



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



Année 2017

N°

**RADIO-CHIMIOThERAPIE EXCLUSIVE DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE :
IMPACT DE LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC
MODULATION D'INTENSITE SUR LES TOXICITES ET LA SURVIE**

THESE
présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le jeudi 12 octobre 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Caroline AMOYAL

Née le 06/04/1987 à Dijon



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



Année 2017

N°

**RADIO-CHIMIOThERAPIE EXCLUSIVE DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE :
IMPACT DE LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC
MODULATION D'INTENSITE SUR LES TOXICITES ET LA SURVIE**

THESE
présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le jeudi 12 octobre 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Caroline AMOYAL

Née le 06/04/1987 à Dijon

Année Universitaire 2017-2018

Au 1^{er} Septembre 2017

Doyen : M. Frédéric HUET
Assesseurs : M. Marc MAYNADIE
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

		Discipline	
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUEMAD	Anesthésiologie- réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie- virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation

(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2018)

M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
Mme	Monique	DUMAS-MARION (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Pharmacologie fondamentale
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2018)	Neurologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

Discipline Universitaire

Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Anne	COMBERNOUX-WALDNER	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

Composition du Jury

Président : Pr Gilles CREHANGE Radiothérapie, CGFL Dijon

Membres : Pr François GHIRINGELLI Oncologie Médicale, CGFL Dijon
Pr Côme LEPAGE Hépatogastro-entérologie, CHU DIJON
Pr Olivier FACY Chirurgie digestive, CHU Dijon
Dr Leïla BENGRIINE Oncologie Médicale CGFL Dijon
Dr Fabrice LORCHEL Radiothérapie, Centre Hospitalier Lyon Sud

A nos Maîtres et Membres du Jury

A Monsieur le Président du Jury et Directeur de Thèse le Professeur Gilles CREHANGE

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail et de présider ce jury. Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de notre internat. Nous sommes fiers de compter parmi vos élèves. Votre rigueur scientifique, votre intelligence, votre humanité forcent mon admiration. En témoignage d'une grande reconnaissance et d'un profond respect.

A Monsieur le Professeur François GHIRINGELLI

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail. Je suis admirative de votre savoir, de votre expérience en oncologie médicale et en sciences expérimentales. Merci pour votre enseignement dans ces domaines lors des semestres passés à vos côtés. Soyez assuré de ma grande considération.

A Monsieur le Professeur Côme LEPAGE

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de faire
partie de ce jury.

Vos connaissances en oncologie digestive, votre expérience nous sont
précieuses.

Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Olivier FACY

C'est avec un immense honneur que nous vous comptons parmi les
membres de ce jury. Votre excellence chirurgicale, vos connaissances
et votre expérience nous sont précieuses.

Je garde un souvenir précieux de mon semestre en chirurgie digestive
en 6^{ème} année de médecine. Je vous adresse mon plus grand respect.

A Madame le Docteur Leïla BENGRI

Merci de l'honneur que vous me faites de juger ce travail. Vos qualités d'écoute, d'empathie et votre serennité sont admirables. Nous vous remercions de votre confiance lors de ce semestre passé à vos côtés. Merci de votre bienveillance, de votre gentillesse, de votre écoute. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Fabrice LORCHEL

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et m'honorer de votre présence. Votre gentillesse, votre rigueur, et vos connaissances sont pour moi des modèles à suivre. Je ne vous remercierai jamais assez de votre bienveillance, de votre disponibilité et de vos enseignements aussi bien en clinique qu'en radiothérapie lors de mon semestre à Mâcon.

A ma famille

A Antoine, mon amour

Merci infiniment de m'avoir supportée ces derniers mois qui ont sans doute été pour moi les plus difficiles... merci de toujours croire en moi et d'avoir plus confiance en moi que moi-même... Je suis si fière et heureuse de partager ta vie. Tu es un homme exceptionnel. Je suis extrêmement admirative de ta détermination, de ta rigueur dans le travail, de ton courage sans faille et de cette énergie débordante qui te caractérise.

Au-delà, de l'homme et du brillant chirurgien que tu es, je t'ai découvert dans un nouveau rôle il y a 1 an, celui de papa. Et cela te va si bien ! Tu es prêt à traverser la France pour voir ton bébé seulement quelques minutes et malgré la distance ces derniers mois vous avez su construire une relation unique. Je sais à quel point tu l'aimes et comme sa naissance a bouleversé ta vie.

Je t'aime

A ma fille, Anna

Déjà tant de choses à te dire et à te prouver alors que tu as tout juste 1 an...

Tu es ma plus belle réussite et celle dont je suis le plus fière. Il y a 1 an tu assistais à la thèse de ton papa dans ton landeau... tu avais 1 semaine. Aujourd'hui tu es une petite fille pleine de vie, de malice, de curiosité mais aussi de douceur. Chaque jour je m'émerveille en te regardant sourire, rire aux éclats, grandir, et appréhender le monde qui t'entoure. Je suis déjà tellement fière de toi. J'espère qu'un jour toi aussi tu seras fière de nous, avec ton papa. Tu as changé ma vie à tout jamais et grâce à toi j'ai compris ce que signifiait l'amour inconditionnel. Je t'aime infiniment

A mes parents, qui m'ont toujours soutenue, je vous dédis cette thèse.

A Ma petite maman

Je crois que tu es encore plus stressée que moi en ce jour si spécial.

Aucun mot n'est assez fort pour te dire à quel point je te remercie d'avoir toujours absolument tout fait pour m'aider, tout fait pour me faciliter le quotidien et notamment ces derniers mois.

Merci de m'avoir soutenue toutes ces longues années passées à étudier, toutes ces années où tu te faisais du souci pour moi.

Ton amour, tes conseils, ton soutien, ta douceur, ta présence à mes côtés sont si précieux pour moi. Nous avons toujours été très complices, très proches, tu me connais par cœur et malgré les années qui passent et ma vie très chargée, notre relation reste la même et j'en suis très fière. Merci de prendre soin d'Anna comme tu le fais, de l'aimer autant que tu l'aimes.

Merci de toutes ces attentions que tu me portes chaque jour, de tout cet amour dont tu m'entoures.

Je t'aime tellement maman

A Mon papa

Comme pour maman il m'est difficile de pouvoir te remercier à la hauteur de tout ce que tu fais pour moi, même si vous avez chacun vos domaines de prédilection ;)

Merci de gérer absolument tout ce que je n'ai pas le temps de gérer et de le faire mieux que quiconque ! Tu es pour moi un repère, une référence.

Tes conseils, tes avis sont essentiels pour moi, même si parfois ils sont difficiles à entendre ou à suivre. Je te fais confiance en toute circonstance. J'admire ton intelligence et ton parcours.

Tu es pour moi un exemple.

Merci d'être un papa bienveillant et toujours là pour sa fille chérie.

Je ne te le dis jamais mais je t'aime papa.

A Marc, mon frère

Jamais je ne te remercierai assez d'avoir traversé l'Atlantique pour être présent aujourd'hui, pour ce moment si important pour moi.

Merci, malgré cette distance qui nous sépare d'être resté si proche de moi.

Tu as toujours été un grand frère protecteur et bienveillant.

Je sais que le côté médical fait peur à l'hypocondriaque que tu es mais cela ne t'a pas empêché de suivre mon parcours avec beaucoup d'intérêt. Je suis extrêmement fière de toi, de la vie que tu as su construire à New York (il fallait bien que je le place). Ton sens de l'humour, ton rire, ton enthousiasme à toute épreuve (que tu tiens de maman) sont uniques à mes yeux. Merci à Elise et toi de nous accueillir comme tu le fais à chacun de nos voyages, de nous faire partager tant de choses, tant de bons moments, et de construire tous ces beaux souvenirs.

Toi aussi je t'ai découvert dans le rôle de papa ! Ma petite nièce Clara est absolument magnifique et je vous souhaite beaucoup de bonheur dans cette nouvelle vie de parents !

Je t'aime mon grand-frère

A Elise, ma belle sœur

Merci d'avoir toujours pris de mes nouvelles tout au long de ces mois difficiles, d'être toujours bienveillante à mon égard. Merci de nous avoir supporté une semaine entière cet été alors que tu étais fatiguée. Nous avons su construire une belle relation toutes les deux et je suis sûre que le fait d'être désormais toutes les deux maman, va d'autant plus nous rapprocher. Merci de prendre soin de mon frère et de le rendre heureux. Je sais que tu aurais aimé être là aujourd'hui. On pense à toi et à Clara.

A Clara, ma petite nièce New Yorkaise

Tu as tout juste 2 mois et je sens que tu vas faire de la concurrence à Anna au niveau de la courbe de poids ;) Tu es si belle ... j'espère te revoir très vite et te présenter à ta cousine française. Je t'aime déjà

A mes mamies qui veillent sur nous,

A mamie de Creil... comme on t'appelait. Je me surprends à espérer que tu puisses me voir en ce jour, car je sais que tu aurais été fière de ta petite fille...Je pense même que tu aurais accrocher au mur mon Diplôme de Docteur, comme ceux d'Alain et Pierre. Merci pour cet héritage que tu m'as transmis sans le savoir, que je garde au plus profond de moi et qui est si cher à mes yeux. J'espère que tu ne m'en veux pas de ne pas t'avoir dit au revoir.

A mamie Renée... ma petite mamie que la vie n'a pas épargnée ces dernières années. Merci d'avoir été la mamie si douce, si rigolote, si aimante que tu as été. Je sais que tu aurais été une arrière grand -mère parfaite, que tu aurais tricoté des jolis pulls roses à Anna et qu'elle t'aurait aimé, tout simplement.

A ma tata Laurence

Ma jolie tata. Merci pour ton soutien, tes gentils messages et toutes ces attentions que tu me portes. Tu as toujours été très présente pour moi. Ta douceur, ta gentillesse et ton affection sont très précieuses pour moi.

A mon tonton Henri

Qui a toujours le mot pour rire et toujours prêt à ressortir les vieux dossiers ! Merci pour tout ce savoir que tu nous fait partager, pour tous ces bons repas de famille qui nous font tant de bien.

A mon petit cousin Maxence et filleul

Le temps est passé si vite... Hier tu étais un bébé et te voilà maintenant majeur, plus grand que moi ! Continue de vivre tes passions pour la vidéo, les photos mais pense aussi à ton avenir ;) Je te souhaite de réussir à faire ce que tu aimes, et je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie de jeune homme. Je serai toujours là pour toi.

A mon papi

Merci pour ta sagesse, ta philosophie. Ton amour sans faille pour mamie m'a énormément touché. Puisse-tu continuer encore longtemps à nous faire tes blagues lors des repas de famille...

A mes beaux- parents Françoise et Patrick

Vous m'avez accueillie à bras ouverts dans la famille Schneider. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre gentillesse, votre bienveillance à mon égard. J'ai beaucoup de chance d'avoir des beaux- parents si aimant, j'en suis bien consciente. Merci pour toutes ces vacances passées entre Serre-Chevalier, Aubagne... Merci pour tous ces weekends chaumontais toujours agrémentés de supers repas et de quelques coupes de champagne. Vous êtes également des grands-parents très attentionnés envers votre petite fille Anna que vous adorez.

A mes beaux-frères Damien et Vincent

Dam, je te souhaite de continuer à t'épanouir dans ta vie de jeune chef d'entreprise dynamique ! Je te souhaite également le meilleur dans ta vie personnelle ! Déjà pas mal de vacances partagées ensemble entre New York, la Corse, le sud ;) Prochaine destination ?

A Vincent et Lise

Vince, je suis très fière de toi et de ta réussite cette année. Tu seras un excellent médecin, j'en suis convaincue, humain, gentil et à l'écoute de ses patients. Je n'hésiterai pas à prendre mes avis Neuro auprès de toi ;)

Lise, je suis très heureuse de t'avoir comme belle-sœur. En plus d'être superbe, tu es quelqu'un d'adorable. Merci d'avoir autant gâtée Anna, et de prendre de mes nouvelles aussi régulièrement. Je te souhaite le meilleur dans ton installation de jeune sage-femme et évidemment plein de bonheur avec Vincent.

A mes cousins cousines, aux Amoyaux,

A Cyrielle et Alix mes petites chéries qui sont devenues des jeunes femmes sublimes, brillantes, et que j'ai toujours considérées comme mes petites sœurs.

A Florent (alias Couscous). Merci pour ta bienveillance à mon égard, pour tous ces fabuleux souvenirs, à Paris, en Israël...pour toutes ces soirées improbables. Tu es unique et tu es la mascotte de la famille ! Je te souhaite beaucoup de bonheur avec **Nadi** que j'adore et à qui je souhaite tout le meilleur.

A Cédric et Christelle, les jeunes mariés expat' qui voyagent aux 4 coins de la planète et nous font rêver à travers leurs photos ! Je vous souhaite un magnifique tour du monde.

Aux avocats de la famille Julien et Emilie, à **Charles**, à mes cousins que je vois moins souvent **Guillaume, Raphael et Suzanne**.

A toute la famille Amoyal : Lucie, Alain, Muriel et Pierre, Claudine et Gabriel, Dominique.

A mon grand-père Emile que j'aurai tant aimé connaître.

A Marcel, parti trop tôt.

Tous ces souvenirs chez mamie de Creil, ces repas en famille où on se battait pour les poivrons (et les boulettes) ...n'oublions jamais nos racines.

A mes amies

A Marie

Tout a commencé par une phrase maladroite de ma part vers le petit muret de l'école du Bourg ... C'était une technique d'approche un peu spéciale mais finalement qui a marché puisque 25 ans plus tard, notre relation est toujours la même. Nous avons pris des chemins littéralement opposés, toi la grande tenniswomen, artiste dans l'âme, tantôt styliste, tantôt actrice ou comédienne. Tu rêves du grand écran avec l'idole de notre jeunesse, le beau Léonardo. Je te le souhaite tellement... Notre amitié est si chère à mes yeux. On se voit peu mais à chaque fois c'est comme si rien avait changé. Il n'y a qu'avec toi que je peux citer les répliques des « 3 frères » ou des « bronzés » sans avoir l'air ridicule ! Je t'adore

A Elise brune, ma cocotte d'amour

Notre amitié a débuté par une sorte de « coup de foudre » en cours d'Anglais à la fac. Nous avons traversé ensemble toutes ces années de fac, à bosser, à stresser pour les partiels, à réviser dans tes voitures... oui TES voitures puisque tu as enchainé les voitures de sport Golf, DS, Audi A3 ! Tu mettais ton réveil à 5h du matin pour refaire un tour complet avant les exams, c'est dingue quand on y pense. Et puis il y a tous ces souvenirs, les vacances, les soirées (karaokés alcoolisés), les danses endiablées, les colorations beaucoup trop foncées surtout sur les pointes ! Il y a aussi ce jour où tu as débarqué chez mes parents, en larmes, à Ouges le jour du choix de spécialité. Tu étais plus stressée que moi ; ce jour-là, (même si je le savais déjà) je me suis dit que tu étais vraiment une amie exceptionnelle. Merci pour tout ton amour. Merci d'être mon amie depuis toutes ces années. Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec Jeremy dont tu me parlais déjà il y a presque 10ans, et avec Mya biensur que j'ai hâte de rencontrer.

A Elsa, ma choubie

Mon amie, ma confidente. Je suis fière de toi et de ta reconversion réussie en super prof de danse! Merci d'avoir toujours, toujours été à mon écoute. D'avoir joué parfois le rôle de médiateur, d'avoir été de bon conseil lorsque j'en avais besoin. Merci de ta joie de vivre, de ton humour, de ta douceur, de ton optimisme ! Tu es si chère à mes yeux. Malgré la distance et nos vies bien remplies, on reste proches, et c'est très important pour moi. Que de souvenirs, de vacances, de soirées, de boîtes... ça ne nous rajeunit pas ! Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ton chéri Bastien (sans oublié Minouche et Crousti) et de continuer à vivre de ta passion. Love you

A Charlotte

Tu es une des premières personnes que j'ai rencontrée dans cet amphi Bataillon il y a plus de 10 ans maintenant, alors que j'avais loupé les premiers cours... Tu n'as pas hésité à tout me donner alors que l'ambiance générale était plutôt à la compétition. Tout de suite entre nous est née une amitié très forte, on est vite devenues Caro et Charlotte, les inséparables.

Il y a ce jour des résultats de la 1^{ère} P1, derrière notre camion où on refaisait le monde... Et puis tous ces fous rires notamment lorsque tu as fait une insolation dans ma voiture où il faisait 50 degrés avec des hallucinations visuelles (#ferméauxcrocodiles), toutes ces soirées, ces vacances, ces confidences, ces virées shopping, ces weekend au chat noir où tu avais un succès fou. Et puis tu es partie dans le sud pour rejoindre la p'tiote et ta maman. Là tu as rencontré Jordan et vous avez eu votre petite merveille Manon. Je vous souhaite de continuer à être heureux tous les 3. Malgré la distance et parfois ces longs mois sans se donner de nouvelles, tu restes une personne très chère à mes yeux.

A Elise blonde, ma Fiona

Presque 10 ans aussi qu'on se connaît... nous sommes devenus de plus en plus proches au fil des années. Merci d'être l'amie que tu es, si douce, si drôle, toujours d'humeur égale. Je suis très fière de toi. Beaucoup de bons souvenirs, toutes ensemble lorsque tu enflammais le dancefloor! Tu es la blonde de la bande, mais seulement pour la couleur de cheveux car tu es bien la seule à avoir primé la P1 ;) Je te souhaite plein de bonheur avec ton doudou Khalid, et avec votre sublime petite Lina qui sera sûrement top model plus tard. Vous êtes une belle famille et j'espère qu'on réussira à se voir plus régulièrement une fois que moi aussi je serai Docteur.

A Laure,

Mon amie danseuse ! Je crois que ça doit faire plus de 15 ans déjà ! On en a fait des cours de danses, des spectacles, des répétitions, des concours parfois. Tu fais partie de mes rares amies ayant aussi décidé comme moi de rester à Dijon !!! Et je t'en remercie ! Que de souvenirs ensemble... de soirées boîtes, de restos, de weekends entiers à la Jam, à la Salsa ! Merci d'être l'amie fidèle que tu es, de t'être toujours intéressée à mes études, à mon parcours. Comme moi tu viens de devenir maman d'un petit Hugo qui est si mignon ! Tu es géniale dans le rôle de maman et je vous souhaite plein de bonheur avec Romain sans oublier Léana.

A Luce,

Ma petite perle, ma cuisse de poulette ! Comment on a pu passer à côté l'une de l'autre pendant toutes ces années ? Finalement on se connaît depuis longtemps mais l'internat a été une révélation. Tu es mon coup de foudre amical de ces dernières années. Tu es quelqu'un d'exceptionnel, une amie fidèle, attentionnée, et si belle ! Tant de souvenirs de soirées, de kuduro, de karaoké improvisés sur notre chanson préférée (#larusso).

Je sais déjà que cette amitié durera toute la vie et je te souhaite tout le bonheur que tu mérites. Je te kiff (#ooooohhhooooohhaaaaaaa)

A Laura,

Autant d'énergie dans une seule et même personne ! ;) Merci d'être là depuis toutes ces années. Tu es un exemple de rigueur, d'organisation, de volonté ! Tu es une amie fidèle sur qui on peut compter. Beaucoup de souvenirs, de sous colles, de stages partagés ensemble mais aussi pleins de soirées Salsa Jam ;) Beaucoup de scoops, de ragots, autour d'un petit café.

