



جامعة سيدي محمد بن عبد الله  
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 138/20

# LA PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE (à propos 48 cas )

THESE

PRESENTÉ ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/10/2020

PAR

M.MEKKAOUI Adam

Né le 26 Août 1994 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**Cancer de l'oesophage - Radiothérapie - Traitement**

JURY

M. BENAJAH DAFR-ALLAH .....	PRÉSIDENT
Professeur de Gastro-entérologie	
Mme. BOUHAFI TOURIA .....	RAPPORTEUR
Professeur de Radiothérapie	
M. BENJELLOUNEL BACHIR .....	} JUGES
Professeur de Chirurgie Générale	
Mme.TOUGHRAI IMANE .....	
Professeur de Chirurgie Générale	
Mme. ALAMI ZENAB .....	MEMBRE ASSOCIÉE
Professeur Assistante de Radiothérapie	

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>RAPPELS</b>	<b>17</b>
<b>I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE</b>	<b>18</b>
<b>II. RAPPEL ANATOMIQUE</b>	<b>22</b>
<b>III. LA RADIOTHERAPIE</b>	<b>36</b>
1. Généralités	36
2. Définition	37
3. MÉCANISMES D'ACTION DES RADIATIONS IONISANTES	38
4. FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFET DES RADIATIONS	42
5. DIFFÉRENTS TYPES DE RADIOTHÉRAPIE	44
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>46</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>49</b>
<b>I. Profil Epidémiologique</b>	<b>50</b>
A. Incidence du cancer de l'œsophage	50
B. Répartition selon l'âge	51
C. Type de couverture sociale	51
D. Sexe -ratio	52
E. Facteurs de risque	53
<b>II. Données cliniques</b>	<b>54</b>
A. Délai de consultation	54
B. Motif consultation	55
C. Données de l'examen clinique	56
<b>III. BILAN PARACLINIQUE</b>	<b>57</b>
A. Bilan a visée diagnostique	57
B. Bilan d'extension	62
C. Données biologiques	67

<b>Classification TNM</b> .....	<b>68</b>
<b>IV. Traitement</b> .....	<b>71</b>
A. Stratégies thérapeutiques .....	71
B. Moyens .....	71
1- Chirurgie .....	71
2- Radiothérapie .....	73
2.1 Modalités .....	73
2.2 Techniques.....	74
2.3 Toxicités .....	76
3-chimiothérapie .....	77
C. Suivi et Evolution .....	80
D. Survie globale.....	82
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>84</b>
I. Epidémiologie .....	85
1. Incidence et fréquence .....	85
2. Répartition selon l'âge et le sexe.....	86
3. Facteurs de risque.....	90
II. CLINIQUE .....	94
1. Les circonstances de découverte .....	94
2. Le délai de diagnostic .....	97
III. EXAMENS PARACLINIQUES .....	99
IV. Bilan pré-thérapeutique.....	113
V. Traitement.....	116
1. Moyens thérapeutiques .....	116
1.1 Chirurgie.....	116
1.2 RADIOTHERAPIE.....	123

a) Radiothérapie exclusive .....	124
b) Radiothérapie préopératoire .....	126
c) Radiothérapie post-opératoire .....	128
d) Radiothérapie exclusive à visée palliative .....	130
e) La curiethérapie.....	131
1.3 CHIMIOTHERAPIE .....	132
a) Chimiothérapie néoadjuvante .....	137
b) Chimiothérapie post-opératoire.....	139
c) L'association radio-chimiothérapie .....	144
i. Radio-chimiothérapie préopératoire .....	144
ii. Radio-chimiothérapie exclusive.....	144
iii. Association Radiothérapie-Immunothérapie .....	144
d) Chimiothérapie palliative .....	145
<b>VI. Protocoles de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie.....</b>	<b>146</b>
<b>VII. Procédure de radiothérapie externe des cancers de l'œsophage .....</b>	<b>167</b>
1. Les Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie.....	167
2. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques .....	148
3. Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV, CTV, PTV, OAR) et des marges de sécurité .....	150
4. Dose totale et fractionnement.....	154
5. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle tridimensionnel .....	154
6. La radiothérapie conformationnelle AVEC modulation d'intensité (RCMI)....	155
7. Arcthérapie dynamique.....	156
8. Contrôle du positionnement sous l'appareil de traitement.....	158

9. Surveillance au cours du traitement .....	158
10. Consultation de fin de traitement .....	159
11. Surveillance après traitement .....	160
12. Complications liées à la radiothérapie .....	161
<b>VIII. Indications thérapeutiques .....</b>	<b>164</b>
<b>IX. Surveillance post thérapeutique.....</b>	<b>168</b>
<b>X. Pronostic et survie.....</b>	<b>170</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>173</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>176</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>182</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>193</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS :

5FU	: 5-Fluoro-uracile.
AD	: arcades dentaires.
ADK	: adénocarcinome.
ADP	: Adénopathies
ARC	: association radio-chimiothérapie.
CDDP	: cisplatine.
CT	: chimiothérapie.
CTV	: Clinical Target Volume.
EBO	: endobrachyoesophage.
ECG	: électrocardiogramme.
EFR	: exploration fonctionnelle respiratoire.
FFCD	: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.
FOGD	: fibroscopie œsogastroduodénale.
GTV	: Gross Tumor Volume.
GY	: gray
INO	: institut national d'oncologie.
IRM	: imagerie par résonance magnétique.
ORL	: oto-rhino-laryngologie.
PTV	: Planning Target Volume.
RCP	: Réunion de Concentration Pluridisciplinaire.
RCT	: radio chimiothérapie.
RGO	: Reflux gastro-œsophagien.
RT	: radiothérapie.

- RTH : radiothérapie.
- RTOG : Radiation Therapy Oncology Group
- SNFGE : Société Nationale Française de Gastroentérologie.
- TDM TAP : Tomodensitometrie thoraco-abdomino-pelvien
- TDM : tomodensitometrie.
- TEP : tomographie à émission de positons.
- TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive.
- TOGD : transit œsogastroduodénale.
- VEMS : volume expiratoire maximal second.

## LA LISTE DES FIGURES:

- Figure 1 : Coupe sagittale et médiane d'un embryon de 35 jours.
- Figure 2 : Embryologie de 8ème semaine de gestation.
- Figure 3 : Embryologie de développement aérodigestif de l'embryon.
- Figure 4 : vue antérieure de l'œsophage.
- Figure 5 : les rétrécissements œsophagiens.
- Figure 6 : Schéma d'une vue droite du contenu thoracique montrant les rapports de l'œsophage.
- Figure 7 : Rapports de l'œsophage.
- Figure 8 : Vascularisation de l'oesophage.
- Figure 9 : Innervation de l'œsophage.
- Figure 10 : Répartition des patients selon les années.
- Figure 11 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.
- Figure 12 : Répartition selon le type d'assurance maladie.
- Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 14 : Délai de consultation selon le nombre des cas.
- Figure 15 : Répartition des signes fonctionnels selon le nombre des cas.
- Figure 16 : une FOGD montrant une tumeur sténosante de l'œsophage.
- Figure 17 : les aspects macroscopiques de la tumeur sur la fibroscopie.
- Figure 18 : la fréquence des types histologiques.
- Figure 19 : Répartition selon la différenciation cellulaire.
- Figure 20 : Epaissement tumoral du 1/3 inférieur de l'œsophage sans signe d'extension locorégionale ou localisation secondaire à distance (au service de la radiologie a CHU Hassan 2).

Figure 21 : Processus tumoral œsophagien cervical envahissant la trachée et l'étage sous glottique et l'hypopharynx avec fistule oeso-trachéale (au service de la radiologie a CHU Hassan 2).

Figure 22 : Epaissement tumoral du 1/3 moyen de l'œsophage avec extension ganglionnaire (au service de la radiologie a CHU Hassan 2).

Figure 23 : Les doses en Gy reçue par les patientes.

Figure 24 : Répartition des patients selon la toxicité de la radiothérapie.

Figure 25 : Répartition des patients selon la toxicité de la chimiothérapie.

Figure 26 : répartition des patients en fonction de leurs évolutions.

Figure 27 : RÉPARTITION DES PATIENTES SELON LE TYPE DE MÉTASTASES.

Figure 28 : la survie globale des patients de notre population.

Figure 29 : L'âge au moment de diagnostic comparé à d'autres séries.

Figure 30 : Le sexe ratio comparé à d'autres séries.

Figure 31 : (A) Aspect endoscopique évocateur d'EBO (ESEM). (B) Coupe histologique d'une biopsie œsophagienne montrant une métaplasie intestinale incomplète avec présence d'une muqueuse glandulaire (2) remplaçant la muqueuse malpighienne normale (1).

Figure 32 : la fréquence de la dysphagie comparée à d'autres études.

Figure 33 : la fréquence de l'amaigrissement dans notre série comparée à d'autres études de la littérature.

Figure 34 : le délai moyen de consultation de notre série comparée à celle de la littérature.

Figure 35 : fibroscopie œsophagienne : petit cancer du tiers moyen [72].

Figure 36 : Aspect macroscopique d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante de l'œsophage (Spiral.univ-lyon .fr).

Figure 37 : aspect macroscopique d'un cancer de l'œsophage : forme ulcérée de l'œsophage. (<http://anapath-paris7.aphp.fr/cadresite/cadretp.htm>).

Figure 38 : Aspect macroscopique. Carcinome épidermoïde invasif de type polyploïde [73].

Figure 39 : TDM abdominale : recouvrement de l'aorte par une tumeur œsophagienne [72].

Figure 40 : TDM montrant une tumeur de bas œsophage [83].

Figure 41 : TDM thoracique montrant une énorme tumeur du tiers moyen de l'œsophage venant au contact avec la trachée et l'aorte thoracique [84].

Figure 42 : TDM montrant une tumeur du tiers moyen de l'œsophage [85].

Figure 43 : Cancer de l'œsophage a 27cm des arcades dentaires complique d'une fistule oeso-trachéale visible à la bronchoscopie [86].

Figure 44 : Cancers avancés de l'œsophage classe en echoendoscopie [85].

Figure 45 : TOGD montrant une tumeur du tiers moyen de l'œsophage [85].

Figure 46 : Cancer de l'œsophage au PET [113].

Figure 47 : Position en double voie simultanée. A. Position pour la laparotomie. B. Position pour la thoracotomie.

Figure 48 : Œsophagectomie par triple voie d'abord type Mac Keown. A. Pièce d'œsophagectomie sub-totale. B. Anastomose œso-gastrique cervicale. C. Trajet de la plastie gastrique (médiastinal postérieur).

Figure 49 : accélérateur linéaire, service de radiothérapie de l'hôpital d'oncologie, CHU HASSAN II, Fès.

Figure 50 : proposition de délimitation des aires ganglionnaires dans le cadre de la définition d'un volume prophylactique ganglionnaire. Coupes axiales en regard de : a : T1 ; b : T4 ; c : T5 ; d : T6 ; e : T7 ; f : T10 ; g : T12 ; h : T12-L1 ; i : L1 ; j : codes couleur [229].

Figure 51 : Distributions de doses selon les 3 techniques [231].

Figure 52 : schéma récapitulatif des indications thérapeutiques.

## LA LISTE DES TABLEAUX:

Tableau 1 : Répartition selon le sexe.

Tableau 2 : Fréquence des facteurs de risque.

Tableau 3 : Délai de consultation.

Tableau 4 : Siège de la tumeur par rapports aux arcades dentaires.

Tableau 5 : les Aspects endoscopiques.

Tableau 6 : La différenciation du cancer œsophagien.

Tableau 7 : Répartition des formes histologiques selon le siège.

Tableau 8: localisations de la tumeur sur la TDM-TAP.

Tableau 9 : Répartition des malades selon les différents stades de la classification  
TNM.

Tableau 10 : la répartition des patientes selon la réalisation ou non de la chirurgie.

Tableau 11 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie réalisée.

Tableau 12 : Répartition des patientes selon le type de radiothérapie reçue.

Tableau 13 : répartition des patientes en fonction du type de chimiothérapie reçue.

Tableau 14 : répartition des patientes selon le protocole reçu.

Tableau 15 : Répartition des patientes selon le nombre de cures reçues.

Tableau 16 : L'âge moyen de diagnostic dans la littérature.

Tableau 17 : Répartition du cancer de l'œsophage dans la littérature /sexe.

Tableau 18 : Fréquence de la dysphagie dans la littérature.

Tableau 19 : Fréquence de l'amaigrissement dans la littérature.

Tableau 20 : Délai moyen de consultation entre le premier symptôme et le diagnostic  
du Cancer de l'œsophage.

Tableau 21 : Fréquence des localisations du cancer de l'œsophage.

Tableau 22: la répartition des stades tumoraux selon la littérature.

Tableau 23 : la radiothérapie exclusive dans la littérature.

Tableau 24 : Essais non randomisés de radiothérapie préopératoire.

Tableau 25 : Essais randomisés d'irradiation post-opératoire.

Tableau 26 : Essais non randomisés de chimiothérapie préopératoire.

Tableau 27 : Phases III randomisées évaluant la radio-chimiothérapie préopératoire.

Tableau 28 : Classification des aires ganglionnaires selon le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

Tableau 29 : Stations ganglionnaires à inclure dans le cas d'une irradiation prophylactique ganglionnaire.

# INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage représente le 9<sup>e</sup> cancer le plus fréquent à travers le monde et le 5<sup>e</sup> dans les pays industrialisés. Malgré de nombreux progrès dans le dépistage, le diagnostic ; le bilan d'extension ; le traitement de cette tumeur, aile pronostic de ce cancer restent sombres. Seulement 30 % des patients peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical, avec une survie de 34 à 50 % après chirurgie radicale *en bloc* de type R0 [1, 2]. La survie à 5 ans de l'ensemble des patients (opérés et non opérés) est inférieure à 10 %.

Dans le traitement à visée curative du cancer de l'œsophage, plusieurs options thérapeutiques sont envisageables, la chirurgie étant traditionnellement considérée comme la technique la plus adaptée afin d'obtenir un contrôle locorégional de la maladie et une survie à long terme.

Compte tenu de la sévérité du pronostic, une approche multidisciplinaire de cette maladie est nécessaire faisant intervenir la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, seules ou en association, en fonction des différentes situations cliniques.

Les combinaisons thérapeutiques ont été utilisées dans le but d'augmenter la survie sans récurrence et la survie globale. La radiothérapie et la chimiothérapie, seules ou en association, ont été étudiées en situation néoadjuvante (préopératoire) ou adjuvante (postopératoire) de façon à améliorer le contrôle local ou général de la maladie en :

- réduisant la taille tumorale et l'envahissement local, augmentant ainsi la résecabilité ;
- traitant les micro métastases des ganglions et des vaisseaux lymphatiques ;
- diminuant la dissémination des cellules cancéreuses durant l'intervention ;
- administrant un traitement complémentaire n'influençant pas la mortalité, ni la morbidité postopératoires.

Le but de ce travail était donc de faire la mise au point sur la place de la radiothérapie dans le traitement à visée curative ou palliative du cancer de l'œsophage, à partir des données les plus récentes de la littérature. Nous nous sommes essentiellement appuyés sur les essais randomisés de phase III publiés sous forme d'article ou d'abstract (avec une réserve concernant les études de phase III toujours non publiées à ce jour). À la lumière de ces données, la stratégie thérapeutique a été actualisée de façon synthétique.

Les problèmes dans l'interprétation des données publiées sur les résultats des associations thérapeutiques sont les suivants :

- les termes « cancer de l'œsophage localisé » et « cancer locorégional de l'oesophage » incluent des patients avec des pronostics différents après traitement standard. Le plus souvent, les essais ne différencient pas les tumeurs débutantes ou limitées de l'œsophage (stades T1-T2N0-1M0) des tumeurs localement avancées (stades T3-4N0-1M0) ;
- les premiers essais étaient fondés sur une classification clinique n'incluant pas l'écho endoscopie ;
- les auteurs mélangent les résultats obtenus pour des cancers de l'œsophage de types histologiques ou de localisations différentes ;

l'absence dans la plupart des essais de standardisation du geste chirurgical effectué (exérèse transthoracique ou Trans hiatale, en bloc ou non, curage 2 ou 3 champs, curage standard ou étendu) ou d'évaluation de la qualité carcinologique de la chirurgie. Une question se pose alors, sans réponse à ce jour : les traitements combinés ne sont-ils efficaces qu'en cas de chirurgie non optimale ou améliorent-ils réellement les chances de guérison ?

L'objectif de notre étude rétrospective est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, para clinique, et de rapporter l'expérience du service de radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès dans la prise en charge des cancers de l'œsophage par la radiothérapie sur une période de 6ans allant de 2012 à 2017

# RAPPELS

## I. Rappel embryologique :

Au cours de la 4ème semaine, l'embryon va subir un processus complexe de double plicature ayant pour effet de transformer le disque embryonnaire plat en une structure tridimensionnelle [5].

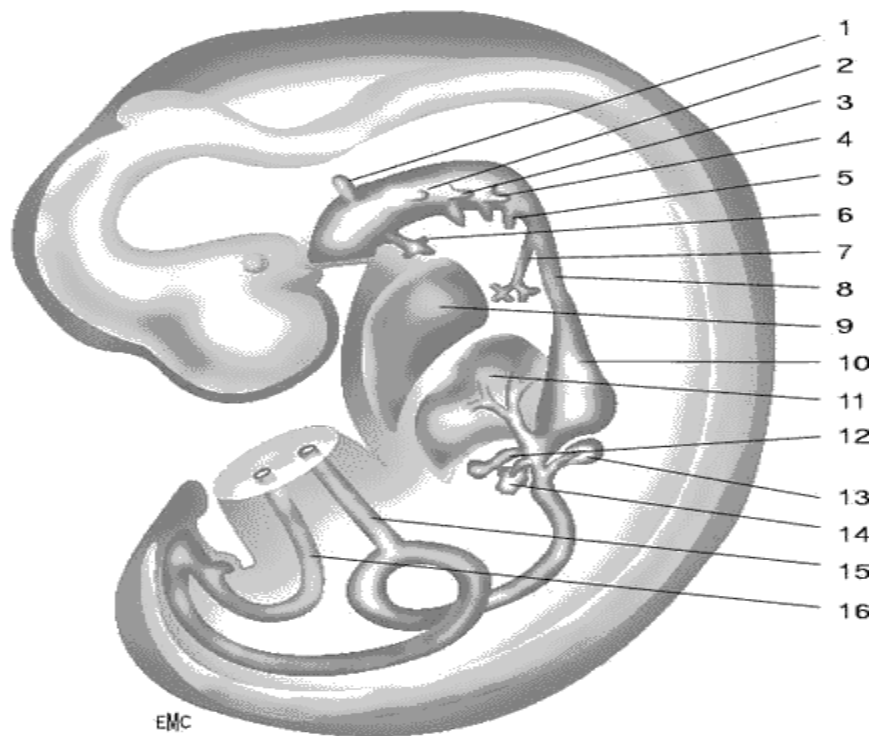


Figure 1 : Coupe sagittale et médiane d'un embryon de 35 jours.

- |                               |                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Canal tubo-tympanique ;    | 9. cœur ;                           |
| 2. 2ème poche entoblastique ; | 10. estomac ;                       |
| 3. 3ème poche entoblastique ; | 11. foie ;                          |
| 4. 4ème poche entoblastique ; | 12. vésicule biliaire ;             |
| 5. 5ème poche entoblastique ; | 13. ébauche pancréatique dorsale ;  |
| 6. diverticule thyroïdien ;   | 14. Ebauche pancréatique ventrale ; |
| 7. Canal trachéo-bronchique ; | 15. canal vitellin ;                |
| 8. œsophage ;                 | 16. allantoïde.                     |

Les bords céphalique, latéraux et caudal du disque embryonnaire se rapprochent les uns des autres sur la ligne médio-ventrale.

Les feuilletts entoblastique, mésoblastique et ectoblastique fusionnent alors avec leurs homologues du côté opposé, donnant naissance à un corps en trois dimensions en forme de poisson.

La fusion sur la ligne médiane va transformer l'entoblaste embryonnaire plat en un tube intestinal. Celui-ci présente deux extrémités aveugles : l'intestin antérieur et l'intestin postérieur, séparés par le futur intestin moyen. Ce dernier est en communication avec le sac vitellin (Figure1)[3]

. L'œsophage dérive de l'intestin antérieur dès la 22ème -23ème semaine de gestation et s'étend depuis le diverticule respiratoire jusqu'à la dilatation fusiforme de l'estomac. Il est à l'origine du diverticule laryngo -trachéal qui ; en augmentant de volume donnera naissance au poumon au niveau de sa partie distale ( Figure 2).[4].

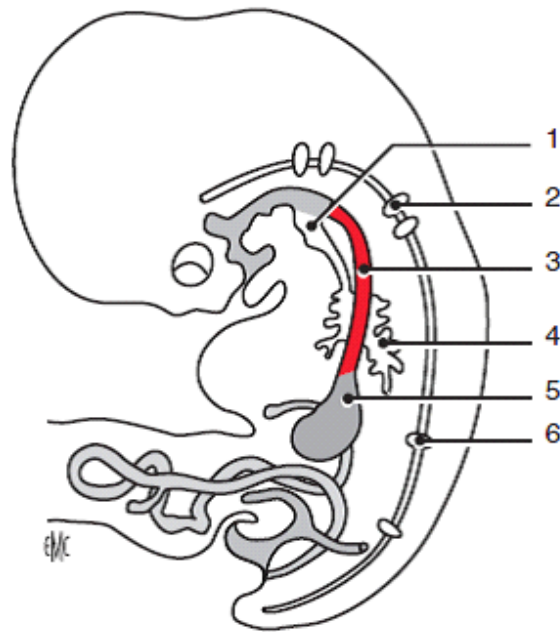


Figure 2 : Embryologie de 8ème semaine de gestation :

- |               |              |
|---------------|--------------|
| 1. trachée ;  | 4. Poumon ;  |
| 2. C7 ;       | 5. Estomac ; |
| 3. œsophage ; | 6. D12.      |

La séparation entre la trachée et de l'œsophage se fait vers la 5ème semaine de gestation par le biais du septum oeso-trachéal (figure2).

cette étape est importante à 10 mentionner puisque toute anomalie touchant la séparation donnera lieu à des fistules oeso-trachéales ( Figure3).

Au début, l'œsophage est très court grâce à son développement crânial et caudal et la rétroflexion de la tête, puis, vers la 7ème semaine de gestation, il atteint sa longueur définitive. Toute anomalie survenant à ce stade entrainera l'atrésie de l'œsophage.

L'épithélium d'origine endodermique prolifère au cours des 7ème et 8ème semaines oblitérant presque totalement la lumière et se reperméabilise à la 10ème semaine de gestation (phénomène de vacuolisation mis en cause dans la duplication de l'œsophage). Le tissu de soutien, la musculuse et la vascularisation sont d'origine mésodermique [6].

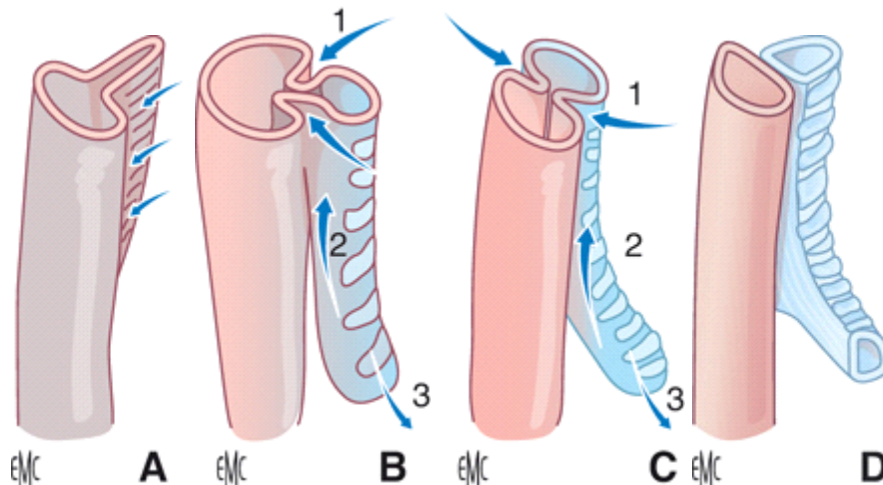


Figure 3 : Embryologie de développement aérodigestif de l'embryon

A. Apparition du bourgeon trachéal à la face antérieure de l'anse intestinale primitive sous forme d'une crête longitudinale. B, C. Sous l'influence de l'induction notochordale, le clivage trachéo-bronchique s'effectue latéralement par invagination des plis trachéo-oesophagiens (1), et de bas en haut par progression du septum inter-trachéo-bronchique (2). Par ailleurs, les deux bourgeons bronchiques commencent à apparaître à la face inférieure de la trachée (3). D. Aspect de l'axe trachéo-bronchique à la fin de son développement

## II. Rappel Anatomique

### 1. Anatomie descriptive : figure 4 [11]

#### a) situation :

L'œsophage est un conduit musculo-membraneux reliant le pharynx à l'estomac. C'est un organe médian, il descend en avant de la colonne vertébrale, traverse successivement la partie inférieure du cou, le thorax, le diaphragme, pénètre dans l'abdomen et s'ouvre dans l'estomac par le cardia [7,8,9].

#### b) Direction :

L'œsophage est un élément médian dévié à gauche par rapport à la trachée dans sa partie cervicale et thoracique supérieure jusqu'au croisement aortique (T4), puis rejeté légèrement à droite avant de se porter à nouveau vers la gauche à partir de T7 jusqu'au hiatus oesophagien et au cardia.

Sagitalement, il est au contact de la colonne vertébrale dont il épouse la concavité antérieure jusqu'en T6-T7, puis il est progressivement refoulé en avant par l'aorte descendante.

On lui distingue quatre portions quatre portions quatre portions : cervicale, thoracique , diaphragmatique et enfin abdominale [10].

#### c) Dimensions :

L'œsophage a une longueur de 25cm, dont :

5cm pour la portion cervicale

16 à 18 cm pour l'œsophage thoracique

Et 3cm pour le segment abdominal

Son diamètre varie entre 2 à 3cm.

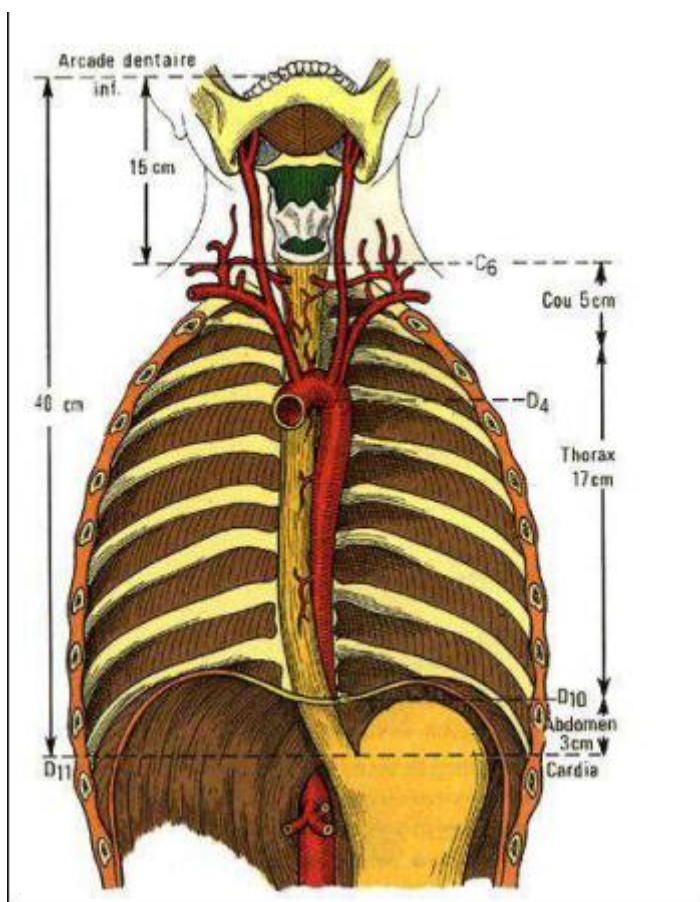


Figure 4 : vue antérieure de l'œsophage [11].

On lui décrit de haut en bas quatre rétrécissements : (figure 5) [7,9,12].

Cricoïdien : occupe l'orifice supérieur de l'œsophage : la bouche œsophagienne dite bouche de KILLION, situé à 16 cm de l'arcade dentaire ;

Aortique : répond à la crosse aortique à 23 cm de l'arcade dentaire à la hauteur T4 ;

Bronchique : au niveau de la bronche gauche à 27 cm de l'arcade dentaire (T3) ;

Diaphragmatique : lors du passage de l'œsophage au niveau du diaphragme.

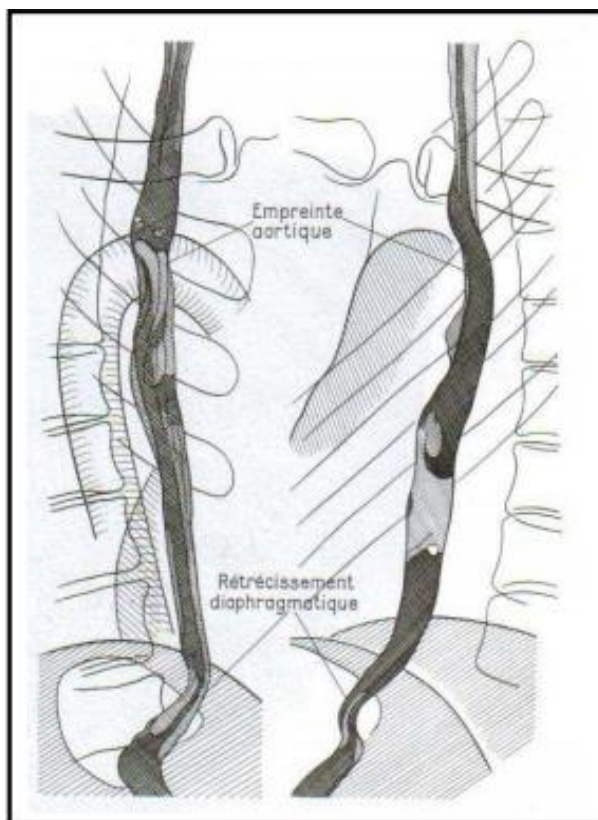


Figure 5 : les rétrécissements œsophagiens [7].

## 2. Les rapports [7] :

### a) l'œsophage cervical :

Il s'étend de C6 à T2, ses différents rapports sont les suivants :

En avant : la trachée et le nerf récurrent gauche

En arrière : l'œsophage est séparé de l'aponévrose En arrière prévertébrale, des muscles prévertébraux et de la colonne vertébrale par les gaines viscérales et par l'espace celluleux

Latéralement : l'œsophage cervical répond de dedans en dehors : au récurrent droit à droite et l'artère thyroïdienne inférieure ; aux lobes thyroïdiens ; au paquet vasculaire cervical englobant la carotide primitive, la jugulaire interne la branche descendante de l'hypoglosse, et le nerf pneumogastrique ; à la chaîne ganglionnaire jugulaire interne et plus en dehors aux muscles sous-hyoïdiens et sterno-cléido-mastoïdien [12].

**b) l'œsophage thoracique :**

Il fait suite à l'œsophage cervical et il occupe dans le thorax, le médiastin postérieur, ses rapports sont : [7]

En avant, et de haut en bas : la trachée, la bifurcation trachéale, la bronche souche gauche, les ganglions inter trachéo-bronchiques, les artères bronchiques et l'artère pulmonaire droit et enfin le péricarde et la base du cœur.

En arrière : l'œsophage est appliqué sur la colonne vertébrale depuis son origine jusqu'à T4. A partir de la quatrième vertèbre thoracique, l'œsophage s'éloigne du rachis et réponds : à l'aorte thoracique descendante, à la grande veine azygos ,au canal thoracique ,aux cul-de-sac pleuraux ,à la petite veine azygos et aux premières artères intercostales droites.

Latéralement:

A droite : l'œsophage est croisé à la hauteur de la quatrième vertèbre thoracique par la crosse de l'azygos (figure 6 et 7) [7,12] : au-dessus et au-dessous d'elle, il est en rapport avec la plèvre et le poumon droit ;au-dessous d'elle, le pneumogastrique droit aborde l'œsophage.

A gauche : l'œsophage est croisé à la hauteur de la quatrième vertèbre thoracique par la crosse de l'aorte (figure 6 et 7), [7 , 12] au-dessus de laquelle il est séparé de la plèvre et du poumon gauche par la sous-clavière gauche et le canal thoracique. Le nerf pneumogastrique gauche atteint le côté gauche de l'œsophage au-dessous de la bronche gauche.

**c) L'œsophage diaphragmatique :**

Il répond au corps de la dixième vertèbre thoracique, ses rapports sont : les nerfs pneumogastriques qui sont appliqués sur l'œsophage, le droit sur la face postérieure et le gauche sur la face antérieure.

**d) L'œsophage abdominal :**

Par l'intermédiaire du diaphragme, l'œsophage abdominal répond à l'aorte qui est en arrière et à droite, à la partie la plus déclive du poumon gauche et enfin au segment de la colonne vertébrale compris entre la partie moyenne de la dixième vertèbre thoracique et la partie moyenne de la onzième vertèbre thoracique.

Sa direction globalement oblique en bas et à gauche, il se termine par le cardia, il répond :

- En avant ; au pneumogastrique gauche, à la face postérieure du lobe gauche du foie ;
- En arrière ; il repose directement sur le pilier diaphragmatique gauche et il est parcouru par le pneumogastrique droit ;
- A droite le bord de l'œsophage est longé par le petit épiploon ;
- A gauche par le ligament triangulaire gauche du foie.

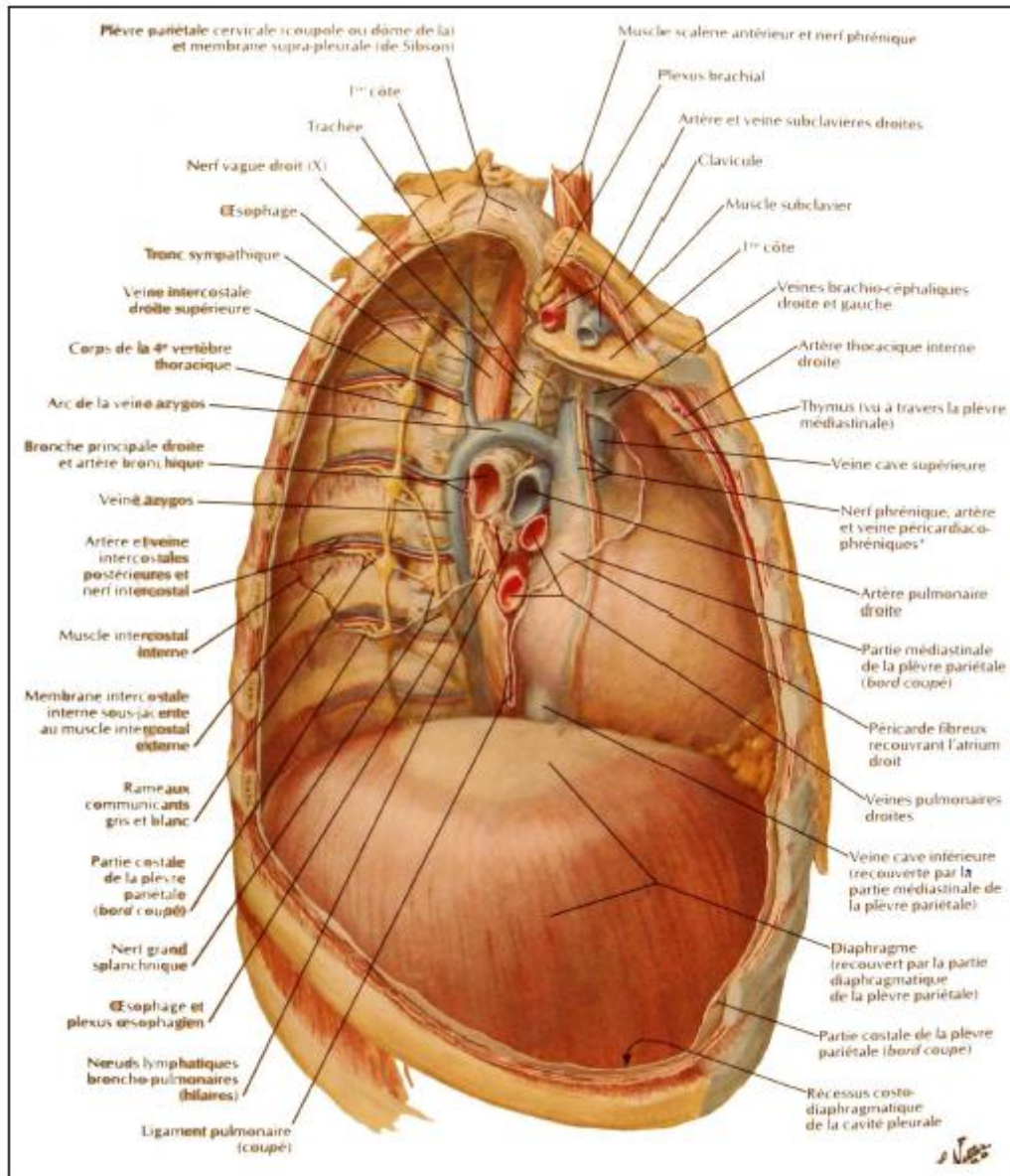


Figure 6: Schéma d'une vue droite du contenu thoracique montrant les rapports de l'œsophage [13].

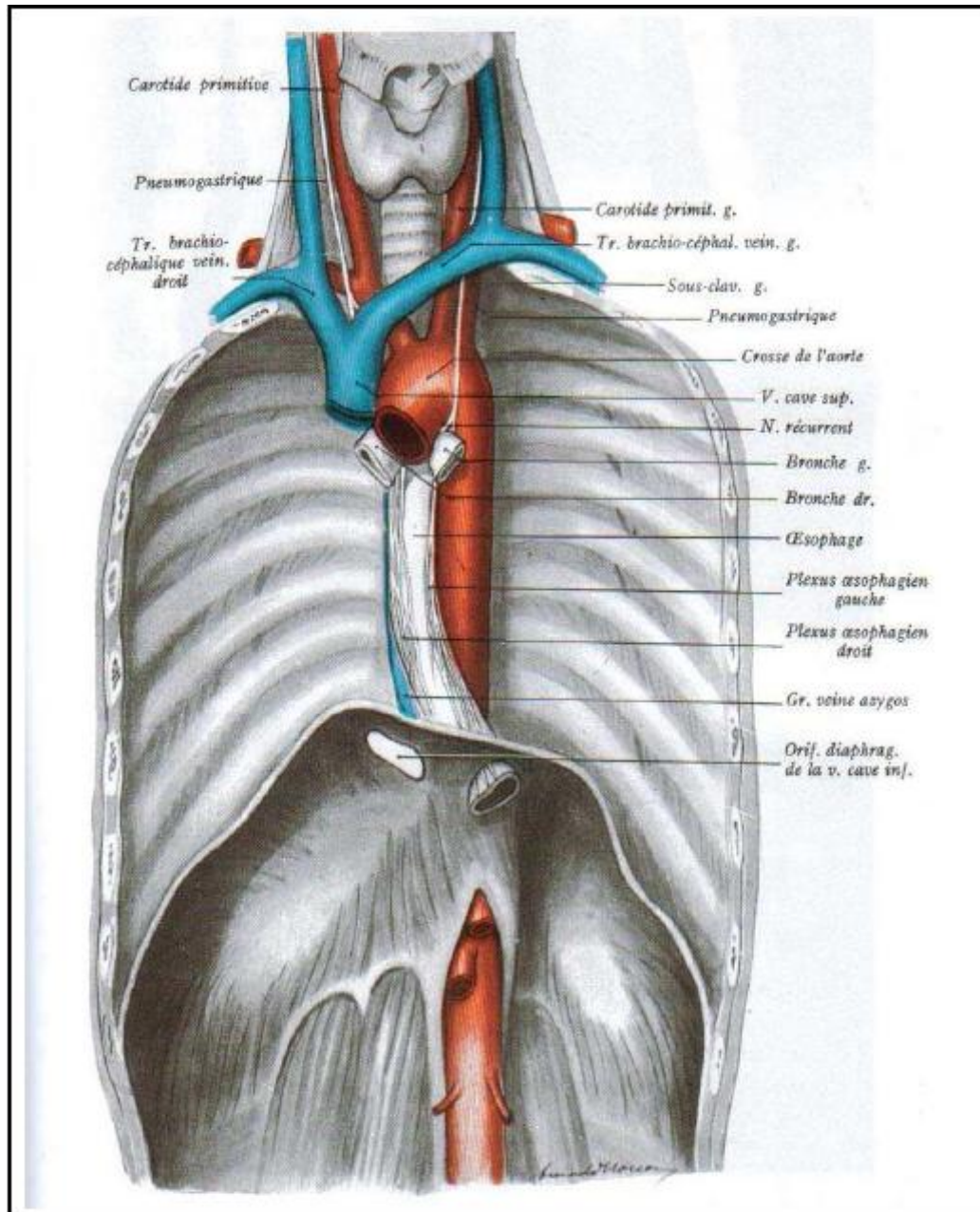


Figure 7: Rapports de l'œsophage [7].

### 3. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique de l'œsophage

#### :(Figure 8)

##### a) A-Vascularisation artérielle : [14 ,15,16,17]

au niveau cervical :

Les artères œsophagiennes supérieures proviennent de l'artère thyroïdienne inférieure branche collatérales de l'artère sous-clavière.

Au niveau thoracique :

Les artères œsophagiennes sont courtes et longues, elles proviennent de l'aorte thoracique directement dans la partie supérieure, des artères bronchiques dans la partie intermédiaire et des artères intercostales dans la partie inférieure.

Ces branches artérielles suivent un trajet descendant en réalisant un réseau supérieur et s'étendent jusqu'à la bifurcation trachéale en s'anastomosant avec le système sous-jacent.

La portion supra-azygo- aortique :

Est vascularisée par le réseau descendant à partir des artères Thyroïdiennes inférieures.

La portion inter-azygo- aortique :

Est vascularisée par :

- Des branches des artères bronchiques;
- l'artère oeso-trachéale antérieure « de Demel » collatérale directe de la crosse aortique ou de l'artère bronchique gauche.
- l'artère oeso-trachéale postérieure, naissant de la face droite de l'aorte descendante, elle atteint l'œsophage à son bord gauche et est appelée artère du croisement.

La portion sous-azygo- aortique :

Est vascularisée par des rameaux directement issus de l'aorte descendante. Au maximum quatre rameaux peuvent être retrouvés abordant l'œsophage par son bord postérieur gauche. Deux rameaux sont constants :

- L'artère petite œsophagienne au niveau T6-T7 assez courte ;
- L'artère grande œsophagienne au niveau T7-T8 : elle a un trajet plus long et peut participer à la vascularisation du ligament pulmonaire et du péricarde.

Dans la partie terminale :

La plèvre médiastinale droite et gauche, tendue de la face antérieure de l'aorte à la face postérieure de l'œsophage, constitue un véritable « méso-œsophage ».

L'apport sanguin de l'œsophage semble pauvre. Deux segments, l'un sous-carinaire, l'autre immédiatement sus-diaphragmatique, ont été décrits comme des zones à risque sur le plan vasculaire, spécialement pour envisager des anastomoses. Quoi qu'il en soit, la richesse des anastomoses intra-pariétales permet l'activité métabolique faible de l'œsophage et la réalisation d'anastomoses chirurgicales à condition qu'elles se fassent sans tension et sur un œsophage non libéré de son « méso ».



Figure 8 : Vascularisation de l'œsophage

- |  |   |
|--|---|
| 1. Artères thyroïdiennes inférieures ; | 12. noeuds lymphatiques (NL) jugulaire interne                |
| 2. Artère de croisement ;              | ;   |
| 3. Artère bronchique ;                 | 13. noeuds lymphatiques (NL) latéro-trachéaux ;               |
| 4. Artère petite œsophagienne ;        |   |
| 5. artère grande œsophagienne ;        | 14. Noeuds lymphatiques (NL) hilaires ;                       |
| 6. Artère gastrique gauche ;           | 15. Noeuds lymphatiques (NL) sous carinaires et bronchiques ; |
| 7. Veine thyroïdienne inférieure ;     | 16. Noeuds lymphatiques (NL) para aortiques ;                 |
| 8. veine azygos ;                      | 17. noeuds lymphatiques (NL) Para-oesophagiens ;              |
| 9. anastomoses porto-caves ;           | 18. Noeuds lymphatiques (NL) cardiaux ;                       |
| 10. veine gastrique gauche ;           | 19. noeuds lymphatiques (NL) coeliaques                       |
| 11. tronc porte ;                      |   |

**b) Vascularisation veineuse : [18-20]**

Naissant d'un riche plexus veineux à mailles longitudinales situé dans la sous-muqueuse et en continuité avec un plexus musculaire péri-œsophagien, les veines ont une disposition très variable.

