

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N°152

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

par

Isabelle MABILE

née le 22 avril 1978 à Paris 15^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2007

**CHIMIOThERAPIE VERSUS PROTHESE OESOPHAGIENNE
COMME TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION DE LA
DYSPhAGIE MALIGNE
DANS LES CANCERS DE L'ŒSOPHAGE INOPERABLES**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Paul GALMICHE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Emmanuel MITRY

Jury : Monsieur le Professeur Eric MIRALLE,

Madame le Docteur Tamara MATYSIAK

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : Traitement palliatif de la dysphagie maligne dans le cancer de l'œsophage

I. INTRODUCTION.....	6
II. LA RADIOCHIMIOThERAPIE	7
1. Efficacité du traitement combiné comparée à celle de la radiothérapie seule	7
2. Modalités de la radiochimiothérapie.....	9
• Comparaison des différents champs et dose optimale	9
• <i>Split course</i> et radiothérapie continue	10
3. Impact de la radiochimiothérapie sur la dysphagie et la qualité de vie	11
4. Toxicité de la radiochimiothérapie.....	13
• Toxicités aiguës	13
• Toxicités tardives	14
III. LA CURIETHERAPIE ENDOLUMINALE (BRACHYThERAPIE) ...	17
1. Introduction.....	17
2. Curiethérapie en association avec la radiochimiothérapie.....	17
3. Curiethérapie exclusive	18
4. Complications de la curiethérapie	21
5. Curiethérapie comparée à la pose d'une prothèse œsophagienne	21
IV. CHIMIOThERAPIE PALLIATIVE.....	24
1. Introduction.....	24
2. Chimiothérapie versus traitements de confort	25
3. Comparaison de différents protocoles de chimiothérapie	25
4. Nouvelles molécules en cours d'évaluation	28
• Oxaliplatine et capecitabine	28
• Les taxanes	28
• Irinotécan.....	29
5. Chimiothérapie palliative et personnes âgées	30

6.	Conclusion	32
V.	LES PROTHESES ŒSOPHAGIENNES	33
1.	Introduction.....	33
2.	Les différentes prothèses	33
3.	Comparaison entre les différentes prothèses.....	35
4.	Taille des prothèses	36
5.	Prothèses anti-reflux	37
6.	Complications des prothèses.....	39
	• Les complications aiguës.....	39
	• Les complications tardives.....	39
7.	Effet d'une radiothérapie et/ou chimiothérapie antérieure	40
8.	Innovations techniques.....	41
9.	Conclusion	42
VI.	PHOTOTHERAPIE : LASER ND-YAG ET PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE.....	45
1.	Le laser Nd-YAG (néodymium yttrium-aluminum-garnet).....	45
2.	Laser Nd-YAG comparé aux prothèses oesophagiennes	46
3.	La photothérapie dynamique (PDT)	47
VII.	AUTRES TECHNIQUES ENDOSCOPIQUES.....	48
1.	La sonde Bicap®	48
2.	L'injection intratumorale d'agents nécrosants	49
3.	Les dilatations	49

**DEUXIEME PARTIE : Chimiothérapie versus prothèse œsophagienne
comme traitement de première intention de la dysphagie maligne
des cancers de l'œsophage inopérables**

I.	INTRODUCTION.....	50
II.	PATIENTS ET METHODES.....	53
1.	Critères d'inclusion	53
2.	Traitements	53
3.	Définitions des critères de réponse tumorale.....	55
4.	Complications et évènements indésirables	56
5.	Recueil de données.....	57
6.	Objectif principal	59
7.	Analyse statistique	59
III.	RESULTATS	59
1.	Caractéristiques des patients.....	59
2.	Traitement anti-cancéreux de 1ère intention	62
3.	Evolution de la dysphagie	62
4.	Réponse à la chimiothérapie de 1ère ligne	63
5.	Autres lignes de traitement	65
6.	Complications des prothèses.....	65
7.	Hospitalisations	67
8.	Evolution des scores OMS et du degré d'anorexie	68
9.	Soutien nutritionnel.....	69
10.	Survie.....	69
IV.	DISCUSSION	71

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Première Partie :

<u>Tableau I</u> : Essais randomisés comparant la radiothérapie exclusive versus la radiochimiothérapie exclusive dans le traitement du cancer de l'œsophage	11
<u>Tableau II</u> : études de phase III avec radiochimiothérapie définitive dans le cancer de l'œsophage.....	17
<u>Tableau III</u> : curiethérapie en traitement exclusif.....	22
<u>Tableau IV</u> : Score pronostic de survie, et résultats par groupes pronostiques de survie en fonction d'un traitement par curiethérapie ou par prothèse œsophagienne (Steyerberg et al. ⁴⁷).....	25
<u>Tableau V</u> : Etudes de phase III randomisées contrôlées comparant les différents protocoles de chimiothérapie dans le cancer de l'œsophage.....	29
<u>Tableau VI</u> : Caractéristiques des différentes prothèses œsophagiennes métalliques auto-expansibles	37
<u>Tableau VII</u> : Etudes sur la prothèse Polyflex	44

illustration 1 : étude dosimétrique d'une tumeur de l'œsophage moyen (coupe transversale)	18
illustration 2 : Les différents types de prothèses oesophagiennes	46

Deuxième Partie :

Tableau I : caractéristiques des patients	60
Tableau II : meilleure réponse globale à la chimiothérapie dans les groupes P et CT	65
Tableau III : taux de réponse à la chimiothérapie en fonction de la pose ou non d'une prothèse oesophagienne.....	65
Tableau V : Taux de complications tardives en fonction de la stratégie thérapeutique	68
Figure 1: Evolution du score de dysphagie selon la stratégie thérapeutique	63
Figure 2 : Evolution comparative de la sévérité de l'anorexie entre les groupes CT et P, au 15 ^e jour, 1 ^{er} , 2 ^e , et 3 ^e mois.....	69
Figure 3 : Courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier, selon la stratégie thérapeutique, prothèse ou chimiothérapie première	70
Figure 4 : Courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier, en fonction des différents sous-groupes, prothèse 1 ^{ère} puis traitement anti-tumoral (P+CT), prothèse 1 ^{ère} et soins de confort (P+BSC), ou chimiothérapie 1 ^{ère}	70

Traitement palliatif de la dysphagie maligne dans le cancer de l'œsophage

“When the cure is elusive it is time to start treating the patient not the tumor”,

American Society of Clinical Oncology 1986

I. Introduction

Le cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique est diagnostiqué chez plus de 400,000 patients dans le monde chaque année. C'est le 8^{ème} cancer le plus fréquent, et la 6^{ème} cause de mortalité par cancer.¹

Le pronostic médiocre du cancer de l'œsophage, avec un taux de survie globale de 9% selon les registres européens (Eurocare) tient essentiellement au fait que le diagnostic est souvent tardif.² Le cancer reste inopérable dans plus de 50% des cas, à cause d'un état général altéré ou de métastases, et la survie médiane est alors de moins de 1 an. Par ailleurs, 74% des ces patients ont une dysphagie au diagnostic, et 17% d'entre eux une odynophagie.^{3,4}

Le but du traitement chez ces patients tient alors essentiellement en une amélioration de la qualité de la vie restante. Cette amélioration passe par la levée de l'obstacle œsophagien en vue d'une reprise de l'alimentation orale, le maintien du statut nutritionnel, et par la réduction des risques d'inhalation et de pneumopathie.⁵ Depuis quelques années, un large panel de traitements palliatif est disponible

II. La radiochimiothérapie

1. Efficacité du traitement combiné comparée à celle de la radiothérapie seule

Depuis les années 1980, les effets du traitement combiné de la radiothérapie et de la chimiothérapie sont étudiés. En effet les résultats de la radiothérapie seule dans le traitement du cancer de l'œsophage sont décevants même avec des hautes doses,⁶ et dans une pathologie où 40% des patients sont métastatiques au diagnostic, la chimiothérapie a été vue comme un complément logique de la radiothérapie.⁷ Elle a pour but d'augmenter le contrôle local de la maladie et la survie en agissant sur la tumeur primitive et ses éventuelles disséminations métastatiques. Plusieurs agents anticancéreux ont des propriétés intéressantes quand ils sont couplés à une radiothérapie. Ils peuvent inhiber la réparation des dommages faits à l'ADN lors de l'irradiation, ou empêcher la repopulation tumorale après radiothérapie fractionnée, et ainsi diminuer le risque d'émergence de clones cellulaires résistants. Les combinaisons de chimiothérapie à base de 5-fluorouracile (5-FU) et cisplatine sont au fil du temps devenues le standard en raison de leur action synergique et de leur effet radio sensibilisant.⁸

Une des études de phase III la plus connue, randomisée et multicentrique comparant radiothérapie et radiochimiothérapie est celle menée par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

L'étude du RTOG 85-01 publiée en 1992, compare chez 129 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage, une radiothérapie seule de 64 Gy (dose totale) à une chimiothérapie par 5-FU et cisplatine, concomitante d'une radiothérapie de 50 Gy.⁹ L'étude a été arrêtée prématurément en raison des résultats d'une analyse intermédiaire qui montraient une différence significative en terme de survie en faveur du bras radiochimiothérapie. En effet la survie médiane était de 12,5 mois dans le bras RCT contre 8,9 mois pour le bras radiothérapie seule ($p=0.009$). Les taux de survie à 2 et 5 ans étaient de 38% et 27% respectivement pour le traitement combiné, et dans le bras radiothérapie, seulement 10% des patients étaient en vie à 2 ans ($p<0.001$), et il n'y avait aucun survivant à 5 ans. Cette différence de survie peut s'expliquer par plus de réponses complètes (75% contre 60%), et moins de rechutes locales (44% à 1 an contre 62%, $p<0.02$) chez les patients traités par radiochimiothérapie.^{10,11} Par contre, s'il existait une diminution de l'apparition des

métastases à l'analyse de 1992 (21% contre 37%, $p < 0.01$), cette différence n'était plus significative en 1997.

Quatre autres essais randomisés comparent la radiothérapie exclusive à une radiochimiothérapie (cf. tableau I). L'étude d'Araujo et al. retrouvait aussi une différence de survie à 5 ans mais non significative du fait du faible effectif.¹² L'essai mené par "l'Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) était aussi en faveur du traitement combiné pour la survie, cependant il faut savoir que 37% de l'effectif était secondairement opéré après 40 Gy. Les autres poursuivaient la radiothérapie pour une dose totale d'environ 60 Gy.¹³ L'étude de Roussel va aussi dans le sens d'une supériorité de la radiochimiothérapie sur la radiothérapie seule.¹⁴ Enfin l'étude de Slabber retrouvait aussi une tendance, non significative, à une survie plus longue sous radiochimiothérapie.

Une enquête réalisée aux Etats-Unis entre 1992 et 1994 et qui portait sur 400 patients atteints d'un cancer de l'œsophage, et ayant eu de la radiothérapie au cours de leur traitement, retrouvait également un taux de survie plus élevé et un taux de rechutes locales à 2 ans plus bas chez les patients traités par radiochimiothérapie par rapport à ceux traités par radiothérapie seule (survie à 2 ans : 39% contre 20.6%, $p = 0.027$; rechutes locales à 2 ans : 30% contre 57.9%, $p = 0.0031$).¹⁵

De même, l'analyse combinée quelques années plus tard de cette cohorte et d'une nouvelle cohorte de 414 patients ayant reçu de la radiothérapie entre 1996 et 1999 aux Etats-Unis, retrouvait un risque accru de rechutes locorégionales de 50% en cas de traitement par radiothérapie seule (HR, 1.46, $p = 0.0001$).¹⁶

Finalement une revue systématique de la *Cochrane database*, publiée en 2006, montrait une supériorité du traitement combiné sur la radiothérapie seule. Elle incluait dix-neuf études avec onze études utilisant une radiochimiothérapie concomitante et huit études utilisant une radiochimiothérapie séquentielle. Seule la radiochimiothérapie concomitante était associée à une réduction significative de la mortalité [HR : 0,73 ; 95% CI : 0,64-0,84]. En se fondant sur un taux de mortalité de 62% à 1 an du groupe témoin, le bénéfice absolu en survie de ce groupe était de 9% à 1 an.¹⁷

Tableau I : Essais randomisés comparant la radiothérapie exclusive versus la radiochimiothérapie exclusive dans le traitement du cancer de l'œsophage.

Etude	Protocole	Nombre de malades	RT (Gy)	CT	Contrôle local (%)	Médiane de survie (mois)	Survie à 2ans (%)	Survie à 5ans (%)
Araujo, 1991 ¹²	RT	31	50		58		22	6
	RCT	28	50	5FU-MMC-Bléo	75		38	16
Herskovic, 1992-97 ^{6,9}	RT	60	64		38	9,3	10	0
	RCT	61	50	5FU-CDDP	56	14,1	37	27
Roussel, 1994 ¹⁴	RT	110	40			7,9	16	
	RCT	110	40	5FU-CDDP		9,6	20	
Smith, 1998 ¹³	RT	59	40			9,2	12	7
	RCT	59	40	5FU-MMC-		14,8	27	9
Slabber, 1998 ¹⁸	RT	35	40			4,8	3	
	RCT	35	40	5FU-CDDP		5,7	3	

La radiochimiothérapie est aujourd'hui le traitement standard des cancers de l'œsophage localement avancés et inopérables, chez les patients dont l'état général le permet. Elle a fait la preuve de sa supériorité par rapport à une radiothérapie seule, en améliorant le contrôle local de la maladie et en augmentant la survie.

2. Modalités de la radiochimiothérapie

- Comparaison des différents champs et dose optimale

En étudiant les modalités de rechutes dans l'essai RTOG 85-01, il apparaît que le premier site de récurrence est local chez 15% des patients traités par radiothérapie et chez 8% des patients traités par radiochimiothérapie. Cette différence était maintenue tout au long des 5 ans de suivi. En vue d'améliorer le contrôle local il a été alors envisagé d'augmenter la dose de radiations délivrée à la tumeur. Cette escalade de dose a été étudiée dans un essai de phase III, multicentrique (INT123).¹⁹ Les patients (85% de carcinome épidermoïde, 15% d'adénocarcinome) étaient randomisés entre radiothérapie de 50,4 Gy et une chimiothérapie (5-FU et cisplatine) concomitante ou la même chimiothérapie et une dose de 64,8 Gy. Le protocole de radiothérapie était sensiblement différent de celui de l'essai RTOG 85-01. Dans l'étude INT123, la dose journalière était diminuée de 2 à 1.8 Gy afin d'en

augmenter la tolérance, pour une dose totale de référence de 50,4 Gy au lieu de 50 Gy. De plus les champs étaient réduits au niveau de l'œsophage à la tumeur avec une marge proximale et distale de 5 cm. Dans l'essai RTOG 85-01 l'ensemble de l'œsophage recevait 30 Gy avec un complément de 20 Gy sur la tumeur et 5 cm de marge proximale et distale ; ces différences ayant aussi pour but de réduire la toxicité.

Cette étude n'a pas retrouvé de bénéfices à l'augmentation de dose. En effet il n'y avait pas de différences significatives entre la haute dose et la dose standard pour la survie à 2 ans (31% contre 40%) ou le taux de rechutes locales (56% contre 52%). Ces résultats ne sont pas entièrement élucidés par les auteurs. Plusieurs facteurs semblent avoir joué. D'une part il y avait un nombre de décès plus important dans le bras 64,8 Gy (11 décès contre 2), décès qui pour la majorité (7 sur 11) avaient lieu en cours de radiothérapie avant que la dose de 50,4 Gy soit atteinte. Mais même en analysant uniquement les patients ayant reçu la dose totale, il n'y avait toujours aucun bénéfice. D'autre part, il y avait plus de pauses dans le bras 64,8 Gy, du fait d'une moindre tolérance, ce qui augmentait l'étalement du traitement et peut-être son efficacité. Cette étude a donc permis de confirmer l'efficacité du traitement combiné par radiochimiothérapie et la dose de 50,4 Gy reste le standard actuel.

- Split course et radiothérapie continue

Il existe deux grands schémas de radiothérapie. La dose totale qui est répartie en fractions journalières peut être délivrée soit de manière continue, soit de manière discontinue, c'est le schéma « *split course* ». Dans ce schéma, la dose totale est délivrée en plusieurs cycles de même dose avec une pause d'une à deux semaines entre chaque cycle. Il semble que le schéma de radiothérapie « *split course* » ne soit pas optimum. Une étude française de phase III démontre l'infériorité, en terme de survie globale, de ce schéma par rapport à un schéma continu.²⁰ Cette pause permettrait la recolonisation par les cellules tumorales n'ayant pas encore été stérilisées et favoriserait ainsi les rechutes locales.²¹ C'est également le reproche qui a été fait à l'étude de la FFCD 9102 (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) où les deux tiers des patients étaient traités par radiothérapie discontinue. En comparant les résultats, les patients traités par radiothérapie conventionnelle étaient mieux contrôlés localement que les patients traités par radiothérapie « *split course* ». En effet la survie à 2 ans sans récurrence locale était de 76,7% contre 56,8%

pour le bras « *split course* » ($p=0.002$). Toutefois, il n'y avait aucune différence significative de survie globale à 2 ans (37.1% contre 30.5%, $p=0.25$).²²

Il est admis aujourd'hui que la radiothérapie continue est plus efficace et doit être le standard.

3. Impact de la radiochimiothérapie sur la dysphagie et la qualité de vie

Peu d'études se penchent vraiment sur l'efficacité de la radiochimiothérapie sur la dysphagie ou sur la radiothérapie en traitement palliatif. Cependant, une étude de phase III récente, randomisée et multicentrique, menée par la FFCD (No 9102) étudie en tant qu'objectifs secondaires la qualité de vie (QoL), les types de récidives et les différentes procédures utilisées en cas de récidive ou de persistance de la dysphagie. Cette étude compare une radiochimiothérapie exclusive à une radiochimiothérapie suivie de chirurgie chez 444 patients atteints d'un cancer de l'œsophage T3-T4 N0-N1, potentiellement résécable.²³ Les patients inclus recevaient tous 2 cycles de chimiothérapie par 5-FU et cisplatine associés à de la radiothérapie continue (46 Gy) ou « *split course* » (30 Gy). Ensuite seuls les répondeurs (259 sur 444 inclus) étaient randomisés : ils étaient opérés ou poursuivaient leur radiochimiothérapie. Cette étude montre que chez les répondeurs, la chirurgie ou la poursuite de la radiochimiothérapie ont le même impact sur la survie (survie médiane de 17,7 et 19,3 mois respectivement). Pour la qualité de vie, la FFCD utilise ici l'indice de Spitzer.²⁴ Même si la dysphagie était mieux contrôlée dans le bras chirurgie avec 63% contre 46% des patients n'ayant pas de dysphagie ou un simple accrochage aux solides (grade 1) au moment du décès, il n'y avait pas de différence de QoL globale, analysée ici de manière longitudinale ($p=0.25$).²⁵ Ce moins bon contrôle de la dysphagie peut s'expliquer par une tendance aux rechutes locales plus grande après la radiochimiothérapie exclusive (HR=1.63 ; 95% CI, 1.04-2.55, $p=0.03$). Une autre procédure était nécessaire du fait d'une récidive ou d'une persistance de la dysphagie dans 46,2% et 24% des cas pour les bras radiochimiothérapie et chirurgie respectivement ($p=0.0002$). Dans 32% des cas, il s'agissait de la pose d'une endoprothèse œsophagienne et dans 13,8% des cas d'une dilatation œsophagienne. Etonnamment, l'accroissement des rechutes locales et des interventions qu'il entraîne (prothèses ou dilatations, $p<0.0001$), ne semble

pas influencer la QoL longitudinale.²⁵ Toutefois, il faut garder en mémoire que seuls les répondeurs ont été ici étudiés.

Une étude antérieure menée par Stahl et al. aboutit aux mêmes conclusions. Elle compare chez 177 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage, une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiochimiothérapie avec ou sans chirurgie. Tous les patients étaient randomisés y compris ceux qui n'étaient pas répondeurs. Le contrôle local de la maladie était également meilleur après chirurgie (HR=2,1 ; 95% CI, 1,3-3,5, p=0.003), mais sans impact sur la survie globale. Les survies médianes étaient similaires dans les deux bras (respectivement 16 et 15 mois, pour les bras chirurgie et radiochimiothérapie exclusive), ainsi que le taux de survie à 3 ans (31,3% contre 24,4%, p=0.02).²⁶

Dans une étude rétrospective plus ancienne, 88% des patients avaient une amélioration de la dysphagie sous radiochimiothérapie et ce dans un délai médian de 2 semaines (rang 1-21 semaines).²⁷ De même, dans une étude japonaise sur 57 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage classé T3-T4, et présentant au diagnostic une dysphagie sévère (alimentation liquide seule possible), la radiochimiothérapie concomitante permettait de bons résultats. La dysphagie était améliorée de manière significative dans 81% des cas (accrochage seul aux solides, en moyenne) (p<0.0001), et ce après un cycle de radiochimiothérapie pour 59% des patients. La durée médiane de l'effet de la radiochimiothérapie sur la dysphagie était de 10 mois²⁸, sachant que les durées médianes de l'effet d'une radiochimiothérapie sur la dysphagie vont de 3 à 10 mois dans la littérature.^{27,29,30}

La radiochimiothérapie permet donc une levée durable de la dysphagie, mais de manière moins rapide qu'après la pose d'une prothèse œsophagienne. Elle a, par contre, le double avantage d'être un traitement « local » efficace et non invasif de la dysphagie, mais aussi d'être un traitement systémique grâce à la chimiothérapie associée. L'objectif est une diminution des rechutes locales, et à distance, et une augmentation de la survie.

Reste que, dans la majorité des études, les patients sont en bon état général (performance status OMS grade ≤ 2), ce qui est moins fréquent dans la pratique courante. Il existe, en effet, souvent un terrain alcoolo-tabagique, ainsi qu'une

dénutrition surajoutée due aux difficultés d'alimentation en cas de dysphagie, et à l'hypercatabolisme provoqué par le cancer. Dans une étude regroupant une population de 232 patients, dont 72% d'hommes, atteints d'un cancer de l'œsophage inopérable, le poids moyen était de 46,7 Kg.⁴² Se pose alors la question de protocoles « allégés », qui permettrait de faire bénéficier de ce double traitement par radiothérapie et chimiothérapie aux patients à l'état général précaire ou l'espérance de vie courte. Hayter et al. ont montré dans une étude de phase I/II, qu'un protocole court de radiothérapie (30 Gy en 10 fractions de 3 Gy sur deux semaines) associé à un cycle de chimiothérapie (5-FU 1g/m²/j, pendant 4 jours, et mitomycine C 10 mg/m² à J1), était faisable et bien toléré dans une population de malades majoritairement métastatiques (82%). Il permettait une levée complète de la dysphagie dans 68% des cas. La dysphagie était améliorée au bout de 5 semaines en moyenne, mais on constatait chez 32% des patients une aggravation initiale transitoire secondaire à une œsophagite. Parmi ceux dont l'état s'était amélioré, 73% le restaient jusqu'à leur décès, pour une survie médiane de 20 semaines (range 5-135 semaines). L'effet de la radiothérapie courte combiné à la chimiothérapie ne perdurait certes que 2,75 mois (médiane) mais chez des patients métastatiques dont l'espérance de vie est de 5 mois (durée médiane), on peut se demander s'il est éthique de leur faire passer le quart de leur vie restante en visites dans un centre de radiothérapie, ce qui serait le cas, en cas de protocole standard (4 à 6 semaines).²⁹

4. Toxicité de la radiochimiothérapie

- **Toxicités aiguës**

La radiochimiothérapie est plus efficace que la radiothérapie seule, mais au prix d'une plus grande toxicité. Les toxicités aiguës les plus courantes observées sont les complications hématologiques (neutropénie, thrombopénie et anémie) dans environ 30% des cas (grade ≥ 3), du fait de l'irradiation de la moelle associée à la chimiothérapie, ainsi que les œsophagites radiques.

Dans une étude japonaise, des toxicités de grade ≥ 3 étaient présentes dans plus d'un tiers des cas, avec 25% d'œsophagites, 30% de neutropénies grade ≥ 3 , dont 4% de neutropénies fébriles. Sur les 35 patients qui avaient une tumeur T4, il y avait trois perforations œsophagiennes (9%), responsable de deux décès (4%).²⁸

L'étude de la FFCD rapporte un taux de 25% de toxicité de grade 3, et 6% de toxicité de grade 4. Les œsophagites étaient moins fréquentes avec seulement 4% d'œsophagites grade ≥ 3 , et le taux de mortalité à 3 mois lié au traitement était de 1%.²⁵ La compliance reste malgré tout excellente avec, selon les études, 97% à 93% des patients qui terminent le traitement.^{25,28,31}

- Toxicités tardives

Même si actuellement les complications tardives de la radiothérapie ne jouent que peu dans la prise de décisions thérapeutiques d'un cancer de l'œsophage localement avancé, elles prendront probablement à l'avenir une place prépondérante du fait d'un allongement de la survie et du nombre croissant de radiochimiothérapies exclusives effectuées.

Les complications tardives les plus fréquentes chez les patients traités par radiothérapie thoracique sont les complications cardio-pulmonaires. Parmi elles, la péricardite radique est la plus fréquente. Elle a été essentiellement observée chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin qui étaient traités par radiothérapie thoracique. Une étude portant sur 78 patients, en rémission complète après avoir été traités par radiochimiothérapie exclusive pour un lymphome de Hodgkin, rapporte un taux de 10% de péricardites radiques de grade ≥ 3 , avec deux décès par insuffisance cardiaque à 15 et à 35 mois. Le temps médian d'apparition était de 15 mois (extrêmes de 10 à 36 mois), soit relativement rapidement, et probablement expliqué par l'irradiation importante (40 Gy) des chaînes ganglionnaires médiastinales, augmentant de fait le volume cardiaque irradié. Les autres complications de grade ≥ 3 observées dans cette étude, étaient les pleurésies radiques (8,9%, délai médian d'apparition de 18 mois), les pneumopathies radiques (3,8%, délai médian d'apparition de 5 mois), et les sténoses œsophagiennes bénignes, traitées par dilatation (5,1%).³¹

Peu d'études portant sur le cancer de l'œsophage mentionnent ces complications. Il semble que les complications les plus fréquentes soient la pleurésie radique et la péricardite radique, survenant chez 11 et 10% des patients respectivement.³² La prise en charge de l'épanchement pleural (médicaments et ponctions itératives) ne semble pas avoir d'impact direct sur la survie mais par contre elle affecte clairement la qualité de vie restante. Ces toxicités tardives apparaissent après des durées médianes de 15 et 19 mois, mais les premiers cas peuvent apparaître dès 3 mois, ce qui est souvent très délétère chez des patients dont la qualité de vie est déjà

précaire.^{28,32} L'avènement de la radiothérapie conformationnelle, ou à modulation d'intensité (IMRT), par rapport aux techniques traditionnelles de faisceaux antéro-postérieurs devrait permettre de réduire ces toxicités. En effet la prévention de ces complications passe essentiellement par une meilleure radioprotection des organes sains.

Tableau II : études de phase III avec radiochimiothérapie définitive dans le cancer de l'œsophage.

Etude	Patients (n)	Tumeurs T3-T4 (%)	Dose totale de la radiothérapie (Gy)	Chimiothérapie	Taux de rechutes locales à 2 ans (%)	Survie à 2 ans (%)	Toxicités Grade ≥ 3 (%) [G3/G4]
RTOG 85-01. 1992 [9]	61	8	50	5FU-CDDP	47	38	64 [44/20]
INT 0123 2002 [19]	109	43	50.4	5FU-CDDP	52	40	69 [43/26]
INT 0123 2002 [19]	109	48	64	5FU-CDDP	56	31	67 [46/21]
Stahl et al. 2005 [26]	86	100	> 65	FLEP puis CDDP-étoposide	58	35.4	?
FFCD 9102. 2007 [23]	130	100	45 et 66	5FU-CDDP	43	40	31 [25/6]

Protocoles

RTOG 85-01 :

Radiothérapie de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy, sur 5 semaines en continu et chimiothérapie par cisplatine (CDDP) 75 mg/m², J1 et 5-fluorouracile (5-FU) 1000 mg/m²/j de J1 à J4, aux semaines 1,5,8,11

Radiothérapie seule de 64 Gy, en 32 fractions de 2 Gy/j

INT 0123 :

Radiothérapie de 50.4 Gy en 28 fractions de 1.8 Gy/j en continu

Radiothérapie de 64.8 Gy en 36 fractions de 1.8 Gy/j en continu

Chimiothérapie par cisplatine 75 mg/m², J1 et 5-FU 1000 mg/m²/j de J1 à J4, aux semaines 1, 5, 9, 13

Stahl et al.