Et dire qu'on va être chefs ensemble ! Tu viens toi aussi de devenir maman et cela te va à merveille ! Votre petit Jules est adorable (sauf quand il ne veut pas qu'on le porte ;)) et je vous souhaite plein de bonheur avec Loïc qui vient de devenir Docteur.

A Houria,

Ma cointerne de choc mais aussi une véritable amie. 1^{er} semestre en onco med toutes les 2... au 3^{ème} EST forcément ça créé des liens ! Ce semestre restera le meilleur de mon internat malgré les difficultés ! Que de fous rires, de délires improbables (notamment pdt les staff ou RCP), de moments débriefing, d'infos scoop (#NMA), et de soirées ! Puis les folles sont de retour à Macon ! Semestre inoubliable aussi ! Merci de m'avoir autant fait rire, merci pour ta bonne humeur, pour ton rire que j'adore et qui me manque. Puis tu es partie loin loin loin loin avec Sylvain (l'homme qui se baladait toujours torse nu) pour faire votre vie du côté de Bordeaux... puis la naissance de votre belle petite Louise qui va bientôt accueillir un petit frère.

J'espère vous voir très vite. Miss youX

A Pauline, Popo

Ma vie lyonnaise sans toi n'aurait pas été la même. Quelle belle rencontre ! On peut dire qu'on a presque été colloques en fait ;) Merci pour ton amitié si précieuse, pour ta franchise, pour ta simplicité malgré ce look à la pointe de la mode. On vient de vivre toutes les 2 la même chose à quelques mois près avec les naissances de nos filles et j'ai été très heureuse de partager ta grossesse et de pouvoir te donner mes petits conseils ;) Merci pour ces soirées apéro tous les 4 et pour tous les bons moments passés ensemble ! J'admire ton courage et ta persévérance. Vous formez un magnifique couple avec Salim et vous venez de nous faire une petite merveille, Garance. Tu me manques ma Popo !

A Lorraine,

Si belle, si jeune... Bien plus qu'une cointerne tu es devenue une amie ! Merci pour ce semestre Dijonnais où tu m'apprenais à contourner la prostate, les aires ganglionnaires ORL et on où se prenait en photo avec cette fameuse application sur ton téléphone qui était en réalité un ancêtre de snapchat ! Derrière cette apparence certes un peu snob, se cache un grand cœur. Je suis heureuse de t'avoir rencontré et de construire cette amitié entre Dijon, Reims, Paris, Nice, et Monaco, ton rêve... peut-être un jour ?! Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec ton prince David.

A mes belles rencontres Lyonnaises

A Charlotte et Alex

Merci de nous faire voyager grâce à vos reportages photos qui je l'avoue parfois nous rendent terriblement jaloux ! Merci pour votre simplicité, votre gentillesse! Alex je sais que tu es un ami exceptionnel, d'une grande fidélité et générosité avec mon frère. Charlotte tu es une fille géniale et je me réjouis de continuer à passer de bons moments avec vous 2. Ne changez rien !

A Aurore et Stan

Le couple de beaux gosses. Je vous adore ! Déjà pleins de beaux souvenirs avec vous. A quand le prochain apéro rock ?! Ma belle Aurore tu es devenue plus qu'une belle rencontre, une amie. Le médecin généraliste canon !! J'espère que malgré mon retour à Dijon on continuera à vivre pleins de bons moments. Merci d'être aussi attentionnée envers Anna ; Au fait je vous ai parlé de ma thèse ? ;) Stan prend soin de mon chéri en novembre et apprends lui les classiques de la chanson française !

A Marine et Romain

Un 2^{ème} couple de beaux gosses. Après ce mariage inoubliable il y a plus d'un an vous vous apprêtez à devenir parents à votre tour. J'en suis vraiment très heureuse. J'ai hâte de vous voir dans ce nouveau rôle. Vous faites parties des premières personnes que l'on a rencontrées à « notre » arrivée à Lyon. Merci de votre gentillesse à tous les 2, de vos bonnes adresses lyonnaises, et de nous avoir permis de rencontrer vos amis, qui sont à votre image.

A Jojo et Julie

Je vous souhaite plein de bonheur à tous les 2 en espérant vous voir bientôt pour notre weekend ski !

A Camille, Romain et leur petite Sixtine

A mes collègues et compagnons d'internat

A Courèche Gui et Zoé

Quel beau couple ! Et dire que j'étais là au moment du coup de foudre !
Mon Courèche, on a vécu nos premiers pas tous les 2 au 3^{ème} et ce n'était pas de tout repos !
Beaucoup de souvenirs ensemble, de soirées, de repas de stage, de cours, de congrès ! Tu es un exemple de constance, de bonne humeur, d'optimisme ! Je suis heureuse d'avoir été ta co-interne ! Zoé, j'ai eu la chance de partager un semestre avec toi. Tu seras un excellent Docteur. Merci pour toutes tes pom'potes, pour ce Nutella maison juste exceptionnel, pour tes conseils avisés en plantation et surtout d'avoir autant assuré lorsque l'on bossait nos thèses ! Tu représentes la classe à la londonienne !

A Pépito et Dave

Vous êtes presque indissociables... Beaucoup de souvenirs avec vous aussi, ce premier semestre et tous les autres, ces soirées, ces fous rires en planif. Continuez de nous faire marrer avec vos blagues pourries qu'on connaît par cœur... j'avoue que sans vous la radiothérapie dijonnaise ne serait pas ce qu'elle est.

A Thomas alias TR

Mon futur co-chef ! Ce dernier semestre de galère nous a bien rapproché ! Je suis contente de poursuivre l'aventure avec toi ! Je te préviens c'est moi qui fais la déco dans notre bureau ;))

A Maud, et son accent du Sud

Tu es une nana pleine de surprises et je suis très contente d'avoir passé ce semestre avec toi !
Merci de m'avoir repris toutes ces gardes et fermetures !
Notre premier vrai souvenir était ce concert d'électro à Lyon! J'espère que ça ne sera pas le dernier ! Je te souhaite plein de bonheur avec Eric dans ton nouvel appart et cette nouvelle vie de Chef ;))

A Mathieu Grapinou

Co interne de choc. C'est un plaisir de travailler avec toi. Toujours de bonne humeur, toujours volontaire, toujours disponible ! Et tellement gentil !
Je vous souhaite le meilleur avec Ombelline

A Jean Doudou

Un exemple de rigueur, de volontarisme et de gentillesse. Un plaisir de travailler avec toi. Je vous souhaite plein de bonheur avec Jade.

A PM (alias Pipi)

On s'est rencontré aux ateliers de gynéco au CLB il y a quelques années et je crois même que je te dois de l'argent pour le self ! C'était un plaisir de travailler à tes côtés durant ces 6 mois !
Beaucoup de bonheur avec Marion pour la suite de ton internat entre Lyon et Dijon.

A Anne

Je te souhaite le meilleur avec Zach et votre baby. Merci à toi aussi de nous avoir épaulés ce semestre. Merci pour ces corrections avisées de dernière minute !

A mes Chefs et Maîtres en radiothérapie

A Monsieur le Professeur Maingon

Votre expérience, votre savoir et votre rigueur sont pour nous des exemples. Je suis honorée d'avoir fait partie de vos élèves lors de mes premiers semestres de radiothérapie.

A Gilles Truc

Le chef... ou plutôt devrais-je dire « aaaaah le chef ».

Merci pour ton savoir immense, pour ton expérience que tu nous enseignes chaque jour. J'ai un profond respect pour toi. Merci pour ton calme et ta sérénité. Tu es un exemple pour nous tous et je m'efforcerai de suivre ta voix. Je suis honorée de pouvoir continuer à me former à tes côtés.

A Karine

Merci pour ton énergie qui nous booste, merci pour ta rigueur qui nous fait progresser en tant qu'internes et pour ton honnêteté dont parfois nous avons besoin. Merci pour ta disponibilité et ta bonne humeur. Ta gentillesse et bienveillance à l'égard des patients sont un exemple.

A Etienne, Docteur Guetta

Ton rire résonne dans les couloirs ! Toujours prêt à renchérir quand je cite une réplique des bronzés ou autres films cultes. Merci pour cette bonne humeur, pour ton envie de nous apprendre des choses, pour ta rigueur aussi. Tes qualités d'orateurs m'ont toujours impressionnées. Merci de ta gentillesse et de ton authenticité.

A Noémie

Quelle rigueur, quel dynamisme ! Et quelle garde robe ;) J'admire tes qualités d'oratrices, ta façon de t'enthousiasmer ! Tu es un excellent médecin, proche de ses patients ! Merci d'être toujours disponible, merci de ta franchise. Je vous souhaite beaucoup de bonheur à Guillaume, Capucine Louis et toi. Et joyeux anniversaire Capucine !!

A Maggie Q (cute)

Je crois que c'est un peu toi qui m'a donné envie de faire de la radiothérapie. Tu as été mon interne et je te trouvais déjà géniale. Au-delà du fait d'être un excellent médecin, tu as de grandes qualités humaines, tu es toujours constante, d'humeur égale, d'un calme à toute épreuve. Je t'admire. Ta petite Héloïse est aussi belle que sa maman.

A Magali R

Tu sais où tu vas, tu vas jusqu'au bout des choses, et aucun détail ne t'échappe ! Tu es aussi un excellent médecin, à l'écoute de ses patients ! Tu es toujours disponible et toujours prête à apprendre des choses. Je vous souhaite plein de bonnes choses à tous les 4, Margaux, Victor Pierre et toi.

A Elodie

Que j'ai finalement rencontré dans d'autres circonstances ! Merci pour tous nos bons moments passés à Paris , au Coq Hotel. Sans toi ce DIU n'aurait certainement rien eu de semblable. Merci pour ces moments débriefing, ces potins, ces avis mode et shopping. Je te souhaite tout plein de bonnes choses avec Jérôme, Amaury et Sybille.

A tout le service de radiothérapie

A nos supers secrétaires toujours prêtes à sortir et faire la fête, toujours prêtes à papoter un peu entre 2 dictés. **Agnès, Emilie, Sophie, Véro, Marie, Delphine**. Aux nouvelles **Houda et Célia**. A **Martine** partie en retraite. Je vous dois au minimum une boîte de bonbons !

A toute notre équipe de manipulatrice et manipulateurs qui assurent chaque jour et prennent soin des patients !

A nos infirmières multi-fonctions **Catherine, Valérie, Jess, Lydia** toujours bienveillantes avec nous et qui gèrent les plannings à la perfection.

A toute **l'équipe de physique**. Qui sais, peut-être qu'un jour nous serons enfin réunis dans une même pièce ?

A toute l'équipe des **Attachées de recherche clinique**.

Au service d'oncologie médicale du CGFL

Merci à tous les médecins du service de nous avoir guidé et enseigné l'oncologie médicale. A toutes les infirmières du 3^{ème} et 4^{ème} étage pour votre professionnalisme et vos qualités humaines. Ce premier semestre au 3^{ème} semestre restera gravé à jamais. Aux secrétaires qui font un travail considérable et sont toujours à l'écoute des internes.

A mes belles rencontres mâconnaises

A Géraldine et toute sa petite famille

Tant de choses à dire... Tout d'abord merci de m'avoir accueillie à U12 comme tu l'as fait. Ta rencontre a été pour moi une évidence. J'ai rarement voire jamais rencontré quelqu'un d'aussi incroyable. Tu as tellement de facettes ! J'ai été touchée par ta sensibilité et ta fragilité derrière cette apparence de femme forte... la vie n'a pas toujours été douce pour toi. Tu es un excellent médecin qui aime ses patients et leur donne beaucoup. Et puis il y a la Géraldine de la night ! Que personne n'arrive à suivre et qui nous entraîne dans une 3^{ème} dimension ! Merci pour toutes ces soirées, tous ces souvenirs gravés dans ma mémoire. Jean-Mi et toi formés un couple exceptionnel d'une gentillesse rare. Vos petits loups doivent être fiers de leurs parents.

A Marie-Noëlle

Tant d'énergie dans une seule et même personne. Quelle personnage Marie No. J'ai un profond respect pour toi, pour ton parcours, ton expérience et pour ta façon de prendre en charge tes patients. Tu es d'une humanité rare et cela a été pour moi un honneur de travailler à tes côtés.

A toute l'équipe de U12 : le semestre passé à vos côtés restera gravé à jamais dans ma mémoire. Merci à toutes et tous pour votre accueil, votre gentillesse, votre professionnalisme. Il est rare de trouver des équipes comme la votre. Merci pour ces soirées extraordinaires que nous avons passées, déguisées ou non et plus ou moins sobres.

Merci à **Elo, Laura, Charlotte, Agnès, Marie, Cindy, Flore, Alexia, Sophie, Céline, Marie Pierre, Christophe** et toute l'équipe au complet

Au service de radiothérapie de la polyclinique de Mâcon

A **Nicolas Barbet, Isabelle Pouchard, François Renoult et Fabrice Lorchel.**

Merci à tous pour vos enseignements et votre confiance.

A toutes les secrétaires, **Dominique, Anne, Emeline, Julie, Valérie.**

A l'équipe de physique médicale : **Daniel, Zouhir, Guillaume, Mustapha** qui m'ont tant appris.

A tous les manipulateurs et manipulatrices pour votre dévouement.

Au service de radiothérapie du CLB

Merci au Docteur Christian Carrie et au Docteur Line Claude de m'avoir initié aux difficiles réalités de l'oncologie pédiatrique.

Merci à tous le service pour votre accueil.

Aux jeunes internes de radiothérapie

A Flora,

Je te souhaite plein de bonnes choses avec Thomas et son imagination débordante

A PAL,

Futur PU du service ? ;)

A la petite Sarah,

Que j'ai connu externe puis FFI.

A Alexandra,

Et son accent marseillais qui va mettre de l'animation dans le service ;)

A Clotilde,

Félicitations pour le 2^{ème} baby

A Constance,

Heureuse de te voir rejoindre l'équipe

A mes externes

Simon, Françouille, Mathias, Clémence, Fiona et tous les autres qui m'ont accompagné tout au long de ces semestres et qui ne nous rajeunissent pas.

A tout le personnel du CGFL

A tous les patients que j'ai rencontré au cours de ces nombreuses années études, qui nous apprennent à rester humble devant la vie et se battent avec beaucoup de courage.

A toutes les personnes que j'ai oublié, toutes les personnes que j'ai croisées durant toutes ces années.

Merci du fond du cœur.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque."

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	Page 23
Liste des tableaux	Page 25
Liste des figures	Page 25
Prérequis	Page 27
I. EPIDEMIOLOGIE	Page 28
II. TRAITEMENT : GENERALITES	Page 29
III. CHIRURGIE	Page 29
IV. CHIMIOOTHERAPIE NEO ADJUVANTE	Page 30
V. RADIOCHIMIOOTHERAPIE PRE OPERATOIRE	Page 31
VI. RADIOCHIMIOOTHERAPIE EXCLUSIVE	Page 32
VII. EVALUATION DE LA REPONSE A LA RADIOCHIMIOOTHERAPIE EXCLUSIVE	Page 36
VIII. PLACE DE LA CHIRURGIE DE RATRAPAGE	Page 37

TABLE DES MATIERES

Résumé	Page 38
Article	Page 39
I. INTRODUCTION	Page 40
A. Irradiation Ganglionnaire Prophylactique	Page 40
B. .Toxicité cardio-pulmonaire	Page 41
C. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité	Page 41
II. MATERIEL ET METHODES	Page 43
A. Population totale	Page 43
B. Antécédents des patients	Page 44
C. Bilan d'extension	Page 44
D. Traitements	Page 45
1. La radiothérapie	Page 45
2. La chimiothérapie	Page 47
E. Le suivi	Page 48
F. Evaluation de la toxicité et facteurs prédictifs	Page 49
G. Toxicité cardiopulmonaire	Page 49
H. Données de survie	Page 49
I. Analyse statistique	Page 50
III. RESULTATS	Page 51
A. Caractéristiques générales des patients et des traitements	Page 51
B. Caractéristiques de la radiothérapie et comparaison entre les 2 groupes	Page 52
C. Toxicités aiguës	Page 53
D. Toxicités tardives	Page 54
E. Toxicités cardio-pulmonaires	Page 55
F. Comparaison des données de survies entre les 2 groupes	Page 56
G. Facteurs pronostiques	Page 57
IV. DISCUSSION	Page 59
V. CONCLUSIONS SIGNEES	Page 67
VI. BIBLIOGRAPHIE	Page 68
VII. ANNEXES	Page 76

LISTE DES ABREVIATIONS

BPCO :	BronchoPathie Chronique Obstructive
CTCAE :	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV :	Clinical Tumor Volume
CTV N:	Clinical Tumor Volume Nodal
CTV T :	Clinical Tumor Volume Tumor
Dmax :	Dose maximale
Dmoy :	Dose moyenne
ECF :	Epirubicine Cisplatine 5FU
ET:	Ecart Type
GTV :	Gross Tumor Volume
GTV N :	Gross Tumor Volume Nodal
GTV T :	Gross Tumor Volume Tumor
HDV :	Histogramme Doses Volumes
HTAP :	HyperTension Artérielle Pulmonaire
IMRT :	Intensity Modulated Radiation Therapy
IPG :	Irradiation Prophylactique Ganglionnaire
OR:	Odds Ratio
PTV :	Planning Target Volume
PTV :	Planning Target Volume
PTV N:	Planning Target Volume Nodal
PTV T:	Planning Target Volume Tumor
RCMI :	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCT :	RadioChimioThérapie
RECIST:	REsponse assessment in Solid Tumours
SG :	Survie Globale
SD :	Standard Deviation

SSP LR : Survie Sans Progression Loco Régionale
SUV: Standardized Uptake Value
TAP: ThoracoAbdominoPelvien
TEP: Tomographie par Emission de Positons
TPS : Treatment Planning Software
VMAT: Volumetric ArcTherapy

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 :	Caractéristiques générales de la population totale et comparaison des 2 groupes.	Page 76
Tableau 2 :	Paramètres dosimétriques dans les 2 groupes de traitement 3D et IMRT.	Page 78
Tableau 3 :	Description des toxicités aiguës en fonction de la technique d'irradiation.	Page 80
Tableau 4 :	Comparaison des toxicités aiguës et tardives en fonction du groupe de traitement 3D versus IMRT	Page 82
Tableau 5 :	Analyse univariée des facteurs prédictifs de toxicité aigue de grade ≥ 4	Page 84
Tableau 6 :	Description des toxicités tardives en fonction de la technique d'irradiation.	Page 86
Tableau 7 :	Analyse univariée des facteurs pronostiques sur la survie globale.	Page 83
Tableau 8 :	Analyse multivariée des facteurs pronostiques sur la survie globale.	Page 88
Tableau 9 :	Description des événements cardiopulmonaires aigus	Page 88
Tableau 10 :	Description des événements cardiopulmonaires tardifs.	Page 89
Tableau 11:	Analyse univariée des facteurs pronostiques de la survie globale, de la survie sans progression loco régionale, de la survie sans progression à distance, de la survie sans maladie	Page 90
Tableau 12 :	Analyse multivariée des facteurs pronostiques de la survie globale	Page 91

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Distributions de doses en fonction des 3 techniques	Page 36
Figure 2 :	Courbes de survie globale (A) et de survie sans progression locorégionale (B) de la population totale	Page 88
Figure 3 :	Courbes de survie sans progression à distance (A) et sans maladie (B) dans la population totale	Page 89
Figure 4 :	Courbes de survie globale (A) et sans progression loco régionale (B) dans chaque groupe de traitement IMRT et 3D	Page 90
Figure 5 :	Courbes de survie sans progression à distance (A) et sans maladie (B) dans chaque groupe de traitement IMRT et 3D	Page 91

PRE REQUIS

D) EPIDEMIOLOGIE

À l'échelle mondiale, le cancer de l'œsophage est au 9^e rang en terme de fréquence et au 7^e rang par la mortalité. Le nombre de nouveaux cas en 2008 était voisin de 480 000 dans le monde dont 400 000 chez l'homme et 80 000 chez la femme (1).