- Le drainage veineux des deux tiers supérieurs :
- Se produit dans le système cave supérieur par le biais des veines thyroïdiennes inférieures et dans le système azygos par le biais de veines bronchiques, péricardiques et phréniques supérieures
- Le drainage veineux du tiers inférieur :
- Se produit dans le système porte par le biais essentiellement de la veine gastrique gauche.
- Il n'existe pas de limite franche entre ces deux zones et de nombreuses anastomoses se produisent entre les deux systèmes en intra-pariétal, formant des anastomoses porto-caves physiologiques.
- Les veines de la sous-muqueuse sont plus superficielles au niveau de l'œsophage distal, où se développent les varices œsophagiennes en cas d'hypertension portale [19].

**c) Innervation :[3] (Figure 9)**

-innervation intrinsèque :

La paroi œsophagienne contient deux types de plexus nerveux :

- Les plexus de « Meissner » dans la sous-muqueuse, à fonction essentiellement sensitive.
- les plexus « d'Auerbach » entre la couche longitudinale et la couche circulaire de la musculature, à fonction motrice.

Ces plexus forment des réseaux de cellules ganglionnaires multipolaires et reçoivent des axones provenant des nerfs vagues. Les fibres post-ganglionnaires de ces plexus innervent les cellules musculaires lisses et contrôlent le péristaltisme de la partie distale de l'œsophage.

L'absence de ces plexus myentériques dans le bas œsophage constitue la lésion initiale de l'achalasie.

- innervation extrinsèque :

Elle possède trois composantes : centrale, sympathique et Parasymphatique.

- innervation centrale :

Elle contrôle la musculature striée de l'œsophage à partir du centre bulbaire de la déglutition. Les neurones issus du noyau ambigu empruntent les fibres du nerf pneumogastrique (X) et se distribuent aux fibres striées de l'œsophage (cervical et thoracique supérieur) par le biais des nerfs laryngés.

- innervation sympathique :

Elle provient des deux nerfs pneumogastriques qui se dissocient en plexus vagal péri-œsophagien au niveau du tiers moyen thoracique, puis se reconstituent en un tronc vagal antérieur et postérieur.

Ces deux troncs suivent l'œsophage thoracique sur son trajet inférieur et traversent le diaphragme avec lui

- innervation parasymphatique :

Les nerfs d'origine sympathique sont en relation avec le centre primaire médullaire disposé de T2 à T7 et font relais dans les ganglions sympathiques (cervical supérieur, thoracique et cœliaque).

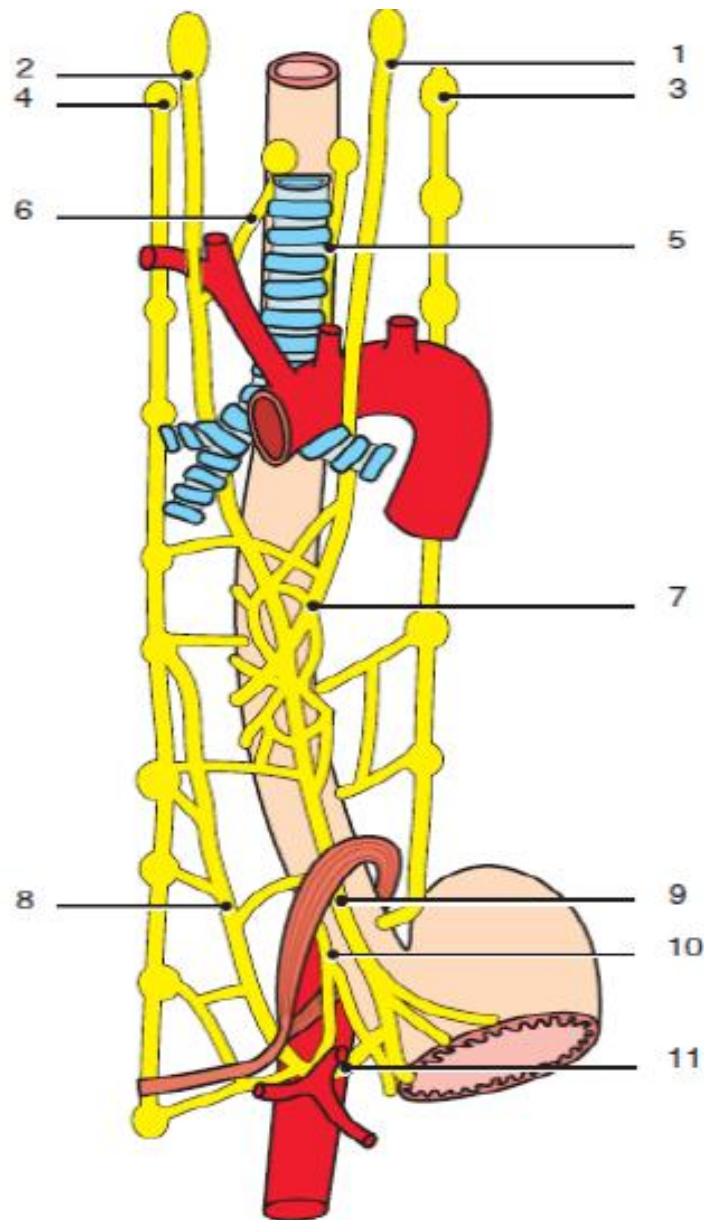


Figure 9 : Innervation de l'œsophage

- |   |                             |
|---|-----------------------------|
| 1.Nerf pneumogastrique droit ;          | 7.Plexus vagal ;            |
| 2.Nerf pneumogastrique gauche ;         | 8.Nerf grand splanchnique ; |
| 3.ganglion sympathique cervical droit ; | 9.Tronc vagal antérieur ;   |
| 4. ganglion sympathique cervical gauche | 10.Tronc vagal postérieur ; |
| 5. Nerf laryngé inférieur droit ;       | 11.Plexus cœliaque.         |
| 6.Nerf laryngé inférieur gauche ;       |                             |

**d) Drainage lymphatique :[3] (Figure 9)**

Les lymphatiques de l'œsophage forment des plexus occupant tous les plans pariétaux (muqueuse, sous-muqueuse, musculuse).

Les troncs collecteurs prennent leur origine dans le plan sous muqueux et se drainent dans les lymphonoeuds les plus proches.

Ces nœuds lymphatiques para-œsophagiens sont distribués le long de l'œsophage et des groupes ont été nommés en fonction de leur rapport avec les organes adjacents. Ils forment le premier relais ganglionnaire.

Ils sont dénommés de haut en bas : nœuds lymphatiques jugulaires internes, para-trachéaux, hilaires, trachéo-bronchiques, sous-carinaires, para-aortiques, para-cardiaux, gastriques gauches.

Mais le sens du drainage lymphatique reste imprévisible pouvant prendre un trajet ascendant ou descendant directement à partir du réseau sous-muqueux.

On peut cependant considérer que le drainage se fera de façon préférentielle vers le haut pour les deux tiers supérieurs de l'œsophage et vers le bas pour le tiers inférieur.

Ainsi, l'œsophage cervical se drainerait dans les nœuds lymphatiques trachéaux supérieurs et jugulaires internes, et il existerait une continuité sous-muqueuse des lymphatiques de cette portion avec les lymphatiques du pharynx.

L'œsophage thoracique se drainerait dans les nœuds lymphatiques médiastinaux postérieurs, intercostaux et diaphragmatiques.

La partie inférieure de l'œsophage se draine dans les nœuds de la région péricardiale et cœliaque.

Il n'y aurait pas de continuité des lymphatiques sous muqueux au niveau de la jonction oeso-gastrique.

Le drainage final de l'œsophage se produit soit par le biais du premier relais ganglionnaire, soit directement dans le conduit thoracique qui remonte de la citerne du chyle, située généralement au niveau des vertèbres lombaires L1 ou L2. Il a ensuite un trajet ascendant dans le médiastin, croisant de droite à gauche la face postérieure de l'œsophage entre T6 et T7, et remonte jusqu'à C7 où il rejoint la face postérieure du confluent jugulo-sub-clavier gauche.

### **III .Radiothérapie**

#### **1. Généralités**

La radiothérapie est l'un des trois traitements majeurs du cancer, aux côtés de la chirurgie et de la chimiothérapie. La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants (rayons X pour l'essentiel) pour détruire les cellules cancéreuses. Chaque année, 365 000 nouveaux patients sont pris en charge pour un cancer. Environ 175 000 sont traités par irradiation.

On considère que plus de 40 % des cancers guéris le sont grâce à la radiothérapie, seule ou associée aux autres traitements. La radiothérapie a vécu une véritable révolution technologique depuis les années 1990, les progrès observés permettant à la fois d'augmenter le taux de guérison et d'améliorer la tolérance.

Elle bénéficie de trois axes d'optimisation technique dont la résultante est un bénéfice clinique effectif: [21]

- meilleure définition de la cible tumorale grâce aux moyens d'imagerie utilisés dans la préparation des traitements ;
- optimisation de la distribution de la dose délivrée au volume à irradier, par l'utilisation de nouvelles modalités de délivrance (modulation d'intensité, qui devrait être possible au moins pour un tiers des traitements, radiothérapie

stéréotaxique, dont les indications se précisent) ou par la diffusion de modalités d'accès encore trop restreint (curiethérapie, protonthérapie);

- prise en compte des variations anatomiques en cours d'irradiation par les techniques de radiothérapie guidée par l'image, l'adaptation du volume pendant l'irradiation ou la synchronisation respiratoire.

## 2. Définitions

- Les radiations ionisantes sont des radiations capables de créer des ionisations dans la matière qu'elles traversent par « arrachement » d'électrons aux atomes des molécules du milieu.
- Les photons correspondent à des « grains » d'énergie sans masse, se déplaçant à la vitesse de la lumière et transporté par une onde électromagnétique. On distingue les photons gamma, produits lors de la désintégration des atomes radioactifs naturels ou artificiels (Co60 (cobalt) pour les appareils de télé cobalt, Ir192 (iridium) et Cs137 (césium) pour la curiethérapie) et les photons X, produits lors des interactions électrons matière. En radiothérapie, il s'agit de photons produits par les tubes à rayons X ou par les accélérateurs linéaires à usage médical. A énergie égale, photons gamma ou X ont des propriétés biologiques identiques : seules les distinguent leurs modes de production.
- Les électrons correspondent à des particules élémentaires de matière chargée négativement. Sa masse est environ deux mille fois plus petite que celle des particules constituant le noyau de l'atome (neutrons et protons); en radiothérapie, on utilise essentiellement des électrons produits par les accélérateurs linéaires (dans une gamme d'énergie allant de 4 à 32 MeV).
- Le Gray (Gy) est l'unité de dose en radiothérapie. Il s'agit d'une unité de dose absorbée, correspondant à une absorption d'énergie d'1 joule par Kg (1 Gy=1 J.Kg<sup>-1</sup>). [22]

### 3. MÉCANISMES D'ACTION DES RADIATIONS IONISANTES :

On distinguera successivement 4 phases successives (physique, chimique, cellulaire, tissulaire [22])

- La phase physique :

Elle correspond aux événements physiques initiaux (ionisations, excitations) déclenchés par l'interaction des rayonnements incidents avec les atomes des molécules cellulaires. Ces événements se produisent avec une extrême rapidité (de l'ordre de  $10^{-15}$  à  $10^{-16}$  secondes).

- Interaction photons-matière : dans la gamme d'énergie des photons utilisés en radiothérapie, deux effets prédominent largement : l'effet Compton (énergie d'un photon incident transmise à un électron arraché à une couche périphérique d'un atome et à un photon dit « diffusé ») et l'effet photoélectrique (intégralité de l'énergie du photon incident est transférée à un électron arraché à une couche interne d'un atome, le réarrangement électronique qui s'ensuit entraîne l'émission soit d'un photon dit de « fluorescence », soit d'un électron Auger).

- La phase chimique :

Elle correspond aux réactions chimiques consécutives aux réarrangements moléculaires produits lors de la phase physique. Cette phase se situe de  $10^{-5}$  à 1 seconde après l'irradiation. Les réactions chimiques en cause vont conduire essentiellement à la rupture des liaisons de covalence et donc à des scissions au sein des molécules. Chaque fragment moléculaire emporte avec lui l'un des électrons de la liaison covalente : cet électron dit « célibataire » sur une couche périphérique confère au fragment (appelé « radical libre », noté par un « ° » :  $R^\circ$ ) une réactivité chimique élevée. Ces radicaux libres vont réagir entre eux et avec les molécules du milieu. A terme, les lésions moléculaires résiduelles après une cascade de réactions chimiques correspondent le plus souvent à des ruptures et à des pontages moléculaires.

Dans ce contexte, la radiolyse de l'eau cellulaire joue un rôle majeur. L'ionisation d'une molécule d'eau conduit en effet à deux radicaux libres hautement réactifs ; HO° (oxydant) et H° (réducteur), et à la libération d'un électron dit « aqueux ». On estime habituellement qu'environ deux tiers des effets des radiations ionisantes sont liés à l'action des radicaux libres libérés par la radiolyse de l'eau.

L'irradiation agit au niveau de la membrane cellulaire sur la perméabilité et en induisant des chaînes de réactions encore incomplètement connues, par l'intermédiaire de la dégradation des phospholipides (peroxydation lipidique).

L'irradiation agit au niveau du cytoplasme sur les ribosomes et les mitochondries : ce site d'action semble peu important.

Par contre, ce sont les lésions de l'ADN (acide désoxyribonucléique) du noyau qui vont être responsables des effets biologiques des radiations ionisantes.

Ces lésions de l'ADN peuvent être :

- directes, liées à l'interaction d'un électron d'ionisation avec la molécule d'ADN,
  - ou le plus souvent indirectes, par l'intermédiaire des radicaux libres créés par la radiolyse de l'eau.
- Une dose de 1 Gy crée au sein de l'ADN d'une cellule :
- 40 lésions « double brin » (ruptures des deux chaînes de l'ADN) ;
  - de 500 à 1 000 lésions « simple brin » (ruptures d'une seule chaîne) ;
  - de 1 000 à 2 000 lésions de base ;
  - et environ 200 pontages (ADN-ADN ou ADN-protéine).
  - Les lésions « double-brin », les plus graves et les plus difficiles à réparer pour la cellule, sont classiquement considérées comme les principales lésions responsables de l'effet (cellulaire) létal des radiations ionisantes.

- La phase cellulaire :

Elle se situe dans les heures suivant l'irradiation. Les lésions cellulaires sont la conséquence principale des lésions de l'ADN du noyau. Ces lésions cellulaires vont largement dépendre des capacités et des modalités de la réparation de l'ADN lésé.

- Réparation complète :

Les lésions radio-induites, même les plus sérieuses (lésions double brin) sont susceptibles d'être réparées.

Ces lésions peuvent être réparées complètement, permettant une restitution « ad integrum » du génome de la cellule irradiée, et la poursuite normale de la vie et de la division cellulaire.

- Réparation fautive :

Malgré les performances des enzymes de réparation de l'ADN, celles-ci peuvent laisser persister des erreurs en reconstituant un ADN « fautif ».

Certaines de ces altérations (correspondant à des mutations) n'empêchent pas la cellule de vivre et de se multiplier.

Dans leur grande majorité, ces mutations sont récessives et, portant sur un seul chromosome, n'ont aucun impact biologique.

Le danger théorique viendrait des mutations dominantes, qui sont rares. Par ailleurs, des mutations survenant ultérieurement, quelle que soit leur cause, peuvent, en s'ajoutant à la mutation radio-induite initiale, entraîner la cellule vers un processus de cancérisation secondaire.

De même, certaines mutations de cellules germinales peuvent être responsables d'anomalies génétiques dans la descendance de l'individu irradié.

- Mort cellulaire :

En radiothérapie, c'est la mort cellulaire tumorale qui est le but recherché (tout en évitant la mort des cellules normales).

En effet, la différence de comportement entre une cellule normale, qui répare, et une cellule cancéreuse, qui ne répare pas ou répare mal les radiolésions, permet d'utiliser les radiations ionisantes de façon indirectement sélective, en entraînant la mort des cellules et le maintien des cellules normales. Ce phénomène est appelé effet différentiel.

Les lésions sont dites létales si elles sont irréparables et touchent des fonctions vitales pour la cellule. Elles sont dites sublétales si elles ne sont pas individuellement létales, et sont réparables. Ce n'est que leur accumulation dans une cellule qui aboutit à la mort de celle-ci.

Les lésions potentiellement létales entraînent la mort de la cellule après une division rapide, mais peuvent se réparer si les conditions survenant après l'irradiation sont favorables (pH...). Différents types de mort cellulaire sont décrits après irradiation.

- La mort immédiate est rare et se produit après une irradiation à très haute dose (plusieurs centaines de Gy), ou si les lésions de l'ADN sont létales d'emblée, ou par l'intermédiaire du phénomène d'apoptose.
- la plupart du temps, la cellule irradiée cesse de se diviser après une ou plusieurs mitoses : c'est le phénomène de mort mitotique différée ; la cellule continue à vivre jusqu'à la division suivante (c'est une mort en mitose). Dans certains cas, la cellule peut se diviser un certain nombre de fois, mais finalement le clone est abortif, ce qui correspond à une perte de la capacité d'une cellule à proliférer de façon infinie (cela explique le délai observé entre l'irradiation et la régression clinique du volume tumoral).
- l'apoptose est une mort cellulaire programmée, active, qui fait partie du processus normal du développement cellulaire. L'apoptose radio-induite

nécessite un fonctionnement normal du gène p53. De plus, d'autres gènes radio-inductibles entraînent de façon inéluctable la cellule dans le cycle de l'apoptose.

- La phase tissulaire :

Elle correspond aux conséquences des lésions cellulaires au niveau des agencements complexes de cellules que sont les tissus ou organes. Ces conséquences peuvent s'observer de plusieurs jours à plusieurs années après l'irradiation.

On distingue habituellement les effets tissulaires précoces et les effets tardifs

- Les effets tissulaires précoces : ils correspondent en règle générale à des tissus se renouvelant activement. Dans ces conditions, le déficit cellulaire radio-induit se démasque rapidement.
- Il faut noter que la majorité des tumeurs malignes se comportent comme des tissus proliférants rapidement.
- Les effets tissulaires tardifs : ils correspondent en règle générale à des tissus proliférant lentement (voire pas du tout).
- Dans ces conditions, le déficit cellulaire peut se révéler des mois, voire des années, après l'irradiation.
- Il faut noter que la majorité des tumeurs malignes se comportent comme des tissus proliférants rapidement.
- Les effets au niveau des organes sont multiples car ils comportent souvent plusieurs types tissulaires.

#### 4. FACTEURS INFLUENÇANT L'EFFET DES RADIATIONS :

- La radiosensibilité intrinsèque : c'est la capacité qu'à une cellule de réparer ou non les radiolésions qui la rend radiosensible (si elle ne répare pas les radiolésions), ou radiorésistante (si elle répare les radiolésions).
- Le cycle cellulaire : Il se décompose en 4 phases : la phase G1, qui suit la mitose et dont la durée est variable ; la phase S, pendant laquelle l'ADN est répliqué ;

la phase G2 ; la phase de mitose M. les cellules qui ne se divisent pas sont dites hors cycle, ou en G0. La radiosensibilité est maximale durant les phases G2 et M, minimale en S. l'irradiation provoque un ralentissement de la synthèse de l'ADN, donc un allongement de la phase S, et un blocage temporaire des cellules en G2, avec un retard à la mitose et une synchronisation cellulaire.

- L'effet oxygène : la présence d'oxygène est indispensable à l'action biologique des radiations ionisantes
- Le facteur temps : ils comprennent le fractionnement et l'étalement d'une irradiation.

Le fractionnement est le nombre de fractions (ou de séances) d'une irradiation. Il comprend également l'intervalle de temps entre deux fractions. Le fractionnement conventionnel est une fraction par jour de 2 Gy. Il permet la restauration de l'ADN des cellules normales grâce aux systèmes enzymatiques de réparation. Il est un élément important de la survenue ou non des complications tardives.

Le bi fractionnement (2 séances par jour) permet de délivrer à chaque séance une faible dose, moins toxique pour les cellules normales qui réparent, et plus toxique pour les cellules tumorales qui réparent mal. On protège donc les tissus sains tout en délivrant une dose d'irradiation efficace à condition que les deux séances soient espacées d'au moins 6 heures.

Les différents protocoles de traitement utilisent soit une augmentation du nombre de fractions (hyperfractionnement) pour des traitements curatifs, soit une diminution du nombre de fractions (hypofractionnement) pour des traitements plus palliatifs en recherchant rapidement l'effet désiré (antalgique par exemple) avec peu de séances de traitement

L'étalement est la durée totale du traitement. La plupart des tumeurs prolifèrent rapidement. En réduisant l'étalement (accélération), on dépasse la prolifération des

cellules tumorales, leur destruction est plus importante. Ainsi, il est possible de modifier l'efficacité biologique d'une irradiation en agissant sur les facteurs temps.

Un allongement du temps de traitement (protraction) est utilisé dans le cadre de traitements plus palliatifs dit « split course ».

L'étalement est un élément important de la survenue ou non des complications aiguës.

## 5. DIFFÉRENTS TYPES DE RADIOTHÉRAPIE :

- La radiothérapie externe :

C'est de très loin la forme d'irradiation la plus utilisée. Elle fait appel à un équipement lourd, les accélérateurs de particule. Les appareils de cobalthérapie sont remplacés dans la quasi-totalité des centres par les accélérateurs linéaires de particule.

La source d'énergie est à distance du volume à irradier. Les radiations ionisantes traversent l'air, puis les tissus sains et déposent leur énergie en profondeur, détruisant ainsi les cellules tumorales. La multiplication des faisceaux d'irradiation permet de concentrer l'énergie dans la tumeur et de ne pas irradier à haute dose les tissus sains traversés.

La radiothérapie de conformation est de plus en plus utilisée et demande l'acquisition d'un équipement lourd qui associe un accélérateur linéaire (avec un système de collimation permettant d'obtenir un faisceau de forme complexe grâce à l'interposition dans le faisceau primaire de lames ou « collimateur multilames ») et un système informatique sophistiqué permettant l'acquisition des images anatomiques en trois dimensions. Des moyens de contention (masques, matelas...) et de vérification du repositionnement du patient (imagerie portale) permettent d'assurer une reproductibilité parfaite de l'installation d'un jour à l'autre.

Le choix du rayonnement est fonction de la localisation de la tumeur. Les lésions superficielles peuvent être traitées par des électrons qui pénètrent sur quelques centimètres. Les lésions plus profondes sont traitées par des photons, d'énergie variable de 5 à 25 MV [22].

- La curiethérapie :

Cette méthode d'irradiation utilise des sources radioactives mises en place à l'intérieur de l'organisme. On distingue la curiethérapie interstitielle (les sources sont placées à l'intérieur du tissu à irradier) et la curiethérapie endocavitaire ou intraluminale où les sources sont introduites dans une cavité naturelle au contact ou à faible proximité du tissu à irradier. Durant le temps pendant lequel les sources sont à l'intérieur de l'organisme, l'irradiation est continue. Elle dure de quelques minutes à quelques jours, en fonction du débit utilisé (haut débit = quelques minutes), et de la dose à délivrer .

L'intérêt de la curiethérapie par rapport à l'irradiation externe est de délivrer en un faible laps de temps une dose forte dans un très petit volume, car la dose chute très vite en périphérie du volume irradié. [22]

**CHAPITRE :**  
**PATIENTS ET METHODES**

## **I-Patients :**

Notre travail est une étude rétrospective intéressant 48 dossiers de malades atteints de cancer de l'œsophage recrutés dans le service de radiothérapie au centre universitaire Hassan II de la ville de Fès, pendant une période de 6 ans allant du janvier 2012 à avril 2017.

Ce travail a pour but de:

- Réaliser une étude épidémiologique, clinique et thérapeutique de la série.
- Comparer les résultats de notre série avec des séries nationales et internationales.
- Les données analysées ont été extraites à partir :
  - Des dossiers cliniques.
  - Des dossiers du service de radiothérapie et d'oncologie
  - Des dossiers du service de chirurgie viscérale.

### 1. Les critères d'inclusion :

- Cancer de l'œsophage histologiquement confirmé
- Cancer de l'œsophage métastatique
- Les malades ayant un dossier médical complet

### 2. Les critères d'exclusion :

- Les malades perdus de vue
- Les malades n'ayant pas bénéficié de radiothérapie au cours de leur traitement
- Les patients ayant des dossiers incomplets

Pour chaque patient inclus dans la série, il a été réalisé un formulaire complet comportant l'identité, les antécédents, les signes fonctionnels, les données des explorations radiologiques et endoscopiques, les données des différents traitements, le stade tumoral, les suites post opératoires et le suivi (annexe 1).

## **II- Méthodes :**

La méthode d'exploitation des dossiers a consisté en l'établissement d'une fiche d'exploitation en se basant sur les données de la littérature pour recueillir le maximum de données épidémiocliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques.

Pour aborder cette étude nous avons utilisé une fiche d'exploitation (annexe I) regroupant les éléments suivants :

- L'identité, l'âge, l'index du patient, la date de sa première consultation
- Le motif de consultation
- Les antécédents, les facteurs de risques
- Les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique
- Les données histologiques
- Stade anatomoclinique
- Le bilan radiologique (fibroscopie, TDM, IRM)
- Le bilan biologique
- Les traitements instaurés (chirurgical, radiothérapie, chimiothérapie thérapeutique ciblée et hormonothérapie)
- L'évolution à court et à long terme ainsi que le bilan de contrôle

### **1. Analyses statistiques :**

La saisie des données a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe1), l'analyse statistique des données a été effectuée sur le logiciel SPSS.

### **2.Considération éthique :**

Le recueil des données a été effectué avec le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

# RESULTATS

Pendant la période de l'étude (Janvier 2012 à avril 2017) on note :

- 51 patients ont été admis durant cette période pour prise en charge du cancer de l'œsophage
- • 48 patients ont été admis dans l'étude

## I.profil Epidémiologie

### A. Incidence du cancer de l'œsophage

Durant notre période d'étude, nous avons colligé 48 patients atteints du cancer de la l'œsophage. Soit une moyenne de 8 cas par an et nous avons remarqué une augmentation du nombre de cas au fil des années soit respectivement 2 cas, 5 cas, 5 cas, 11 cas . 12 cas puis 13 cas dans la dernière année. (Figure 10)

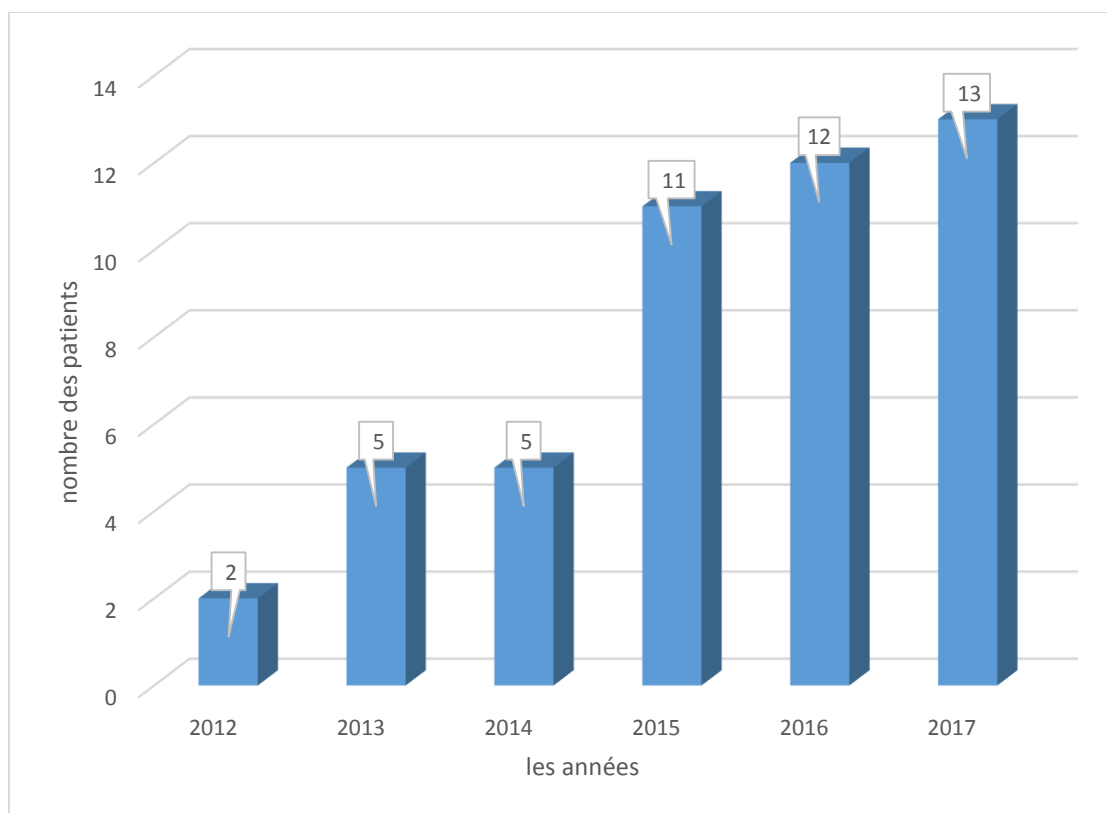


Figure 10. Répartition des patients selon les années.

## **B. Répartition selon l'âge**

L'âge moyen de nos patients était de 61.5 ans avec des extrêmes allant de 25 ans à 91 ans. La répartition des cas selon les tranches d'âge montre un pic entre 70 ans et 80 ans.

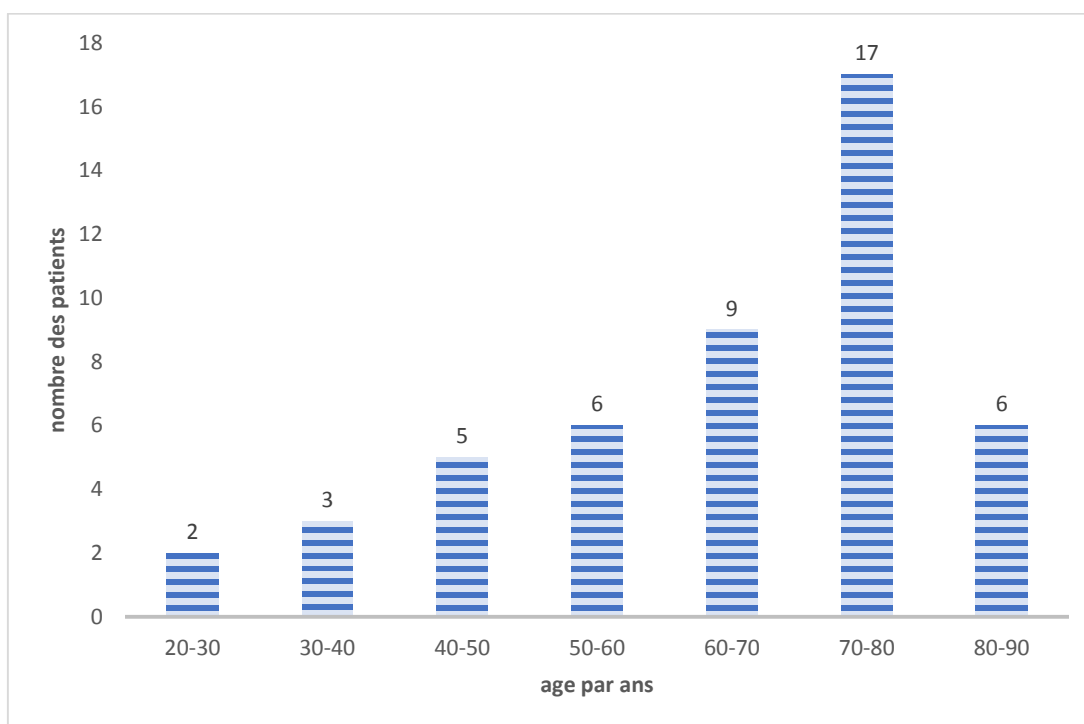


Figure 11. Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.

## **C. Type de couverture sociale**

80 % de nos malades bénéficiaient du Régime d'Assistance Médicale aux Economiquement Démunis (RAMED) alors que 18 % étaient mutualistes, et 2% payants. (Figure12)

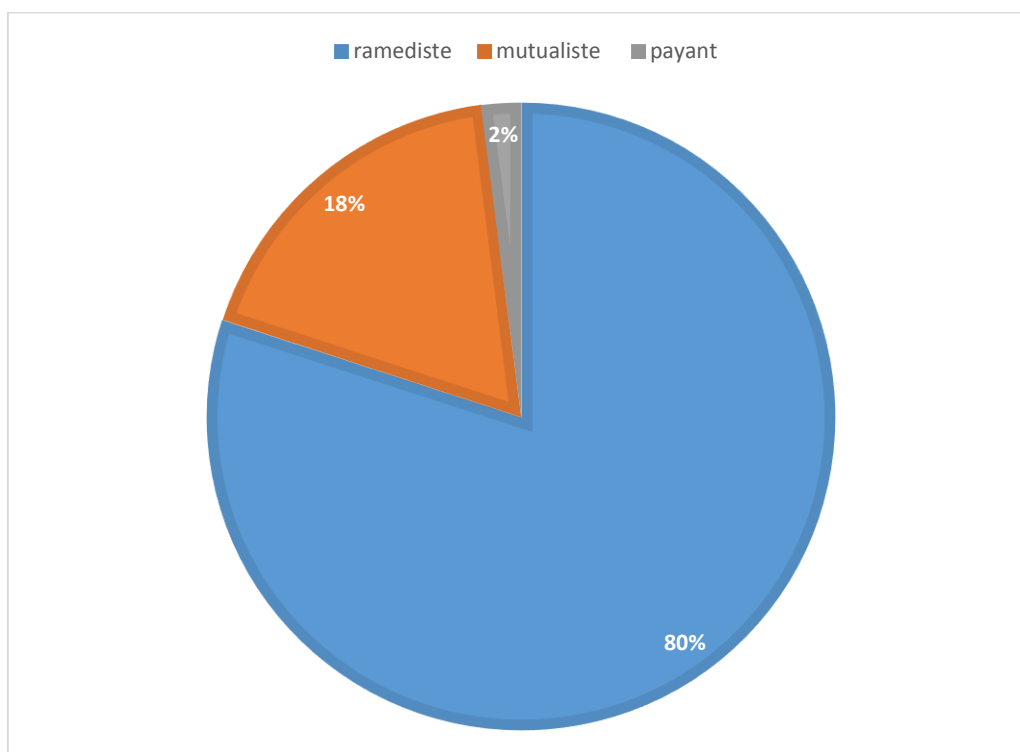


Figure 12. Répartition selon le type d'assurance maladie.

#### **D. Sexe -ratio :**

Dans notre série, les patients se répartissaient en hommes ( 54.1 % des cas) et femmes (45.9 % des cas) soit un sexe-ratio de 1,18 (tableau 1).

Tableau 1 : Répartition selon le sexe :

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Sexe -ratio
Masculin	26	54.1	1,18
Féminin	22	45,9	1,18

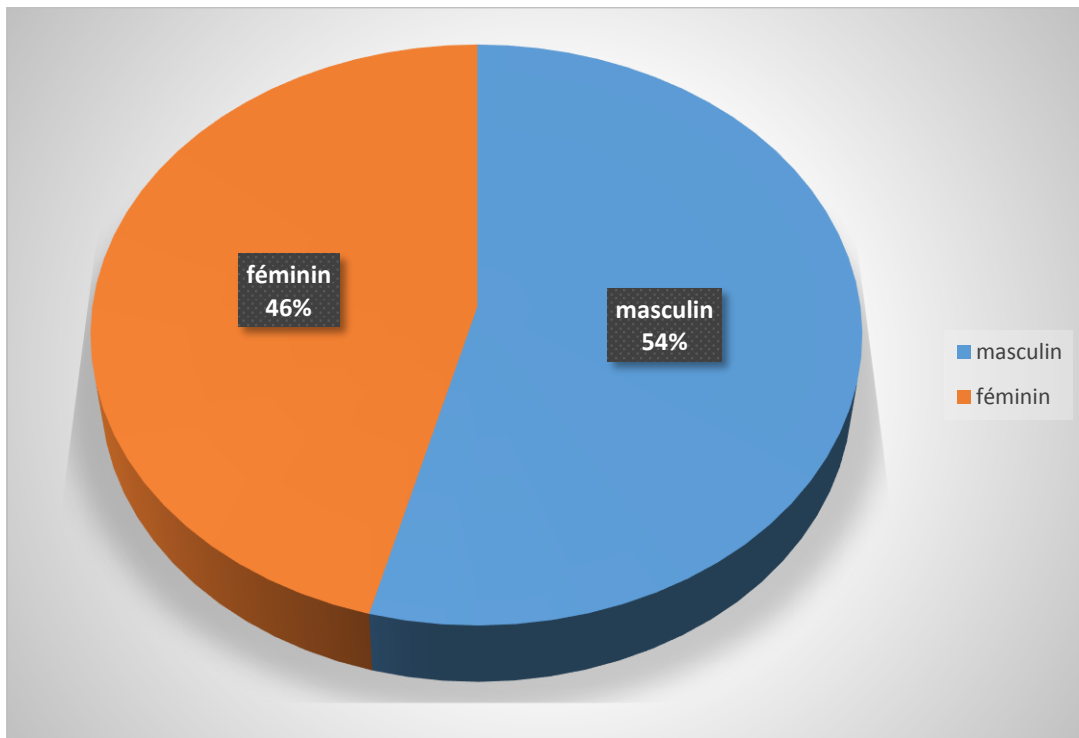


Figure 13. Répartition des patients selon le sexe.

### **E. Les facteurs de risque :**

Selon notre série :

- 24 patients n'avaient aucun facteur de risque (50%)
- 10 patients étaient tabagiques (20,83%)
- 8 patients étaient alcoolo-tabagiques (16,66%).
- 2 malades avaient une notion de RGO (4,17 %).
- 1 malades avaient une notion d'alimentation chaude (2,09 %).
- 3 patients avaient un état précancéreux : endobrachyo-oesophage(6,25 %).

Tableau 2 : Fréquence des facteurs de risque :

Facteur de risque	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Tabac	10	20,83%
Alcool +tabac	8	16,66%
RGO	2	4,17 %
Alimentation chaude	1	2,09 %
Un état précancéreux : l'endobrachyoœsophage	3	6,25 %

## II. Données cliniques

### A.Délai de consultation

Le délai de consultation était en moyenne de 5 mois, avec un minimum de 1 mois et un maximum de 18 mois.

Tableau 3 : Délai de consultation :

Délai (mois)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
0-2	6	12,5
02-04	8	16,67
04-06	16	33,34
06-12	11	22,92
>12	7	14,57

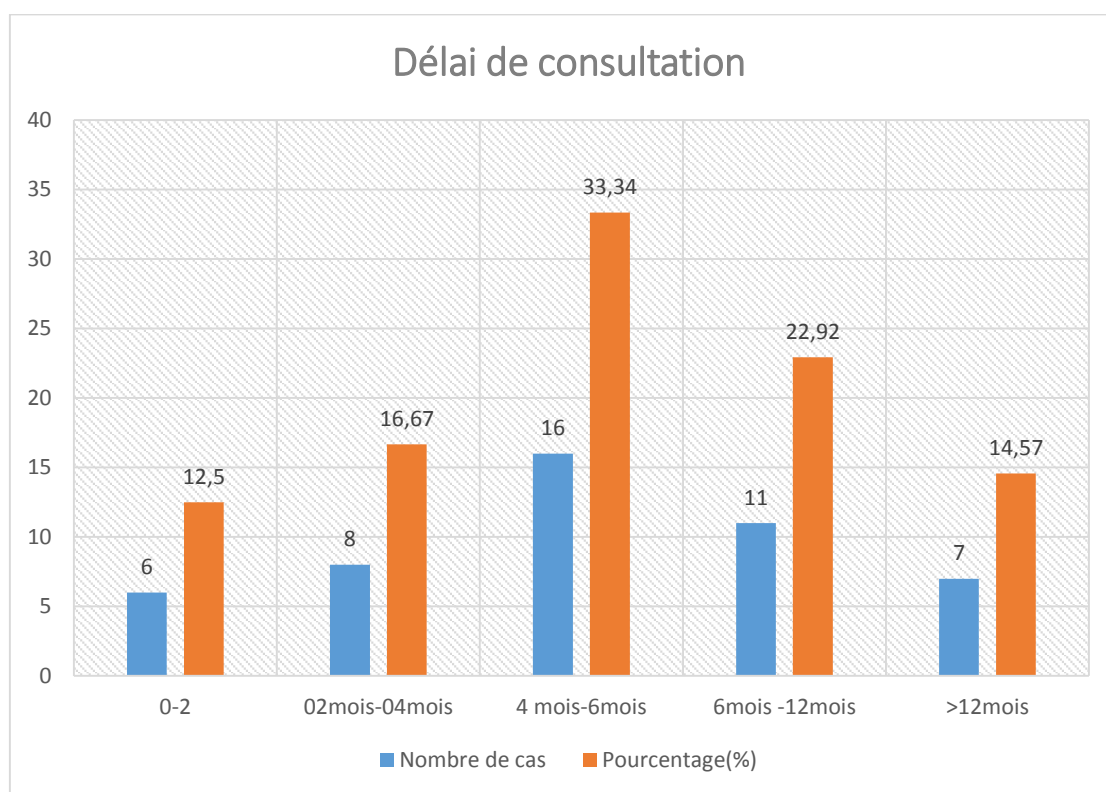


Figure 14 : Délai de consultation selon le nombre des cas

## **B. –Motif consultation :**

Dans notre série d'étude, La dysphagie est le maitre des symptômes, révélatrice chez 46 patients, soit 95% des cas. Elle a été d'abord prédominante pour les solides, puis elle a évolué progressivement pour devenir totale.

Elle a été associée à une altération de l'état général avec amaigrissement dans 25 cas (55,55%), à des épigastralgies dans 07cas (14,58%), à des hémorragies digestives dans 08 cas (16,66%), à des régurgitations dans 03 cas (6,25%), et à des vomissements dans 3 cas (6,25%). Les autres symptômes présentés par les malades étaient :

- Douleurs thoraciques : 05 cas (10,41%).
- des vomissements : 03 cas (6,25%).
- fausses routes : 02 cas (4,16%)
- dyspnée : 2 cas (4,16%)

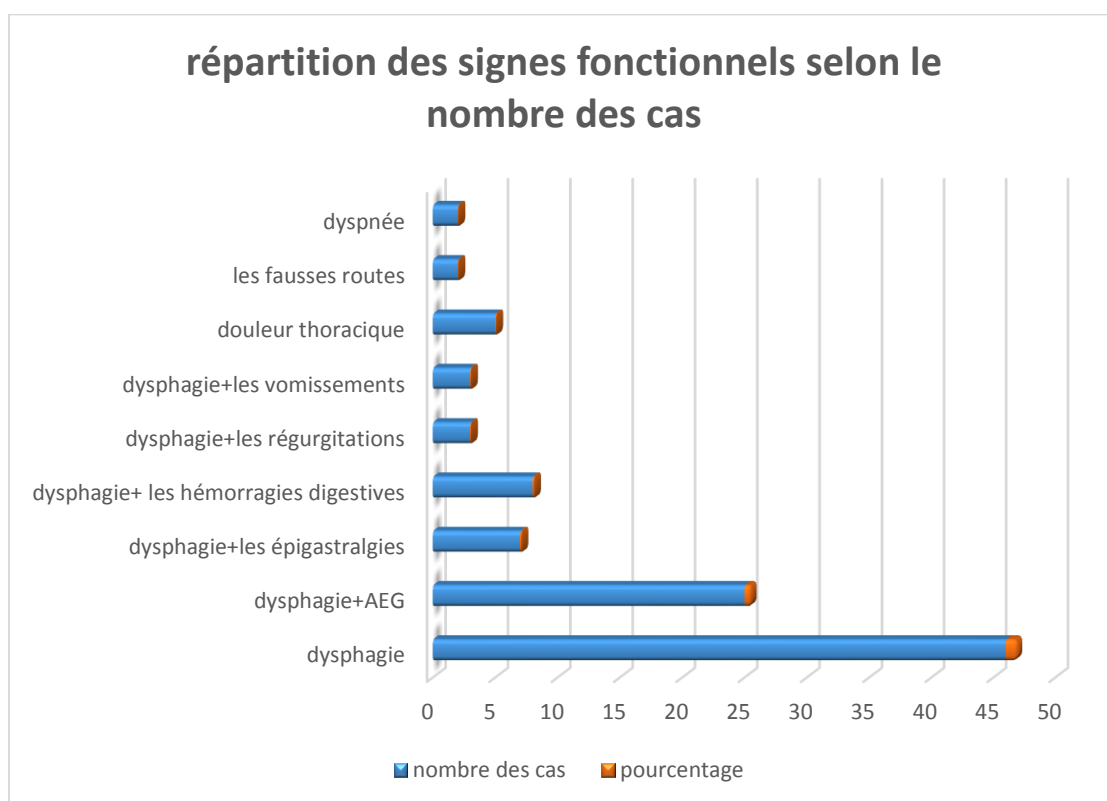


Figure 15. Répartition des signes fonctionnels selon le nombre des cas

### C.Données de l'examen clinique.

L'examen clinique des patients de notre série a révélé :

- Une altération profonde de l'état général dans 25 cas (55,55 %)
- Une sensibilité épigastrique dans 2 cas (4,16 %).
- . Des adénopathies sus claviculaires gauche dans un 3 cas (6,25 %).
- Des adénopathies jugulo-carotidiennes dans 1 cas (2 %).

