinoma of the esophagus.

Results of a prospective randomized trial. Eur J Cancer 1991; 27: S76.

**[267]. Kelsen DP, Hilaris B, Coonley C:**

Cisplatin, vindesine and bleomycin combination chemotherapy of local–regional and advanced esophageal carcinoma.

Am J Med 1983 ; 75 : 645–52.

**[268]. Debesi P, Peracchia A, Bardini R:**

Cisplatin and fluorouracil as potentially neoadjuvant therapy for esophageal carcinoma. Abstract book, International Conference on Biology and Treatment of Gastrointestinal Malignancies, Frankfurt, Germany, 1992: 53–7.

**[269] . Coonley DJ, Bains M, Hilaris B :**

Cisplatin and bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. A final report.  
Cancer 1984; 54 : 2341–55.

**[270]. Ajani JA, Roth AJ, Putnam JB, Walsh G, Lynch PM, Rouben LD et al :**

Feasibility of five courses of pre-operative chemotherapy in patients with resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction.

Eur J Cancer 1995 ; 31A : 665–70.

**[271] . Kelsen DP :**

Preoperative chemotherapy in esophageal carcinoma.

World J Surg 1987; II: 433–8.

**[272]. Roth JA, Pass HU, Flanagan MM:**

Randomized clinical trials of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine and bleomycin for carcinoma of the esophagus.

J Thorac Cardiovasc Surg 1988 ; 96 : 242–8.

**[273]. Stahl M, Wilke H, Meyer HJ, Preusser P, Berns T, Fink U et al :**

5-fluorouracil, folinic acid, etoposide and cisplatin chemotherapy for locally advanced or metastatic carcinoma of the oesophagus.

Eur J Cancer 1994 ; 30A : 325–8.

**[274]. Ajani JA, Roth AJ, Ryan B, Putnam JB, pazdur R, Levin B et al :**

Intensive preoperative chemotherapy with colony stimulating factor for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. J Clin Oncol 1993 ; II : 22–8.

**[275]. Bleiberg H, Cornoy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH et al :**

Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5 FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer.

Eur J Cancer 1997 ; 33 : 1216–20.0–7.

**[276]. Hamai Y, Hihara J, Emi M, Taomoto J, Aoki Y, Kishimoto I, et al.**

Treatment outcomes and prognostic factors for thoracic esophageal cancer with clinical evidence of adjacent organ invasion.

Anticancer Res. 2013 Aug;33(8):3495–502.

**[277]. Lagrange JL, Pignol JP, Bensadoun RJ :**

Optimisation de l'intensité thérapeutique: les associations radiothérapie – chimiothérapie.

Ed John Libbey Eurotext. Paris 1997.

**[278]. Minsky BD:**

Carcinoma of the esophagus. 40 th Annual Meeting. 1998.

American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Phoenix Arizona: 1–28..

**[279]. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al.**

Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus.

N Engl J Med. 1992 Jun 11;326(24):1593–8.

**[280]. 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. 2014 Feb 17;15:305–14

**[281]. 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. 2002 Mar 1;20(5): 1167–74.



- [282]. **Jacob JH, Seitz JF, Langlois C, Raoul JL, Bardet E, Bouché O, et al JH.**  
Definitive concurrent chemoradiation therapy in squamous cell esophageal cancer. Results of a french randomized trial comparing standard versus split course irradiation (FNLCC– FFCD 9305).  
Proc Am Soc Clin Oncol. 1999; 270a.
- [283]. **Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP.**  
A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma.  
N Engl J Med. 1996 Aug 15; 335(7):462–7.
- [284]. **Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al.**  
Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102.  
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007 Apr 1;25(10): 1160–8.
- [285]. **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. 2005 Apr 1;23(10):231
- [286]. **Thesaurus National de Cancérologie Digestive Cancer de l’oesophage [Internet]. 2013.**  
Available from: [www.tncd.org](http://www.tncd.org)
- [287]. **Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, Tang LH, Ilson DH, Minsky BI, et al.**  
Post–treatment endoscopic biopsy is a poor–predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer.  
Ann Surg. 2009 May;249(5):764–7.
- [288]. **Ishihara R, Yamamoto S, Iishi H, Takeuchi Y, Sugimoto N, Higashino K, et al.**  
Factors predictive of tumor recurrence and survival after initial complete response of esophageal squamous cell carcinoma to definitive chemoradiotherapy.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jan 1;76(1):123–9.