A l'échelle nationale, le cancer de l'œsophage touche chaque année près de 4 300 personnes. Le cancer de l'œsophage atteint surtout les hommes (sex ratio 2,75) pour lesquels il constitue la 4^e cause de mortalité par cancer, après les cancers du poumon, du côlon-rectum et de la prostate. On distingue 2 histologies principales : le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome.

Le **cancer épidermoïde** est principalement lié à une intoxication alcoolique tabagique. L'incidence importante de ce type histologique en Asie est surtout lié à des habitudes alimentaires de consommation de boissons ou d'aliments chauds (2).

L'**adénocarcinome** est développé dans le bas œsophage sur une métaplasie glandulaire (3) et est lié au reflux œsophagien, à l'excès alimentaire, aux calories d'origine animale et à l'insuffisance d'activité physique, d'où la relation avec l'excès de poids (4). Ce sous type histologique, moins fréquent à l'échelle mondiale, présente cependant une incidence plus élevée chez les Caucasiens et notamment dans les pays riches et développés.

Le pronostic du cancer de l'œsophage est sombre du fait d'un diagnostic tardif et du terrain souvent défavorable : intoxication alcoolique-tabagique ancienne et/ou active, âge avancé, état général précaire avec, dans 12 à 17 % des cas un cancer ORL associé.

Dans l'étude EUROCORE-5, la survie en France était de 13.9% à 5 ans (5).

II) TRAITEMENTS : GENERALITES

Si le traitement chirurgical exclusif est la règle pour les cancers oesophagiens de stade I, une prise en charge multimodale doit être envisagée dans les autres cas, quelle que soit l'histologie, en fonction de l'opérabilité du patient et de la résecabilité de la tumeur.

Les stratégies néoadjuvantes, de type chimiothérapie pré-opératoire ou radio-chimiothérapie pré-opératoire, ont fait la preuve de leur efficacité dans l'amélioration de la survie globale pour les adénocarcinomes alors que le bénéfice d'une chimiothérapie néoadjuvante par 5-FU/Cisplatine est moins net pour les carcinomes épidermoïdes (6)(7). D'autre part, les données de la littérature sont encore aujourd'hui insuffisantes pour évaluer la supériorité de l'une des stratégies néoadjuvantes sur l'autre, même si certaines semblent suggérer un avantage à la radio-chimiothérapie pré-opératoire par rapport à la chimiothérapie pré-opératoire seule au prix d'une morbi-mortalité accrue (8)(9).

Enfin, la radio-chimiothérapie exclusive, s'adresse actuellement davantage aux carcinomes localement avancés (10), aux sujets jugés non opérables ou âgés présentant des comorbidités non négligeables, quelle que soit l'histologie.

III) CHIRURGIE

La chirurgie est le standard pour les stades I et II (uT1 N0, uT2 N0, uT1 N1, uT2 N1, uT3N0) chez des patients opérables.

L'œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire deux champs (médiastinal et abdominal) et médiastinectomie postérieure monobloc (technique de Lewis Santy) est le traitement de référence pour les tumeurs des tiers moyen et inférieur.

Certaines équipes japonaises suggèrent la réalisation d'un curage extensif de la région cervicale (curage à 3 champs) pour les tumeurs sus carinaires mais cette attitude n'a pas été validée dans un essai prospectif (11).

Après résection R0, la survie à cinq ans est de 30 % dans les registres de population et les séries multicentriques (12), de 40 à 50% dans les services spécialisés (13) .

Les taux de survie à 5 ans sont de 74 % pour les pT0, 83 % pour les pTis, 67 % pour les pT1, 49 % pour les pT2, 30 % pour les pT3, et de 63 % pour les pN0 et 30 % pour les pN+. La

survie est liée au nombre de ganglions envahis, avec 53 % de survie à 5 ans si ≤ 4 ganglions sont envahis contre 8 % si > 4 ganglions sont envahis (14) .

IV) CHIMIOThERAPIE NEO ADJUVANTE

Pour les adénocarcinomes comme pour les carcinomes épidermoïdes, la chimiothérapie de référence est le 5FU combiné au Cisplatine.

Un essai randomisé et trois méta analyses ont mis en évidence un gain en survie globale après chimiothérapie néo adjuvante par rapport à une chirurgie seule, et ce quelle que soit l'histologie(6,15).

La chimio péri-opératoire est une référence dans les adénocarcinomes du bas oesophage ou de la jonction eosogastrique depuis l'essai de MAGIC qui comparait une chirurgie seule comparée à une chimiothérapie péri opératoire à base d'ECF (Epirubicine Cisplatine 5-FU). (16) Ces résultats ont été confirmés par la phase III française à base de 5 FU-cisplatine qui démontrait un avantage significatif en survie globale dans les adénocarcinomes du bas œsophage, de la jonction oesogastrique (et de l'estomac) (17) .

Récemment l'essai randomisé multicentrique de phase III (NCT01216644) présenté à l'ASCO en juin 2017 tend à montrer une amélioration de la survie chez les patients porteurs de carcinomes gastriques ou de la jonction oeso-gastrique résecables traités par la chimiothérapie péri-opératoire de type **FLOT** (5FU Leucovorin Oxaliplatine Taxotère) comparée au protocole ECF (Epirubicine Capecitabine 5FU).

V) RADIOCHIMIOThERAPIE PRE-OPERATOIRE

Pour les stades localisés, elle reste toujours débattue avec des résultats divergents dans la littérature en phase III.

Concernant les stades localisés (stades I et II), l'essai français de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) n°9901 n'a rapporté aucun avantage en survie du traitement néo-adjuvant avec par contre une majoration de la mortalité post opératoire (11% versus 3%).

Enfin concernant les adénocarcinomes œsophagiens plus distaux les résultats d'une étude randomisée de phase II anglaise (NEOSCOPE) présentés à l'*ASCO Gastrointestinal 2016* ont montré une amélioration significative de la réponse complète pathologique en faveur du régime carboplatine/paclitaxel en association à une radiothérapie pré-opératoire classique (45 Gy en 25 fractions) en comparaison du schéma CAPOX (oxaliplatine/capécitabine) sans différence de morbi-mortalité entre les deux bras.

Une étude multicentrique randomisée similaire (PROTECT-1402) est actuellement en cours en France (NCT02359968) pour comparer, dans les carcinomes œsophagiens distaux ou de la jonction œsogastrique quelque soit l'histologie, le régime carboplatine/paclitaxel au FOLFOX en concomitance d'une radiothérapie pré-opératoire à 41.4 Gy selon le schéma CROSS.

La radiochimiothérapie pré-opératoire suivie d'une chirurgie a montré un bénéfice en survie pour les cancers localement avancés par rapport à une chirurgie seule (18).

En effet l'essai hollandais CROSS est un essai randomisé de plus grande envergure (n=368 patients) ayant évalué le bénéfice d'une radio-chimiothérapie pré-opératoire à la dose de 41.4 Gray (en 23 fractions d'1.8 Gy) en concomitance d'une chimiothérapie hebdomadaire par Taxol Carboplatine (18). Avec une majorité d'adénocarcinomes du tiers inférieur de l'œsophage et de la jonction œsogastrique localement avancés ainsi qu'une majorité de stades III, la survie globale était doublée dans le groupe radio-chimiothérapie pré-opératoire passant de 24 mois dans le groupe chirurgie seule à 48 mois. L'allongement de la survie était encore plus marqué pour les carcinomes épidermoïdes en comparaison avec les adénocarcinomes mais ce sous-groupe comportait peu de patients (n=84).

Ce lourd traitement est parfois responsable d'une morbidité et mortalité importante d'autant plus que ces patients ont souvent d'importantes comorbidités notamment cardiovasculaires. Cette association thérapeutique multimodalités incluant la chirurgie doit être réservée à des centres experts ayant un recrutement important de chirurgies de cancers de l'œsophage afin de diminuer la morbi-mortalité (>15-20 patients opérés/an) (19).

Enfin une récente analyse multicentrique rétrospective a montré que l'IMRT et la protonthérapie pourraient faire observer une diminution significative de la morbi-mortalité post opératoire en cas de radiochimiothérapie concomittante préopératoire (20).

VI) RADIOCHIMIOThERAPIE EXCLUSIVE (RCT)

Les cancers épidermoïdes de l'œsophage non opérables ou non résécables, non métastatiques doivent recevoir une radio-chimiothérapie concomitante, supérieure à la radiothérapie seule (21)(22).

L'essai randomisé du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 8501 a clairement démontré la supériorité de la radiochimiothérapie concomitante par rapport à la radiothérapie seule en terme de survie globale (3). Le traitement combiné est donc devenu le standard pour les carcinomes oesophagiens non opérables ou localement avancés (10).

En cas de tumeur localement avancée, opérable, l'intérêt d'une chirurgie après radiochimiothérapie n'est pas évident. En effet 2 essais randomisés ont remis en question la chirurgie systématique. Les schémas comparaient une RCT exclusive à une RCT suivie de chirurgie.

Deux essais randomisés de phase III de non-infériorité, l'un allemand (23) et l'autre français (FFCD 9102) (24) ont évalué chez les patients porteurs d'un carcinome épidermoïde œsophagien localement avancé, bons répondeurs à une première séquence de radio-chimiothérapie, l'intérêt d'une chirurgie complémentaire en comparaison à la poursuite de la radio-chimiothérapie. Ces deux essais ont permis d'affirmer l'absence de supériorité d'une radio-chimiothérapie suivie d'une chirurgie en comparaison à une radio-chimiothérapie

exclusive en terme de survie avec toutefois un taux plus faible de récidives locorégionales en cas de chirurgie, au prix d'une majoration significative des complications post-opératoires. Les essais RTOG 8501, 9405, FFCD9102 et allemand (23) incluaient principalement des carcinomes épidermoïdes.

En cas d'adénocarcinomes, la chirurgie doit être proposée après chimiothérapie néoadjuvante ou après radiochimiothérapie néoadjuvante à titre systématique, à moins de contre-indications médicales opératoires.

A. Radiothérapie : généralités

La radiothérapie exclusive du cancer oesophagien doit être une radiothérapie monofractionnée (une fraction quotidienne de 1.8 à 2.0 Gy), de type conformationnelle classique ou avec modulation d'intensité, à champs fixes ou en arthrothérapie dynamique, étalée sur 5 semaines (25 à 28 fractions) jusqu'à une dose cumulée de 50.4 Gy ou 50 Gy. Le volume cible à traiter doit prendre en compte la tumeur primitive et les adénopathies envahies ainsi que le risque d'extension microscopique cranio-caudale dans la paroi et la graisse péri-oesophagienne.

Plusieurs voies d'optimisation sont étudiées afin d'améliorer le contrôle local en escaladant la dose de radiothérapie jusqu'à 66Gy (CONCORDE-PRODIGE 26) mais aussi régional en évaluant l'intérêt d'une irradiation ganglionnaire prophylactique (21,19,38). Enfin les techniques innovantes de radiothérapie en modulation d'intensité sont prometteuses et à étudier dans cette indication particulière afin d'épargner les tissus sains environnants notamment le cœur et les poumons. Le standard reste la technique conformationnelle classique en 3D, l'IMRT est une option à envisager.

B. Techniques d'irradiation

- La radiothérapie conformationnelle **SANS** modulation d'intensité

C'est la première technique ayant découlé de l'apparition du scanner dosimétrique. Elle permet d'adapter la conformation du faisceau à celle du volume cible, définit à partir des images scannographiques. Elle implique une **dosimétrie prévisionnelle** qui consiste à définir une balistique de traitement. Elle utilise plusieurs faisceaux fixes. Un collimateur multi lames

peut être utilisé ainsi que des caches ou des filtres en coin afin d'améliorer la conformation du faisceau.

- La radiothérapie conformationnelle **AVEC** modulation d'intensité (RCMI)

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

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

Elle se caractérise par plusieurs variations au cours du traitement :

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

✓ RCMI par champs fixes

Elle se caractérise par une superposition d'un grand nombre de champs élémentaires. Il peut s'agir d'une technique statique « step and shoot » ou d'une technique dynamique « sliding window » : le traitement s'arrête pendant le mouvement des lames. Elle comporte de nombreux faisceaux.

✓ Arcthérapie dynamique

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

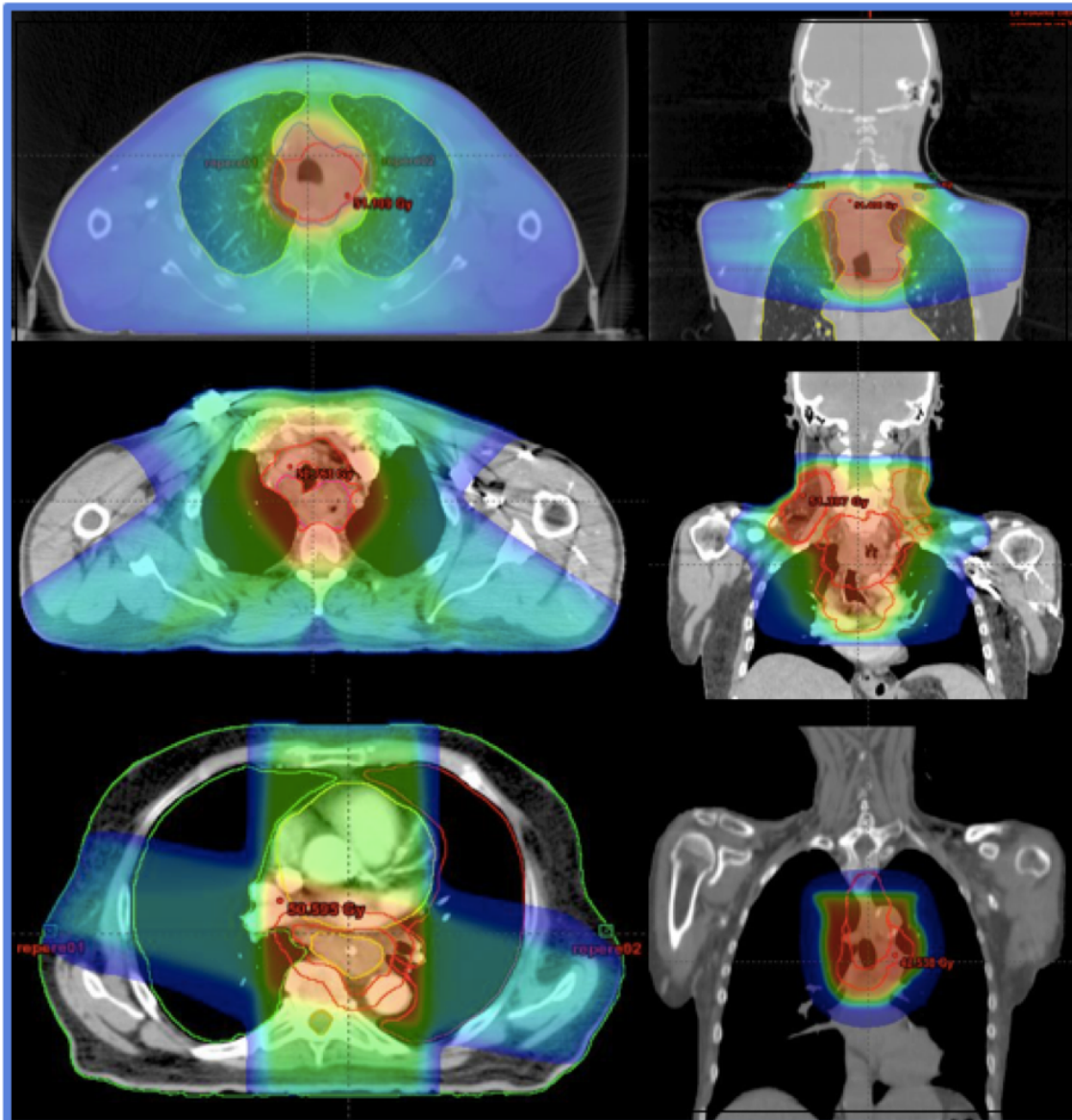


FIGURE 1 : Distributions de doses selon les 3 techniques

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

C. La chimiothérapie

Concernant la chimiothérapie, longtemps représentée par du 5FU Cisplatine (10), elle peut désormais être remplacée par le FOLFOX-4 (25). Le protocole Taxol Carboplatine quant à lui doit être validé prospectivement car actuellement uniquement validé en pré-opératoire.(18)

VII) EVALUATION DE LA REPOSE A LA RCT EXCLUSIVE

Le bilan d'évaluation après radiochimiothérapie doit être proposé au plus tôt 4 semaines après la fin du traitement. Les modalités d'évaluation de la réponse restent encore mal définies.

En effet les biopsies présentent une faible valeur prédictive (26) et l'imagerie métabolique offre des résultats prometteurs mais encore insuffisants.

Une décroissance de la valeur maximale du Standardized Uptake Value (SUVmax) de 35 à 60% par rapport à l'imagerie baseline est considérée comme le témoin d'une réponse tumorale. A l'inverse, la persistance d'une captation du FDG par la tumeur avec une SUV max ≥ 4 a été corrélée à la persistance d'un résidu tumoral macroscopique et à un pronostic plus sombre (27). Dans une étude rétrospective de 105 patients où un TEP-scanner au ^{18}F FDG était réalisé 45 jours après une radio-chimiothérapie exclusive, on observait une réponse métabolique complète (SUV max ≤ 3) dans 31% des cas. Celle-ci était corrélée à une survie globale et une survie sans récurrence prolongées (survie à 2 ans de 77% versus 11%, $p < 0.01$, survie sans rechute locale à 2 ans de 75% versus 28%, $p < 0.01$). Chez les patients bons répondeurs, le taux de survie globale surpassait celui d'une trithérapie incluant une chirurgie. La réponse évaluée par cet examen pourrait ainsi permettre d'identifier un groupe de patients bons répondeurs à la radio-chimiothérapie, chez lesquels une chirurgie ne serait pas utile. Chez les mauvais répondeurs, la survie globale n'était pas significativement différente que les patients aient été opérés ou non (28).

Ces résultats encourageants doivent cependant être nuancés, puisque de nombreux paramètres, tels que le délai de réalisation du TEP-scanner au ^{18}F FDG, la valeur optimale du delta-SUV à considérer, ne sont pas encore unanimement admis, rendant l'évaluation de la réponse histologique peu comparables entre les études (29) (30).

VIII) PLACE DE LA CHIRURGIE DE RATTRAPAGE

Un bilan d'évaluation après radiochimiothérapie (RCT) doit être proposé au plus tôt 4 semaines après la fin du traitement.