### **III –LE BILAN PARACLINIQUE**

#### **A.bilan a visée diagnostique**

##### **1.1 La fibroscopie Oeso–gastroduodénale avec biopsies**

Dans notre série, la FOGD avec biopsie a été réalisée chez tous nos patients (100%). Elle a permis de préciser le siège, l'aspect et le type histologique de la tumeur.

##### **a. Siège de la tumeur**

Dans notre série, la tumeur a siégé au niveau du tiers inférieur dans 20 cas (41,66%). Dans le reste des cas le siège était soit le tiers moyen ou supérieur voir tableau 4

Tableau 4 : Siège de la tumeur par rapports aux arcades dentaires

<b>Siège par rapport aux Arcades dentaires</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
1 /3 supérieur (16–24cm)	15	31,25
1 /3 Moyen (25–34 cm)	13	27,09
1 /3 inférieur (> 34cm)	20	41,66
<b>total</b>	<b>48</b>	<b>100</b>

**b. Aspect macroscopique :**

Dans notre série nous avons noté Des lésions :

- Ulcéro-bourgeonnantes dans 17 cas ( 35,41 %).
- Bourgeonnantes dans 10 cas ( 20,83 %).
- Infiltrantes dans 5 cas ( 11,11 %).
- Ulcérautes dans 2 cas (4,16%).
- Sténosantes dans 14 cas ( 29,16 %)



Figure 16 : une FOGD montrant une tumeur sténosante de l'œsophage.

Tableau 5 : les Aspects endoscopiques

Lésions	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ulcéro-bourgeonnates	17	35,42
Bourgeonnantes	10	20,83
Sténosantes	14	29,16
Infiltrantes	5	10,42
Ulcérantes	2	4,17

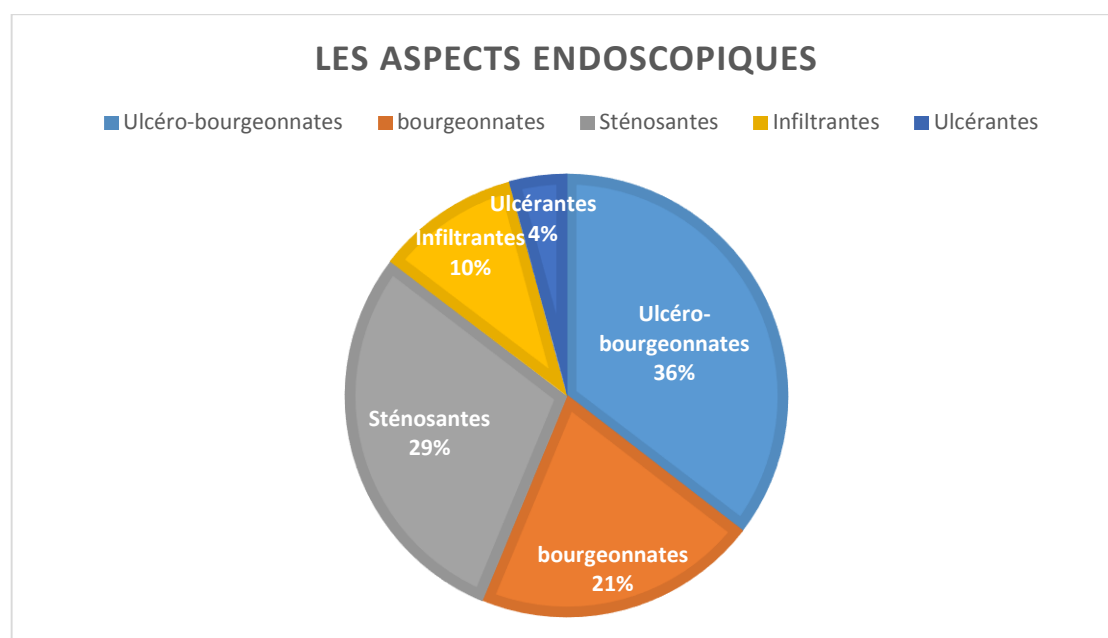


Figure 17 : les aspects macroscopiques de la tumeur sur la fibroscopie.

## 1.2 Le type histologique

L'étude histologique des prélèvements biopsiques per endoscopiques a révélé :

- Un carcinome épidermoïde dans 36 cas (75 %).
- Un adénocarcinome dans 12 cas ( 25 %).

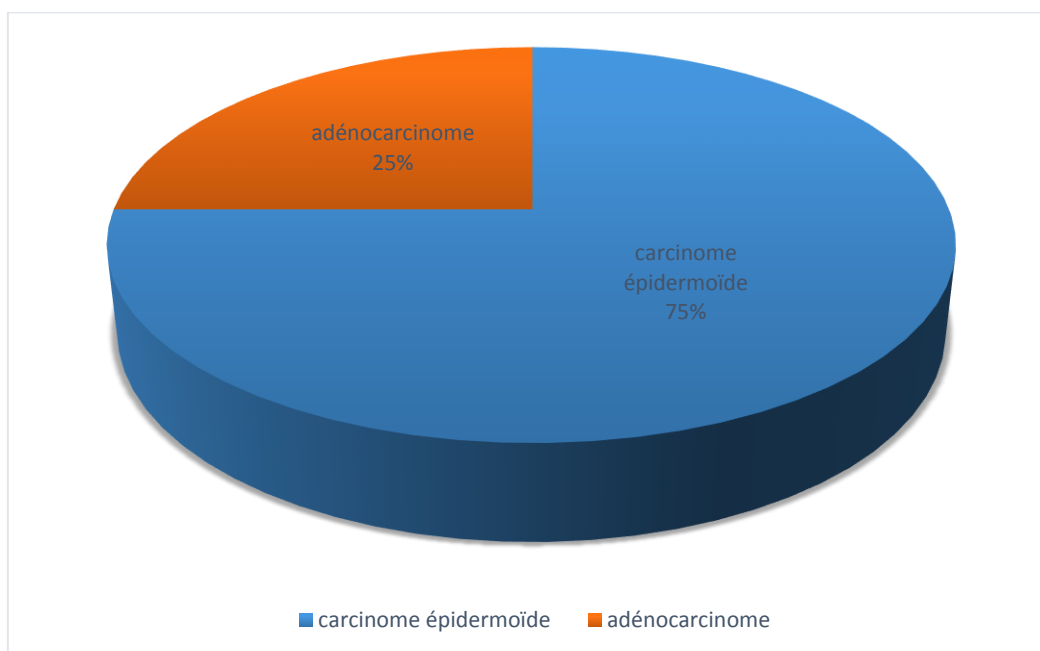


Figure 18 : la fréquence des types histologiques.

## D .La différenciation

La différenciation a été précisée chez 48 malades :

- Tumeurs bien différenciées : 15 cas (31,25 %).
- Tumeurs moyennement différenciées : 24 cas (50%)
- Tumeurs peu ou non différenciées : 6 cas (12,5% ).
- Non précisée : 3 cas (6,25 %).

Tableau 6: La différenciation du cancer œsophagien

Différenciation	Carcinome épidermoïde	Adénocarcinome
Bien différencié	11	4
Moyen différencié	18	6
Peu différencié	5	1
Non précisé	2	1
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>12</b>

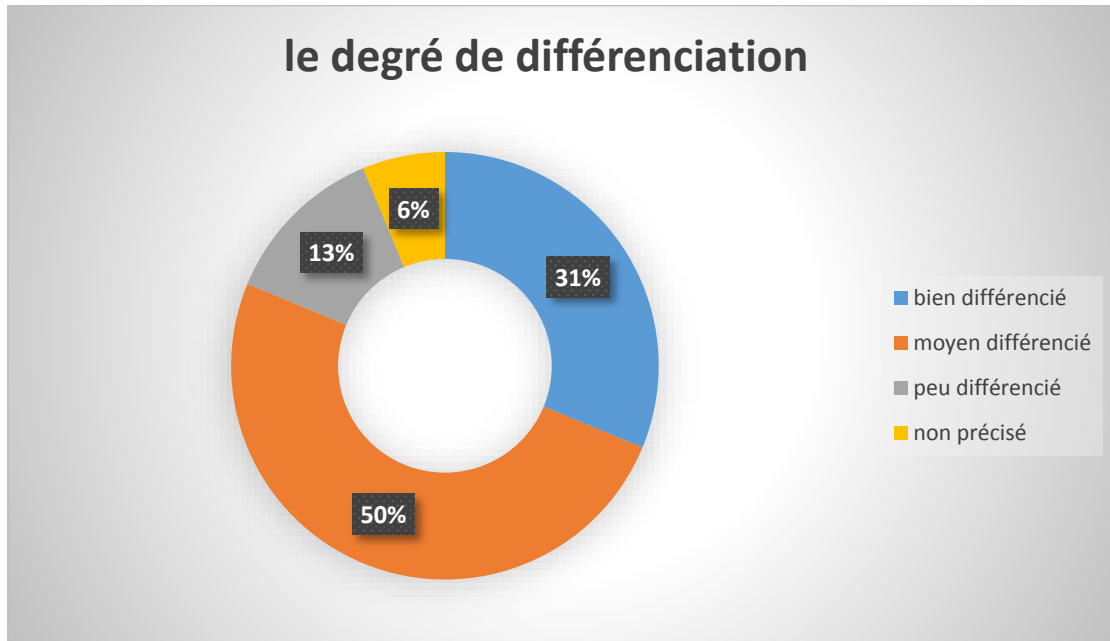


Figure 19 : Répartition selon la différenciation cellulaire

### 1.3 Le type histologique par localisation

L'analyse du type histologique des tumeurs œsophagiennes en fonction du siège a révélé

Une prédominance du carcinome épidermoïde au niveau du tiers supérieur et de L'adénocarcinome au niveau du tiers inferieur (tableau 7).

Tableau 7 : Répartition des formes histologiques selon le siège

Siège de la tumeur	Carcinome Epidermoïde		Adénocarcinome	
	Nombre	(%)	Nombre	(%)
Tiers supérieur	15	41,7	0	0
Tiers moyen	11	30,6	2	16,67
Tiers inférieur	10	27,7	10	83,33
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

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

### **2.1 clinique**

L'examen des aires ganglionnaires a été pathologique chez 04 patients, soit 2,08% des cas : 01 cas d'adénopathies jugulo-carotidiennes et 6,25% : 03 cas d'adénopathies sus clavières gauches.

L'examen abdominal a révélé 03 cas d'hépatomégalie.

### **2.2 Paraclinique**

#### **a. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM-TAP)**

La TDM réalisée chez 48 malades soit 100 % de notre série, donnant une évaluation exacte du siège de la tumeur, sa taille, ainsi son extension locorégionale et à distance

La localisation la plus fréquente du cancer de l'œsophage était le tier inférieur totalisant 20 cas, suivi par le tier supérieur de l'œsophage avec 15 cas, et enfin le tier moyen avec 13 cas.

Tableau 8: localisations de la tumeur sur la TDM-TAP

Localisation de la tumeur sur la TDM-TAP	Nombre	Pourcentage
Tier supérieur	15	31,25%
Tier moyen	13	27,09%
Tier inférieur	20	41,66%

La TDM a révélée :

- la présence des micronodules au niveau pulmonaire dans 14 cas, seulement 4 cas présentent des métastases pulmonaires.
- Des métastases hépatiques ont également été retrouvées chez 3 malades
- Mes métastases ganglionnaires ont également été retrouvées chez 4 malades, dont 3 cas ayant des métastases ganglionnaires à distance et 1 cas qui présente une métastase ganglionnaire locorégional
- Un envahissement de la glande thyroïde dans 2 cas
- Recouvrement aortique  $>90^\circ$  dans 3 cas (6,25%).
- Envahissement de la lame trachéale dans 4 cas (8,3%).



Figure 20 : Epaissement tumoral du 1/3 inférieur de l'œsophage sans signe d'extension locorégionale ou localisation secondaire à distance (au service de la radiologie a CHU Hassan 2)[249]

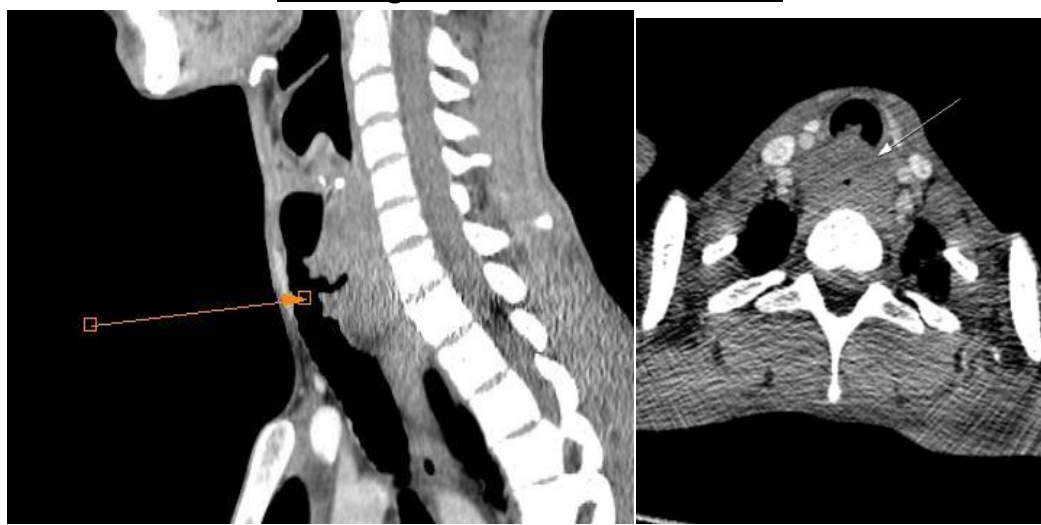


Figure 21 : Processus tumoral œsophagien cervical envahissant la trachée et l'étage sous glottique et l'hypopharynx avec fistule oeso-trachéale (au service de la radiologie a CHU Hassan 2) [249]

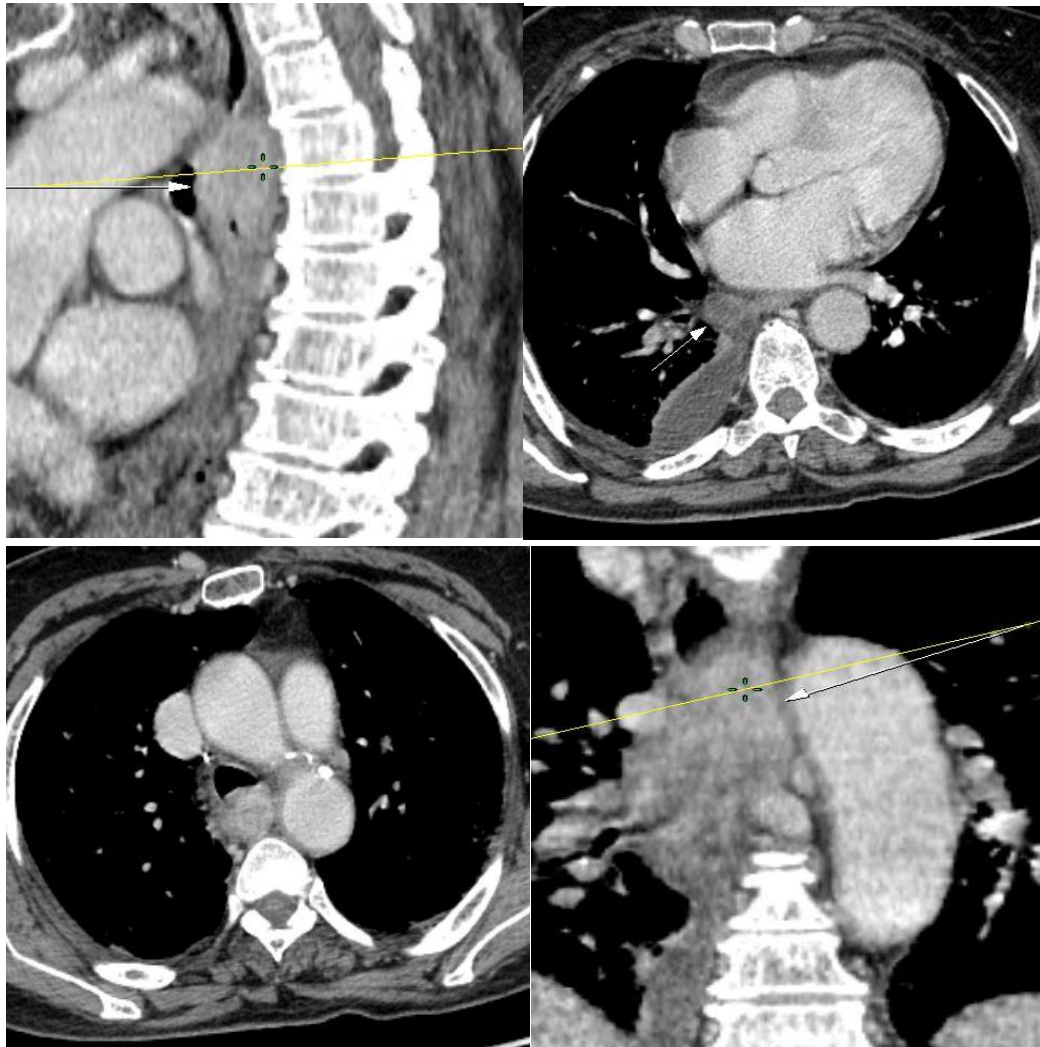


Figure 22 : Epaissement tumoral du 1/3 moyen de l'œsophage avec extension ganglionnaire (au service de la radiologie a CHU Hassan 2) [249].

### **b. L'échographie abdominale**

Réalisée dans 35 cas (72,91%) :

- Elle était normale dans 32 cas (66,67%).
- A révèlent des métastases hépatiques dans 03 cas (6,25%).

### **c. Radiographie pulmonaire**

Réalisée dans 40 cas (83,33%). Elle a montré :

- Des métastases pulmonaires bilatérales dans 4 cas (6,25%).
- Des anomalies pulmonaires dans 10 cas
- Pas d'anomalie dans les autres cas (70%).

### **E. la bronchoscopie**

Elle a été réalisée chez 06 malades (12,5%) :

- Elle était normale dans 02 cas
- Elle a révélé une infiltration de la carène et des bronches avec bourgeons
- Tumoraux dans 4 cas.

### **f. Le transit baryté**

Réalisé chez 02 malades (4,16%), il a montré :

- Une sténose œsophagienne serrée dans un cas (figure 16).
- Une fistule oeso-trachéale avec un rétrécissement de l'œsophage au niveau du tiers inférieur de l'œsophage cervical et tiers supérieur de l'œsophage thoracique dans un cas

### **j. la scintigraphie osseuse**

Réalisée chez 3 patients (6,25%). Elle a montré :

- une métastase de la quatrième vertèbre lombaire dans un cas (2,08%).
- Elle était normale dans 2 cas (4,16%).

### **C. Les données biologiques :**

Le bilan biologique comporte : une numération formule sanguine, une glycémie, un bilan hépatique, un bilan d'hémostase, et l'ionogramme sanguin et un bilan inflammatoire et un dosage des marqueurs sériques tumoraux notamment CA19.9, ACE

Dans le résultat montre : une anémie hypochrome microcytaire dans 4 cas, un bilan d'hémostase perturbé dans un seul cas, et un bilan hépatique perturbé dans 2 cas, et une élévation du taux des marqueurs tumoraux chez tous les patients.

## **LA CLASSIFICATION TNM (8<sup>ème</sup> édition 2017)**

### **Classification TNM**

Rappel de la Classification TNM (8<sup>ème</sup> édition 2017) du cancer de l'œsophage.

#### **Tumeur primitive (T)**

Tx : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive T0 : Pas de signe de la tumeur primitive.

Tis :carcinome in situ ou dysplasie de haut grade.

T1 :tumeur envahissant la lamina propria ,la muscularis musosae ou la sous-muqueuse.

T1a :la tumeur envahit la lamina propria ,la muscularis musosae

T1b :la tumeur envahit la sous-muqueuse.

T2 : Tumeur envahissant la musculature.

T3 : Tumeur envahissant l'adventice.

T4 : Tumeur envahissant les structures adjacentes.

T4a :la tumeur envahit la plèvre ,le péricarde ,la veine azygos, le diaphragme ou le péritoine.

T4b :la tumeur envahit d'autres structures adjacentes comme l'aorte ,un corps vertébral ou la trachée

#### **Ganglions lymphatiques régionaux (N)**

Les ganglions régionaux sont ceux du territoire de l'œsophage incluant les ganglions de l'axe cœliaque et les ganglions para-œsophagiens du cou mais pas les ganglions sus-claviculaires.

Nx : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales.

N0 : Pas de métastases ganglionnaires régionales.

N1 :métastases dans 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux.

N2 : métastases dans 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux.

N3 : métastases dans 7 ganglions lymphatiques régionaux ou plus.

pN0 : l'examen histologique d'une pièce opératoire de lymphadénectomie incluera habituellement 6 ganglions lymphatiques ou plus. Si les ganglions ne sont pas atteints, classer pN0 si le nombre habituel de ganglions n'est pas atteint .

### **Métastases à distance (M)**

MX : les métastases ne peuvent pas être évaluées

M0 : Pas de métastase.

M1 : Présence de métastase (s) à distance.

Le tableau suivant illustre les résultats retrouvés chez nos patients :

Tableau 9 : Répartition des malades selon les différents stades de la classification

<u>TNM</u>		
STADES	CLASSIFICATION	NOMBRE
<u>Stade IA</u>	T1a N0 M0	0
<u>Stade IB</u>	T1b N0 M0	0
<u>Stade IIA</u>	T2 N0 M0	4
<u>Stade IIB</u>	T1 N1 M0	4
	T3 N0 M0	4
<u>Stade IIIA</u>	T1 N2 M0	6
	T2 N1 M0	5
<u>Stade IIIB</u>	T2 N2 M0	7
	T3 N1 ou N2 M0	5
	T4a N0 ou N1 M0	2
<u>Stade IVA</u>	T4a N2 M0	2
	T4b tous N M0	1
	Tous T N3 M0	1
<u>Stade IVB</u>	Tous T tous N M1	7

## **VI- Traitement :**

### **A.Stratégies thérapeutiques :**

Le traitement est principalement chirurgical mais la radiothérapie y occupe de plus en plus à côté de la chimiothérapie une place prépondérante notamment dans les cancers de l'œsophage localement avancés ou à haut risque d'envahissement ganglionnaire etc.

### **B. moyens :**

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

La chirurgie est considérée comme la pierre angulaire dans le traitement du cancer de l'œsophage, La chirurgie réalisée pour un cancer de l'œsophage est une **œsophagectomie**. En fonction de la localisation de la tumeur et de son stade, elle consiste à enlever la totalité ou une partie de l'œsophage. Pendant l'opération, les ganglions lymphatiques situés à proximité de l'œsophage sont également retirés ; il s'agit d'un curage ganglionnaire. La partie supérieure de l'estomac est toujours enlevée dans le même temps. Dans de rares cas, l'estomac est totalement retiré.

L'intervention chirurgicale a pour objectif de retirer la tumeur en totalité ainsi qu'une bande de tissus l'entourant. L'intervention doit être faite en marge saine, c'est-à-dire que cette bande de tissu ne doit pas être atteinte par des cellules cancéreuses.

Une chirurgie de reconstruction est pratiquée dans le même temps pour rétablir la continuité du tube digestif. Cette reconstruction est réalisée le plus souvent avec l'estomac, mais aussi parfois avec le côlon ou l'intestin grêle.

Les Indications de la chirurgie :

Pour les **cancers précoces**, la chirurgie est le traitement de référence lorsque la résection endoscopique n'est pas réalisable ou est impossible.

Pour les **cancers localisés**, la chirurgie est le traitement de référence quel que soit le type de cancer (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome). Elle peut, dans certains cas, être programmée après une chimiothérapie.

Pour les **cancers localement avancés et opérables**, la chirurgie précédée d'une radio chimiothérapie (association radiothérapie et chimiothérapie) peut être proposée pour les deux types de cancers. Elle peut être discutée après une chimiothérapie pour les adénocarcinomes

### 1.1. la chirurgie a visée curative

Dans notre série d'étude, 5 malades ont été sélectionnés pour une résection curative.

La voie d'abord :

Lewis Santy : 3 cas soit 6,25% de la population totale et 60% de nos patients opérés

Akiyama : 2 cas soit 4,16 % % de la population totale et 40 % de nos patients opérés

Le type d'intervention :

Œsophagectomie : 3 cas soit 6,25% de la population totale et 60% de nos patients opérés

Oesogastrectomie polaire supérieure : 2 cas soit 4,16 % % de la population totale et 40 % de nos patients opérés

Tableau 10 : la répartition des patientes selon la réalisation ou non de la chirurgie.

Chirurgie	Nombre des cas	pourcentage
Faite	5	10,5%
Non faite	43	89,5%

Tableau 11 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie réalisée.

Type de chirurgie	Nombre de cas	Pourcentage
Lewis santy	3	60%
akiyama	2	40%

## 1.2. La chirurgie a visée palliative

### La stomie

Une Jéjunostomie d'alimentation a été réalisée chez 13 cas (27 %)

## 2. RADIOTHERAPIE :

### 2.1. Modalités

La radiothérapie externe :

Toutes les patientes de notre série ont eu une radiothérapie externe. Aucun de nos Patients n'a reçu une radiothérapie post opératoire , 5 malades ont reçu une radiothérapie préopératoire avec un pourcentage de 10,41% et 32 patientes ont reçu une radiothérapie exclusive soit 66,67 %.

La radiothérapie à visée palliative a été réalisée chez 11 patientes avec un pourcentage de 22,92 %.

Tableau 12 : Répartition des patientes selon le type de radiothérapie reçue.

Type de radiothérapie		Nombre de cas	Pourcentage
CURATIVE	Post opératoire	0	0%
	Préopératoire	5	10,41%
	Exclusive	32	66,67%
Palliative		11	22,92%

## 2.2. Techniques :

Toutes les patientes ont reçu une radiothérapie conformationnelle.

Cette technique permet de faire correspondre le plus précisément possible (de conformer) le volume sur lequel vont être dirigés les rayons, au volume de la tumeur. Elle utilise des images en 3D de la tumeur et des organes avoisinants obtenues par scanner\*, parfois associées à d'autres examens d'imagerie\* (IRM\*, TEP\*...). Des logiciels permettent de simuler virtuellement, toujours en 3D, la forme des faisceaux d'irradiation et la distribution des doses. Cela permet de délivrer des doses efficaces de rayons en limitant l'exposition des tissus\* sains.

La radiothérapie conformationnelle est utilisée pour le traitement à visée curative des tumeurs de la prostate, du thorax, de l'abdomen, du pelvis, et de plus en plus pour les cancers ORL\* et du cerveau.

Dose totale (en Gray) :

L'irradiation de l'œsophage est délivrée le plus souvent par l'émission des photons au niveau de l'œsophage ou siège la tumeur. En pré opératoire. Une dose de 41,4 à 50,4 Gy est délivrée en 5 à 6 semaines. En cas de radiothérapie exclusive, les doses délivrées sont comprises entre 50,4 Gy en raison de 1,8 à 2 Gy par séance

Dans notre série, les doses reçues par les patientes sont résumées dans le graphique suivant :

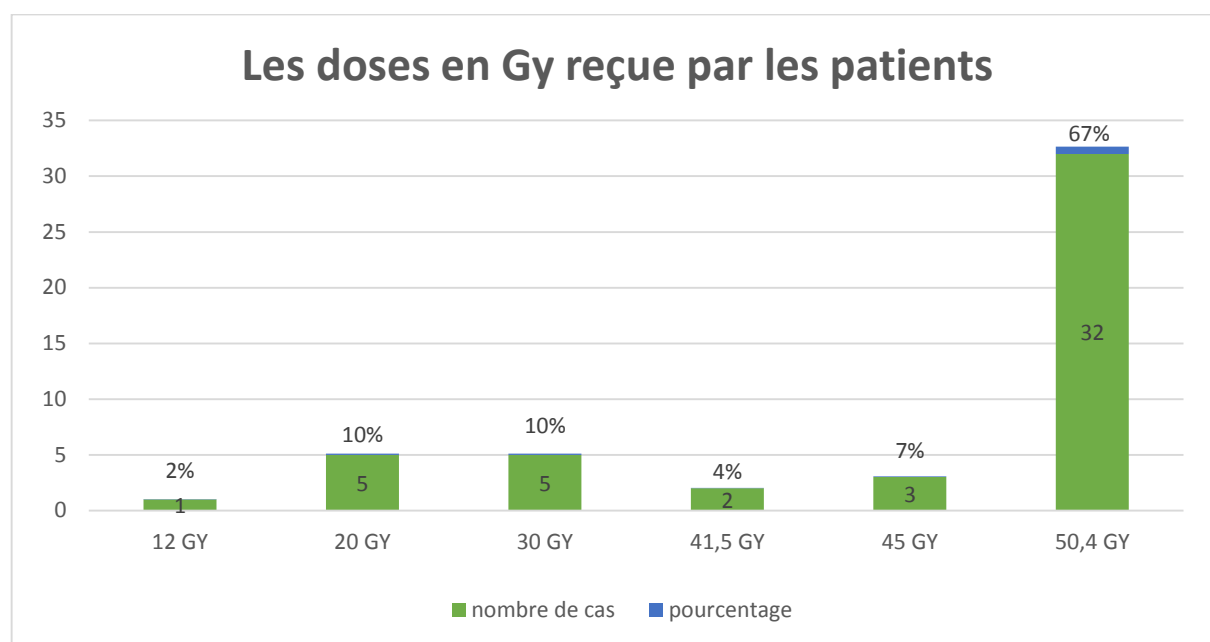


Figure 23 : Les doses en Gy reçue par les patients

Dans notre série les doses reçues par les patientes variaient en fonction de type de la radiothérapie indiquée.

Pour la radiothérapie palliative, les doses reçues sont de l'ordre de 20 GY,30 GY.

Pour la radiothérapie néoadjuvante, les doses reçues varient de 40,4 GY à 50,4 GY.

Pour la radiothérapie exclusive, les doses reçues sont de 50,4 GY.

Une dose totale ne définit une radiothérapie que si on indique, en même temps les paramètres du facteur temps à savoir le fractionnement et l'étalement (nombre de séances et nombre de jours entre le début et la fin du traitement).

Etalement :

Il est défini par le nombre de jours entre le début de la radiothérapie et la date de sa fin

Dans notre série, l'étalement moyen était de 56 jours en cas de radiothérapie curative avec des extrêmes allant de 34 jours a 67 jours.

### 2.3. La toxicité de la radiothérapie :

Les toxicités liées à la radiothérapie étaient dominées par les radiomucites chez 20 malades soit 41,66%, 9 malades ayant une radiomucite grade 1 soit 18,75% et 11 malades ayant une radiomucite grade 2 soit 22,91%, des radiodermites est également observées chez 13 patients soit 27,08%, 5 patients ont une radiodermite grade 1 soit 10,41% et 8 patients ont une radiodermite grade 2 soit 16,67%. Des manifestations digestives (la dysphagie et les vomissements) est observées chez 10 patients soit 20,82%, 5 patients qui présentent une dysphagie grade 3 soit 10,41% et 5 malades ayant des vomissements et une dysphagie grade 2 soit 10,41%.

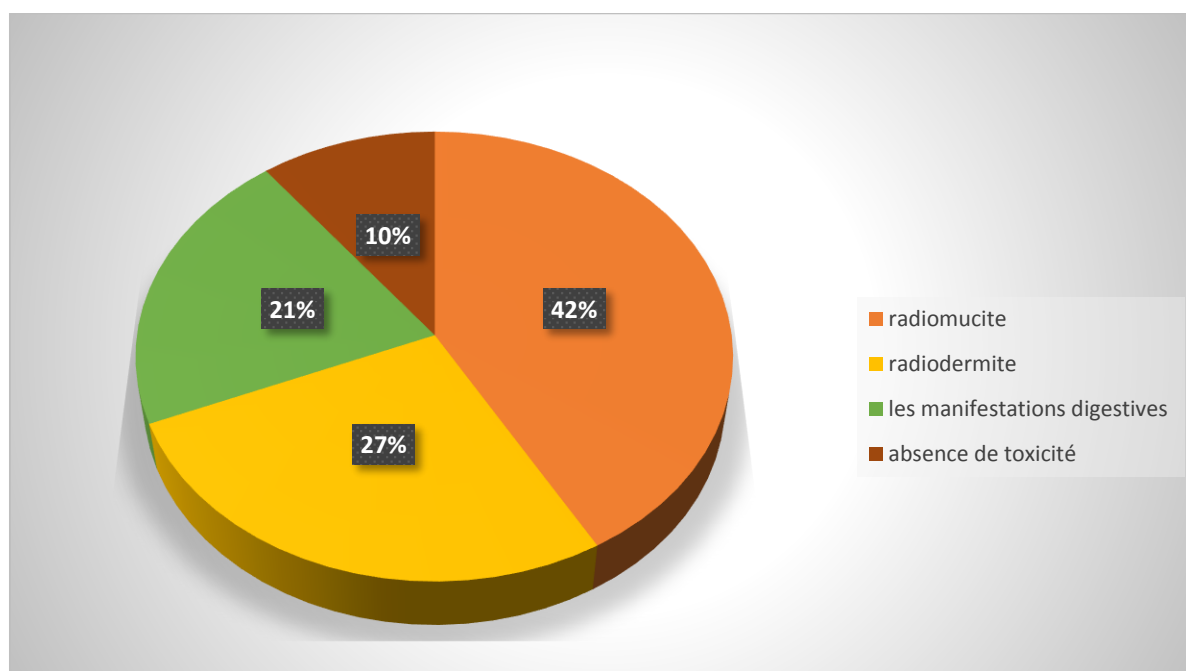


Figure 24 : Répartition des patients selon la toxicité de la radiothérapie.

### **3.CHIMIOThERAPIE**

Elle est surtout associée à la radiothérapie, s'adresse essentiellement aux formes localement avancées lorsque l'âge et l'état général de la malade le permettent, et semble apporter un bénéfice en matière de contrôle local et de survie par rapport à la radiothérapie seule. Ce type de traitement néoadjuvant constitue une bonne alternative pour rendre possible ou moins mutilant le traitement chirurgical.

Dans notre étude la chimiothérapie a été réalisée en concomitant avec la radiothérapie externe en situation préopératoire dans 10,41 % de cas et une chimiothérapie à visée palliative dans 10,41% de cas

Et une radio chimiothérapie exclusive dans 41,66 % de cas

Le tableau suivant résume les différents types de chimiothérapie auxquelles nos patientes ont été sujettes :

Tableau 13 : répartition des patientes en fonction du type de chimiothérapie reçue.

Type de chimiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
RCC néoadjuvante	5	10,41%
RCC exclusive	20	41,66%
Chimiothérapie palliative	5	10,41%
Non faite	18	37,52%

Tableau 14 : répartition des patientes selon le protocole reçu.

Protocole	Nombre de cas	Pourcentage
Oxali – 5FU	1	2%
5FU – CDDP	15	31,25%
CDDP	2	4,16%
Carbo AUC5	2	4,16%
Capecitabine – Oxali	3	6,25%
Carbo – 5FU	3	6,25%
Cisplatine +5FU	4	8,43%
Les patients qui n'ont pas Reçu de la chimiothérapie	18	37,5%

Nombre de séances :

Tableau 15 : Répartition des patientes selon le nombre de cures reçues.

Nombre de cures	Nombre de cas	Pourcentage
2 cures	10	21%
4 cures	6	12,5%
3 cures	5	10,5%
5 cures	4	8%
6 cures	5	10.5%

### 3.1. La toxicité de la chimiothérapie :

Les toxicités liées au traitement étaient essentiellement digestives (nausées et vomissement) rénales (l'insuffisance rénale) et hématologiques (représentée par l'anémie, neutropénie et la thrombopénie imposant un arrêt de traitement de quelques semaines).

Dans notre série la toxicité hématologique et digestive, chacune d'elles représente 10 %, 15% des patients ont plus de 2 toxicités par ailleurs, 65% n'ont pas présenté de complication à la chimiothérapie.

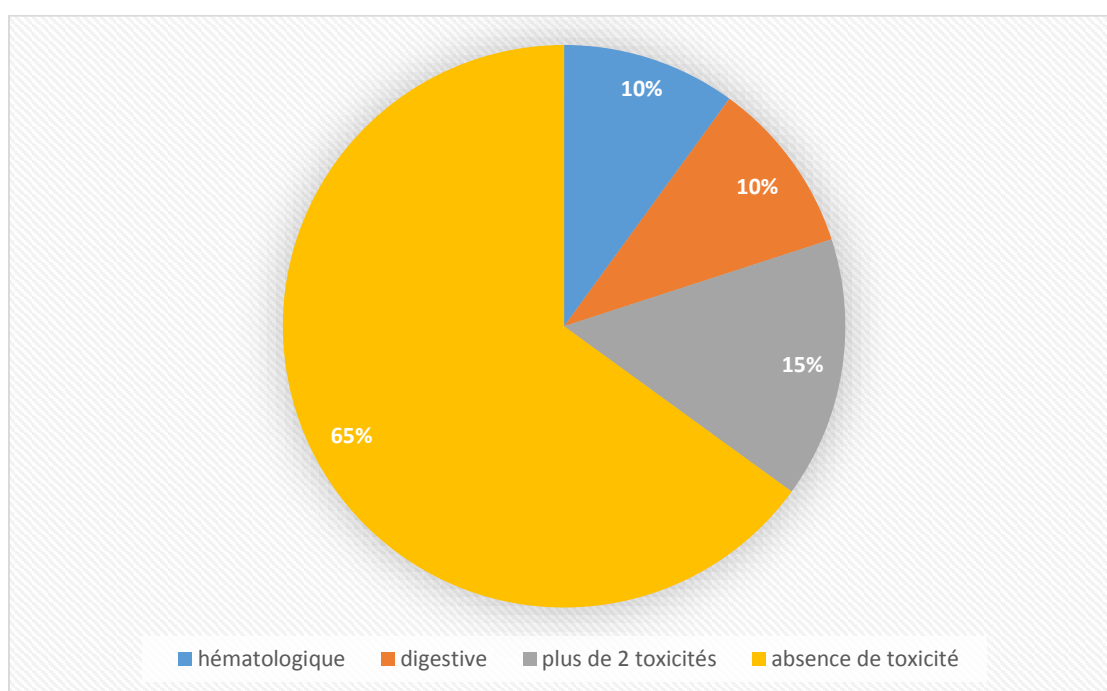


Figure 25 : Répartition des patients selon la toxicité de la chimiothérapie.

## **C.Suivi et évolution :**

### **1. Rythme de suivi**

Le rythme de consultation après fin de la radiothérapie c'est une fois chaque 3 mois pendant 2 ans et chaque 6 mois pendant 3 ans, puis un suivi annuel à vie.

### **2. Moyens de suivi**

Le suivi des malades dans notre formation était assuré par l'interrogatoire avec la recherche des signes fonctionnels notamment la dysphagie, une AEG et des manifestations digestives :

- Un examen clinique tous les trois mois pendant deux ans puis tous les six mois ;
- Une endoscopie œsogastrique à trois mois puis tous les six mois pendant deux ans et tous les ans ensuite ;
- Un scanner à trois mois puis tous les six mois pendant deux ans. Il est ensuite réalisé en fonction des symptômes ;
- Un examen ORL tous les ans ;
- Une endoscopie bronchique (non systématique).

### **3. Évolution :**

Parmi nos patients, l'évolution a été marquée par :

- ❖ 18 patients sont décédés
- ❖ 5 malades sont en rémission complète
- ❖ 4 patients sont en rémission partielle
- ❖ Une progression tumorale chez 2 patients
- ❖ Des métastases chez 10 malades
- ❖ 9 patients sont perdus de vue

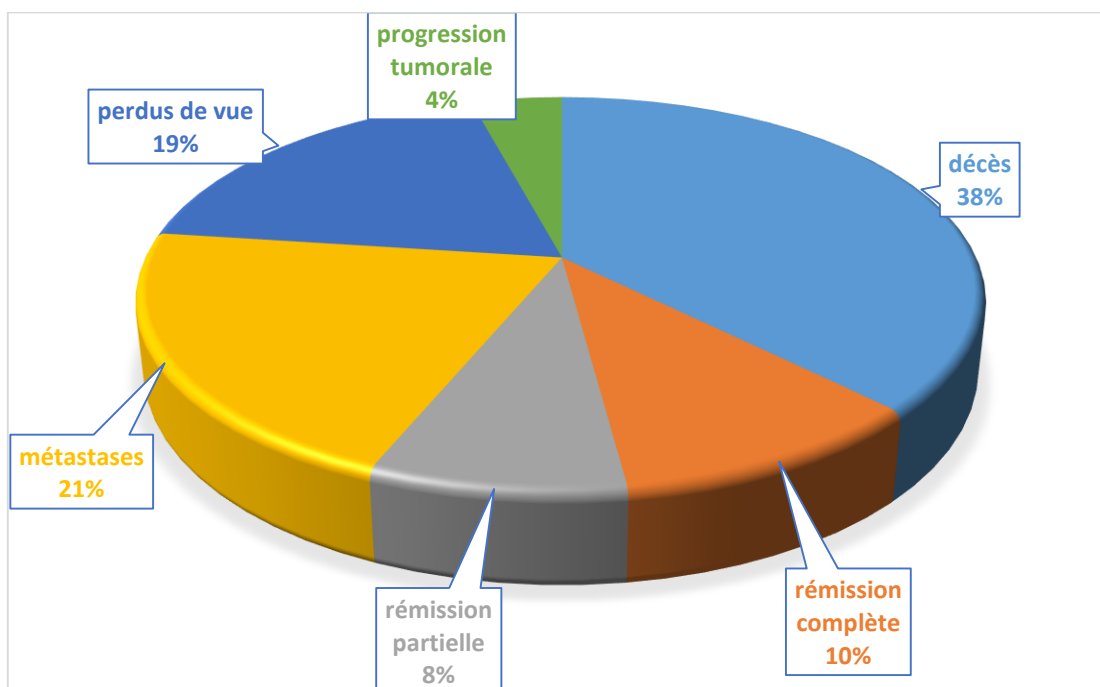


Figure 26 : répartition des patients en fonction de leurs évolutions

### 3.1. Récidive locale :

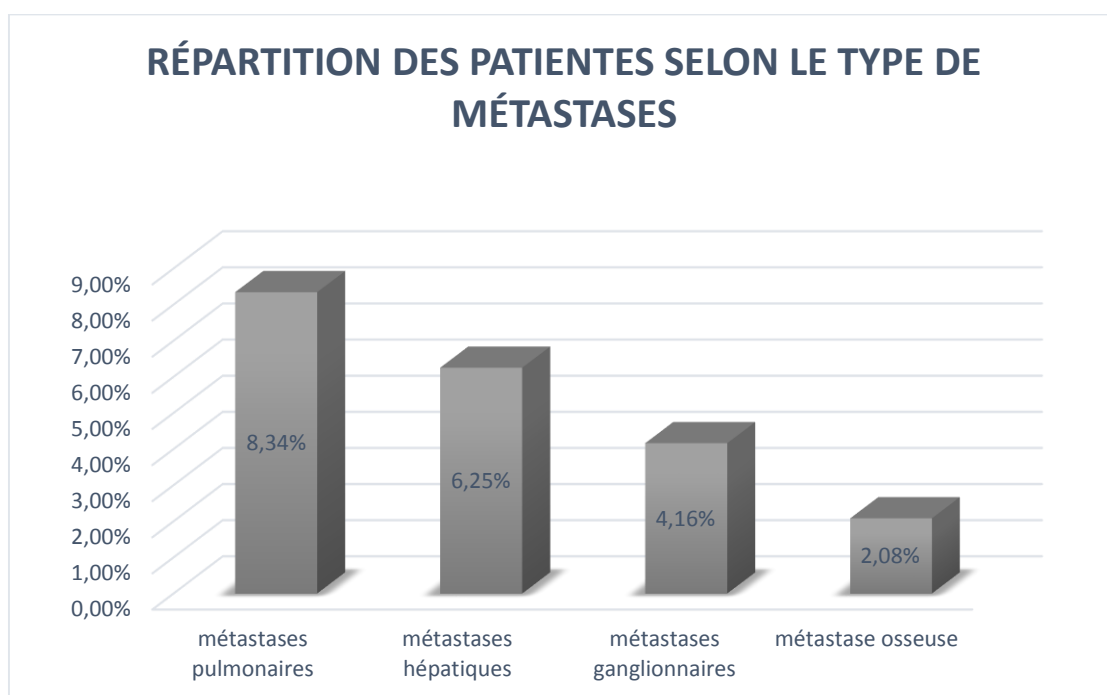
Le suivi de nos patients a été marqué par 2 cas de récurrences tumorales

### 3.2. Métastase :

Parmi nos patients, on a noté 10 métastases, réparti comme suit :

- ❖ Une métastase osseuse soit 2,08%
- ❖ 4 métastases pulmonaires soit 8,34%
- ❖ 3 métastases hépatiques soit 6,25%
- ❖ 2 métastases ganglionnaires soit 4,16%

Métastases avec leur site :



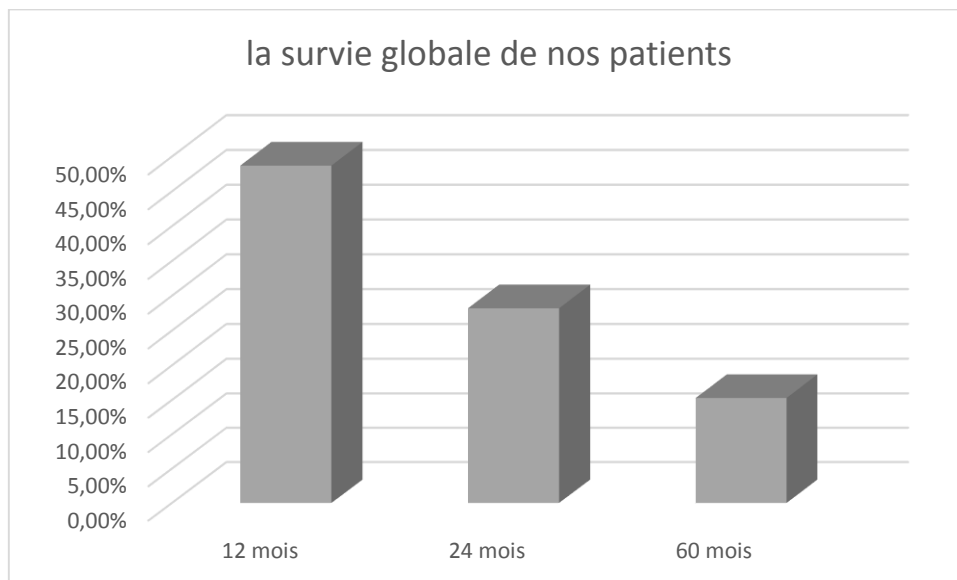
**Figure 27 : RÉPARTITION DES PATIENTES SELON LE TYPE DE MÉTASTASES**

## **D. La Survie :**

### **La survie globale :**

Après un recul moyen de 5,15 ans

- La survie globale de notre population à 12 mois est de 48,7%.
- La survie globale à 24 mois est de 28,2 %.
- La survie globale de notre population à 5 ans est 15,3 %.