Chimiothérapie d'induction par FLEP (5-FU bolus de 500 mg/m², leucovorine 300 mg/m², étoposide 100 mg/m², et cisplatine 30 mg/m²), 3 cycles aux semaines 1, 3 et 6

Chimiothérapie concomitante par cisplatine 50 mg/m² et étoposide 80 mg/m² aux J1 et J3 de la radiothérapie

Radiothérapie de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy/j et complément au niveau de la tumeur (CTV1, champs réduit) de 15 Gy en 2 fractions par jour de 1.5 Gy pendant 5 jours si tumeur T4 ou T3 sténosante, ou 10 Gy en 5 fractions de 2Gy/j en cas de tumeur T3 non sténosante.

FFCD 9102 :

Chimiothérapie par cisplatine 15 mg/m²/j de J1 à J5, et 5-FU 800 mg/m²/j de J1 à J5 en continu, aux J1, J22, J43, J64 et J92 (2 cycles avant randomisation)

Radiothérapie de 45 Gy en 3 cycles de 5 fractions de 3 Gy aux J1, J22, et J43 (2 cycles avant randomisation) = split course

Radiothérapie de 66 Gy en 23 fractions de 2 Gy en continu et après randomisation, à J43, 10 fractions de 2 Gy = régime traditionnel

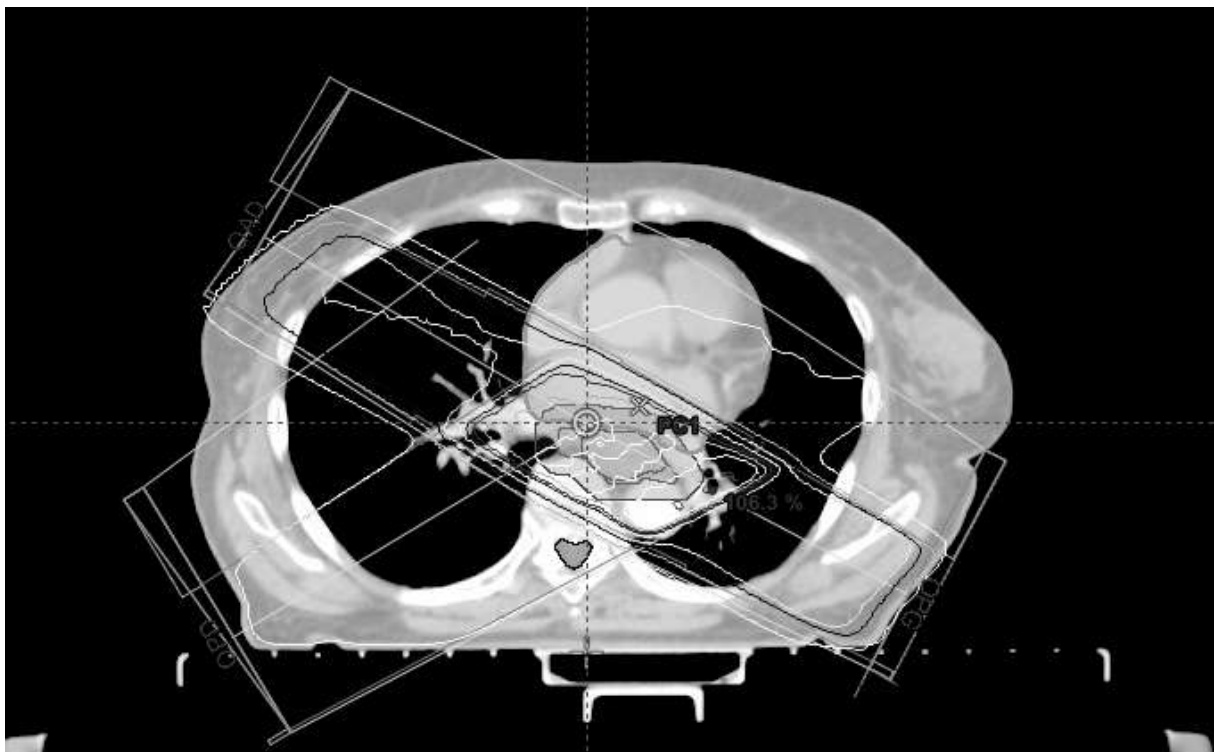


illustration 1 : étude dosimétrique d'une tumeur de l'œsophage moyen (coupe transversale)

III. La curiethérapie endoluminale (brachythérapie)

1. Introduction

La curiethérapie est une technique d'irradiation consistant à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur. Dans le cancer de l'œsophage, les sources sont placées au contact du tissu à irradier à l'aide d'un applicateur flexible, d'un diamètre de 10 mm (Bonvoisin-Gérard Esophageal Applicator, Nucletron, Veenendaal, Pays-Bas), passé dans l'œsophage le long d'un fil guide. La source la plus communément utilisée est l'iridium 192. Différentes possibilités de traitement existent selon le débit de dose. On distingue par convention, la curiethérapie à haut débit de dose (HDR), délivrant des doses ≥ 12 Gy/h, où le traitement dure entre 20 et 30 minutes, et la curiethérapie à bas débit de dose (LDR), délivrant des doses entre 0,4 et 2 Gy/h, où les sources radioactives sont laissées en place de façon continue pendant plusieurs jours. Dans le cancer de l'œsophage on utilise essentiellement la curiethérapie à haut débit de dose, procédure courte, permettant une prise en charge en hôpital de jour. L'avantage de la curiethérapie sur la radiothérapie externe, est cette possibilité de délivrer la dose maximum de radiations à la tumeur, en épargnant au maximum les structures environnantes. On observe des modifications tissulaires dans les 6 semaines qui suivent l'irradiation, entraînant ainsi une « fonte » tumorale intra-luminale et une levée de la dysphagie.³³

2. Curithérapie en association avec la radiochimiothérapie

La curiethérapie a d'abord été utilisée dès les années 1980, comme complément de dose à visée curative après une irradiation externe. Les patients recevaient une irradiation externe de 40-50 Gy, suivie de 10 Gy en curiethérapie, en une ou deux fractions, deux à trois semaines après la fin de la radiothérapie.³⁴ Puis dans les années 1990, avec les études prouvant la supériorité de la radiochimiothérapie sur la radiothérapie seule, des traitements combinés associant radiochimiothérapie exclusive, et curiethérapie HDR ont été tentés chez des patients atteints d'un cancer de l'oesophage localement évolué et en bon état général. La réponse clinique était bonne, au prix toutefois d'une grande toxicité. Dans une étude américaine de phase I/II menée par Gaspar et al. sur 35 patients traités par radiochimiothérapie (50 Gy, et 4 cycles de 5-FU, cisplatine) suivie d'une curiethérapie HDR, 15 Gy en 3 fractions,

ou LDR, 20 Gy à 0,5-1,0 Gy /h, on note un taux élevé de complications. Malgré un taux important de réponses complètes (73%), il y avait 58% de toxicités grade 3, 26% de grade 4, et 8% de décès liés au traitement. Par ailleurs, le quatrième cycle de chimiothérapie n'était donné que dans 58% des cas, et la troisième fraction de curiethérapie a été rapidement abandonnée devant la toxicité du protocole.³⁵

Cependant l'état général des patients atteints d'un cancer de l'œsophage n'est pas toujours compatible avec une radiochimiothérapie. Devant les résultats encourageants de la curiethérapie seule, Sur et al. ont essayé d'y associer la radiothérapie externe chez une population de patients ayant perdu plus de 30 à 40% de leur poids de forme, contre indiquant un triple traitement par curiethérapie, radiothérapie et chimiothérapie. Le protocole consistait en une curiethérapie HDR de 16 Gy en 2 fractions, associée ou non à une radiothérapie externe courte de 30 Gy en 10 fractions sur 2 semaines. Les résultats n'ont montré aucun avantage significatif à l'ajout de la radiothérapie externe, que se soit en survie globale (7,5 mois contre 7,23 bras curiethérapie seule, $p>0.05$), ou en survie sans dysphagie (50% dans les deux bras, $p>0.05$). Seuls le poids initial et l'indice de performance OMS avaient un impact sur la survie globale en analyse multivariée.³⁶ Plus récemment la même équipe a publié sous forme d'abstract une étude rétrospective portant sur 64 patients dont 55% de stade IV, traités par curiethérapie HDR seule ou en association avec de la radiothérapie, de la chimiothérapie ou les deux. La curiethérapie seule semble améliorer la dysphagie, puisqu'il n'y avait pas de différences entre les groupes, par contre la survie médiane (195 jours) variait significativement en fonction du traitement ($p=0.008$). Elle était augmentée par l'ajout de la radiothérapie (52% à 195 jours) et surtout de la chimiothérapie (63% à 195 jours) comparée à la curiethérapie HDR seule (28% à 195 jours).³⁷

3. Curiethérapie exclusive

Pour les patients métastatiques et/ou à l'état général précaire dont on sait qu'ils ne pourront pas tolérer une chimiothérapie ou une radiothérapie externe, se pose la question de la curiethérapie HDR seule, comme traitement palliatif de la dysphagie.

La curiethérapie HDR peut être administrée à des doses allant de 7,5 à 20 Gy, en une ou plusieurs fractions. Le protocole optimal reste actuellement débattu.³⁴

En cas de fraction unique, il semble que la dose optimale amenant les meilleurs résultats en termes de levée de la dysphagie avec le minimum de morbidité se situe

entre 12 et 15 Gy. Une seule étude compare différentes doses de curiethérapie HDR, données en une fraction : les doses <12 Gy n'étaient associées à aucun bénéfice, car la maladie n'était pas contrôlée, et les doses >15 Gy étaient responsables d'un plus grand nombre de complications (9% de fistules).³⁸ La majorité des études utilisent une dose unique de 12-15 Gy (cf. tableau III). Une étude rétrospective, menée par Homs et al. couvrant une période de 10 ans, analyse les données de 149 patients avec un cancer de l'œsophage inopérable et inéligibles pour la radiothérapie externe, car 53% sont métastatiques, et 47% ont un état général altéré. Ces patients sont traités par curiethérapie HDR exclusive en 1 fraction de dose médiane de 15 Gy (92%). Dans la majorité des cas la procédure était faite au cours d'une hospitalisation de jour, limitant ainsi le temps passé à l'hôpital chez ces patients ayant une espérance de vie courte. L'amélioration de la dysphagie n'était observée que dans 51% des cas avec un score médian de dysphagie qui passait de 3 (alimentation liquide) à 2 (alimentation semi-liquide) ($p < 0.001$). Parmi eux, 37% avaient une dysphagie récurrente dans un délai médian de 3 mois, essentiellement due à une repousse tumorale, et 23% des patients bénéficiaient dans un deuxième temps d'une prothèse métallique.³⁹ Dans une autre étude rétrospective utilisant une fraction unique de 15 Gy, on constatait une amélioration de la dysphagie dans 65% des cas et seulement 5% des patients avaient besoin d'un deuxième traitement de leur dysphagie.⁴⁰

Sur et al. ont comparé différents protocoles de curiethérapie en fractions multiples. Dans une première étude, les patients étaient randomisés pour recevoir, soit 12 Gy en deux fractions, soit 16 Gy en deux fractions, ou 18 Gy en trois fractions. Les patients recevant 12 Gy étaient moins bien contrôlés sur le plan tumoral, avec des survies globales et sans dysphagie plus courtes, que les deux autres protocoles.⁴¹ Les deux protocoles de curiethérapie, 16 Gy en deux fractions, et 18 Gy en trois fractions ont ensuite été comparés entre eux dans une étude randomisée de 232 patients, avec des résultats équivalents à en terme de survie globale (7,9 mois) et sans dysphagie (7,1 mois), mais aussi en terme de complications avec 11,3% de sténoses cicatricielles et 10,4% de fistules.⁴²

Tableau III : curiethérapie en traitement exclusif

Auteur	Prospectif/ rétrospectif	N	Dose en Gray/fraction (n patients)	Amélioration de la dysphagie	Complications (%)	Dysphagie récurrente (%)	Survie
Giles, Rowland et Pagliero. 1985 [40]	R	40	15 Gy/ 1f	65%	12.5% œsophagites		?
Jager et al. 1995 [43]	R	88	15 Gy/ 1f	67%	41% (34% douleurs thoraciques)	37	5.5 mois (médiane)
Kulhavy et al. 1995 [38]	P	51	10 Gy/ 1f (12)	3/4	0%	17	
			12 Gy/ 1f (14)	8/8	0%	14	
			15 Gy/ 1f (14)	6/6	0%	7	
			18 Gy/ 1f (11)	3/7	9% fistules	27	3 mois (médiane)
Sur et al. 1998 [41]	P	172	12 Gy/ 2f (36)	Survie à 1 an sans dysphagie : 11%	14% sténoses, 20% fistules	?	10% à 1 an
			16 Gy/ 2f (68)	25%	25% sténoses, 3% fistules		22% à 1 an
			18 Gy/ 3f (68)	39%	42% sténoses, 11% fistules		35% à 1 an
Sur et al. 2002 [42]	P	232	18 Gy/ 3f (112)	7.8 mois survie sans dysphagie	19.5% (10.2% sténoses, 9.3% fistules)	11.9% (persistance)	9.1 mois
			16 Gy/ 2f (120)	6.3 mois survie sans dysphagie (p>0.05)	24% (12.5% sténoses, 11.5% fistules)	13.5% (persistance)	6.9 mois (p>0.05)
Homs et al. 2003 [39]	R	149	15 Gy/ 1f	51%	12%	37	160 jours (médiane)
Homs et al. 2004 [46]	P	101	12 Gy/ 1f	73%	21% (5% hémorragies)	25.7% (et 17.8% persistance)	155 jours (médiane)

Gy : Gray

4. Complications de la curiethérapie

Malgré son efficacité modérée, cette technique a toutefois l'avantage d'être relativement bien tolérée, avec peu d'effets secondaires ou de complications, ce qui peut être un facteur déterminant pour le choix de la stratégie thérapeutique dans cette catégorie de patients fragiles. Les complications les plus fréquemment rapportées sont l'œsophagite radique, les douleurs rétrosternales, la formation de fistules et plus tardivement l'apparition de sténoses cicatricielles. L'étude rétrospective de Homs et al. ne retrouve que dix-huit (12%) complications majeures, dont trois sont des douleurs rétrosternales, et une mortalité liée à la procédure de 2%.³⁹ Celle de Giles, Rowland et al. constate seulement cinq (12.5%) oesophagites symptomatiques pour une durée de 5 à 10 jours.⁴⁰

Le principale risque reste la formation d'une fistule oesophagienne, retrouvée chez 6 des 35 patients de l'étude de Gaspar et al., avec 50% de décès.³⁵ La prévention de cette complication semble passer par le respect stricte des contre-indications : ulcération oesophagienne, tumeur de plus de 10 cm, envahissement trachéal, et localisation cervicale.³⁴

La dysphagie récurrente après un traitement par curiethérapie est le plus souvent due à une repousse ou une persistance tumorale, et plus rarement à une sténose cicatricielle bénigne. La repousse ou la persistance tumorale sont fréquemment à l'origine d'un deuxième geste salvateur de la dysphagie, qui varie en fréquence, allant de 10 à 40%, selon les études.⁴⁴ Le traitement de deuxième intention est soit une nouvelle dose de curiethérapie, soit le plus souvent la pose d'une endoprothèse œsophagienne. Les patients avec à l'origine une sténose maligne non franchissable par l'endoscope, ou ceux ayant eu un premier traitement par chimiothérapie, ont un risque accru de récurrence ou de persistance tumorale.⁴⁵

5. Curieithérapie comparée à la pose d'une prothèse œsophagienne

Plus récemment, la première étude prospective randomisée, comparant la place de la curiethérapie HDR seule par rapport aux prothèses oesophagiennes dans le traitement palliatif de la dysphagie a été publiée. Deux cent neuf patients dysphagiques (score moyen de 2,8 : alimentation liquide) atteints d'un cancer de l'œsophage non curable ont été randomisés en deux bras : curiethérapie exclusive en une fraction de 12 Gy ou endoprothèse métallique (Ultraflex). La dysphagie était

plus rapidement améliorée après la pose de prothèse, mais 30 jours après le traitement on ne constatait plus aucunes différences : le score de dysphagie était amélioré d'un point chez 73% des patients traités par curiethérapie et chez 76% traités par endoprothèse. Par ailleurs la durée de vie sans dysphagie était plus longue après curiethérapie (115 jours contre 82 jours, $p=0.015$), ainsi que la qualité de vie à long terme. Il n'y avait pas de différence en terme de survie dans les deux bras (155 j contre 145 j dans le bras prothèse, $p=0.23$). Il n'y avait pas de différence non plus en terme de récurrence ou de persistance de la dysphagie (43% contre 40 %) ou encore de coût. On constatait par contre plus de complications majeures après la pose d'une prothèse qu'après curiethérapie : hémorragies (curiethérapie 5% contre prothèse 13%), fistules (3% contre 6%), perforations (2% contre 2%), et douleurs rétrosternales (6% contre 12 %).⁴⁶

Le fait que la curiethérapie agisse de manière plus durable, semble faire d'elle une thérapeutique de choix, supérieure aux prothèses œsophagiennes. Toutefois, parce que l'effet de la curiethérapie sur la dysphagie est plus tardif (2 à 3 semaines environ) que celui suivant la pose d'une prothèse œsophagienne, ne devrait-elle pas être réservée aux patients ayant une espérance de vie plus longue ? Ce sont eux en effet qui en bénéficieraient réellement. Dans l'étude citée ci-dessus, les courbes de dysphagie « se croisent » à environ 120 jours (supériorité de la curiethérapie sur la prothèse œsophagienne), soit la survie médiane, ce qui signifie qu'environ la moitié des patients ne vit pas assez longtemps pour bénéficier des effets de la curiethérapie.^{46,47} Les prothèses œsophagiennes seraient à réserver aux patients avec une espérance de vie courte, ayant besoin d'une amélioration rapide de la dysphagie, et pour les patients avec persistance ou une récurrence tumorale après un traitement par curiethérapie. Sur les données de l'étude citée ci-dessus, Steyerberg et al. ont développé un score pronostic qui aiderait à définir cette catégorie de patients chez qui le bénéfice d'une prothèse œsophagienne serait au moins équivalent à celui de la curiethérapie. Ont été inclus dans le score les différents facteurs pronostics reconnus comme significatif dans la littérature : l'âge, le sexe, la longueur de la tumeur, la présence de métastases, et l'état général (*performance status* OMS, ou score de Karnofsky). Le score permet de séparer les patients en trois catégories : bon, moyen ou mauvais pronostic (cf. tableau IV). La survie ajustée à la dysphagie montrait un avantage à la curiethérapie dans les groupes de bon ou de pronostic intermédiaire. Par contre dans le groupe de mauvais

pronostic, la pose de prothèse œsophagienne était associée à une différence de 23 jours de survie ajustée à la dysphagie, en sa faveur (77 contre 54 jours, $p=0.16$).⁴⁷ La précision des scores pronostics est souvent mesurée par un « C » statistique, où 1 est le score parfait, et 0,5 le hasard. Dans cette étude la précision était de 0,65, soit statistiquement meilleur que le hasard, mais tout de même limité, sachant que le score OMS seul était quasiment aussi précis (0,61) que le score le plus compliqué.

Finalement le type de patient qui bénéficie de la curiethérapie est le patient jeune, en bon état général, avec une petite tumeur, non métastatique. Ce même type de patient est aussi le bon candidat pour la radiochimiothérapie... Un autre type de patient qui pourrait bénéficier de la curiethérapie est le patient porteur d'une tumeur du tiers supérieur et de la bouche œsophagienne, pour laquelle les prothèses sont très difficilement envisageables et souvent très mal tolérées.

Tableau IV : Score pronostic de survie, et résultats par groupes pronostiques de survie en fonction d'un traitement par curiethérapie ou par prothèse œsophagienne (Steyerberg et al.⁴⁷)

caractéristiques		Score
SEXE	Homme	1
AGE (années)	40	-1
	50	- 0,5
	60	0
	70	0,5
	80	1
LONGUEUR TUMORALE	> 10 cm	2
METASTASES	Oui	2
Score OMS	1	1
	2	2
	3	3

Résultats par groupes pronostiques				
Groupe pronostic		Curiethérapie	Prothèse œsophagienne	p
Bon (score <3,5)	Survie médiane (jours)	218	189	0.13
	Survie ajustée à la dysphagie (jours)	138	104	0.17
Intermédiaire (score : 3,5-5)	Survie médiane (jours)	147	132	0.35
	Survie ajustée à la dysphagie (jours)	98	68	0.09
Mauvais (score >5)	Survie médiane (jours)	75	90	0.47
	Survie ajustée à la dysphagie (jours)	54	77	0.16

IV. Chimiothérapie palliative

1. Introduction

Dans un contexte où environ 50% des patients ayant un cancer de l'œsophage sont métastatiques au diagnostic, la chimiothérapie palliative peut être utilisée en traitement alternatif ou complémentaire, avec comme objectif le contrôle tumoral, une survie prolongée ou une amélioration de la qualité de vie.

Il existe de nombreuses études, essentiellement de phase I et II, concernant le traitement des cancers de l'œsophage non opérables ou métastatiques, car le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome sont tous deux chimiosensibles. Les premières études sur la chimiothérapie palliative recrutaient essentiellement des patients atteints d'un carcinome épidermoïde car celui-ci était supposé être plus chimiosensible que l'adénocarcinome. Dernièrement on a constaté que les taux de réponses étaient similaires entre adénocarcinome et carcinome épidermoïde, amenant à traiter ces deux histologies sans distinctions.⁴⁸

L'expérience la plus grande concerne des combinaisons de chimiothérapie à base de cisplatine, avec un autre agent tel que le 5-FU, les anthracyclines, ou le paclitaxel.

Les taux de réponses (réponses complètes et partielles) au cours de phases II, utilisant un protocole « classique » combinant du 5-FU en infusion continue (1000 mg/m²/j sur 96-120h) et cisplatine (100 mg/m²/j, J1) allaient de 25 à 35 %.^{49,50,51} Une seule étude compare le cisplatine seul et son association avec le 5-FU chez 88 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage. Les patients de cette étude de phase II, traités par 5-FU et cisplatine avaient un taux de réponse plus élevé (35% vs 19%) et une survie médiane plus grande (33 semaines contre 28), sans que cela soit significatif.⁵²

L'efficacité de la chimiothérapie pour la réduction de volume tumoral, et pour l'allongement de la survie est surtout démontrée dans les séries chirurgicales en néoadjuvant, comme l'essai MAGIC qui compare une chimiothérapie péri-opératoire (protocole ECF) contre une chirurgie seule. L'allongement de la survie est significatif, avec un taux de survie à cinq ans de 36 % contre 23% en cas de chirurgie seule (*hazard ratio for death* chimiothérapie néoadjuvante contre chirurgie seule ; 0,75; 95% CI ; 0,60 à 0,93 ; P=0.009).⁵³

Toutefois, le réel impact sur la survie ou la qualité de vie d'une chimiothérapie, en situation palliative, est inconnu du fait d'un manque d'essais randomisés de phase III comparant chimiothérapie et traitements de confort.⁵⁴ La faisabilité d'une telle étude restera toujours problématique car les patients comme leurs thérapeutes préfèrent souvent un traitement actif tant que cela reste possible.

2. Chimiothérapie versus traitements de confort

Une seule étude randomisée, contrôlée, de phase III existe. Elle porte sur 156 patients ayant un cancer de l'œsophage avancé, randomisés entre chimiothérapie (5-FU 1g/m²/j, pendant 5 j et cisplatine 100 mg/m²/j, J1) ou soins de confort. Toutefois, seuls 14 patients étaient métastatiques. Les autres avaient eu soit une résection R1 ou R2 (58), soit une tumeur localement avancée inopérable (22), soit étaient pN+ (62). Quel que soit le sous-groupe, aucun avantage en terme de survie n'a été démontré en faveur de la chimiothérapie. De plus elle n'avait aucun impact sur l'histoire de la dysphagie, avec une survie sans dysphagie similaire (10,5 mois) et la toxicité était plus importante dans le groupe traité avec 6% de décès liés à la chimiothérapie.⁵⁵ Du fait de faible nombre de patients métastatiques (N=14), on ne peut actuellement rien en déduire, mais la toxicité pourrait être aujourd'hui réduite par l'utilisation protocoles mieux tolérés comme le LV5FU2-platine simplifié, pour une efficacité semblable.⁵⁶

3. Comparaison de différents protocoles de chimiothérapie

Quelques d'études de phase III comparant différents protocoles de chimiothérapies entre eux ont été publiées (cf. tableau V).

Le protocole ECF [épirubicine cisplatine et 5-FU continu] a été élaboré à l'origine pour le cancer gastrique avancé, par l'équipe de Cunningham et al. au début des années 1990. L'ajout d'une anthracycline à la combinaison 5FU-cisplatine, connue pour son effet synergique sur les tumeurs de l'appareil digestif supérieur, a pour but d'en augmenter la cytotoxicité. L'épirubicine est choisi du fait de sa moindre toxicité par rapport à la doxorubicine.⁵⁷ La première grande étude de phase III, dans le cancer avancé de l'œsophage ou gastrique, compare le protocole ECF au protocole FAMTX [5-FU continu, méthotrexate, et doxorubicine] chez 274 patients. Les taux de réponses, la survie globale et la qualité de vie étaient supérieurs avec le protocole ECF (réponse globale ECF : 45% contre FAMTX : 21%, p=0.002 ; survie médiane

ECF : 8,9 mois contre FAMTX : 5,7 mois, $p=0.0009$). La toxicité était acceptable, avec 1% de décès lié à la chimiothérapie. Le protocole ECF donnait plus de nausées, de vomissements, et d'alopecies, et le FAMTX, plus de toxicités hématologiques, néphrologiques et muqueuses.⁵⁸ Le suivi à 2 ans cette cohorte a montré des taux de survie de 14% (95% CI, 8-20%) pour le bras ECF, et 5% (95% CI, 2-10%) pour le bras FAMTX ($P = 0.03$).⁵⁹

Le protocole ECF a ensuite été comparé, à une combinaison de mitomycine C de cisplatine et de 5-FU continu (MCF) chez 580 patients atteints d'un cancer avancé de l'œsophage ou de l'estomac. Ces deux régimes de chimiothérapie étaient équivalents pour la survie médiane (ECF : 9,4 mois, contre MCF : 8,7 mois) et les taux de réponses (ECF : 42% contre MCF : 44%), mais du fait d'une qualité de vie supérieure chez les patients traités par ECF, les auteurs ont recommandé ce protocole comme traitement standard des cancers avancés de l'œsophage et de l'estomac.⁶⁰

Tableau V : Etudes de phase III randomisées contrôlées comparant les différents protocoles de chimiothérapie dans le cancer de l'œsophage (*p<0.05)

Etudes	N	Protocoles	Survie médiane	Survie à 1an	PFS	RO	Types de toxicités	Qualité de vie
Webb 1997 [58]	256 dont œsophage=51 JOG=60 estomac=145 LAD=98 M+ =158	ECF (n=126)	8.9 mois	36%	7.4 mois	45%	Alopécies Nausées Décès =1%	Meilleure à 24 semaines après ECF (EORTC QLQ-C30)
		FAMTX (n=130)	5.7 mois	21%	3.4 mois	21%	Muqueuse Néphrologique Hématologique	
Ross 2002 [60]	580 dont œsophage=188 JOG=125 estomac=248 inconnu=13 LAD=232 M+ =328 inconnu=14	ECF (n=290)	9.4 mois	40%	7 mois	42%	Neutropénies Alopécies	Meilleure à 3 et 6 mois après ECF (EORTC QLQ-C30)
		MCF (n=290)	8.7 mois	33%	7 mois	44%	Thrombopénies Erythèmes Décès=0.3%	
Tebbutt 2002 [61]	254 dont œsophage=56 JOG=63 estomac=131 LAD=59 M+ =144	5-FU continu (n=125)	6.3 mois	22%	3.9 mois	16%		Equivalente dans les deux études
		5-FU, mitomycine C (n=129)	5.3 mois	18%	3.8 mois	19%	Hématologique	
Sumpter 2005 [62] (analyse intermédiaire)	204 dont œsophage=68 JOG=65 estomac=69 inconnu=2 LAD=55 M+ =149	ECF (n=53)				31%		
		EOF (n=55)					39%	
		ECX (n=48)					35%	
		EOX (n=48)					48%	

Abréviations : PFS (survie sans progression), RO (réponse objective), JOG (jonction œsogastrique), LAD (tumeur localement avancée), M+ (maladie métastatique)

Protocoles :

ECF : épirubicine 50 mg/m² et cisplatine 60 mg/m² toutes les 3 semaines, et 5-FU continu 200 mg/m²/j en continu, maximum 8 cycles

EOF : épirubicine 50 mg/m² et oxaliplatine 130 mg/m² toutes les 3 semaines, et 5-FU continu 200 mg/m²/j en continu

ECX : épirubicine 50 mg/m² et cisplatine 60 mg/m² toutes les 3 semaines, et capecitabine(X) 500-625 mg/m²/j en 2 prises orales de manière continue

EOX : épirubicine 50 mg/m² et oxaliplatine 130 mg/m² toutes les 3 semaines, et capecitabine(X) 500-625 mg/m²/j en 2 prises orales de manière continue

FAMTX : 5-FU continu 1500 mg/m², doxorubicine 30 mg/m² à J15, et méthotrexate 1500 mg/m² tous les 28 jours, maximum 6 cycles

MCF : mitomycine C 7mg/m² toutes les 6 semaines, cisplatine 60 mg/m², toutes les 3 semaines, et 5-FU continu 300 mg/m²/j en continu, maximum 8 cycles

5-FU : 300 mg/m²/j en continu

5-FU, mitomycine C : 5-FU 300 mg/m²/j en continu et mitomycine C 10 mg/m² toutes les 6 semaines, maximum 4 cycles

4. Nouvelles molécules en cours d'évaluation

Plusieurs nouvelles drogues ou combinaisons de drogues sont en cours d'évaluation avec toujours ce même but : réduire la toxicité et augmenter le taux de réponses et la survie.