En l'absence de réponse ou en cas de réponse incomplète à une radiochimiothérapie initiale, la résection chirurgicale peut être discutée. Il n'existe pas d'essai randomisé validant cette conduite mais plusieurs études sont en faveur (31,32). Cette stratégie de chirurgie du résidu doit être réservée à des patients sélectionnés (patient jeune, peu de comorbidités) et doit être pratiquée par des équipes expertes ayant un haut volume opératoire de chirurgie pour cancer de l'œsophage (>20 opérations/an). (33)

La stratégie chez les répondeurs cliniques complets consiste à discuter au cas par cas en RCP entre 2 attitudes :

- Chirurgie d'exérèse puis surveillance
- Ou surveillance d'emblée avec chirurgie de rattrapage en cas de récurrence opérable

Enfin, en cas de récurrence locorégionale à distance du site tumoral initial une chirurgie de rattrapage peut être envisagée en cas de résection R0 raisonnablement prévisible. L'intérêt de l'essai randomisé PRODIGE 32-ESOSTRATE a pour but d'évaluer prospectivement l'intérêt de la chirurgie de rattrapage en cas de résidu tumoral local ou de rechute locale.

RESUME :

La radio-chimiothérapie (RCT) exclusive est le traitement standard des carcinomes oesophagiens localement avancés. Les enjeux principaux du traitement sont principalement d'améliorer le contrôle locorégional sans augmenter la morbi-mortalité.

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'impact de la technique d'irradiation (irradiation conformationnelle (3D) versus radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT)) sur la survie globale et les toxicités.

Nous avons inclus 70 patients porteurs d'un carcinome œsophagien localement avancé, non métastatique traité par RCT exclusive entre 2009 et 2016 entre le Centre Georges François Leclerc et le CHU de Dijon. La tumeur primitive et les adénopathies envahies ont reçu une dose comprise entre 50 et 66Gy en fractions de 2Gy. Une escalade dose ≥ 60 Gy était délivrée de manière significative dans le groupe IMRT (27.8% vs 5.9%, $p= 0.033$). En cas d'irradiation prophylactique ganglionnaire (74.3%), les aires ganglionnaires à risque d'envahissement microscopique recevaient une dose de 40Gy. Le schéma de chimiothérapie concomitante utilisé principalement était le FOLFOX-4 (77.1%). Les toxicités ont été évaluées avec l'échelle CTC v4.0. Les facteurs pronostiques sur la survie sans progression locorégionale, la survie sans maladie, la survie sans métastases, la survie spécifique et la survie globale ont été étudiés à l'aide d'un modèle de Cox. Une comparaison des toxicités et de la survie a été faite entre les groupes de patients traités par radiothérapie conformationnelle 3D ($n= 34$) et les patients traités par IMRT ($n= 36$).

Les taux de toxicités aiguës de grade ≥ 4 étaient de 29.4% dans le groupe 3D et 16.7% dans le groupe IMRT ($p=0.2044$). Les taux de toxicités tardives de grade ≥ 4 étaient de 14.7% dans le groupe 3D et 13.9% dans le groupe IMRT ($p=1.000$). Les expositions cardiaque et pulmonaire à des plus fortes doses (V30 pulmonaire, Dose moyenne au cœur, V20 à V45 cardiaques) étaient significativement diminuées en IMRT. Une « Dose maximale cardiaque » et un « V5 cardiaque » augmentés étaient significativement associés à une toxicité cardiaque tardive. Néanmoins, les taux de toxicités cardiopulmonaires aiguës et tardives entre les 2 techniques de traitement étaient similaires ($p= 0.51$ et $p= 0.67$). L'âge > 67 ans était le seul facteur significativement associé à plus de toxicités aiguës de grade ≥ 4 . Concernant les toxicités tardives, le sexe féminin exposait à 4 fois plus de toxicités de grade ≥ 4 ($p=0.0367$). Enfin, l'irradiation ganglionnaire prophylactique, un statut CV OMS ≥ 2 et un alcoolisme actif étaient des facteurs prédictifs indépendants d'une toxicité de grade ≥ 1 (respectivement $p=0.0290$; $p=0.0397$; $p=0.0290$). Le suivi médian de la population totale était de 45 mois [2.0 – 92.5]. (29 mois [4.6 – 68.0] en IMRT et 64 mois [2.0 – 92.5] en 3D). La médiane de survie était de 21.1 mois (42.0 mois en IMRT et 20.2 mois en 3D, $p=0.3482$). En analyse multivariée, le traitement par chimiothérapie néoadjuvante et une perte de poids $\leq 10\%$ étaient associés à une meilleure survie globale.

L'IMRT permet d'escalader la dose sans augmentation des toxicités et permet une meilleure protection du cœur et des poumons. La technique d'irradiation IMRT ou 3D conformationnelle ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale.

Article

I. INTRODUCTION

Malgré les différentes modalités thérapeutiques à notre disposition, le traitement du cancer de l'œsophage localement avancé, non opérable ou non extirpable est rendu particulièrement complexe par sa situation centrale entre le cœur et les poumons et par sa lymphophilie importante qui le rend à haut risque de dissémination ganglionnaire.

Ainsi les enjeux principaux sont d'assurer un contrôle locorégional optimal tout en préservant le patient d'effets secondaires aigus et tardifs notamment cardio pulmonaires.

Pour ces raisons la modulation d'intensité apparaît hypothétiquement comme un outil clé permettant d'une part d'épargner les organes à risque tout en escaladant la dose sur la tumeur primitive afin d'augmenter les chances de contrôler la maladie au niveau loco régional. Or la plupart des études concernant la radiochimiothérapie concomitante exclusive ou en néoadjuvante utilisent une technique d'irradiation en 3D (18,25,34) et peu de données sont disponibles en IMRT (35,36).

Outre la technique d'irradiation, les modalités de la radiothérapie en termes de volumes cibles, et de doses ne sont pas consensuelles et sont tant de variables pouvant potentiellement influencer la survie globale, le contrôle locorégional et évidemment la toxicité.

A. Irradiation prophylactique ganglionnaire

Le concept d'irradiation ganglionnaire prophylactique (IPG) se base sur des constatations anatomopathologiques et demeure une question controversée. En effet l'analyse de certaines séries chirurgicales révèle l'existence de micrométastases au sein de curages extensifs et suggère ainsi un bénéfice dans la survie par rapport à un curage plus réduit à « 2 champs » classique en limitant le risque de récurrence loco régionale. Le nombre de ganglions envahis est d'ailleurs l'élément clé de la nouvelle classification ce qui en fait un facteur pronostique majeur (37,38).

Dans l'essai du RTOG 85-01 une IPG était réalisée au niveau des creux sus claviculaires à la jonction œsogastrique jusqu'à la dose de 30Gy ne permettant pas de stériliser la maladie microscopique. Dans l'étude de Yamashita et al. étudiant les sites de rechute ganglionnaire après RCT avec IPG, aucune rechute ganglionnaire isolée n'était observée (39). Cependant

ces résultats restent controversés puisque l'IPG nécessite une irradiation cardiaque majeure avec des volumes recevant 40Gy non négligeables.

B. Toxicités cardiopulmonaires

Quelques études ont étudié les toxicités tardives après RCT et reportent pour la plupart des toxicités de grade 3 de 6 à 11% sans établir de lien avec les Histogrammes Doses Volumes (HDV) aux organes à risque (40–42). L'étude d'Ishikura et al. avec 53 mois de suivi médian faisait état d'1/3 des décès de causes cardiorespiratoires (40).

Peu de données de toxicités tardives sont disponibles compte tenu du pronostic médiocre des carcinomes de l'œsophage à moyen et long terme. Pourtant la toxicité notamment cardiaque a bien été étudiée après radiothérapie thoracique dans les cancers du sein et les maladies de Hodgkin alors que les doses maximales ne dépassent pas 30 et 50Gy respectivement (43–45). Darby et al. ont d'ailleurs montré une augmentation du risque de cardiopathie ischémique de 7.4% pour une hausse de 1Gy en Dose moyenne au cœur. Les toxicités cardiaques les plus fréquentes rapportées dans littérature sont les épanchements péricardiques, les cardiopathies ischémiques et épanchements pleuraux. Quelques études seulement ont montré une association entre cardiotoxicité et paramètres dosimétriques (46,47).

Or dans la plupart de ces études il s'agissait d'une irradiation selon une technique conformationnelle.

C. Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI ou IMRT)

Quelques équipes dans cette indication ont démontré la faisabilité et les avantages dosimétriques de l'arthérapie volumétrique par rapport au 3D en termes de couverture des volumes cibles et d'épargne des organes à risque avec des résultats similaires avec l'IMRT champs fixes (48–50).

Le MD Anderson Cancer Center a récemment montré dans une série de 676 patients traités par radiochimiothérapie concomitante que les taux de contrôle locorégional, ceux de décès non liés au cancer et de survie globale étaient significativement meilleurs chez les patients irradiés en IMRT champs fixes (51). Ces résultats suggèrent que l'amélioration de la survie est permise par la diminution de la toxicité cardio respiratoire.

C'est pourquoi il est indispensable d'identifier des facteurs prédictifs cliniques et dosimétriques de toxicités cardiopulmonaires aiguës mais aussi tardives.

Nous avons donc voulu comparer au sein d'une série rétrospective de 70 patients porteurs de carcinomes oesophagiens traités par RCT exclusive les données de survie ainsi que les toxicités notamment cardiopulmonaires selon la technique d'irradiation : IMRT versus 3D.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Population totale

Nous avons analysé de façon rétrospective à partir de notre base de données, les patients porteurs d'un cancer de l'œsophage localement avancé, inopérables ou non résécables, prouvés histologiquement qui ont été traités par radiochimiothérapie concomitante au Centre Georges François Leclerc à Dijon entre 2009 et 2016.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : toute tumeur localement avancée T1-T2 N1/N2/N3 ou T3-T4 N0/N1/N2/N3 ou inopérable quel que soit le stade pour des raisons médicales ou techniques ou ayant refusé la chirurgie. Concernant la topographie, il pouvait s'agir de l'œsophage cervical, thoracique (tiers supérieur, moyen ou inférieur) ou de la jonction oesogastrique.

Les types histologiques pouvaient correspondre à un adénocarcinome, un carcinome épidermoïde ou à d'autres histologies plus rares telles que les carcinomes neuroendocrines.

Etaient exclus de l'analyse, les patients d'emblée porteurs de métastases viscérales ou ganglionnaires sus claviculaires et lombo aortiques, les patients porteurs d'un cancer synchrone, les patients en situation adjuvante ou ayant reçu une irradiation à visée palliative, les patients non éligibles à une chimiothérapie.

B. Antécédents des patients

Les antécédents cardiovasculaires (événements thromboemboliques, cardiopathie ischémique, accidents vasculaires cérébraux, troubles du rythme ou de la conduction, péricardite, valvulopathie), pulmonaires (BPCO, asthme, lobectomie, pneumonectomie, emphysème, HTAP, pneumopathie interstitielle) et les facteurs de risque cardiovasculaires acquis tels que l'HTA, le diabète et l'hypercholestérolémie étaient renseignés au préalable de même que le statut tabagique et un éventuel alcoolisme.

Les patients ayant un autre antécédent carcinologique étaient incluables dès lors que ce dernier était en rémission complète depuis plus d'un an.

C. Bilan d'extension

Un examen endoscopique complet avec biopsie permettait le diagnostic histologique. Pour les adénocarcinomes, la recherche du statut HER2 était réalisée.

En l'absence de sténose, une échoendoscopie était également réalisée afin d'une part, d'évaluer l'extension locale en profondeur et d'autre part, d'identifier une éventuelle extension régionale sous la forme de ganglions pathologiques.

Une tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ainsi qu'une Tomographie par Emission de Positons au ¹⁸F-Fluorodéoxyglucose (FDG) étaient systématiquement réalisées dans le cadre de ce bilan permettant outre la stadification de la maladie et l'élimination d'une maladie métastatique de constituer une aide à la délinéation des volumes en vue du traitement.

Tout ganglion suspect en endoscopie de par sa taille ou son aspect faisait porter le diagnostic d'envahissement ganglionnaire même si le ganglion n'était pas retrouvé sur les examens d'imagerie morphologique ou métabolique. Un ganglion hypermétabolique ou ayant des caractéristiques suspectes sur le scanner mais non retrouvé à l'endoscopie était également considéré comme N+.

En somme tout ganglion suspect retrouvé sur un examen faisait considérer la maladie comme métastatique ganglionnaire.

Dans le cadre du bilan pré thérapeutique, une fibroscopie bronchique ainsi qu'une nasofibroscopie ou au minimum un examen clinique ORL étaient réalisés en cas de carcinome malpighien cervical ou des tiers supérieur et moyen afin d'éliminer un cancer synchrone ORL ou pulmonaire. Une évaluation nutritionnelle avec éventuellement mise en place d'une alimentation entérale ou parentérale avait lieu avant de débiter le traitement.

Chaque dossier était discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) afin que l'indication de radiochimiothérapie concomitante soit validée.

D. Traitements

Les patients pouvaient recevoir une chimiothérapie néoadjuvante avant de débiter la radiochimiothérapie concomitante en cas de tumeur volumineuse (T4) ou de sténose tumorale importante. La décision d'un traitement d'induction était prise de manière collégiale lors de la RCP. En cas d'échec précoce de la RCT sur les premiers examens de suivi, une chirurgie de rattrapage pouvait être proposée.

1. La radiothérapie

Scanner de simulation

Une fois l'ensemble du bilan préthérapeutique accompli les patients avaient un scanner de simulation (LIGHTSPEED BJR RT 16 VISION®) en décubitus dorsal, respiration libre, avec des coupes de 5mm. Les modalités de contention variaient avec la localisation tumorale. Pour une lésion de la bouche œsophagienne, un masque de contention 5 points était utilisé. Pour une lésion thoracique traitée en IMRT, les patients étaient installés sur un système de contention de type Posirest® afin de relever les bras au-dessus de leur tête. En cas de tumeur du tiers inférieur ou du cardia ne nécessitant pas une irradiation médiastinale, les patients étaient installés en décubitus dorsal strict avec les bras relevés sur la cage thoracique.

Le volume anatomique d'acquisition devait commencer au bord inférieur du cartilage cricoïde, inclure la totalité des deux poumons et descendre jusqu'au pôle inférieur des reins en cas de lésion de la jonction œsogastrique.

Si la fonction rénale le permettait le scanner était injecté avec du produit de contraste afin de mettre en évidence les vaisseaux, le tissu tumoral et les adénopathies éventuelles.

La délimitation des volumes cibles :

Le Treatment Planning Software (TPS) utilisé était Eclipse v8.6, puis v10 et v11.

CTV tumoral

Les « Gross Tumor Volume Primary - Tumor » GTV-T et « Gross Tumor Volume -Nodal » GTV-N correspondant aux volumes tumoraux et ganglionnaires étaient contourés en premier à partir des différents examens d'imagerie à notre disposition. Puis l'ensemble de la paroi externe de l'œsophage, comprenant la tumeur ainsi que la paroi externe de l'œsophage sain

avec une marge cranio-caudale de 5 cm était inclus dans le Clinical Target Volume (CTV tumoral ou CTV boost).

Ce volume recevait alors une dose totale de 50Gy à 66Gy selon un schéma normofractionné de 2.0Gy par fraction à raison de 5 fractions par semaine.

CTV N prophylactique

Un 2^{ème} volume cible prophylactique était créée en cas d'irradiation prophylactique ganglionnaire (IPG). Le CTV-N prophylactique recevait alors de 40 à 50Gy toujours selon un même schéma normofractionné de 2.0Gy par fraction. La classification utilisée pour l'inclusion des aires ganglionnaires à risque était celle du RTOG prenant en compte une probabilité d'envahissement ganglionnaire de 15 à 20% selon la localisation tumorale primitive (52)

Le CTV-N prophylactique devait inclure le CTV-T.

Le boost tumoral jusqu'à la dose de 50 ou 66Gy avait lieu de manière séquentielle et non pas selon une technique en boost intégré. La dose par fraction était donc la même sur ces deux volumes.

PTV Tumoral et PTV N prophylactiques

Les volumes cibles prévisionnels PTV Tumoral et PTV N prophylactique prenant en compte les incertitudes de mouvement et de repositionnement étaient ensuite créés en ajoutant aux CTV T +/- CTN N prophylactique une marge de 1cm en fonction de la technique d'irradiation.

Organes à risques

Les organes à risques contourés étaient la moelle, les poumons, le cœur, le foie, les reins, la thyroïde, l'œsophage sain, la trachée et les bronches souches.

Les poumons gauche et droit n'étaient pas différenciés mais considérés dans un seul et même volume « Poumons ». Dans notre étude, seuls les HDV du cœur et des poumons étaient analysés dans le cadre de l'évaluation de la toxicité cardio pulmonaire.

Technique

De 2009 à 2011 inclus, la technique d'irradiation utilisée était une technique classique conformationnelle en 3D. Les faisceaux étaient définis et positionnés lors de la simulation virtuelle. Un accélérateur linéaire de particules délivrant des photons X de 6 à 18 MV permettait de délivrer le traitement.

Le traitement était réalisé sur les machines TRUE BEAM® ou TRILOGY® en modulation d'intensité soit à l'aide de faisceaux fixes, soit en arcthérapie dynamique à l'aide de photons de 6 à 18 MV.

HDV

Les histogrammes Dose-Volume du cœur et des poumons étaient enregistrés.

Pour les poumons, la dose moyenne (Dmoy) ainsi que les volumes pulmonaires recevant 5Gy, 10Gy, 15Gy, 20Gy et 30Gy (V5, V10, V15, V20, V30) étaient considérés pour notre analyse. L'ensemble des deux poumons constituait un seul organe à risque « poumons ».

Enfin pour le cœur, étaient pris en compte la Dose Maximale (Dmax), la Dose Moyenne (Dmoy), ainsi que les volumes cardiaques recevant 5Gy, 10Gy, 15Gy, 20Gy, 30Gy, 40Gy, 45Gy, 50Gy (V5, V10, V15, V20, V30, V40, V45, V50)

2. La chimiothérapie

Les différentes options possibles en fonction des comorbidités, de l'âge et de l'état général pouvaient être principalement :

- **FOLFOX 4 modifié** toutes les 2 semaines pour 6 cycles au total avec à J1 Oxaliplatine 85mg/m² , Acide folinique 200mg/m² et bolus de 5 FU 400mg/m² puis à J2 5FU continu 600mg/m² pendant 22h.
- **CDDP 5FU** avec Cisplatine 75mg/m² à J1 puis 5 FU 1000mg/m² en continu sur 96h de J1 à J4 les semaines 1 et 5 en concomitant avec la radiothérapie puis les semaines 8 et 11 après la radiothérapie.
- **Carboplatine AUC2 Taxol** 50 mg/m² hebdomadaire.
- **Carboplatine AUC2 VP16** 100mg/m² J1 à J3.
- **Oxaliplatine seule** 85mg/m² .

Lorsqu'une chimiothérapie néoadjuvante était administrée celle-ci consistait en du CDDP 5FU. En cas d'insuffisance rénale le Cisplatine était remplacé par du Carboplatine.

E. Suivi

Les nouvelles étaient enregistrées à chaque consultation d'oncologie médicale, de radiothérapie ou de gastroentérologie.

Une première évaluation clinique avait lieu 4 à 6 semaines après la fin de la radiothérapie puis en moyenne tous les 3 à 6 mois.