**[289]. Adenis A, Tresch E, Dewas S, Romano O, Messenger M, Amela E, et al.**  
Clinical complete responders to definite chemoradiation or radiation therapy for  
oesophageal cancer: predictors of outcome.  
BMC Cancer. 2013; 13:413.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION :

### A/ Identité :

- NE ..... DATE D'ENTREE :.....
- Nom ET prénom :.....
- Age :.....ans
- Sexe :  Masculin  Féminin
- Origine :.....
- Adresse :.....
- Milieu :  U  R
- Province :.....
- Tel :.....
- Référé :  non  Oui : centre de santé hôpital privé

### B/ Motif de consultation :

- Dysphagie
- Douleur épigastrique, retro-sternale, dorsale, inter-scapulaire,
- Dysphonie
- Dyspnée
- Toux à la déglutition
- Amaigrissement / AEG / Anorexie
- Hémorragie digestive
- Absence de signes
- autres :.....

#### ❖ Evolution des signes :

- < Ou = 1 mois
- >1 mois-6 mois
- >6 mois-1 an
- >1 an-2 ans
- >2 ans

### C/ Facteurs de risques :

- Consommation d'alcool
- Consommation de tabac
- ATCD familial de cancer
- Irritation thermique
- Radiations ionisants
- Lésions cicatricielles brulure caustique ou après radiothérapie
- RGO chronique
- EBO
- Gastrite à HP
- Obésité
- Autres :.....

### D/ Examen physique :

- Normal
- Pâleur cutanéomuqueuse
- Sensibilité épigastrique
- Frottement péricardique

- Epanchement pleural
- Hépatomégalie
- Ascite
- Aires ganglionnaires : ganglion de Troisier / adénopathie cervicale .....
- Examen de la cavité buccale
- Autre :.....

#### E/ Fibroscopie :

- Siège : Par rapport aux arcades dentaires  
1/3 supérieur, 1/3 moyen ou 1/3 inférieur.
- Aspect :
  - Ulcéro-bourgeonnante;
  - Bourgeonnante;
  - Ulcérée;
  - Infiltrante
  - sténosante : franchissable par l'endoscope ou pas ??
- Biopsie : Anatomie pathologique : 1- *Le carcinome épidermoïde* 2- *L'Adénocarcinome*
  - Bien différencié
  - Moyennement différencié
  - Peu différencié
  - Indifférencié
  - autre :.....

#### F/ Explorations radiologiques :

##### **TOGD :**

- Œsophage

La sténose :

Aspect des lésions:

1-Le siège

1 – infiltrant

2-l' étendue

2 - bourgeonnante

3 – ulcéreuse

4 -végétant

- Estomac : pathologique  oui  non
- Examen de l'hypo-pharynx : un cancer associé une paralysie d'une corde vocale.
- Autres :.....

#### G/ Bilan pré-thérapeutique :

1- TDM THROCO-ABDOMINO-PELVIENNE:

- A l'étage thoracique :

- A l'étage abdominal :

2- RX POUMON :

- Normal
- Métastases pulmonaires
- Lyse costale
- Broncho-pneumopathie chronique
- Déviation trachéale
- Autres :.....

3- ECHO ABDOMINALE :.....

4- AUTRES EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES :.....

#### H/ Biologie :

- Hb :.....g/dl
- Urée :.....g/l .créatinine :.....mg/l

- VS : ...mm 1 ère heure/.....mm 2ème heure
- Autres :.....

#### J/Traitement :

##### 1- Chirurgie curative :

- Une oesophagectomie
- Une exérèse monobloc de l'œsophage,
- Un curage ganglionnaire étendu
- Un rétablissement de la continuité digestive
- *Contre-indication opératoire :*
- *Refus de l'intervention :*

##### 2- Chirurgie palliative :

- L'oesophagectomie sans thoracotomie
- Les oesophagectomies par thoraco-phrénotomie ou thoraco-phréno-laparotomie Gauche
- Les interventions de dérivations ou by-pass sans oesophagectomie

##### 3- *La chimio-radiothérapie concomitante*

- chimio-radiothérapie concomitante exclusive
- chimio-radiothérapie concomitante préopératoire

##### 4- *La radiothérapie exclusive*

##### 5- *La chimiothérapie exclusive*

- Protocole :.....
- Nombre de cures :.....
- Durée C1Cn :.....
- Tolérance : bonne/ acceptable/ mauvaise

##### 6- *Les Traitements Endoscopiques*

- *A visée curative*
- *A visée palliative*

#### K/Evolution :

- Favorable
- Rémission complète
- Stabilité lésionnelle (évolution stationnaire)
- Défavorable pathologie tumorale évolutive
- Non précisée

#### L/Surveillance :

DERNIERE CONSULTATION : .....

Décès : oui

Perdu de vue : oui

## ANNEXE2 : PERFORMANS STATUS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais malade ambulateur et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
2	Malade ambulateur et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
3	Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.