**Figure 28 : la survie globale des patients de notre population**

# DISCUSSION

## **I.EPIDEMIOLOGIE**

### **1. Incidence et fréquence**

L'épidémiologie du cancer de l'œsophage a subi de nouveaux changements. A partir des années 1980, de nombreuses études démographiques ont été menées en Amérique du Nord, en Australie et aux Etats-Unis, Le rapport de Bretagne, Suède dit que la proportion d'adénocarcinomes qui sont passés augmente Environ 5% à 50% des cas confirmés [23].

L'incidence du cancer de l'œsophage varie considérablement d'un emplacement géographique à l'autre. Ses recherches sont utiles pour comprendre la cause de cette maladie et aident donc pour prévenir. Les zones à forte incidence (100 à 160/100 000 habitants) sont La mer Caspienne en Iran, de la province de Linxian en Chine et la région du Transkei en Afrique du Sud [28]. États-Unis d'Amérique et la plupart des pays européens Pays à faible incidence (<10/100000) [24].

C'est en Chine où la fréquence des cancers de l'œsophage était la plus élevée en 1970. De façon globale, la mortalité par ce cancer a diminué de façon modeste, elle est passée de 18,8 pour 100000 dans les années 1973\_75 à 17,4 en 1990 et 1992[25].

Selon les registres européens, la France reste le pays européen le plus puissant en taux d'incidence du cancer de l'œsophage [25] Entre 1980 et 2000, les hommes représentaient 40%. Il existe un fort gradient croissant du sud vers le nord du pays, certains secteurs nordiques ont l'incidence la plus élevée de 4 C'est le double de celui du sud de la France [26,27].

En l'absence de registre national du cancer digestif, nous n'avons pas Précisez la série d'incidence réelle, mais elle est encore inconnue. Mais il y a des recherches A étudié dans les hôpitaux universitaires de Casablanca et de Rabat. Dans les recherches menées à l'institut En oncologie nationale de Rabat de 1985 à 2000, il y avait 6 213 cancers gastro-intestinaux. Dont 843 cas de cancer de l'œsophage, soit 13,6% [28].

Au centre d'Oncologie Ibn Rochd de casa, parmi les 9925 cas de cancers recrutés durant la période du 01/01/1996 au 31/12/2000, le cancer de l'œsophage a représenté 1.96% du

recrutement total, 16.2% des cancers digestifs, et on se plaçant au troisième rang après le cancer de l'estomac et le cancer du rectum[29].

Dans notre série le cancer de l'œsophage représente 14% du recrutement total et se place au quatrième rang après celui colorectal et celui de l'estomac.

Nous constatons qu'il n'y a pas de changement dans le recrutement de ce type de cancer avec les autres études.

## **2. Répartition selon l'âge et le sexe**

### **2.1. L'Age**

Le cancer de l'œsophage est diagnostiqué en général au-delà de 50 ans avec une incidence qui augmente régulièrement avec l'âge, avec une moyenne d'âge variant entre 55.5 et 65 ans (tableau 16).

Dans notre série l'âge moyen des patients était 61,5 ans avec des extrêmes de 25 et 91 ans.

Tableau 16 : L'âge moyen de diagnostic dans la littérature

Auteurs (Réf)	Nombre	Extrêmes	Age moyen
Katlik (31)	701	29-92	65
Elias (32)	200	35-75	56
Benchakroun (33)	50	32-76	57
Lozac'h (34)	264	35 -79	59
Rkaiba (35)	172	23-90	55 ,5
Benmansour (36)	41	27-90	61
MRC (37)	802	30-84	63
Alidina (38)	263	22-85	60
Série casa (39)	178	20-98	56,2
Série rabat (40)	80	23-89	58,04
Notre série	48	25-91	61,5

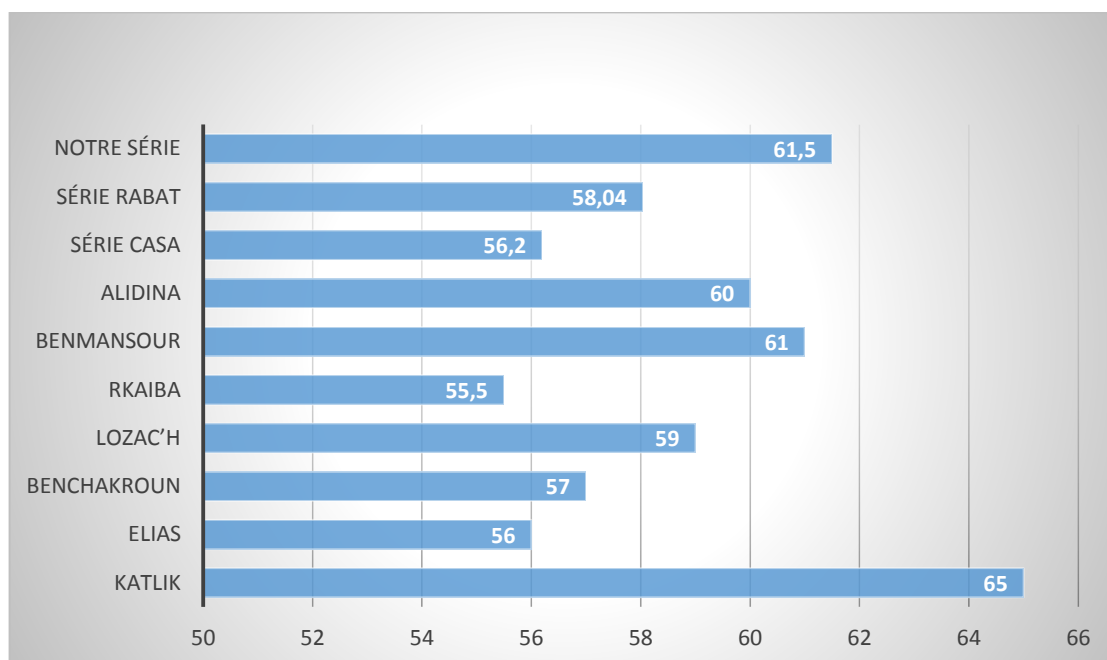


Figure 29 : L'âge au moment de diagnostic comparé à d'autres séries

## 2.2. Le sexe

Dans les mêmes conditions géographiques et ethniques, le cancer de l'œsophage est plus fréquent chez l'homme [24.30]. Cependant, dans certaines parties du monde, le sex-ratio est en faveur des femmes [24].

Dans notre série le cancer de l'œsophage est plus fréquent chez l'homme avec un sexe ratio de 1,18.

Tableau 17: Répartition du cancer de l'œsophage dans la littérature /sexe

Auteurs (Ref)	Hommes	Femmes	Sexe ratio
Katlik [31]	74%	26%	2,84
Elias [32]	94,50%	5,50%	17,2
Benchakroun [33]	68%	32%	2,1
Lozac'h[34]	92%	8%	11,5
Rkaiba[35]	55,20%	44,80%	1,2
Benmansour[36]	58,50%	41,50%	1,4
MRC [37]	59%	41%	1,4
Alidina [38]	75%	25%	3,03
Série casa [39]	52%	48%	1,09
Série Rabat [40]	71,30%	28,80%	2,47
Notre série	54,1%	45,9%	1,18

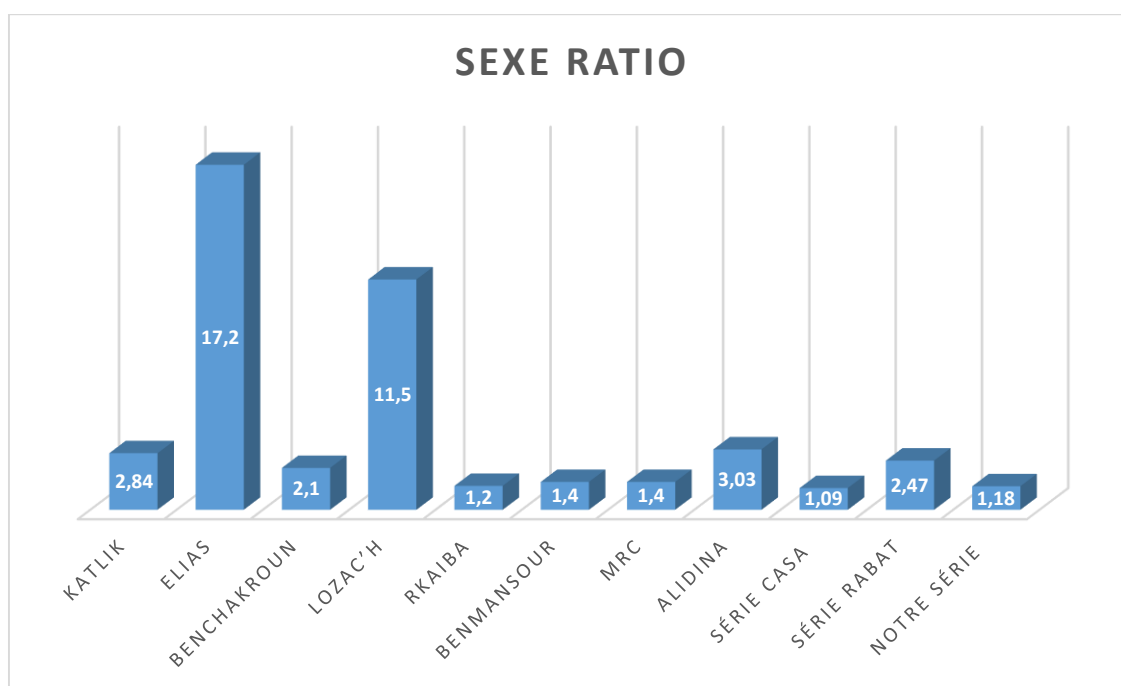


Figure 30 : Le sexe ratio comparé à d'autres séries

### **3. Facteurs de risque**

L'ampleur des variations géographiques de l'incidence du cancer de l'œsophage et l'extrême diversité des populations présentant un risque élevé plaident en faveur de la nature multifactorielle de son étiologie.

#### **3.1. Facteurs exogènes**

##### **a. Alcool et tabac :**

Le facteur essentiel du carcinome épidermoïde est la consommation excessive d'alcool et/ou de tabac [26,41]. Ces deux agents agissent de façon indépendante avec des risques multiplicatifs [24,26].

Il existe une relation infra-linéaire entre le tabagisme et le risque de cancer de l'œsophage avec un rôle prépondérant de la durée d'intoxication plutôt que de la quantité de tabac consommée.

La relation entre la quantité d'alcool consommée et le risque de cancer de l'œsophage est quant à elle linéaire. La durée d'intoxication ne joue pas un rôle significatif dans l'augmentation du risque cancer de l'œsophage [24,39]. Une consommation d'alcool dans une durée plus brève mais d'une façon forte et régulière augmente le risque du cancer de l'œsophage par rapport à une consommation modérée pendant une longue durée [42].

Selon l'institut national de la santé et de la recherche médicale française (INSERM), on pense que le cannabis favorise le développement du cancer de l'œsophage [24].

Dans notre série, l'intoxication tabagique est retrouvée chez 20,83% des malades. 16,66% sont alcoolo-tabagique et 50% n'avaient aucun facteur prédisposant.

**b. Habitudes alimentaires :**

Il y a d'autres facteurs de type alimentaires qui jouent un rôle dans le risque de survenue du cancer de l'œsophage, une consommation excessive d'alimentation riche en calories et en cholestérol, et une viande rouge excessive semble être associée à un risque accru de cancer de l'œsophage [83]. par contre une alimentation riche en fruits et en légumes frais diminuerait ce risque.

D'autres facteurs alimentaires sont également liés au cancer de l'œsophage. Surtout dans les zones à forte incidence :

- Déficit en diverses vitamines (A, B, rétinol) ou en certains micro-éléments (zinc, cuivre, molybdène) [43].
- Rôle délétère des nitrosamines contenues dans certains types d'aliments [43].
- Des agressions thermiques par ingestion de thé, café ou alcools chauds [43].

**c. Autres facteurs :**

Différents agents infectieux ont un impact sur le risque de cancer de l'œsophage. Ce sont notamment des mycotoxines, en particulier des virus tels que le papillomavirus Humain [43,44].

**3.2. Facteurs endogènes**

La relation entre le cancer de l'œsophage et l'œsophagite chronique est claire. d' autres états précancéreux (achalasie, membrane et diverticule œsophagiennes, brûlures Et sténose œsophagienne) est la cause de quelques cancers de l'œsophage dus à Leur rareté [45].

Il semble y avoir des cas de prédisposition au cancer de l'œsophage familial Surtout dans les zones à forte incidence [46]. De même, spondylose spéciale (Kératose héréditaire du palmier à héritage autosomique dominant) Le risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage est 1000 fois supérieur à celui de la population générale [47]. La maladie cœliaque et diverses maladies génétiques de la peau sont également impliquées Survenue d'un cancer de l'œsophage [45].

### 3.3 Cas de l'adénocarcinome

Les facteurs de risque de l'adénocarcinome sont :

Le RGO

L'endobrachyoesophage (EBO) ou œsophage de Barrett correspond au remplacement de la muqueuse œsophagienne malpighienne normale par une muqueuse glandulaire. Cette métaplasie est liée au reflux gastro-œsophagien (RGO). L'exposition acido-peptique est en effet le facteur étiologique principal mais non exclusif car les sécrétions biliaires et le reflux entéro-gastrique sont eux aussi responsables du développement de l'EBO et de ses complications [48]. Bien que l'épidémiologie de l'EBO ne soit pas connue avec précision, plusieurs études rapportent une prévalence de l'ordre de 5,6% dans la population générale [49,50]. La fréquence et l'ancienneté du reflux sont corrélées à l'existence d'un EBO. En revanche, la sévérité du RGO, bien que corrélée à l'extension en longueur de l'EBO, n'est pas prédictive de l'existence d'un EBO. Plus récemment l'ancienneté et l'importance du tabagisme, ainsi que l'obésité, notamment chez la femme, ont été identifiés comme des facteurs de risque d'EBO [51]. Le diagnostic d'EBO repose sur l'association simultanée d'un aspect endoscopique évocateur (ESEM pour Endoscopically Suspected Esophageal Metaplasia) et de la présence d'un épithélium glandulaire sur les biopsies œsophagiennes (figure 31).

La prévalence de l'EBO augmente avec l'âge ; l'âge moyen de découverte se situe entre 55 et 65 ans. Cette affection est plus fréquente chez l'homme, elle est rare chez les noirs [52].

Depuis 1989 sa fréquence a augmenté, ce qui peut également s'expliquer par la large diffusion endoscopique. Le risque de cancer en EBO est compris entre 10% et 15% [53]. Le risque de développer ADK sur EBO est 30 à 40 fois supérieur à celui de la population Générale [54].

La cholécystectomie : la cholécystectomie est associée à un risque accru d'ADK de l'œsophage [55]

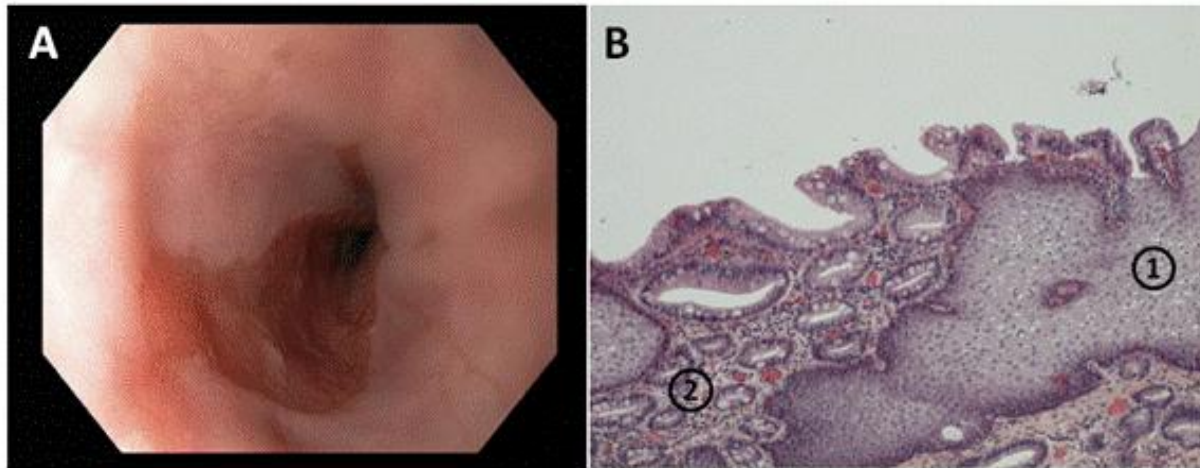


Figure 31 : (A) Aspect endoscopique évocateur d'EBO (ESEM).

(B) Coupe histologique d'une biopsie œsophagienne montrant une métaplasie intestinale incomplète avec présence d'une muqueuse glandulaire (2) remplaçant la muqueuse malpighienne normale(1)

## II. CLINIQUE

Gignoux [56] constatait en 1977, qu'au moment du diagnostic, 2/3 des malades étaient inopérables. Muller [57] a précisé en 1990, dans une analyse cumulant près de 77000 patients que sur 100 patients 56 seulement ont une tumeur résécable et dix survivent à 5 ans.

### 1. Les circonstances de découverte (motif de consultation)

#### 1.1. La dysphagie

Les manifestations cliniques du cancer de l'œsophage sont importantes, La fréquence de la dysphagie est une révélation. Cela existe dans 80% des cas.

Elle est généralement semi-récente, chronique et progressive, gênant avant tout le transit des solides puis celui des liquides.

Même s'il n'y a pas de relation directe formelle entre sa gravité et son évolution La difficulté à avaler annonce des tumeurs avancées.

Dans notre série, la dysphagie est le symptôme le plus courant, représentant 95% de l'ensemble de nos malades, elle a été de type total dans la plupart des cas. Difficulté à avaler à Akiyama et Ojala Elle est présente chez 80% à 96% des patients de leurs séries [58].

Tableau 18 : Fréquence de la dysphagie dans la littérature

Référence	Fréquence de la dysphagie (%)
WORONOFF [59]	80,5
TABECH [60]	90,6
FEKET [61]	85
BYTZER [62]	79
RAOUL [63]	80
Série Rabat [40]	78,8
Série Marrakech [64]	92
Notre série	95

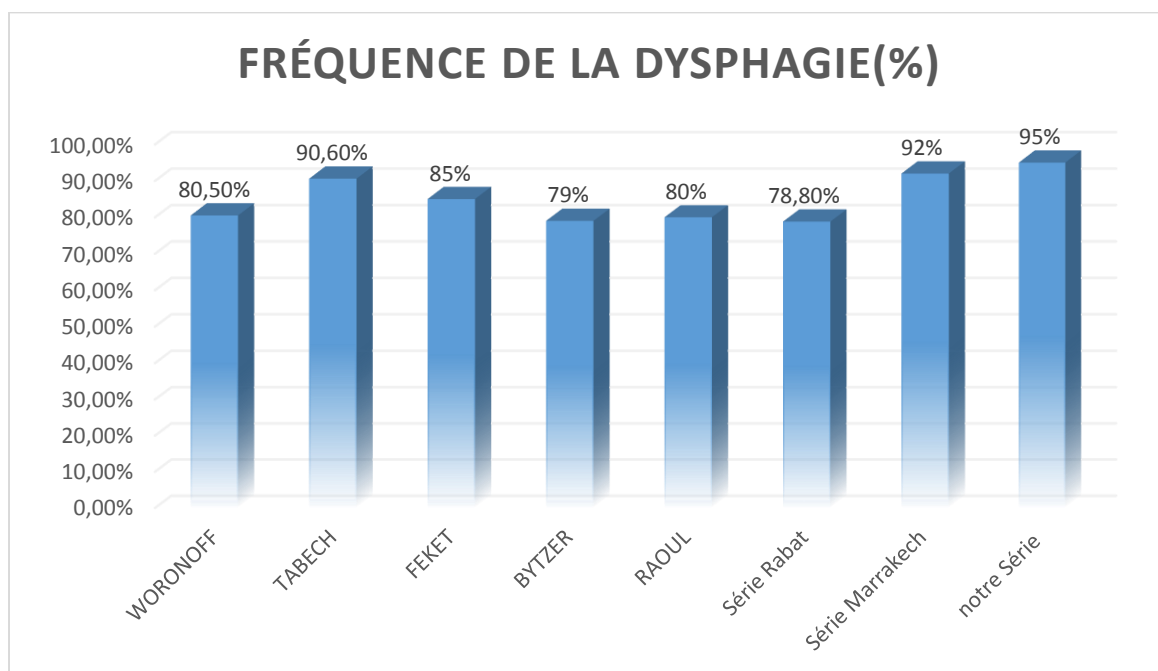


Figure 32 : la fréquence de la dysphagie comparée à d'autres études

Nous avons remarqué que nos résultats sont similaires à ceux rapportés par les auteurs. Mais qui est le problème apparaît : Comment définit-on la dysphagie ? Parceque notre expérience, il s'agit plutôt d'aphasie ; alors que dans les pays développés les malades sont pris en charge précocement au stage de gène a la déglutition.

### 1.2 L'altération de l'état général

L'altération de l'état général est habituelle chez ces patients. Elle peut être quantifiée par la perte de poids (présente dans 40% des cas) et la mesure du pli cutané. Elle s'intègre dans un tableau de malnutrition favorisée par la dysphagie, mais aussi par l'anorexie [61].

Dans notre série, l'amaigrissement et l'altération générale ont été présents dans 55,55% des cas.

Nous constatons qu'il y a une différence aux pourcentages car les critères pris en Considération ne sont pas unifiés.

Tableau 19 : Fréquence de l'amaigrissement dans la littérature

Référence	Fréquence de l'amaigrissement (%)
FEKETE [61]	40
JOUGON [65]	22,5
MC LARTY [66]	33
BYTZER [62]	64
Série Rabat [40]	16,3
Série Marrakech [64]	59,25
Notre série	55,55

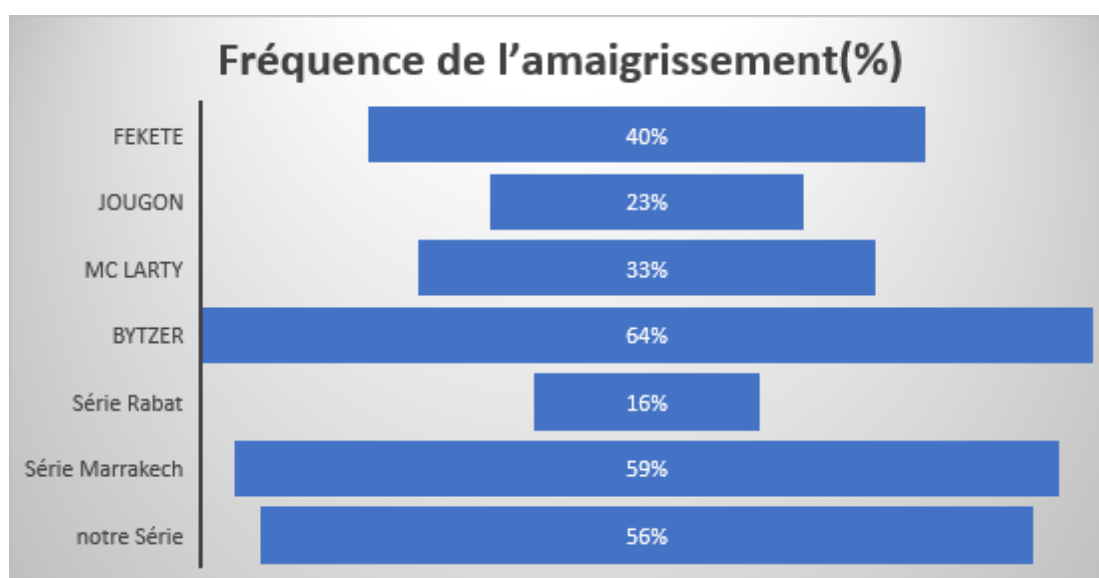


Figure 33 : la fréquence de l'amaigrissement dans notre série comparée à d'autres études de la littérature

### 1.3 Les autres manifestations révélatrices

Il peut s'agir de douleurs rétrosternales ou d'épigastalgies plus ou moins rythmées par l'alimentation. Les manifestations broncho-pulmonaires, telles que toux et La surinfection bronchique doivent indiquer la présence d'une fistule œsophagienne-bronchique [67].

La maladie peut également être diagnostiquée devant : adénopathies sus-claviculaires ou cervicales, épanchements pleuraux ou douleurs osseuses [91].

Cela peut aussi être pour le cancer ORL ou La corrélation bronchique est observée dans 15 à 30% des cas [68].

Enfin, le cancer de l'œsophage peut être lié au syndrome Paranéoplasique, dont le plus fréquent est sans doute l'hypercalcémie [69].

Dans notre série, nous avons remarqué que la plupart des patients consultent

Au stade de dysphagie, ce qui signifie que la tumeur est déjà évoluée au moment du diagnostic.

## **2. Le délai de diagnostic**

Le diagnostic du cancer de l'œsophage reste encore trop tardif. Ce qui rend le pronostic souvent sombre [61]. Il faut signaler que le retard au diagnostic est encore accru chez les édentés en raison de leur alimentation habituellement mixée ou pâteuse [63].

L'endoscopie peut améliorer le diagnostic précoce Patients atteints d'un cancer de l'œsophage (homme de plus de 45 ans, alcool-tabagique; Antécédents de cancer ORL; suivi endoscopique des patients atteints de maladies aux Stades précancéreux) et explorez des signes discrets tels que la sensation

D'accrochage ou de ralentissement du bol alimentaire [61 ; 63 ; 70].

Le délai de diagnostic varie d'un auteur à l'autre. Dans notre série, c'est 5 mois en moyenne. Nous avons constaté que cette période est très longue. Cela peut s'expliquer par un retard Consultation de nos patients ou par l'ignorance face à certains symptômes, ce qui nous fait qu'il est recommandé de fournir une meilleure éducation à notre population.

Tableau 20 : Délai moyen de consultation entre le premier symptôme et le diagnostic du Cancer de l'œsophage

Auteurs (Réf)	Délai moyen(mois)
TRIBOULET [70]	3
CALAMENT [71]	2,9
TABECH [60]	2,5
BYTZER [62]	2,5
JOUGON [65]	2,8
Série Rabat [40]	7
Série Marrakech [64]	5
Notre série	5

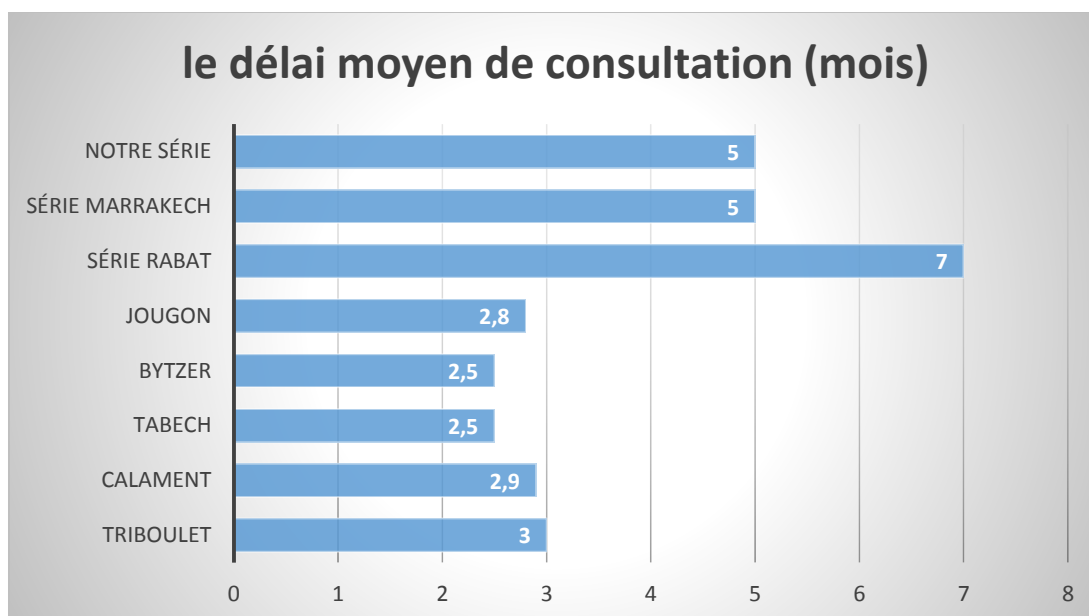


Figure 34 : le délai moyen de consultation de notre série comparée à celle de la littérature

### III. LES EXAMENS PARACLINIQUES

#### A. Visée diagnostique

##### 1- la fibroscopie œsogastrique :

La fibroscopie œsogastrique et la réalisation de biopsies est l'examen clé en matière de cancer de l'œsophage [70].

Tout patient dysphasique doit subir une endoscopie digestive haute ; Tout signe digestif haut chez un malade alcoolo-tabagique doit être exploré endoscopiquement [60,70].

La fibroscopie met en évidence la tumeur (figure 35), et permet de localiser le niveau de l'obstacle, ainsi de spécifier l'étendue longitudinale étroite de la sténose et l'étendue de l'extension circonférentielle et surtout permet d'effectuer plusieurs biopsies qui préciseront la nature maligne, et le type histologique de la tumeur. Si une sténose se produit et que la biopsie est difficile, vous pouvez recourir à La technique de brossage, ou plus précisément, nécessite une pré-dilatation, Guider l'œsophage sur le fil et utiliser une sonde miniature «ultrasonique de l'œsophage» [67].



Figure 35 : fibroscopie œsophagienne : petit cancer du tiers moyen [72]

L'aspect endoscopique peut être celui d'une tumeur bourgeonnante (figure 36), Polyploïde (figure 38), obstruant plus ou moins la lumière de l'œsophage, de texture friable, saignant au contact. L'aspect peut être également celui d'un ulcère irrégulier (figure 37), profond en "lobe d'oreille " avec berges inflammatoires, dure sous la pince a biopsie.

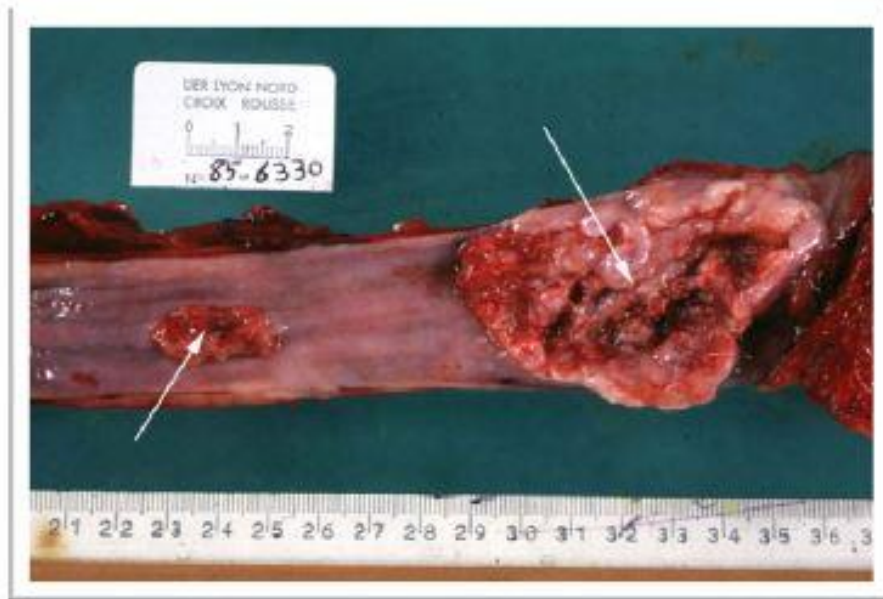


Figure 36 : Aspect macroscopique d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante de l'œsophage (Spiral.univ-lyon .fr)

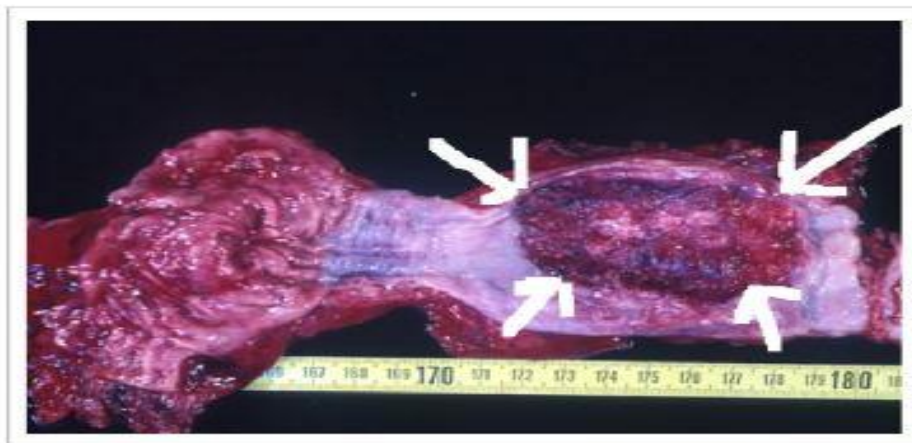


Figure 37 : aspect macroscopique d'un cancer de l'œsophage : forme ulcérée de l'œsophage. (<http://anapath-paris7.aphp.fr/cadresite/cadretp.htm>).

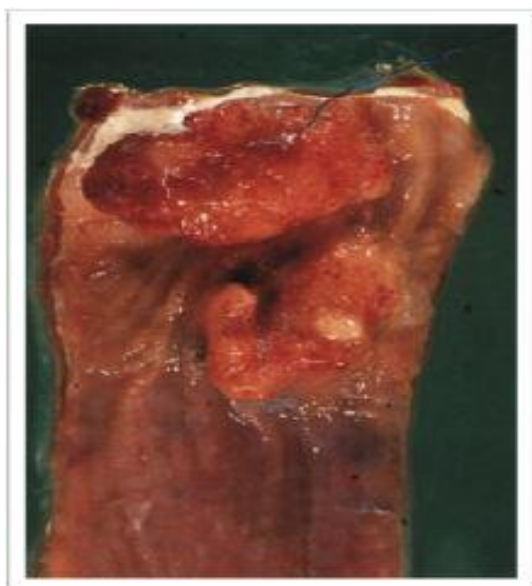


Figure 38 : Aspect macroscopique. Carcinome épidermoïde invasif de type polyploïde [73]

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 95% des cas, de porter le diagnostic. Devant des formes infiltratives, des prélèvements doivent porter sur les bords de la lésion et à l'aveugle dans la sténose ; en cas de négativité, il faudra les répéter après dilatation ; parfois notamment lorsqu'il s'agit de cancers infiltratifs de l'œsophage cervical, le diagnostic reste négatif et peut nécessiter un abord chirurgical pour biopsies [63].

Dans notre série, la forme ulcéro-bourgeonnante a été le plus fréquent (35,41%).

## **2- ANATOMIE PATHOLOGIQUE :**

La majorité des cancers de l'œsophage sont de nature épithéliale. Les deux aspects

microscopiques les plus fréquents sont le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome.

-**Carcinome épidermoïde** : il était de loin de type histologique prédominant, mais sa fréquence a tendance à baisser ces dernières années en faveur de l'ADK [52].

C'est une tumeur de morphologie similaire aux cellules épithéliales malpighiennes normales, et qui peut être bien, moyennement ou peu différenciée. Le développement

Du carcinome épidermoïde siège préférentiellement au niveau des tiers moyen et inférieur de l'œsophage et seulement 10% des tumeurs occupent la partie supérieure [68,73].

-**Adénocarcinome** : Il est moins fréquent que le carcinome épidermoïde, mais il y a des données épidémiologiques récentes montrent des différences dans les types histologiques des cancers de l'œsophage, parce que l'ADK représente actuellement plus de 50% des nouveaux cas Diagnostic [52].

Il se forme presque toujours sur la muqueuse de l'œsophage présentant une Métaplasie cylindrique, secondaire à un reflux gastro-œsophagien chronique, réalisant un endobrachyoesophage ou œsophage de barret. C'est généralement en bas œsophage.

Histologiquement, il s'agit généralement d'adénocarcinomes bien différenciés, Une forme moins différenciée peut être observée.

D'autres types histologiques de cancer sont relativement rares, tels que l'anaplasiques, Mélanomes et léiomyosarcomes [68, 73, 74].

Dans notre série d'étude, le cancer épidermoïde de l'œsophage est le plus courant (75%), alors que l'adénocarcinome ne représente que 25%.

Une étude faite à rabat entre 2001 et 2007 a montré que le type histologique prédominant Était l'ADK (51,25%).

### 3- LA LOCALISATION :

Le positionnement endoscopique de la lésion est lié aux arcades dentaires, Il est utile de connaître la hauteur habituelle d'au moins quatre structures : la bouche de L'œsophage (la bouche de Killian de l'examineur d'endoscopie) est à 15 cm des AD, le défilé thoracique Supérieur à 20 cm, le bord supérieur de l'arc aortique est compris entre 23 et 25 cm, le cardia entre 39 et 41 cm.

Le cancer de l'œsophage siège fréquemment au niveau du tiers moyen de l'œsophage,

Alors que dans notre série il siège dans la majorité des cas au tiers inférieur (41,66% des cas).

Tableau 21 : Fréquence des localisations du cancer de l'œsophage

Auteurs (Réf)	Tiers supérieur (%)	Tiers moyen (%)	Tiers inférieur (%)
FEKETE [75]	12	66	22
ELIAS [76]	14	78	8
ROLANCHON [82]	6,2	53,2	40,6
TABECH [60]	-	50,6	48
THOMAS [77]	12,28	47,4	22,8
TAIEB [78]	28,8	36,5	28,8
MARTIA [79]	15,8	55,3	28,9
Série de Rabat [40]	12,5	17,5	70
Série de Marrakech [64]	31,45	25,92	42,59
Notre série	31,25	27,09	41,66

## **B. le bilan d'extension**

Le but de ce bilan est d'évaluer l'étendue et le degré l'extension locale et distante, et de faire l'Inventaire des comorbidités susceptibles de modifier les décisions thérapeutiques, telles que celles-ci Avec le cancer (malnutrition) ou alcool et // tabac (cirrhose du foie, les maladies artérielles, les Maladies coronariennes, cancers épidémiologiquement liés) [67].

La tumeur s'approfondit localement puis atteint les organes voisins : Trachée, bronches, aorte, muscle diaphragme et corps vertébral. L'extension locale peut également être transmise en longueur de la muqueuse et de la sous-muqueuse. L'extension régionale se dirige vers Les ganglions médiastinaux acquièrent rapidement les relais cervicaux ou abdominaux [80].

La métastase est relativement tardive et peut atteindre le foie par la voie porte, Ou la voie systémique vers les poumons et d'autres tissus [80].

Selon le Thesaurus de cancérologie de la SNFGE et FFCD [81] les références sont :

### **-les Examens de première intention :**

- Examen Clinique complet.
- Scanner thoraco-abdominal : permet de localiser la tumeur et de préciser ses rapports avec les organes de voisinage en particulier avec l'aorte et la trachée. Il est sensible et spécifique pour le diagnostic de métastases viscérales (hépatiques et pulmonaires).

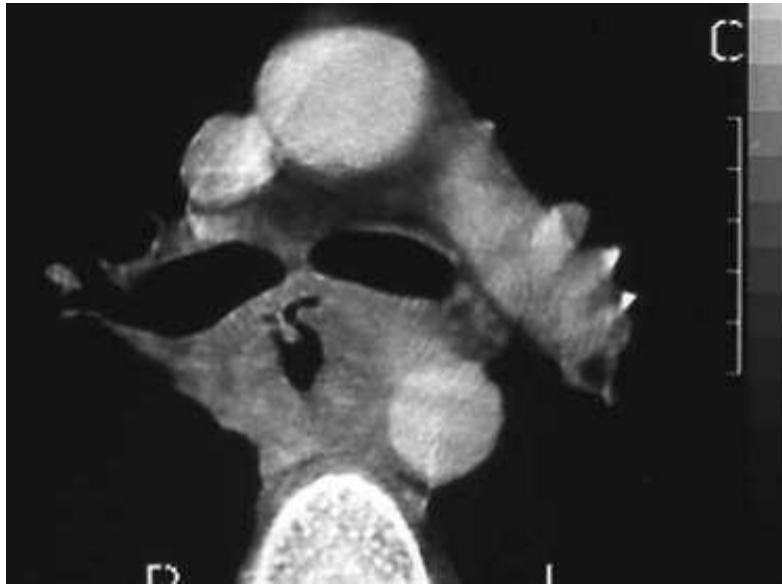


Figure 39 : TDM abdominale : recouvrement de l'aorte par une tumeur œsophagienne [72]

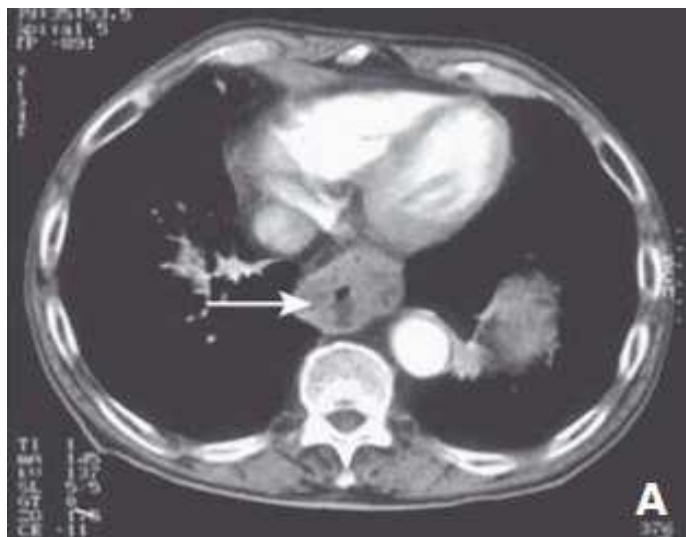


Figure 40 : TDM montrant une tumeur de bas œsophage [83].