Une évaluation précoce endoscopique de l'efficacité du traitement pouvait être réalisée de 6 semaines à 6 mois après la radiochimiothérapie pour déterminer les mauvais répondeurs pouvant bénéficier d'une chirurgie de rattrapage qui consistait le plus souvent en une oesophagectomie de type Lewis Santy.

Une évaluation clinique comprenant le poids, le statut OMS, le mode d'alimentation ainsi que la symptomatologie digestive et des éventuels événements cardio pulmonaires gradés selon l'échelle CTCv3.0 étaient notifiés.

L'évaluation paraclinique pouvait comprendre un scanner TAP et/ou un TEP Scanner au FDG et/ou un examen endoscopique permettant d'évaluer le statut de la maladie selon les critères RECIST 1.1 :

- une réponse complète
- une réponse partielle
- une stabilisation
- une progression locale et/ou régionale et/ou à distance

Les réponses au scanner et au TEP scanner étaient différenciées de la réponse endoscopique.

Une TEP négative et/ou une stabilité de l'épaississement de l'œsophage et/ou l'absence de ganglion centimétrique et/ou une endoscopie normale ou avec ulcération sans bourgeon tumoral faisaient considérer la réponse comme complète.

Lorsqu'une endoscopie était réalisée le degré de sténose était évalué grâce à l'échelle CTCv3.0 et une éventuelle pose de prothèse ou geste de dilatation pouvait avoir lieu en cas de sténose avec retentissement clinique.

F. Evaluation de la toxicité et facteurs prédictifs

La toxicité aiguë attribuée d'une part à la chimiothérapie et d'autre part à la radiothérapie en cours de traitement était gradée selon l'échelle CTCv3.0.

Elles étaient considérées comme aiguës lorsqu'elles survenaient moins de 3 mois après le début du traitement et tardives après 3 mois.

Les toxicités en cours de traitement étaient incluses dans les toxicités ≤ 3 mois.

Les facteurs prédictifs démographiques, cliniques et dosimétriques de toute toxicité d'une part de grade ≥ 1 , de grade ≥ 3 , et de grade ≥ 4 étaient considérés en analyse univariée puis en analyse multivariée pour les toxicités aiguës puis pour les toxicités tardives.

G. Toxicité cardiopulmonaire et facteurs prédictifs

L'ensemble des événements cardiaques et pulmonaires étaient enregistrés, gradés selon l'échelle CTCv3.0 et datés.

Les facteurs démographiques, cliniques et dosimétriques pouvant prédire des toxicités de grade ≥ 1 , de grade ≥ 3 ainsi que de grade ≥ 4 d'origine cardiaque d'une part et pulmonaire d'autre part étaient analysés en univarié puis multivarié pour la prédiction des toxicités aiguës puis tardives.

Concernant les données dosimétriques, l'ensemble des paramètres pulmonaires (Dmoy), volumes pulmonaires recevant 5 à 30 Gy (V5-V10-V15-V20-V30) étaient testés en tant que facteurs prédictifs potentiels d'une toxicité pulmonaire dans la population globale. De la même façon les paramètres cardiaques (Dmoy-Dmax-V5 V10-V15-V20-V30-V40-V45-V50) étaient testés en tant que facteurs prédictifs potentiels d'une toxicité cardiaque dans la population globale.

H. Données de survie

Les dates et les causes de décès étaient déterminées à partir des dossiers informatisés et dossiers papiers. Lorsque la cause de décès n'était pas disponible ou inconnue, le médecin traitant était contacté. Les décès attribuables à une cause cardiopulmonaire, au cancer actuel, à un second cancer, ou de cause inconnue étaient enregistrés.

La survie globale était calculée à partir de la date du diagnostic histologique jusqu'à la date du décès. La progression loco-régionale était définie comme toute progression au niveau de la tumeur primitive ou des aires ganglionnaires loco régionales qu'elles aient été traitées au non. Les progressions aux niveaux sus claviculaire ou lomboartiques étaient considérées comme des évolutions à distance. Le délai jusqu'à la progression était calculé à partir de la date de la fin de la radiothérapie.

I. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne avec écart-type et leur médiane avec étendue. En fonction de la nature de la distribution (normalité), elles ont été comparées par des tests de Student ou non paramétrique de Wilcoxon. Les variables qualitatives ont été décrites par des pourcentages calculés en excluant les données manquantes. Elles ont été comparées par des tests du CHI2 ou de Fisher.

Le suivi médian a été calculé par la méthode du reverse Kaplan Meier. Les taux de survie et leur intervalle de confiance à 95% ont été déterminés par la méthode de Kaplan Meier.

Les courbes de survie ont été comparées par le test du log rank.

Les facteurs associés à la survenue d'une toxicité tardive ont été identifiés à l'aide de régressions logistiques univariées et multivariées. Tous les facteurs associés à la survenue d'une toxicité tardive en univarié avec un $p < 0.20$ ont été incluses dans le modèle multivarié. Le seuil de sortie du modèle a été fixé à 0.15. Les corrélations entre variables éligibles au modèle multivarié ont été testées.

Les facteurs pronostiques des survies globale, sans progression loco-régionale, sans progression à distance et sans maladie ont été identifiés à l'aide de modèles de Cox uni et multivariés. La méthode de sélection des variables a été la même que celle utilisée pour la régression logistique.

Les Odds ratios et hazard ratios ont été déterminés avec leur intervalle de confiance à 95%.

Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Toutes les analyses ont été réalisées sous SAS 9.4.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques générales des patients et la comparaison entre les 2 groupes sont résumées dans le **Tableau 1**.

Au total **70 patients** ont été inclus, **54 hommes** (77.1%) et **16 femmes** (22.9%) avec un âge moyen de **66,8 ans** (ET=10,6), médiane à **67 ans** [44 ; 88]. Ils présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires acquis à hauteur de 54.3 % ; 34.3 % avaient des antécédents cardiaques, notamment 18.6% de cardiopathie ischémique et 11.4% avaient des antécédents pulmonaires.

Seuls **11 patients** (15.7%) avaient un antécédent de cancer autre que le carcinome œsophagien actuel, en rémission complète au moment de l'inclusion dans notre étude. Parmi eux, 5 patients avaient été irradiés au niveau cervico thoracique dans le cadre de cet antécédent.

Les cancers de l'œsophage **thoracique du 1/3 inférieur** étaient les plus représentés à 37.1%. Pour le reste, il s'agissait de cancers de l'œsophage cervical dans 8,6 % des cas, œsophage thoracique supérieur dans 27.1% des cas, et œsophage thoracique inférieur et de la jonction œsogastrique respectivement dans 22.9 % et 4.3 % des cas.

Le type histologique le plus fréquent était le **carcinome épidermoïde** (68.6%) puis 30% d'adénocarcinomes et une seule tumeur neuroendocrine à grandes cellules.

Il s'agissait majoritairement de **T3** dans 62.9 % des cas, avec un envahissement ganglionnaire dans 70 % des cas et principalement des **stades IIIA** (52.9 %).

Concernant l'état général au moment du diagnostic, il y avait 40 % de statut OMS 0, 50 % d'OMS 1 et 10 % d'OMS 2. La perte de poids au diagnostic était $\geq 10\%$ pour 38.6 % des patients.

Une alimentation entérale ou parentérale avait été débutée avant d'initier le traitement pour 38.6 % des patients et 7.1 % avaient bénéficié de la pose d'une prothèse œsophagienne avant de débiter le traitement.

Le protocole de chimiothérapie était du FOLFOX 4 pour 77.1 % des patients, du Cisplatine 5FU pour 8.6 %. Pour les autres (14.3 %) il s'agissait de Carboplatine taxol (4.2%), ou Carboplatine VP16 (1.4%) ou d'Oxaliplatine seule (8.6%).

En moyenne 3 cures étaient réalisées en concomitance à la radiothérapie.

Une chimiothérapie néoadjuvante avait été administrée chez 10 patients (14.3 % des cas).

Seulement 2 patients ont finalement eu une chirurgie de rattrapage.

B. Caractéristiques de la radiothérapie et comparaison entre les 2 groupes

La technique d'irradiation était conformationnelle pour **48.6 %** des patients et en IMRT pour **51.4 %** des patients. Pour les 36 patients traités en modulation d'intensité, il s'agissait d'une irradiation en arthrothérapie dynamique pour 33 (91.7%) d'entre eux et de faisceaux fixes pour les 3 autres (8.3%).

En moyenne l'étalement était de **38.4 jours**.

Une irradiation ganglionnaire prophylactique avait lieu pour 52 patients, soit **74.3 %** au total.

La dose totale était de 50Gy dans **82.9 %** des cas, 60Gy dans **1.4 %** des cas et était escaladée jusqu'à 66Gy dans le cadre du protocole CONCORDE chez 11 patients (**15.7%**). La dose était significativement plus escaladée jusqu'à 66Gy dans le groupe IMRT que dans le groupe 3D. (p=0.0330)

Cinq patients ont interrompu leur traitement de manière temporaire (4 patients dans le groupe 3D et 1 patient dans le groupe IMRT ; p=0.1445) pour en moyenne 5 jours ouvrables consécutifs. Six patients ont stoppé le traitement de manière définitive (3 dans chaque groupe).

Dans le groupe IMRT, les patients avaient significativement plus de facteurs de risque cardiovasculaires, **66.7%** contre **41.8%** dans le groupe 3D (p=0.0324).

Les patients du groupe IMRT recevaient plus volontiers un protocole de chimiothérapie de type FOLFOX-4 (**91.7%** contre **61.8%**) (p=0.003). Une irradiation ganglionnaire prophylactique avait lieu plus fréquemment dans le groupe en modulation d'intensité (**91.7%** en IMRT contre **55.9%** en 3D) (p=0.0006). Le complément de dose au niveau tumoral

jusqu'à 66Gy était significativement plus élevé en IMRT qu'en 3D (respectivement 25.0% contre 5.9%) (p=0.0079).

Le volume du PTV était significativement plus faible en IMRT qu'en 3D : **366.4cc** en moyenne (ET=191 ; médiane=310,3 [157.0 ; 850.1]) contre **568.5cc** (ET=318.1 ; médiane=578.6 [125.3 ; 1375.2]) (p=0.0081). La Dose moyenne au cœur était significativement abaissée en IMRT : **16.5Gy** (ET=11.4 ; médiane=21 [0.6 ; 38] p=0.0097) contre **24.2 Gy** (ET=14.5 ; médiane 26.6 [0.3 ; 63.3]. Les V20, V30, V40, V45 cardiaques étaient significativement plus faibles en IMRT. Enfin la V30 pulmonaire était significativement plus faible dans le groupe en modulation d'intensité. (en 3D 12.4% ET=5.7 ; médiane=11.5 [0.0 ; 23.8] contre 7.6% en IMRT ET=4.8 ; médiane=[0.0;19.1] ; p=0.0003)

Les paramètres dosimétriques en fonction du groupe de traitement étaient présentés dans le **Tableau 2**.

C. Toxicités aiguës

Les 70 patients (**100%**) ont présenté au minimum une toxicité de grade 1 et plus.

Parmi eux, **22.9%** ont présenté au maximum une toxicité de grade 2, **52.9%** ont présenté au maximum une toxicité de grade 3, **18.6%** au maximum une toxicité de grade 4.

Un décès toxique était survenu moins de 3 mois après le début du traitement. Il s'agissait d'un choc septique sur une neutropénie fébrile. Les 2 autres toxicités de grade 5 étaient d'origine cardiaque.

Les toxicités les plus représentées dans la population totale étaient la **dysphagie** (87.1%), la **perte de poids** (51.4%), l'**odynophagie** (45.7%), la **dermite** (31.4%), les **nausées** (21.4%) et l'**asthénie** (20%).

On observait **61.1%** de dysphagie de grade 3 dans le groupe IMRT contre **50.0%** dans le groupe 3D. Nous avons observé seulement 5 dysphagies de grade 4 (7.1%) , 3 (8.3%) dans le groupe IMRT (5.9%) et 2 dans le groupe 3D.

Les toxicités aiguës relatives au traitement présentées par les 2 cohortes sont détaillées dans le **Tableau 3**.

La comparaison des toxicités aiguës entre les 2 groupes est rapportée dans le **Tableau 4**.

Concernant les facteurs prédictifs, aucun facteur n'était associé à une toxicité aiguë de grade ≥ 3 . Par contre **l'âge au diagnostic > 67 ans** était un facteur prédictif d'une toxicité de grade ≥ 4 ($p=0.0092$) en analyse univariée seulement puisqu'aucune autre variable ne permettait une analyse dans un modèle multivarié.

Les facteurs prédictifs de toxicité aiguë de grade ≥ 4 en analyse univariée sont reporté dans le **Tableau 5**.

D. Toxicités tardives

Dans la population totale une dysphagie de grade ≥ 1 au-delà de 3 mois a été observée chez **45.7%** des patients, une odynophagie de grade ≥ 1 chez **15.8%** des patients, une œsophagite de grade ≥ 1 chez **5.7%** des patients et une sténose œsophagienne chez **27.1%** des patients.

Dans l'analyse en sous-groupe **58.3%** des patients ont présenté une dysphagie tous grades confondus dans le groupe IMRT contre **32.2%** dans le groupe 3D. Aucune œsophagite n'était signalée dans le groupe 3D vs **14.1%** en IMRT.

En technique conformationnelle, **17.7%** ont présenté une fistule contre **8,3%** dans le groupe IMRT. ($p=0.2999$). Le délai d'apparition d'une fistule était en moyenne de **10,7** mois en 3D ((Ecart type =14.1), médiane=2,1 [0.3-35.2]) contre seulement **4.2** mois en IMRT (Ecart type=3.9, médiane=4.3 [0.1-7.9] ($p=0.7989$)).

Les toxicités tardives relatives des 2 cohortes sont présentées dans le **Tableau 6**.

La comparaison des toxicités tardives entre les 2 groupes est rapportée dans le **Tableau 4**

Nous avons observé significativement plus de toxicités tardives de grade ≥ 3 chez les patients traités en IMRT (**47.2%**) par rapport aux patients traités en 3D (**20.6%**) ($p=0.0190$).

En analyse multivariée les facteurs associés de manière significative à une toxicité tardive de grade ≥ 1 étaient l'**alcool** (OR=15.540 [1.594 ; 151.483] p=0.0392), un **statut OMS ≥ 2** (OR=0.094 [0.010 ; 0.895] p=0.0397) et enfin une **IPG** (OR=3.941 [1.151 ; 13.497] p=0.0392).

En analyse univariée les facteurs associés significativement à une toxicité tardive ≥ 3 étaient **les facteurs de risque cardiovasculaires** (OR=2.891 [1.007 ; 8.297] p=0.0484) ainsi que la technique d'irradiation en **IMRT** (OR=3.451 [1.198 ; 9.941] p=0.0217). Nous n'avons retrouvé aucun de ces deux facteurs en analyse multivariée même s'il persistait une tendance en défaveur de l'IMRT (OR=2.905 [0.978 ; 8.634] p=0.0550).

Enfin, **les femmes** avaient plus de 4 fois plus de risque de développer des toxicités tardives de haut grade (≥ 4) en analyse univariée (OR=4.455 [1.097 ; 18.092] p=0.0367).

Les facteurs prédictifs de toxicités ≥ 1 en analyse univariée et multivariée étaient présentés respectivement dans les **Tableau 7** et **Tableau 8**.

E. Toxicités cardiopulmonaires

Le détail des événements cardio-pulmonaires aigus et tardifs en fonction des groupes est rapporté dans le **Tableau 9** et **Tableau 10**.

Dans un délai de moins de 3 mois après la fin du traitement, 11.4% des patients avaient présenté une toxicité pulmonaire attribuable au traitement. Nous avons enregistré 6 fistules oesotrachéales, oesobronchiques ou oesomédiastinales (respectivement 4.3%, 1.4% et 2.9%) dont 2 dans le groupe IMRT (5.6%) et 4 dans le groupe 3D (11.7%). Toutes étaient de grade 4 et avaient nécessité la pose de prothèse en urgence.

Une seule pneumopathie radique de grade 2 avait été diagnostiquée.

Au niveau cardiologique, deux décès toxiques avaient eu lieu (2.9%) : une ischémie myocardique avait été diagnostiquée dans le groupe IMRT et un arrêt cardiaque non récupéré sans étiologie évidente dans le groupe 3D.

Aucun facteur clinique ou dosimétrique n'était associé de manière significative à une hausse de la toxicité aiguë d'origine cardiopulmonaire.

Au-delà de 3 mois, 10% des patients ont présenté un événement pulmonaire (3 patients (11.8%) dans le groupe IMRT et 4 patients (8.4%) dans le groupe 3D). Il s'agissait de 5 fistules oesotrachéales (1.4%), oesobronchiques (2.9%), oesomédiastinales (2.9%), d'une pneumopathie radique de grade 4 et enfin d'une hémoptysie cataclysmique fatale.

Au niveau cardiologique, nous avons pu recueillir 4 événements (3.7%). Ainsi nous avons observé 2 péricardites de grade 2 et 3 toutes deux dans le groupe 3D, un trouble du rythme de grade 3 dans le groupe IMRT, une décompensation cardiaque globale dans le groupe IMRT.

D'un point de vue dosimétrique la Dose maximale reçue par le cœur (Dmax cœur) ainsi que le volume cardiaque recevant 5Gy (V5 cœur) étaient prédictifs d'une toxicité de grade 1 et plus. (p=0.0315 et p=0.0475).

F. Comparaison des données de survie entre les 2 groupes IMRT versus 3D

Le suivi médian était de **45.0 mois** dans la population totale (IC95% = [29.5- 58.2 mois] ; min-max = [2.0-92.5 mois]). Dans le groupe IMRT le suivi médian était de **29 mois** contre **64 mois** dans le groupe 3D.

Au moment de l'analyse **43** patients étaient décédés dont **17** dans le groupe traité en IMRT et **26** dans le groupe traité en radiothérapie conformationnelle 3D.

La médiane de survie était de **21.1 mois** [13.0- 52.0 mois] dans la population totale, de **42.0 mois** [12.9 – N.E*mois] dans le groupe IMRT et de **20.2 mois** [8.8 – 52.0 mois] dans le groupe 3D (p= 0.3482).

A 12 mois, la survie globale était de **68.2%** dans la population totale [56%– 77.8%], de **74.3%** [56.4– 85.7%], dans le groupe IMRT, de **61.8%** [43 .4%– 75.7%], dans le groupe 3D. Puis à 5 ans, la survie globale chutait à **32.1%** [18.7%– 46.3%] dans la population totale, puis à **39.7%** dans le groupe IMRT [15.5%– 63.3%], et à **28.6%** [13.6%– 45.5%], dans le groupe 3D.

La survie sans progression locorégionale était de **9.2 mois** dans la population totale [6.5– 22.8 mois], contre respectivement **7.9 mois** [5.8– 24.4] et **10.1 mois** [4.9– 28.6] dans les groupes IMRT et 3D. (p=0.7433). A 2 et 5ans, les taux de survie sans progression locorégionale étaient respectivement dans les 2 groupes de **33.8%** [17.9%– 50.5%] et 14.1% [1.4%– 40.5%] dans le groupe IMRT contre **38%** [22.1%– 53.8%] et 14.3% [4.1%– 30.5%] dans l'autre groupe.