- Oxaliplatine et capecitabine

Sur une base de type « ECF », anthracycline, sel de platine et fluoropyrimidine, sont en train d'être évalués différents protocoles dans lesquels le cisplatine est remplacé par l'oxaliplatine et le 5-FU par la capecitabine (X).⁶² Les résultats préliminaires (204 patients inclus sur 1000 prévus) montrent que le remplacement du cisplatine par l'oxaliplatine et du 5-FU par la capecitabine ne semble pas affecter l'efficacité. Les taux de réponses (complètes et partielles) sont similaires allant de 31% à 48%, et que ce soit le 5-FU ou la capecitabine on observait des taux de toxicités de grade 3 et 4 liés aux fluoropyrimidines équivalentes (5-FU :13,7%, contre X :14,7% pour la dose de 625 mg/m²/b.i.d).

L'oxaliplatine est un composé diaminocyclohexane platinum de 3^e génération actif sur de nombreuses tumeurs. Il a montré avoir une action synergique avec le 5-FU dans le cancer colorectal avancé.⁶³ Par ailleurs son profil de toxicité est mieux toléré que le cisplatine avec, aux doses cliniquement efficace, moins de neurotoxicité et de néphrotoxicité.⁶⁴ Une étude de phase II, utilisant une combinaison d'oxaliplatine, leucovorine et 5-FU, chez 34 patients ayant un cancer métastatique de l'œsophage ou de l'estomac, a retrouvé au bout de 6 mois de suivi, une réponse objective chez 14 des patients évaluables sur 29 (soit 48%), avec 1 réponse complète.⁶⁵ Cette étude de phase II a permis le passage à l'étude de phase III citée ci-dessus.

- Les taxanes

Plus récemment des études de phase II ont montré des résultats intéressants avec les taxanes, le paclitaxel, et le docetaxel, en combinaison avec le 5-FU et le cisplatine ou le cisplatine seul.^{66,67}

Le paclitaxel a d'abord été essayé seul, en perfusion d'une heure chaque semaine : protocole utilisé dans les cancers du sein et de l'ovaire. Il permettait d'obtenir un taux de réponse de 17% dans une étude avec 41 patients inclus.⁶⁸

Puis il a été testé en association avec le 5-FU et le cisplatine avec des doses allant de 250 à 200 mg/m² toutes les 3 semaines en infusion de 3 heures. Malgré un taux de réponse important, avec 48% de réponses globales dont 12% de réponses

complètes, la toxicité s'est avérée importante : 46% des patients ont eu besoin d'une réduction de dose, et près de la moitié a été hospitalisée. Il s'agissait essentiellement de neutropénies fébriles (18%) et de mucites sévères.⁶⁹

Toutefois, devant les résultats encourageants sur la population métastatique (48% de réponse aussi), et du fait de la toxicité sévère de la trithérapie, le paclitaxel a été testé en association avec le cisplatine seul. En phase II, cette combinaison donne un taux de réponses partielles de 44%, et 72% des patients avaient une disparition complète de leur dysphagie, sans impact significatif sur la survie globale. La survie dans cette population essentiellement métastatique (95%) ne semble pas différente de celle d'une population non traitée avec de survie médiane de 6,9 mois. La toxicité essentiellement hématologique de cette association, nécessitait en prévention l'injection systématique de facteurs de croissances.⁷⁰ Malgré ce support près de la moitié des patients était hospitalisée pour neutropénie, et 4 patients sur 38 (11%) décédèrent à la suite de leur chimiothérapie. Il semble que la dose administrée de paclitaxel (200-250 mg/m²) ait été trop forte. Dans une autre étude de phase II, où le paclitaxel était administré à des doses de 180 mg/m² toutes les deux semaines avec le cisplatine (60 mg/m²), on observait le même taux de réponse globale (43%), avec des toxicités moindres.⁶⁶ Selon une étude de phase I, la dose optimale serait de 100 mg/m²/semaine.⁷¹ L'usage du paclitaxel n'est actuellement pas recommandé en pratique courante et ne bénéficie pas à ce jour d'AMM en Europe dans le traitement du cancer de l'œsophage. Il doit encore faire ses preuves au cours d'essais randomisés, notamment en ce qui concerne la survie et la qualité de vie. Il semble que cette molécule s'adresse aux personnes en bon état général, capable de supporter cette chimiothérapie.

- Irinotécan

L'inhibiteur de la topoisomérase I, a récemment montré une efficacité intéressante dans le cancer de l'œsophage et le cancer gastrique. Utilisé seul, à des doses de 125 mg/m² toutes les semaines, on obtient un taux de réponse de 15%.⁷² En association avec le cisplatine (cisplatine 30 mg/m², et irinotécan 65 mg/m²), et administré de façon hebdomadaire pendant quatre semaines, suivies de deux semaines de repos, on observe un taux de réponse globale de 57%.⁷³ Cette étude de phase II comprenant 32 patients, a aussi le mérite de s'intéresser à la qualité de vie et à la dysphagie qui toutes deux s'améliorent sous chimiothérapie. L'association

était relativement bien tolérée, excepté la nécessité de réduire les doses chez deux tiers des patients en raison d'une toxicité hématologique de grade 3.

En vu de réduire la toxicité, le schéma d'administration est modifié. Dans une étude multicentrique de phase II, l'administration hebdomadaire de l'irinotécan et du cisplatine se fait aux mêmes doses, mais seulement deux semaines à la suite au lieu de quatre et suivies d'une semaine de pause. Ce nouveau schéma permet une meilleure tolérance, avec une réduction des neutropénies de grade 3/4 à 22%, pour une efficacité anti-tumorale correcte, avec 36% (10 patients sur 28) de réponses objectives.⁷⁴ Plus récemment, en vue d'une phase III, une étude randomisée de phase II, a comparé deux associations contenant de l'irinotécan : irinotécan (200 mg/m², J1) et cisplatine (60 mg/m², J1) toutes les 3 semaines (bras A) ou irinotécan (80 mg/m²), leucovorine (500 mg/m² i.v.), et 5-FU infusé (2000 mg/m² i.v.) toutes les semaines, pendant 6 semaines (bras B). Elle incluait 148 patients atteints d'un adénocarcinome métastatique (94%), gastrique (74%) ou de la jonction oesogastrique. C'est le bras irinotécan/LV/5-FU qui a été choisi du fait de sa plus grande efficacité (réponses objectives : 42,4% contre 32,1% ; survie sans progression : 6,5 mois contre 4,2 mois, p<0.0001 ; survie médiane : 10,7 mois contre 6,9, p = 0.0018) et de sa meilleure tolérance (toxicité hématologique grade 3/4 : 27% contre 67,5%).⁷⁵ D'autres associations avec le docetaxel ou la gemcitabine sont entrain d'être étudiées, mais doivent encore faire leurs preuves.

Les doses et schémas d'administrations de chimiothérapies dans le cancer de l'œsophage restent encore largement à préciser, du fait d'un manque d'études de phase III, toutes molécules confondues. Les nouveaux agents tels que les taxanes, l'irinotécan, et l'oxaliplatine offrent des résultats intéressants, sans pour autant dépasser la « barre des un an » de survie médiane. Toutefois, il s'agit souvent d'études de phase II monocentrique avec peu de patients, dans lesquelles on observe des taux de toxicités peu acceptables chez des patients métastatiques dont la qualité de vie devrait être la priorité.

5. Chimiothérapie palliative et personnes âgées

Avec l'allongement de la durée de vie, on observe un vieillissement de la population dans les pays industrialisés. En 2000 la part de la population âgée de plus de 65 ans était de 12% aux Etats-Unis. On estime qu'elle atteindra rapidement 20% aux environs de 2050. De même en Europe la proportion des personnes âgées de plus

de 65 ans devrait passer de 15% en 1995 à 17,1% en 2010.⁷⁶ Cette population représente 61% des nouveaux cas de cancer et 70% de tous les décès par cancer.⁷⁷ En reprenant les données de 1080 patients issus de trois études de phase III (Webb 1997, Ross 2002, Tebbutt 2002), une étude s'est penchée sur la question du bénéfice et de la tolérance d'une chimiothérapie chez la personne âgée de plus de 70 ans. Sur les 1080, 23% (257 patients) étaient âgés plus de 70 ans. Pour la tolérance il n'y avait pas significativement plus de toxicité pour les personnes âgées, que ce soit en terme de toxicité globale ou de toxicités sévères (grade 3 et 4). Les profils étaient par contre différents. Les personnes âgées éprouvaient plus souvent de la fatigue, tandis que les patients plus jeunes étaient plutôt sujets aux nausées. En ce qui concerne la dose totale reçue, les patients de plus de 70 ans recevaient en moyenne 79,4% de la dose prévue contre 87,3% chez les patients âgés de moins de 70 ans ($p < 0.0001$). On observait aussi une tendance (49% contre 37%, $p = 0.06$) à davantage d'arrêts prématurés du traitement en cas de chimiothérapie contenant du cisplatine. En effet la moitié de patients de plus de 70 ans n'allaient pas au bout de leur chimiothérapie.

La réponse tumorale était la même quel que soit l'âge, de même que la survie sans progression ou la survie totale. Toutefois, il existait dans cette étude un biais de recrutement puisque qu'on observait moins de patients métastatiques dans la tranche d'âge supérieure à 70 ans (75,7% chez les patients jeunes, contre 61,9% chez les patients âgés, $p < 0.001$). En analyse multivariée, l'âge ne ressortait pas en tant que facteur pronostic. Le fait qu'il n'ait pas d'influence sur l'efficacité de la chimiothérapie est concordant avec ce que l'on observe dans le cancer colorectal. Une analyse reprenant les données issues de 12 études, soit 3825 patients atteints d'un cancer du colon métastatique, retrouvait 16,4% de patients âgés de plus de 70 ans. Le taux de réponse (21,1% contre 23,9%, $p = 0.14$) et la survie médiane (11,3 mois, contre 10,8 mois, $p = 0.31$) étaient similaires dans les deux cohortes, plus ou moins de 70 ans.⁷⁸ Il ressort de ces études qu'il est nécessaire de réaliser plus d'études concernant les personnes âgées dont la proportion devient de plus en plus importante dans la pratique quotidienne. D'autre part, l'âge seul n'est pas une contre-indication à la chimiothérapie, la personne âgée devant être évaluée (consultation d'oncogériatrie) et traitée en fonction de son « âge physiologique ».

6. Conclusion

Préserver la qualité de vie doit être un objectif important, si ce n'est l'objectif principal, dans la prise en charge palliative des patients, et de ce fait elle devrait être plus souvent mesurée et prise en compte. La plupart des études dans le cancer métastatique de l'œsophage s'attachent aux taux de réponses. Peu d'études, jusqu'à récemment, ont comme objectif principal ou secondaire l'amélioration des symptômes ou de la qualité de vie. Deux études récentes de phase II utilisant une chimiothérapie palliative à base de cisplatine en association avec le paclitaxel, ou l'irinotécan ont démontré l'efficacité de celle-ci pour la levée de la dysphagie. La dysphagie s'améliore dans ces études chez 72 à 90% des patients.⁷⁰ Dans l'étude utilisant le cisplatine et l'irinotécan, les patients qui avaient une réponse objective à la chimiothérapie avaient aussi une amélioration statistiquement significative de leur qualité de vie.⁷³ Dans une étude plus ancienne de phase III comparant le 5-FU et le 5-FU mitomycine C, 64% des patients ont une diminution de la douleur, une amélioration de la dysphagie et une reprise de poids sous chimiothérapie.⁶¹

Le fait qu'il n'y ait pas actuellement de grande étude de phase III montrant clairement un bénéfice de la chimiothérapie palliative sur les soins de confort peut-être du à une mauvaise sélection des patients recevant ce traitement. Polee et al. ont développé un score pronostic à partir des données issues de six phases I et II et portant sur 350 patients traités par chimiothérapie à base de cisplatine. Les principaux facteurs pronostiques sont le score OMS (0 ou 1 contre 2), le taux de lactate déshydrogénase (taux de LDH normal opposé à un taux élevé), et l'étendue de la maladie (localement avancée, présence de métastases ganglionnaires sus claviculaires ou coeliaques, contre maladie métastatique). Les survies médianes respectives des patients ayant zéro, un, deux ou trois facteurs de risques sont respectivement de 12, 8, 6 et 4 mois.⁷⁹ Si l'on considère le sous-groupe ayant trois facteurs de risques, outre le fait que la survie médiane soit de 4 mois, aucun de ces patients n'était en vie après 9 mois. Il semble peu probable que ces patients là tirent un bénéfice de leur chimiothérapie. La solution est, peut être, une meilleure sélection des patients qui bénéficieraient de la chimiothérapie palliative, à l'aide de scores pronostiques.

V. Les prothèses œsophagiennes

1. Introduction

Parmi les différents traitements de la dysphagie maligne existants, endoscopiques ou non, l'utilisation de prothèses œsophagiennes est une des options majeures. Le concept de prothèse œsophagienne en traitement palliatif d'une dysphagie maligne remonte à un peu plus de cent ans (Symmonds, 1887).

2. Les différentes prothèses

Les premières prothèses œsophagiennes étaient en plastique et rigides. Elles permettaient une levée rapide de la dysphagie au prix de complications précoces élevées (20%) et d'un taux important de décès (8%), sans compter les nombreux dysfonctionnements tardifs dus aux migrations et aux obstructions par la tumeur ou par impaction alimentaire.⁸⁰ Depuis les années 90 sont apparues les prothèses œsophagiennes métalliques expansibles qui, sans surprise, ont montré leur supériorité dans plusieurs études, avec une diminution nette des complications précoces et des décès relatifs dus au geste en partie à une pré-dilatation moindre (10 à 12 mm contre 18 à 20 mm).^{81,82}

Les prothèses métalliques auto-expansives sont constituées d'un acier allié type fer-cobalt ou d'un métal à mémoire (nickel-titanium c'est-à-dire nitinol) qui reprend sa forme originelle à la température du corps humain quelles que soient les contraintes exercées. Elles sont délivrées sous forme de tube de 7 à 8 mm grâce à un système de contrainte : cathéter, gélatine ou membrane. Une fois libérées, elles dilatent progressivement la sténose tumorale en reprenant leur configuration initiale.

La première génération de prothèses n'était pas couverte, et l'on observait tôt ou tard une repousse tumorale à travers les mailles de la prothèse. Aujourd'hui les prothèses œsophagiennes sont toutes couvertes, soit entièrement, soit partiellement. Pour limiter les migrations, les extrémités libres servent d'ancrage, et certaines prothèses ont aussi des formes coniques ou évasées aux extrémités (exemple : Flamingo Wallstent, et Ultraflex). Les différentes caractéristiques des prothèses les plus utilisées sont données dans le tableau VI.

La prothèse Ultraflex (Boston Scientific, Watertown, MA) est formée de câbles de nitinol tressés ensemble en forme de tube, avec une couche de polyuréthane sur la face interne de la prothèse laissant libre les extrémités proximale et distale (1,5 cm

de chaque côté). A l'extrémité proximale, on constate un évasement qui permet une augmentation de diamètre (28 mm pour la prothèse de 22 mm et 23 mm pour celle de 18 mm) et un meilleur ancrage. En raison de son faible pouvoir d'expansion, cette prothèse est susceptible de s'obstruer en cas de forte angulation (jonction oesogastrique), mais sa grande flexibilité peut être un avantage en cas de sténose tortueuse. L'Ultraflex existe sous deux formes, à largage proximal ou distal, mais une fois le déploiement débuté la prothèse ne peut être recouverte. Afin d'aider au positionnement de la prothèse avant sa libération, des marqueurs radio-opaque indiquent les extrémités et le centre de celle-ci. Son déploiement complet peut durer de 2 à 14 jours.

Les prothèses Wallstent (Boston Scientific, Watertown, MA) sont faites à partir d'un alliage à base de cobalt. Deux modèles existent : la Wallstent II, et la Flamingo Wallstent. Les Wallstent peuvent être repositionnées si moins de 50% de la prothèse est libérée et elles ont toutes deux une forte force radiaire, ce qui permet des angulations sans retentissement sur le diamètre interne de la prothèse. La Wallstent II s'évase aux deux extrémités, atteignant ainsi un diamètre de 28 mm, pour un diamètre interne de 20 mm. Elle est couverte d'une couche de polymères, laissant 2 cm libres à chaque extrémité. La Flamingo Wallstent a un design spécifique pour la jonction oesogastrique, mais elle peut être aussi utilisée dans le reste de l'œsophage. Sa forme conique permet de faire varier la force radiaire le long de la prothèse et ainsi de mieux s'adapter à l'anatomie de l'œsophage distal et du cardia. Comme la Wallstent II, elle est partiellement couverte sur la face interne d'une couche de polyuréthane, avec 2 cm non couvert à chaque extrémité.

La Z-stent (Wilson Cook, Winston-Salem, NC) est constituée d'une superposition de plusieurs « cages » en acier inoxydable, dont les barreaux dessinent des Z. Elle et son analogue coréenne la Choo stent (M.I. Tech, Seoul, Korea), sont toutes deux entièrement couvertes par une couche de polyuréthane, ont un évasement aux deux extrémités et sont peu flexibles. Elles ne réduisent pas de taille au largage ce qui est utile en cas de sténose longue ou en cas de nécessité d'un geste précis.

Tableau VI : Caractéristiques des différentes prothèses œsophagiennes métalliques auto-expansibles

Type	Couverture	Longueur (cm)	Diamètre (mm)	Largage	Force d'expansion	Raccourcissement	Flexibilité	Matériau
Ultraflex (Boston Scientific, Watertown, MA)	Partielle	10, 12, 15	18, 22	Proximal/ distal	Faible	30 à 40%	Haute	Nitinol
Wallstent II (Boston Scientific)	Partielle	10, 15	20	distal	haute	30 à 40%	moyenne	Alliage à base de cobalt
Flamingo Wallstent (Boston Scientific)	Partielle	12, 14	prox:24/ dist :16 prox:30/ dist :20	distal	haute	20 à 30%	moyenne	Alliage à base de cobalt
Z-stent (Wilson Cook, Winston-Salem, NC)	complète	6, 8, 10, 12, 14	18, 22	distal	moyenn e	0	faible	Acier inox
Choo-stent (M.I. Tech, Seoul, Korea)	complète	8, 11, 14, 17	18	distal	moyenn e	0	faible	Nitinol

3. Comparaison entre les différentes prothèses

Il existe trois études prospectives^{86,87,88} et trois études rétrospectives qui comparent les différentes prothèses entre elles.^{83,84,85}

Les trois études rétrospectives sont anciennes et comparent essentiellement les premières générations de prothèses métalliques non couvertes.^{83,84,85} May et al. comparaient chez 96 patients, l'Ultraflex et la Wallstent non couvertes à l'époque, et la Z-stent couverte. Il n'y avait aucune différence en terme de complications ou de récurrence de la dysphagie.⁸³

Schmassmann et al. avaient par contre trouvé plus de complications précoces après la pose d'une Wallstent non couverte que d'une Ultraflex non couverte (32% contre 8% ; $p < 0.01$). Les dysfonctions et le taux de réinterventions étaient plus importants dans le groupe Ultraflex ($p < 0.005$).⁸⁵ La première génération d'Ultraflex (non couverte) était connue pour avoir des problèmes d'expansion au largage, nécessitant

souvent une dilatation au ballonnet, ce qui peut expliquer le taux important de complications. Pour surmonter ce problème, la nouvelle génération est couverte et à une force d'expansion plus grande.

Deux études prospectives comparent les nouvelles générations de prothèses couvertes. La première étude prospective, randomise 100 patients entre trois différentes prothèses toutes couvertes : l'Ultraflex, la Flamingo Wallstent, et la Z-stent. Il n'y avait aucune différence entre le taux de succès à la pose (99%), l'amélioration de la dysphagie, sa récurrence, ou le taux de complications. On observait une tendance non significative, due au manque de puissance de l'étude (100 patients), à plus de complications majeures après la pose d'une Z-stent (36%, Ultraflex=24%, Flamingo Wallstent =18%, $p=0,23$). Toutefois la mortalité à 30 jours était la même pour les trois prothèses.⁸⁶

La deuxième étude prospective compare les prothèses Ultraflex et Flamingo Wallstent chez 53 patients atteints d'un cancer du tiers inférieur de l'œsophage. Les deux prothèses étaient aussi efficaces l'une que l'autre pour la suppression de la dysphagie, avec le même pourcentage de complications (23%) dont 6% de migrations.⁸⁷

De ces données on peut déduire qu'il n'existe pas de différences majeures entre les différentes prothèses de nouvelle génération. Le choix de la prothèse devrait être fait en fonction du type de sténose maligne (localisation, anatomie) et des différentes propriétés de la prothèse.

4. Taille des prothèses

Il a été suggéré que les prothèses couvertes avaient un taux de migration plus élevé que les prothèses non couvertes. Pour pallier ce problème, des prothèses de grand diamètre ont vu le jour. L'augmentation du diamètre s'accompagne d'une augmentation de la pression sur les parois de l'œsophage et pourrait être responsable de l'accroissement des douleurs et complications. Une étude prospective récente compare deux tailles de prothèses (petit et grand diamètre) parmi les trois plus fréquemment utilisées : l'Ultraflex, la Flamingo Wallstent, et la Z-stent.⁸⁸

Cette étude était non randomisée et les prothèses de grand diamètre étaient plus fréquemment utilisées en cas de sténose du cardia (40% contre 11%, $p<0.001$), car les prothèses traversant la jonction œsogastrique sont supposées migrer davantage.

Tous types de prothèses confondus, il n'y avait pas plus de complications majeures ou mineures (douleurs) avec les prothèses de grand diamètre. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Siersema qui compare trois différents types de prothèses.⁸⁶ De plus, dans son étude, on note que sur les 13 épisodes de migration, 12 étaient causés par des prothèses de petit calibre placées au niveau de l'œsophage thoracique. En fait, il n'y avait qu'un épisode de migration avec une prothèse de grande taille placée au niveau du cardia.

Par contre dans le sous-groupe de patients ayant reçu une Z-stent de grand diamètre, les complications majeures de types hémorragies, perforations ou fistules étaient plus fréquentes par rapport au groupe ayant reçu des prothèses de petit diamètre (HR 5,03 ; 95% CI ; 1,33-19,11) et aux autres prothèses de grand diamètre.⁸⁸ Bien que ce ne soit pas prouvé, cela pourrait être dû d'une part à la forme de la prothèse et à son manque de flexibilité, d'autre part aux « petits crochets » se trouvant à l'extrémité, prévus pour un meilleur ancrage et blessant la paroi oesophagienne.

Au total, les prothèses de grand diamètre permettent tout de même de réduire le risque de récurrence de la dysphagie par migration, impaction alimentaire, ou envahissement tumoral, au niveau de l'œsophage thoracique, mais surtout au niveau de la jonction oesogastrique.

5. Prothèses anti-reflux

Depuis quelques années, on assiste à une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes du bas œsophage et de la jonction oesogastrique.⁸⁹ Plusieurs problèmes découlent de cette localisation particulière. Premièrement on constate, chez les patients ayant une prothèse qui franchit le sphincter inférieur, un plus grand nombre reflux gastro-œsophagien.⁹⁰ Deuxièmement, la position de la prothèse favorise les migrations : sa partie distale se projette souvent librement dans la cavité gastrique et ne peut s'ancrer dans la paroi. Troisièmement, favorisée par l'angle naturel qui existe entre l'œsophage et le cardia, cette extrémité libre peut à la longue éroder le mur postérieur de l'estomac et être à l'origine d'hémorragies digestives importantes voire fatales.

Quelles mesures peut-on prendre pour limiter le reflux gastro-œsophagien ? Les premières mesures sont l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi que des mesures posturales. Plus récemment des prothèses avec des mécanismes anti-reflux ont vu le jour. Un des dispositifs le plus fréquemment utilisé est une valve en

forme de « manche à air » : à l'extrémité distale de la prothèse le revêtement est prolongé sur plusieurs cm au-delà du grillage métallique. Une étude randomisée compare une Z-stent modifiée avec ce type de valve, avec une Flamingo Wallstent « standard », chez 50 patients (25/25). La symptomatologie de reflux était moins importante avec le mécanisme anti-reflux (12% contre 96%, $p < 0.001$) et il n'y avait pas de différences par ailleurs en ce qui concerne l'amélioration de la dysphagie, ou du nombre de complications.⁹¹ Dans une autre étude où une prothèse FerX-Ella disposant de ce même mécanisme anti-reflux était comparé à une prothèse FerX-Ella « ouverte » chez 30 patients, on ne retrouvait aucun gain à l'ajout de la valve pour l'amélioration de la symptomatologie de reflux. De plus chez les quelques patients ayant accepté ou ayant pu avoir une pH-métrie des 24h (12 sur 30), il existait une augmentation de l'exposition acide chez 6 sur 9 patients avec la prothèse anti-reflux et chez 1 sur 2 patients avec la prothèse ouverte.⁹² Les différences de résultats entre cette étude et celle citée ci-dessus avec la Z-stent anti-reflux, seraient due selon les auteurs aux différences techniques des deux valves. Les membranes de la Z-stent et de la FerX-Ella diffèrent de part leur longueur (80 mm pour la Z-stent, contre 47 mm pour la FerX-Ella), leur composition (Z-stent : polyuréthane et FerX-Ella : polyéthylène) et leur épaisseur (Z-stent : 0,017 mm, contre FerX-Ella : 0,015 mm). Le polyéthylène est moins rigide que le polyuréthane et une équipe, qui avait testé la Z-stent sur des chiens, avait montré qu'en diminuant l'épaisseur de la membrane de 0,017 à 0,015, on réduisait d'un tiers la pression nécessaire pour retourner la « manche à air » dans l'œsophage.⁹³ En effet, il est important de maintenir la possibilité de vomir et d'éructer après les repas. Toutes ces différences font que la valve de la prothèse FerX-Ella a tendance à se retourner d'avantage dans l'œsophage et pour des pressions moindres, et donc à être moins efficace.

Do et son équipe ont créé un autre dispositif anti-reflux dans lequel la valve est composée de trois petits clapets comme la valve tricuspide du cœur. Expérimentée sur 13 patients, cette valve s'est avérée efficace pour prévenir le reflux gastro-œsophagien puisque aucun patient n'a été symptomatique.⁹⁴ Une étude randomisée multicentrique a ensuite comparé cette prothèse, la Dostent (Life Europe) à la Choostent sans dispositif anti-reflux mais associé à un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons et mesures posturales. Les patients ayant reçu la Dostent avaient moins de régurgitations à un mois ($p = 0.008$) et moins de reflux radiologique après une manœuvre de Trendelenburg ($p < 0.0001$).⁹⁵

6. Complications des prothèses

- **Les complications aiguës**

Les prothèses œsophagiennes métalliques sont certes un moyen efficace pour améliorer de manière rapide la dysphagie, avec un taux de réussite à la pose d'environ 90%, mais restent grevées d'un certain nombre de complications.⁹⁶ Les complications aiguës, liées à la pose, les plus couramment rapportées sont les perforations, les hémorragies digestives, les pneumopathies d'inhalation, et les douleurs thoraciques. Elles surviennent dans 5% à 15% des cas.