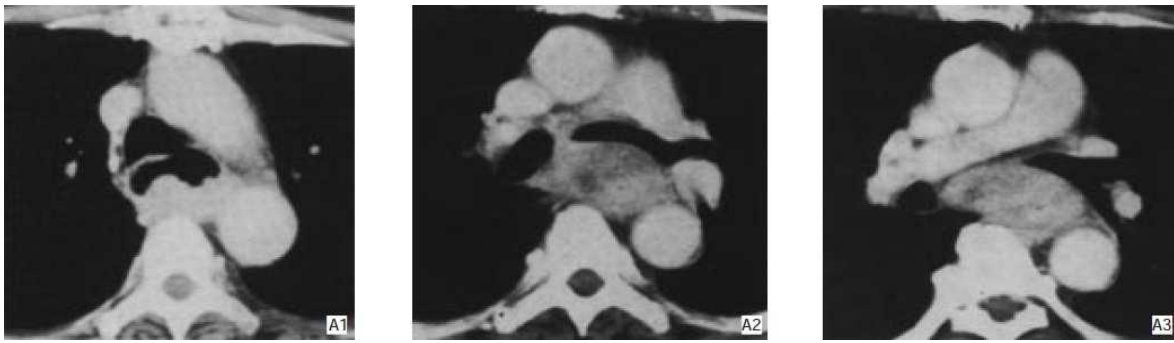


Figure 41 : TDM thoracique montrant une énorme tumeur du tiers moyen de l'œsophage venant au contact avec la trachée et l'aorte thoracique [84].

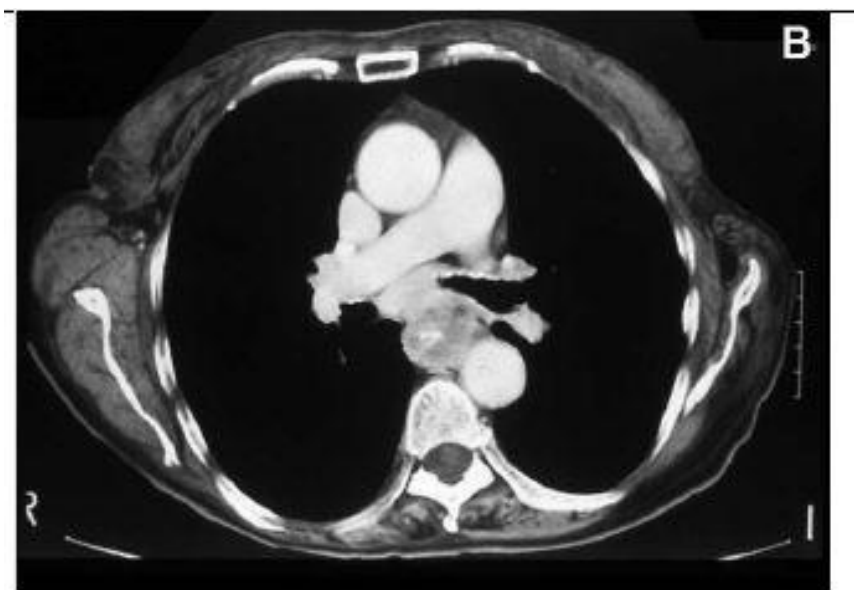


Figure 42 : TDM montrant une tumeur du tiers moyen de l'œsophage [85].

- Fibroscopie trachéo-bronchique : pour éliminer une extension muqueuse trachéobronchique ou une deuxième localisation ; non systématique si adénocarcinome du 1/3 inférieur chez un non-fumeur.

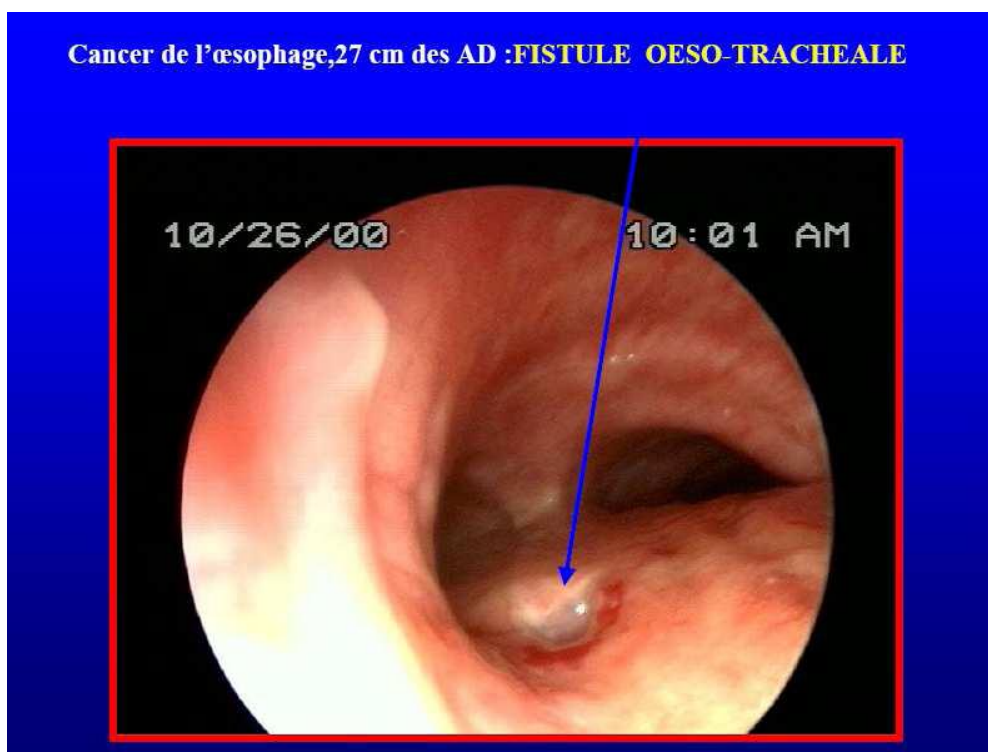


Figure 43 : Cancer de l'œsophage a 27cm des arcades dentaires complique d'une fistule oeso-trachéale visible à la bronchoscopie [86].

- Examen ORL avec laryngoscopie indirecte, à la recherche d'une paralysie récurrentielle, d'un cancer ORL synchrone.
  - Scintigraphie osseuse, scanner cérébral seulement en cas de signes d'appel.
- Examen de deuxième intention en l'absence de métastases sur les examens précédents :**
- Echoendoscopie : sauf en cas de tumeur localement évoluée (sténose du 1/3 inférieur, envahissement trachéal). En cas de discussion d'une résection endoscopique on réalise une echoendoscopie par minisonde de haute fréquence (20\_30MHZ) qui permet seule de poser le diagnostic de cancer superficiel et d'indiquer un traitement endoscopique. Parmi les 9 couches individualisées dans la paroi œsophagienne, la plus importante est la quatrième couche hypoéchogène qui
  - correspond à la musculaire muqueuse, dont le franchissement traduit l'infiltration de la sous-muqueuse par la tumeur.

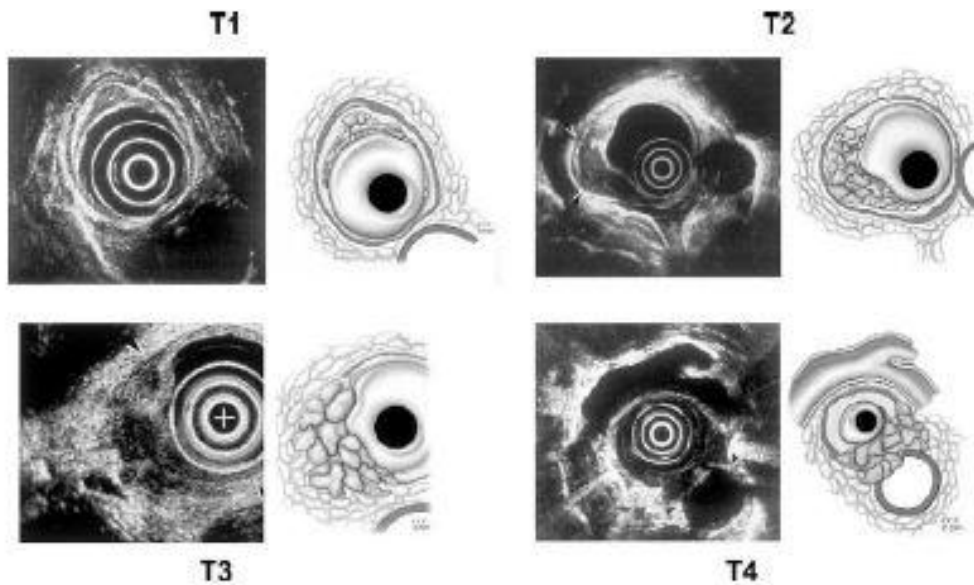


Figure 44 : Cancers avancés de l'œsophage classe en echoendoscopie [85]

**-Les autres examens paracliniques comme des alternatives :**

- Radiographie pulmonaire : pour les métastases pulmonaires ou Squelettiques, qui aide à guider le reste de l'évaluation et de la prise en charge.
- échographie abdominale : peut rechercher une hypertrophie des ganglions lymphatiques profonds ou des Métastases hépatiques.
- T.O.G.D : localise la tumeur, permet la mesure de sa longueur, note une désaxation éventuelle (signe péjoratif) et apprécie les dimensions de l'estomac [87] pour l'utiliser comme plastie. Des études récentes ont remis à jour le rôle du TOGD dans le bilan d'extension du cancer de l'œsophage.



Figure 45 : TOGD montrant une tumeur du tiers moyen de l'œsophage [85].

- Échographie sus-claviculaire +/- aspiration à l'aiguille fine écho guidé pour obtenir une Confirmation cytologique ou histologique d'adénopathies cervicales.
- Ganglions lymphatiques abdominaux élargis surtout cœliaques sous échographie endoscopique : ponction échographique endoscopique
- Utilisé pour la confirmation histologique [88].
- TEP : il a une grande précision diagnostique que l'association
- scanner\_echoendoscopie pour la détection des métastases à distance [89]. Il a sa place lorsque le scanner et l'écho endoscopie concluent à une tumeur non métastatique, et qu'une résection est envisagée. Il faut essayer de confirmer la nature métastatique, et qu'une résection est envisagée. Il faut essayer de confirmer la nature métastatique des anomalies repérées seulement par la TEP.

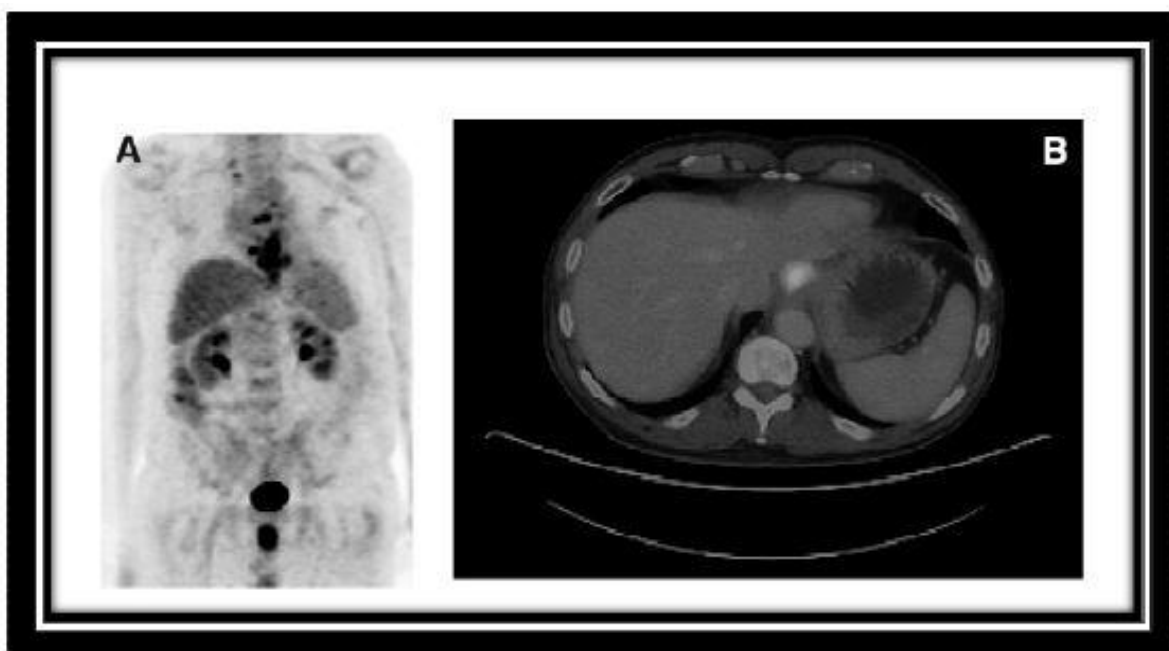


Figure 46 : Cancer de l'œsophage au PET [113]

- Laparoscopie +/- échographie per-laparoscopique : son rôle n'est pas prouvé pour l'ensemble des cancers de l'œsophage. Cet examen semble intéressant juste
- Les adénocarcinomes du cardia et du tiers inférieur de l'œsophage [90].
- Imagerie par résonance magnétique : permet d'évaluer l'extension médiastinale avec des résultats comparables à la TDM . Invasion médiastinale (péricarde, trachée, l'aorte) est précisé avec une sensibilité supérieure à 90% et une spécificité
- Supérieure à 85% et l'IRM prédit 87% des tumeurs résécables et pour la TDM il représente 84% [91,92].
- Pour l'infiltration ganglionnaire médiastinale, la sensibilité est De l'ordre de 65%, équivalent à celui du scanner [93].
- Manque d'avantages et faible disponibilité par rapport au scanner, Ce test d'imagerie montre que l'IRM n'a pas remplacé la TDM dans l'évaluation de la résécabilité tumorale [94].

Dans notre série. Nos malades ont bénéficié du bilan d'extension suivant :

- L'examen clinique : nous avons retrouvé des adénopathies sus clavières
- Gauches dans 3 cas (6,25%) et des adénopathies jugulo-carotidiennes dans 1 cas (2,08%).et à l'examen abdominal , nous avons retrouvé 3 cas d'hépatomégalie soit 6,25%.
- La TDM a été réalisée chez tous nos patients.
- Le TOGD a été réalisé dans 4,16% des cas.
- La radiographie pulmonaire a été réalisée dans 83,33% des cas.
- La bronchoscopie a été réalisée dans 12,5% des cas. Elle n'a été indiquée chez les Patients ayant un cancer du tiers inferieur.
- la scintigraphie osseuse a été réalisée dans 6,25%, elle a montré une métastase de la quatrième vertèbre lombaire dans un cas (2,08%).
- L'écho endoscopie n'a été réalisé chez aucun malade.

## **IV. Le bilan pré thérapeutique :**

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 [56,94], car 25 % des malades dont la tumeur a été jugée initialement résécable ont une intervention contre indiquée pour des raisons générales [95].

### **1. Etat général du patient**

#### **a. Age**

Le grand âge n'est plus un obstacle à la chirurgie, même si le risqué opératoire augmente au-delà de 70 ans ; 75 ans parait être une limite supérieure raisonnable. Toutefois, c'est l'âge physiologique et la présence ou non de tares associées qui conditionnent la décision opératoire [94,96].

#### **b. Etat nutritionnel**

Il est souvent altéré chez les malades qui ont un cancer de l'œsophage. Une perte de poids supérieur à 15% indique le stade avancé de la malnutrition. Mauvais soutien nutritionnel préopératoire Cependant, il n'a pas été prouvé qu'il peut réduire efficacement les complications et Mortalité postopératoire [56,94].

#### **c. Etat pleuropulmonaire**

L'évaluation de l'état pleuropulmonaire est essentielle, notamment avant thoracotomie chez les malades tabagiques [97].

Les complications pulmonaires sont en effet, au premier rang des complications postopératoires après une chirurgie œsophagienne. Une gazométrie et EFR 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 à 40-50%, un volume expiratoire maximal second (VEMS) inférieur à 1 l/mm [94,98].

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 [96].

Si les valeurs trouvées par l'EFR et le dosage des gaz du sang étaient insuffisantes pour envisager une thoracotomie, il semble logique d'avoir recours soit à l'œsophagectomie sans thoracotomie, soit à une ventilation assistée prolongée avec éventuellement une trachéotomie temporaire [99].

#### **d. Etat cardiovasculaire :**

La fonction cardiaque est évaluée par, au minimum, un ECG et une échographie cardiaque afin de sélectionner les sujets opérables et les sujets susceptibles de tolérer un traitement par chimiothérapie à toxicité cardiaque [99].

Environ 45% des fumeurs opérés ont une atteinte cardiovasculaire plus ou moins sévère. Une artérite diffuse et l'hypertension artérielle sont les anomalies les plus fréquentes [96].

Les contres indications classiques à la chirurgie sont représentées par : un infarctus datant de 6 mois, un angor instable, une fraction d'éjection inférieure à 30% [94,98].

L'écho-doppler permet de quantifier la fraction d'éjection du ventricule gauche (VG) : une fraction d'éjection inférieure ou égale à 50% nous incite à contre-indiquer une œsophagectomie par thoracotomie [96].

#### **e. Etat fonctionnel hépatique :**

La fonction hépatique doit être évaluée chez les sujets éthyliques. Des bilans cliniques et biologiques sont réalisés, et éventuellement complétés par une ponction biopsie hépatique [98].

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-indique 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 sevrage [96].

Au terme de ce bilan :

Les critères de non-opérabilité généralement retenus sont [100] :

❖ **Contre-indications relatives :**

- L'âge de plus de 75 ans n'est plus une contre-indication, mais des comorbidités peuvent limiter les indications opératoires. L'avis d'un oncogériatre est souhaitable
- État général OMS 2
- Perte de poids > 15 %, non récupérée après renutrition
- Artériopathie sévère non corrigée (stade  $\geq$  III)
- Cirrhose non décompensée sans traduction clinique ou biologique .

❖ **Contre-indications absolues :**

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

Les critères de non-résécabilité sont les suivants :

❖ **Critères de non-résécabilité**

- Tumeur T4 envahissant les structures médiastinales suivantes : arbre trachéobronchique, récurrent, aorte sur plus de 90° de sa circonférence, corps vertébral. Les atteintes isolées de la plèvre ou du péricarde (T4) ne sont pas des contre-indications opératoires [101].
- Tumeur sus-carinaire de plus de 4 cm de diamètre. Les tumeurs de plus de 4 cm du tiers inférieur peuvent souvent être réséquées en étendant la résection aux organes de voisinage (pT4a)
- Métastases viscérales
- Les adénopathies à distance ne sont pas des contre-indications opératoires si elles peuvent être réséquées lors d'un curage ganglionnaire complémentaire (sauf les adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques qui sont des métastases).

## **V. Traitement :**

### **1. 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.

#### **1.1. La chirurgie**

##### **a) Principes guidant l'intervention**

Les principes de la chirurgie carcinologique sont

La résection : pour être carcinologiquement satisfaisant, l'exérèse doit enlever « en bloc » avec l'œsophage tumoral, le tissu cellulograisieux du médiastin et les chaînes ganglionnaires satellites [96]. La découpe doit passer au moins 5 cm audessus du pôle supérieur de la tumeur.

Le curage ganglionnaire :

- standard.
- Etendu
- Total.

Le rétablissement de continuité : il est effectué dans le même temps opératoire et utilise l'estomac dans la majorité des cas. La colostomie est considérée comme l'intervention du deuxième choix après la gastroplastie, lorsque celle-ci est irréalisable du fait de l'extension tumorale gastrique ou d'une chirurgie gastrique antérieure [98,102]. Quand ces deux organes sont absents ou jugés impropres pour un tel rétablissement, il est nécessaire d'utiliser l'intestin grêle et en particulier le jéjunum [103,104].

#### **b) L'opérabilité, la résecabilité et le stade tumoral**

##### **✓ Le taux d'opérabilité**

Nous avons opéré 5 malades à visée curative. Donc notre taux d'opérabilité serait de 10,5%. Sur une étude antérieure faite au Rabat le taux d'opérabilité était de 28,75%.

Dans les études récentes, le taux d'opérabilité rapporté par les auteurs est de l'ordre de 30%. En effet Martia et Al rapportent dans leur série un taux d'opérabilité de 30% [105]. Marita et al rapportent un taux de 35% [79].

Nous constatons que notre taux d'opérabilité ne rejoint pas à celui de la littérature. Vu qu'il y a des contres indications d'opérabilité qui sont présentes chez nos patients.

✓ **Le taux de résecabilité**

Les résultats de la chirurgie du cancer de l'œsophage ont beaucoup progressé durant ces dernières années. Les taux de résecabilité sont proches de 80% avec comme principaux facteurs de réussite une meilleure sélection des patients candidats à une chirurgie d'exérèse et une prise en charge dans des centres spécialisés.

Marita et al [79] rapporte un taux de résecabilité de 75%. Triboulet et el rapporte un taux de 67% [106].

✓ **Le stade tumoral**

Il est précisé selon la classification de TNM . Nous constatons que la majorité de nos patients sont classés en stade III ( 52,08%).

Tableau 22: la répartition des stades tumoraux selon la littérature

Stade tumoral	Marita et al [79]	Ruol et al [81]	Notre série
Stade I	17,70%	12,70%	-----
Stade II	32,80%	44,20%	25%
Stade III	30,50%	31,90%	52,08%
Stade IV	19%	7%	22,92%

c) Intervention à visée curative

✓ **Œsophagectomie par double abord abdominal et thoracique (Lewis Santy) :**

L'œsophagectomie par double abord abdominal et thoracique postéro-latéral droit offre l'accès le plus direct à l'œsophage et facilite le curage abdominal et médiastinal. Elle est indiquée pour toutes les tumeurs intra-thoraciques situées sous la crosse de la veine azygos et est la voie d'abord préférée de la plupart des chirurgiens. Cette approche permet une œsophagectomie en bloc ainsi qu'une bonne exposition pour un curage ganglionnaire régional étendu. L'intervention consiste à

réaliser en premier la plastie gastrique, puis à faire l'exérèse de l'œsophage et de la tumeur par thoracotomie droite. La plastie gastrique sera ascensionnée vers le thorax par un trajet médiastinal postérieur et anastomosée à l'œsophage thoracique.

Classiquement, l'installation consiste à mettre en premier lieu le patient en décubitus dorsal pour réaliser le temps abdominal, puis en décubitus latéral gauche pour le temps thoracique. Il est également possible de réaliser la même intervention en installant le malade en position de double voie simultanée. Dans ce cas, le patient est installé de trois quarts sur une table qui permet un roulis de chaque côté. Lors du temps abdominal ou du temps thoracique, le roulis de la table doit être marqué dans un sens ou dans l'autre (Fig 47). Cette installation permet un gain de temps, surtout si 2 chirurgiens peuvent assurer simultanément les 2 temps opératoires [108, 109].

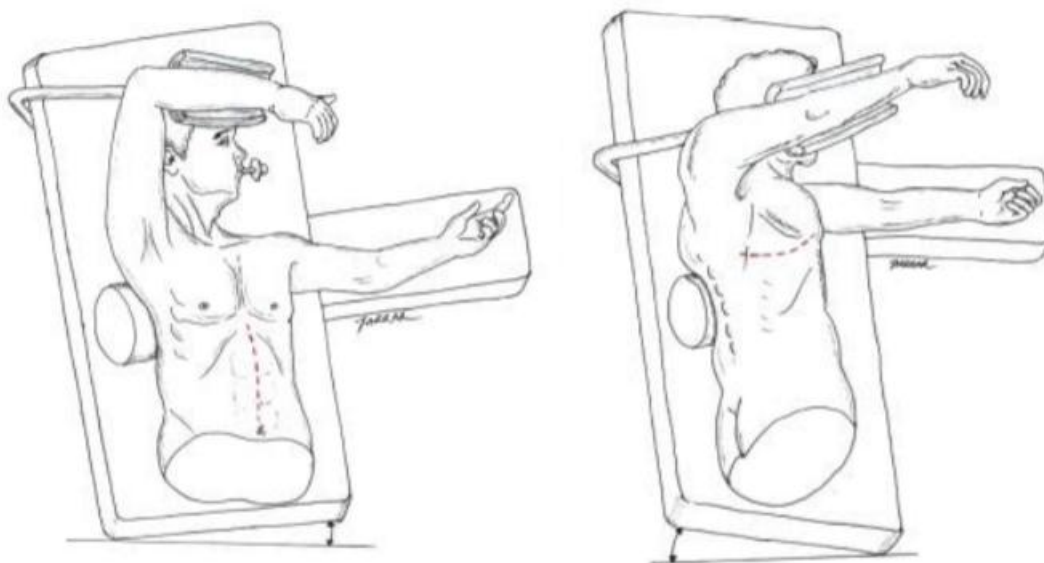


Figure 47 : Position en double voie simultanée. A. Position pour la laparotomie. B. Position pour la thoracotomie.

✓ **Œsophagectomie par triple abord abdominal, thoracique et cervical :**

L'intervention consiste à faire en premier l'exérèse de l'œsophage et de la tumeur par thoracotomie droite, puis à réaliser la plastie gastrique, à l'ascensionner par un trajet médiastinal postérieur et à l'anastomoser à l'œsophage cervical (fig 48)

La première possibilité consiste à réaliser en premier la gastroplastie, à l'ascensionner dans un trajet rétrosternal et à l'anastomoser à l'œsophage cervical, puis de procéder à l'exérèse de l'œsophage et de la tumeur par une thoracotomie droite (Intervention d'Akiyama).

La deuxième possibilité consiste à procéder en premier à l'exérèse de l'œsophage et de la tumeur par une thoracotomie droite, puis à réaliser la gastroplastie à l'ascensionner dans un trajet médiastinal postérieur et à l'anastomoser à l'œsophage cervical (intervention de Mac Keown) [110].

L'intervention de Mac Keown présente certains inconvénients. En effet, en cas de récurrence dans le lit œsophagien, la gastroplastie risque d'être envahie avec une dysphagie précoce. D'une autre part, une irradiation du lit œsophagien risque d'affecter la gastroplastie de siège médiastinal postérieur.

Les avantages de l'intervention de Mac Keown sont :

- le trajet est plus court que le trajet rétro-sternal (intervention d'Akiyama) [111] ;
- pour certaines équipes, le taux de fistule anastomotique cervicale est inférieur à celui-ci observé après utilisation d'un trajet rétro-sternal [112] ;
- elle pourrait permettre un meilleur confort fonctionnel car elle ne présente pas d'angulation et, si une dilatation endoscopique de l'anastomose œso-gastrique est nécessaire, cette dilatation est plus facile et plus efficace . Ce taux de sténoses anastomotiques cervicales bénignes nécessitant des dilatations endoscopiques peut atteindre 25 à 30 % [112, 113]

Certains auteurs préfèrent l'intervention de Mac Keown, d'autant plus qu'elle est la seule vraiment adaptée aux cancers cervico-médiastinaux pour lesquels une section proche de la bouche œsophagienne est nécessaire et une plastie médiastinale postérieure est dans le même axe que le court segment œsophagien restant.

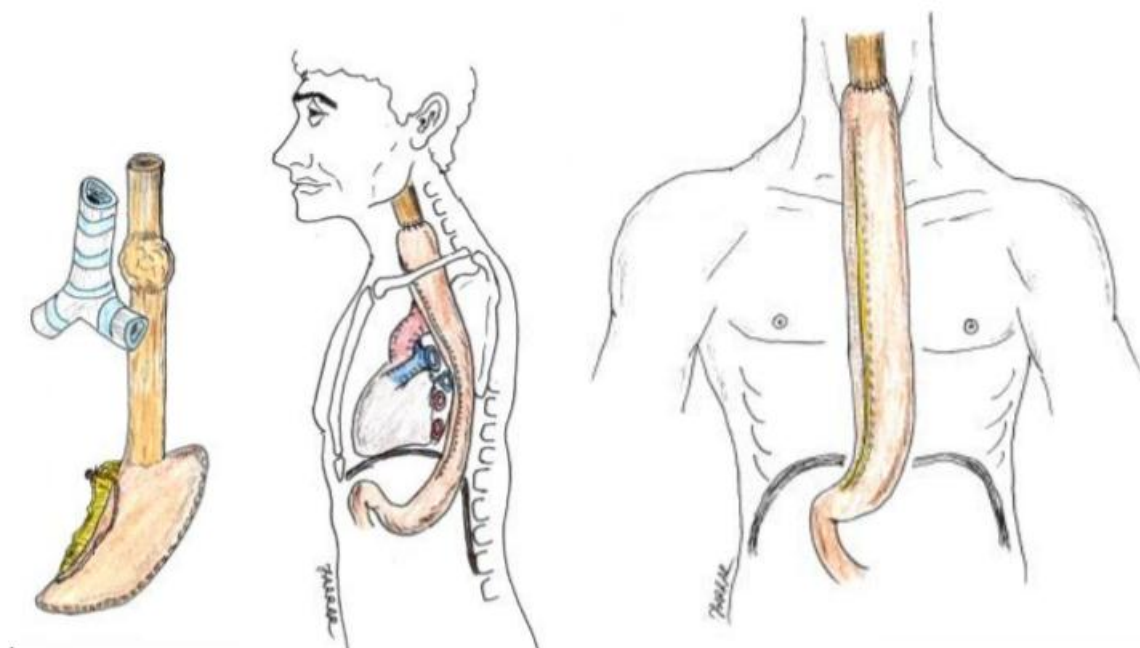


Figure 48 : Œsophagectomie par triple voie d'abord type Mac Keown. A. Pièce d'œsophagectomie sub-totale. B. Anastomose œso-gastrique cervicale. C. Trajet de la plastie gastrique (médiastinal postérieur).

✓ **Œsophagectomie par voie thoracique gauche (Intervention de Sweet) :**

Cette intervention consiste à réaliser l'exérèse de l'œsophage sous aortique et du cardia par voie thoracique gauche, et à rétablir la continuité par une anastomose œsogastrique sous aortique. Cette intervention était indiquée pour le traitement des adénocarcinomes du cardia et des cancers du tiers inférieur [98,110].

✓ **Oeso-gastrectomie polaire supérieure par voie abdominale :**

Cette intervention n'est plus indiquée qu'à titre palliatif pour des adénocarcinomes du cardia sans extension œsophagienne et dont l'extension gastrique est suffisamment limitée pour permettre la confection du tube gastrique. En effet, elle ne permet pas d'obtenir de façon régulière une marge de résection œsophagienne satisfaisante au plan carcinologique, et entraîne souvent un RGO invalidant [110,114].

✓ **Laparoscopie :**

La laparoscopie permet d'explorer la cavité abdominale à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales. L'abord laparoscopique permet également la même dissection de l'œsophage et du cardia, et la même gastrolyse que la laparotomie. Le curage ganglionnaire des chaînes gastrique gauches et cœliaque est sensiblement identique à celui permis par une laparotomie [110].

Selon les résultats de notre étude : La voie d'abord la plus utilisée dans notre série était celle de Lewis Santy (60%), avec réalisation d'une jéjunostomie d'alimentation chez 27 %des cas

Les données de la littérature indiquent que la voie d'abord la plus utilisée est bien celle de Lewis santy, L'estomac est le premier choix pour une plastie [104].Mariette et Triboulet indiquent dans leur mise au point que la voie d'abord de prédilection dans la chirurgie de l'œsophage était celle de Lewis santy avec utilisation de l'estomac comme plastie [106].

**d) Intervention à visée palliative :**

Actuellement, il n'y a pas d'indication de la chirurgie à visée palliative avec l'avènement des endoprothèses et du laser. Les stomies d'alimentation restent le moyen le plus mauvais pour pallier la dysphagie.

✓ **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 [115]. Ces gestes de dérivation œsophagienne palliative permettent aux malades ayant une fistule œsorespiratoire un certain confort de vie au prix d'une mortalité postopératoire majeure [116 ; 117 ; 118].

### ✓ Les stomies digestives

La réalisation d'une gastrostomie ou d'une jéjunostomie peut aider à assurer un apport nutritionnel au dépend d'une infirmité très mal tolérée [118 ; 119].

Sur le plan fonctionnel, elles constituent le plus mauvais geste palliatif puisqu'elles ne restituent pas une alimentation orale. Elles sont réservées à certains cancers cervicaux pour lesquels il n'y a pas d'autre possibilité thérapeutique [84 ; 96].

Nous avons réalisé un geste d'alimentation dans 13 cas (27%). Ce chiffre devait être moins important si nous disposons dans notre formation hospitalière d'autres moyens palliatifs. En un grand nombre de ces malades ne devraient pas séjourner dans un service de chirurgie puisque leur prise en charge devrait se faire dans les services de médecine.

### 1.2. La radiothérapie :

La radiothérapie est le plus souvent externe, utilisant les photons gamma du cobalt ou les photons de l'accélérateur linéaire [118,120].

Certains radiothérapeutes considèrent que l'ensemble de la muqueuse œsophagienne est à risque, et incluent alors dans les faisceaux tout l'œsophage, et systématiquement les aires ganglionnaires sus claviculaires pour les tumeurs des tiers supérieur et moyen, et les aires ganglionnaires cœliaques, pour les tumeurs des tiers inférieur et moyen [96]. La dose totale à visée curative varie de 50-65 Gy. Les techniques d'irradiation sont variables selon les protocoles. On en distingue :

- L'irradiation dite "étalée" réalisée avec un fractionnement conventionnel délivrant des doses variant de 50-65 Gy selon le contexte, à raison de 2 Gy par séance, 5 séances par semaine pendant 5 à 6 semaines consécutives, doit être considérée comme le schéma de référence.
- L'irradiation "non continue" dite en "split course", qui délivre une dose par fraction élevée de 3 à 4 Gy offre l'avantage de réduire, la durée totale de la radiothérapie, d'améliorer parfois la tolérance immédiate, mais augmente le

risque de complications médiastinales à long terme (péricardite, fibrose, sténose) et favoriserait la repopulation tumorale.

- L'irradiation accélérée utilisant le multifractionnement (2 à 3 fractions par jour de 1 à 1,5 Gy chacune) et/ ou la technique du complément de dose concomitant pourrait permettre de lutter contre la repopulation tumorale. Le but est de délivrer une forte dose en un temps court, en réduisant la durée totale du traitement avec le désir d'épargner au mieux les tissus environnants. L'intérêt de ce schéma n'est pas encore démontré, la tolérance immédiate peut être médiocre surtout lorsque la chimiothérapie est associée [118, 120,121].

L'amélioration de la dysphagie est obtenue dans 70% des cas avec une dose totale supérieure à 50Gy et pour une durée moyenne supérieure à 6 mois [121].

Dans un but curatif, la radiothérapie est utilisée en pré-opératoire ou en post-opératoire. La radiothérapie pré-opératoire est utilisée dans les cancers localement avancés, dont la résection s'annonce difficile ; afin de réduire la masse tumorale, facilitant ainsi le geste chirurgical et évitant l'essaiage préopératoire. Il ne faut pas cependant dépasser une dose de 40 à 45 Gy. Si non le risque de complications post-opératoires augmente [118,122].

**a) Radiothérapie exclusive :**

Initialement, la radiothérapie exclusive était le traitement de référence des formes inopérables ou localement avancées [129]. Actuellement, l'irradiation exclusive ne peut être retenue qu'en cas de contre-indication à la chimiothérapie et d'impossibilité chirurgicale [125]. Elle est habituellement contre indiquée en cas de localisation en territoire irradié (antécédent de cancer ORL par exemple), d'envahissement trachéo-bronchique (risque de fistule) ou vasculaire [136].

Le bénéfice de la radiothérapie pour le cancer de l'œsophage fut décrit par Earlam et Cunha-Melo [128] qui ont repris 122 études publiées entre 1953 et 1978, avec un total de 8489 patients analysés et traités par radiothérapie exclusive. D'autres études sont reprises dans le tableau ci-dessous [130, 131, 134] :

Tableau 23 : la radiothérapie exclusive dans la littérature

Auteurs	Nombre de patients	Dose	Survie à 5 ans (%)
Earlarn et Cunha-Melo (1980) [128]	8489	Variable	6%
Newaishy (1982) [132]	444	50 Gy/4 semaines	9%
Pearson (1977) [135]	208	50 Gy/4 semaines	20%
Beatty (1979) [123]	176	40 Gy/17 fractions	0%
Okawa (1989) [133]	288	20 à 80 Gy	9%
Sykes (1998) [137]	101	45 à 52 Gy	21%
Bedenne (1986) [126]	165	-	3,2%
Calament (1993) [124]	267	-	9% (à 3 ans)
De-Ren (1989) [127]	869	-	8,4%

Les séries chirurgicales rapportent des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 10 %, ne portant que sur une population sélectionnée. La radiothérapie exclusive donne des résultats comparables [131]. Les taux de survie dans la série d'Earlam et Cunha-Melo sont respectivement à 1, 2 et 5 ans de 18, 8 et 6 %. Ces auteurs concluaient alors à l'intérêt de l'irradiation comme traitement préférentiel, en grande partie à cause de l'importante morbidité et mortalité de la chirurgie à cette époque [138]. Cela peut paraître surprenant, les patients traités par radiothérapie exclusive étant bien souvent de pronostic plus péjoratif [139].

Dans notre série d'étude, 32 patients ont bénéficié de la radiothérapie exclusive soit un pourcentage de 66,67% des cas.

**b) .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 respectabilité 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 [143]. Le rationnel de l'irradiation préopératoire se base donc sur les modes d'échec suivant une chirurgie potentiellement curative [131]. Mais peu de séries chirurgicales rapportent ces données. Alors que la majorité des patients avec un cancer de l'œsophage meurent d'une évolution métastatique, l'incidence de la récurrence loco-régionale après chirurgie seule est assez élevée [141, 143, 147, 153] pour examiner l'intérêt de l'utilisation d'une radiothérapie préopératoire.

L'irradiation préopératoire peut permettre un «down staging» de la tumeur par diminution de son volume et donc potentiellement 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 [141,142,131].

**Tableau 24 : Essais non randomisés de radiothérapie préopératoire [142, 143, 144, 146]**

Auteurs	Nombre de patients	Dose (Gy)	Résécabilité	Survie à 5 ans (%)
Marks (1976) [149]	332	45	35	16
Parker (1989) [150]	138	45	34	22
Van Andel (1965) [154]	133	50	61	13,5
Akakura (1970) [140]	117	50-60	82	25
Sugimachi (1986) [152]	104	25-30	-	16,7
Jobsen (1986) [145]	91	40	76	45 (à 2 ans)

Les doses délivrées varient selon les équipes de 25 à 60 Gy, avec des fractionnements très divers, mais la majorité des travaux est réalisée avec 40 à 50 Gy et un fractionnement conventionnel [142]. Yang [155] a observé que la radiothérapie préopératoire avec des doses supérieures à 50 Gy permet plus souvent une réponse complète histologique qu'avec des doses inférieures. Certaines de ces études ont été regroupées dans une méta-analyse de 1181 patients et le taux de survie à 5 ans est alors de 6 % [130]. Le chiffre de 25 % de survie à 5 ans avancé par Akakura [140] est à remettre en question en raison d'une analyse statistique probablement déficiente. De nombreux essais non randomisés suggèrent donc un bénéfice et la radiothérapie préopératoire était largement utilisée jusqu'en 1984 [146].

En se basant sur le faible nombre d'essais disponibles [148, 131], on peut dire que cette technique ne semble pas augmenter de façon significative le contrôle local et la survie. Ainsi, elle ne peut être recommandée en dehors des essais thérapeutiques [141,151], qui pourrait par exemple évaluer l'intérêt d'une dose plus élevée au site

tumoral ou un fractionnement différent. Néanmoins, ces résultats ont donné naissance aux essais randomisés de radio-chimiothérapie concomitante préopératoire [125].

Dans notre série d'étude, 5 patients ont bénéficié de la radiothérapie peropératoire soit un pourcentage de 10,41% des cas.

c) **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 [142, 125, 148]. Son premier avantage est une meilleure sélection des patients basée sur les critères histopathologiques obtenus grâce à l'intervention [131]. Cela permet entre autres d'exclure les stades T1, T2, N0, M0 et les patients métastatiques.

Tableau 25 : Essais randomisés d'irradiation post-opératoire

Auteurs	Nombre de patients	Dose (Gy) / fraction	Récidive locale			Survie a 5 en (%)	Médiane de survie (mois)
			N+	N-	globale		
Tenière (1991) -radiothérapie postopératoire -chirurgie seule [153]	119	45 à 55/25 à 30 (1,8 Gy/fraction)	30	10	15	19	--
	102	--	38	35	30	19	--
Fok (1993) -radiothérapie postopératoire -chirurgie seule [156]	65	49/14 (3,6 Gy/fraction)	-	-	15	-	8,7
	65	--	-	-	31	-	15,2

Tenière [153] 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- [148]. Il ne montre malheureusement pas d'amélioration en termes de survie globale à 5 ans [125,148,131,151]. Les 221 patients étaient tous porteurs d'un carcinome épidermoïde du tiers moyen ou inférieur et avaient tous été opérés à visée curative [142].

Fok [156] a inclus pour sa part des patients à la fois palliatifs et curatifs [131]. La dose totale est certes standard, mais non le fractionnement. Cet essai montre une surmortalité par complication hémorragique dans le groupe irradié [151] (37 % versus 6 %) et 5 décès dans le bras radiothérapie [157]. 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 [148]. Il Ya en effet 30 % de récurrence métastatique dans le bras chirurgie seule versus 40% dans le bras radiothérapie post-opératoire [148].

Dans notre série étude, un seul patient qui a reçu une radiothérapie post opératoire réalisée en concomitante avec la chimiothérapie.

**d) Radiothérapie exclusive à visée palliative**

La radiothérapie exclusive était utilisée avant les années 90 comme traitement le plus souvent palliatif des formes non résecables [91]. Le taux de survie à 5 ans était de 5 à 7 % avec une médiane de survie de 10 mois, mais cette thérapeutique s'adressait le plus souvent à des malades à l'état général précaire, récusées pour le traitement chirurgical [96 ; 121 ; 158].

La plupart des études évaluent plus la survie et l'effet symptomatique n'est souvent pas rapporté [159]. Il peut tout de même sembler important de lever la sténose, diminuer la dysphagie et permettre une alimentation quasi normale [161]. Différentes études montrent une amélioration de la dysphagie dans 50 à 70 % des cas [159, 125, 128, 157,160,151]. Caspers [159] 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 [125].

Dans des séries importantes comme celles de HOUSTON ou de TORONTO, les facteurs associés à un bon résultat palliatif ont été le jeune âge, un bon indice de performance, le sexe féminin et la localisation au tiers inférieur [121].

En effet, le but de la RT externe palliative est de ralentir la progression tumorale et de pallier la dysphagie et/ou la douleur. Elle est contre-indiquée en cas de fistule œsorespiratoire. La dysphagie est améliorée chez 50à 80% des patients avec 60 Gy. Les inconvénients de la RT sont le délai moyen de 4 à 6 semaines nécessaire avant d'observer un bénéfice clinique et le taux de 30 à 50% de complication observées

(œsophagite, sténose, fistule). La RT est le meilleur traitement des métastases osseuses douloureuses et des compressions médullaires [105].

Dans notre série d'étude, 11 patients ayant bénéficiés d'une radiothérapie palliative soit un pourcentage de 22,92%.

e) **La curiethérapie :**

Les indications de la curiethérapie endo-œsophagienne sont essentiellement de deux types: des indications palliatives, pour traiter la dysphagie et des indications curatives, plus discutées, en général en combinaison avec la radiothérapie externe.

✓ La curiethérapie à visée palliative

La curiethérapie s'adresse à des patients inopérables ou ne relevant pas d'une chimioradiothérapie réalisée à visée curative. L'objectif est alors de pallier à la dysphagie avec un traitement le plus court et le moins toxique possible. La curiethérapie de haut débit de dose répond tout à fait à ces exigences.