La survie sans progression à distance était de **12.2 mois** [6.4– 32.9] dans la population totale contre **9.7 mois** [5.5– N.E] et **14.2 mois** [4.4– 53.8] dans les groupes IMRT et 3D (p=0.9106).

La survie sans maladie était de **7.7 mois** [5.8– 15.1] dans la population générale contre **7.7 mois** [5.5-12.2] et **8.3 mois** [3.9– 28.6] en IMRT et 3D.

Enfin concernant la survie spécifique, la médiane de survie n'était pas atteinte pour la population générale ; à 12 mois elle était de **89.4%** [77.8%-95.1%] et de **60.6%** [41.1%– 75.5%] à 5 ans. En IMRT, la médiane de survie n'était pas atteinte et était de **61.8%** en 3D [21.1– NE] (p=0.1963).

Les courbes de survie globale, survie sans progression locorégionale, survie sans progression à distance, survie sans maladie dans la population totale puis en fonction des groupes sont rassemblées dans les **Figure 2 ,Figure 3, Figure 4 , Figure 5.**

G. Facteurs pronostiques sur la survie

En analyse univariée, les facteurs pronostiques sur la survie globale, la survie sans progression locorégionale, et la survie sans progression à distance sont regroupés dans le **Tableau 11.**

En analyse multivariée, la chimiothérapie néoadjuvante et une perte de poids $\leq 10\%$ étaient les deux seuls facteurs pronostiques associés à la survie globale (respectivement HR=0.249 [0.075-0.831] p= 0.0238 et HR=1.1911 [1.034– 3.532] p=0.0387).

En analyse multivariée les facteurs pronostiques de la survie globale sont présentés dans le **Tableau 12**.

Aucun facteur n'était associé de manière significative à la survie sans progression locorégionale, à la survie spécifique, à la survie sans maladie. Par contre la perte de poids inférieure à 10% était associée à la survie sans progression à distance en analyse multivariée (HR=0.513 [0.285– 0.924] p=0.0263).

Néanmoins on observait une tendance statistique à une moins bonne survie spécifique et une moins bonne survie sans maladie chez **les plus de 67 ans** et en cas de **perte de poids au diagnostic $\geq 10\%$** avec respectivement (pour la survie spécifique HR=0.364 [0.118-1.123] p=0.0788 ; HR=2.130 [0.807-5.625] p=0.1269 et pour la survie sans maladie HR=1.515 [0.875-2.625] p=0.1391 ; HR= 0.635 [0.365-1.1103] p=0.1069).

IV. DISCUSSION

Nous avons montré au travers de notre série rétrospective de 70 patients porteurs d'un carcinome œsophagien localement avancé et traités par radio chimiothérapie concomitante exclusive un doublement de la médiane de survie pour les patients traités en IMRT par rapport à ceux traités en 3D, bien que la différence en termes de survie globale ne soit pas significative. Par ailleurs nous avons mis en évidence que la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante permettait une amélioration de la survie globale et qu'une perte de poids au-delà de 10% était également pronostique d'une moins bonne survie globale. L'IMRT ne permettait pas de réduire la toxicité cardiovasculaire ni la toxicité aiguë. Cependant on observait une tendance à une hausse de la toxicité tardive de grade 3 et plus en IMRT.

L'atout principal de notre étude était une homogénéité dans le traitement à savoir une radiochimiothérapie exclusive pour la totalité des patients. De plus il s'agissait d'un effectif relativement conséquent pour une série monocentrique. L'objectif principal de notre étude était de comparer les résultats de la radiothérapie conformationnelle 3D à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT), qui permet d'augmenter la dose sur la tumeur et/ou de délivrer une IPG sans majorer l'irradiation des tissus sains. Par ailleurs notre évaluation de la toxicité aiguë mais aussi tardive tout au long du suivi dont la médiane était de 42 mois nous a donné la possibilité d'établir un lien entre un éventuel avantage dosimétrique et un bénéfice clinique. Enfin avons spécifiquement notifié et gradé l'ensemble des événements cardiopulmonaires potentiellement imputables au traitement afin d'établir une comparaison sur la toxicité thoracique à court et moyen terme des 2 techniques de traitement.

Néanmoins le caractère rétrospectif et le manque de puissance sont les deux points faibles de notre analyse. A cela s'ajoute la difficulté de recueillir certaines données manquantes et notamment les causes de décès pour quelques patients dont le suivi a été brutalement stoppé avec potentiellement des toxicités et des événements cardiopulmonaires non enregistrés probablement chez ces patients à l'origine de la perte de vue. Il en résulte possiblement une sous-estimation de la toxicité cardio pulmonaire d'une part mais également des toxicités œsophagiennes.

TOXICITES AIGUES

Dans notre série, la totalité des patients avait présenté au minimum une toxicité de grade 1 et plus. Au total, 76.5% des patients dans le groupe 3D et 75% dans le groupe IMRT avaient subi une toxicité de grade 3 et plus.

Les dysphagies de grade 3 et 4 étaient numériquement plus fréquentes en IMRT probablement car il y avait significativement plus d'escalade de doses dans ce groupe (69.4% en IMRT contre 55.9% en 3D) même si la dose n'était pas significativement associée à une hausse de la toxicité.

L'étude de Haefner et al. présentait des taux de toxicités inférieurs à ceux observés dans notre série. Les auteurs avaient observé une tendance vers plus de dysphagies de grade 3 et 4 en IMRT (15.9%) comparé à une radiothérapie conformationnelle 3D (4.1%) ($p=0.067$)(53)

TOXICITES TARDIVES

Nous avons retrouvé 45.7% de dysphagie de grade 1 à 3 après 3 mois dont 58.3% en IMRT et 32.2% en 3D. Les sténoses œsophagiennes étaient la 2^{ème} toxicité tardive la plus fréquente à hauteur de 27.1% dont 41.7% en IMRT.

Nous avons identifié 3 facteurs indépendants de toxicité tardive de grade ≥ 1 : un statut OMS ≥ 2 (OR=10), une irradiation ganglionnaire prophylactique (OR=4), un alcoolisme actif (OR=15). Ainsi dans notre étude l'IPG était d'une part associée à une hausse de la toxicité et n'avait aucun impact sur le contrôle local et la survie globale. Cette augmentation de la toxicité en cas d'IPG pouvait être reliée à une augmentation considérable des volumes irradiés notamment de l'œsophage sain, du cœur et des poumons bien que l'IPG n'apparaissait pas comme un facteur associé à une plus grande toxicité cardiopulmonaire.

L'IMRT et les facteurs de risque cardiovasculaires apparaissaient comme des facteurs de risque de toxicité tardive de grade ≥ 3 (**Tableau 4**). Ils n'étaient pas retrouvés dans les facteurs de risque de toxicité de grade ≥ 4 ce qui suggère que l'IMRT pouvait augmenter la toxicité de grade 3 mais pas au-delà. Ce résultat est à nuancer puisque la dose était significativement plus élevée dans le bras IMRT. (**Tableau 2**).

Par contre dans notre étude les femmes avaient 4.5 fois plus de risque de développer une toxicité tardive de grade ≥ 4 ($p=0.0367$). Ce résultat se rapproche de l'étude de Tait et al. parue en 2013 qui retrouvait un risque de toxicité cardiaque 4 fois plus important chez les femmes (54).

Dans notre série, le sexe n'apparaissait plus comme facteur prédictif dans l'analyse spécifique des toxicités cardiopulmonaires.

TOXICITES CARDIOPULMONAIRES

Récemment de nombreux auteurs se sont intéressés à la toxicité cardiaque et pulmonaire en cas d'irradiation thoracique notamment pour le cancer du sein et les lymphomes de Hodgkin. La toxicité cardiaque étant le plus souvent tardive, la morbidité et mortalité cardiaques ont été peu étudiées dans le cas du cancer de l'œsophage du fait d'une part de la faible incidence de ce cancer et d'autre part du pronostic sombre à court terme. L'espérance de vie de ces patients ayant tendance à augmenter, cette toxicité relative au traitement devient un enjeu majeur du fait des longs survivants. Et ce d'autant que les doses reçues par le cœur et les poumons sont souvent bien plus importantes qu'en cas d'irradiation mammaire allant au-delà de 50Gy en dose totale.

De nombreux travaux récents tendent à montrer des avantages dosimétriques de l'IMRT sans traduction sur la survie globale. A ce jour, seule la série du MD Anderson a démontré que l'IMRT permettait d'augmenter la survie globale(51).

Dans notre analyse nous avons montré en IMRT des avantages dosimétriques concernant les fortes doses reçues par le cœur et les poumons. En effet nous avons notamment observé une réduction de la V30 aux poumons en IMRT à 7.6% contre 12.4% en 3D ($p= 0.0003$) et des Dmoy au cœur, V20, V30, V40 à V45 bien plus faibles en modulation d'intensité (respectivement $p=0.0097$; $p= 0.0171$, $p=0.010$, $p= 0.013$ et $p=0.033$). Ces résultats sont tout à fait concordants avec ceux de Munch et al. qui ont également retrouvé une diminution de la V30 au poumon en VMAT (6.6%) comparé à la 3D (11%) ainsi que de la V30 au cœur (17.7 % en VMAT et 50.4% en 3D) (55). Notre groupe IMRT comprenant 92% de VMAT ces résultats sont tout à fait extrapolables.

Ces avantages dosimétriques sur les fortes doses ne se traduisaient cependant pas significativement cliniquement même si en aiguë comme en tardif la toxicité cardiopulmonaire était moins fréquente en IMRT qu'en 3D (respectivement 11.3% et 14% en IMRT contre 17.6% et 17.6% en 3D). Le faible nombre d'événements cardiopulmonaires peut possiblement expliquer l'absence de résultats significatifs.

Ces différences au profit de l'IMRT n'étaient cependant pas significatives puisque la technique n'apparaissait pas comme facteur prédictif de toxicité cardiopulmonaire.

De même, les décès d'origine cardiopulmonaire n'étaient pas significativement moins nombreux en IMRT (16.7%) contre 26.5% en 3D contrairement à la série de Lin et al (51).

L'IMRT et en particulier l'arthérapie dynamique a pour principal inconvénient d'augmenter les volumes recevant de faibles doses qui seraient responsables des effets secondaires tardifs. Nos analyses dosimétriques ne montraient pas d'augmentation significative des faibles doses en IMRT avec notamment des V5 au cœur et aux poumons de 65.5% et 71.1% en IMRT contre 66.7% et 75.1% en 3D. Dans la série de Munch et al. (55) il n'y avait pas non plus de différence significative de la V5 entre les 2 groupes. Cependant bien qu'on ne retrouvait aucune différence en terme de faibles doses entre les 2 groupes, la V5 apparaissait comme un facteur prédictif de toxicité tardive cardiaque ($p=0.0475$) tout comme la Dmax ($p=0.0315$).

Ce résultat est cohérent avec le fait que nous ayons observé une augmentation de la toxicité tardive ≥ 3 en IMRT ($p=0.0217$) dans notre analyse univariée. Cependant la technique ne ressortait pas dans notre analyse spécifique des toxicités cardio pulmonaires.

Quelques auteurs ont démontré un lien entre HDV et toxicité notamment tardive. Par exemple Wei et al. se sont intéressés aux toxicités cardiaques tardives fréquentes à savoir les péricardites. Ils ont montré qu'une dose au péricarde > 26.1 Gy était associée à un risque accru de péricardite. (56). Shirai et al. eux, ont mis en évidence 2 facteurs associés à une augmentation de la toxicité tardive cardiaque : l'âge et la V50 au cœur (47).

Dans notre analyse seulement 2 péricardites ont été diagnostiquées. Ce chiffre est bien plus faible que celui observé dans la plupart des études puisqu'une méta-analyse regroupant l'ensemble des études concernant la RCT exclusive pour les cancers de l'œsophage avance un chiffre à 48%. La grande majorité de ces études utilise une technique en 3D ce qui suggère une diminution du risque de péricardite en IMRT. Cependant la plupart des péricardites demeure asymptomatique ce qui les rendent possiblement sous diagnostiquées en l'absence d'imagerie adaptée.

Ogino et al. ont spécifiquement étudié les maladies cardiaques symptomatiques après un tel traitement et ont montré que le risque de développer une maladie cardiaque chez les longs survivants dépendait de la V45, V50 et V55 (57).

De la même façon, Konski et al. ont établi un lien entre facteurs dosimétriques et toxicité cardiaque tardive. Ils recommandent en effet un « cut off » pour les V20 V30 V40 respectivement à 70% 65% et 60% (46). Ces résultats sont quelques peu surprenants puisqu'il s'agit de fortes doses qui sont plutôt habituellement responsables de toxicités plus aiguës.

Néanmoins, la population d'étude étant une population à risque au niveau cardiovasculaire, il est difficile voire même impossible de pouvoir formellement imputer un événement cardiaque ou pulmonaire au seul traitement ce qui constitue la limite essentielle de l'analyse des toxicités cardiopulmonaires. La rigueur voudrait que nos résultats soient comparés à un groupe témoin ayant des caractéristiques démographiques et cliniques similaires.

DONNEES DE SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Nous avons retrouvé une survie globale à 21.1 mois tous types de traitements confondus.

Dans notre étude les deux seuls facteurs pronostiques de la survie globale étaient la **chimiothérapie néoadjuvante** et la **perte de poids**. Aucune des variables directement reliées à la radiothérapie n'avait d'influence sur la survie globale c'est-à-dire ni la dose totale, ni l'irradiation ganglionnaire ni la technique de radiothérapie. On pouvait néanmoins observer une tendance statistique sur certaines données cliniques et tumorales à savoir **l'âge > 67ans** ($p=0.1228$) et un **envahissement ganglionnaire** ($p= 0.1794$).

Ces deux derniers facteurs étaient d'ailleurs considérés comme des facteurs pronostiques de la survie globale en analyse multivariée dans l'étude de Lin et al., tout comme le fait de ne pas avoir eu de chimiothérapie d'induction. Dans cette série rétrospective les stades III ou IVa, les œsophages moyens et bas, et un mauvais statut OMS étaient également associés à une moins bonne survie globale.

La chimiothérapie d'induction associée une radiochimiothérapie a été testée dans 2 essais de phase II randomisés. Dans un premier essai randomisé du RTOG (0113), les 2 bras expérimentaux testaient une chimiothérapie d'induction à base de Cisplatine et Paclitaxel +/- 5FU suivie d'une radiochimiothérapie exclusive à base de 5FU + Paclitaxel (58) Compte tenu d'une importante toxicité observée dans les 2 bras (Grade 3 : 43% vs 54%, respectivement et grade 4 (40% vs 27%), le RTOG et le NCCN n'ont pas retenu la chimiothérapie d'induction dans cette indication.

Dans un second essai randomisé plus récent mené par le MD Anderson, une radiochimiothérapie à 50,4Gy à base de FOLFOX-4 suivie d'une chirurgie était comparée à une chimiothérapie d'induction suivie de la même radiochimiothérapie puis chirurgie. Les taux de toxicités de grade 3 et 4 étaient faibles dans les 2 bras (<5%). Une tendance vers une amélioration de la réponse complète histologique était observée en faveur du bras comportant

une chimiothérapie d'induction (26% vs 13%, $p= 0.094$) sans bénéfice en survie globale (45 mois vs 43 mois, $p= 0.69$)(59).

Dans la littérature, il a été prouvé que le statut ganglionnaire avait un impact sur la survie globale. (60) Concernant la perte de poids la plupart des études ayant analysé ce facteur ne retrouvaient pas de significativité en analyse multivariée (61)(62). Seule l'étude de Woronoff retrouvait un impact de la perte de poids en analyse multivariée sur la survie.(63) Le sexe n'est pas retrouvé non plus comme facteur pronostique de la survie dans la littérature.

DONNEES DE SURVIE EN FONCTION DE LA TECHNIQUE

Nous avons observé une amélioration de la médiane de survie en IMRT comparée à la 3D respectivement de 42 mois et 20,2 mois sans différence significative en terme de survie globale. Néanmoins cette tendance est d'autant plus importante que le suivi médian en IMRT était plus faible (29 mois contre 64 mois en 3D). Ce résultat était concordant avec la série de Lin et al. du MD Anderson qui retrouvait une médiane de survie respectivement à 43,2 mois et 25,2 en IMRT et 3D tout comme la série récente de Haefner et Al qui retrouvait une médiane de survie globale à 42 mois en IMRT contre 18,4 mois en 3D.

Notre survie globale à 1an, 2ans, 3ans et 5 ans était de 75.7%, 51.6% 51.6% et 38.7% en IMRT contre 60%, 45.5%, 36.4%, 36.4% et 27.8% en 3D. De façon assez étonnante on observait au-delà de 48 mois, une stabilité de la survie globale jusqu'à 72 mois suggérant une absence d'événement au-delà 4 ans ; alors que la survie globale continuait de chuter en 3D jusqu'à atteindre 12.3% à 6 ans.

Nos données de survie globale sont assez conformes à la littérature notamment dans la série de 21 patients de Roeder traités en IMRT avec une survie globale à 1, 2 et 3ans de 82%, 61% et 56% (64). Dans la série chinoise de Lin et Al on observait dans le groupe IMRT traité jusqu'à 64Gy des valeurs de survie globale à 1,2 et 3 ans à 86.7%, 70% et 66.7% contre 70% , 63,3% et 63,3% dans le groupe 3D bien que la différence ne soit pas significative (65).

Cependant nous n'avons pas démontré d'avantage en terme de contrôle locorégional en IMRT avec 9.2 mois de survie sans progression locorégionale contre 9.8 mois en 3D contrairement à la série du MD Anderson qui retrouvait un meilleur contrôle local en IMRT.(14)

DONNEES DE SURVIE EN FONCTION DE IPG VS PAS D'IPG

La nécessité d'une IPG a toujours été controversée. Nos résultats montrent l'absence d'impact de l'IPG sur la survie globale avec une médiane de survie à 19.3 mois en cas d'IPG contre 32.2 mois sans IPG.

De plus, la survie sans progression ganglionnaire est strictement la même dans les 2 techniques à 12.8 mois. A l'inverse Onozawa et al. ont montré une diminution de la récurrence ganglionnaire régionale en cas d'IPG (66).

Le résultat le plus surprenant reste la médiane de survie sans progression à distance qui est trois fois plus importante en l'absence d'IPG bien que non significative. A contrario quelques études ont montré une diminution de l'évolution à distance en cas d'IPG (67). Cependant nos effectifs n'étant pas comparables, les résultats restent peu interprétables. En effet 74% des patients recevaient une IPG contre 26% n'en recevant pas.

Néanmoins ces résultats peuvent suggérer une hausse de la mortalité dans le groupe IPG potentiellement due à une toxicité plus importante. Nos résultats concernant les facteurs prédictifs d'une toxicité tardive de grade 3 et plus montraient d'ailleurs une tendance statistique en défaveur de l'IPG.

Deux études rétrospectives sont concordantes avec ces résultats et ne retrouvent pas d'amélioration ni de la survie globale ni du contrôle locorégional en cas d'IPG (39,68) sans pour autant d'augmentation de la toxicité de grade 3 et plus.

La série rétrospective d'Ishikura et al. retrouvait par contre 10% de péricardites de grade 3 avec une radiothérapie conformationnelle des aires ganglionnaires prophylactique à la dose de 40Gy (40).

Dans le cas particulier des carcinomes oesophagiens proximaux, les résultats sont les mêmes puisque Liu et al., dans une série concernant des patients porteurs de carcinomes cervicaux ou de l'œsophage proximal n'ont pu montrer aucun bénéfice en survie globale ou en contrôle loco régional cervical (22).