Un rapport anglais (ROST) sur 415 patients notait en 2004 la survenue de 14% de complications précoces et un taux de décès lié à la procédure de 0,2%.⁹⁶ L'étude prospective comparant 3 types de prothèses couvertes, rapporte un taux de complication lié à la pose de 12%.⁸⁶

Le taux de perforation après la pose d'une prothèse varie entre 3% et 6% selon les études. Il semble que les patients ayant besoin d'une dilatation avant la pose ait un risque accru de perforation : dans l'étude de Verschuur et al., 60% des cas de perforations étaient dus à la dilatation elle-même.^{81,86,88} Cette dilatation est aussi source de bactériémie dans 22% des cas probablement par microtraumatismes.⁹⁷

- **Les complications tardives**

Les complications tardives les plus fréquentes sont la formation de fistules, les hémorragies, les migrations prothétiques, et la récurrence de la dysphagie par impaction alimentaire ou par repousse tumorale intra ou extra prothétique, et surviennent, toutes complications confondues, dans 30 à 45% des cas.⁸⁶ Elles entraînent selon le rapport anglais de 2004 (ROST) chez 11,1% des malades la nécessité d'une deuxième endoscopie.⁹⁶ Ces complications sont dites tardives mais en général, elles surviennent dans les trois à cinq mois. Dans une étude comprenant 216 patients ayant eu une prothèse, les récurrences de dysphagie par repousse tumorale, migration et impaction alimentaire survenaient chez 63 (29%) des patients, et ce pour des durées médianes de 129, 92, et 80 jours respectivement.¹²²

Dans l'étude de Siersema et al. comparant les trois différents types de prothèses les plus utilisées, les récurrences de dysphagie par repousse tumorale, migration ou impaction alimentaire survenaient chez 28% des patients, et ce pour des durées médianes 17 à 18 semaines.⁸⁶

L'hémorragie est peut être la complication la plus grave. Elle est souvent difficilement contrôlable, car survenant sur des tissus fragiles, nécrotiques et hypervascularisés. Quelques cas d'hémorragies massives par perforation oesophagienne et fistule aortique ont été rapportés.⁹⁸ Le taux d'hémorragies digestives après pose de prothèse va de 5 et 16% des cas.^{46,86}

Les prothèses couvertes limitent la repousse tumorale intra prothétique, mais au prix d'un plus grand taux de migrations. La migration des prothèses est un réel problème, car elle peut être la source de perforation et d'obstruction. Si la prothèse a migré complètement dans l'estomac, elle peut être laissée en place, et une nouvelle prothèse est posée. Dans le cas contraire, et si elle est symptomatique, alors il ne reste souvent que la solution chirurgicale, car les prothèses sont difficiles à enlever par voie endoscopique surtout en cas de sténose maligne serrée. En cas de migration incomplète, une deuxième prothèse peut être éventuellement larguée à cheval sur la première afin d'arrimer celle-ci. Les prothèses aujourd'hui utilisées ont quasiment toutes un système pour permettre un meilleur ancrage : extrémités libres (semi-couvertes), formes coniques, et « petits crochets » comme la Z-stent. Toutefois, la solution la plus efficace semble être l'apparition de prothèses de grand diamètre ou possédant des extrémités évasées (exemple : 30mm pour la Flamingo Wallstent, 28 mm pour la Wallstent II, et 28 mm pour l'Ultraflex). Dans ce cas, les taux de migrations vont selon les études de 6 à 13%.^{86,87}

7. Effet d'une radiothérapie et/ou chimiothérapie antérieure

Il a été suggéré qu'un antécédent de chimiothérapie et/ou de radiothérapie augmente les risques de complications à la pose d'une prothèse oesophagienne métallique auto-expansible. Cette relation reste controversée mais la balance semble pencher en faveur de l'innocuité d'un traitement antérieur. Neuf études se penchent sur la question. Beaucoup d'entre elles sont des études rétrospectives avec des petits effectifs. Quatre études trouvent un risque accru^{99,100,101,102} et cinq pas de risque surajouté [19,31,34,35,36].^{103,104,105,106,107} L'étude la plus récente, menée par Homs et al., est une étude prospective suivant 200 patients après la pose d'une prothèse œsophagienne. Les trois prothèses utilisées sont la Z-stent, la Flamingo Wallstent et l'Ultraflex. Quarante neuf patients avaient reçu un traitement avant la pose de la prothèse : chimiothérapie (n=35), radiothérapie (n=8), ou radiochimiothérapie (n=6). Ce traitement n'augmentait pas le risque de complications sévères qu'elles soient précoces et liées à la pose de la prothèse ou tardives (risque relatif d'une

radiochimiothérapie antérieure contre pas de traitement : 1,15 ; 95% CI ; 0,54-2,46 ; p=0.72). La prothèse œsophagienne avait la même efficacité dans les deux groupes et on ne constatait pas de différences en terme de récurrence.¹⁰³ Par contre, il y avait plus de complications mineures (RR: 2,12 ; 95% CI =1,06-4,25 ; p=0.035) dans le groupe radiochimiothérapie antérieure, essentiellement à type de douleurs thoraciques (31% contre 7%). Il se pourrait que les remaniements locaux, à type de nécrose et de fibrose secondaire à la chimiothérapie et aux rayons, rendent l'œsophage plus sensible.

8. Innovations techniques

Récemment une nouvelle cause de dysphagie récidivante a été rapportée. Il s'agit de l'obstruction de la prothèse par des tissus inflammatoires qui passent à travers les mailles non couvertes de la prothèse. Dans une étude rétrospective, sur 49 cas d'obstruction prothétique, on constate que dans 47% des cas il s'agit d'une cause non tumorale : tissu granulomateux (56%), fibrose (22%), et hyperplasie réactionnelle (22%). Le développement de ces tissus inflammatoires ne semble pas être influencé par le type de prothèse (toutes métalliques) ou par un traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie. Il semble que le métal en lui-même soit à l'origine de cette réaction de type « corps étranger ».¹⁰⁸ Afin de diminuer ce phénomène un nouveau type de prothèse faite de plastique et de silicone a récemment été commercialisé. La prothèse Polyflex (Rüsch AG, Kernen, Germany) est un grillage en polyester entièrement recouvert d'une couche de silicone sur sa face interne. Les extrémités sont protégées par du silicone afin d'éviter les impactions et les érosions de la paroi œsophagienne. La prothèse se rétracte de 18% au largage et peut être facilement retirée en cas de mauvais positionnement. La dernière caractéristique de cette prothèse est le prix. Une prothèse Polyflex coûte environ 950 euros contre 1650 en moyenne pour une prothèse couverte en nitinol. Cette prothèse a été évaluée dans le cancer de l'œsophage et de la jonction oesogastrique dans cinq études.^{109,110,111,112,113} Ces études sont reprises dans le tableau ci-dessous (cf. tableau VII). Il en ressort que les cas d'obstruction par repousse non tumorale étaient rares (0% à 1,7 %), mais que, par contre, les taux de migration étaient importants (6% à 25%). Le fait que la prothèse soit entièrement couverte et que les extrémités soient protégées par du silicone peut vraisemblablement expliquer ce taux. Il se peut que ce type de prothèse soit efficace

pour réduire la prolifération non-tumorale aux extrémités de la prothèse, toutefois d'autres études comparatives sont nécessaires. Il semble, à l'inverse, que la prothèse Polyflex ait un débouché intéressant dans les sténoses malignes cervicales dans lesquelles les prothèses métalliques sont très mal tolérées et grevées de nombreuses complications. La prothèse a été testée chez 10 patients, 6 cancers du larynx et hypopharynx et 4 cancers de l'œsophage cervical. Sept patients ont pu reprendre une alimentation normale avec une bonne tolérance, et sur les 3 patients restants, on notait 1 cas de douleurs cervicales modérées, une inhalation, et un épisode hémorragique. Les cas de migration étaient au nombre de 3.¹¹⁴

Enfin, les dernières pistes explorées, faisant encore partie du domaine de la recherche, sont celles des prothèses imprégnées, soit d'agents cytotoxiques, soit de radio nucléotides.¹¹⁵

Tableau VII : Etudes sur la prothèse Polyflex

Etudes	Patients (n)	Localisation	Réussite à la pose (%)	Amélioration de la dysphagie	Taux de migration (%)	Complication majeure (%)
Dormann, 2003 [111]	33	O : 27 JOG : 6	100	100	Précoce : 6	Repousse tumorale : 12.1
Costamagna, 2003 [109]	16	JOG : 4 O : 4 Sténose bénigne : 2 Autres : 6	75	100	Précoce : 17 Tardive : 8.3	Repousse tumorale : 8.3
Bethge et Vakil, 2001 [112]	8	O	100	100	Tardive : 12.5	Fistule : 12.5
Decker, 2001 [110]	14	O ou JOG	100	100	Tardive : 7.1	Repousse tumorale : 14.2
Conigliaro, 2007 [113]	60	O : 56 JOG : 4	98	100	Précoce : 11.9 Tardive : 8.5	Repousse tumorale : 13.6 Réaction tissulaire hyperplasique : 1.7

O = cancer de l'œsophage ; JOG = cancer de la jonction oesogastrique

9. Conclusion

Bien que la pose de prothèses œsophagiennes auto-expansibles soit une technique efficace pour pallier la dysphagie, le fort taux de complications et le nombre de réinterventions qu'elle entraîne pèse lourd dans la balance bénéfices/risques. L'approche rationnelle des prothèses dans le traitement du cancer de l'oesophage repose sur le fait que la dysphagie serait un des principaux déterminants de la qualité de vie (QdV), voire le facteur essentiel.¹¹⁶ La vraie question aujourd'hui est de savoir si le seul fait de pallier à la dysphagie suffit à améliorer la qualité de vie. Cette focalisation sur la dysphagie est en train d'être remise en cause. Malgré une amélioration rapide de la dysphagie dans 85% à 95% des cas après la pose, la qualité de vie ne s'en trouve pas forcément grandement améliorée. Des études se penchant sur la question montrent que la proportion de la dysphagie dans les variations de la QdV n'excéderait pas 15% à 20%, entraînant une corrélation médiocre entre dysphagie et QdV globale.^{117,118,119} Chez la majorité des patients, l'altération de la QdV est due à la progression de la maladie, qui entraîne douleurs, fatigue et anorexie. L'anorexie est observée dans environ 70% des cas et est responsable d'une cachexie malgré la possibilité physique de se nourrir.^{120,121}

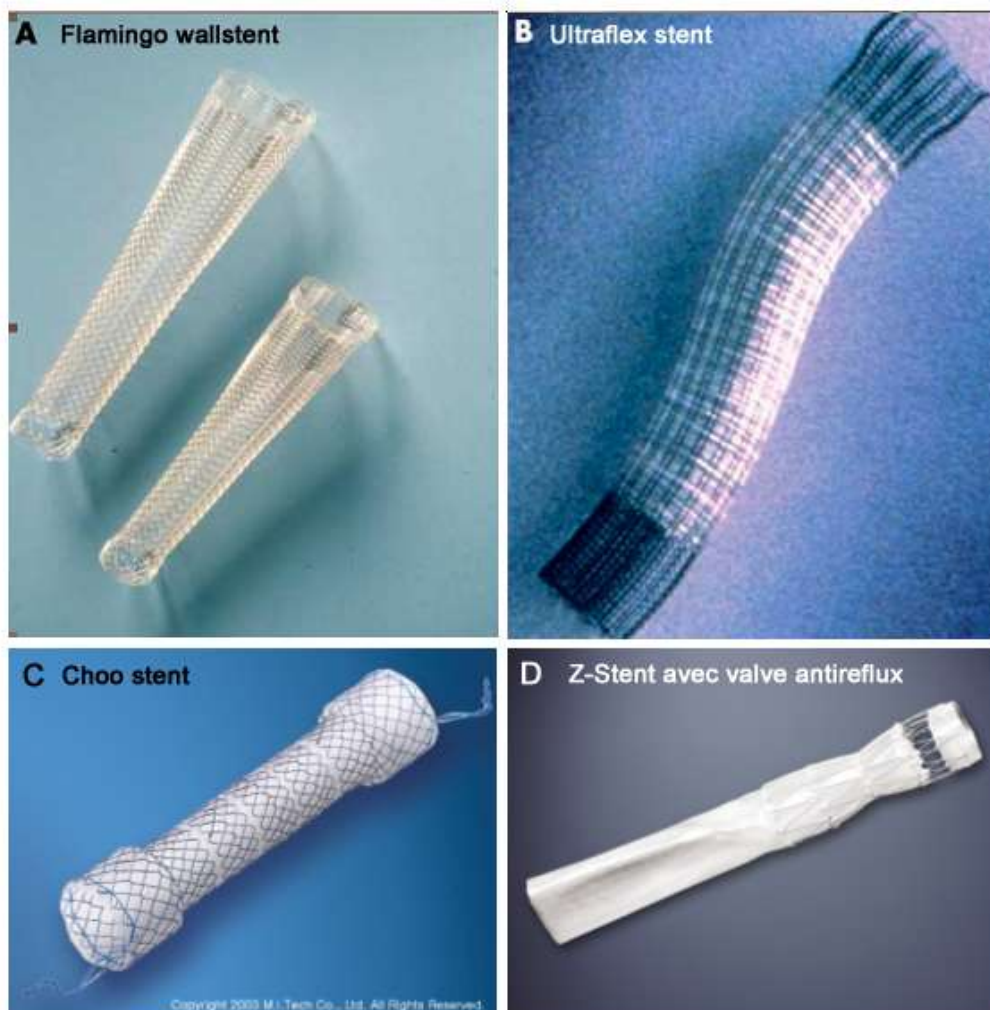
On estime que cette cachexie paranéoplasique caractérisée par l'anorexie, la perte de poids, des tissus adipeux et musculaires, serait responsable de 20% des décès.¹²¹ Le deuxième point est le nombre de complications. Il faut garder en tête que dans beaucoup de ces études, où la population est fragile, la mortalité à 30 jours est élevée (15% à 17%), réduisant ainsi le nombre de sujets étudiés.^{86,87,117} Par exemple dans l'étude de Homs et al., il y avait au total 29% de dysphagies récidivantes. Toutefois chez ceux qui survivaient plus de 120 jours, ce taux de complication atteignait 49%.¹²² Dans une étude récente, chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire, la curiethérapie était supérieure aux prothèses, avec une période sans dysphagie plus longue et moins de complications.^{46,47}

Plusieurs idées font donc leur chemin. D'une part le fait que la mise en place précocement d'une prothèse œsophagienne est de plus en plus difficile à justifier au vu des différentes complications. Désormais, tout l'enjeu stratégique est de savoir quand et qui bénéficiera réellement de la pose d'une prothèse œsophagienne. C'est une partie du travail réalisé par Steyerberg, Homs et al. avec la réalisation d'un score pronostic, afin de réserver éventuellement les prothèses pour les patients ayant l'espérance de vie la plus courte (cf. chapitre curiethérapie).^{46,47}

D'autre part, la deuxième idée est celle des stratégies en plusieurs temps et/ou multimodales. Shin et al. ont évalué la faisabilité et l'efficacité de la pose d'une

prothèse oesophagienne couverte amovible en nitinol.¹²³ La prothèse était posée une semaine avant un traitement par radiochimiothérapie chez 47 patients et retirée quatre semaines plus tard chez la moitié d'entre eux (24/47). La dysphagie était améliorée dans les deux groupes, mais la survie sans dysphagie était plus longue dans le groupe où la prothèse avait été enlevée ($p=0.005$).¹²⁴ Cette stratégie est discutable car la radiochimiothérapie permet assez rapidement une levée de la dysphagie (2 à 3 semaines), et d'autre part elle nécessite d'emblée deux interventions sous anesthésie générale : pour la pose et le retrait de la prothèse. Une autre stratégie serait de débiter par un traitement systémique comme chimiothérapie et/ou radiochimiothérapie avec pour but d'améliorer la dysphagie et d'augmenter la survie, et de terminer par la prothèse en cas de dysphagie persistante ou récidivante chez des patients dont l'espérance de vie est courte.

illustration 2 : Les différents types de prothèses oesophagiennes



VI. Photothérapie : laser Nd-YAG et photothérapie dynamique

1. Le laser Nd-YAG (néodymium yttrium-aluminum-garnet)

Le laser Nd-YAG agit par effet thermique. Le rayonnement du laser est transmis par une fibre souple, introduite par le canal opérateur de l'endoscope. On obtient une nécrose de coagulation pour une puissance modérée, soit 40 à 60 watts, et pour une puissance plus élevée de 80 à 100 watts, on obtient une vaporisation des tissus.¹²⁵

La photodestruction est idéalement réalisée de façon rétrograde, de bas en haut, souvent après une dilatation de la sténose. Cette méthode permet une meilleure précision balistique. Le laser Nd-YAG est idéalement utilisé en cas de tumeur bourgeonnante, courte (<6cm) et située au niveau du tiers moyen de l'œsophage.¹²⁶ Ses contre-indications sont la perforation oesophagienne et les fistules oeso-trachéales ou oeso-bronchiques.

C'est en 1982, que Fleisher et al. ont rapporté pour la première fois l'efficacité de la photothérapie laser comme traitement palliatif de la dysphagie maligne.¹²⁷ Dans cette étude pilote, cinq malades avaient été traités avec succès, et sans complications majeurs. Depuis, et essentiellement avant l'apparition des prothèses métalliques couvertes autoexpansibles, diverses séries ont été publiées, souvent rétrospectives et monocentriques. L'amélioration de la dysphagie était obtenue chez 79 à 93% des patients en 2 à 3 séances en moyenne.^{128,129,130,131,132} Des complications à type de perforation, fistule, ou hémorragie ont été rapportées dans 5 à 20% des cas. Les perforations, qui peuvent concerner jusqu'à 12% des patients, oscillent généralement entre 0 et 6% pour la plupart des études. Elles sont souvent dues à la dilatation qui précède la séance de laser.^{128,133} Les séances sont habituellement répétées toutes les 4 à 6 semaines, afin de prévenir la récurrence ; 4 semaines étant l'intervalle libre moyen sans dysphagie.^{130,134} Une seule étude démontre l'inutilité probable de ces séances préventives et coûteuses : environ 50% des patients étaient soulagés par une seule séance de laser, et ce pour le restant de leur maladie.¹²⁸

2. Laser Nd-YAG comparé aux prothèses oesophagiennes

Quatre études comparent les résultats du traitement palliatif par une prothèse oesophagienne à ceux obtenus par le laser Nd-YAG.

Les deux études les plus anciennes utilisent les premières prothèses qui étaient en plastique et rigides et grevées de plus de complications à la pose. Ces deux études concluaient à une efficacité initiale équivalente pour pallier la dysphagie et améliorer la qualité de vie. Il y avait toutefois une plus grande morbidité après la pose de prothèse, et notamment plus de perforations (7,8% contre 3,6%, NS). Le laser semblait particulièrement efficace pour les tumeurs bourgeonnantes, mais plus de séances étaient nécessaires .^{135,136}

Deux études prospectives, plus récentes, comparent le laser aux prothèses métalliques autoexpansives couvertes (Wallstent) ou non couverte (Ultraflex).^{132,133}

L'étude menée par Adam et al. concluait à une efficacité supérieure de la nouvelle génération de prothèses métalliques autoexpansives pour l'amélioration de la dysphagie comparé au laser ($p=0.003$). Il y avait une tendance à plus de complications après le laser (11% contre 7%, NS), et de même la dilatation avant la séance était responsable de tous les cas de perforations.¹³³ Dans l'étude menée par Dallal et al., on constatait que laser comme prothèse ont tous les deux un impact modéré sur la qualité de vie globale, qui s'altère avec l'évolution de la maladie, que le patient soit encore dysphagique ou non. Le groupe traité par laser vivait plus longtemps (125 jours contre 68, $p<0,05$) sans qu'il y ait d'explications claires à cela, car le taux de complications et les groupes à l'inclusion étaient identiques. Toutefois la nécessité de séances répétées de laser Nd-YAG et donc d'hospitalisations, associée à cette survie plus longue entraînait un surcoût important : la procédure par laser revenait deux fois plus chère que celle par prothèse (6235 £ contre 3378 £).¹³²

Aujourd'hui depuis l'apparition des nouvelles prothèses métalliques couverte autoexpansive, la place du laser dans la stratégie pour le traitement palliatif d'une dysphagie maligne n'est pas connue. Le laser Nd-YAG pourrait intervenir en cas de dysphagie récidivante due à une repousse tumorale intra-prothétique. Néanmoins ce traitement n'est pas disponible dans tous les centres, et son utilisation reste une technique difficile et coûteuse, du fait de la nécessité de répéter les séances.¹³²

3. La photothérapie dynamique (PDT)

Parce que la PDT entraîne une nécrose par stimulation lumineuse et production de radicaux libres, et non par production de chaleur, elle a été proposée comme traitement palliatif de la dysphagie maligne dans le cancer de l'œsophage. En effet le risque de perforation de l'œsophage est théoriquement plus bas.

La PDT comprend d'abord l'administration d'une molécule photosensibilisante qui se fixe préférentiellement sur les tissus néoplasiques, puis son activation par une source lumineuse monochromatique, laser de longueur d'onde appropriée à la molécule. Les photosensibilisants peuvent être d'origine endogène comme l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA), ou d'origine exogène comme le dihématoporphyrine ou porfimer sodique (Photofrin®) ou le mésotétrahydroxyphénylchlorine (mTHPC). Le Photofrin® est administré 48 à 72 heures avant l'illumination, par voie intraveineuse, et la photosensibilisation cutanée, obligeant le patient à se protéger de la lumière directe du soleil, perdure pendant 1 mois. Le 5-ALA est administré par voie orale ou par application directe sur la zone à traiter. Son effet photosensibilisant est le plus court, de quelques jours seulement. On peut observer quelques nausées ou vomissements et une élévation transitoire des transaminases après utilisation du 5-ALA.

Dans une étude de phase III multicentrique randomisée portant sur 218 patients, la PDT au porfimer sodique a été comparée au laser Nd-YAG. L'amélioration de la dysphagie était similaire dans les deux groupes, mais les résultats étaient moins importants que dans les autres études : 44% et 48% des patients seulement, pour la PDT et le laser respectivement, étaient améliorés au bout d'une semaine. Toutefois en analysant les sous-groupes, il y avait une tendance à plus d'efficacité de la PDT par rapport au laser pour les tumeurs longues (> 10 cm), situées au tiers supérieure de l'œsophage ou au niveau de la jonction oesogastrique. La dysphagie récidivait dans les deux groupes en moyenne au bout d'1 mois. Les effets secondaires étaient plus fréquents dans le groupe PDT avec des brûlures (19%), de la fièvre (16%), des épanchements pleuraux (10%), et des nausées (8%). La photosensibilisation pouvait durer jusqu'à deux mois chez certains patients. Les perforations étaient plus fréquentes dans le groupe laser (7% contre 1%), mais dues à la dilatation qui précède le geste dans 50% des cas.¹³⁷ La PDT semble être une technique plus facile, moins opérateur dépendant, et plus confortable pour le patient. Elle pourrait avoir sa place en cas de sténose œsophagienne du tiers supérieure, difficilement

accessible quelque soit la technique : prothèse, laser, radiothérapie... Toutefois la photosensibilisation reste un lourd handicap à la diffusion de cette technique, et il n'existe aucune étude qui se penche sur l'impact au niveau de la qualité de vie que peut avoir le fait de devoir rester à l'abri de la lumière du soleil un à deux mois quand l'espérance de vie en est de six.

VII. Autres techniques endoscopiques

1. La sonde Bicap®

La sonde Bicap® utilise un courant bipolaire détruisant la tumeur par brûlure comme le laser Nd-YAG. Les électrodes active et passive sont situées au niveau d'une sonde de dilatation oesophagienne qui est connectée à un générateur de courant bipolaire de 50 watts. La surface active de la sonde Bicap® correspond habituellement à toute la circonférence, ce qui en fait un traitement réservé aux tumeurs circonférentielles. Le traitement se fait de façon antérograde, et l'effet thermique a une profondeur de 2 à 4 mm.

Dans une étude pilote portant sur 20 patients, la plupart avaient une amélioration de leur dysphagie. Le nombre moyen de séances nécessaires était de 1,7 et l'intervalle moyen entre deux séances était de 7,6 semaines. Il y avait eu 4 complications majeures : 2 hémorragies et 2 perforations.¹³⁸ Les complications les plus fréquentes de cette technique sont les perforations, les hémorragies et les sténoses thermiques secondaires. Leur fréquence varie entre 5 et 15% selon les séries.^{138,139,140}

Une étude non randomisée comparait la sonde Bicap® au laser Nd-YAG chez 28 patients dysphagiques. Pour une efficacité similaire, avec 86% d'amélioration de la dysphagie dans les deux groupes, la sonde Bicap® ne semblait pas être recommandée en cas de tumeur bourgeonnante non circonférentielle, car le risque de perforation était plus grand.¹³⁹ Par contre elle a son indication en cas de sténose longue circonférentielle, notamment au niveau de l'œsophage cervical.

2. L'injection intratumorale d'agents nécrosants

L'agent nécrosant le plus utilisé est l'alcool absolu (éthanol à 95%). Il existe peu d'études évaluant cette technique et les quelques séries existantes portent sur peu de patients. La dysphagie était améliorée en moyenne de 2 points sur l'échelle d'Atkinson après une à deux séances (1,6 en moyenne), et le traitement devait être reconduit tous les mois environs du fait de la récurrence de la dysphagie.^{141,142,143} Peu, voir aucune complications étaient recensées. Dans une étude rétrospective portant sur 36 patients, on notait 1 cas de médiastinite et 2 cas de fistules oeso-trachéales, et dans une étude prospective portant sur 47 patients, qui comparait le laser Nd-YAG à l'injection intratumorale d'alcool absolu, il y avait plus de douleurs thoraciques nécessitant un traitement antalgique après injection d'alcool (78% contre 4%). Par ailleurs, cette dernière étude ne retrouvait pas de différences entre ces deux techniques en terme d'efficacité pour pallier la dysphagie ou la durée de l'intervalle sans dysphagie (30 et 37 jours).¹⁴² L'injection d'un agent nécrosant directement dans la tumeur paraît être une procédure simple, mais a surtout le mérite d'être peu coûteuse et facilement accessible dans tous les centres.

3. Les dilatations

Parmi les autres techniques endoscopiques, la plus utilisée est la dilatation. Elle est souvent le premier temps d'autres traitements endoscopiques ou complémentaire d'un traitement médical de la dysphagie tel que la radio-chimiothérapie. Plusieurs méthodes ont été proposées. Actuellement les dilatations oesophagiennes se font sur fil-guide placé sous contrôle endoscopique ou scopique, soit par bougies de Savary, soit par ballonnets (dilatateur hydrostatique). Les dilatations permettent une amélioration efficace de la dysphagie mais de façon transitoire. Il est souvent nécessaire de répéter les séances toutes 4 semaines environ avec un risque de perforation de 5 à 8%.^{144,145} Il semble que les dilatations de sténoses tumorales jusqu'à 14 mm sont sûres. Dans une étude rétrospective sur 81 patients ayant eu une dilatation avant le passage d'un écho endoscope, dont 94% étaient dilatés à 14 mm ou plus, on ne notait aucune complication secondaire au geste.¹⁴⁶

Chimiothérapie versus prothèse œsophagienne comme traitement de première intention de la dysphagie maligne des cancers de l'œsophage inopérables

I. Introduction

Le cancer de l'œsophage touche chaque année en France 5200 personnes et représente en fréquence le 3ème cancer digestif, derrière le cancer colorectal et le cancer gastrique.¹⁴⁷ Il constitue également la 4^e cause de mortalité par cancer chez l'homme après les cancers du poumon, du colon et du rectum, et de la prostate. Le pronostic est sombre avec une survie globale à 5 ans de 9% dans les registres européens (Eurocare) sur la période 1987-89. Les patients sont en effet souvent âgés (67 ans en moyenne)¹⁴⁸, avec de nombreuses co-morbidités souvent dues aux antécédents d'alcool-tabagisme. D'autre part le diagnostic reste souvent tardif. Lorsque les symptômes se déclarent, la tumeur est alors localement avancée avec dans plus de 50% des cas un cancer inopérable ou métastatique.¹⁴⁹ Dès lors, en cas de métastases, la survie médiane chute à moins de un an.

La dysphagie est l'un des symptômes prédominants dans le cancer de l'œsophage, et amène souvent le patient à consulter. Ainsi, au moment du diagnostic, 74% des patients présentent une dysphagie et 17% d'entre eux ont une odynophagie.^{3,4} La levée de l'obstacle œsophagien est alors nécessaire pour plusieurs raisons : la reprise d'une alimentation orale en vue d'un maintien du statut nutritionnel et la réduction des risques d'inhalation et de pneumonie.⁵ La chirurgie permettra d'atteindre ce but chez une minorité de patients (18% environ)¹⁴⁹ mais la grande majorité n'en bénéficiera pas, soit en raison d'un état général non compatible, soit en raison d'une lésion avancée non accessible à un traitement à visée curative. L'objectif du traitement palliatif chez ces patients consiste en une amélioration de la

qualité de la vie restante, notamment par la levée de la dysphagie, et éventuellement en une prolongation de la survie.