Plusieurs études ont montré qu'il était possible d'obtenir une réponse symptomatique chez près de 80 % des patients avec une durée de réponse prolongée (six à 12 mois) [162,163]. Les protocoles utilisés comportaient une séance de 10 à 15 Gy ou deux ou trois fractions de 5 à 7 Gy. Un certain nombre de complications, incluant des fistules œsotrachéales, des ulcérations et des sténoses secondaires ont été décrites après cette procédure dans 10 à 30 % des cas.

De nombreuses méthodes palliatives existent actuellement pour combattre la dysphagie : dilatations, laser, prothèses endo-œsophagiennes, etc.

Un essai randomisé a comparé, dans ce cadre palliatif une curiethérapie endo-œsophagienne (une séance de 12 Gy) et la pose d'une prothèse (prothèse métallique auto-expansive) [164]. Deux cent neuf patients ont été inclus : la dysphagie s'améliorait plus rapidement après la pose de la prothèse qu'après curiethérapie, mais la durée de vie sans dysphagie était plus longue dans le bras curiethérapie (115 jours

contre 82 jours ;  $p = 0,015$ ). Un nombre plus important de complications a été observé après prothèse (33 % contre 21 % ;  $p = 0,02$ , essentiellement du fait des hémorragies). La qualité de vie était également supérieure dans le bras curiethérapie [165].

Une méta-analyse Cochrane a comparé toutes les méthodes de palliation dans le cancer de l'œsophage et a conclu que la pose d'une prothèse métallique expansible et la curiethérapie étaient les deux méthodes de référence, la première étant la plus rapide pour améliorer la dysphagie, mais la seconde constituant une réelle alternative pouvant améliorer la survie et la qualité de vie [166].

Un large essai randomisé a comparé chez 222 patients deux modalités de fractionnement : deux fractions de 8 Gy ou trois de 6 Gy [163]. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux protocoles, avec une amélioration de la dysphagie dans 80 % des cas et une durée médiane de la palliation de 214 jours. En analyse multifactorielle, le sexe et l'indice d'état général étaient les seuls facteurs corrélés avec la survie sans récurrence de la dysphagie.

La combinaison avec l'irradiation externe a fait l'objet d'un essai randomisé qui a comparé la curiethérapie seule (deux fractions de 8 Gy) suivie ou non d'une irradiation externe (30 Gy en dix fractions) [6]. La combinaison des deux traitements améliore la durée de palliation, mais sans bénéfice sur la survie.

La curiethérapie de haut débit de dose apparaît particulièrement intéressante après désobstruction au laser, car elle améliore l'effet palliatif et augmente la durée de palliation [168]. Plus récemment, un essai randomisé a comparé une désobstruction au laser exclusive ou suivie d'une curiethérapie de haut débit de dose ou d'une thérapie photodynamique : l'association laser-curiethérapie donnait les meilleurs résultats en termes de palliation et de toxicité [169].

✓ La curiethérapie à visée curative :

La curiethérapie a été essentiellement utilisée en association avec la radiothérapie externe pour permettre d'augmenter la dose dans la tumeur, tout en préservant les tissus sains médiastinaux (boost). Dans ce cas, le volume-cible initial n'est pas inclus en totalité dans le volume traité en curiethérapie; le concept d'un complément de dose endoluminal dans le reliquat tumoral a ainsi émergé. Les contre-indications de la technique sont les fistules trachéobronchiques, les larges ulcérations muqueuses et les sténoses ne pouvant pas être franchies par l'applicateur. Elle est habituellement réalisée deux à trois semaines après la fin de la radiothérapie externe ou chez certains avant la radiothérapie externe.

Un essai randomisé japonais multicentrique a inclus 103 patients et a comparé, après une radiothérapie exclusive de 60 Gy, soit un complément de 10 Gy, soit par radiothérapie externe, soit par curiethérapie : aucune différence significative en survie entre les deux groupes n'a été notée, mais pour les lésions de stades I et II, la probabilité de survie spécifique était meilleure après curiethérapie [170].

Une étude phase II prospective du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a évalué une chimioradiothérapie de 50 Gy avec 5-fluoro-uracile et cisplatine, suivie de trois séances de curiethérapie de 5 Gy à une semaine d'intervalle : pour les 49 patients inclus, la durée médiane et les probabilités à un et deux ans de survie étaient respectivement de 45 semaines, 49 % et 31 % [171]. La comparaison avec la série historique [172] n'a retrouvé aucune amélioration tant en termes de contrôle local que de survie. Surtout, cette association s'est révélée particulièrement toxique : il a été rapporté 24 % d'événements mettant en jeu le pronostic vital (fistules, sténoses, etc.) et 10 % de décès liés au traitement. Le caractère multicentrique de l'étude explique peut-être ce taux élevé de complications, certaines équipes ayant peu d'expérience dans la technique d'intubation œsophagienne. En effet, il a été montré dans plusieurs autres séries que l'association était faisable et potentiellement bénéfique en termes

de contrôle local [173-175]. Il a cependant été rapporté dans d'autres, comme dans la série américaine, un taux élevé de complications sévères (16%) [176]. La survenue de complications dépend probablement du fractionnement, de la dose muqueuse et de l'association à la chimiothérapie.

Les récurrences locales restent la principale cause d'échec des associations chimioradiothérapies. Cependant, un essai randomisé n'a pas permis de mettre en évidence l'existence d'un effet dose pour la radiothérapie [177]. Malgré les biais potentiels de cet essai [178], l'engouement pour la curiethérapie œsophagienne de complément a rapidement disparu, à tort peut-être.

Le traitement des cancers superficiels de l'œsophage, à visée curative, chez les patients non opérables est un autre cas de figure où la curiethérapie a potentiellement un rôle à jouer. Dans ce cas, l'ensemble du volume-cible est inclus dans le volume de curie- thérapie. L'analyse des résultats de plusieurs séries plaide pour l'intégration de la curiethérapie en association avec la radiothé- rapie externe, avec un contrôle local obtenu dans 60 à 80 % des cas [179-181].

✓ Technique de la curiethérapie endo-œsophagienne

Elle consiste à descendre dans l'œsophage un tube applicateur, par lequel passera la source radioactive. Elle est actuellement réa- lisée à haut débit de dose, beaucoup mieux tolérée, l'applicateur ne restant en place que 30 à 45 minutes.

1. repérage de la zone tumorale :

- la tumeur doit être repérée par endoscopie, et sa hauteur mesurée par rapport aux arcades dentaires ;
- l'échoendoscopie est fondamentale dans les petites lésions traitées à visée curative. Elle doit être faite avant tout traitement et précise l'extension hauteur, en particulier sous-muqueuse et mesure l'épaisseur tumorale ce qui guidera la détermination du point de prescription

2. mise en place de l'applicateur :

- plusieurs applicateurs de diamètre variables sont disponibles, les bougies de Savary modifiées (diamètre 10 ou 13 mm) sont le plus utilisées. Ils sont gradués en centimètres, permettant de repérer son extrémité par rapport aux arcades dentaires. Le diamètre de l'applicateur est important: son objectif est d'écarter la muqueuse œsophagienne des manchons d'hyperdosage situés au pourtour de la source ;
- la mise en place de l'applicateur peut être réalisée sous anesthésie locale ou neuroleptanalgie et est similaire à la mise en place d'une sonde gastrique. L'applicateur doit être descendu plusieurs centimètres en dessous du pôle inférieur de la tumeur. La fixation se fait à la bouche par un masque adapté ou par un simple cordon, comme une sonde d'intubation nasotrachéale ;

3. clichés de contrôle et dosimétrie :

- une fois l'applicateur en place, un fil fantôme gradué radio-opaque est glissé dans celui-ci et des clichés de contrôle orthogonaux sont réalisés. Éventuellement, la dosimétrie peut être réalisée par une imagerie scanographique, ce qui améliore la précision de la dose délivrée aux organes critiques (moelle épinière) ;
- habituellement, une marge de sécurité de 2cm de part et d'autre de la lésion est ajoutée pour constituer le volume-cible ;
- la dose est souvent prescrite à 0,5 ou 1cm de la surface de l'applicateur, mais elle doit être rapportée à 1 cm de la source : cela permet la comparaison entre les séries, car le diamètre des applicateurs varie d'un utilisateur à l'autre. L'optimisation, c'est-à-dire l'ajustement des temps de traitement à chaque arrêt de la source pour obtenir une isodose de référence régulière est maintenant de pratique courante ;

4. irradiation:

- l'applicateur est relié au projecteur de source. Les protocoles utilisés varient d'une équipe à l'autre, de 12 à 15 Gy en une séance à visée palliative jusqu'à cinq ou six séances de 5 à 7 Gy en cas de protocole à visée curative.

### 1.3. CHIMIOThERAPIE

Le cancer de l'œsophage a un potentiel de diffusion métastatique précoce. Cette notion et l'échec relatif des traitements locorégionaux ont conduit à l'emploi de la chimiothérapie d'abord en monothérapie puis en utilisant une association de plusieurs drogues [118].

Afin d'apprécier de façon satisfaisante l'efficacité des drogues testées, une évaluation stricte de la réponse au traitement effectué est indispensable. Ceci est difficile à réaliser car initialement, les critères étaient peu précis, basés surtout sur l'amélioration symptomatique qu'est la diminution de la dysphagie [182]. Aujourd'hui l'imagerie médicale sophistiquée et l'endoscopie ont perfectionné cette évaluation [125].

Elle peut être à visée curative ou palliative :

#### **Chimiothérapie à visée curative**

Initialement, les agents cytotoxiques n'ont leur place que dans les stades avancés, avec une efficacité faible. L'utilisation du cisplatine, au début des années 1980, a permis d'accroître le taux de réponses objectives et d'envisager d'utiliser la chimiothérapie dans les stades opérables [96].

Les drogues les plus intéressantes semblent être le cisplatine (CDDP), le 5-Fluorouracile (5-FU), le méthotrexate, la vindésine et la bléomycine. On notera la faible activité du carboplatine.

La polychimiothérapie donne habituellement des résultats supérieurs à la monochimiothérapie [96].

a. La chimiothérapie néoadjuvante :

- La majorité des études de CT néoadjuvante ont inclut des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes (ADK). Le protocole le plus utilisé était le 5FU–cisplatine.
- Selon ces études, la CT néoadjuvante améliore significativement la survie globale par rapport à la chirurgie seule. Dans l'étude du MRC publiée en 2002, la survie à 2 ans était de 43 % vs 34% dans le bras chirurgie et la survie médiane était respectivement de 17.2 mois et 13.3 mois ( $p=0.004$ ) avec un bénéfice identique quelque soit le type histologique et sans mortalité post-opératoire surajoutée [183].
- La méta-analyse de Sjoquist publiée en 2011 ayant inclus 10 études (2062 patients) a aussi montré un bénéfice de la CT néoadjuvante sur la survie globale (bénéfice de survie à 2 ans de 5.1%  $p=0.005$ ). Néanmoins le bénéfice était surtout significatif dans les adénocarcinomes (HR 0.8 [0.7–0.95]) et pas dans les carcinomes épidermoïdes (Hazard Ratio 0.9 [0.81–1.04] [184].
- Ainsi, la chimiothérapie néoadjuvante par 5FU–Cisplatine (2 cycles) est la référence dans les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes opérables.
- Dans le tableau ci-dessous, nous ne retenons que les essais d'après Calais [142], Forastiere[190], Kelsen [182] et Stahl [195] :

Tableau 26 : Essais non randomisés de chimiothérapie préopératoire

Auteurs	Nombre de patients	Protocole Préopératoire	Taux de réponse Préopératoire (%)	Médiane de survie (mois)
Carey (1986) [187]	59	CDDP-5FU	64	20
Stahl (1994) [195]	26	CDDP-5FU-AF	46	13
Kelsen (1983) [192]	45	CDDP-Bléo-VDS	63	16
Forastiere (1987) [191]	29	CDDP-VBS-Mithogazone	44	14

Abréviations: CDDP: cisplatine, 5FU: 5 fluorouracile, AF: acide folinique, Bléo: bléomycine, VBS: vinblastine, VDS: vindésine.

Les taux de réponse sont de l'ordre de 50 % (14 à 64 %) [68]. Kelsen fut l'instigateur de ces études avec des protocoles à base de cisplatine, dont le CBV [172] 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 [189, 192]. En ce qui concerne les adénocarcinomes, surtout étudiés par Ajani, les résultats sont comparables [185, 186]. Cette attitude thérapeutique ne semble pas accroître la morbidité et la mortalité opératoire [188].

La chimiothérapie préopératoire doit en premier lieu être étudiée chez les patients dits opérables, c'est à dire ayant une forme localisée de la maladie [194].

Dans notre série d'étude, 5 patients ont reçus une radio-chimiothérapie néoadjuvante.

### **b. Chimiothérapie post-opératoire**

Dans une de phase 3 randomisée de Ando et al publiée en 2003, la CT adjuvante par 2 cures de 5FU-CDDP était associée à une valeur non significative en termes de survie

- En pratique, la CT adjuvante peut être proposée chez les patients opérés d'emblée avec atteinte ganglionnaire, PS : 0-1, bien informés
- .De plus, en cas de résection R1, la chimiothérapie adjuvante améliore la survie globale selon l'étude de Markar et al[196].
- Selon Ajani [185], la chimiothérapie post-opératoire s'avère plus toxique que les autres modalités d'administration [186, 196], 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 [194]

Dans notre série d'étude, aucun patient n'a reçu une chimiothérapie post opératoire.

### **c. L'association radio-chimiothérapie**

Pour améliorer les performances de la radiothérapie, l'association d'une chimiothérapie a été proposée, afin d'augmenter l'efficacité locale de l'irradiation par un effet radio-Sensibilisant et d'agir sur d'éventuelles micrométastases situées en dehors du champ de la radiothérapie [197 ; 200].

Les schémas d'associations peuvent être séquentiels (en général, la chimiothérapie précède la radiothérapie) ou concomitants (les deux modalités sont délivrées en même temps, dans le but d'exploiter au maximum le phénomène de supra-additivité).

Ces associations peuvent être utilisées en préopératoire ou de manière exclusive [96].

**i. La radio-chimiothérapie Préopératoire :**

- Plusieurs méta-analyses regroupant des études ayant inclus des adénocarcinomes et des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage ont montré un bénéfice significatif en survie globale de RCT néoadjuvante par 5FU-cisplatine suivie de chirurgie versus chirurgie seule dans les deux types histologiques [201]
- L'étude CROSS publiée en 2012 a évalué l'apport des taxanes en association à la radiothérapie en néoadjuvante dans les ADK et carcinomes épidermoïdes résécables stade II et III. Cette étude a inclus 75 % d'ADK et 25 % de carcinomes épidermoïdes. La majorité des tumeurs étaient localisées dans le bas œsophage (58 %) ou la JOG (24 %). Elle a comparé RCT (taxol-carboplatine hebdomadaire) suivie de chirurgie à la chirurgie seule. La RCT néoadjuvante augmente la survie globale quelque-soit le type histologique (survie médiane de 49 vs 29 mois après chirurgie seule ( $p=0.003$ )) avec un bénéfice meilleur dans les carcinomes épidermoïdes 82 vs 21 mois (HR 0,48 ;  $p=0,009$ ), adénocarcinomes 43 vs 27 mois (HR 0,73 ;  $p=0,04$ ). Le taux de résection R0 était de 92 % avec 30 % de ypT0N0M0. Cependant la RCT néoadjuvante n'a pas montré de bénéfice dans les stades I et II [202].

L'actualisation des données de survie par Shapiro en 2015 a confirmé le bénéfice en survie globale de la RCT néoadjuvante dans les 2 types histologiques [203]

Quant aux stades I et II, l'essai FFCD 9901 a confirmé l'absence de bénéfice de RCT néoadjuvante (5FU-CDDP) en termes de survie globale et taux de résection R0 [204].

Une méta-analyse comparant la RCT néoadjuvante à la CT néoadjuvante dans les adénocarcinomes n'a pas montré de différence de survie entre les deux stratégies qui restent les 2 un standard dans l'adénocarcinome.

Ainsi : La RCT néoadjuvante est une option recommandée quelque soit le type histologique dans le cancer de l'œsophage car elle améliore la survie globale en diminuant le risque de récurrence loco-régionale et à distance avec un effet plus important pour les carcinomes épidermoïdes et du bas œsophage.

Pour les adénocarcinomes (du cardia et la JOG), la CT péri-opératoire et la RCT néoadjuvante apportent le même bénéfice en survie dans les adénocarcinomes (SG à 5 ans de plus de 13 %), ce qui rend ces deux schémas envisageables.

A ce jour il n'y a pas eu d'étude comparant RCT néoadjuvante suivie de chirurgie à une RCT exclusive avec chirurgie de rattrapage en cas de résidu tumoral.

Dans notre série, 5 patients ont bénéficié d'une radio chimiothérapie préopératoire.

Tableau 27 : Phases III randomisées évaluant la radio-chimiothérapie préopératoire

Auteur, Année	Nombre de patients (nb ADK)	Traitement	Médiane de survie (mois)	Survie à 3 ans (%)	p
Burmeister, 2005 [206]	256	1x5FU-CDDP + 35Gy puis Chir	21,7	33	NS
	(158)	Chirurgie seule	18,5	28	
Urba, 2001 [205]	100	5FU-CDDP-V+ 45Gy puis Chir	16,9	30	NS
	(75)	Chirurgie seule	17,9	16	
Mariette, 2010 [207]	195	2x5FU-CDDP + 45Gy puis Chir	31,8	49	NS
	(58)	Chirurgie seule	44,5	55	

## ii. Radio-chimiothérapie exclusive

Pour les patients inéligibles à une chirurgie le traitement repose sur une radiochimiothérapie (RCT) exclusive. Dans une étude randomisée de phase 3 portant de 121 patients, Herkovic et al. avaient montré une augmentation significative de la probabilité de survie globale à 2 ans de 10 % à 38 % grâce à l'ajout de quatre cycles de chimiothérapie par l'association de cisplatine et de 5-fluoro-uracile à une radiothérapie de 50 Gy par comparaison à une radiothérapie seule de 64 Gy [208]. À l'heure actuelle et cela depuis plusieurs décennies ce traitement reste inchangé, seule la chimiothérapie par cisplatine et 5-fluoro-uracile peut être remplacée par six cycles de chimiothérapie associant la 5-fluoro-uracile, l'acide folinique et l'oxaliplatine (protocole Folfox) avec une efficacité comparable mais une meilleure tolérance [209]. Les résultats de différentes études ayant testé de nouvelles approches

systémiques notamment avec du cetuximab en combinaison avec la RCT exclusive n'ont pas montré d'amélioration du pronostic des patients [210]. Dans cette indication, la probabilité de survie sans maladie à 2 ans ne dépasse pas 25 % et près de deux tiers des récurrences surviennent en territoire irradié [211].

Plusieurs voies de réflexion sont à l'étude afin d'améliorer le pronostic des patients pris en charge par RCT exclusive. D'une part, en augmentant la dose délivrée aux volumes cibles macroscopiques. En effet, en cas de RCT exclusive, la dose optimale reste très débattue. Après une irradiation préopératoire à la dose de 50,4 Gy associée au cisplatine et à la 5-fluoro-uracile, seulement 40 % à 50 % des patients obtiennent une réponse histologique complète [212]. Malgré l'amélioration considérable des techniques de planification de la radiothérapie, la dose recommandée dans le traitement exclusif des tumeurs de l'œsophage reste la même que la dose délivrée dans le contexte préopératoire est très nettement inférieure aux doses prescrites en radiothérapie exclusive de patients atteints de carcinome infiltrant situé dans les sites anatomiques adjacents tels que le carcinome bronchique non à petites cellules ou le carcinome épidermoïde de la tête et du cou [213,214]. Chez les patients atteints de cancers de l'œsophage localement évolués, Créhange et al. ont rapporté que le volume tumoral initial était associé à un risque élevé de récurrence locale et était corrélé avec la survie après RCT exclusive [215]. L'efficacité de l'augmentation de la dose pour les carcinomes de l'œsophage a déjà été étudiée dans l'essai du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-05. L'augmentation de la dose délivrée à 64 Gy contre 50 Gy avec à une chimiothérapie associant le cisplatine et la 5-fluoro-uracile dans chaque bras n'a pas montré de bénéfice de survie et a entraîné une augmentation de la toxicité parmi les patients inclus dans le bras recevant 64 Gy. Dans cette étude, la radiothérapie était administrée en technique conformationnelle bidimensionnelle et les marges appliquées étaient plus larges que celles utilisées dans la pratique actuelle, responsable d'une augmentation majeure des doses délivrées au

cœur et aux poumons et d'une toxicité importante. Il convient aussi de considérer que la toxicité observée dans le bras expérimental (64 Gy) est survenue pour l'essentiel des patients (7/ 11) alors que la dose prévue n'était pas atteinte (avant même d'avoir atteint la dose de 50Gy), soulignant la toxicité liée à la technique de radiothérapie utilisée dans cette étude plus qu'à la dose elle-même, qui n'a pas été atteinte [216]. On peut ainsi supposer que la toxicité radio-induite aurait été différente avec les techniques actuelles de radiothérapie. Ainsi, le pronostic reposant sur le contrôle tumoral, la question de l'intensification du traitement local est posée depuis des années notamment avec l'aide de nouvelles techniques de radiothérapie, telles que la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI), permettant d'augmenter la dose délivrée aux volumes cibles macroscopiques tout en réduisant celle reçue par les structures critiques adjacentes [217,218]. Ainsi l'essai randomisé de phase III Concorde - Prodiges 26 évalue actuellement l'efficacité de la radiothérapie exclusive à la dose de 66 Gy par comparaison à une radiothérapie de 50 Gy dans les deux cas associés à six cycles de chimiothérapie selon le protocole Folfox. La phase II préliminaire n'a pas retrouvé d'augmentation de la toxicité aiguë ou de détérioration de la qualité de vie [219]. La phase III se poursuit selon les mêmes modalités en incluant une irradiation délivrée en technique de modulation d'intensité [220].

Dans notre série d'étude , 20 patients ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie exclusive soit un pourcentage de 41,66%.

### iii. Association Radiothérapie-Immunothérapie :

Une autre voie de recherche en cas de tumeur non résécable reste l'optimisation des traitements systémiques et dans cette indication la question de la place de l'immunothérapie est un enjeu majeur. La radiothérapie permet un relargage d'antigènes tumoraux favorisant la réponse immunitaire anti-tumorale [221]. L'immunothérapie donne des résultats très prometteurs en association à la radiothérapie en situation pré-clinique [222]. Dans le cancer de l'œsophage,

l'expression de programmed death–ligand 1 (PD–L1) est corrélée avec une diminution de la probabilité de survie des patients atteints d'un cancer de l'œsophage et son expression augmente après RCT néo– adjuvante [223]. En outre, le taux de réponse histologique complète après RCT néo–adjuvante est corrélé avec la présence d'un infiltrat lymphocytaire suggérant le rôle majeur de la réponse immunitaire dans la réponse à la RCT [224]. En France, deux essais de phase II randomisés sont en cours dans le cancer de l'oesophage non résecable pour évaluer l'intérêt de l'ajout d'inhibiteur de checkpoint immu–nitaire pendant un an en association à la radio–chimiothérapie exclusive (RCMI à la dose de 50Gy associée à six cycles de Fol– fox). D'une part l'essai Crucial– European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) qui pose la question de l'ajout d'un anti–programmed death–1 (PD–1), le nivolumab, avec ou sans un anti–CTLA–4, l'ipilimumab, et d'autre part l'étude Arion Prodiges 67 UCGI 33 qui pose la question de l'intérêt de l'ajout d'un anti PD–L1, le durvalumab [225,226].

#### **d. Chimiothérapie palliative**

La chimiothérapie exclusive peut se discuter chez des malades ayant une récurrence métastatique extra–médiasinale, ou d'emblée métastatique et ne présentant pas de dysphagie [119]. Une efficacité modérée de la CT en situation palliative a été montrée en utilisant le 5–Fluor uracile et le cisplatine. Chez des patients sélectionnés, le taux de réponse objective varie de 25 à 60% avec un taux de réponse complète de l'ordre de 4% et une médiane de survie de 11 mois [197].

De nouveaux agents cytostatiques sont à l'étude : l'adjonction de l'épirubicine aurait un bénéfice en réduisant le recours aux séances de laser ; la combinaison cisplatine–paclitaxel, agent radio sensibilisant, avec ou sans 5–FU, donne des taux de réponse de 48 à 70% avec des taux de réponses complètes de 12 à 23% [197].

Une efficacité modérée de la CT en situation palliative a été montrée en utilisant le 5-Fluor uracile et le cisplatine. Chez des patients sélectionnés, le taux de réponse objective varie de 25 à 60% avec un taux de réponse complète de l'ordre de 4% et une médiane de survie de 11 mois [197].

- En première ligne :
  - les adénocarcinomes :

L'association 5 FU-cisplatine, la plus ancienne permet une réponse objective dans 30 à 40 % des cas [198].

Le FOLFOX peut se substituer au 5FU-CDDP classique avec moins de toxicité et une même efficacité selon l'étude de Al-Batran[199]. Le 5 FU en infusé peut aussi être remplacé par la capécitabine par voie orale.

Les taxanes sont aussi recommandés en première ligne en association au sel de platine.

- Le carcinome épidermoïde : la chimiothérapie palliative est moins efficace que dans l'adénocarcinome avec un bénéfice en survie moindre.

La chimiothérapie recommandée en 1ère ligne est un doublet à base de cisplatine. Néanmoins une monothérapie est aussi une option.

En deuxième ligne : Aucun standard

Dans notre étude, la chimiothérapie palliative est réalisée chez 5 malades

## **VI. Les protocoles de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie [227] (voir annexe 2)**

## **VII. Procédure de radiothérapie externe des cancers de**

### **l'œsophage :**

#### **1. Les Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie**

Le dossier du patient comprend habituellement :

- L'observation médicale :
  - Interrogatoire :
    - o antécédents médicaux, comorbidités o habitudes (alcool, tabac....)
    - o histoire de la maladie
    - o traitements en cours.
  - Examen clinique complet avec évaluation de l'état nutritionnel, quantification de l'amaigrissement, évaluation de la dysphagie, palpation des aires ganglionnaires sus claviculaires.
- Les comptes rendus du bilan d'endoscopie œsophagienne et d'imagerie :
  - Préciser l'extension loco-régionale et rechercher d'éventuelles localisations tumorales synchrones ou métastatique (transit œsophagien, scanographe, écho-endoscopie, fibroscopie trachéobronchique, PET scanographe, bilan ORL...). Ces données doivent être récentes.
  - Une tomographie par émission de positons (TEP) au (18F)-fluorodésoxuglucose (FDG) couplée à une scanographie (TEPscanographie) est utile pour préciser les limites craniocaudales de la tumeur primitive et détecter des atteintes ganglionnaires occultes non vues en échoendoscopie œsophagienne ou sur une scanographie spiralée après injection. Les images peuvent être acquises en position de traitement pour améliorer le recalage. Pour la délinéation, seules les fixations avec une standard uptake value (SUV) supérieure à 40 % ou une SUV supérieur à 2,5, observées dans les aires ganglionnaires de drainage, sont prises en compte. Toute adénopathie visualisée sur une scanographie simple après injection et/ou une échoendoscopie œsophagienne doit être prise en

considération dans le volume cible anatomoclinique ganglionnaire si elle est observée dans un terrain de drainage attendu, même sans hypermétabolisme sur la TEP-scanographie [228]

- Bilan biologique récent.
- Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur.
- Le stade TNM UICC, avec description de l'extension tumorale et ganglionnaire, si possible avec un schéma.
- Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire.

## **2. Description de la position de traitement et du protocole d'acquisition des images scanographiques[229]**

- Le patient est positionné en décubitus dorsal. Dans le cas d'une tumeur haut située, les bras peuvent être relevés au-dessus de la tête dans un système de contention adapté, ou positionnés le long du corps, notamment pour une RCMI. Dans le cas d'une tumeur de la bouche œsophagienne, un masque à cinq points peut être utilisé. Dans le cas d'une tumeur sous-diaphragmatique, il est recommandé de simuler et de traiter le patient à jeun (4 heures minimum après le dernier repas) afin de limiter la mobilité du cardia, de l'estomac et des aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques entre les séances.
- Le faisceau d'acquisition doit inclure l'ensemble des deux poumons, les aires sus-claviculaires jusqu'au cartilage cricoïde, et jusqu'au pôle inférieur des reins (pour les lésions bas situées). Les coupes scanographiques hélicoïdales sont jointives et d'au plus 5 mm d'épaisseur (1 à 5 mm). En l'absence d'allergie aux produits de contraste ou d'allergies croisées, une scanographie après injection est recommandée, permettant une prise de contraste des vaisseaux et des tissus tumoraux.



Figure 49 : accélérateur linéaire, service de radiothérapie de l'hôpital d'oncologie,  
CHU HASSAN II, Fès

### 3. Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV, CTV, PTV, OAR) et des marges de sécurité.

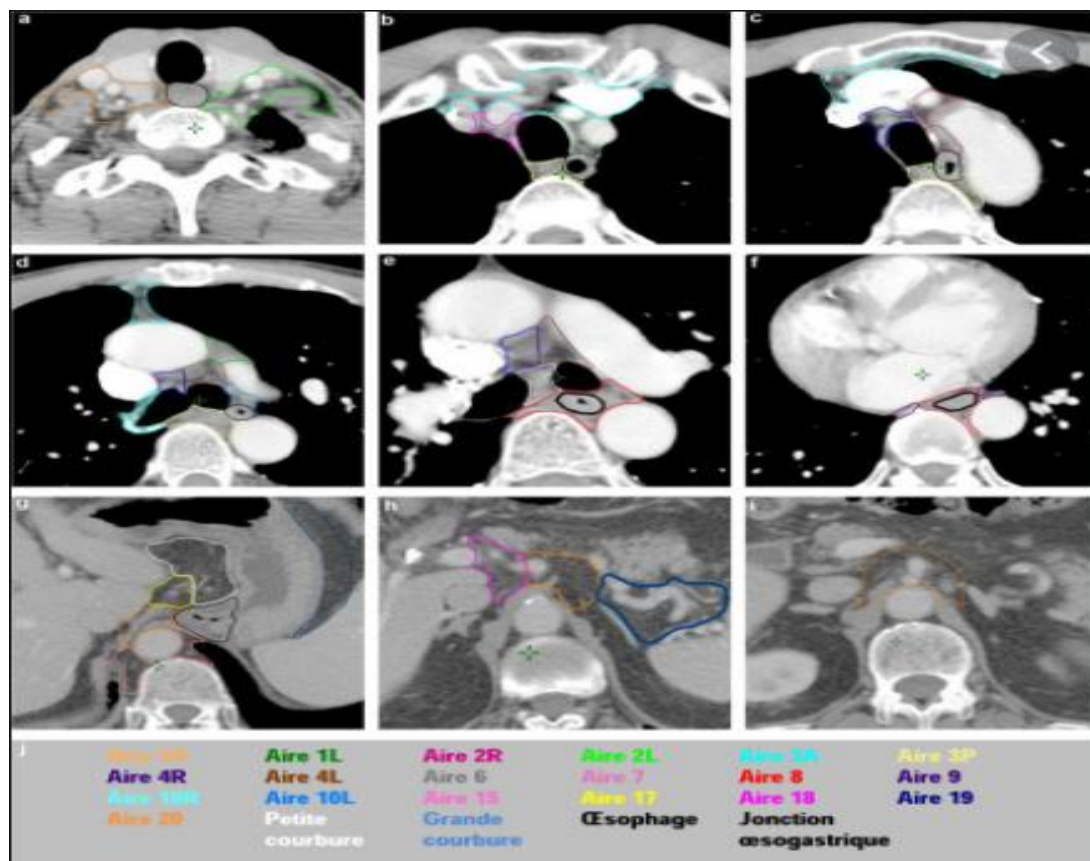


Figure 50 : proposition de délimitation des aires ganglionnaires dans le cadre de la définition d'un volume prophylactique ganglionnaire. Coupes axiales en regard de : a : T1 ; b : T4 ; c : T5 ; d : T6 ; e : T7 ; f : T10 ; g : T12 ; h : T12-L1 ; i : L1 ; j : codes couleur [229]

#### a. Définition des volumes tumoraux macroscopiques.

Le volume tumoral macroscopique est défini en intégrant les données de la scanographie, de la TEP, de la fibroscopie et/ou de l'échoendoscopie et/ou du transit œsophagien. Les adénopathies centimétriques ou supracentimétriques sur la scanographie ou considérées comme envahies à l'échoendoscopie ou hyperfixantes sur la TEP sont considérées comme macroscopiquement envahies.

b. Définition des volumes cibles anatomocliniques.

Le volume cible anatomoclinique doit inclure :

- l'œsophage 5 cm au-dessus et 5 cm en dessous de la tumeur primitive jusqu'à 40 à 50 Gy pour prendre en compte les extensions microscopiques longitudinales dans la paroi œsophagienne. Le risque d'extension longitudinal est proportionnel au stade tumoral pT histologique. Si la tumeur primitive est à moins de 5 cm de la bouche œsophagienne ou du cardia, le volume cible anatomoclinique incluant la tumeur primitive s'arrête sous le muscle cricopharyngien en haut (bouche de l'œsophage) ou au niveau du cardia en bas. La paroi gastrique proximale n'est pas incluse si l'endoscopie ne retrouve pas d'extension sous le cardia et si la TEP ne montre pas de fixation anormale à ce niveau ; Latéralement, l'ensemble de la graisse médiastinale doit être inclus jusqu'aux interfaces avec la plèvre médiastinale, les vaisseaux, la trachée, la paroi antérieure des corps vertébraux, les muscles, la petite courbure gastrique et les piliers du diaphragme.
- l'intérêt de l'irradiation prophylactique ganglionnaire reste débattu. Dans le cas d'une irradiation ganglionnaire prophylactique de 40 à 50 Gy, un compromis sur l'étendue des volumes ganglionnaires doit être envisagé pour maintenir la balance bénéfices/risques de cette irradiation. Il est recommandé d'inclure les aires ganglionnaires avec un risque d'envahissement d'au moins 15 à 20 %, tant que les contraintes dans les organes à risque sont respectées. Les aires ganglionnaires ont été réparties en stations dans la classification du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Cette classification reprend les stations médiastinales de Naruke utilisées pour les cancers bronchopulmonaires, étendues aux premiers relais ganglionnaires sous-diaphragmatiques (tableau 28,29).

**Tableau 28 : Classification des aires ganglionnaires selon le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).**

Niveau	Localisation ganglionnaire
1	Supraclaviculaires
2R/L	Paratrachéaux supérieur droits/gauches
3P	Médiastin postérieur
4R/L	Paratrachéaux inférieurs droits/gauches
5	Fenêtre aortopulmonaire
6	Médiastin antérieur
7	Sous-carinaires
8M	Parœsophagiens moyens
8L	Parœsophagiens inférieurs
9	Ligament pulmonaire
10R/L	Trachéobronchiques droits et gauches
15	Diaphragmatiques
16	Paracardiaux
17	Artère gastrique gauche
18	Artère hépatique commune
19	Spléniques
20	Cœliaque

Dans le cas d'une irradiation prophylactique ganglionnaire, les stations ganglionnaires à inclure, en utilisant la classification RTOG, sont indiquées dans le Tableau. Si une aire ganglionnaire à traiter est en amont ou en aval de la limite du volume cible anatomoclinique, il est recommandé d'inclure l'œsophage en regard des aires ganglionnaires les plus proximales et distales.

**Tableau 29 : Stations ganglionnaires à inclure dans le cas d'une irradiation prophylactique ganglionnaire.**

Niveau RTOG	Carcinome épidermoïde de l'œsophage cervical	Carcinome épidermoïde du tiers supérieur de l'œsophage thoracique	Carcinome épidermoïde du tiers moyen de l'œsophage thoracique	Carcinome épidermoïde du tiers inférieur œsophage thoracique
1 : sus-claviculaires	X	X		
2 : paratrachéaux supérieurs	X	X	X	
3 : médiastin postérieur supérieur	X	X	X	
4 : paratrachéaux inférieurs	X	X	X	
5 : fenêtre aortopulmonaire		X	X	
6 : médiastin antérieur			X	
7 : sous-carinaires			X	X
8 : parœsophagiens			X	X
9 : ligament pulmonaire			X	X
10 : trachéobronchiques			X	X
15 : diaphragmatiques			X	X
16 : paracardiaux			X	X
17 : artère gastrique gauche			X	X
18 : artère hépatique commune				X
19 : artère splénique				X
20 : tronc cœliaque				X

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group.

### **c. Définition du volume cible prévisionnel**

Une marge de volume cible prévisionnel de 1 cm est utilisée le plus souvent. Cette marge peut être réduite dans le cas d'une tumeur proximale moins mobile, ou augmentée pour les tumeurs du tiers inférieur, plus mobiles. L'intérêt potentiel d'une tomographie conique quotidienne afin de réduire les marges est mal évalué, mais permet de diminuer significativement la dose délivrée aux poumons. Pour les tumeurs du tiers inférieur de l'œsophage et du cardia, mobiles avec la respiration, une scanographie quadridimensionnelle peut être utile afin de définir un volume cible interne prenant en compte les mouvements de la tumeur. Une set-up margin de 5 mm peut être ajoutée autour du volume cible interne, en fonction de la reproductibilité de l'installation du patient (morphologie, contention type masque à cinq points pour l'œsophage cervical, plaque thermoformée pour le tronc).

### **d. Définition des organes à risque**

**Les Poumons :** Les poumons sont définis par leur délimitation externe de l'apex jusqu'aux bases pulmonaires, en excluant les bronches souches et la trachée.

**La Moelle :** La moelle est définie par la délimitation interne du canal rachidien avec une marge craniocaudale de 2 cm au-dessus et en dessous du volume cible prévisionnel.

**Le Cœur :** Le cœur est défini par la délimitation externe du péricarde depuis le diaphragme en bas jusqu'à l'abouchement des gros vaisseaux en haut (aorte et artères pulmonaires)

**Le Foie :** Le foie est défini par l'ensemble de la délimitation externe hépatique en excluant la vésicule biliaire et le hile hépatique.

**Les Reins :** Les reins sont définis par la délimitation externe de chaque rein individualisé en excluant le pyélon.

#### **4. Dose totale et fractionnement [229]**

En situation préopératoire, la dose est de 41,4 Gy en cas d'association carboplatine-paclitaxel et 45 à 50,4 Gy en cas d'association cisplatine-5-fluorouracile ou FOLFOX-4 à raison de 1,8 Gy par fraction (ou 46 à 50 Gy à raison de 2,0 Gy par fraction). En situation de chimioradiothérapie exclusive, la dose est de 50 à 50,4 Gy, à raison de 1,8 à 2,0 Gy par fraction. Dans le cas d'une contre-indication à la chimiothérapie concomitante (et uniquement dans ce cas), une augmentation de dose (60 à 66 Gy à raison de 2,0 Gy par fraction) est souvent proposée (le complément de dose étant réalisé dans un volume réduit).

La dose est de 41,4 Gy en cas d'association carboplatine-paclitaxel ou 45 Gy en cas d'association à un sel de platine avec ou sans 5-fluorouracile, à raison de 1,8 Gy par fraction. En situation de radiothérapie exclusive, la dose est de 50 à 50,4 Gy, à raison de 1,8 à 2,0 Gy par fraction. Dans le cas d'une contre-indication à la chimiothérapie concomitante, la dose est de 64 à 66 Gy, à raison de 1,8 à 2,0 Gy par fraction. En situation postopératoire (schéma de Mac Donald), la dose est de 45 Gy, à raison de 1,8 Gy par fraction.

#### **5. Description de la technique de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle [229]:**

- Nombre et angulation des faisceaux :
  - ✓ Les faisceaux sont définis et positionnés en simulation virtuelle (« beam eyeview ») avec délimitation automatique des zones à protéger par les lames du collimateur multilames. Une image numérique de chaque faisceau simulé est obtenue (« digitally reconstructed radiography » [DRR]). Une balistique comprenant au minimum trois faisceaux est requise.

- Objectifs et contraintes de dose : L'acceptation de la distribution de dose est basée sur :
  - ✓ des critères quantitatifs objectivés sur les différents histogrammes dose-volume et définis par les différentes sociétés savantes (ICRU, RTOG, etc.) ;
  - ✓ une évaluation qualitative correspondant à la visualisation de la distribution de dose dans différents plans de l'espace (axiaux, sagittaux et frontaux).
- Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel : Les recommandations du rapport 50 de l'ICRU stipulent que les doses reçues en chaque point du volume cible prévisionnel doivent être supérieures à 95 % et inférieures à 107 % de la dose prescrite [230]
- Respect de contraintes de dose aux OAR :
  - ✓ Poumon:  $V_{20\text{ Gy}} < 20\%$  and  $V_{5\text{ Gy}} < 50\%$ ,
  - ✓ Cœur:  $1/3$  du cœur  $< 40\text{ Gy}$ , des efforts doivent être faits pour maintenir la dose reçue par le ventricule gauche au minimum
  - ✓ Foie:  $60\%$  du foie  $< 30\text{ Gy}$ ,  $< 25\text{ Gy}$  Dose moyenne.
  - ✓ Rein : au moins les  $2/3$  d'un seul Rein  $< 20\text{ Gy}$
  - ✓ Moelle épinière:  $D_{\text{max}} < 45\text{ Gy}$

## 6. La radiothérapie conformationnelle AVEC modulation d'intensité (RCMI)[231] :

Elle permet une modulation volontaire de la dose dans l'espace, faisceau par faisceau pour contrôler celle-ci en chaque point du patient. Elle a donc un potentiel supérieur à la radiothérapie conformationnelle classique dans sa capacité à épargner les organes à risque et à couvrir plus efficacement les volumes cibles.

Ce que l'on appelle « modulation d'intensité » correspond plutôt à une modification de la « fluence en énergie » qui est directement proportionnelle à la dose.