Par contre Hsu et al. ont montré qu'une IPG permettait de réduire l'évolution ganglionnaire à distance (23).

ESCALADE DE DOSE

Une autre des questions posées par notre étude était celle de l'impact sur le contrôle local et éventuellement sur la survie globale d'une escalade de dose sur la tumeur et les adénopathies envahies. Un des avantages théoriques de l'IMRT est de permettre d'augmenter la dose sur le volume tumoral tout en préservant les organes à risque. L'essai de phase III américain RTOG 9405 ou INT 0123 a comparé chez 236 patients porteurs d'un carcinome œsophagien un bras radiochimiothérapie à 50.4Gy en 28 séances sur la tumeur macroscopique et un bras jusqu'à 64.8 Gy en 36 séances. Aucune différence significative n'a été retrouvée en terme de contrôle locorégional et on observait par contre 34% de toxicités tardives de grade 3 dans le bras escalade de dose versus 24% dans le bras standard (69).

A l'inverse une étude rétrospective du MD Anderson portant sur 69 patients traités par radiochimiothérapie exclusive a montré en analyse multivariée que seuls les patients ayant une tumeur de stade II ou ayant reçu une dose d'irradiation > 51 Gy avaient un taux de contrôle locorégional significativement plus élevé (70).

Dans notre série la répartition des doses n'était pas équilibrée puisqu'une grande majorité des patients (59%) recevait 50Gy sur le volume tumoral et seulement 14% recevaient entre 60 et 66 Gy dont 10 recevaient 66Gy. Il y avait significativement plus de patients dans le groupe escalade de dose jusqu'à 66Gy dans le groupe IMRT puisque cela correspond à la période d'inclusion dans le protocole de phase III CONCORDE qui randomise un bras standard de 10Gy en boost séquentiel sur le volume tumoral macroscopique versus un boost de 16 Gy avec une irradiation prophylactique ganglionnaire de 40Gy.

Dans notre série la dose n'apparaissait pas comme un facteur pronostique de la survie sans progression locorégionale. A l'inverse une étude récente a mis en évidence une amélioration du contrôle local en IMRT grâce à l'escalade de dose ($p=0,004$) tout comme l'étude de 2016 de Chen et Al (53)

Toutefois ce résultat est difficilement interprétable compte tenu du faible effectif de la population totale et du petit nombre de patients traités en escalade de dose. Néanmoins elle n'était pas non plus associée à une augmentation de la toxicité aiguë ou tardive de grade 3 et plus.

Ainsi les résultats parfois peu concluants des essais d'escalade de dose dans le traitement par radiochimiothérapie exclusive des carcinomes œsophagiens localement avancés s'expliquent peut-être par l'utilisation conventionnelle dans ces essais de la technique en 3D.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

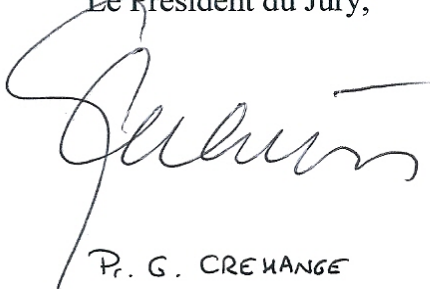
THESE SOUTENUE PAR Mme Caroline AMOYAL

CONCLUSIONS

Nous avons comparé les résultats de la radio-chimiothérapie exclusive délivrée avec une radiothérapie conformationnelle 3D vs radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) chez 70 patients porteurs d'un carcinome œsophagien localement avancé, non métastatique, traités entre 2009 et 2016 au Centre Georges François Leclerc et au CHU de Dijon. Les résultats de cette étude semblent indiquer que la technique d'irradiation ne semblait pas avoir d'impact sur la survie globale dans le traitement des carcinomes œsophagiens traités par radio-chimiothérapie exclusive. Cependant la radiothérapie avec modulation d'intensité permettait d'escalader la dose sur la tumeur sans augmenter les toxicités aiguës ou tardives. Seules une chimiothérapie d'induction et une perte de poids $\leq 10\%$ au moment du diagnostic étaient associées à une meilleure survie globale. Par ailleurs, la radiothérapie avec modulation d'intensité permettait de protéger davantage le cœur et les poumons que la radiothérapie conformationnelle 3D conventionnelle en réduisant les fortes doses reçues même si l'on n'observait aucun bénéfice clinique sur la toxicité cardiopulmonaire.

Une étude prospective comparant les deux techniques est nécessaire pour corroborer nos résultats.

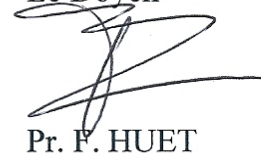
Le Président du Jury,



P. G. CREVANGE

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 12 SEPTEMBRE 2017
Le Doyen



Pr. F. HUET

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 15 déc 2010;127(12):2893-917.
2. Chen Y, Tong Y, Yang C, Gan Y, Sun H, Bi H, et al. Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*. 2 juin 2015;15:449.
3. Lambert R, Hainaut P. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. *Epidemiology of oesophagogastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(6):921-45.
4. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut*. févr 2008;57(2):173-80.
5. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999-2007: Results from EUROCORE-5. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. oct 2015;51(15):2144-57.
6. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. juill 2011;12(7):681-92.
7. Zheng Y, Li Y, Liu X, Sun H, Wang Z, Zhang R. Reevaluation of Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Over the Past 20 Years. *Medicine (Baltimore)*. juill 2015;94(27):e1102.
8. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2009;27(6):851-6.
9. Fan M, Lin Y, Pan J, Yan W, Dai L, Shen L, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: A meta-analysis. *Thorac Cancer*. mars 2016;7(2):173-81.
10. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with

cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 11 juin 1992;326(24):1593-8.

11. Akiyama H, Tsurumaru M, Kawamura T, Ono Y. Principles of surgical treatment for carcinoma of the esophagus: analysis of lymph node involvement. *Ann Surg*. oct 1981;194(4):438-46.
12. Bouvier AM, Binguet C, Gagnaire A, Jouve JL, Faivre J, Bedenne L. Management and prognosis of esophageal cancers: has progress been made? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2006;42(2):228-33.
13. Mariette C, Triboulet JP. [Radiotherapy and chemotherapy in the treatment of oesophageal carcinoma]. *Ann Chir*. nov 2004;129(9):489-96.
14. Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg*. févr 2008;247(2):365-71.
15. Kidane B, Coughlin S, Vogt K, Malthaner R. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 mai 2015;(5):CD001556.
16. Chua YJ, Cunningham D. The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice. *Ann Surg Oncol*. oct 2007;14(10):2687-90.
17. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2011;29(13):1715-21.
18. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. sept 2015;16(9):1090-8.
19. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2014;32(23):2416-22.
20. Lin SH, Merrell KW, Shen J, Verma V, Correa AM, Wang L, et al. Multi-institutional analysis of radiation modality use and postoperative outcomes of neoadjuvant chemoradiation

for esophageal cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juin 2017;123(3):376-81.

21. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 5 mai 1999;281(17):1623-7.

22. Zhu L-L, Yuan L, Wang H, Ye L, Yao G-Y, Liu C, et al. A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. *PloS One*. 2015;10(6):e0128616.

23. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2005;23(10):2310-7.

24. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFC09102. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2007;25(10):1160-8.

25. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. mars 2014;15(3):305-14.

26. Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, Tang LH, Ilson DH, Minsky BI, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg*. mai 2009;249(5):764-7.

27. Godoy MCB, Bruzzi JF, Viswanathan C, Truong MT, Guimarães MD, Hofstetter WL, et al. Multimodality imaging evaluation of esophageal cancer: staging, therapy assessment, and complications. *Abdom Imaging*. oct 2013;38(5):974-93.

28. Monjazebe AM, Riedlinger G, Aklilu M, Geisinger KR, Mishra G, Isom S, et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2010;28(31):4714-21.

29. Elliott JA, O'Farrell NJ, King S, Halpenny D, Malik V, Muldoon C, et al. Value of CT-PET after neoadjuvant chemoradiation in the prediction of histological tumour regression,

nodal status and survival in oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg*. déc 2014;101(13):1702-11.

30. Palie O, Michel P, Ménard J-F, Rousseau C, Rio E, Bridji B, et al. The predictive value of treatment response using FDG PET performed on day 21 of chemoradiotherapy in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. A prospective, multicentre study (RTEP3). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2013;40(9):1345-55.

31. Markar SR, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, Chalret du Rieu M, et al. Significance of Microscopically Incomplete Resection Margin After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg*. avr 2016;263(4):712-8.

32. Piessen G, Briez N, Triboulet J-P, Mariette C. Patients with locally advanced esophageal carcinoma nonresponder to radiochemotherapy: who will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol*. juill 2007;14(7):2036-44.

33. Gronnier C, Pasquer A, Renaud F, Hec F, Gandon A, Vanderbeken M, et al. Is centralization needed for esophago-gastric cancer patients with low operative risk? a nationwide study. *Ann Oncol* [Internet]. 1 oct 2016 [cité 3 oct 2017];27(suppl_6). Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/6090/2799347/Is-centralization-needed-for-esophago-gastric

34. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 31 mai 2012;366(22):2074-84.

35. Freilich J, Hoffe SE, Almhanna K, Dinwoodie W, Yue B, Fulp W, et al. Comparative outcomes for three-dimensional conformal versus intensity-modulated radiation therapy for esophageal cancer. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. juin 2015;28(4):352-7.

36. Tan L, Xiao Z, Zhang H, Chen D, Feng Q, Zhou Z, et al. Results and prognostic factors of 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for esophageal carcinoma. *Neoplasma*. 2015;62(5):777-86.

37. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 15 nov 2010;116(22):5336-9.

38. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Van Lanschot JJB, Hölscher A, Law S, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg*. déc 2008;248(6):979-85.

39. Yamashita H, Okuma K, Wakui R, Kobayashi-Shibata S, Ohtomo K, Nakagawa K. Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma--a retrospective analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. févr 2011;98(2):255-60.
40. Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, Boku N, Hironaka S, Mera K, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 juill 2003;21(14):2697-702.
41. Morota M, Gomi K, Kozuka T, Chin K, Matsuura M, Oguchi M, et al. Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2009;75(1):122-8.
42. Kumekawa Y, Kaneko K, Ito H, Kurahashi T, Konishi K, Katagiri A, et al. Late toxicity in complete response cases after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol*. mai 2006;41(5):425-32.
43. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2010;76(3):656-65.
44. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 sept 2003;21(18):3431-9.
45. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson N-O, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. août 2011;100(2):167-75.
46. Konski A, Li T, Christensen M, Cheng JD, Yu JQ, Crawford K, et al. Symptomatic cardiac toxicity is predicted by dosimetric and patient factors rather than changes in 18F-FDG PET determination of myocardial activity after chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 2012;104(1):72-7.
47. Shirai K, Tamaki Y, Kitamoto Y, Murata K, Satoh Y, Higuchi K, et al. Dose-volume histogram parameters and clinical factors associated with pleural effusion after chemoradiotherapy in esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2011;80(4):1002-7.
48. Van Benthuyzen L, Hales L, Podgorsak MB. Volumetric modulated arc therapy vs.

IMRT for the treatment of distal esophageal cancer. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim.* 2011;36(4):404-9.

49. Martin S, Chen JZ, Rashid Dar A, Yartsev S. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, RapidArc, and a novel IMRT & Arc technique for esophageal carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* déc 2011;101(3):431-7.

50. Yin L, Wu H, Gong J, Geng J-H, Jiang F, Shi A-H, et al. Volumetric-modulated arc therapy vs. c-IMRT in esophageal cancer: a treatment planning comparison. *World J Gastroenterol.* 7 oct 2012;18(37):5266-75.

51. Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2012;84(5):1078-85.

52. Créhange G, Maingon P, Bosset J-F. [Radiochemotherapy for oesophageal cancer: a locoregional failure history]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* nov 2008;12(6-7):640-8.

53. Haefner MF, Lang K, Verma V, Koerber SA, Uhlmann L, Debus J, et al. Intensity-modulated versus 3-dimensional conformal radiotherapy in the definitive treatment of esophageal cancer: comparison of outcomes and acute toxicity. *Radiat Oncol Lond Engl.* 15 août 2017;12(1):131.

54. Tait LM, Meyer JE, McSpadden E, Cheng JD, Baciewicz FA, Meropol NJ, et al. Women at increased risk for cardiac toxicity following chemoradiation therapy for esophageal carcinoma. *Pract Radiat Oncol.* déc 2013;3(4):e149-155.

55. Münch S, Aichmeier S, Hapfelmeier A, Duma M-N, Oechsner M, Feith M, et al. Comparison of dosimetric parameters and toxicity in esophageal cancer patients undergoing 3D conformal radiotherapy or VMAT. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* oct 2016;192(10):722-9.

56. Wei X, Liu HH, Tucker SL, Wang S, Mohan R, Cox JD, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2008;70(3):707-14.

57. Ogino I, Watanabe S, Iwahashi N, Kosuge M, Sakamaki K, Kunisaki C, et al. Symptomatic radiation-induced cardiac disease in long-term survivors of esophageal cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* juin 2016;192(6):359-67.

58. Ajani JA, Winter K, Komaki R, Kelsen DP, Minsky BD, Liao Z, et al. Phase II

randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2008;26(28):4551-6.

59. Ajani JA, Xiao L, Roth JA, Hofstetter WL, Walsh G, Komaki R, et al. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2013;24(11):2844-9.

60. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 17 juill 1997;337(3):161-7.

61. Seitz JF, Perrier H, Monges G, Giovannini M, Gouvernet J. [Multivariate analysis of the prognostic and predictive factors of response to concomitant radiochemotherapy in epidermoid cancers of the esophagus. Value of immunodetection of protein p53]. *Gastroenterol Clin Biol*. mai 1995;19(5):465-74.

62. Mariette C, Maurel A, Fabre S, Balon JM, Triboulet JP. [Preoperative prognostic factors for squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus]. *Gastroenterol Clin Biol*. mai 2001;25(5):468-72.

63. Woronoff AS, Mercier M, Gignoux M, Triboulet JP, Chaillard G, Bosset JF. [Prognostic factors in operable epidermoid esophageal cancers]. *Gastroenterol Clin Biol*. févr 1998;22(2):168-74.

64. Roeder F, Nicolay NH, Nguyen T, Saleh-Ebrahimi L, Askoxylakis V, Bostel T, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer. *Radiat Oncol Lond Engl*. 29 août 2014;9:191.

65. Lin X, Shi X, Zhou T, Zhang W. [Intensity-modulated or 3-D conformal radiotherapy combined with chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. juin 2011;31(7):1264-7.

66. Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, Yano T, Muto M, et al. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. août 2009;92(2):266-9.

67. Hsu F-M, Lee J-M, Huang P-M, Lin C-C, Hsu C-H, Tsai Y-C, et al. Retrospective analysis of outcome differences in preoperative concurrent chemoradiation with or without elective nodal irradiation for esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol*

Phys. 15 nov 2011;81(4):e593-599.

68. Liu M, Zhao K, Chen Y, Jiang G-L. Evaluation of the value of ENI in radiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancer: a retrospective analysis. *Radiat Oncol Lond Engl.* 25 oct 2014;9:232.

69. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2002;20(5):1167-74.

70. Zhang Z, Liao Z, Jin J, Ajani J, Chang JY, Jeter M, et al. Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2005;61(3):656-64.

VII. ANNEXES

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population totale et comparaison entre les 2 groupes

CARACTERISTIQUES	Population totale N=70	3D N=34	IMRT N=36	Test
Age (ans)				p = 0.2424
Moyenne (SD)	66.8 (10.6)	65.3 (11.2)	68.3 (10.0)	
Médiane [min-max]	67.0 [44.0 – 88.0]	62.0 [46.0 – 88.0]	71.0 [44.0 – 84.0]	
Sexe				p = 0.6604
Femme	16 (22.9%)	7 (20.6%)	9 (25.0%)	
Homme	54 (74.0%)	27 (79.4%)	27 (75.0%)	
Antécédents cardiaques				p = 0.1807
Oui	24(34,3%)	9 (26.5%)	15 (41.7%)	
Non	46(65,7%)	25 (73.5%)	21 (58.3%)	
FDR cardiovasculaires				p = 0.0324
Oui	38(54,3%)	14 (41.8%)	24 (66.7%)	
Non	32(45,7%)	20 (58.2%)	12 (33.3%)	
Antécédents pulmonaires				p = 0.4717
Oui	8(11,4%)	5 (14.7%)	3 (8.3%)	
Non	62(88,6%)	29 (85.3%)	33 (91.7%)	
Localisation				p = 0.1015
Œsophage cervical	6 (8.6%)	1 (2.9%)	5 (13.9%)	
Œsophage thoracique sup	19 (27.1%)	8 (23.5%)	11 (30.6%)	
Œsophage thoracique moyen	16 (22.9%)	12 (35.3%)	4 (11.1%)	
Œsophage thoracique inférieur	26 (37.1%)	12 (35.3%)	14 (38.9%)	
Jonction oesogastrique	3 (4.3%)	1 (2.9%)	2 (5.6%)	
Anatomopathologie				p = 0.8957
Carcinome épidermoïde	48 (68.6%)	23 (67.7%)	25 (69.4%)	
Adénocarcinome	22 (31.4%)	11 (32.4%)	11 (30.6%)	
Stade T				p = 0.2808
T1a	1 (1.4%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	
T2	23 (32.9%)	12 (30.3%)	11 (30.6%)	
T3	44 (62.9%)	19 (55.9%)	25 (69.4%)	
T4a	2 (2.9%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	
Stade N				p = 0.6010
N0	21 (30.0%)	11 (32.4%)	10 (27.8%)	
N1	41 (58.6%)	18 (52.9%)	23 (63.9%)	
N2	6 (8.6%)	3 (8.8%)	3 (8.3%)	
N3	2 (2.9%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	

CARACTERISTIQUES	Population totale N=70	3D N=34	IMRT N=36	Test
Stade				p=0,3661
IA	1 (1.4%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	
IB	6 (8.6%)	3 (8.8%)	3 (8.3%)	
IIA	11 (15.8%)	4 (11.8%)	7 (19.4%)	
IIB	8 (11.4%)	3 (8.8%)	5 (13.9%)	
IIIA	37 (52.9%)	18 (52.9%)	19 (52.8%)	
IIIB	3 (4.3%)	1 (2.9%)	2 (5.6%)	
IIIC	4 (5.7%)	4 (11.8%)	0 (0.0%)	
Statut CV OMS initial				p = 0.4226
0	28 (40.0%)	12 (35.3%)	16 (44.4%)	
1	35 (50.0%)	17 (50.0%)	18 (50.0%)	
2	7 (10.0%)	5 (14.7%)	2 (5.6%)	
Perte de poids				p = 0.3542
< 10%	43 (61.4%)	19 (55.9%)	24 (66.7%)	
>= 10%	27 (38.6%)	15 (44.1%)	12 (33.3%)	
Alimentation entérale/parentérale avant le début du traitement				p = 0.6635
Oui	27 (38.6%)	14 (41.2%)	13 (36.1%)	
Non	43 (61.4%)	20 (58.8%)	23 (63.9%)	
Prothèse avant traitement				p = 0.6690
Oui	5 (7.1%)	3 (8.8%)	2 (5.6%)	
Non	68 (92.9%)	31 (91.2%)	36 (94.4%)	
Chimiothérapie concomitante				p = 0.0030
FOLFOX4	54 (77.1%)	21 (61.8%)	33 (91.7%)	
Cisplatine 5FU	6 (8.6%)	6 (17.7%)	0 (0.0%)	
Autres :	10 (14.3%)	7 (20.6%)	3 (8.3%)	
Nombre de cures réalisées pendant la RT				p = 0.0703
Moyenne	2.8 (0.5)	2.6 (0.6)	2.9 (0.5)	
Médiane	3.0 [1.0 – 4.0]	3.0 [1.0 – 4.0]	3.0 [2.0 – 4.0]	
Chimiothérapie néo adjuvante				p = 0.7356
Oui	10 (14.3%)	4 (11.8%)	6 (16.7%)	
Non	60 (85.7%)	30 (88.2%)	30 (83.3%)	
Chirurgie de rattrapage				p = 1.000
Oui	2 (2.7%)	1 (2.9%)	1 (2.8%)	
Non	68 (97.1%)	33 (97.1%)	35 (97.2%)	