Parmi les différents traitements existants de la dysphagie maligne, endoscopiques ou non, l'utilisation de prothèses œsophagiennes reste une des options majeures. Elle permet dans 90% des cas une levée rapide de la dysphagie grâce à de nouvelles prothèses métalliques autoexpansibles ; le taux de complications est inférieur à celui lié à l'utilisation des anciennes prothèses rigides en plastique.⁸² Toutefois, malgré la supériorité des prothèses métalliques autoexpansibles, les différents taux de complications rapportés par la littérature restent importants. On note jusqu'à 14% de complications aiguës liées à la pose, à type de perforations, d'hémorragies ou d'inhalation massive, et une mortalité liée à la procédure de 3%. Les complications tardives surviennent chez plus d'un tiers des patients. Elles sont essentiellement à type de repousses tumorales intra-prothétique, d'hémorragies ou de migrations, et surviennent en général dans les 4 à 5 mois suivant la pose. Elles entraînent chez 11,1% des malades la nécessité d'une deuxième endoscopie.⁹⁶ La question est de savoir si les bénéfices de la seule amélioration de la dysphagie par la prothèse sont suffisants pour balancer les risques.

Peu d'études se sont attardées à rattacher dysphagie et qualité de vie, mais il semble qu'en fin de maladie la proportion de la dysphagie dans les variations de la qualité de vie n'excéderait pas les 15 à 20 %, entraînant ainsi une corrélation médiocre entre dysphagie et qualité de vie globale.¹¹⁸ En effet la dysphagie est souvent le symptôme prédominant en début de maladie. Mais la progression de la tumeur peut entraîner douleurs, fatigue, dépression et anorexie responsables ensuite, en majeure partie de l'altération de la qualité de vie.¹¹⁹ Or, les prothèses œsophagiennes n'agissent que sur le symptôme dysphagie, et la capacité physique de se nourrir n'équivaut pas obligatoirement à une amélioration du statut nutritionnel. Ainsi, la prévalence de l'anorexie chez les patients atteints de cancer est souvent mésestimée, et serait de 50 à 64%.¹⁵⁰ On constate aussi que presque 80% des malades atteints d'un cancer de l'œsophage sont déjà dénutris au diagnostique.¹⁵¹ Or cette dénutrition initiale associée à l'anorexie a, chez les patients atteints d'un cancer, un double impact négatif sur la survie mais aussi sur la qualité de vie.^{152,153} On estime que cette cachexie cancéreuse serait responsable de 20% des décès

[14].¹²¹ Une approche plus globale de qualité de vie est donc nécessaire, au delà de la simple amélioration de la dysphagie.

Une réduction du volume tumoral par chimiothérapie ou radiochimiothérapie est également un moyen d'améliorer la dysphagie. Il existe de nombreuses études sur les traitements utilisant la chimiothérapie dans les cancers de l'œsophage non opérables ou métastatiques, car le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome sont tous deux chimiosensibles. La plus large expérience concerne des combinaisons de chimiothérapie à base de cisplatine, et on observe des taux de réponse allant de 25 à 40 % au cours de phases II avec le protocole « classique » combinant 5FU en infusion continue (1000 mg/m²/j sur 96-120h) et cisplatine (100 mg/m²/j J1).⁴⁸ Jusqu'à récemment, la plupart des essais cliniques sur chimiothérapie en situation palliative ne portaient que sur le taux de réponse. Les objectifs secondaires étant la survie médiane et le taux de toxicité. Aujourd'hui, des nombreuses études évaluent aussi l'efficacité d'une chimiothérapie systémique pour améliorer la qualité de vie ou pour pallier les symptômes. Par exemple, on constate dans deux études de phase II récentes, qu'une chimiothérapie seule, à base de cisplatine, permet une amélioration de la dysphagie dans 72 à 90% des cas après 2 à 6 semaines de traitement, et une amélioration de la qualité de vie en cas de réponse objective.^{70,73} Elle permet aussi une diminution des douleurs, et parfois une reprise de poids sous traitement.⁶¹ Dès lors, l'on peut se demander si une chimiothérapie pourrait permettre de surseoir à la pose d'une prothèse oesophagienne et constituer une alternative pour le traitement de la dysphagie. D'autant plus qu'une partie des patients qui bénéficie d'une prothèse en tant que traitement de première intention de leur dysphagie, aura ensuite un traitement anti-tumoral. Cette pratique qui consistait à débiter par la mise en place d'une prothèse afin de permettre une réalimentation du patient rapidement, puis de réaliser un traitement anti-tumoral a longtemps prévalu pour diverses raisons : la disponibilité de protocoles de chimiothérapie moins efficaces, la méconnaissance de la chimiothérapie en tant que traitement symptomatique, et la crainte d'un plus grand nombre de complications en cas de prothèse secondaire.

Le but de notre étude était de décrire rétrospectivement et de comparer deux stratégies de prise en charge de la dysphagie maligne des cancers inopérables de

l'œsophage : chimiothérapie première contre prothèse œsophagienne première associée ou non à un traitement anti-cancéreux ensuite.

La chimiothérapie pourrait offrir ce double avantage de traiter la dysphagie par réduction tumorale, mais aussi les autres symptômes liés à la maladie métastatique et donc d'améliorer qualité de vie de façon plus globale qu'une prothèse œsophagienne.

II. Patients et Méthodes

1. Critères d'inclusion

Les données de tous les patients atteints d'un cancer de l'œsophage et pris en charge dans le service d'oncologie digestive de l'hôpital A. Paré, AP-HP, Boulogne 92, entre janvier 2000 et décembre 2005, et dans le service de gastroentérologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou entre janvier 2003 et décembre 2005, ont été analysées rétrospectivement. Les données antérieures à 2003 n'étaient pas accessibles à l'HEGP du fait de l'archivage informatique qui ne date que de 2003. Les données sont issues des archives papiers, des dossiers médicaux informatisés et des registres d'endoscopie.

Les patients étaient retenus s'ils présentaient au diagnostic une dysphagie de grade égal ou supérieur à 2 selon le score d'Atkinson, et qu'ils avaient un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, non opérable, et naïf de tout traitement antérieur. Le diagnostic devait être fait au cours d'endoscopie digestive haute avec biopsies.

Le score d'Atkinson est un score de dysphagie à 5 points, avec 0 si le patient est asymptomatique, 1 en cas d'accrochage aux solides, 2 en cas d'alimentation semi-liquide, 3 en cas alimentation liquide seule possible et 4 si le patient est aphasique.¹⁵⁴ Il a été décidé de retenir comme limite l'alimentation semi-liquide, car en pratique c'est à ce moment qu'est discutée l'indication de prothèse œsophagienne.

Enfin seuls les patients pris en charge par chimiothérapie ou radiochimiothérapie première ou prothèse œsophagienne première ont été inclus.

2. Traitements

La chimiothérapie palliative utilisée est essentiellement un protocole à base de 5-fluorouracile (5-FU) et de cisplatine. La chimiothérapie était administrée au cours d'une courte hospitalisation de semaine. En cas de chimiothérapie seule, le cisplatine était délivré, à J2 à la dose de 50 mg/m² en une perfusion courte d'une heure sur site veineux central après une pré-hydratation de 24h au sérum physiologique. L'acide folinique était délivré à J1 à la dose de 400 mg/m² sur 2 heures, et le 5-FU, après un bolus de 400 mg/m², était délivré à cheval sur J1 et J2, en perfusion continue à la dose de 2400 mg/m² sur 46 heures (protocole LV5FU2-P).⁵⁶ Le cycle était de 14 jours. En cas de radiochimiothérapie concomitante, le schéma du RTOG, dit « Herskovic » était utilisé.⁹ Le cisplatine était délivré à la dose de 75 mg/m² à J1, et le 5-FU à la dose de 1000 mg/m² en perfusion continue de J1 à J4, pour un total de 4 cures (semaines 1, 5, 8, 11). La radiothérapie était administrée en 5 semaines (2 Gy par fractions, 25 fractions) pour une dose totale de 50 Gy.

Les autres protocoles de chimiothérapie utilisés étaient le FOLFOX, le FOLFIRI et le HLFP. Le FOLFOX est une polychimiothérapie associant de l'oxaliplatine (85 mg/m² à J1), et un LV5-FU2 simplifié (acide folinique à la dose de 400 mg/m² à J1 et 5-FU à la dose de 400 mg/m² en bolus puis 2400 mg/m² en perfusion continue sur 46 heures).¹⁵⁵ Le FOLFIRI associe de l'irinotécan (180 mg/m² à J1), et un LV5-FU2 simplifié.¹⁵⁶ Le FOLFOX et le FOLFIRI sont administrés tous les 14 jours.

Le protocole HLFP est une association d'hydroxyurée (1 g/m² à J0, J1 et J2), de leucovorine en infusion (200 mg/m² à J1), de 5-FU (400 mg/m² en bolus suivi de 600 mg/m² /j en infusion aux J1 et J2) et de cisplatine (80 mg/m² à J3 tous les 2 cycles).¹⁵⁷

Avant chaque cure de chimiothérapie le patient était vu par un médecin et une prise de sang comprenant au minimum une fonction rénale et une numération formule sanguine/plaquettes était réalisée. Les autres explorations biologiques ou morphologiques étaient laissées à l'appréciation du médecin en fonction des besoins.

La pose de prothèse œsophagienne était effectuée sous contrôle endoscopique et radioscopique. La sédation était à base de propofol en inhalation et de midazolam en intraveineux. Elle était administrée par un médecin anesthésiste. En cas de sténose serrée ne laissant pas passer l'endoscope, une dilatation au ballonnet était réalisée.

Toutefois la dilatation était souvent limitée au diamètre nécessaire pour le passage du système de largage de la prothèse afin de réduire le risque de perforation.¹⁵⁸ Différentes prothèses étaient utilisées. Une des prothèses la plus fréquemment utilisée était la prothèse Ultraflex (Boston Scientific, Watertown, MA). C'est une prothèse constituée d'un treillis en nitinol partiellement couverte avec une couche de polyuréthane sur la face interne de la prothèse laissant libre les extrémités proximale et distale (1.5 cm de chaque côté). Elle existe en plusieurs longueurs (10, 12, et 15 cm) avec des diamètres différents après expansion (18 et 22 mm). Elle est montée sur cathéter, et elle est disponible sous deux formes de largage : proximal ou distal. A l'extrémité proximale on constate un évasement qui permet d'augmenter le diamètre (28 mm pour la prothèse de 22 mm et 23 mm pour celle de 18), et d'avoir un meilleur ancrage. Des marqueurs radio-opaques indiquent la position de la prothèse avant, pendant et après sa libération. Une fois le déploiement débuté, la prothèse ne peut être recouverte, mais un fil de nylon est placé à son extrémité supérieure pour pouvoir la retirer en cas de mauvais positionnement.

En fin de procédure une radiographie thoracique de routine était réalisée.

Nous avons séparé les patients en deux groupes en fonction des stratégies thérapeutiques. Le groupe chimiothérapie première (CT) recevait une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie en première intention pour le traitement de leur tumeur et de leur dysphagie. En cas de dysphagie persistante ou récidivante, les patients étaient traités par prothèse oesophagienne ou recevaient une 2^e ligne de traitement anti-tumoral.

Tous les patients du groupe prothèse première (P) avaient la mise en place d'une prothèse oesophagienne comme traitement de première intention de leur dysphagie. Ils étaient ensuite traités par chimiothérapie ou radiochimiothérapie ou recevaient un traitement symptomatique optimal.

3. Définitions des critères de réponse tumorale

Les critères de réponse tumorale utilisés étaient les critères RECIST.¹⁵⁹ La référence pour caractériser la réponse tumorale objective est la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles. Les lésions cibles doivent mesurer au minimum 20 mm au TDM conventionnel (coupe \leq 10 mm), et 10 mm TDM spiralé (coupe \leq 5mm). Elles doivent être représentatives de tous les organes atteints, sélectionnées sur leur taille

et la facilité de les mesurer de façon répétée, avec au maximum 5 lésions par organe et 10 au total. Toutes les autres lésions sont identifiées comme des lésions non cibles et enregistrées.

La première évaluation était réalisée 4 semaines au maximum avant le début du traitement. La confirmation d'une réponse complète ou partielle se faisait par des mesures répétées toutes 8 semaines ou plus après les premiers critères de réponse. Pour parler de stabilité il était nécessaire d'avoir un intervalle minimum de 6 à 8 semaines. La réponse tumorale était considérée comme complète (RC) quand on constatait une disparition de toutes les lésions cibles, de toutes les lésions non cibles et normalisation des marqueurs tumoraux.

La réponse tumorale était définie comme partielle (RP) quand on observait une diminution supérieure ou égale à 30% de la somme des diamètres les plus longs, par rapport à la somme initiale, et la persistance d'une ou plusieurs lésions non cible et/ou des marqueurs tumoraux toujours élevés.

On considérait la tumeur comme stable (SD) quand il y a une diminution inférieure à 30% ou une augmentation inférieure à 20% de la somme des diamètres les plus longs, par rapport à somme initiale. Il devait aussi persister une ou plusieurs lésions non cibles et/ou des marqueurs tumoraux élevés.

Enfin on parlait de progression tumorale (PD) quand on observait une augmentation supérieure ou égale à 20% de la somme des diamètres les plus longs par rapport à somme initiale ou quand il y avait apparition de nouvelles lésions, et/ou progression non équivoque des lésions non cibles existantes.

4. Complications et évènements indésirables

Les complications de la pose de prothèses œsophagiennes étaient définies comme précoces si elles survenaient dans les 7 jours suivant le geste. Au-delà de cette période (>7 jours), les complications étaient considérées comme tardives. Les complications étaient dites majeures si elles avaient un impact sur le pronostic vital comme les perforations, les hémorragies, ou les fistules, ou qu'elles entraînaient la réalisation d'une nouvelle endoscopie comme les récurrences de la dysphagie par impaction alimentaire, par migration de prothèse ou par repousse tumorale intra-prothétique.

On considérait la repousse tumorale intra-prothétique comme une complication de la prothèse, car elle entraînait souvent la pose d'une nouvelle prothèse du fait d'une récurrence de la dysphagie.

Les complications dites mineures étaient les douleurs rétrosternales modérées, et le reflux gastro-oesophagien. Les douleurs étaient considérées comme modérées si un traitement antalgique de niveau I ou II suffisait à les calmer.

On parlait de dysphagie persistante s'il n'y a aucune amélioration de la symptomatologie à 1 mois, et récidivante en cas de réapparition ou d'aggravation de la dysphagie après une amélioration initiale.

Les causes, le nombre et la durée d'hospitalisation ont été recueillis au cours des six premiers mois qui suivaient le début du traitement, chimiothérapie ou prothèse.

5. Recueil de données

Nous avons rétrospectivement recueillis les données cliniques des patients et les caractéristiques de la tumeur au moment de la prise en charge.

Les données cliniques étaient l'âge, le sexe, l'indice de performance OMS, et le score de dysphagie. L'indice de performance de l'OMS est un score d'autonomie et d'état physique. Il comprend 5 grades, avec 0 correspondant à une activité normale, identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction. Le grade 1 définit un patient ayant activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail. On parle de grade 2 si le patient reste ambulatoire et est capable de prendre soin de lui, mais est incapable de travailler, et reste alité moins de 50% de son temps d'éveil. Le grade 3 correspond à un alitement supérieur ou égal à 50% du temps d'éveil, et un patient capable de seulement quelques soins. Le grade 4 correspond à un patient incapable de prendre soin de lui-même, en chaise ou alité en permanence. Enfin le grade 5 est le décès du patient.

L'évaluation du statut nutritionnel était faite par des mesures anthropométriques (poids, taille, indice de Quetelet). L'amaigrissement était évalué en fonction du temps. Une perte sévère de poids répondait à une diminution de 10% du poids habituel dans les derniers six mois. Le poids-santé a été calculé selon l'indice de Quetelet : $IMC \text{ (indice de masse corporelle)} = \text{poids (kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}$. En cas de support nutritionnel, il était précisé si celui-ci avait été mis d'emblée ou au décours, en cas d'altération de l'état général.

Les facteurs de risque des deux principales histologies du cancer de l'œsophage ont été recueillis : l'intoxication alcoolo-tabagique pour le carcinome épidermoïde et le reflux gastro-oesophagien chronique et la muqueuse de Barrett pour l'adénocarcinome.¹⁶⁰

Les caractéristiques tumorales comprenaient le type histologique, la possibilité de franchir ou non la tumeur en endoscopie et sa localisation au niveau de l'œsophage. Le type histologique était donné par l'analyse ana-pathologique des biopsies réalisées lors de l'endoscopie diagnostique. On recueillait aussi le stade TNM évalué par tomodensitométrie pour la grande majorité des cas, et par écho-endsocopie pour quelques patients (cf. tableau classification TNM). La maladie était définie comme localisée en cas de tumeur N0 M0, de localement avancée en cas de tumeur avec de métastases ganglionnaires dans les territoires de drainage locorégionaux, et de métastatique en cas de localisations secondaires à distance ou de métastases ganglionnaires autres (M1a).

Classification TNM (UICC 2002)			
T- tumeur primitive			
T0	pas de signe de tumeur primitive		
T1	tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muscleuse		
T2	tumeur envahissant la muscleuse propre		
T3	tumeur envahissant l'adventice		
T4	tumeur envahissant les structures adjacentes		
N - adénopathies régionales			
Nx	ganglions non évalués		
N0	pas de signe de d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux		
N1	métastases ganglionnaires lymphatiques régionales		
M - métastases à distance	1/3 supérieur	1/3 moyen	1/3 inférieur
M1a	ganglions cervicaux		ganglions cœliaques
M1b	autres métastases dont ganglions cœliaques	autres métastases dont ganglions cœliaques	autres métastases

Nous avons ensuite recueilli, toujours de manière rétrospective, au 15^e jour, et aux 1^{ier}, 2^e, 3^e mois, le grade de dysphagie, l'indice de performance OMS, et le grade d'anorexie, avec J0 étant le jour de la pose de la prothèse œsophagienne ou le début de la chimiothérapie. En cas de récurrence de la dysphagie dans le groupe CT, l'intervalle libre sans dysphagie a été calculé pour chaque patient à partir du jour où il

y a eu une première amélioration. La récurrence de la dysphagie dans le groupe P a été considérée comme une complication de la prothèse.

En fin la survie médiane pour chaque patient a été calculée à partir du jour du diagnostic.

6. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'amélioration de la dysphagie en fonction de la stratégie thérapeutique, et le recours à une prothèse oesophagienne secondaire en cas de chimiothérapie première. La dysphagie était régulièrement évaluée au cours de consultations de suivi et avant chaque cure de chimiothérapie.

Les objectifs secondaires étaient le recueil des complications dues aux prothèses et de l'influence d'un traitement anti-tumoral sur celles-ci, des traitements effectués en cas de dysphagie récurrente ou persistante, de l'influence sur la qualité de vie de chaque stratégie, et de la survie globale.

7. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en pourcentage, en moyenne avec les déviations standards ou en médiane avec les extrêmes. Chaque résultat a été analysé à l'aide d'un test Chi2 et d'un test de Fisher. La différence était considérée comme significative si $p > 0,05$. L'analyse de la survie était faite selon la méthode de Kaplan-Meier. Un test de log-rank était utilisé pour déterminer les différences statistiques en terme de survie.

III. Résultats

1. Caractéristiques des patients

Les données de 71 patients ont été analysées rétrospectivement, avec 29 patients (41%) dans le groupe prothèse oesophagienne première (P) et 42 patients (59%) dans le groupe chimiothérapie première (CT). Les deux populations n'étaient pas différentes. Il s'agissait d'hommes dans 47 cas (66%), d'âge médian de 65 ans (extrêmes : 31-104), avec un état général relativement conservé (OMS 0-1 : 58%), mais dénutris avec une perte de poids > 10% en six mois dans 66% des cas

(P = 79,31 contre CT = 57,14 ; p=0,052). Le BMI médian était de 21 avec des extrêmes allant de 11,8 à 32,8.

La dysphagie, symptôme source du diagnostic dans 71% des cas, était sévère avec un grade moyen de 2,9. Les autres symptômes amenant au diagnostic de cancer de l'œsophage étaient dans l'ordre, l'altération de l'état général (14%), la douleur (8,45%), la découverte de métastases (2,82%) et l'hémorragie digestive haute (2,82%).

La tumeur était localisée au 1/3 supérieur dans 20% des cas, au 1/3 moyen dans 31% des cas, au 1/3 inférieur dans 32% des cas, et au niveau de la jonction oesogastrique dans 17% des cas. Il s'agissait d'un carcinome épidermoïde dans 68% des cas et d'un adénocarcinome dans 31% des cas. Il y avait aussi 1 cas de tumeur endocrine. La tumeur était franchissable en endoscopie dans 65% des cas. Les tumeurs étaient souvent évoluées, tant sur le plan local avec une tumeur T3-T4 dans 72% des cas, que sur le plan général avec présence de métastases chez 38 patients (53,5%). Les patients avaient en majorité 1 site métastatique (67,5%), et il s'agissait de métastases hépatiques dans 43% des cas (P = 27,27% contre CT = 50%, ns) et métastases ganglionnaires dans 64,86% (P = 82% contre CT = 58%, ns). Il y avait 2 cas de métastases péritonéales (5,4%) et peu de patients avaient des métastases pulmonaires (32%). (cf tableau I)

Le délai entre l'apparition de la dysphagie et le diagnostic de cancer de l'œsophage, défini ici par la date de l'endoscopie digestive avec biopsies positives, était sensiblement le même dans les 2 groupes. Il était de 2,5 mois dans le groupe P avec des extrêmes allant de 1 semaine à 13 mois, et de 2 mois dans le groupe CT, avec des extrêmes allant de 1 semaine à 13 mois.

La majorité des patients du groupe P étaient pris en charge à l'hôpital Européen Georges Pompidou (96,3%), et à l'inverse la majorité des patients du groupe CT étaient pris en charge à l'hôpital Ambroise paré (93,2%).

Tableau I : caractéristiques des patients

	prothèse		CT		p
	N	%	N	%	
Nombre de patients	29	40,8	42	59,15	
Histologie					0,594
carcinome épidermoïde	21	72,41	27	64,29	
Adénocarcinome	8	27,59	14	33,33	
Autre	0	0	1	2,38	
Sexe					0,103
Homme	16	55,17	31	73,81	
Femme	13	44,83	11	26,19	
âge en années					
Médiane					
Rang					
Alcoolisme	12	41,38	20	52,38	0,354
Tabagisme	19	62,52	30	71,43	0,456
RGO/EBO	2	6,9	9	21,43	0,133
Etat général (OMS)					0,324
0	3	10,34	6	14,29	
1	10	34,48	22	53,38	
2	13	44,83	12	28,57	
3	3	10,34	2	4,76	
Perte de poids					0,052
> ou = 10% en 6 mois	23	79,31	24	57,14	
< 10% en 6 mois	6	20,69	18	42,86	
BMI médian		21		21,45	
Score dysphagie (échelle d'Atkinson)					0,522
Semi liquide	6	20,69	13	30,95	
Liquide	14	48,28	20	47,62	
Aphagie	9	31,03	9	21,43	
localisation tumorale					0,997
1/3 supérieur	6	20,69	8	19,05	
1/3 moyen	9	31,03	13	30,95	
1/3 inférieur	9	31,03	14	33,33	
Jonction oesogastrique	5	17,24	7	16,67	
non franchissable par l'endoscope	9	31,03	16	38,1	0,54
Stade tumoral					0,224
Localisé	5	17,24	4	9,52	
localement avancé	12	41,38	12	28,57	
Métastatique	12	41,38	26	61,9	
Stade TNM					0,07
T2	0	0	3	7,13	
T3	12	41,38	20	47,62	
T4	12	41,38	7	16,67	
Tx	5		12		
nombre de sites métastatiques par patient					0,217
0	17	60,71	16	38,1	
1	7	25	18	42,86	
2	1	3,57	4	9,52	
3 ou plus	3	10,71	4	9,52	
métastases hépatiques					0,202
Oui	3	27,27	13	50	
Non	8	72,73	13	50	

2. Traitement anti-cancéreux de 1ère intention

Dans le groupe CT, tous les patients recevaient un traitement anti-tumoral avec dans 88% des cas une chimiothérapie et dans 12% des cas une radiochimiothérapie en première intention. Dans le groupe P, 15 patients (51,7%) ne recevaient aucun traitement anti-tumoral (ns). Ils étaient jugés en trop mauvais état général par l'équipe soignante dans 53% des cas. Dans 3 cas (20%), un traitement anti-tumoral était prévu mais l'état général du patient s'était dégradé rapidement au décours empêchant tout traitement, et dans 4 autres cas (27%), les patients ont refusé tout autre traitement complémentaire après la pose de la prothèse. Les autres patients du groupe P étaient traités par chimiothérapie dans 21% des cas, par radiochimiothérapie dans 24% des cas, et 1 patient reçut une radiothérapie seule. La première ligne de chimiothérapie était un protocole à base de LV5FU2 et de cisplatine dans 91% des cas. Les autres protocoles de chimiothérapie utilisés en 1^{ère} ligne étaient par ordre de fréquence le FOLFOX (5,5%), le FOLFIRI (1,8%) et le HLFP (1,8%).

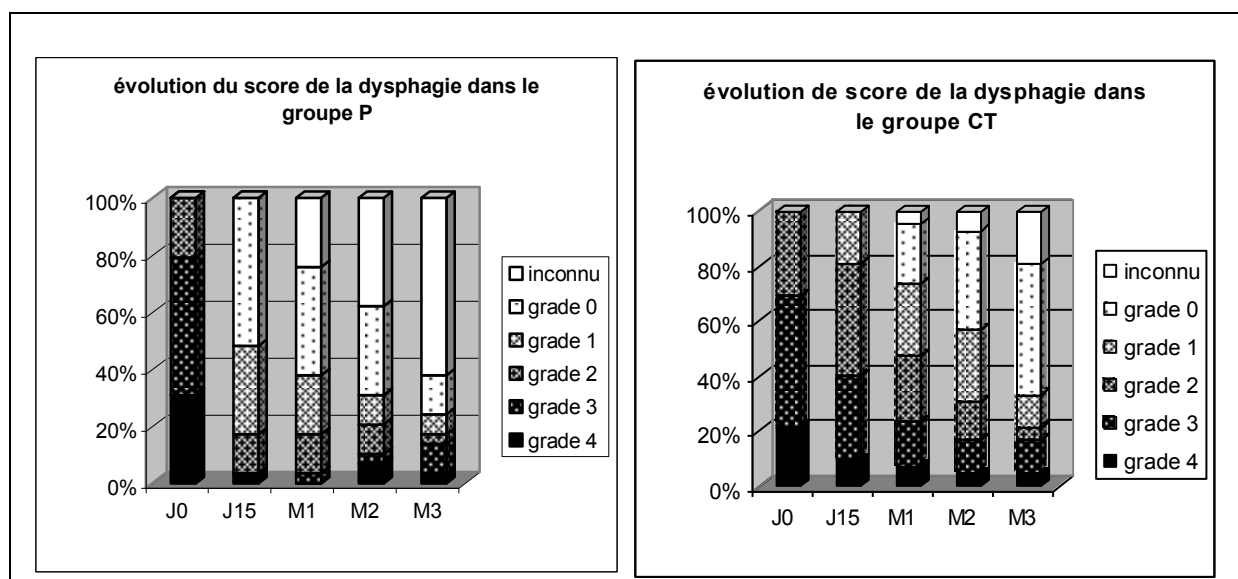
3. Evolution de la dysphagie

Dans le groupe CT, la dysphagie était améliorée dans 69% des cas (29/42 patients), après 2 cures en médiane (extrêmes : 1 à 7), soit 28 jours. Le score médian de la dysphagie passait de 3 à J0 à 1,5 à un mois, et la proportion de malades ayant une dysphagie sévère (grade ≥ 2)/ minime (<2) passait de 1/1 à M1 à 2/5 à M3 (cf. figure 1). Chez les patients améliorés sous chimiothérapie, on observait une récurrence de la dysphagie dans 62% des cas (18/29), après un intervalle libre de 3,4 mois en médiane (extrêmes : 0,5-24,4). Il y avait alors mise en place d'une prothèse oesophagienne chez 18 patients (42,9% du groupe CT). Le délai médian entre l'apparition de la dysphagie et la pose d'une prothèse était de 6,6 mois contre 2,98 mois pour le groupe P. Il variait en fonction de la réponse à la chimiothérapie, et allait de 8,13 mois en cas de réponse objective à 5,28 mois en cas de progression tumorale. La proportion de malades nécessitant une prothèse ne différait pas en fonction du traitement, chimiothérapie ou radiochimiothérapie première (43,2% contre 43%, ns). Les autres traitements de 2^e ligne de la dysphagie, en cas de dysphagie

persistante ou récidivante, étaient le passage à une radiochimiothérapie dans 4 cas (12,9%), une chirurgie dans 2 cas (6,45%) et des soins de confort (22,58%) dont la mise en route d'une nutrition parentérale dans 7 cas.

Dans le groupe P, après une amélioration initiale de la dysphagie dans 93% des cas (27/29), la proportion malades ayant une dysphagie sévère (grade ≥ 2)/ minime (<2) passait de 1/3 à M1 à 2/3 à M3 (cf. figure 1). Il y avait récurrence de la dysphagie dans 55,5 % des cas (15/27 patients), au bout de 2,8 mois en médiane avec des extrêmes allant de 3 semaines à 17,8 mois. Cette récurrence entraînait la pose d'une nouvelle prothèse dans 5 cas (24%). Les autres patients étaient en majorité traités par soins de confort seuls (60%), et dans 1 cas, il s'agissait d'un geste endoscopique autre.