Elle se caractérise par plusieurs variations au cours du traitement :

- le mouvement des lames (plus ou moins continu)
- la vitesse des lames
- le débit de dose

## **7.Arcthérapie dynamique[231] :**

Cette technique se caractérise non seulement par une rotation du bras de l'accélérateur de manière continue pendant toute l'irradiation mais également par un mouvement continu des lames. Elle trouve particulièrement sa place pour les tumeurs ORL, cérébrales et les organes profonds en général. Elle a cependant l'inconvénient de délivrer plus de faibles doses aux organes sains au pourtour du volume cible. Elle comporte souvent 2 hémi-arcs

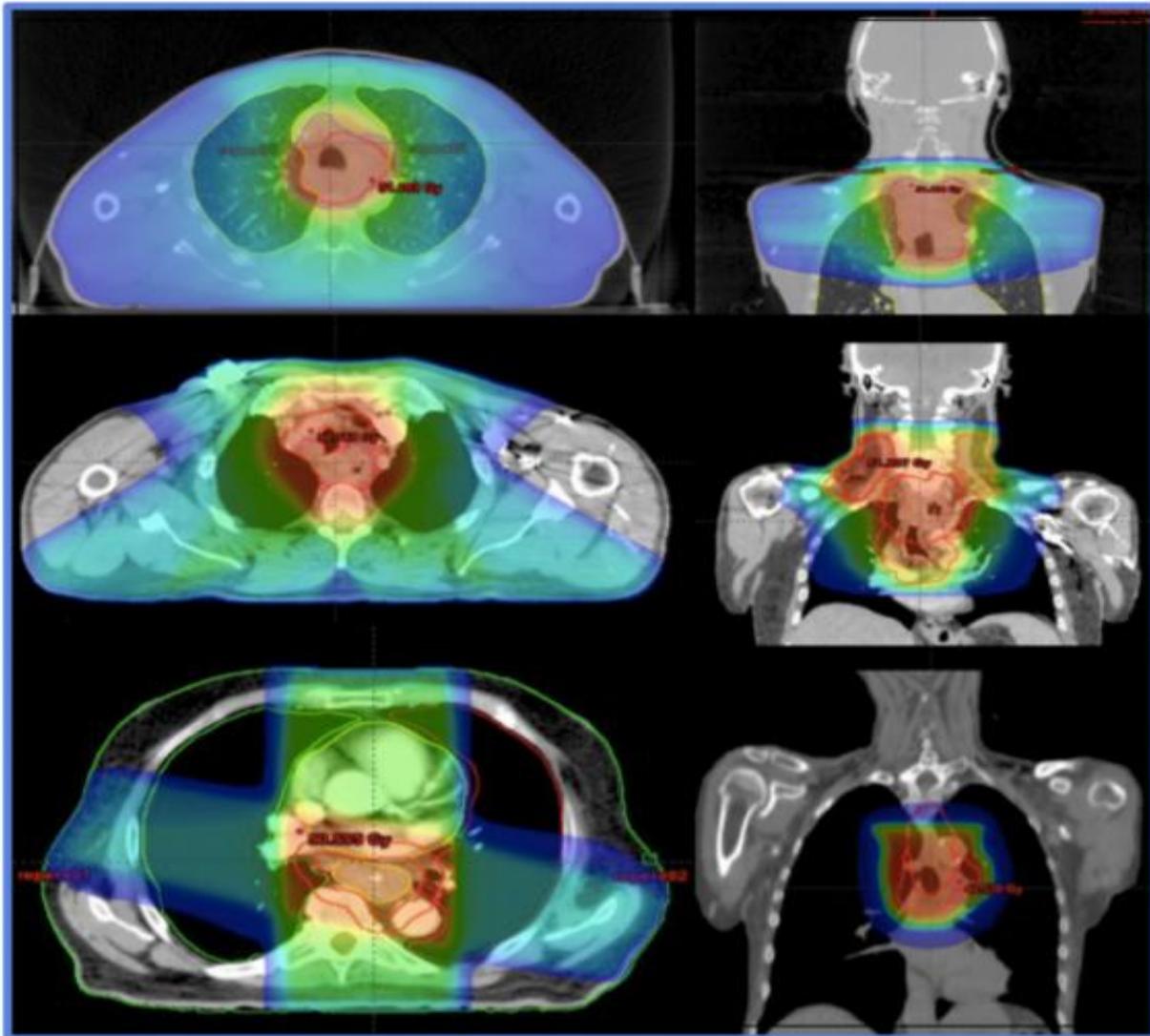


FIGURE 51 : Distributions de doses selon les 3 techniques[231]

De haut en bas : Distributions de doses en color wash pour 3 tumeurs oesophagiennes thoraciques en IMRT dynamique (VMAT), en IMRT champs fixes et en radiothérapie conformationnelle classique selon les plans axial et coronal de gauche à droite

## **8. Contrôle du positionnement sous l'appareil de traitement[229]**

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée de basse énergie visualisant les structures osseuses, ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique ou d'une scanographie de haute énergie, qui permet d'évaluer la position de la tumeur, de l'œsophage et des aires ganglionnaires médiastinales ou sous-diaphragmatiques. Les données disponibles dans la littérature ne sont pas encore assez matures pour recommander une stratégie de vérification plutôt qu'une autre (en temps réel, ou en temps différé). Aucun protocole de correction en fonction de seuils consensuels n'est actuellement défini. La fréquence des vérifications est au minimum une image de contrôle à j1 du traitement pour chacun des faisceaux d'irradiation puis une fois par semaine. Les images de vérifications des faisceaux ou les images orthogonales (antéropostérieure à 0° ou 180° et latérale à 90° ou 270°) doivent être revues par l'oncologue radiothérapeute.

## **9. Surveillance au cours du traitement[227]**

Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin :

- Enregistrement des toxicités aiguës, selon une échelle internationale validée et datée.
- Traitement médical des effets secondaires.
- Modification éventuelle de la dose totale et de l'étalement selon la toxicité
- Surveillance du poids (un amaigrissement important peut en outre conduire à refaire une contention et une dosimétrie).

Les complications aiguës liées à la radiothérapie, les plus fréquentes dans les cancers de l'œsophage sont :

- ✓ une œsophagite survient 2-3 semaines après le début de la radiothérapie, sensation de brûlure, dysphagie, odynophagie, le traitement symptomatique repose sur les IPP associés à des pansements oesogastriques ;
- ✓ des troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhée) : Des
- ✓ antiémétiques, antiacides et antidiarrhéiques doivent être prescrits, si besoin;
- ✓ Une dénutrition : Si apport calorique estimé < 1500 kcal/j, une nutrition orale et ou entérale doit être considérée (jéjunostomie ou sonde nasogastrique).
- ✓ Une épithéélite parfois intense peut se développer vers 30-40 Gy et est plus marquée en cas d'irradiation des régions cervico-sus-claviculaires.
- ✓ Les symptômes sont souvent aggravés par une infection mycosique surajoutée : traitement antimycosique

## **10. Consultation de fin de traitement[227]**

La consultation de fin de traitement est faite par l'oncologue radiothérapeute et comprend :

- ✓ Contrôle de la fiche technique et archivage des éléments permettant de
- ✓ Reconstituer les doses délivrées au cours du traitement, y compris aux OAR.
- ✓ Rédaction du compte rendu d'irradiation : les dates de réalisation de l'acte, la procédure réalisée et l'identification de(s) l'appareil(s), la dose délivrée aux différents volumes cibles (fractionnement-étalement) ainsi qu'aux organes à risque concernés par l'irradiation.
- ✓ Enregistrement des symptômes et des signes cliniques selon une échelle de toxicité.
- ✓ Ajustement et enregistrement des prises médicamenteuses.
- ✓ Prévion des consultations post-thérapeutiques et des examens complémentaires.

Le compte rendu est écrit par l'oncologue radiothérapeute, enregistré dans le dossier médical et transmis au(x) médecin(s) référent(s).

## 11. Surveillance (après traitement) [227] :

### Objectifs :

Détecter les récurrences locales ou à distance. Détecter précocement un second cancer.

Détecter des effets indésirables tardifs liés au traitement :

- **Chirurgicaux**

En l'absence de récurrence, le retentissement des séquelles fonctionnelles diminue avec le temps.

- **Radiothérapeutiques**

- Sténose radiques : Dilatation itérative voire mise en place de prothèse.

- La toxicité pulmonaire «tardive» : Risque plus élevé de pneumopathie postopératoire [Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou pneumopathie infectieuse] : Avis spécialisé.

- La toxicité cardiaque : Pathologie péricardique, coronarienne et myocardique et particulièrement en cas de tabagisme fréquemment associé : Avis spécialisé  
Veiller à la qualité de vie.

Organiser les soins de support nécessaires, notamment la prise en charge nutritionnelle.

Permettre un accompagnement social et une aide à la réinsertion professionnelle lorsque cela est pertinent.

- **modalités :**

Interrogatoire et examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 1 an à 2 ans puis tous les 6 à 12 mois pendant 3 à 5 ans puis annuellement.

Un bilan biologique, imagerie et endoscopie digestive haute avec biopsie sont demandés si signes cliniques d'appel.

## **12. Les complications liées à la radiothérapie [232,233,234,235]:**

En irradiant la zone à traiter, on ne peut pas éviter totalement d'irradier et donc d'altérer des cellules saines situées à proximité. C'est ce qui explique l'apparition des effets indésirables. Ils varient selon la zone traitée, la dose de rayons délivrée, la technique utilisée, l'effet des autres traitements, votre propre sensibilité et votre état de santé général. Le traitement est soigneusement planifié et administré de façon à les réduire le plus possible. L'équipe médicale vous informe sur ceux qui peuvent se produire dans votre cas et sur les moyens d'y faire face. Un suivi régulier permet de les détecter et de réajuster le traitement si nécessaire.

On distingue :

- les effets indésirables dits immédiats, aigus ou précoces qui se produisent pendant le traitement et les quelques semaines qui suivent. Ils sont souvent temporaires (inférieurs à 6 mois);
- les effets indésirables dits tardifs, appelés aussi complications, qui peuvent apparaître plusieurs mois après la fin du traitement, voire plus tard. Ils peuvent être durables, c'est-à-dire supérieurs à 6 mois (on parle alors de séquelles).
- Les effets indésirables immédiats :
  - ✓ Œsophagite :

La radiothérapie peut causer une inflammation de la muqueuse de l'œsophage (œsophagite) qui se manifeste par une douleur qui peut s'accompagner d'une gêne ou d'un blocage lors de la déglutition. Pour traiter cette complication, le médecin vous prescrira des médicaments qui diminuent l'acidité de l'estomac, appelés inhibiteurs de pompe à protons (IPP), associés à des pansements digestifs.

Selon l'intensité de la douleur, des antalgiques\* peuvent également être prescrits.

Troubles digestifs : La radiothérapie réalisée au niveau de l'œsophage peut provoquer des troubles digestifs de type nausées, vomissements, brûlures œsophagiennes avec digestion ralentie. Des médicaments tels que des antiémétiques\*, des antiacides\* peuvent vous être prescrits pour prévenir ou limiter ces troubles.

✓ Dénutrition :

Une irradiation au niveau de l'œsophage peut être à l'origine d'une inflammation de l'œsophage. Cela peut causer des douleurs lors de la déglutition et donc une difficulté à s'alimenter. Si votre alimentation est insuffisante pour répondre aux besoins de votre organisme, une perte de poids importante s'installe : on parle alors de dénutrition. Pour limiter cette dénutrition et la combattre, des compléments nutritionnels oraux ou une nutrition artificielle\* peuvent être envisagés en parallèle de l'alimentation orale que vous pouvez maintenir.

✓ Rougeur de la peau :

Plus rarement, une rougeur de la peau semblable à un coup de soleil, peut survenir. Appelée érythème cutané, elle apparaît habituellement à partir de la troisième ou de la quatrième semaine de traitement. La rougeur disparaît lentement et laisse progressivement place à une coloration brunâtre pendant quelques semaines avant le retour à un aspect normal.

✓ Fatigue :

L'appréhension des examens et des traitements, les déplacements fréquents, l'attente lors des rendez-vous et la radiothérapie elle-même peuvent provoquer une fatigue physique ou morale. La fatigue dépend de votre tolérance à ce traitement et des autres effets indésirables. Elle ne doit pas être banalisée. Signalez-la à l'équipe soignante afin qu'elle soit prise en charge le mieux possible.

Il est prouvé qu'une activité physique régulière et modérée permet de lutter contre la fatigue après les traitements.

Les effets indésirables tardifs :

Les progrès des techniques de radiothérapie ont rendu les effets indésirables tardifs moins fréquents.

✓ Sténose :

Un rétrécissement de l'œsophage (sténose) peut survenir après un traitement par radiothérapie. La sténose peut être à l'origine d'une dysphagie (difficulté à avaler) entraînant une gêne et/ou des douleurs lors de la déglutition.

Il est important de signaler ces symptômes à l'équipe soignante afin d'être pris en charge. Pour réduire les symptômes de la dysphagie, une dilatation de l'œsophage ou la mise en place d'une prothèse œsophagienne\* peut s'avérer nécessaire.

✓ Œsophagite mycotique :

La radiothérapie et l'altération de l'état général peuvent favoriser une infection de l'œsophage d'origine mycotique (champignon). Elle se traite facilement par antimycotique.

Certains effets indésirables sont liés à l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie (radiochimiothérapie). C'est le cas de certaines complications cardiaques ou pulmonaires.

✓ Complications cardiaques :

Des complications cardiaques peuvent survenir à long terme. Il peut s'agir par exemple d'une inflammation du péricarde\*, appelée péricardite, qui se traduit par une douleur au niveau du thorax. Ces complications nécessitent une prise en charge spécialisée.

✓ Complications pulmonaires :

À long terme (après six mois), la radiothérapie associée à une chimiothérapie peut entraîner une insuffisance respiratoire qui peut se traduire par une perte de la fonction pulmonaire. L'apparition de ce type de complications nécessite une prise en charge spécialisée.

Les toxicités liées à la radiothérapie étaient dominées par les radiomucites chez 20 malades soit 41,66%, 9 malades ayant une radiomucite grade 1 soit 18,75% et 11 malades ayant une radiomucite grade 2 soit 22,91%, des radiodermites est également observées chez 13 patients soit 27,08%, 5 patients ont une radiodermite grade 1 soit 10,41% et 8 patients ont une radiodermite grade 2 soit 16,67%. Des manifestations digestives (la dysphagie et les vomissements) est observées chez 10 patients soit 20,82%, 5 patients qui présentent une dysphagie grade 3 soit 10,41% et 5 malades ayant des vomissements et une dysphagie grade 2 soit 10,41%.

## **VIII. Les indications thérapeutiques [236] :**

La discussion des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire est primordiale

### **Les formes opérables**

#### **1- Stade I :**

Référence :

- Chirurgie (œsophagectomie)
- Options :
- RCT exclusive : option chez les patients inopérable ou qui refusent de la chirurgie :
- En cas de chirurgie R1 une chimiothérapie adjuvante peut être proposée.

## 2- Stade II

Référence :

- Chirurgie (œsophagectomie)

Options :

- RCT néoadjuvante
- CT néoadjuvante
- RCT exclusive : option chez les patients inopérable ou qui refusent de la chirurgie :

## 3- Stade III

Les carcinomes épidermoïdes :

Références :

Soit : Radio-chimiothérapie exclusive : 5FU-Cisplatine ou FOLFOX + RT sans dépasser les 50.4 Gy

- Si réponse clinique complète après RCT : Surveillance
- Si persistance tumorale prouvée après la fin de la RCT ou récurrence loco-régionale après une réponse apparemment complète : chirurgie de rattrapage

à Soit : Radio-chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie planifiée dès le début préférentiellement dans le bas œsophage

Localisation cervicale : RCT exclusive

Les adénocarcinomes :

Références : les deux attitudes sont équivalentes

- Soit Chimiothérapie péri-opératoire : à privilégier dans les Siwert II et III
- Soit une RCT néoadjuvante suivie par chirurgie même en cas de réponse clinique complète : plutôt dans les Siwert I et II
-

## **Les formes inopérables non métastatiques :**

### 1- Absence d'envahissement trachéo-bronchique muqueux :

- Radio-chimiothérapie : RT 50 Gy en 5 semaines (2 Gy/fr, 25 fr) avec chimiothérapie FOLFOX ou 5FU-cisplatine

### 2- Avec envahissement trachéo-bronchique muqueux sans fistule :

Des options à Chimiothérapie première, suivie de RCT en cas de disparition de l'envahissement trachéobronchique

- Traitement endoscopique exclusif (de l'obstruction œsophagienne ou trachéo-bronchique)

### 3- Envahissement trachéo-bronchique muqueux avec fistule :

Référence :

- Prothèse œsophagienne expansive couverte plus ou moins prothèse trachéo-bronchique si l'envahissement trachéal est très obstructif
- Option :
- Jéjunostomie, préférable à la gastrostomie, alimentation parentérale et soins de support si une prothèse est impossible à poser ou inefficace.

## **Les cancers Métastatiques**

Etat général conservé :

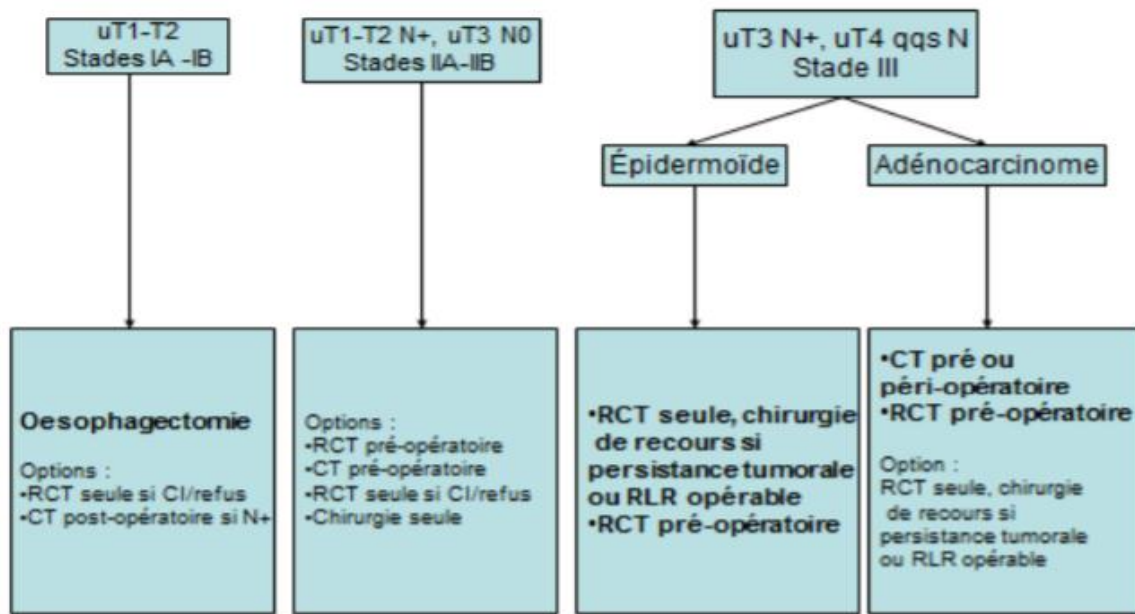
### a) Dysphagie importante :

- Traitement endoscopique de la dysphagie puis discuter une chimiothérapie

### b) Dysphagie absente ou peu importante :

- Chimiothérapie, éventuellement associée à la radiothérapie ;
- État général altéré
- Traitement endoscopique de la dysphagie et soins palliatifs
- Perspectives : Immunothérapie

Arbre décisionnel 1 : cancers opérables



Arbre décisionnel 2 : cancers non opérables

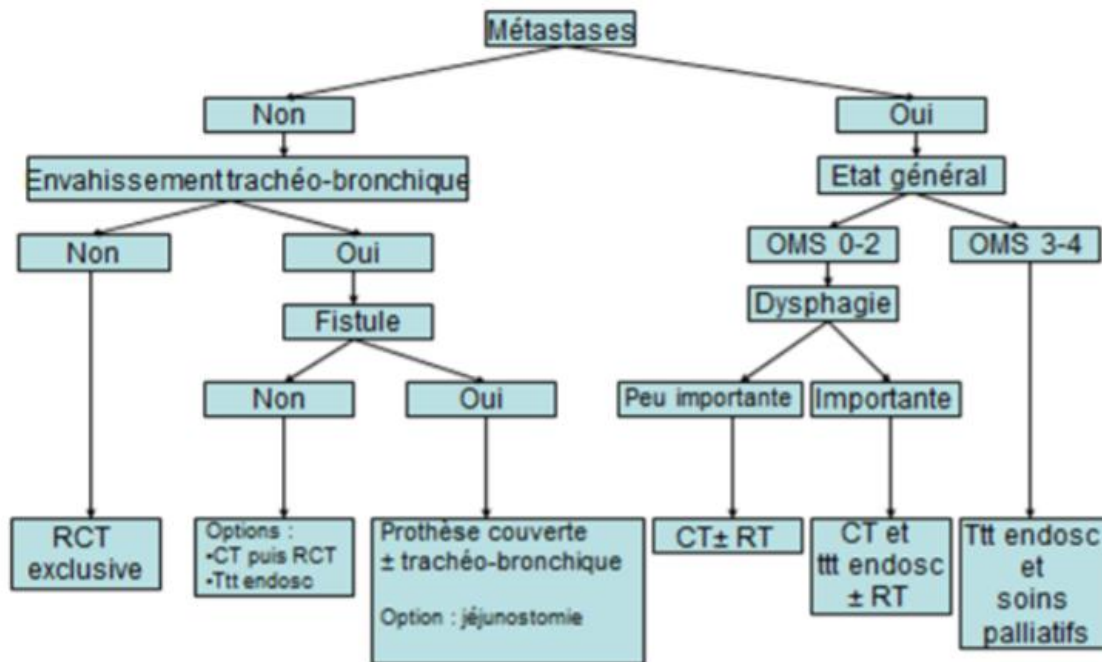


Figure 52 : schéma récapitulatif des indications thérapeutiques

## **IX. La surveillance post thérapeutique [237]**

### **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 traitement de radiochimiothérapie exclusive à visée curative avec réponse complète chez un patient non opéré : examen clinique par 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 modalités de surveillance habituelles.
- 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.

### **B. Après traitement palliatif**

Examen clinique et examens complémentaires orientés par les symptômes.

#### **Traitement des récurrences**

#### **Récession loco-régionale**

Il n'existe pas de traitement de référence, mais des alternatives à discuter en fonction de l'extension de la récurrence et de l'état général du patient (accords d'experts) :

a) Après œsophagectomie :

Une Radiochimiothérapie

Une radiothérapie (si contre-indication à la chimiothérapie).

b) Après radiochimiothérapie exclusive :

- Une œsophagectomie de rattrapage dans un centre expert.
- Un traitement endoscopique de la dysphagie, endocuriethérapie, chimiothérapie.

**Récidives métastatiques**

**État général conservé (OMS 0,1 ou 2)**

- chimiothérapie recommandée : le nombre de lignes de chimiothérapie ne peut être défini et dépend de l'état général, de la volonté du patient et des possibilités raisonnables de réponse. Ces décisions sont du ressort des RCP
- traitement symptomatique.

**État général altéré (OMS 3 ou 4)**

Le traitement de référence est le traitement symptomatique.

## X. Pronostic et survie pour le cancer de l'œsophage

[238,239,240,241,242] :

### A. Pronostic :

Il est possible que les personnes atteintes d'un cancer de l'œsophage se posent des questions sur leur pronostic et leur survie. Le pronostic et la survie dépendent de nombreux facteurs. Seul le médecin qui connaît bien les antécédents médicaux de la personne, le type de cancer dont elle est atteinte, le stade et les caractéristiques de la maladie, les traitements choisis et la réaction au traitement peut examiner toutes ces données de concert avec les statistiques de survie pour en arriver à un pronostic.

Un pronostic est l'acte par lequel le médecin évalue le mieux comment le cancer affectera une personne et comment il réagira au traitement. Un facteur pronostique est un aspect du cancer ou une caractéristique de la personne que le médecin prend en considération lorsqu'il fait un pronostic. Un facteur prédictif influence la façon dont le cancer répond à un certain traitement. On aborde souvent les facteurs pronostiques et les facteurs prédictifs ensemble, et ils jouent tous les deux un rôle dans le choix du plan de traitement et dans l'établissement du pronostic.

Les éléments suivants sont les facteurs pronostiques du cancer de l'œsophage.

#### ❖ **Stade**

Le facteur pronostique le plus fiable du cancer de l'œsophage est le stade de la tumeur lors du diagnostic. Comme pour la plupart des cancers, plus le stade est bas, meilleure est l'issue. Une tumeur qui n'affecte que le revêtement de l'œsophage engendre un meilleur pronostic qu'une tumeur qui a traversé la paroi musculaire de l'œsophage ou qui s'est propagée à d'autres organes.

#### ❖ **Taille de la tumeur**

Une petite tumeur engendre un meilleur pronostic qu'une grosse tumeur.

Propagation du cancer aux ganglions lymphatiques

Moins le nombre de ganglions lymphatiques atteints par le cancer est élevé, plus le pronostic est favorable.

❖ **Propagation du cancer à des organes éloignés**

Un cancer de l'œsophage qui s'est propagé à des organes éloignés de la tumeur engendre un pronostic plus sombre.

❖ **Cancer qui reste après une chirurgie**

La quantité de cancer qui reste après une chirurgie est appelée maladie résiduelle. L'absence de maladie résiduelle engendre un meilleur pronostic que la présence de cellules cancéreuses après l'opération.

❖ **Cancer qui réagit à un traitement néoadjuvant**

Un cancer de l'œsophage qui réagit à un traitement néoadjuvant est plus susceptible d'être enlevé complètement par chirurgie. Donc, un cancer qui réagit au traitement adjuvant engendre un meilleur pronostic qu'un cancer qui n'y réagit pas.

❖ **Cellules cancéreuses dans les marges chirurgicales**

Lors de l'opération, le chirurgien enlève la tumeur de l'œsophage ainsi qu'une marge de tissu sain tout autour. Le tissu enlevé avec la tumeur est appelé marge chirurgicale. Si on observe des cellules cancéreuses dans le tissu sain enlevé avec la tumeur, on dit que les marges chirurgicales sont positives. Les marges chirurgicales qui ne contiennent pas de cellules cancéreuses, soit des marges chirurgicales négatives, engendrent un meilleur pronostic que les marges chirurgicales positives.

❖ **Grade de la tumeur**

Une tumeur de bas grade (G1), ou bien différenciée, se développe souvent plus lentement et est moins susceptible de se propager qu'une tumeur de haut grade (G3 ou G4).

❖ **Indice fonctionnel**

L'indice fonctionnel est la mesure de la capacité d'une personne à effectuer des tâches courantes ainsi que ses activités quotidiennes. On l'établit souvent selon

l'échelle de l'indice fonctionnel de Karnofsky. Les personnes dont l'indice de Karnofsky est de 70 ou plus ont un pronostic plus favorable que celles dont l'indice fonctionnel est bas.

## **B. La survie**

La survie globale à 5 ans du cancer de l'œsophage est de 10 %. Elle est de 30 % après résection.

Elle varie de 34 à 50 % après chirurgie radicale en bloc R0, en association avec un traitement néo adjuvant pour les tumeurs localement avancées [245, 246, 247]. Elle est de 47 % selon Mariette et al [95] après chirurgie curative [248].

Après exérèse incomplète de type R1 ou R2, les taux de survie à 5 ans sont de 7 % et 0 %, respectivement. La survie après exérèse chirurgicale est dépendante du stade tumoral.

Dans notre série, après un recul moyen est de 5,15 ans, La survie globale de notre population à 12 mois est de 48,7% , la survie globale à 24 mois est de 28,2 % et la survie globale à 5 ans est de 15,3%.

# CONCLUSION

L'œsophage est l'un des organes qui constitue le tube digestif. Il permet de relier le pharynx à l'estomac afin d'assurer la progression du bol alimentaire vers l'estomac où a lieu la digestion.

Le cancer de l'œsophage désigne la présence d'une tumeur maligne au niveau de l'œsophage. Selon certaines caractéristiques microscopiques, on distingue deux types de cancer de l'œsophage : le cancer épidermoïde qui représente les trois quarts des cas, et l'adénocarcinome.

Ce cancer semble être plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. Les hommes auraient 2 fois plus de risque de développer un cancer de l'œsophage que les femmes.

Le pronostic du cancer de l'œsophage reste sévère, Ce pronostic péjoratif est lié en grande partie à un diagnostic tardif. En effet, la majorité des malades consultent au stade de dysphagie voire d'aphasie.

Les contre-indications liées au terrain, à la localisation de la tumeur et à son extension aux organes de voisinage font qu'un grand nombre des malades n'ont pas d'indication chirurgicale pour le traitement curatif.

En fait la prise en charge du cancer de l'œsophage fait appel à un arsenal thérapeutique composé de radio chimiothérapie, d'endoscopie interventionnelle et de la chirurgie.

Le diagnostic précoce du cancer œsophagien, qui détermine le pronostic, nécessite d'avoir un index de suspicion élevé pour cette maladie, tout particulièrement dans les populations à risque : patients alcooliques et/ou tabagiques, patients ayant déjà présenté d'autres localisations de carcinome épidermoïde (ORL, poumon), patients souffrant depuis longtemps de symptômes de reflux gastro-œsophagien, patients porteurs d'une métaplasie de Barrett

> L'œsogastroscope est l'examen de choix pour le dépistage. Toute anomalie de la déglutition, même intermittente, devrait y faire recourir

> Lorsque le diagnostic est posé, une consultation multidisciplinaire (chirurgien spécialisé, oncologue, radio-oncologue) s'impose rapidement pour établir la stratégie thérapeutique optimale pour le patient considéré

> La résection chirurgicale, malgré sa sévérité, reste la pierre angulaire du traitement à visée curative de ce cancer. En cas de maladie localement avancée, elle ne sera souvent proposée qu'après un traitement néo-adjuvant, combinant la radiothérapie et la chimiothérapie.

> En cas de maladie avancée, les possibilités du traitement palliatif de la dysphagie sont multiples et relativement efficaces – le choix de la meilleure option fera également l'objet d'une discussion multidisciplinaire. Seront privilégiées le plus souvent possible la radio- ou la chimiothérapie, réservant les traitements endoscopiques, moins efficaces sur le plan symptomatique, aux cas terminaux.

Il en sort de notre étude les recommandations suivantes :

- Le diagnostic précoce : généralisation de la fibroscopie devant toute symptomatologie œsophagienne.
- La prise en charge de ce genre de cancer doit être réalisé dans des centres de référence équipés par m'ensemble des thérapeutiques requises.

# RESUME

## Résumé

Le cancer de l'œsophage est une lésion hautement maligne et d'un pronostic souvent sévère. Sa prise en charge a connu beaucoup de progrès en matière de diagnostic et du traitement. L'objectif de notre étude rétrospective, portant sur 48 cas de cancer de l'œsophage colligés au service de radiothérapie au CHU HASSAN II de FES entre Janvier 2012 et avril 2017 est de rapporter l'épidémiologie, l'anatomo-clinique, la thérapeutique et plus précisément de révéler la place de la radiothérapie dans le traitement et le pronostic en vue de les discuter à l'aide d'autres travaux scientifiques et d'en tirer une conclusion.

L'âge moyen des patients était de 61,5 ans (extrêmes 25-91 ans), Les hommes représentaient 54,1% des cas alors que les femmes représentaient 45,9% des cas avec un sexe ratio de 1,08. 50% de nos patients ne présentent aucun facteur de risque, 21% étaient tabagiques, 17% étaient alcoolo-tabagiques, 4% de nos malades ont présentés une notion de RGO, 6% de nos patients ont présentés un état précancéreux (un endobrachyo-œsophage) et un seul patient avait une notion d'alimentation chaude. Le délai moyen de consultation était de 5 mois. La symptomatologie clinique était dominée par la dysphagie présentée chez 95% de cas, associée a une altération de l'état général avec amaigrissement dans 55,55% des cas, a des épigastralgies dans 14,58%, a des hémorragies digestives dans 16,66%, a des régurgitations dans 6,25% et a des vomissements dans 6,25%. Les autres symptômes présentés sont des douleurs thoraciques chez 10,41% des cas, des fausses routes chez 4,16% et une dyspnée chez 4,16%. Les formes ulcéro-bourgeonnantes représentaient 35,42% des cas.

Pour les modalités diagnostiques : la FOGD avec biopsie était réalisée chez tous nos patients et a conclu à un carcinome épidermoïde dans 75 % des cas (type

histologique le plus fréquent), à un adénocarcinome dans 25 % des cas. La plupart de nos patients ont été vus à un stade III dans 50% des cas. Le bilan d'extension a révélé des métastases chez 11 patients.

Sur le plan thérapeutique : 6,25% nos patients ont bénéficié d'une chirurgie type Lewis santy et d'une chirurgie de type Akiyama dans 4,16 %, une jéjunostomie d'alimentation a été réalisée chez 27% de cas. La radiothérapie curative a été réalisée chez 77,08% de cas : préopératoire dans 10,41% de cas, et exclusive dans 66,67%. Alors que celle à visée palliative a été réalisée dans 22,92% des cas.

L'évolution a été marquée par : 38% de nos patients sont décédés, une rémission complète dans 10% des cas, une rémission partielle dans 8% des cas

21% des cas ayant présentés des métastases, 4% de récidence locale et 19% de nos malades ont été perdus de vue.

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement du cancer de l'œsophage mais la radiothérapie y occuper une place cruciale à côté de la chimiothérapie.

## Summary

Esophageal cancer is a highly malignant lesion and often has a severe prognosis. Its management has seen a lot of progress in terms of diagnosis and treatment. The objective of our retrospective study, relating to 48 cases of esophageal cancer collected in the radiotherapy department at CHU HASSAN II in FES between January 2012 and April 2017, is to report the epidemiology, anatomo-clinical, therapeutic and more precisely to reveal the place of radiotherapy in the treatment and the prognosis in order to discuss them with the help of other scientific works and to draw a conclusion.

The average age of the patients was 61.5 years (range 25-91 years). Men accounted for 54.1% of cases while women accounted for 45.9% of cases with a sex ratio of 1.08. 50% of our patients did not present any risk factor, 21% were smokers, 17% were alcoholic-smokers, 4% of our patients presented a notion of GERD, 6% of our patients presented a precancerous state (an endobrachyo- esophagus) and only one patient had a notion of hot food. The average consultation time was 5 months. The clinical symptomatology was dominated by dysphagia presented in 95% of cases, associated with a deterioration of the general condition with weight loss in 55.55% of cases, has epigastralgia in 14.58%, has gastrointestinal bleeding in 16, 66%, regurgitated in 6.25% and vomited in 6.25%. The other symptoms presented are chest pain in 10.41% of cases, aspiration in 4.16% and dyspnea in 4.16%. The ulcerative budding forms represented 35.42% of cases.

For diagnostic procedures: FOGD with biopsy was performed in all our patients and concluded with squamous cell carcinoma in 75% of cases (the most frequent histological type), and adenocarcinoma in 25% of cases. Most of our patients were seen at stage III in 50% of cases. The extension workup revealed metastases in 11 patients.

On the therapeutic level: 6.25% of our patients underwent Lewis santy-type surgery and Akiyama-type surgery in 4.16%, a feeding jejunostomy was performed in 27% of cases. Curative radiotherapy was performed in 77.08% of cases: preoperative in 10.41% of cases, and exclusive in 66.67%. While the palliative approach was performed in 22.92% of cases.

The evolution was marked by: 38% of our patients died, complete remission in 10% of cases, partial remission in 8% of cases

21% of the cases having presented metastases, 4% of local recurrence and 19% of our patients were lost to follow-up.

Surgery is the cornerstone of treatment for cancer of the esophagus, but radiation therapy plays a crucial role alongside chemotherapy.

## ملخص:

يعتبر سرطان المريء آفة خطيرة للغاية وغالبًا ما يكون تشخيصها صعبًا جدًا. لقد شهدت طرق الكشف عنها وتشخيصها الكثير من التقدم. تهدف هذه الدراسة التي اعتمدت على 48 حالة من سرطان المريء التي تم جمعها في قسم العلاج الإشعاعي في المركب الجامعي الاستشفائي الحسن الثاني بفاس خلال الفترة الممتدة بين يناير 2012 وأبريل 2017، إلى إظهار المرض والتشريح السريري والعلاجي وبشكل أكثر دقة الكشف عن مكان العلاج الإشعاعي أثناء العلاج والتشخيص ثم مناقشة النتائج المحصلة بعد ذلك بمساعدة الأعمال العلمية السابقة في الموضوع.

أظهرت النتائج أن متوسط عمر المرضى هو 61.5 سنة (بين 25 و 91 سنة)، ويشكل الرجال 54.1% من الحالات، بينما تشكل النساء 45.9% من الحالات، بنسبة جنس 1.08. كما بينت كذلك أن 50% من مرضانا لم تظهر عليهم أية أعراض خطيرة، حيث أن 21% كانوا مدخنين، 17% مدخنون ويتناولون الكحول، 4% من مرضانا أظهروا أعراضا عن الارتجاع المعدي، 6% من مرضانا أظهروا حالة سرطانية (endobrachyo - المريء) بينما مريض واحد فقط لديه فكرة عن الطعام الساخن. وقد سجلنا أن متوسط وقت الاستشارة هو 5 أشهر. سيطر عسر البلع على الأعراض السريرية في 95% من الحالات، المرتبط بتغيير في الحالة العامة مع فقدان الوزن بالنسبة ل 55.55% من الحالات، ويعاني 14.58% من المرضى من ألم شرسوفي، ونزيف معوي بالنسبة ل 16.66% حالة، و بتقيؤ عند 6.25%. الأعراض الأخرى التي ظهرت هي ألم الصدر بالنسبة ل 10.41% من الحالات، والشفط 4.16% وضيق التنفس في 4.16%. كما تمثل أشكال التبرعم التقرحي 35.42% من الحالات.

فيما يخص طرق التشخيص: تم إجراء FOGD مع الخزعة لجميع مرضانا وانتهى بسرطان الخلايا الحرشفية عند 75% من الحالات (النوع النسيجي الأكثر شيوعًا) وبسرطان الغدة عند 25% من الحالات. تمت مشاهدة معظم مرضانا في المرحلة الثالثة في 50% من الحالات. وكشف تمديد العمل عن النقائل في 11 مريضاً.

على المستوى العلاجي، 6.25% من مرضانا خضعوا لجراحة لوييس santy ولجراحة من نوع Akiyama بالنسبة ل 4.16%، وتم إجراء فغر الصائم ل 27% من الحالات. تم إجراء العلاج الإشعاعي العلاجي ل 77.08% من الحالات: قبل الجراحة ل 10.41% من الحالات، وحصريًا ل 66.67%. بينما تم إجراء المقاربة التلطيفية ل 22.92% من الحالات.

تميز التطور بما يلي: توفي 38% من مرضانا، وشفاء تام في 10% من الحالات، وشفاء جزئي في 8% من الحالات 21% من الحالات التي ظهرت عليها النقائل، 4% من حالات التكرار الموضعي و 19% من مرضانا فقدوا للمتابعة. الجراحة هي حجر الزاوية في علاج سرطان المريء، لكن العلاج الإشعاعي يلعب دورًا مهمًا إلى جانب العلاج الكيميائي.

# ANNEXES







nombre total de cure:

toxicité:

hématologique: oui non si oui lesquels:

rénale: : oui non si oui lesquels:

digestive: : oui non si oui lesquels:

autres:

sans:

la radiotherapie :

si oui

curative: palliative:

exclusive :

per opératoire:

post opératoire:

technique:

volume tumorale irradié :

dose totale en gray:

toxicité aigue: oui non si oui laquelle :

toxicité tardive:oui non si oui laquelle :

EVOLUTION :

date de fin de traitement : / /

remission complete: oui non

recidive : oui non

délai de récidence par années :

site de récidence :

traitement de récurrence:

métastase : oui non

delai de metastase:

site se metastase:

traitement de metastase :

deces: oui non

perdu de vue:

si oui : avant le traitement :

en cours de traitement :

apres le traitement :

## Annexe 2

### Les protocoles de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie [227] :

PROTOCOLES DE CHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE :

#### **Radiochimiothérapie exclusive par FOLFOX ou 5-Fluorouracile et Cisplatine**

Radiochimiothérapie exclusive avec FOLFOX modifié

Radiothérapie 50,4 Gy + 6 cures de FOLFOX modifié à 14 jours d'intervalle (3 cures pendant la radiothérapie débutant à J1, et 3 cures après la radiothérapie)

FOLFOX modifié :

Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> à J1
Acide folinique 200 mg/m <sup>2</sup> à J1
5-Fluorouracile en bolus 400 mg/m <sup>2</sup> à J1

5-Fluorouracile continu 800 mg/m<sup>2</sup>/jour à J1 et J2

Radiochimiothérapie exclusive par 5-Fluorouracile et Cisplatine (Protocole du RTOG dit Herskovic, avec radiothérapie 50,4 Gy)

5-Fluorouracile 1000 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion continue de 96 h de J1 à J4
Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> à J1 (avec hyperhydratation et antiémétiques) en 1 à 2 heures (ou 1 mg/min)

Reprise à J29 ou à J22

v Schéma original d'Herskovic : chimiothérapie semaines 1, 5, 8 et 11

Semaines	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Rayons	X	X	X	X	X						
Chimiothérapie	X				X		X				X

En cas de contre-indication au cisplatine et à l'oxaliplatine : radiochimiothérapie par

5-Fluorouracile et Mitomycine C

5-Fluorouracile 1000 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion continue de 96 h de J2 à J5,  
Mitomycine C 10 mg/m<sup>2</sup> à J2 (dose maximale de 18 mg).

5-Fluorouracile continu 1000 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion continue de 96 h de J29  
à J32

-> Une seule dose de Mitomycine en tout ; pas de reprise de chimiothérapie après  
J32

En cas de contre-indication au 5-Fluorouracile : radiochimiothérapie par  
carboplatine et paclitaxel

Paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup> à J1, J8, J15, J22, J29 et J35, Carboplatine AUC 2.
--

**Radiochimiothérapie préopératoire :**

41,4 Gy en 23 fractions (5 fractions/semaine) avec chaque semaine pendant  
5 semaines, une chimiothérapie à base de :

- Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> avec prémédication
- Carboplatine AUC 2

**PROTOCOLES RCC :**

**Radiochimiothérapie préopératoire :**

v Protocoles préférés :

· **Paclitaxel-Carboplatine**

Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> IV J1

Carboplatine AUC 2 IV J1 Hebdomadaire pendant 5 semaines

· **Cisplatine-5FU**

Cisplatine 75-100 mg/m<sup>2</sup> IV J 1 et J29

5FU 750-1000 mg/m<sup>2</sup> IV Perfusion continue sur 24h J1, J4, J29, J32 Et J35 en  
2 cycles. Ou Cisplatine 15 mg/m<sup>2</sup> IV J1-J5

5FU 800 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 24h, J1 et J5 à refaire après 21 jours pendant 2 cycles.

▪ **Oxaliplatine-5FU**

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> IV J1

Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> J1

5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus à J1 puis 800 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue J1 et J5

tous les 14 jours pendant 3 cycles en concomitant avec la radiothérapie et 3 cycles après radiothérapie.

ou

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> J, J15, J29 .

Fluorouracile 180 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue sur 24h, J1, J33.

▪ **Cisplatine- Capécitabine :**

Cisplatine 30 mg/m<sup>2</sup> IV J1

Capécitabine 800mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour, 5J sur 7 pendant 5 semaines

▪ **Oxaliplatine-Capécitabine**

Oxaliplatine 85mg/m<sup>2</sup> IV J1, J15 et J29

Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour, 5J sur 7 pendant 5 semaines

v Autres protocoles :

Irinotecan-cisplatine

Taxanes-fluoropyrimidine :

- Pacli-5FU
- Pacli-capécitabine

**Radiochimiothérapie définitive :**

v Protocoles préférés :

- **Cisplatine-fluorouracile**

Cisplatine 75-100 mg/m<sup>2</sup> J1

5FU 750-1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 24h J1, J2 tous les 28 jours (2 cycles avec la radiothérapie-2cycles après la RTH.)

- **Oxaliplatine- Fluorouracil**

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>J1,J15,J29.

Fluorouracile 180 mg/m<sup>2</sup> Bolus J1, J33. ou

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> IV J1

Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV J1 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus J1 puis 800 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 24h J1,J2 tous les 14 jours. 3 cycles avec la radiathérapie suivie de 3 cycles sans radiothérapie

- **Cisplatine- Capecitabine**

Cisplatine 30 mg/m<sup>2</sup> IV J1 de façon hebdomadaire.

Capecitabine 800 mg/m<sup>2</sup> P.OS 2fois/jr J1-J5 Durée de 5 semaines .

- **Oxaliplatine- Capecitabine**

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> IV on J1,J15,J29.

Capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> POS 2fois/j,J1-5 . Durée de 5 semaines.

- **Paclitaxel- Carboplatine**

Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> J1;

Carboplatine AUC 2 J1 TTT hebdomadaire pendant 5 semaines

- Autres protocoles :

Taxanes-cisplatine

Taxanes-fluoropyrimidine

### Radio chimiothérapie post-opératoire

. 5FU-leucovorine

- cycles : 1, 3, et 4 (Avant et après RTH) :

Leucovorine 20 mg/m<sup>2</sup> en bolus J 1-5

Fluorouracile 425 mg/m<sup>2</sup> en bolus J1 et J5 tous les 28Jours.

- Cycle 2 : (Avec la Radiothérapie)

Leucovorine 20 mg/m<sup>2</sup> en bolus J1-4 et J31-33

Fluorouracile 425 mg/m<sup>2</sup> en bolus J1-4 et J31-33

la NCCN recommande :

- 1 cycle avant et 2 cycles après radiochimiothérapie :

Capécitabine 750-1000lg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour J 1-14

Cycle tous les 28 jours

- 1 cycle avant et 2 cycles après radiochimiothérapie :

Leucovorine 400 mg/m<sup>2</sup> IV J1 et J15 ou J1, 2, 15 et 16

Fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> IV en bolus J1 et J15 ou J1, 2, 15 et 16

Fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> IV en perfusion continue sur 22h chaque jour J1,2,15

et 16 Cycle tous les 28 jours Avec radiothérapie :

Fluorouracile 200-250mg/m<sup>2</sup> IV en perfusion continue sur 24h chaque jour J1-

5 ou J1-7 de façon hebdomadaire pendant 5semaines Avec radiothérapie :

Capécitabine 625-825 mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour J1-5 ou J1- 7 de façon hebdomadaire pendant 5semaines

# **BIBLIOGRAPHIE**

[1] Altorki N., Kent M., Ferrara C., Port

Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus Ann. Surg. 2002 ; 236 : 177-183 [cross-ref].

[2] Hulscher J.B., Van Sandick J.W., de Boer A.G., Wijnhoven B.P., Tijssen J.G., Fockens P., and al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus N. Engl. J. Med. 2002 ; 347 : 1662-1669 [cross-ref]

[3] J.-M. Prades, A. Asanau.

Anatomie et physiologie de l'oesophage. EMC - Oto-rhino-laryngologie 2011:1-14 [Article 20-800-A-10].