Figure 1: Evolution du score de dysphagie selon la stratégie thérapeutique



4. Réponse à la chimiothérapie de 1ère ligne

Dans le groupe CT, on obtenait 45,2% de réponses objectives (RO) dont 3 réponses complètes (7%). Ces trois patients étaient traités par radiochimiothérapie associant 60 Gy en 30 séances de 2 Gy/fraction et une chimiothérapie type LV5FU2-cisplatine. Ils n'étaient pas différents du reste du groupe (T3 N+ ou M+). Les autres réponses à la chimiothérapie étaient la stabilité tumorale dans 16,7% des cas, et la progression

tumorale dans 28,6% des cas. Dans 9,5% des cas, la réponse n'était pas évaluable. (cf. tableau II)

Chez les 18 patients qui avaient besoin d'une prothèse dans un second temps, on constatait un taux de réponse significativement moins bon comparé à ceux qui n'avaient pas besoin de prothèse (27,8% contre 58,3%, $p=0,039$). (tableau III)

Tableau II : meilleure réponse globale à la chimiothérapie dans les groupes P et CT

meilleure réponse à la chimiothérapie (groupes P + CT)	type de chimiothérapie 1ère ligne				total
	LV5FU2-P	FOLFOX	FOLFIRI	HLFP	
Réponse Complète (n)	8,2% 4	0,0% 0	0,0% 0	0,0% 0	7,4% 4
Réponse Partielle (n)	32,6% 16	33,3% 1	0,0% 0	100,0% 1	33,3% 18
Stabilité Tumorale (n)	18,4% 9	0,0% 0	0,0% 0	0,0% 0	16,7% 9
Progression tumorale (n)	24,5% 12	66,7% 2	100,0% 1	0,0% 0	27,8% 15
Non Evaluable (n)	16,3% 8	0,0% 0	0,0% 0	0,0% 0	14,8% 8

Tableau III : taux de réponse à la chimiothérapie en fonction de la pose ou non d'une prothèse oesophagienne

meilleure réponse à la chimiothérapie (groupe CT)	pose d'une prothèse oesophagienne		
	oui	non	total
Réponse Complète (n)	4,2% 1	11,1% 2	7,1% 3
Réponse Partielle (n)	54,2% 13	16,7% 3	38,1% 16
Stabilité Tumorale (n)	16,7% 4	16,7% 3	16,7% 7
Progression tumorale (n)	12,5% 3	50,0% 9	28,6% 12
Non Evaluable (n)	12,5% 3	55,6% 1	95,2% 4
$p=0,039$			

5. Autres lignes de traitement

Dans le groupe P, 13% des patients recevaient une 2^e ligne de traitement anti-tumoral contre 61,9% dans le groupe CT (p=0,015). Ils étaient traités pour moitié par chimiothérapie, et pour moitié par radiochimiothérapie. Aucun patients du groupe P ne recevait de 3^e ligne (contre 19% du groupe CT, ns).

Deux patients du groupe CT ont bénéficié dans un second temps d'une chirurgie. Le premier, M. K., était porteur d'un carcinome épidermoïde du 1/3 inférieur, T3 N+ au diagnostic, infranchissable à l'endoscopie. Il a été traité par 3 cycles de HLFP, avec une réponse partielle, et opéré 4 mois après le début de sa chimiothérapie d'une tumeur classée pT3N0M0. Il est encore en vie à ce jour, soit 4 ans et 5 mois après le diagnostic. La deuxième, Mme G., avait un carcinome épidermoïde du 1/3 moyen de l'œsophage, franchissable à l'endoscopie et évalué uT3N1 en écho-endoscopie. Il existait aussi des métastases ganglionnaires à distance. Elle a été traitée par 4 cycles de LV5FU2-cisplatine, et devant une persistance de la dysphagie alors qu'elle avait une réponse partielle à la chimiothérapie, elle a été opérée d'une tumeur pT1N1M0. Elle est encore en vie à ce jour, soit 2 ans et 7 mois après le diagnostic initial.

6. Complications des prothèses

Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes que ce soit pour les complications précoces (<8jours) ou tardives (>7 jours).

Le taux de complications précoces total était de 19,6% (P=14,27% contre CT=27,78%, ns). Les complications les plus fréquentes étaient dans l'ordre décroissant, l'hémorragie digestive, la perforation oesophagienne et l'inhalation massive au cours du geste. L'ajout d'un traitement anti-tumoral que ce soit avant ou après la pose d'une prothèse n'augmentait pas de manière significative le nombre de complications précoces. (cf. tableau IV)

Le taux de complications tardives total était de 58,7% (P=57,2% contre CT=61,1%, ns) à type essentiellement de repousse tumorale (23,9%) et d'obstruction alimentaire (10,9%). Elles survenaient en moyenne au bout de 3,8 mois pour le groupe P (écart-

type 1,07 ; 95% CI : 2,2-8,4), et au bout de 3,3 mois pour le groupe CT (écart-type 0,68 ; 95% CI : 0,6-5,4). La différence n'était pas significative (p=0,13).

De même, l'ajout d'un traitement anti-tumoral n'augmentait pas de manière significative le nombre de complications. (cf. tableau V)

Ces complications tardives entraînaient dans 57,6% des cas un nouveau geste endoscopique, soit pour un traitement spécifique (29,6%) en cas d'hémorragie digestive ou d'obstruction alimentaire, soit pour une 2^e prothèse (25,9%). Les autres patients bénéficiaient de soins de confort seuls et dans 25,9% des cas, une nutrition parentérale de soutien était débutée.

Il y eut en tout 57 prothèses de posées, avec 37 prothèses pour 29 patients dans le groupe P, et 20 prothèses pour 18 patients dans le groupe CT (ns).

Tableau IV : Taux de complications précoces en fonction de la stratégie thérapeutique

complications précoces (<8 jours)	P + CT	P + BSC	CT	total (%)
aucune %	11 84,6	13 86,7	13 72,22	80,4
perforation %	1 7,7	1 6,7	0 0	4,4
hémorragie %	1 7,7	0 0	2 11,1	6,5
inhalation %	0 0	0 0	2 11,1	4,4
compression bronchique %	0 0	1 6,7	0 0	2,2
douleurs %	0 0	0 0	1 5,6	2,2
Fisher's exact = 0,517				
Abréviations :				
- P + CT = groupe prothèse 1 ^{ère} puis traitement anti-tumoral				
- P + BSC = groupe prothèse 1 ^{ère} puis traitement symptomatique optimal				
- CT = groupe chimiothérapie ou radiochimiothérapie 1 ^{ère}				

Tableau V : Taux de complications tardives en fonction de la stratégie thérapeutique

complications tardives (>7 jours)	P + CT	P + BSC	CT	total (%)
aucune %	4 30,8	8 53,3	7 38,9	41,3
Complications majeures				
migration %	0 0	1 6,7	0 0	2,2
repousse tumorale %	5 38,5	4 26,7	2 11,1	23,9
obstruction alimentaire %	1 7,7	0 0	4 22,2	10,9
perforation %	1 7,7	0 0	1 5,6	4,4
hémorragie %	1 7,7	0 0	1 5,6	4,4
Total	61%	33%	44%	
Complications mineures				
fausses routes %	1 7,7	1 6,7	2 11,1	8,7
RGO %	0 0	1 6,7	0 0	2,2
Douleurs rétrosternales modérées %	0 0	0 0	1 5,6	2,2
Fisher's exact = 0,470				

7. Hospitalisations

Sur les six premiers mois qui ont suivi le début du traitement, pose d'une prothèse ou mise en route d'une chimiothérapie, les patients du groupe P étaient hospitalisés 1 fois en moyenne (extrêmes : 0 à 3), pour un séjour d'une durée médiane de 8 jours (extrêmes : 0 à 95 jours) contre 1 hospitalisation (extrêmes : 0 à 4 hospitalisations) de 14 jours en médiane (extrêmes : 0 à 76 jours) pour le groupe CT (ns).

Sur les 71 patients inclus, 64,8% ont été hospitalisés 1 fois (P=62% et CT=66,6%, ns). Les causes de cette 1^{ère} hospitalisation variaient en fonction des groupes de manière significative.

Dans le groupe CT, la cause d'hospitalisation était en majorité due à la récurrence de la dysphagie dans 57,1% des cas. Dans 21,4% des cas les patients étaient hospitalisés pour altération de l'état général, et les hospitalisations pour complications de la chimiothérapie ne représentaient que 17,9% des cas.

Dans le groupe P, l'altération de l'état général (44,4%) et les complications dues aux prothèses (44,4%), dont la récurrence de la dysphagie, étaient les deux principales causes de séjour hospitalier.

Les motifs d'une 2^e ou 3^e hospitalisation étaient différents. Il y avait, en proportion, plus de patients qui étaient hospitalisés pour altération de l'état général dans le groupe CT (58,8%), alors cette proportion restait stable dans le groupe P. Par contre le nombre de patients qui étaient hospitalisés pour complications de la prothèse augmentait dans le groupe P (50%).

Au total toutes hospitalisations confondues, les hospitalisations étaient dues en majorité à une dégradation de l'état général du malade (37,8%). Les complications d'une chimiothérapie ou d'une prothèse étaient la cause d'hospitalisation dans 9,7% cas et dans 21,95% cas respectivement (ns), et dans 25,6% des cas elle était due à la récurrence de la dysphagie.

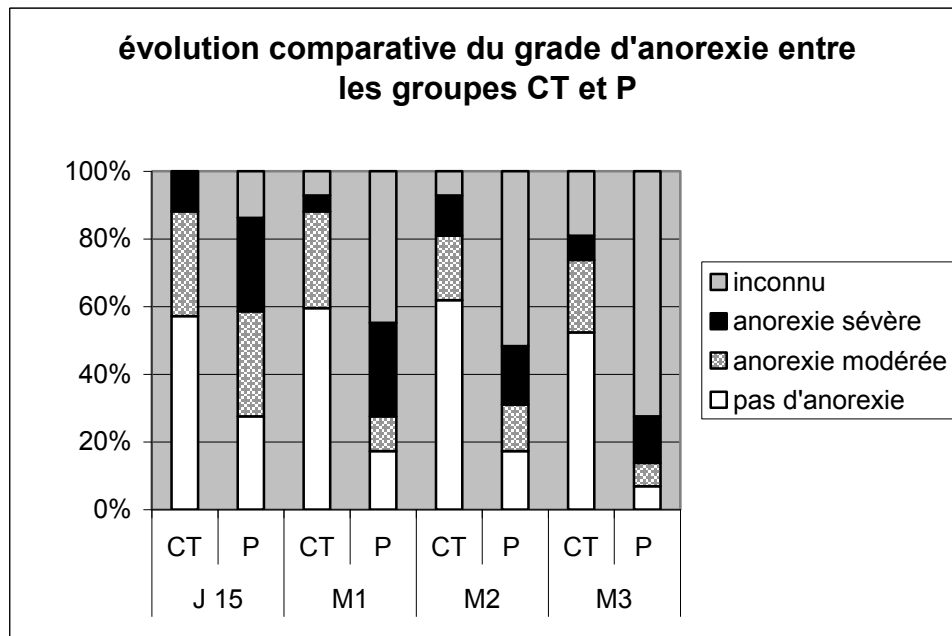
8. Evolution des scores OMS et du degré d'anorexie

Sur le premier mois de suivi, si l'on considère le rapport du nombre de patients OMS 0-1 sur ceux OMS 2-4, ce rapport passait de 2 (J0) à 3 au premier mois dans le groupe CT, alors que dans le groupe P, il diminuait de 0,8 (J0) à 0,4 au premier mois ($p < 0,001$). Les autres mois n'étaient pas exploitables en raison du manque de données.

Dans le groupe P, alors que la dysphagie était améliorée d'emblée chez 93% des patients, ceux-ci se plaignaient d'anorexie dans 58,6% des cas 15 jours après le geste (sévère dans 27,6% des cas, et modérée dans 31% des cas), alors qu'ils n'étaient que 42,9% dans le groupe CT ($p = 0,01$). Le nombre de patients n'ayant pas d'anorexie dans le groupe CT augmentait au 1^{er} (59,5%) et au 2^e mois de traitement (61,9%) puis diminuait au 3^e mois (52,4%). Dans le groupe P, on constatait qu'au 1^{er} et au deuxième mois la proportion des malades anorexiques restait relativement

stable. Les données du 3^e mois étaient difficilement exploitables avec 72,4% des données inconnues. (cf. figure 2)

Figure 2 : Evolution comparative de la sévérité de l'anorexie entre les groupes CT et P, au 15^e jour, 1^{er}, 2^e, et 3^e mois.



9. Soutien nutritionnel

Dans le groupe CT, 59,9% des patients étaient mis sous nutrition parentérale de soutien au cours de leur prise en charge contre 34,48% des patients du groupe P ($p=0,038$). Cette nutrition était mise d'emblée pour 60% des cas dans le groupe CT, alors que, pour le groupe P, dans 70% des cas elle n'était débutée qu'en cas d'altération de l'état général (ns).

10. Survie

La survie médiane était de 5,4 mois (95% CI : 3,4-8,9) dans le groupe P contre 11,3 mois (95% CI : 7,9-11,8) dans le groupe CT ($p=0,028$). (cf. figure 3)

Cette différence n'était plus significative, si l'on comparait seulement le sous-groupe de patients qui recevait une prothèse première puis un traitement anti-tumoral aux patients du groupe CT. Leur survie médiane était alors de 8,9 mois (95% CI : 3,8-17) contre 11,3 mois ($p=0,2$).

Le sous-groupe traité par prothèse oesophagienne et soins de confort seuls avait la survie la plus courte avec 3,5 mois en médiane ($p < 0,001$). (cf. figure 4)

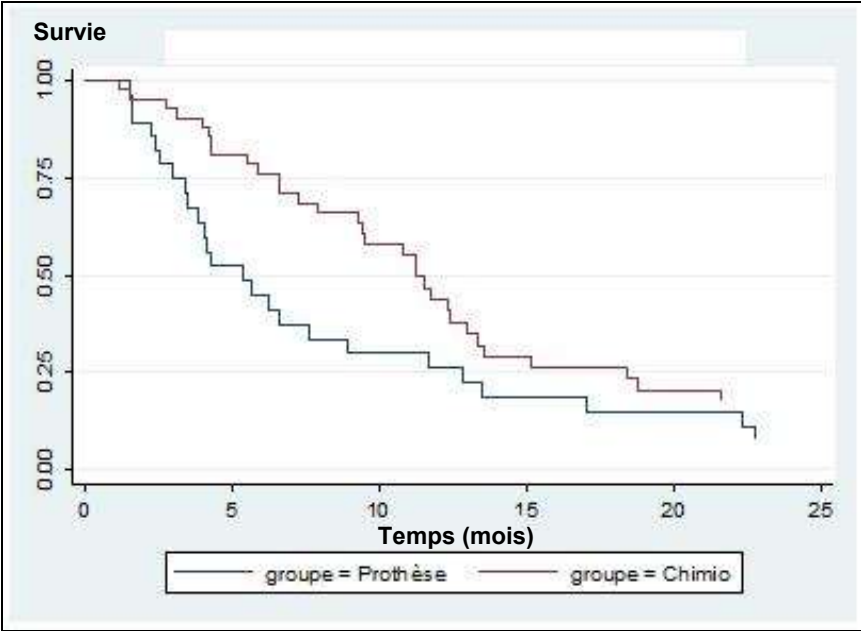


Figure 3 : Courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier, selon la stratégie thérapeutique, prothèse ou chimiothérapie première

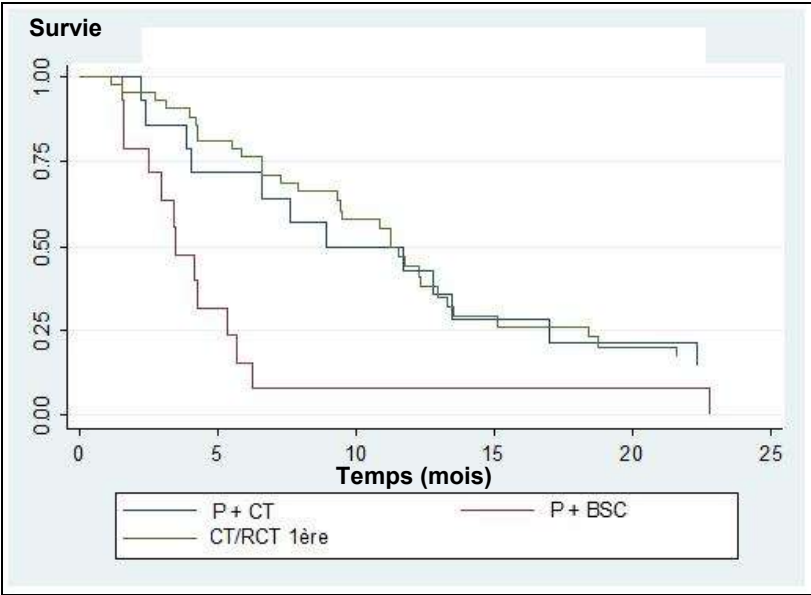


Figure 4 : Courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier, en fonction des différents sous-groupes, prothèse 1^{ère} puis traitement anti-tumoral (P+CT), prothèse 1^{ère} et soins de confort (P+BSC), ou chimiothérapie 1^{ère}

IV. Discussion

- La chimiothérapie permet une amélioration de la dysphagie

Malgré le pronostic sombre des cancers de l'œsophage métastatiques ou localement avancés, malgré l'état général souvent précaire des patients, le fait de débiter sans tarder une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie permet une amélioration de la dysphagie. En effet on constate dans cette étude que presque 70% des patients qui avaient un traitement anti-tumoral premier (groupe CT) ont une amélioration de leur dysphagie. A un mois, cette amélioration était de -1,5 points en médiane sur le score d'Atkinson, avec un score médian passant de 3 à 1,5. Ce qui signifie que sous chimiothérapie la majorité des patients récupère rapidement une alimentation normale ou quasi-normale avec une simple sensation d'accrochage aux solides. Cette amélioration survient relativement rapidement, au bout d'un ou deux cycles, soit un délai médian de 28 jours (95% CI 14-42).

- La chimiothérapie est aussi un traitement symptomatique

De plus en plus d'études s'attachent à démontrer l'efficacité d'une chimiothérapie palliative sur les symptômes provoqués par la tumeur oesophagienne, dont la dysphagie. Dans une phase II menée par Ilson et al., l'association de paclitaxel et de cisplatine permettait une amélioration complète de la dysphagie chez 72% des patients et partielle chez 8% d'entre eux.⁷⁰ L'étude multicentrique de phase III menée par Tebbutt et al., qui comparait deux protocoles de chimiothérapie (5FU et 5FU-mitomycine C), retrouvait une amélioration de la symptomatologie dans les deux bras de manière égale. La dysphagie s'améliorait dans 64% des cas, la perte de poids dans 80% des cas environ, les douleurs dans 64% des cas et l'anorexie dans 61 et 69 % des cas respectivement.⁶¹ Enfin, l'étude de phase III comparant les protocoles ECF et MCF entre eux, retrouvait aussi dans les six premiers mois, une amélioration de la symptomatologie sous chimiothérapie, avec une diminution de la dysphagie dans 77% dans les deux bras, ainsi qu'une amélioration de l'anorexie, de la perte de poids, et des douleurs dans 70 à 80% des cas.⁶⁰ Dans notre étude, on constate aussi une amélioration globale de l'indice de performance OMS dans le groupe CT, alors qu'il a tendance à s'aggraver dans le groupe P. Après un mois de traitement la proportion de malades OMS 0-1 par rapport aux malades OMS 2-4 est plus grande

dans le groupe CT, comparée au groupe P. De même, le nombre de patients se plaignant d'anorexie passe de 40,5% à J15 à 38% au premier mois dans le groupe CT, alors qu'il restait stable aux environs de 60% dans le groupe P. Malheureusement en raison du manque de données, l'analyse du sous-groupe prothèse et soins de confort n'est pas possible. Ces résultats confirment que la chimiothérapie palliative n'a pas pour seul et unique but une prolongation de la survie ; elle peut dans certains cas avoir un véritable rôle à jouer sur la qualité de vie en diminuant les symptômes liés à la tumeur qu'il s'agisse de douleurs, d'anorexie, ou d'asthénie. Il faut ainsi savoir envisager une chimiothérapie sous cet aspect là.

- Chimiothérapie et traitement symptomatique optimal

Pourtant la supériorité d'une chimiothérapie palliative sur un traitement symptomatique optimal n'a pas été réellement démontrée dans le cancer de l'oesophage. Il existe très peu d'études randomisées de phase III. Cela est tout à fait compréhensible, d'une part du fait de la conviction intime du clinicien de l'utilité d'une chimiothérapie, et d'autre part de la confrontation avec le patient qui attend souvent un traitement. L'étude menée par Levard et al. en 1998 qui comparait une chimiothérapie par 5-FU et cisplatine à des soins de confort seuls, ne retrouvait aucun bénéfice en faveur de la chimiothérapie. Non seulement il n'y avait pas de différences en terme de survie (survie globale médiane de 12 mois), mais la chimiothérapie n'avait aucun impact sur l'évolution de la dysphagie ou la durée d'autonomie alimentaire (10,5 mois de durée médiane). De plus les patients sous chimiothérapie avaient plus de complications liées au traitement. Toutefois, la population de cette étude était particulière : sur les 156 patients inclus, 14 seulement étaient métastatiques, et 125 (80%) avaient eu un traitement chirurgical de leur dysphagie (by-pass) avant l'inclusion.⁵⁵ Une autre étude plus ancienne trouvait par contre un avantage non significatif en terme de survie à la chimiothérapie, probablement du fait du faible effectif (24 patients). Les patients étaient randomisés entre tube de Célestin seul ou tube de Célestin et chimiothérapie par doxorubicine et cyclophosphamide. La survie médiane des patients sous chimiothérapie était de 6 mois contre 3,9 mois pour les patients qui ne recevaient pas de traitement anti-tumoral.¹⁶¹ Les résultats de notre étude sont concordants avec ceux observés dans la littérature. Ainsi, si l'on compare les patients du sous-groupe P « prothèse seule »

(15/29), à ceux qui reçoivent en plus un traitement anti-tumoral (14/29), la survie passe de 3,4 mois en moyenne à 8,9 mois ($p=0,0003$), soit un gain significatif en survie de 5 mois environ.

La question est de savoir si ce gain est du seul fait de la chimiothérapie ou s'il existe un biais de sélection en amont. En effet, il faut garder en mémoire qu'un traitement anti-tumoral exige un état général relativement conservé. Les patients auxquels le thérapeute ne propose pas de traitement anti-tumoral sont doublement à risque d'avoir une espérance de vie courte : d'une part ils sont souvent plus altérés que les patients traités, d'autre part ils ne reçoivent pas de chimiothérapie. Si l'on regarde les caractéristiques cliniques des patients du sous-groupe « prothèse et soins de confort seuls », ils ne diffèrent que de peu de la population générale de l'étude. Seuls 40% d'entre eux sont métastatiques, et les tumeurs T3-T4 représentent 73% des cas. L'OMS médian est de 2 (extrêmes 1 à 3), le BMI médian de 20, par contre l'âge médian est de 79 ans et 80% des patients ont eu sur les six derniers mois une perte de poids supérieure à 10% du poids habituel.

- Sous-évaluation de la qualité de vie et âge : deux freins à la prescription d'une chimiothérapie

Pourquoi ces patients n'ont-ils pas bénéficié d'une chimiothérapie ? Parce que dans 53% des cas ils étaient jugés trop âgés ou trop altérés par l'équipe soignante. L'appréciation globale de la qualité de vie du patient par le clinicien est souvent peu corrélée à celle faite par le patient lui-même. On estime que les médecins sous-évaluent la qualité de vie de leurs patients de 12% en moyenne. Cette différence tend à se minimiser en cas de qualité de vie très altérée et les évaluations respectives de la qualité de vie par le patient et par le médecin alors concordent.¹⁶² Cette distorsion de perception est à reconsidérer dans notre pratique de tous les jours. En effet, elle amène à ne pas traiter des patients qui auraient pu l'être, et qui auraient pu bénéficier de cette chimiothérapie dans un objectif de survie mais également de qualité de vie.

Aujourd'hui, avec le vieillissement de la population, la chimiothérapie chez la personne âgée est sujet à débat. En effet en Europe la proportion des personnes âgées de plus de 65 ans devrait passer de 15% en 1995 à 17,1% en 2010⁷⁶, et cette population représente 61% des nouveaux cas de cancer et 70% de tous les décès

par cancer.⁷⁷ Dans une étude reprenant les données de trois grandes études de phase III de chimiothérapie dans le cancer de l'œsophage (Webb 1997, Ross 2002, Tebbutt 2002), il a été montré que les patients âgés de plus de 70 ans n'avaient pas plus de toxicités de grade 3-4 que les patients plus jeunes. La réponse tumorale était la même quel que soit l'âge, de même que la survie sans progression ou la survie totale.⁷⁸ Toutefois cette tranche de population recevait en moyenne une dose totale moindre (79,4% de la dose prévue contre 87,3% chez les patients âgés de moins de 70 ans, $p < 0.0001$), et avaient d'avantage d'arrêts prématurés du traitement en cas de chimiothérapie contenant du cisplatine. Les auteurs soulignaient ces deux points comme pouvant être des marqueurs d'une moindre tolérance, même si statistiquement les patients âgés de plus de 70 ans n'avaient pas plus de complications. Il faut aussi prendre en compte les modifications physiologiques liées à l'âge. Ainsi le fait que la fonction rénale décline avec l'âge, pourrait expliquer les arrêts prématurés dus au cisplatine. Et bien que les adaptations de doses se fassent en pratique, la solution pour une meilleure tolérance passe peut-être par une réévaluation et une protocolisation de ces pratiques et une meilleure connaissance de la physiologie du sujet âgé vis-à-vis des anti-tumoraux. Il est donc nécessaire de faire une évaluation gériatrique attentive de chaque personne âgée afin de ne pas compromettre ses chances de bénéficier d'un traitement anti-tumoral. Le débat reste ouvert, et il y a une réelle nécessité d'études spécifiques pour les personnes âgées. En effet cette tranche de la population est sous-représentée dans les études : les cliniciens ne pensent pas à les inclure, et l'âge au-delà de 75 ans est souvent un critère de non-inclusion dans les essais cliniques.

- La chimiothérapie permet de surseoir ou de retarder la pose d'une prothèse oesophagienne

La chimiothérapie permet une amélioration définitive de la dysphagie de 26,2% des patients du groupe CT. Parmi les patients dont la dysphagie s'était améliorée sous chimiothérapie, 62% récidivent. Cette récurrence survient après un intervalle libre de 3,4 mois en médiane, avec des extrêmes allant de 1,6 mois à 24,4 mois. Si l'on considère le délai entre l'apparition de la dysphagie et la pose d'une prothèse oesophagienne, le fait de débiter par un traitement anti-tumoral précoce, permet de retarder la pose de la prothèse de 4 mois environ. Ce délai varie en fonction de la

réponse au traitement mais, quelle que soit la réponse, il y a toujours un gain de temps quant à la pose de la prothèse. Ainsi les patients non répondeurs (stabilité ou progression tumorale) ont leur prothèse un peu plus de 5 mois en médiane après l'apparition de la dysphagie, et ce délai est de 8 mois pour ceux qui ont une réponse objective, contre 3 mois pour les patients du groupe P : soit un gain de 2,5 mois et de 5 mois respectivement. Il y a donc un avantage à débiter un traitement anti-tumoral quelle que soit la réponse. La chimiothérapie permet de « sélectionner » les patients qui auront besoin d'une prothèse, et de gagner ainsi 2,5 mois chez ces patients non répondeurs. Elle permet aussi de réduire le nombre de deuxième intervention endoscopique. Ainsi ils sont 24% dans le groupe P à avoir 2 prothèses au minimum, 11% dans le groupe CT. La notion de temps devient importante quand on considère une population de malades à l'espérance de vie courte, et repousser la pose de la prothèse permet de réduire l'incidence des complications tardives. Par exemple dans l'étude de Homs et al., il y avait au total 29% de dysphagies récidivantes, mais si l'on considérait ceux qui survivaient plus de 120 jours, ce taux de complications atteignait 49%.¹²² L'augmentation avec le temps du risque de réintervention rend difficilement justifiable la pose précoce d'une prothèse oesophagienne si un traitement anti-tumoral est envisageable.

Dans notre étude, la chimiothérapie permet aussi à 57% des patients du groupe CT de surseoir à la pose d'une prothèse par rapport aux patients groupe P où 100% ont une prothèse. Les prothèses oesophagiennes permettent une amélioration de la dysphagie quasi immédiate dans 90% des cas (90% à 100% des cas selon les études). Les nouvelles prothèses étant facilement déployées par l'endoscopiste, c'est un geste relativement simple, avec un taux de succès de 96% à 100% à la pose.⁹⁶ Mais ces bénéfices sont balancés par des complications. Dans une étude rétrospective descriptive de Ross et al., la pratique actuelle (2000-2003) était comparée à une pratique antérieure de 4 à 6 ans : malgré l'augmentation de 60% du nombre de cas de cancers de l'œsophage traités dans le centre, le nombre de prothèses posées était divisé par deux. Les hypothèses avancées par les auteurs étaient d'une part l'accessibilité à des protocoles de chimiothérapie ou de radiochimiothérapie plus efficaces, diminuant ainsi le nombre de patients ayant besoin d'une prothèse ; d'autre part, c'était probablement la meilleure évaluation des risques et bénéfices d'une prothèse par les endoscopistes. En analysant rétrospectivement les données de 97 patients ayant eu une prothèse

oesophagienne, on constatait un taux de complications majeures élevé (37%), avec 18% des patients qui étaient hospitalisés peu de temps après la pose, 3 décès qui survenait dans la semaine qui suivait et 5 autres dans la deuxième semaine.¹¹⁷ Les auteurs concluaient que malgré les innovations techniques telles que la nouvelle génération de prothèses métalliques auto-expansibles couvertes ou semi couvertes, les prothèses étaient loin d'être le traitement idéal. La pratique s'était progressivement modifiée avec le temps et les prothèses tendaient à n'être utilisées qu'en dernier recours.

- Utilité des scores pronostiques : quel candidat pour une prothèse oesophagienne précoce ?

En vu d'affiner la stratégie thérapeutique, l'idéal serait de pouvoir définir des « types » de patients chez qui la pose d'une prothèse œsophagienne de manière précoce pourrait être bénéfique. Cette réflexion amène depuis quelques temps au développement de scores pronostiques. Ces scores auraient pour but de classer les patients en fonction de leur survie probable, et de faire bénéficier les patients, dont l'espérance de vie est courte, d'une amélioration rapide de la dysphagie par prothèse. C'était le message de Steyerberg et al. à partir d'un essai clinique menée par Homs et al. qui comparait dose unique de curiethérapie et prothèse œsophagienne. La curiethérapie améliorait la dysphagie de manière moins rapide mais plus prolongée que les prothèses, avec un intervalle libre de 115 jours sans dysphagie contre 82 jours pour les prothèses ($p=0,015$).⁴⁶ Si l'on séparait à posteriori les patients selon un score pronostic de survie, les patients qui avaient le moins bon pronostic, et donc qui vivaient le moins longtemps, étaient ceux qui profitaient réellement de la prothèse et de son effet immédiat sur la dysphagie. Pour les autres groupes pronostiques, intermédiaires ou bons, la curiethérapie était supérieure aux prothèses pour pallier la dysphagie. En effet, si l'on comparait les courbes de survie ajustée à la dysphagie (pourcentage de patients en vie sans dysphagie ou avec dysphagie de grade 1), on constatait qu'elles se superposaient jusqu'à 120 jours environ. Au-delà de 120 jours, la courbe du groupe « prothèse » chutait tandis que celle du groupe « curiethérapie » décroissait doucement. Or la médiane de survie était de 135 jours, ce qui signifie que 50% des patients du groupe curiethérapie environ ne survivait pas assez longtemps pour bénéficier de leur traitement.⁴⁷

Toujours dans la même idée de développer des outils cliniques afin de mieux sélectionner les patients candidats à un traitement, Polee et al. ont recherché des facteurs pronostiques de survie chez les patients traités par chimiothérapie à base de cisplatine. Ils ont repris les données de 350 patients issus de 6 essais prospectifs de phase I et II utilisant un des protocoles suivant : cisplatine/étoposide, cisplatine/étoposide/5-FU, cisplatine/paclitaxel. Les trois facteurs pronostiques majeurs étaient l'indice de performance OMS, l'étendue de la maladie (locale, locorégionale, métastatique), et le taux de LDH (normal ou élevé). On identifiait alors 4 groupes pronostiques. Les survies médianes des patients avec zéro, un, deux, ou trois, de ces facteurs de risques étaient respectivement de 12, 8, 6, et 4 mois. Les auteurs concluaient que, en ce qui concerne la survie, les patients qui avaient les trois facteurs de risques, avec 4 mois de survie médiane et aucun survivant à 9 mois, ne bénéficiaient pas de leur chimiothérapie.⁷⁹ Ces scores pronostiques sont toutefois loin d'être parfaits, et posent le problème de précision et de validation sur une autre population que celle étudiée initialement. D'autre part, lorsqu'on parle aujourd'hui de prise en charge palliative, il est judicieux de se demander si l'on ne peut que raisonner en terme de survie. L'idéal serait peut-être de développer des facteurs pronostiques de qualité de vie, elle-même étant un facteur pronostique de survie. En analysant de manière prospective les scores de qualité de vie chez des patients suivis pour un cancer de l'oesophage, Blazeby et al. ont démontré qu'il y avait une association significative entre survie et qualité de vie après ajustement pour l'âge et le TNM ($p=0,002$). Une augmentation de 10 points en six mois de la variable « fonction physique » était associée à une réduction de 12% du risque de décès (hazard ratio 0,88 ; 95% CI 0,82-0,96), et en analyse multivariée, l'amélioration de la « fonction émotionnelle » était aussi associée de manière significative à une survie plus longue ($p<0,0001$).¹⁶³ Les questionnaires de qualité de vie utilisés étaient ceux établis par l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) : EORTC QLQ-30 et EORTC QLQ-OES24, module spécialement créé pour la dysphagie dans le cancer de l'oesophage.¹⁶⁴ Il semble donc important aujourd'hui de considérer la qualité de vie comme un outil précieux dans la stratégie de prise en charge, du cancer de l'oesophage et plus globalement de n'importe quel cancer.

- Prothèse oesophagienne : complications précoces et traitement anti-tumoral antérieur

Le taux global de complications est assez élevé dans notre étude par rapport aux taux rapportés dans la littérature. Les complications aiguës, liées à la pose surviennent respectivement dans 14% et 28% des cas pour les groupes P et CT. Il y a une tendance à plus de complications précoces dans le groupe CT, mais cette différence n'est pas significative, probablement du fait du faible effectif (29 prothèses pour le groupe P et 18 prothèses pour le groupe CT), de plus le profil des complications n'est pas le même. Les deux cas de perforations (7,2%) surviennent dans le groupe P, et chacun des patients avaient eu une dilatation au préalable (12 et 20 mm). Le taux de perforation varie entre 3% et 6% selon les études, et les dilatations effectuées pour permettre le passage de la prothèse sont incriminées dans plus de 60% des cas.⁸⁸ Il semble toutefois que les dilatations peuvent se faire jusqu'à 14 mm sans risque majeur de perforation.¹⁴⁶ Sur les 3 cas d'hémorragie digestive, deux surviennent dans le groupe CT (11,1%) une dans le groupe P, et le seul cas de douleurs rétrosternales est survenu dans le groupe CT.

Le débat quant à un éventuel risque ajouté dû à un traitement anti-tumoral premier, chimiothérapie ou radiothérapie, n'est pas clos, mais la balance semble pencher vers une innocuité d'un traitement antérieur en ce qui concerne les complications majeures (perforation, hémorragie et fistule). Par contre une chimiothérapie ou radiochimiothérapie antérieure semble favoriser la survenue de complications dites mineures essentiellement à type de douleurs rétrosternales.¹⁰³ En effet, les remaniements locaux à type de nécrose ou de fibrose dus au traitement anti-tumoral pourraient expliquer l'apparition de douleurs du fait d'un œsophage plus sensible. Le plus grand nombre d'hémorragies digestives pourrait être dû à ces remaniements associés à la dilatation de la sténose (2 cas sur 3).

- Prothèse oesophagienne : complications tardives et traitement anti-tumoral secondaire

Le taux de complications tardives est de 58,7%. Mais si l'on ne considère que les complications dites majeures, c'est-à-dire les perforations (4,4%), la repousse tumorale (24%), l'obstruction alimentaire (10,8%), la migration (2,2%) et l'hémorragie

(4,4%), il chute à 45,6%, et est voisin de ceux retrouvés dans la littérature (de l'ordre de 30% à 45%).⁸⁶ Pour les complications majeures, il y a une tendance non significative à plus de complications dans le sous-groupe « prothèse première puis traitement anti-tumoral » (61%) comparé au groupe CT (44%) et au sous-groupe « prothèse seule » (33%). Toutefois le faible effectif (13 à 18 patients par sous-groupe) ne nous permet aucune conclusion. Mais la réalisation d'un traitement anti-tumoral après une prothèse oesophagienne laisse sceptique. Il existe surtout de nombreuses réserves quant aux résultats d'une radiothérapie ou radiochimiothérapie effectuée prothèse en place par rapport à une chimiothérapie seule. Dans ce cas la crainte majeure est celle d'une migration de prothèse par fonte tumorale, ce que nous n'avons pas observé dans notre étude. Nishimura et al. ont rapporté un taux élevé de complications mettant en jeu le pronostic vital chez des patients recevant une radiothérapie en deuxième intention : sur les 32 patients qui avaient reçu une prothèse puis une radiothérapie, 19 (59%) avaient des complications non hématologiques de grade 3 à 5, et 7 décédaient des suites d'une hémorragie digestive haute massive ou de l'apparition d'une fistule.¹⁶⁵ De même, Song et al. constataient que les patients qui avaient une radiothérapie après la pose d'une prothèse oesophagienne avaient significativement plus de risques de développer des complications par rapport aux patients traités par prothèse seule ou radiothérapie première ($p < 0,001$ et $p = 0,005$ respectivement).¹²³ Ainsi, dans notre étude, si l'on considère le cas de perforation et celui d'hémorragie dans le sous-groupe P+CT/RCT, on remarque que dans ces deux cas, les patients ont été traités par radiochimiothérapie avec respectivement 50 et 66 Gy, après la pose de la prothèse. L'ajout d'un traitement par radiothérapie après la pose d'une prothèse, qu'il soit associé ou non à une chimiothérapie, semble associé à un risque plus élevé de complications sévères, et n'est pas recommandé. Si l'on opte pour un traitement contenant de la radiothérapie, celle-ci devra être effectuée en première intention, et la pose d'une prothèse oesophagienne est à réserver en cas d'échec de ce traitement. Au final, on peut considérer que le fait d'effectuer une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie première n'entraîne aucun risque ajouté pour le patient en ce qui concerne les complications mettant en jeu le pronostic vital. Il n'existe donc pas de perte de chances dans le cas où une prothèse serait nécessaire en seconde intention.

- Repousse dite « tumorale » intra-prothétique : importance de l'histologie

La complication tardive la plus fréquente est la repousse tumorale intra-prothétique. Toutefois, dans de nombreux cas aucune histologie n'a été effectuée et, ce qui a été classé comme malin, pouvait être en fait du tissu inflammatoire réactionnel au corps étranger qu'est la prothèse. Ce n'est que récemment que cette cause de dysphagie récidivante a été mise en avant, et est à l'origine de la conception des nouvelles prothèses en plastique et silicone (prothèse Polyflex ,Rüsch AG, Kernen, Germany). Dans une étude rétrospective effectuée par Mayoral et al., sur les 49 cas d'obstruction prothétique, il s'agissait dans 47% des cas de causes non malignes, à savoir du tissu granulomateux (56%), de la fibrose (22%) et de l'hyperplasie réactionnelle (22%). Ces obstructions tissulaires non malignes semblaient survenir de manière indépendante d'un traitement anti-tumoral antérieur. Elles étaient la cause de dysphagie récidivante en moyenne 5,5 mois après la pose de la prothèse, avec des extrêmes allant de 3 semaines à 25,5 mois.¹⁰⁸ Ce phénomène pourrait expliquer le fait que l'on n'observe pas plus de repousses dites tumorales dans le sous-groupe « prothèse seule » (26,6%) que dans les sous-groupes P+CT/RCT et CT (P+CT/RCT=38,5% et CT =11,1%, ns). La deuxième hypothèse pouvant expliquer l'absence d'un taux de repousse tumorale plus élevé dans le sous-groupe « prothèse seule » est l'espérance de vie courte de cette population. En effet leur survie médiane est de 3,5 mois contre 11,2 mois pour le groupe CT et 8,9 mois pour le groupe P+CT (p=0,0003), soit une survie inférieure au délai de repousse tumorale qui est d'environ 4,5 mois.⁸⁶

- Migration de prothèse : quelle attitude a adopter ?

Un seul cas de migration de prothèse a été répertorié. Il s'agit d'une prothèse mise en place pour une tumeur de la jonction oesogastrique. Dans cette situation, l'extrémité distale de la prothèse se projette librement dans la cavité gastrique, et la force d'ancrage de cette extrémité est perdue, favorisant ainsi la migration. Cette situation peut être compensée par l'utilisation de prothèses de plus grand diamètre sans risque ajouté.⁸⁶ L'augmentation de diamètre peut être soit au niveau proximal avec une forme conique de la prothèse (Ultraflex et Flamingo Wallstent), soit au

niveau du corps même de la prothèse (Gianturco-Z stent). La migration d'une prothèse est toujours un problème délicat, et l'extraction de la prothèse est souvent recommandée, au vu du risque d'occlusion intestinal ou de perforation. Toutefois, c'est souvent un geste endoscopique difficile qui comporte aussi sa part de risques, notamment la perforation oesophagienne ou l'hémorragie.¹⁶⁶ De Palma et al. ont rétrospectivement examinés les données de 242 patients qui avaient reçu une prothèse. Le taux de migration était de 5,4% (13 patients), et dans tous les cas la prothèse était laissée en place dans l'estomac tandis qu'une nouvelle prothèse était posée du fait de la récurrence de la dysphagie. Étonnamment, il n'y eut qu'un cas de perforation colique (inclusion des franges coliques dans les spires de la prothèse). Pour le reste, trois prothèses passèrent le rectum sans complication, et les 9 autres prothèses restèrent dans l'estomac. Il semble donc que le fait de ne pas extraire la prothèse et de la laisser dans l'estomac n'entraîne que de très rares complications.¹⁶⁷ Il se peut aussi que la courte espérance de vie des patients, qui est souvent de l'ordre de 6 mois, soit en partie responsable de cette faible incidence. Quoi qu'il en soit, aucune recommandation ne peut être faite et l'extraction ou non d'une prothèse qui a migré dans l'estomac doit se discuter au cas par cas.

- Radiochimiothérapie en traitement de première intention

Dans notre étude, 5 patients sur les 42 du groupe CT (11,9%) sont traités par radiochimiothérapie, avec un protocole « classique » associant une chimiothérapie par 5-FU et cisplatine et une radiothérapie continue de 60 Gy en 30 séances de 2 Gy par fraction. La dose de 60 Gy est légèrement supérieure à celle recommandée par l'étude INT 123 qui est de 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy.¹⁹ A noter que sur les 5 patients traités par radiochimiothérapie, seulement 3 patients sont allés jusqu'au bout de leur traitement. Ces trois patients ont eu une réponse tumorale complète à leur traitement et leur survie médiane était de 21 mois (extrêmes 12 et 31 mois). Les 2 autres patients ont arrêté leur radiothérapie à 40 et 36 Gy, en raison respectivement d'une oesophagite radique grade 4 et d'un état général précaire.

L'ajout d'une radiothérapie en cas de traitement palliatif d'un cancer de l'œsophage apporte-t-elle un mieux par rapport à une chimiothérapie seule ? L'inverse est, maintenant bien admis depuis l'étude RTOG 85-01 publiée en 1992. L'ajout d'une chimiothérapie à une radiothérapie a fait la preuve de sa supériorité par rapport à

une radiothérapie seule, en améliorant le contrôle local de la maladie et en augmentant la survie.^{10,11,17} Les séries publiées semblent également suggérer un gain en terme de durée de vie sans dysphagie.. Les patients traités par radiothérapie seule (50-60 Gy) voyaient leur dysphagie s'améliorer dans 89% des cas mais récidivaient au bout de 3 mois¹⁶⁸, alors qu'on constatait que l'effet d'une radiochimiothérapie sur la dysphagie durait entre 5 et 7 mois, soit un gain d'environ 2 mois pour la durée de vie sans dysphagie.^{27,169} Dans une étude rétrospective menée par Coia et al, la dysphagie régressait après 14 jours en médiane de radiochimiothérapie, soit une amélioration de la dysphagie deux fois plus rapide que dans notre étude, mais il s'agissait dans 50% des cas de tumeurs peu évoluées (stade I et II). Reste que, dans la majorité des études de radiochimiothérapie, les patients sont en bon état général (indice de performance OMS grade ≤ 2), ce qui est moins fréquent en pratique courante. De plus, la radiochimiothérapie est un traitement beaucoup plus astreignant qu'une chimiothérapie seule, avec des visites quotidiennes au centre de radiothérapie, et ce pendant 4 à 6 semaines pour un protocole « classique ». C'est aussi un traitement plus agressif avec une recrudescence fréquente de la dysphagie en début de radiothérapie due à une oesophagite radique. Il existe également un risque de perforation en cas de tumeur T4 volumineuse.²⁸ En vu de résoudre ces problèmes, un protocole « allégé » de radiochimiothérapie associant une radiothérapie courte (30 Gy en 10 fractions de 3 Gy sur deux semaines) et un cycle de chimiothérapie (5-FU 1g/m²/j, pendant 4 jours, et mitomycine C 10 mg/m² à J1) a été tenté au cours d'une étude de phase I/II. Au bout de 5 semaines, dans 68% des cas, on observait une amélioration complète de la dysphagie, et l'intervalle libre sans dysphagie était de 2,5 mois. Par contre, la survie médiane de la population n'était que de 5 mois, et l'on peut s'interroger sur l'efficacité du protocole de chimiothérapie utilisé.²⁹ La radiochimiothérapie est une option intéressante pour le traitement du cancer de l'œsophage avec dysphagie, mais s'adresse à une population dont l'état général est bien conservé et dont la tumeur est peu évoluée.

- Etat nutritionnel et cancer

Chez 59,9% des patients du groupe CT, une nutrition parentérale (NPE) de soutien a été débutée, et ce d'emblée dans 60% des cas. Dans le groupe P, seulement 34,5%

des patients ont reçu une NPE, et elle était débutée en cas d'altération de l'état général dans 70% des cas. Plusieurs raisons justifient ce soutien nutritionnel. Premièrement, notre étude s'intéresse à une population exclusivement dysphagique, avec une dysphagie sévère puisque la majorité ne pouvait absorber qu'une alimentation liquide à l'inclusion. Or, à la différence de la prothèse, qui permet dans 90% des cas une amélioration immédiate de la dysphagie, la chimiothérapie agit au bout d'un ou deux cycles. C'est-à-dire que pendant 28 jours environ, le patient aura de difficultés physiques pour se nourrir. Cet effet retardé de la chimiothérapie est bien connu empiriquement par le thérapeute, et la mise en route d'une NPE de soutien pendant cette période paraît logique.

Deuxièmement, dans notre étude, 66% des patients ont perdu, au moment du diagnostic, 10% ou plus de leur poids habituel en moins de six mois. Il existe une différence à la limite de la significativité entre les deux groupes : 79,3% dans le groupe P et 57,1% dans le groupe CT. Ces chiffres, bien qu'élevés, sont proches de ceux retrouvés dans la littérature : Riccardi et Allen avaient rapportés jusqu'à 78,9% de dénutrition au diagnostic de patients atteints d'un cancer de l'œsophage.¹⁷⁰ De plus en plus d'études soulignent l'importance du statut nutritionnel dans la survie, en tant que facteur pronostique indépendant.⁷⁹ Bien que la raison n'en soit pas clairement connue, plusieurs explications sont avancées. La perte de poids, en elle-même, pourrait avoir une influence sur la réponse tumorale à la chimiothérapie. Ou alors indirectement, en altérant l'état général, elle pourrait entraîner une tolérance moindre à la chimiothérapie, avec plus d'effets secondaires : les patients recevant au final une dose plus faible de chimiothérapie. Dans une étude rétrospective menée par Andreyev et al. au sein d'une unité de cancérologie digestive, la perte de poids était corrélée à une réduction de la durée de rémission complète, de la survie globale et du taux de réponse après chimiothérapie. En fait les patients dénutris étaient sujets à plus de toxicités amenant à interrompre plus souvent leur traitement et recevaient initialement des doses plus faibles de chimiothérapie.¹⁷¹

La dénutrition est provoquée par plusieurs facteurs : la réduction des apports par anorexie, les troubles accompagnant la prise alimentaire, les manifestations dépressives, la présence de douleur ou une obstruction mécanique.¹⁷² Il existe aussi la cachexie cancéreuse, véritable syndrome paranéoplasique, avec de nombreuses altérations métaboliques, et dont le seul traitement est la réduction tumorale. Ainsi le fait de résoudre le problème « mécanique » de la prise alimentaire, n'implique pas

obligatoirement l'amélioration du statut nutritionnel. Il a été observé, dans une étude rétrospective française que malgré la pose d'une prothèse oesophagienne et l'amélioration du grade de dysphagie (passant de 3 à 1 en médiane) le BMI et le taux d'albumine continuaient à diminuer et l'état général s'altérait (indice de performance OMS).¹²⁰ De même nous avons constaté dans le groupe P, une stabilité de la proportion des patients atteints d'anorexie et une altération de l'état général global au cours des premiers mois qui suivaient la pose de la prothèse. La chimiothérapie joue donc sur un double tableau en ce qui concerne la prise alimentaire. Elle peut par réduction tumorale diminuer le syndrome obstructif oesophagien mais aussi traiter la cachexie cancéreuse.

- Evolution de l'épidémiologie dans le cancer de l'œsophage

Dans notre étude on constate que plus d'un tiers des patients ont un adénocarcinome. Au cours de ces trente dernières années, l'épidémiologie du cancer de l'œsophage a progressivement changé en Europe de l'Ouest et aux Etats-Unis. Ainsi dans la région du Calvados, en France, entre 1978 et 1995, on constatait que l'incidence du carcinome épidermoïde était en légère diminution chez l'homme (-0.74 ; $p < 10^{-6}$) et stable chez la femme (+0.04 ; $p = 0.65$). Par contre l'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage distal, était lui en augmentation [variation annuelle moyenne de +0.09 ; $p < 10^{-5}$].¹⁷³ Cette augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage distal a soulevé de nombreuses questions. Il existe actuellement une polémique sur le caractère potentiellement protecteur de l'infection par *Helicobacter Pylori* en ce qui concerne le développement de la maladie de reflux gastro-œsophagien¹⁷⁴, et les adénocarcinomes de la jonction œsogastrique, du cardia ou de l'œsophage (adénocarcinomes sur œsophage de Barrett).¹⁷⁵

En effet, le reflux gastro-oesophagien chronique et l'œsophage de Barrett sont des facteurs de risques aujourd'hui bien connus de l'adénocarcinome du bas œsophage, avec risque pour l'œsophage de Barrett chiffré à 0,5%/an.¹⁷⁶ L'infection par *H. Pylori* aboutit parfois à une gastrite de type atrophique multifocale (ou diffuse antrofundique selon le système de Sydney) et donc à une sécrétion acide réduite. Ainsi la réduction du nombre de personnes infectées par l'*Helicobacter Pylori* en occident, et donc de personnes avec un sécrétion acide déficiente, aurait paradoxalement augmenté le

risque de développer un œsophage de Barrett et un adénocarcinome de l'œsophage.¹⁷⁷

- Réponse à la chimiothérapie

Avec 45,2% de réponses objectives à la chimiothérapie, nos résultats sont concordants voire supérieurs à ceux observés dans les autres études. Le protocole de chimiothérapie le plus utilisé (89%) est à base de 5-FU et de cisplatine. Il existe de nombreuses études évaluant son efficacité dans le cancer de l'oesophage métastatique. Le taux de réponses cumulées issu des données de 6 essais cliniques est de 20% (95% CI 14%-26%).⁴⁹ Malgré la large utilisation de cette association, il n'existe qu'une seule étude comparant le 5-FU et cisplatine au cisplatine seul. Le bras recevant la polychimiothérapie avait un taux de réponse supérieur (35% contre 19%) et une survie médiane plus longue (33 semaines contre 28 semaines), mais ces différences n'étaient pas significatives. De plus, l'association cisplatine/5-FU était associée à plus de complications, mais le protocole n'était probablement pas optimal. Les doses de cisplatine étaient élevées (100 mg/m²), l'administration du 5-FU se faisait sur 5 jours, et le patient était traité toutes les 3 semaines.⁵⁰

Un patient a été traité dans notre étude par un protocole HLFP en première intention, permettant une réponse partielle. Ce protocole a été évalué par Taïeb et al. au cours d'un essai clinique de phase II incluant 42 patients atteints d'un cancer de l'œsophage métastatique. Sur les 34 patients dysphagiques, 76% d'entre eux ont vu leur dysphagie régresser sous chimiothérapie et 48% ont repris du poids. Les symptômes s'amélioraient au bout de 6 semaines en médiane (range 3-10), et seulement 5 patients (12%) ont eu besoin d'une endoscopie pour dysphagie persistante.¹⁵⁷ Les autres protocoles utilisés sont le FOLFOX dans 3 cas et le FOFIRI dans un cas. Ces deux régimes de chimiothérapie sont peu étudiés dans le cancer de l'œsophage.

- Limites de l'étude

Cette étude a toutefois de nombreuses limites du fait de son caractère rétrospectif d'une part, et du fait son faible effectif d'autre part. Le recueil de données a été

particulièrement difficile pour les patients du groupe P, qui ont été pour la grande majorité traités à l'HEGP. En effet, le recueil ne pouvait débuter qu'en 2003, année où le logiciel de dossier médical informatisé commençait à être fonctionnel. Ainsi, même en consultant le registre papier du service d'endoscopie, aucune donnée n'était disponible avant 2003. Ceci explique le recrutement moindre dans le groupe P, avec 29 patients inclus contre 42 dans le groupe CT. L'autre raison est le changement de pratique des médecins au sein de l'équipe de l'HEGP, qui posent nettement moins de prothèses oesophagiennes en première intention à l'heure actuelle, et débutent plus volontiers par un traitement anti-tumoral premier, chimiothérapie ou radiochimiothérapie. Probablement pour les mêmes raisons que celles émises Ross et al. le nombre de prothèses a diminué ¹¹⁷ : la mise à disposition de protocoles de chimiothérapie mieux tolérés et plus efficaces, notamment sur les symptômes, ainsi que l'expérience clinique vis-à-vis des prothèses et de leurs complications. Les prothèses sont actuellement plutôt utilisées en cas de dysphagie résistante au traitement anti-tumoral ou en cas de récurrence de la dysphagie.

La deuxième difficulté rencontrée lors du recueil de données des patients du groupe P, est que nombre d'entre eux sont adressés par un médecin extérieur et ne viennent que pour la pose de la prothèse ; le suivi se faisant ensuite dans leur centre d'origine. C'est ainsi que dès le deuxième mois qui suit la pose de la prothèse, il y a environ 38% de données manquantes en ce qui concerne le degré de dysphagie et plus de 50% de données manquantes en ce qui concerne le degré d'anorexie. Pour la moitié des patients du groupe P, qui ne reçoivent pas de traitement anti-tumoral, le suivi est fait en majorité par le médecin traitant, rendant ainsi difficile le recueil précis et à échéances régulières de certaines données cliniques telles que le poids, le statut OMS ou le degré d'anorexie. Les complications dues aux prothèses sont par contre facilement pistées car elles engendrent presque toujours une hospitalisation. Pour les patients pris en charge à l'hôpital A. Paré, les prothèses sont soit posées par les endoscopistes de l'HEGP, soit par ceux de l'hôpital Cochin.

- Conclusion

Au final, une chimiothérapie première efficace permet une amélioration rapide et prolongée de la dysphagie. Elle permet aussi une amélioration plus globale de la

qualité de vie évaluée ici indirectement par l'anorexie et l'indice de performance OMS.

Cette stratégie permet de débiter sans tarder un traitement anti-tumoral, et évite la mise en place d'une prothèse oesophagienne dans plus de la moitié des cas. Elle permet également de retarder le « temps de la prothèse », limitant ainsi les complications tardives et les secondes interventions chez ces patients déjà altérés, et peut-être de façon plus pragmatique le coût qu'elles engendrent.