[4] Durand .Fonatnier S Anatomie chirurgicale de l'oesophage.EMC (Elsevier Masson, SAS. Paris), Techniques chirurgicales, Appareil digestif,40-170,2007.

[5] Moreau S.Gouillet de Rugy M.Babin E.Valdazo A et Delmas P. Anatomie et physiologie de l'oesophage.EMC Elsevier,Paris),Oto-rhino-laryngologie,20-800-A-10,1999,6p

[6] Larsen WJ. Embryologie humaine. Bruxelles: De Boeck Université; 1996. p. 205-34.

[7] H. Rouvière, A.Delmas.

Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. Tube digestif. L'oesophage.

Tome 2, tronc.

14ème édition Masson. 1997.

[8] H. Rouvière.

Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. L'oesophage. 11ème édition Masson.

[9] KAHLE W, LEON HARDI H. ET PLATZER W.

Anatomie tome II

Flammarion -médecine-science

[10] BRIZON J., CATAING J.

Les feuillets d'anatomie

Fascicule XIV : thorax

203

[10] BRIZON J., CATAING J.

Les feuillets d'anatomie

Fascicule XIV : thorax

[11] Rouvière H.

Anatomie Humaine descriptive, Topographique et fonctionnelle, OEsophage.

1987. Vol.

2, Tronc.

[12]A. BOUCHET, J. CUILLERET.

Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. L'oesophage.

2ème édition Simep. 1991.

[13] F.H. NETTER.

Anatomie topographique de l'oesophage

Atlas d'anatomie humaine. Edition Masson.

[14] Skandalakis

J.S., Ellis H. Embryologic and anatomic basis of esophageal surgery Surg Clin

North America 2000 ; 80 : 85-155 [cross-ref]

[15] De Nardi F.G., Riddel R.H.

The normal esophagus Am. J. Surg. Pathol. 1991 ; 15 : 296-309 [cross-ref]

[16] Mittal R.K., Liu J., Puckett J.L., Bhalla V., Bhargava V., Tipnis N. , et al.

Sensory and motor function of the esophagus: lessons from ultrasound imaging

Gastroenterology 2005 ; 128 : 487-497 [cross-ref]

[17] Shapiro A.L., Robillard G.L.

The esophageal arteries: their configurational anatomy and variations in relation to surgery Ann. Surg. 1950 ; 131 : 171-185 [cross-ref]

[18] Geboes K., Geboes K.P., Maleux G.

Vascular anatomy of the gastrointestinal tract Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15 : 1-14 [cross-ref]

[19] Sherlock S. Esophageal Varices Am. J. Surg. 1990 ; 160 : 9-13 [cross-ref]

[20] Butler H.

The veins of the esophagus Thorax 1951 ; 6 : 276-296 [cross-ref]

[21]. Livre blanc de la radiothérapie en France 2013. Douze objectifs pour améliorer un des traitements majeurs du cancer

[22]. Notions radiobiologiques ; Principaux effets secondaires, MIB Ő Cancérologie : Item 141 Radiothérapie Ő Montpellier

(23) . -G. CRECHANGE A,F. BONNETAIN B, B.CHAUFFERT C, P . RATD, L. BEDENNE E, P. MAINGONA.

Prise en charge des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique résecables : quel traitement péri opératoire Cancer/radiothérapie 12-2008-365-373

(24)-INSERM

Le cannabis favoriserait les cancers

[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

(25)-CANCER STATISTICS DIGEST

Comparison of Time Trends in oesophagus incidence(1973-1997) in East Asia, Europe,and the USA, from cancer incidence in five continents

Jpn J Clin Oncol 2007,37(11),893-895

(26)-W.STEWART PAUL KLEIHUES

WORLD CANCER REPORT

IARC Press Lyon 2003

(27)–LAUNOY G.

Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.  
Réseau français des registres du cancer, Francim Hôpitaux de Lyon, Inserm ,  
Institut de veille sanitaire. 2003

(28)– AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES).

Evaluation de la radiothérapie conformationnelle 3D–Rapport d'étape 2003.  
www.anaes.fr.

(29)– HADANE A.

Répartition des cancers au centre d'oncologie du CHU Ibn Rochd de Casa à  
propos de 9925 cas (01 janvier– Décembre 2000). Thèse, Méd, Casa, 2003,  
N°351,2003

(30)–DE P RE. CH, HUBERO O, POPOWSKI Y, ROTH A.

Traitement du cancer de l'œsophage : un modèle d'approche multidisciplinaire.  
Méd et Hyg 51, 2694–2697, 1993

(31)–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

(32)–ELIAS D.

Traitement du cancer épidermoïde de l'œsophage.  
Ann Chir .Avril 1984, Vol 38, N 3

(33)–BENCHAKROUN H.

Cancer de l'œsophage : Aspects thérapeutiques et pronostiques (à propos de  
50 cas). Thèse. Méd .Casa 1995, N° 103.

(34)– LOZAC'H P, TOPART P,KHOURY–HELOU A, VOLANT A

Intervention d'Ivor Lewis pour cancer épidermoïde de l'œsophage. A propos de  
264 cas J. chir. 1997,134,9–10 :349–356

(35)–RKAIBA A.

Répartitions des cancers au centre d'oncologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca à propos de 8355 cas. Thèse, Méd, Casa, 1998, N° 171

(36)–BENMANSOUR Y.

Cancers de l'œsophage (à propos de 41 cas) Thèse. Méd. Casa 2000, N° 7.

(37)–MEDICAL RESEARCH COUNCIL OESOPHAGEAL CANCER WORKING PARTY .

Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial.

Lancet 2002, 359:1727–1733.

(38)–ALIDINA A, GAFFAR A, HUSSEIN F, ISLAM M, VASIRI I, BURNEY I , et al .

Survival data and prognostic factors seen in Pakistani patients with esophageal cancer. Annals of oncology 15:118–122, 2004.

(39)–HAYAT MOUHSSIN

Cancer de l'œsophage : expérience du centre d'oncologie IBN ROCHD de Casa Blanca (1996– 2000)

Thèse n 325 année 2005

(40)– AIT ABBI BOUCHRA

Prise en charge du cancer de l'œsophage à la clinique chirurgicale « c » a propos de 80 cas. Thèse n 18 année 2008

(41)–C.MARIETTE, J–P TRIBOULET

Traitement du cancer de l'œsophage EMC–chirurgie 1,2004 ,643–661.

(42)–LAUNOY G, MILAN CH, FAIVER J, PIENKOWSKI P, MILAN CI, GIGNOUX M.

Alcohol, tobacco and esophageal cancer effects of the duration of consumption, mean intake and former consumption.

Br J Cancer 1997, 75:1389–96

(43)-BENAMOUZIG. 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.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1994, 18 ,1 : 26 - 32

(44)-FICHER D.

Cancer de l'œsophage -Traitement-Chirurgie

Notes de lecture de D Fischer.ANGH

(45)- BENAMOUZIG R, EZRRATY V, MUNOZ N

Facteurs étiologiques et mécanismes du cancer de l'œsophage.

Deuxième partie : pathologie et mécanismes cellulaires et moléculaires associés au développement tumoral.

Gastroenterol Clin Biol 1994 ;18 :26-32.

(46)-WERNER GARAVELLO, EVA NEGRI,RENATO TALAMINI ,FABIO LEVI, PAOLA ZAMBON, DAL MASO et a.l

Family history of cancer, its combination with smoking and Drinking, and Risk of Cell Carcinoma of Eosphagus

Cancer epidemiology, Biomarkers & Prevention

(47)-ELLIS A, FIELD JK, FIELD EA, FRIEDMANN PS, FRYER A, HOWARD P ET AL.

Tylosis associated With carcinoma of the esophagus and leukoplasia in a large Liverpool family: a review of six generations.

Oral Onc, Eur. Cancer 1994,30:102-12.

(48).Dvorak K, Payne CM, Chavarria M, et al.

Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus.

Gut. 2007;56(6):763-771.

(49).Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al.

Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn.

Gastroenterology. 2003;125(6):1670-1677.

(50).Ward EM, Wolfsen HC, Achem SR, et al.

Barrett's esophagus is common in older men and women undergoing screening colonoscopy regardless of reflux symptoms. Am. J. Gastroenterol.2006;101(1):12-17.

(51).Steevens J, Schouten LJ, Driessen ALC, et al

.A prospective cohort study on overweight, smoking, alcohol consumption, and risk of Barrett's esophagus. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.2011;20(2):345-358.

(52)-G. CREHANGE A, F. BONNETAIN B, B.CHAUFFERT C, P.RATD,L.BEDENNE P.MAINGONA

Prise en charge des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique résécables : quel traitement périopératoire ?

Cancer/Radiothérapie, 12,2008 :365-373

(53)-BOYER.J

Endobrachy-œsophage

La revue du praticien (paris)1999,49,1159-65

(54)-ROBASZKIEWICZ M.

De l'endobrachyoesophage à l'adénocarcinome : peut-on déjouer les dangers d'une histoire naturelle ?

Gastrol Clin Biol, 1996,20,B89\_B97.

(55)-J. Lagergren, F. Mattsson

Cholecystectomy as a risk factor for oesophageal Adenocarcinoma.

British Journal of Surgery 2011; 98: 1133-1137

(56)–GIGNOUX M. VERWAERDE J.C.

Cancer de l'œsophage : Epidémiologie, étiologie, diagnostic.

Rev. Prat., 1996, 46, 7: 901–906

(57)–MULLER J M, ERASMI H, STELZNER M, PICHLMAIER H.

Surgical therapy of oesophageal carcinoma.

Br.J.SURG.1990; 77: n8:845–57.

(58)–ROTH J A, LICHTER A S, PUTNAM J B, FORASTIERE AF

Chapter 25.Cancer of oesophagus. Cancer : Principles & practice of oncology.

Fourth edition. Edited by de Vita, Hellman, Rosenberg.J B Lippincot Co

Philadelphia 1993:776–95.

(59)–WORONOFF.AS, MERCIER.M, GIGNOUX.M, CHAILLARD.G, BOSSET.JF, et al

Facteurs pronostiques des cancers épidermoïdes de l'œsophage opérables.

Gastroenterol, Clin.Biol, 1998,22,2 :168–174.

(60)–TABECH.AZ, TOPART.P, VANDENBROUCKE.F, LOZAC'H.P.

Cancer épidermoïde T3 de l'œsophage.

Service rendu par l'exerese chirurgicale exclusive et analyse des facteurs pronostiques. J.Chir, 1997, 134,9–10 ;362–367.

(61)–FEKETE.F, AMOUYAL.P, FLEYOU.JF, GODEBERGE.P, LANGO FEKETE.F

Cancer de l'oesophage.

EMC, 1995,9–205–A–20.

(62)–BYTZER.P, CHRISTENSEN.PB, DAMKIER.P, VINDING.K.

Adenocarcinome of the oesophagus and Barret's oesophagus: Based study.

A.J.G., 1999, 94,1 :86–91

(63)–RAOUL.JL, BENAMOUZIG.R, BURTIN.P.

Prise en charge diagnostique des cancers épidermoïde de l'œsophage

. Gastro enterol. Clin.Biol, 1999,23 :599–606.

(64)– Abdelghani AABBAS

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE ETUDE RETROSPECTIVE SUR 5 ANS en chirurgie viscérale a CHU Marrakech à propos de 54 cas

THESE N° 42 année 2012

(65)–JOUGON. JB, BALLESTER.M, DUFFEY.J, IDUBREZ.J, OELAISEMENT.C.

Esophagectomy for cancer in patient aged 70 years and older.

Ann. Thorac.Surg, 1997,63,5:1423–27.

(66)–MC LARTY.AJ, DESCHAMPS.C, TRASTEK.VF, ALLEN.MS.

Esophageal resection for cancer of the oesophagus, lang term function and quality of life. Ann.Thorac.Surg, 1997,63,6:1568–72.

(67)–ADENIS A, CATALA P, MIRABEL X, TRIBOULET JP

Les cancers de l'œsophage.

Bulletin du cancer. Vol 88, Numéro 10,965–83, Octobre 2001

(68)– FÉKÉTÉ F, AMOUYAL P, FLÉJOU J.–F, GODEBERGE P, LANGONNET F, SAUVANET A ET VILGRAIN.

Cancer de l'œsophage .

Editions techniques – encycl. Méd. Chir (Paris – France), Gastro–entérologie, 9–205–A–20, 1995,15P.

(69)–SCHMITT CM, BRAZER SR.

Clinical aspects of esophageal cancer. In :Gastrintestinal cancers:biology,diagnosis and therapy. Rustgi AK (Ed),Lippincot–Raven Publishers, Philadelphia, 1995;91–114.

(70)–TRIBOULET.TP.

Cancers de l'oesophage: epidemiologie,étiologie,diagnostic.

Rev.Prat, 1999,46,6 :635–638

(71)-CALAMENT.G, CAUVIN.JM, ROBASZKIEWI.CZ.M, NOUSBAUM.JB.

Traitement et survie du cancer épidermoïde de l'œsophage dans le département du finistere entre 1984 et 1988, A propos de 716 cas.

Gastroenterol.Clin.Biol, 1993,17,1 :9-16.

(72)- J.P.TRIBOULET, C.MARIETTE, E.LETEURTRE, V.MAUNOURY.

Cancer de l'œsophage.

EMC,2009,9-205-A-20.

(73)-A.JOURET, J.HAOT

T Aspects macroscopiques et microscopiques des cancers oesophagiens.

Acta Endoscopica, Volume 28 - N 4 - 1998

(74)-LE PRISE E, ETIENNE PL, MADDERN G, BEN HASSEL M, GEDOUIN D,et al.

A randomized therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus

Cancer 1994, 73:1779-1784.

(75)-FEKETE. F ; AUVANET.A ; ZINS.M ; BERTHOUX .L ; AMAUYAL.G.

Imagerie du cancer de l'oesophage : Echo endoscopie ou tomopdensitométrie?

Ann. Chir, 1995, 49, 7 : 573-579

(76)-ELIAS.D ; LASSER.P ; HATCHOUEL. JM ; ESCUDIER .B .,

study of chemotherapy radiation , Etude multifactorielle prospective des facteurs pronostiques de 200 cancers épidermoïdes de l'oesophage opérés : Définition des malades tirant bénéfice de l'exérèse chirurgicale.

Gastroenterol.Clin. Biol, 1993 , 17,1 : 17-25 .

(77)-THOMAS.P ; GARBE ; PERRIER.H ; HANNOUN -LEVI.JM.

Traitement d'induction des cancers de l'oesophage opérables localement avancés. Signification pronostique de la réponse histologique

Ann. Chir, 1997, 51, 3 : 222 - 231.

(78)–TAIEB. S ; VAILLANT. E ; POMMIER . P ; BON VOISIN . S ; DESSEIGN .E.F

Traitement à visée curative du cancer de l'oesophage non métastatique: chimioradiothérapie concomitante et et surdosage par curithérapie endoluminale à haut débit de dose. Gastro enterol. Clin. Biol, 1999, 23, 10 : 1048 - 54

(79) –MASARU MORTIA, MD,PHD, FACS, A RINTARO YOSHIDA,MD, A KEISUKE IKEDA ET AL

Advances In esophageal cancer surgery in japan : An analysis of 1000 consecutive patients treated at a single institue  
Surgery Volume 143, Number4

(80)–FRILEUX P.

Cancer de l'oesophage,pour la pratique.  
La revue du praticien (paris) 1999,49;1197–99.

(81)–THESAURUS DE CNACEROLOGIE.

Cancer de l'œsophage.2007  
[http://www.snfge.asso.fr/01-Bibiltheque/0g-Thesaurus\\_cancerologie](http://www.snfge.asso.fr/01-Bibiltheque/0g-Thesaurus_cancerologie).

(82)–ROLACHON.A, PAPILLON.E, LEROY.V, GUEDDAH.N, FOURNET.J

Les protheses oesophagiennes métalliques expansives sont ells un traitement des sténoses malignes de l'œsophage ? Etude prospective de 32 cas.  
Gastroenterol. Clin.Biol, 1998,22,1:12\_24.

(83)–N. BRIEZ, C. GRONNIER, C. MARIETTE

Cancer de la jonction œsogastrique : épidémiologie, diagnostic et traitement  
EMC, 2011, 9-027-A-27

(84)–LEGMANN.P., PALAZZOL.L, VI GNAUX.O, HOFFEL.C, COSTES.V, HAZEBROUCQ.V.

Imagerie du cancer de l'œsophage.  
EMC, 2000, 33-070-B-10.

(85)–Management of Esophageal Cancer

Curr Probl Surg 2010;47:845–946.

(86)–SUIT H.D.

The scope of the problem of primary tumor control.

Cancer 1988; 61:2141–2147.

(87)–MARIETTE C, FABRE.S, BALON JM, FINZI L, , TRIBOULET JP.

Facteurs prédictifs de résection des cancers de l'œsophage opérable. A propos de 740 cas. Gastroenterol Clin Biol 2002 ;26 : 454–62.

(88)–GIOVANNI.M, MONGERS.G, SEITZ.JF, MOUTARDIER.V, BERNARDINI.D, ET AL

Distant lymph node metastatic in esophageal cancer : impact of Endoscopic ultrasound– guided biopsy.

Endoscopy 1999;31:536–40.

(89)–VAN WESTREENEN HL, WESTERTERP.M, BOSSUYT.PMM, PRUIM.J, SLOOF.GW,EL AL

Systematic review of the staging performance of 18F–Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer.

J Clin Oncol;2004;22: 3805–12.

(90)–KRASNA.MJ, REED.CE, NEDZWIECKI.D, HOLLIS.DR, LUKETICH.JD,ET AL

A prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging oesophageal cancer.

Ann Thorac Surg; 2001;71:1073–9.

(91)–TAKASHIMA.S, takeuchi.N, SHIOZAKI.H, ET AL

Carcinoma of oesophagus: CT vs MR imaging in determining resectability.

Am J Roentengenol 1991;156:297–302.

(92)–TRIBOULET JP.

Semiologie de l'oesophage, Chirurgie digestive et générale.

Faculté de medecine de lille 15/10/2004.

- (93)–LEGMANN.P., PALAZZOL.L, VI GNAUX.O, HOEFFEL.C, COSTES.V, HAZEBROUCQ.V.  
Imagerie du cancer de l'œsophage.  
Encycl Med Chir, Radio–diagnostic–appareil digestif, 33–070–B10,2000,16P.
- (94)–MABRUT.JY, DUCERF.C, BAULIEUX.J.  
Bilan pré–opethérapeutique des cancers de l'œsophage.  
J Chir 2000 ;137 ;N°6/325–332.
- [95]–C.MARIETTE, J.P TRIBOULET  
Traitement du cancer de l'œsophage. EMC–Chirurgie1, 2004 :643–661.
- [96]–FEKETE.F, LANGONNET.F, HENNE QUIN.C, MAYLING.C, MARTY.O, ET AL.  
Traitement du cancer de l'œsophage. EMC, 1995, 9–205–A–30.
- [97]–CANCER STATISTICS DIGEST  
Comparison of Time Trends in oesophagus incidence(1973–1997) in East Asia, Europe,and the USA, from cancer incidence in five continents Jpn J Clin Oncol 2007,37(11),893–895.
- [98]–TRIBOULET.J.P  
Traitement chirurgical des cancers épidermoide de l'œsophage.  
Gastroenterol.Clin.Biol , 1999,23 : 607–612.
- [99]–BENAMOUIZIG.R, EZRATTY.V, MUNOZ.N.  
Facteurs étiologiques et mécanismes du cancer épidermoide de l'œsophage.  
Premiere partie : les facteurs exogenes. Gastroenterol.Clin.Biol, 1993,17,12 :944–954.
- [100]–Mariette C., Piessen G., Briez N., et al. (2008).  
The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent.  
Ann Surg. 247, 365–371.

[101]–Mariette C., and Triboulet J.–P. (2006).

Should resectable esophageal cancer be resected? *Ann Surg Oncol.* 13, 447–449.

[102]–BILOSI.M, BERNARD.A, FAVRE.JP ; CHFYNEL.N, VIARD.H,ET AL

Les coloplastie après oesophagectomie pour cancer : Etude rétrospective de la morbidité et la mortalité. *Ann.Chir,* 1999,53,9 :854–858.

[103]–BRICHON. PY; GABELLE.P ; FRASSINETTI.E ;LATREILE.R.

Anastomose oeso-jéjunale cervicale sur anse en y sans revascularisation microscopique. *Lyon.chir.,*1992,88,5 :404–406.

[104]–Melissa Poh, MD, JesseC. Selber, MD, MPH, C. Roman Skoracki, MD,\*Garrett L. Walsh,et al

Technical Challenges of Total Esophageal Reconstruction Using A Supercharged Jejunal Flap. *Annals of Surgery* \_ Volume 253, Number 6, June 2011.

[105] –CHRISTOPHE MARIETTE

Mise au point sur le traitement chirurgical du cancer de bas œsophage Service de chirurgie digestive et générale, Hopital C. Huriez,CHRU et Université de lille Hépatogastro,vol.14,n°4,juillet-aout 2007.

[106] –CHRISTOPHE MARIETTE, JEAN–PIERRE TRIBOULET

Service de chirurgie digestive et générale,CHRU,Lille(59) *Presse Med.*2007 ;36 :496–500.

[107]–ALBERTO RUOL, MD, FACS, GIUSEPPE PORTALE, MD, B GIOVANNI,MD, MATTEO CAGOL ET AL Results of esophagectomy for esophageal cancer in elderly patients: Age has little influence on outcome and survival. *General thoracic Surgery*

[108]– Gurtner GC, Robertson CS, Chung SC.

Two–team synchronous esophagectomy. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 1620–1622

[109]- Hayes N, Shaw IH, Raimes SA, Griffin SM.

Comparison of conventional Lewis-Tanner two-stage œsophagectomy with the synchronous two-team approach. Br J Surg 1995 ; 82 : 95-97

[110]- SAUVANET.A ; BELGHITI . J.

Chirurgie des cancers de l'oesophage EMC, 2000,40-195

[111] Maillard JN, Hay JM.

Surgical anatomy of available routes for œsophageal reconstruction. In : Jamieson GG ed. Surgery of the esophagus. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1988 : 723-726

[112] Ségol PH, Salame E, Bonvalot S, Maurel J, Gignoux M.

Technique actuelle des plasties gastriques en chirurgie œsophagienne. Ann Chir 1996 ; 50 : 13-22

[113] Pierie JP, De Graaf PW, Poen H, van der Tweel I, Obertop H.

Incidence and management of benign anastomotic stricture after cervical esophagogastrectomy. Br J Surg 1993 ; 80 : 471-474.

[114]-GAYET.B ; FEKETE.F.

Cancers de l'oesophage : voies d'abord de l'oesophage et du pharynx. EMC, 1988, 40-190.

[115]-TRIBOUTE.JP.

Chirurgie des cancers de l'oesophage. Rev.Prat, 1999,49,11 :1180-85.

[116]-MASSARD.G ; DABBAGH. A.

Evaluation préopératoire des cancers de l'oesophage : Apport des colorations vitales. Press. Méd., 1995, 24,21 : 975 - 978

[117]-GOUEROU.H.

Cancers de l'oesophage : Epidemiologie,etiologie,diagnostic.

Rev.Prat, 1993,43,10 :1315-19.

[118]–MASSAULT.PP ; SAUVANET.A ; BELGHITI J.

Cancer de l'œsophage. EMC, 1996 , 25 – 517–A–10.

[119]–RAOUL.JL; BURTIN.P; BENAMOUZIG.R.

Cancers épidermoïdes de l'œsophage: traitements palliatifs et de soutien.

Gastro–enterol.Clin.Biol,1999,23 :619–622.

[120]–PEIX.JL

Cancer de l'œsophage : Epidémiologie,étiologie,diagnostic,évolution et pronostic, principes du traitement.

Rev.Prat,1990,40,21 :1999–2004.

[121]–MORNEX. F ; CALAIS .G.

Traitements médicaux exclusifs à visée curative des cancers épidermoïdes de l'œsophage : radiothérapie, chimiothérapie.

Gastroenterol. Clin, Biol, 1999, 23 : 613 – 618.

[122]–BELDE.E, NAVEAU.S, BOROTTO.E, CHPUT.JC.

Traitement des lésions digestives par laser.

EMC, 1997 ,9–014–M–10

[123] – 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.

[124] – Calament G, Cauvin JM, Robaszkiewicz M, Nousbaum JB, Lepage M, Robert FX et al :

Traitement et survie du cancer épidermoïde de l'œsophage dans le département du Finistère entre 1984 et 1988 (716 cas) . Gastroenterol Clin Biol 1993 ; 17 : 9–16.

[125] – Cornoy T, Kaminsky MC, Peiffert D, Wolff P :

Traitements médicaux des cancers de l'œsophage. Revue de Médecine Interne 2000. Sous presse.

- [126] – Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Hillon P, Milan C, Riou F et al:  
Le cancer de l'œsophage dans le département de la Côte d'Or. Bull Cancer 1986  
; 73 : 526-34.
- [127] – De-Ren S :  
Ten-year follow up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy :  
analysis of 869 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 329-34.
- [128] – Earlam R, Cunha-Melo JR :  
Oesophageal squamous cell carcinoma : II. A critical review of radiotherapy. Br J  
Surg 1980 ; 67 : 457-61.
- [129] – Gaspar LE : Radiation therapy for esophageal cancer: improving the therapeutic  
ratio. Sernin Radiat Oncol 1994 ; 4: 192-201.
- [130] – Hancock SL, Glatstein E :  
Radiation therapy of esophageal cancer. Sernin Oncol 1984 ; 11 : 144-58.
- [131] – Minsky BD: Carcinoma of the esophagus. 40 th Annual Meeting. 1998.  
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Phoenix Arizona:  
1-28
- [132] – Newaishy GA :  
Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the esophagus.  
Clin Radiol 1982 ; 33 : 347-52
- [133] – Nishimaki T:  
Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer.  
J Am Coll surg 1998 ; 186 : 306-12.
- [134] – O'Rourke IC, Tiver K, Bull C, Gebiski V, Langlands AO: Swallowing performance  
after radiation therapy for carcinoma of the esophagus. Cancer 1988 ; 61 :  
2022-6.
- [135] – Pearson JG :  
The present status and future potential of radiotherapy in the management of  
esophageal cancer. Cancer 1977 ; 39: 882-90.

- [136] – Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de l'œsophage. In Standards, options et recommandations. Cancers digestifs, Vol 2, FNCLCC Arnette Blackwell, Paris, 1995: 1–37.
- [137] – 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.
- [138] – Purkiss SF, Huddy PE:  
Squamous carcinoma of the esophagus. Surgery alone or combined with perioperative radiotherapy? *Eur J Surg Oncol* 1994 ; 20 : 21–4.
- [139] – Thompson WM:  
Esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1533–65.
- [140] – Akakura I, Nakamura Y, Kakewaga T, Nakayama T, Nakayama R, Watanabe H et al :  
Surgery of carcinoma of the esophagus with preoperative radiation. *Chest* 1970 ; 57 : 47.
- [141] – Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Girling DJ, Hansen HS, Launois B et al:  
Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 : 579–83.
- [142] – Calais G, Bedenne L:  
Traitement combiné par radiothérapie, chimiothérapie avec ou sans chirurgie. *Bull Cancer Radiother* 1995 ; 82 : 137–46.
- [143] – 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.
- [144] – 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.

- [145] – Jobsen JJ, Van Andel U, Eijkenboom WM:  
Carcinoma of the esophagus. Treatment results. *Radiother Oncol* 1986 ; 5 :  
101-8.
- [146] – Kelsen DP, Bains M, Hilaris B, Martini N :  
Combined -modality therapy of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1984 ; II : 169-  
77.
- [147] – Mei W, Xian-Zhi G, Weibo Y, Guojun H, Liang-Jun W, Da-Wei Z:  
Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and  
surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report of 206 patients. *Int  
J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 325-7.
- [148] – Minsky BD :  
The adjuvant treatment of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1994 ; 4 :  
165-9.
- [149] – Marks RD, Scruggs HJ, Wallace KM: Preoperative radiation therapy for  
carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1976 ; 38 : 84-9.
- [150] – Parker EF, Gregorie HB :  
Carcinoma of the esophagus. Long term results. *JAMA* 1989 ; 17: 49-54.
- [151] – Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients  
atteints de cancer de l'œsophage. In Standards, options et recommandations.  
*Cancers digestifs, Vol 2, FNCLCC Arnette Blackwell, Paris, 1995: 1-37.*
- [152] – Sugimachi K, Matsufuji H, Kai H, Masuda H, Ueo H, Inokuchi K:  
Preoperative irradiation for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet*  
1986 ; 162: 174-6.
- [153] – Ténière P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL:  
Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative  
resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as  
shown by a multicenter controlled trial. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 123-  
30.

[154] – Van Andel JG, Dees J, Dijkhuis LM:

Carcinoma of the esophagus. Results of treatment. Ann Surg 1970 ; 190 : 684-9.

[155] – Yang Z, Hu HY, Yan J :

Disappearance of local tumor of esophageal carcinoma after irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10 : 2067-76.

[156] – 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.

[157]– Ganem G :

Associations radiochimiothérapiques dans le cancer de l'œsophage. Cancers digestifs 1991. Ed Masson: 141-56

[158]–O. DUPUIS, G. GANEM, G. BERA, Y. POINTREAU, O. PRADIER, ET AL IER, ET AL

Cancer de l'œsophage. Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S74-S83.

[159] – 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.

[160] – Petrovich Z, Langholz B, Formenti S, Luxton G, Astrahan M: Management of

carcinoma of the esophagus : the role of radiotherapy. Am J Clin Oncol 1991 ; 14: 80-6.

[161] – 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.

[162]–Jager J, Langendijk H, Pannebakker M, Rijken J, de Jong J. A single

session of intra-luminal brachytherapy in palliation of oesophageal cancer. Radiother Oncol 1995;37:237-40.

- [163]-Sur RK, Levin CV, Donde B, Sharma V, Miszczyk L, Nag S. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma – an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:127-33.
- [164]-Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelstman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-504.
- [165]-Homs MY, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Steyerberg EW, Siersema PD, Dutch SIREC Study Group. Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma – a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. *Eur J Cancer* 2004;40:1862-71.
- [166]-Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett SM. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 [CD005048].
- [167]-Rosenblatt E, Jones G, Sur RK, Donde B, Salvajoli JV, Ghosh-Laskar S, et al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. *Radiother Oncol* 2010;97:488-94.
- [168]-Spencer G, Thorpe S, Blackman G, Solano J, Tobias JS, Lovat LB, et al. Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: a randomised study. *Gut* 2002;50:224-7.

- [169]–Rupinski M, Zagorowicz E, Regula J, Fijuth J, Kraszewska E, Polkowski M, et al. Randomized comparison of three palliative regimens including brachytherapy, photodynamic therapy, and APC in patients with malignant dysphagia (CONSORT 1a) (Revised II). *Am J Gastroenterol* 2011;106:1612–20.
- [170]–Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K, Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:623–8.
- [171]–Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group study 9207). *Cancer* 2000;88:988–95.
- [172]–al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277–84.
- [173]–Yorozu A, Dokiya T, Oki Y. High-dose-rate brachytherapy boost following concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:271–5.
- [174]–Calais G, Dorval E, Louisot P, Bourlier P, Klein V, Chapet S, et al. Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for stages IIB and III esophageal carcinoma: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:769–75.

- [175]-Vuong T, Szego P, David M, Evans M, Parent J, Mayrand S, et al. The safety and usefulness of high-dose-rate endoluminal brachytherapy as a boost in the treatment of patients with esophageal cancer with external beam radiation with or without chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:758-64.
- [176]-Muijs CT, Beukema JC, Mul VE, Plukker JT, Sijtsema NM, Langendijk JA. External beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;102:303-8.
- [177]-Minsky B, Pajak T, Ginsberg R, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.
- [178]-Hennequin C, Quero L, Baruch-Hennequin V, Maylin C. Faut-il encore opérer les cancers de l'œsophage localement évolués ? *Cancer Radiother* 2008;12:831-6.
- [179]-Pasquier D, Mirabel X, Adenis A, Rezvoy N, Hecquet G, Fournier C, et al. External beam radiation therapy followed by high-dose-rate brachytherapy for inoperable superficial esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1456-61.
- [180]-Nishimura Y, Okuno Y, Ono K, Mitsumori M, Nagata Y, Hiraoka M. External beam radiation therapy with or without high-dose-rate intraluminal brachytherapy for patients with superficial esophageal carcinoma. *Cancer* 1999;86:220-8.

- [181]–Maingon P, d’Hombres A, Truc G, Barillot I, Michiels C, Bedenne L, et al. High dose rate brachytherapy for superficial cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:71–6.
- [182] – Kelsen DP :  
Preoperative chemotherapy in esophageal carcinoma. *World J Surg* 1987 ; II : 433–8.
- [183]– MedicalResearch Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgicalresectionwith or withoutpreoperativechemotherapy in esophageal cancer : arandomisedcontrolled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1727– 33.
- [184]– Sjoquist K.M., Burmeister B.H., Smithers B.M., et al. (2011). Survivalafterneoadjuvantchemotherapy or chemoradiotherapy for resectableoesophagealcarcinoma: an updatedmeta–analysis. *Lancet Oncol.* 12, 681–692.
- [185] – Ajani JA, Roth AJ, Putnam JB, Walsh G, Lynch PM, Roubein 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.
- [186] – Ajani JA, Roth AJ, Ryan B, McMurtrey M, Rich TA, Jackson DE et al:  
Evaluation of preand postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol*1990 ; 8 : 1231–8.
- [187] – Carey RW, Hildenberg AD, Wilkins EW, Choi NC, Mathison DJ, Gullo H: Preoperative chemotherapy followed by surgery with possible postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma ofthe esophagus : evaluation ofthe chemotherapy component. *J Clin Oncol* 1986 ; 4: 697–701.
- [188]– Coonley DJ, Bains M, Hilaris B : Cisplatin and bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. A final report. *Cancer* 1984 ; 54 : 2341–55.

- [189] – 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.
- [190] – Forastiere AA:  
Treatment of locoregional esophageal cancer. *Semin Oncol* 1992; 19 : 57-63.
- [191] – Forastiere AA, Gennis MK, Orringer M:  
Cisplatin, vinblastine and mitoguanine chemotherapy for epidermoid and adenocarcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1143-9.
- [192] – 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.
- [193] – Kies MS, Rosen ST, Tsang TK : Cisplatin and 5-fluorouracil III the primary management of squamous esophageal cancer. *Cancer* 1987 ; 60: 2156-60.
- [194] – Seitz JF : Chimiothérapie des cancers de l'œsophage. *Bull Cancer* 1989 ; 76 : 995-1005.
- [195] – 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.
- [196] – 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 ; 11 : 22-8.
- [197] – C.MARIETTE, J.P.TRIBOULET C.MARIETTE, J.P.TRIBOULET C.MARIETTE, J.P.TRIBOULET  
Traitement du cancer de l'œsophage : place actuelle de la radiothérapie et de la chimiothérapie. *Annales de chirurgie* 129(2004) :489-496.

- [198]– Bleiberg H., Conroy T., Paillot B., et al. (1997). Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 33, 1216–1220
- [199]– Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Probst S., et al. (2008). Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 26, 1435–1442.
- [200]– SETIZ.J.F, MILAN.CH, GIOUANNINI.M, DUMAS.F, CAUVAN.J.m.  
Radio chimiothérapie concomitante concentrée des cancers épidermoïdes de l'œsophage. A propos de 122 malades. *Gastroenterol. Clin. Biol*, 2000,24:201–210
- [201]– Sjoquist K.M., Burmeister B.H., Smithers B.M., et al. (2011). Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 12, 681–692.
- [202]– van Hagen P., Hulshof M.C.C.M., van Lanschot J.J.B., et al. (2012). Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 366, 2074–2084 .
- [203]– Shapiro J., van Lanschot J., Hulshof M., et al. (2015). Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 16, 1090–1098.
- [204]– Mariette C., Dahan L., Mornex F., et al. (2014). Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*. 32, 2416–2422.

- [205]. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastière A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:283-5.
- [206]. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the esophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:659-68.
- [207] Mariette C, Seitz JF, Maillard E, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: analysis of a randomized controlled phase III trial FFCO 9901. *J Clin Oncol* 2010;28(15s). Suppl;abstr 4005.
- [208]–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;326:1593-8.
- [209]–Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche O, Gourgou–Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with Folfox versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (Prodige5/accord17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-14.
- [210]–Lledo G, Huguet F, Chibaudel B, Di Fiore F, Mineur L, Galais MP, et al. Chemoradiotherapy with Folfox plus cetuximab in locally advanced oesophageal cancer: The Gercor phase II trial Erafox. *Eur J Cancer* 2016;56:115-21.

- [211]–Bednarek C, Créhange G, Quivrin M, Cueff A, Vulquin N, Chevalier C, et al. Mapping of failures after radiochemotherapy in patients with non-metastatic esophageal cancer: a posteriori analysis of the dose distribution in the sites of loco-regional relapse. *Radiother Oncol* 2015;116:252–6.
- [212]–Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086–92.
- [213]–Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E–E–EG.W. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:v184–6.
- [214]–Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO consensus conference in lung cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1573–88.
- [215]Créhange G, Bosset M, Lorchel F, Buffet–Miny J, Dumas JL, Mercier M, et al. Tumor volume as outcome determinant in patients treated with chemoradiation for locally advanced esophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29:583–7.
- [216]–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* 2002;20:1167–74.

- [217]–Welsh J, Palmer MB, Ajani JA, Liao Z, Swisher SG, Hofstetter WL, et al. Esophageal cancer dose escalation using a simultaneous integrated boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:468–74.
- [218]–Vieilleveigne L, Vidal M, Izar F, Rives M. Is dose escalation achievable for esophageal carcinoma? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015;20:135–40.
- [219]–Créange G. Primary results of the phase II trial Concorde. *J Clin Oncol* 2017;35:4037.
- [220]–Créange G. Essai clinique: Radiochemotherapy with and without dose escalation in patients presenting locally advanced or inoperable carcinoma of the oesophagus (Concorde). 2011. Description disponible en ligne à l'adresse: <https://ClinicalTrials.gov>, NCT01348217.
- [221]–Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy. *JAMA Oncol* 2015;1:1325–32.
- [222]–Levy A, Chargari C, Marabelle A, Perfettini JL, Magné N, Deutsch É. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? *Eur J Cancer* 2016;62:36–45.
- [223]–Lim SH, Hong M, Ahn S, Choi YL, Kim KM, Oh D, et al. Changes in tumour expression of programmed death-ligand 1 after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy in patients with squamous oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2016;52:1–9.
- [224]–Lu B, Chen L, Liu L, Zhu Y, Wu C, Jiang J, et al. T-cell-mediated tumor immune surveillance and expression of B7 co-inhibitory molecules in cancers of the upper gastrointestinal tract. *Immunol Res* 2011;50:269–75.

- [225]–Modesto A, Quéro L. Essai clinique: Association of radiochemotherapy and immunotherapy for the treatment of unresectable oesophageal cancer (Arion). 2018. Description disponible en ligne à l'adresse: <https://ClinicalTrials.gov>, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03777813.
- [226]–Deutsch, É., Moehler, M., Essai clinique: Combination of chemoradiation with immunotherapy in inoperable œsophageal cancer (Crucial). Description disponible en ligne à l'adresse: <https://ClinicalTrials.gov>, Identifier: NCT03437200, 2018.
- [227]– PROTOCOLES DE RADIOTHERAPIE DANS LES CANCERS DIGESTIFS (Oesophage– Estomac– Rectum– Canal anal) ,Docteur FATIMA ZAHRA FARHANE,session 2016 au service de la radiothérapie a CHU HASSAN II a Fès (page 20,21,22,23 et 24)
- [228]– Vrieze O, Haustermans K, De Wever W, Lerut T, Van Cutsem E, Ectors N, et al. Is there a role for FGD–PET in radiotherapy planning in esophageal carcinoma? *Radiother Oncol* 2004;73:269–75
- [229]–*Radiotherapy in cancers of the oesophagus, the gastric cardia and the stomach* G. Créhange<sup>a,\*</sup>, F. Huguet<sup>c</sup>, L. Quero<sup>d</sup>, T.V. N'Guyen<sup>e</sup>, X. Mirabel<sup>f</sup>, T. Lacornerie<sup>g</sup>, S161–S168
- [230] –International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50. Oxford: Oxford University Press; 1993.
- [231]–RADIO–CHIMIOThERAPIE EXCLUSIVE DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE : IMPACT DE LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE SUR LES TOXICITES ET LA SURVIE, Caroline AMOYAL, Université de Bourgogne UFR des Sciences de Santé Circonscription Médecine, année 2017 (page 34,35)

- [232]–Guide ALD médecin, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de l'œsophage, HASINCa, septembre 2011
- [233]–Guide ALD patient, La prise en charge du cancer de l'œsophage, janvier 2012
- [234]– Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, InVS/INCa, juillet 2013
- [235]– Survie attendue des patients atteints de cancer en France: état des lieux, INCa, avril 2010
- [236]–CANCER DE L'ŒSOPHAGE Rapport présenté au 39ème Congrès National de Chirurgie Tunis les 1-2-3 Mars 2018 Coordinateur : Pr Mounir BEN MOUSSA Avec la Collaboration du Dr Yacine BEN SAFTA
- [237]– Christophe Mariette, MD, PhD, Professeur de chirurgie, Service de chirurgie digestive et générale, Hôpital Claude-Huriez, Centre Hospitalier Régional et Universitaire, place de Verdun, 59037 Lille Cedex
- [238]–Baldwin, K.M. et al. Esophageal cancer. (2014, Feb 18). *eMedicine.com*. Omaha: eMedicine, Inc.
- [239]–Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. (2010). WHO Classification of Tumours of the Digestive System. (4th Édition). Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC).
- [240]–Oesophageal cancer. Cancer Research UK. (2014, March 26). CancerHelp UK.
- [241]–Koehler RPM, Detterbeck, FC & Dean DA. Esophageal Cancer: Anatomy and Staging. Kelsen, D. P., Daly, J. M., Kern, S. E., Levin, B., Tepper, J. E., & Van Cutsem, E. (eds.). (2008). Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology. (2nd Édition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 14: pp. 179–202.
- [242]–National Cancer Institute. (2008, 08/07). Esophageal Cancer Treatment (PDQ®) Patient Version. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

- [243]–Siewert JR, Molls M, Zimmermann F, et al. Esophageal Cancer: Clinical Management. Kelsen, D. P., Daly, J. M., Kern, S. E., Levin, B., Tepper, J. E., & Van Cutsem, E. (eds.). (2008). Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology. (2nd Édition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 18: pp. 203–228.
- [244]–Stein HJ & von Rahden BH. Esophageal Cancer. Gospodarowicz, M. K., O'Sullivan, B., Sobin, L. H., et al. (Eds.). (2006). Prognostic Factors in Cancer. (3rd Édition). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.. 12: 125–128.
- [245]–RAOUL.JL ; BURTIN.P ; BENAMOUZIG.R.  
Cancers épidermoïdes de l'œsophage : traitements palliatifs et de soutien.  
Gastro–enterol. Clin. Biol, 1999, 23 : 619–622.
- [246]–ALESSANDRO REPICI, MD, AND GIACOMO RANDO, MD.  
Expandable stents for malignant Dysphagia.  
Tech Gastrointest Endosc,2008, 10:175–183.
- [247]–ROLACHON.A, PAOILLON.E, LEROY.V, GUEDDAH.N,FOURNET.J.  
Les protheses oesophagiennes métalliques expansives sont–elles un traitement efficace des  
sténose malignes de l'œsophage ? :Etude prospective de 32 cas.  
Gastroenterol.Clin.Biol, 1998, 22,1 :12–24.
- [248]–THE PARIS ENDOSCOPIC CLASSIFICATION OF SUPERFICIAL NEOPLASTIC LESIONS:  
ESOPHAGUS,STOMACH,AND COLON.  
Gastrointest Endosc,2003,58,N°6
- [249]– service de radiologie CHU HASSAN II a Fès.



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+0241101+ | +015115+ A +060X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/138

سنة 2020

# مكان العلاج الإشعاعي في علاج سرطان المريء (بصدد 48 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/10/09

من طرف

السيد آدم مكاوي

المزاداد في 1994/08/26 بالناظور

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان المريء - العلاج الإشعاعي - علاج

اللجنة

السيد ضفر الله بناجح ..... الرئيس  
أستاذ في

السيدة بحافة ثريا ..... المشرف  
أستاذة في علم المعالجة بالأشعة

السيد البشير بنجلون .....  
أستاذ في الجراحة العامة

السيدة الطغراني ايمان .....  
أستاذة في الجراحة العامة

السيدة زينب علمي ..... عضو مشاركة  
أستاذة مساعدة في علم المعالجة بالأشعة