La mise en place d'une prothèse reste le traitement de référence lorsque aucun traitement anti-tumoral n'est envisagé.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Parkin DM, Bray FI & Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37:4-66
- ² Faivre J, Forman D, Esteve J et al. Survival of patients with oesophageal and gastric cancer in Europe. EUROCARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998;34:2167-75
- ³ Peter C, Enzinger, Robert J. Mayer. Medical Progress: Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2003 ;349 :2241-52
- ⁴ Daly JM, Fry WA, Little AG et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg* 2000;190:562-72.
- ⁵ Loizou LA, Rampton D, Atkinon M et al. A prospective assessment of quality of life after intubation and laser therapy for malignant dysphagia. *Cancer* 1992 ;70:386-91
- ⁶ Smalley SR, Gunderson LL, Reddy EK et al. Radiotherapy alone in esophageal carcinoma : current management and future directions of adjuvant, curative and palliative approaches. *Semin Oncol* 1994;16:67-72
- ⁷ Jemal A, Siegel R, Ward E et al: Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006 ;56:106-130
- ⁸ Scanlon KJ, Newman YL, Priest DG. Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*.83:8923-8925
- ⁹ Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared to radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-1598
- ¹⁰ Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al. Progress report of combined chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: An Intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-284
- ¹¹ Cooper S, Guo M, Herskovic A et al. Chemoradiotherapy of the locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;281:1623-1627
- ¹² Araujo CM, Souhami L, Gil RA et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991;67:2258-61
- ¹³ Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO et al. Combined chemotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:269-76
- ¹⁴ Roussel A et al. Results of the EORTC-GTCCG phase III trial inoperable esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994. A583
- ¹⁵ Coia LR, Bruce D, Minsky BA et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: Results of the 1992-1994 patterns of care study. *J Clin Oncol* 2000;18:455-462
- ¹⁶ Suntharalingam M, Moughan J, Coia LR et al. Outcome results of the 1996-1999 patterns of care survey of the national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2325-2331
- ¹⁷ Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus (Cochrane Review). *Cochrane database Syst Rev* 200;2, CD002092

-
- ¹⁸ Slabber CF, Nel JS, Schoeman L et al. A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1998;21:462-5
- ¹⁹ Minsky B, Pajak T, Ginsberg 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;20:1167-1174
- ²⁰ Jacob J, Seitz J, Langlois C et al. Definitive concurrent chemoradiation therapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: preliminary results of a French randomized trial comparing standard versus split-course irradiation (FNCLCC-FFCD 9305). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:270a (abstr 1035)
- ²¹ Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:457-67
- ²² Crehange G, Bonnetain F, Seng S et al. Split course or protracted radiotherapy combined with cisplatin (CDDP) and fluorouracil (5-FU) for patients with resectable locally advanced esophageal cancer: results based on a randomized phase III trial from the Fondation Francaise de Cancerologie Digestive : FFCD No 9102. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3): pS79 (abstract 141)
- ²³ Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Chemoradiation followed by surgery compared to chemoradiation alone in locally advanced operable thoracic esophageal cancer: A randomized multicentric phase III trial (FFCD 9102). *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168
- ²⁴ Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J et al. Measuring quality of life of cancer patients. A concise QL-index for use by physician. *J Chron Dis* 1981;34 :585-597
- ²⁵ Bonnetain F, Bouche O, Michel P et al. A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): Chemoradiation followed by surgery compared to chemoradiation alone in locally advanced squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Ann Oncol* 2006;17:827-834
- ²⁶ Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23:2310-2317
- ²⁷ Coia LR, Soffen EM, Schultheiss TE et al. Swallowing function in patients with esophageal cancer treated with concurrent radiation and chemotherapy. *Cancer* 1993;71(2):281-6
- ²⁸ Kaneko K, Ito H, Konishi K et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer* 2003;88:18-24
- ²⁹ Hayter CR, Huff-Winters C, Paszat L, Youssef YM et al. A prospective trial of short-course radiotherapy plus chemotherapy for palliation of dysphagia from advanced esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2000;56:329-33
- ³⁰ Urba SG, Turrisi AT. Split-course accelerated radiation therapy combined with carboplatin and 5-fluorouracil for palliation of metastatic or unresectable carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1995;77(2):435-439
- ³¹ Tötterman KJ, Pesonen E, Siltanen P. Radiation related chronic heart disease. *Chest* 1983;83:875-878
- ³² Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003;21:2697-2702
- ³³ Sur M, Sur RK, Cooper K et al. Morphologic alterations in esophageal squamous cell carcinoma after preoperative high dose rate intraluminal brachytherapy. *Cancer* 1996; 77:2200-2205

-
- ³⁴ Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of the esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:127-32
- ³⁵ Gaspar LE, Quian C, Kocha W et al. Phase I/II study of external beam irradiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localised cancer of the esophagus (RTOG 92-07). A preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):593-599
- ³⁶ Sur RK, Donde B, Falkson C et al. Randomized prospective study comparing high dose rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) to HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:supp 1, 218-19
- ³⁷ Sur RK, Zychla L, Jones G et al. Treatment of Esophageal Cancer Using High Dose Rate Intraluminal Brachytherapy Alone or In Combination with Other Modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66: supp1, pS308
- ³⁸ Kulhavy M, Levin CV, Sur RK. Optimization of single fraction high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer: preliminary report. *Endocuriether Hypertherm Oncol* 1995; 11:235-239
- ³⁹ Homs MY, Eijkenboom WM, Coen VL et al. High dose rate brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. *Radiother Oncol* 2003; 66:327-32
- ⁴⁰ Giles Rowland C, Pagliero KM. Intracavitary irradiation in palliation of carcinoma of the oesophagus and cardia. *Lancet* 1985;ii:981-3
- ⁴¹ Sur RK, Donde B, Levin CV et al. A fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:447-53
- ⁴² Sur RK, Levin CV, Donde B et al. 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
- ⁴³ Jager J, Lagendijk H, Pannebakker M et al. A single session of intraluminal brachytherapy in palliation of oesophageal cancer. *Radiother Oncol* 1995; 37:237-40
- ⁴⁴ Sharma V, Mahantshetty U, Dinshaw KA et al. Palliation of advanced /recurrent esophageal carcinoma with high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:310-315
- ⁴⁵ Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WMH et al. Predictors of outcome of a single-dose brachytherapy for the palliation of dysphagia from esophageal cancer. *Brachytherapy* 2006;5:41-48
- ⁴⁶ Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364:1497-1504
- ⁴⁷ Steyerberg EW, Homs MY, Stokvis A et al. Stent placement or brachytherapy for palliation of dysphagia from esophageal cancer: a prognostic model to guide treatment selection. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:33-40
- ⁴⁸ Enzinger PC, Ilson DH & Kelsen DP. Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999;26(5 supplement 15):12-20
- ⁴⁹ Scheithauer W. Esophageal cancer: chemotherapy as palliative therapy. *Ann Oncol* 2004 ; 15 (supplement 4) :iv97-iv100

-
- ⁵⁰ Bleiberg H, Conroy T, Paillot B et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1216-1220
- ⁵¹ Lizuka T, Kakegawa T, Ide H et al. Phase II study of CDDP+5-FU for squamous esophageal carcinoma. JEOG Cooperative study results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:157 (Abstr)
- ⁵² Bleiberg H, Conroy T, Paillot B et al. Randomized phase II study of cisplatin and 5-FU versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1216-1220
- ⁵³ Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11-20
- ⁵⁴ Homs MY, v d Gaast A, Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004063. Review.
- ⁵⁵ Levard H, Pouliquen X, Hay JM, et al. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A multicentre randomised controlled trial. The French Associations for Surgical Research. *Eur J Surg* 1998; 164:849-57
- ⁵⁶ Mitry E, Taïeb J, Artu P, Boige V, Vaillant J-N, Clavero-Fabri M-C, Ducruex M, Rougier P. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin 5LV5FU2-P regimen in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol* 2004; 15:765-769
- ⁵⁷ Brambilla C, Rossi A, Bonfante V, Ferrari L, Villani F, Crippa F et al. Phase II study of doxorubicin versus epirubicin in advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1986;70:261-6
- ⁵⁸ Webb A, Cunningham D, Scarffe JH et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and méthotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-267
- ⁵⁹ Waters JS, Norman A, Cunningham D et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer*. 1999 Apr;80(1-2):269-72.
- ⁶⁰ Ross P, Nicolson M, Cunningham D et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004
- ⁶¹ Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D et al. A multicentre randomised phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) 5-fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin C in patients with inoperable oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2002;13:1569-75
- ⁶² Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Eur J cancer* 2005; 92(11):1976-83
- ⁶³ Raymond E, Faivre S, Coudray AM, Louvet C, Gespach C. Preclinical studies of oxaliplatin in combination chemotherapy. *Bull Cancer* 2001;88(Spec. no.): S26- S34
- ⁶⁴ Extra JM, Marty M, Brienza S et al. Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. *Semin Oncol* 1998;25:13-22

-
- ⁶⁵ Mauer AM, Kraut EH, Rudin CM et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in metastatic carcinoma of the esophagus/gastric cardia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;21 :139a (Abstr 554)
- ⁶⁶ Polee MB, Eskens FA, van der Burg ME et al. Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2002 ;86 :669-73
- ⁶⁷ Ilson DH. Oesophageal cancer : new developments in systemic therapy. *Cancer Treatment Reviews* 2003 ;29 :525-32
- ⁶⁸ Kelsen DP, Ilson D, Wadleigh R et al. A phase II multi-centre trial of paclitaxel as a weekly one hour infusion in advanced oesophageal cancer. *Proc ASCO* 2000;19:abstract,1266
- ⁶⁹ Ilson DH, Ajani J, Bhalla K et al. A phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1998; 16:1826-34
- ⁷⁰ Ilson DH, Forastiere A, Arquette M et al. A phase II trial of paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-323
- ⁷¹ Van der Gaast A, Polee M, Kok TC, Splinter TA. Phase I study with weekly cisplatin and increasing doses of paclitaxel in patients with esophageal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:303a (Abstr 1162)
- ⁷² Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW et al. Phase II trial of CPT-11 in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the oesophagus and stomach. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:abstract, 1243
- ⁷³ Ilson D, Saltz L, Enzinger P et al. A phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced oesophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3270-3275
- ⁷⁴ Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan /cisplatin in advanced oesophageal cancer. *Oncology* 2004;18(suppl 14):22-25
- ⁷⁵ Pozzo C, Barone C, Szanto J et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal-gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2004 ; 15:1773-1781
- ⁷⁶ The population, The State of the health in the European Community in 2000. Brussels, European Union ;2000.p.2-12
- ⁷⁷ Yannick R, Ries L. Aging and cancer in America : demographic and epidemiologic perspectives. *Haematol Oncol Clin North Am* 2000 ;14 :17-23
- ⁷⁸ Folprecht G, Cunningham D, Ross P et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer : a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol* 2004 ; 15:1330-8
- ⁷⁹ Polee MB, Hop WCJ, Kok TC et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced oesophageal cancer treated with cisplatin-based combination chemotherapy. *Br J Cancer* 2003;89:2045-50
- ⁸⁰ Fugger R, Niederle B, Jantasch H. Endoscopic tube implantation of malignant esophageal stenoses. *Endoscopy* 1990;22:101-4
- ⁸¹ De Palma GD, Di Matteo E, Romano G et al. Plastic prosthesis versus expandable metal stents for palliation of inoperable esophageal thoracic carcinoma : a controlled prospective study. *Gastrointest Endosc* 1996 ;43 :478-82

-
- ⁸² Knyrim K, Wagner HJ, Betge N, Vakil N. A controlled trial of an expandable metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993 ;329 :1302-7
- ⁸³ May A, Hahn EG, Ell C. Self-expanding metal stents for palliation of malignant obstruction in the upper gastrointestinal tract. Comparative assessment of three stent types implemented in 96 implantations. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:261-6.
- ⁸⁴ Dorta G, Binek J, Blum AL et al. Comparison between esophageal Wallstent and Ultraflex stents in the treatment of malignant stenoses of the esophagus and cardia. *Endoscopy* 1997;29:149-54.
- ⁸⁵ Schmassmann A, Meyenberger C, Knuchel J et al. Self-expanding metal stents in malignant esophageal obstruction: a comparison between two stent types. *Am J Gastroenterol* 1997;92:400-6.
- ⁸⁶ Siersema PD, Hop WC, van Blankenstein M et al. A comparison of 3 types of covered metal stents for the palliation of patients with dysphagia caused by esophagogastric carcinoma: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:145-153
- ⁸⁷ Sabharwal T, Hamady M S, Chui S, Atkinson S et al. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultraflex stent for the palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma. *Gut* 2003 ;52 :922-6
- ⁸⁸ Verschuur EM, Steyerberg EW, Kuipers EJ et al. Effect of stent size on complications and recurrent dysphagia in patients with esophageal or gastric cardia cancer. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:592-601
- ⁸⁹ Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A et al. Trends in incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000;29:645-654
- ⁹⁰ De Palma GD, Galloro G, Sivero L et al. Self-expanding metal stents for palliation of inoperable carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2140–2142
- ⁹¹ Laash HU, Marriott A, Wilbrham L et al. Effectiveness of open versus antireflux stents for palliation of distal esophageal carcinoma and prevention of symptomatic gastroesophageal reflux. *Radiology* 2002;225:359-365
- ⁹² Homs MY, Wahab PJ, Kuipers EJ et al. Esophageal stents with antireflux valve for tumours of the distal esophagus and gastric cardia: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2004;60:695-702
- ⁹³ Dua KS, Kozarek R, Kim J et al. Self-expanding metal esophageal stent with anti-reflux mechanism. *Gastrointest* 2001 ;53 :603-13
- ⁹⁴ Do YS, Choo SW, Suh SW et al. Malignant esophagogastric junction obstruction: palliative treatment with an antireflux valve stent. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:647-651
- ⁹⁵ Le Rhun M, Ben Soussan E, Coron E et al. Self expanding metallic stents (SEMS) with antireflux valve for distal esophageal carcinoma : results of a randomized trial.
- ⁹⁶ British Society of Interventional Radiology. ROST : Registry of Oesophageal Stenting, first report 2004. Henley-on-thames : Dendrite clinical Systems ; 2004
- ⁹⁷ Nelson D, Sanderson S, Azar M et al. Bacteraemia with esophageal dilatation. *Gastrointest Endosc* 1998 ;48:563-7
- ⁹⁸ Siersema PD, Tan TG, Sutorius FF et al. Massive haemorrhage caused by a perforating Gianturco-Z stent resulting in an aorto-esophageal fistula. *Endoscopy* 1997; 29: 416–20
- ⁹⁹ Siersema PD, Hop WC, Dees J, Tilanus HW, van Blankenstein M. Coated self-expanding metal stents versus latex prostheses for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation and chemotherapy: a controlled, prospective study. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:113–120.

-
- ¹⁰⁰ Bethge N, Sommer A, von Kleist D, Vakil N. A prospective trial of self expanding metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction after failure of primary curative therapy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:283–286.
- ¹⁰¹ Kinsman KJ, De Gregorio BT, Katon RM et al. Prior radiation and chemotherapy increase the risk of life-threatening complications after insertion of metallic stents for esophagogastric malignancy. *Gastrointest Endosc* 1996; 43:196–203
- ¹⁰² Muto M, Ohtsu A, Miyata Y, Shioyama Y, Boku N, Yoshida S. Selfexpandable metallic stents for patients with recurrent esophageal carcinoma after failure of primary chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31:270–274
- ¹⁰³ Homs MY, Hansen BE, van Blankenstein M et al. Prior radiation and/or chemotherapy has no effect on the outcome of metal stent placement for esophagogastric carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:163-170
- ¹⁰⁴ Bartelsman JF, Bruno MJ, Jensema AJ et al. Palliation of patients with esophagogastric neoplasms by insertion of a covered expandable modified Gianturco-Z endoprosthesis: experiences in 153 patients. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:134–138.
- ¹⁰⁵ Kozarek RA, Ball TJ, Brandabur JJ et al. Expandable versus conventional esophageal prostheses: easier insertion may not preclude subsequent stent-related problems. *Gastrointest Endosc* 1996; 43:204–208.
- ¹⁰⁶ Nelson DB, Axelrad AM, Fleischer DE et al. Silicone-covered Wallstent prototypes for palliation of malignant esophageal obstruction and digestive–respiratory fistulas. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:31–37
- ¹⁰⁷ Rajiman I, Siddique I, Lynch P. Does chemoradiation therapy increase the incidence of complications with self-expanding coated stents in the management of malignant esophageal strictures? *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2192–2196.
- ¹⁰⁸ Mayoral W, Fleischer D, Salcedo J et al. Nonmalignant obstruction in a common problem with metal stents in the treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2000;51:556-559
- ¹⁰⁹ Costamagna G, Shah SK, Tringali A et al. Prospective evaluation of a new self-expanding plastic stent for inoperable esophageal strictures. *Surg Endosc* 2003; 17:891–895
- ¹¹⁰ Decker P, Lippler J, Decker D, Hirner A. Use of the Polyflex stent in the palliative therapy of esophageal carcinoma: results in 14 cases and review of the literature. *Surg Endosc* 2001; 15:1444–1447
- ¹¹¹ Dormann AJ, Eisendrath P, Wigglinghaus B, Huchzermeyer H, Deviere J. Palliation of esophageal carcinoma with self-expanding plastic stent. *Endoscopy* 2003; 35:207–211
- ¹¹² Bethge N, Vakil N. A prospective trial of a new self-expanding plastic stent for malignant esophageal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1350–1354
- ¹¹³ Conigliaro R, Battaglia G, Repici A et al. Polyflex stents for malignant stricture: a prospective, multicentric study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:195-203
- ¹¹⁴ Zitron C, Pelosof A, Carvalho A et al. New approach for severe cervical stenosis with Polyflex plastic stents. *Gastrointest Endosc* 2006;63:P AB122 (Abstract S1490)
- ¹¹⁵ Won JH, Lee JD, Wang HJ et al. Self-expandable covered metallic esophageal stent impregnated with beta-emitting radionuclide: an experimental study in canine esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1005-13

-
- ¹¹⁶ Neale JC, Goulden JW, Allan SG et al. Esophageal stents in malignant dysphagia: a two-edged sword? *J Palliat Care* 2004;20:28-31.
- ¹¹⁷ Ross WA, Akassab F, Lynch PM et al. Evolving role of self-expanding metal stents in the treatment of malignant dysphagia and fistulas. *Gastrointest Endosc.* 2007 Jan;65(1):70-6
- ¹¹⁸ Blazeby JM, Williams MH, Brookes ST, Alderson D, Farndon JR. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. *Gut* 1995;37:505-8
- ¹¹⁹ Blazeby JM, Farndon Jr, Donovan J, Alderson D. A prospective longitudinal study examining the quality of life in patients with oesophageal cancer. *Cancer* 2000, 88 :1781-1787
- ¹²⁰ Lecleire S, Di Fiore F, Antonietti M et al. Undernutrition is predictive of early mortality after palliative self-expanding metal stent insertion in patients with inoperable or recurrent esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64 :479-484
- ¹²¹ Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z et al. Prevention and treatment of cancer cachexia : New insights into an old problem. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 :31-41
- ¹²² Homs MY, Steyerberg EW, Kuipers EJ et al. Causes and treatment of recurrent dysphagia after self-expanding metal stent placement for palliation of esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2004;36:880-886
- ¹²³ Song HY, Lee DH, Seo TS et al. Retrievable covered nitinol stents: experiences in 108 patients with malignant esophageal strictures. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:285-93.
- ¹²⁴ Shin JH, Song H, Kim JH et al. Comparison of temporary and permanent stent placement with concurrent radiation therapy in patients with esophageal carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:67-74
- ¹²⁵ Sabben G, Lambert R. Lasers in gastroenterology. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:165-76
- ¹²⁶ Naveau S, Chiesa A, Poynard T, Chaput JC. Endoscopic Nd-YAG laser therapy as palliative treatment for esophageal and cardiac cancer. Parameters affecting long-term outcome. *Dig Dis Sci* 1990;35:294-301.
- ¹²⁷ Fleischer D, Kessler F, Haye O. Endoscopic Nd: YAG laser therapy for carcinoma of the esophagus: a new palliative approach. *Am J Surg* 1982;143:280-3
- ¹²⁸ Mitty RD, Cave DR, Birkett DH et al. One-stage retrograde approach to Nd:YAG laser palliation of esophageal carcinoma. *Endoscopy* 1996;28:350-5.
- ¹²⁹ Bourke MJ, Hope RL, Chu G et al. Laser palliation of inoperable malignant dysphagia: initial and at death. *Gastrointest Endosc* 1996;43:29-3
- ¹³⁰ Rutgeerts P, Vantrappen G, Broeckaert L et al. Palliative Nd:YAG laser therapy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: impact on the quality of remaining life. *Gastrointest Endosc* 1988;34:87-9
- ¹³¹ Ferraro P, Beauchamp G, Ouellette D et al. Endoscopic YAG laser and palliative therapy of cancer of the esophagus. *Ann Chir.* 1995;49(8):669-73.
- ¹³² Dallal HJ, MRCP, Smith GD, Grieve D et al. A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;54:549-57
- ¹³³ Adam A, Ellul J, Watkinson AF, Tan BS et al. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology* 1997;202:344-8.

-
- ¹³⁴ Bown SG, Hawes R, Matthewson K et al. Endoscopic laser palliation for advanced malignant dysphagia. *Gut* 1987;28:799-807
- ¹³⁵ Buset M, des Marez B, Baize M et al. Palliative endoscopic management of obstructive esophagogastric cancer: laser or prosthesis? *Gastrointest Endosc.* 1987 Oct;33(5):357-61
- ¹³⁶ Loizou LA, Rampton D, Atkinson M et al. A prospective assessment of quality of life after endoscopic intubation and laser therapy for malignant dysphagia. *Cancer* 1992;70(2):386-9
- ¹³⁷ Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:507-12
- ¹³⁸ Johnston JH, Fleischer D, Petrini J, Nord HJ. Palliative bipolar electrocoagulation therapy of obstructing esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 1987 Oct;33(5):349-53
- ¹³⁹ Jensen DM, Machicado G, Randall G et al. Comparison of low-power YAG laser and BICAP tumour probe for palliation of esophageal cancer strictures. *Gastroenterology.* 1988 Jun;94(6):1263-70
- ¹⁴⁰ Mambrini P, Audibert P, Barthet M et al. Palliative treatment of esophageal neoplastic stenosis using bipolar electrocoagulation probe *Gastroenterol Clin Biol.* 1996;20(10):844-51
- ¹⁴¹ Payne-James JJ, Spiller RC, Misiewicz JJ et al. Use of ethanol-induced tumor necrosis to palliate dysphagia in patients with esophagogastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 1990;36(1):43-6
- ¹⁴² Carazzone A, Bonavina L, Segalin A et al. Endoscopic palliation of oesophageal cancer: results of a prospective comparison of Nd:YAG laser and ethanol injection. *Eur J Surg.* 1999;165(4):351-6.
- ¹⁴³ Moreira LS, Coelho RC, Sadala RU et al. The use of ethanol injection under endoscopic control to palliate dysphagia caused by esophagogastric cancer. *Endoscopy* 1994;26(3):311-4.
- ¹⁴⁴ Moses FM, Peura DA, Wong RK, Johnson LF. Palliative dilation of esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 1985; 31(2):61-3.
- ¹⁴⁵ Lundell L, Leth R, Lind T et al. Palliative endoscopic dilatation in carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Acta Chir Scand.* 1989 Mar;155(3):179-84
- ¹⁴⁶ Pfau PR, Ginsberg GG, Few RJ et al. Esophageal dilation for endosonographic evaluation of malignant esophageal strictures is safe and effective. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2813-5
- ¹⁴⁷ Pera M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esogastric junction. Recent results in cancer research : esophageal carcinoma. State of art. LANGE J & SIEWERT JR. Eds, Springer-Verlag, Berlin 2000;155:1-14
- ¹⁴⁸ Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26
- ¹⁴⁹ Harrison LE : Is esophageal cancer a surgical disease ? *J Surg Oncol* 2000 ;75:227-231
- ¹⁵⁰ Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:686-94
- ¹⁵¹ Riccardi D, Allen K. Nutritional management of patients with esophageal and esophagogastric junction cancer. *Cancer Control* 1999;6:64-72.
- ¹⁵² Ovesen L, Hannibal J, Mortensen EL. The interrelationship of weight loss, dietary intake, and quality of life in ambulatory patients with cancer of the lung, breast, and ovary. *Nutr Cancer* 1993;19:159-67
- ¹⁵³ Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al : Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized oesophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-1984

-
- ¹⁵⁴ Atkinson M, Ferguson R, Ogilvie AL. Management of malignant dysphagia by intubation at endoscopy. *J R Soc Med* 1979;72:894–7.
- ¹⁵⁵ De Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47
- ¹⁵⁶ Douillard JY, Cunningham D, Roth AD. Irinotecan combined with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355:1041-7
- ¹⁵⁷ Taïeb J, Artru P, Baujatb B et al. Optimisation of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of hydroxyurea, leucovorin, 5-FU and cisplatin (HLFP regimen) for metastatic oesophageal cancer; *Eur J of Cancer* 2002 ;38: 661–666
- ¹⁵⁸ Lagarde SM et al : Prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol*;24:4347-4355
- ¹⁵⁹ Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16
- ¹⁶⁰ Johansson J, Johnsson F, Walther B et al: Adenocarcinoma in the distal esophagus with and without Barrett esophagus: Differences in symptoms and survival rates. *Arch Surg* 1996 ;131:708-713
- ¹⁶¹ Nicolaou N, Colan AA. Cyclophosphamide, doxorubicine and celestin intubation for inoperable oesophageal carcinoma. *S Afr Med J* 1982;61:428-31
- ¹⁶² Sloan JA, Loprinzi CL, Kuross SA et al. Randomized comparison of four tools measuring overall quality of life in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3662-3673
- ¹⁶³ Blazeby JM, Brookes S T, Alderson D et al. The prognostic value of QoL scores during treatment for oesophageal cancer. *Gut* 2001;49:227-230
- ¹⁶⁴ Blazeby JM, Alderson D, Winstone K et al. Development of a EORTC questionnaire module to be used in quality of life assessment for patients with oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1996;32:1923-17
- ¹⁶⁵ Nishimura Y, Nagata K, Katano S et al. Severe complications in advanced cancer treated with radiotherapy after intubation of esophageal stents : a questionnaire survey of Japanese Society for Esophageal Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56 :721-9.
- ¹⁶⁶ Farkas PS, Farkas JD, Koenigs P. An easier method to remove migrated esophageal Z-stent. *Gastrointest Endosc* 1999;50:277-9
- ¹⁶⁷ De Palma G, Lovino P, Catanzano C. Distally migrated esophageal metal stent : wait and see or remove ? *Gastrointest Endosc* 2001;53:96-98
- ¹⁶⁸ Wara WM, Mauch PM, Thomas AN et al. Palliation for carcinoma of the esophagus. *Ther Radiol* 1976;121:717-720
- ¹⁶⁹ Izquierdo MA, Marcuello E, Gomez de Segura G et al. Unresectable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by sequential chemotherapy (cisplatin and bleomycin) and radiation therapy. *Cancer* 1993;71:287-291
- ¹⁷⁰ Riccardi D, Allen K. Nutritional management of patients with esophageal and oesophagogastric junction cancer. *Cancer Control* 1999;6:64-72
- ¹⁷¹ Andreyev HJN, Norman AR, Oates J et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies ? *Eur J Cancer* 1998;34:503-509
- ¹⁷² Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Bonnes pratiques diététiques en cancérologie : dénutrition et évaluation nutritionnelle. *Nutr Clin Metabol* 2002 ;16 :97-124
- ¹⁷³ Desoubreaux N, Le Prieur A, Launoy G et al. Recent time trends in cancer of the oesophagus and gastric cardia in the region of Calvados in France, 1978-1995: a population based study. *Eur J Cancer Prev.* 1999;8 :479-86
- ¹⁷⁴ Blaser MJ. Hypothesis : the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans : implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999;179:1523-30.

¹⁷⁵ Chow W, Blaser MJ, Blot WJ et al. An inverse relation between cagA + strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588-90.

¹⁷⁶ Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-831

¹⁷⁷ Koop H. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus . *Endoscopy* 2002 ; 34:97-103

Chimiothérapie versus prothèse oesophagienne comme traitement de première intention de la dysphagie maligne des cancers de l'œsophage inopérables

Résumé :

Le but de notre étude était de décrire rétrospectivement deux stratégies de prise en charge de la dysphagie maligne des tumeurs inopérables de l'oesophage : chimiothérapie (CT) première ou prothèse œsophagienne (P) première associée ou non à un traitement anti-cancéreux ensuite. Entre janvier 2000 et décembre 2005, 71 patients ayant un cancer de l'œsophage inopérable avec dysphagie, pris en charge dans deux centres universitaires, ont eu une analyse de l'évolution de la dysphagie, de la nécessité de mettre en place une P dans un second temps en cas de CT première, des complications et de la survie. Une comparaison a été faite entre les deux stratégies. Une chimiothérapie première efficace permet une amélioration rapide et prolongée de la dysphagie. Cette stratégie permet de débiter un traitement anti-tumoral sans délai et d'éviter la mise en place d'une P dans plus de la moitié des cas. La mise en place d'une P reste la référence lorsque aucun traitement anti-tumoral n'est envisagé.

Mots-clés :

Cancer de l'œsophage – dysphagie maligne –chimiothérapie – prothèse oesophagienne