Tableau 2 : Paramètres dosimétriques dans les 2 groupes de traitement 3D et IMRT

PARAMETRES DOSIMETRIQUES	3DRT 34 (48,6%)	IMRT 36 (51,4%)	p
Durée du traitement (en jours)			p = 0.8444
Moyenne (SD)	37.2 (7.0)	39.4 (14.7)	
Médiane [min-max]	37.0 [10.0 – 58.0]	37.0 [1.0 – 110.0]	
Prescription			p = 0.0006
IPG			
Oui	19 (55.9%)	33 (91.7%)	
Non	15 (44.1%)	3 (8.3%)	
CTV Tumoral (T macro + N macro)			p = 0.0330
Dose totale			
50	32 (94.1%)	26 (72.2%)	
60	0 (0.0%)	1 (2.8%)	
66	2 (5.9%)	9 (25.0%)	
Dose par fraction			
2Gy	34 (100.0%)	36 (100.0%)	
CTV prophylactique (IPG)			p = 0.0079
Dose totale			
40	12 (63.2%)	31 (93.9%)	
50	7 (36.8%)	2 (6.1%)	
PTV N			p = 0.3218
Volume en cc			
Moyenne (SD)	805.4 (277.1)	877.1 (292.9)	
Médiane [min-max]	740.7 [489.6 – 1557.1]	832.7 [250.2 – 1598.0]	
PTV T			p = 0.0081
Volume en cc			
Moyenne (SD)	568.5 (318.1)	366.4 (191.0)	
Médiane [min-max]	578.6 [125.3 – 1375.2]	310.3 [157.0 – 850.1]	
Dmoy poumons			p = 0.5608
Moyenne (SD)	14.7 (7.1)	13.0 (4.6)	
Médiane [min-max]	13.1 [4.5 – 43.7]	12.9 [1.8 – 22.7]	
V20 poumons			p = 0.1963
Moyenne (SD)	24.6 (8.9)	21.7 (9.7)	
Médiane [min-max]	24.0 [0.0 – 43.3]	20.9 [0.0 – 47.8]	
V5 poumons			p = 0.3654
Moyenne (SD)	66.7 (21.2)	71.1 (24.4)	
Médiane [min-max]	66.4 [19.6 – 98.6]	71.4 [17.6 – 100.0]	

PARAMETRES DOSIMETRIQUES	3DRT 34 (48,6%)	IMRT 36 (51,4%)	P
V30 poumons			p = 0.0003
Moyenne (SD)	12.4 (5.7)	7.6 (4.8)	
Médiane [min-max]	11.5 [0.0 – 23.8]	6.3 [0.0 – 19.1]	
V10 poumons			p = 0.1483
Moyenne (SD)	51.1 (19.9)	60.4 (25.0)	
Médiane [min-max]	54.0 [2.1 – 82.8]	56.0 [0.0 – 99.8]	
V15 poumons			p = 0.5359
Moyenne (SD)	36.4 (15.5)	38.7 (16.4)	
Médiane [min-max]	38.0 [0.0 -70.1]	35.2 [0.0 – 83.5]	
Dmax Coeur			p = 0.5929
Moyenne (SD)	46.9 (13.7)	46.0 (20.1)	
Médiane [min-max]	51.8 [1.0 – 69.4]	51.2 [2.3 – 68.7]	
Dmoy Coeur			p = 0.0097
Moyenne (SD)	24.2 (14.5)	16.5 (11.4)	
Médiane [min-max]	26.6 [0.3 – 63.3]	21.0 [0.6 – 38.0]	
V5 Coeur			p = 0.4449
Moyenne (SD)	75.1 (34.7)	65.5 (41.5)	
Médiane [min-max]	95.9 [0.0 – 100.0]	100.0 [0.0 – 100.0]	
V10 Coeur			p = 0.3057
Moyenne (SD)	68.7 (35.0)	61.3 (44.7)	
Médiane [min-max]	90.2 [0.0- 100.0]	97.0 [0.0 – 100.0]	
V15 Coeur			p = 0.7198
Moyenne (SD)	59.9 (34.9)	52.9 (40.6)	
Médiane [min-max]	74.2 [0.0 – 97.9]	72.8 [0.0 – 100.0]	
V20 Coeur			p = 0.0171
Moyenne (SD)	55.2 (33.5)	37.2 (30.9)	
Médiane [min-max]	67.3 [0.0 – 94.5]	42.0 [0.0 – 90.6]	
V30 Coeur			p = 0.0010
Moyenne (SD)	41.6 (29.8)	16.8 (17.9)	
Médiane [min-max]	41.0 [0.0 – 85.7]	13.7 [0.0 – 86.1]	
V40 Coeur			p = 0.0013
Moyenne (SD)	20.6 (17.1)	7.8 (8.2)	
Médiane [min-max]	18.4 [0.0 – 72.7]	6.0 [0.0 – 33.8]	
V45 Coeur			p = 0.0033
Moyenne (SD)	14.6 (14.3)	5.7 (9.5)	
Médiane [min-max]	13.5 [0.0 – 68.0]	3.2 [0.0 – 49.8]	
V50 Coeur			p = 0.0538
Moyenne (SD)	6.9 (8.7)	3.1 (6.8)	
Médiane [min-max]	4.1 [0.0 – 35.6]	0.8 [0.0 – 37.1]	

Tableau 3 : Description des toxicités aiguës en fonction de la technique d'irradiation

TOXICITES	Population totale n= 70	3D n=34 (%)	IMRT n=36 (%)
Maximales			
Grade 1	1 (1.4)	-	1 (2.8)
Grade 2	7 (22.9)	8 (23.5)	8 (22.2)
Grade 3	37 (52.9)	16 (47.1)	21 (58.3)
Grade 4	13 (18.6)	8 (23.5)	5 (13.9)
Grade 5	3 (4.3)	2 (5.9)	1 (2.8)
Pulmonaire	8 (11.4)	5 (14.7)	3 (8.4)
Total	-	-	-
Grade 1	-	-	-
Grade 2	1	-	1 (2.8)
Grade 3	7	5 (14.7)	2 (5.6)
Grade 4	-	-	-
Grade 5	-	-	-
Cardiaque			
Total	2 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Grade 1	-	-	-
Grade 2	-	-	-
Grade 3	-	-	-
Grade 4	-	-	-
Grade 5	2 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Dysphagie			
Total	61 (87.1)	29 (85.3)	32 (88.8)
Grade 1	1 (1.4)	1 (2.9)	0
Grade 2	16 (22.9)	9 (26.5)	7 (19.4)
Grade 3	39 (55.7)	17 (50)	22 (61.1)
Grade 4	5 (7.1)	2 (5.9)	3 (8.3)
Grade 5	-	-	-
Odynophagie			
Total	32 (45.7)	16 (47.1)	16 (44.5)
Grade 1	3 (4.3)	1 (2.9)	2 (5.6)
Grade 2	19 (27.1)	11 (32)	8 (22.2)
Grade 3	10 (14.3)	4 (11.8)	6 (16.7)
Grade 4	-	-	-
Grade 5	-	-	-
Oesophagite			
Total	20 (28.6)	8 (23.5)	12 (33.4)
Grade 1	2 (2.9)	-	2
Grade 2	14 (20)	5	9
Grade 3	4 (5.7)	3	1
Grade 4	-	-	-
Grade 5	-	-	-

TOXCITES	Population totale n= 70	3D n=34 (%)	IMRT n=36 (%)
Epidermite			
Total	22 (31.4)	6 (17.6)	16 (44.5)
Grade 1	7 (10)	1 (2.9)	6 (16.7)
Grade 2	11 (15.7)	5 (14.7)	6 (16.7)
Grade 3	4 (5.7)	-	4 (11.1)
Grade 4	-	-	-
Grade 5	-	-	-
Nausées			
Total	15 (21.4)	3 (8.8)	12 (33.4)
Grade 1	12 (17.1)	2 (2.9)	10 (27.8)
Grade 2	3 (4.3)	1	2 (5.6)
Grade 3	-	-	-
Grade 4	-	-	-
Grade 5	-	-	-
Asthénie			
Total	14 (20)	6 (20.5)	7 (19.5)
Grade 1	3 (4.3)	1 (2.9)	2 (5.6)
Grade 2	10 (14.3)	5 (14.7)	5 (13.9)
Grade 3	1(1.4)	1 (2.9)	-
Grade 4	-	-	-
Grade 5	-	-	-
Perte de poids			
Total	36 (51.4)	16 (47)	20 (55.6)
Grade 1	2 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.8)
Grade 2	26 (37.1)	13 (38.2)	13 (36.1)
Grade 3	8 (11.4)	2 (5.9)	6 (16.7)
Grade 4	-	-	-
Grade 5	-	-	-
Autres			
Total	17 (24.3)	5 (14.7)	12 (33.3)
Grade 1	17 (24.3)	8 (23.5)	9 (25.0)
Grade 2	8 (11.4)	8 (23.5)	-
Grade 3	3 (4.3)	2 (5.9)	1 (2.8)
Grade 4	1 (1.4)	1 (2.9)	-
Grade 5	-	-	-

Tableau 4 : Comparaison des toxicités aiguës et tardives en fonction du groupe de traitement 3D versus IMRT

TOXICITES	Conformationnelle N=34	IMRT N=36	Test Chi-2 ou Fisher
Toxicités aiguës			
Toxicités 1 et +	34 (100,0%)	36 (100,0%)	.
Toxicités 3 et +	26 (76,5%)	27 (75,0%)	p = 0,8860
Toxicités 4 et +	10 (29,4%)	6 (16,7%)	p = 0,2044
Toxicités cardiopulmonaires 1 et +	6 (17,7%)	4 (11,1%)	p = 0,5079
Toxicités tardives			
Toxicités 1 et +	14 (41,2%)	21 (58,3%)	p = 0,1513
Toxicités 3 et +	7 (20,6%)	17 (47,2%)	p = 0,0190
Toxicités 4 et +	5 (14,7%)	5 (13,9%)	p = 1,000
Toxicités cardiopulmonaires 1 et +	6 (17,7%)	5 (13,9%)	p = 0,6659

Tableau 5 : Analyse univariée des facteurs prédictifs de toxicité aiguë de grade ≥ 4

FACTEURS	OR	[IC95%]	p-value
Sexe Femme vs Homme	0.728	[0.179 – 2.957]	0.6570
Age > 67 ans vs \leq 67 ans	0.123	[0.025 – 0.595]	0.0092
Antécédents cardiaques Oui vs Non	1.200	[0.376 – 3.826]	0.7579
FDR cardiovasculaires Oui vs Non	0.800	[0.262 – 2.445]	0.6955
Antécédents pulmonaires Oui vs Non	0.448	[0.051 – 3.938]	0.4687
Tabac Actif vs Non Sevré vs Non	1.707 2.051	[0.393 – 7.406] [0.411 – 10.238]	0.6685 0.4754 0.3811
Alcool Actif vs Non Sevré vs Non	1.724 2.000	[0.474 – 6.275] [0.282 – 14.198]	0.6671 0.4086 0.4882
Stade III vs I-II	1.400	[0.426 – 4.603]	0.5796
OMS 2 vs 0-1	N.E		
Anatomopathologie Adénocarcinome vs Carcinome épidermoïde	0.425	[0.108 – 1.680]	0.2224
Topographie Jonction œsogastrique vs Œsophage thoracique Œsophage cervical vs Œsophage thoracique	N.E 1.679	[0.278 – 10.147]	0.5726
Stade N N+ vs N0	1.378	[0.387 – 4.903]	0.6202
Perte de poids \geq 10% vs < 10%	1.322	[0.426 – 4.100]	0.6285

FACTEURS	OR	[IC95%]	p-value
IMRT vs Conformationnelle	0.480	[0.153 – 1.509]	0.2092
IPG Oui vs Non	0.698	[0.204 – 2.380]	0.5652
Dose totale CTV tumoral 66 Gy vs 50/60 Gy	2.238	[0.562 – 8.917]	0.2534
Chimiothérapie concomitante FOLFOX 4 vs Autres	2.450	[0.494 – 12.156]	0.2729
Chimiothérapie néo adjuvante Oui vs Non	0.333	[0.039 – 2.853]	0.3160

Tableau 6 : Description des toxicités tardives en fonction de la technique d'irradiation

TOXICITES	Population totale n=70	3D n=34 (%)	IMRT n=36 (%)
Maximales			
Grade 1	5 (7.1)	4 (11.8)	1 (2.8)
Grade 2	6 (8.6)	3 (8.8)	3 (8.3)
Grade 3	14 (20.0)	2 (5.9)	12 (33.3)
Grade 4	9 (12.9)	5 (14.7)	4 (11.1)
Grade 5	1 (1.4)	-	1 (2.8)
Pulmonaire			
Total	7 (10)	4 (11.8)	3 (8.4)
Grade 1	-	-	-
Grade 2	-	-	-
Grade 3	-	-	-
Grade 4	6	4 (11.8)	2 (5.6)
Grade 5	1	-	1 (2.8)
Cardiaque			
Total	4 (5.7)	2 (5.8)	2 (5.6)
Grade 1	-	-	-
Grade 2	1 (1.4)	1 (2.9)	-
Grade 3	3 (4.3)	1 (2.9)	2 (5.6)
Grade 4	-	-	-
Grade 5	-	-	-
Dysphagie			
Total	33 (45.7)	11 (32.2)	21 (58.3)
Grade 1	8 (11.4)	6 (17.6)	2 (5.6)
Grade 2	11 (15.7)	3 (8.8)	8 (22.2)
Grade 3	8 (11.4)	1 (2.9)	7 (19.4)
Grade 4	5 (7.1)	1 (2.9)	4 (11.1)
Grade 5	-	-	-
Odynophagie			
Total	11 (15.7)	2 (5.8)	9 (25.1)
Grade 1	2 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.8)
Grade 2	7 (10)	1 (2.9)	6 (16.7)
Grade 3	2 (2.9)	-	2 (5.6)
Grade 4	-	-	-
Grade 5	-	-	-
Oesophagite			
Total	4 (5.7)	-	4 (11.1)
Grade 1	1 (1.4)	-	1 (2.8)
Grade 2	3 (4.3)	-	3 (8.3)
Grade 3	-	-	-
Grade 4	-	-	-
Grade 5	-	-	-
Sténose oesophagienne			
Total	19 (27.1)	4 (11.7)	15 (41.7)
Grade 1	-	-	-
Grade 2	4 (5.7)	2 (5.9)	2 (5.6)
Grade 3	13 (18.6)	1 (2.9)	12 (33.3)
Grade 4	2 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.8)
Grade 5	-	-	-

Tableau 7 : Facteurs pronostiques de la toxicité tardive ≥ 1 en analyse univariée.

FACTEURS	OR	IC95%	p-value
Sexe Femme vs Homme	1.385	[0.451 – 4.255]	0.5700
Age > 68 ans vs \leq 68 ans	1.417	[0.550 – 3.652]	0.4710
Antécédents cardiaques Oui vs Non	1.298	[0.479 – 3.468]	0.6148
FDR cardiovasculaires Oui vs Non	1.259	[0.491 – 3.230]	0.6319
Antécédents pulmonaires Oui vs Non	1.778	[0.391 – 8.092]	0.4568
Tabac Actif vs Non Sevré vs Non	1.650 1.375	[0.528 – 5.158] [0.376 – 5.032]	0.3891 0.6304
Alcool Actif vs Non Sevré vs Non	2.240 0.233	[0.794 – 6.316] [0.024 – 2.253]	0.0670 0.1273 0.2085
Stade III vs I-II	1.000	[0.379 – 2.637]	1.000
OMS 2 vs 0-1	0.142	[0.016 – 1.250]	0.0787
Anatomopathologie Adénocarcinome vs Carcinome épidermoïde	0.586	[0.211 – 1.628]	0.3051
Topographie Jonction œsogastrique vs Œsophage thoracique Œsophage cervical vs Œsophage thoracique	N.E 0.906	[0.169 – 4.850]	0.9084
Stade N N+ vs N0	1.507	[0.538 – 4.224]	0.4351
Perte de poids \geq 10% vs < 10%	1.437	[0.547 – 3.781]	0.4621
Technique de radiothérapie IMRT vs Conformationnelle	2.000	[0.772 – 5.180]	0.1534

FACTEURS	OR	IC95%	p-value
IPG Oui vs Non	2.521	[0.821 – 7.747]	0.1063
Dose totale CTV tumoral 66 Gy vs 50/60 Gy	1.937	[0.512 – 7.329]	0.3299
Chimiothérapie concomitante FOLFOX 4 vs Autres	1.385	[0.451 – 4.255]	0.5700
Chimiothérapie néo adjuvante Oui vs Non	1.000	[0.262 – 3.815]	1.000

Tableau 8 : Facteurs pronostiques de la toxicité tardive ≥ 1 en analyse multivariée.

FACTEURS	OR	IC95%	p-value
Alcool			0.0392
Actif vs Sevré	15.540	[1.594 – 151.483]	0.0143
Non vs Sevré	6.771	[0.666 – 68.820]	0.1060
OMS			
0-1 vs 2	0.094	[0.010 – 0.895]	0.0397
IPG			
Oui vs Non	3.941	[1.151 – 13.497]	0.0290

Tableau 9 : Description des événements cardiopulmonaires aigus.

EVENEMENTS	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	Grade 5 N (%)
Fistules	-	-	-	6 (8.6%)	-
Pneumopathie radique	-	1 (1.4%)	-	-	-
Dyspnée	-	-	-	1 (1.4%)	-
Ischémie myocardique	-	-	-	-	1 (1.4%)
Arrêt cardiaque	-	-	-	-	1 (1.4%)

Tableau 10 : Description des événements cardiopulmonaires tardifs.

EVENEMENTS	Grade 1 N(%)	Grade 2 N(%)	Grade 3 N(%)	Grade 4 N(%)	Grade 5 N(%)
Fistules	-	-	-	5 (7.1%)	-
Pneumopathie radique	-	-	-	1 (1.4%)	-
Hémoptysie	-	-	-	-	1 (1.4%)
Péricardite	-	1 (1.4%)	1 (1.4%)	-	-
Troubles du rythme / conduction	-	-	1 (1.4%)	-	-
Décompensation Cardiaque	-	-	1 (1.4%)	-	-

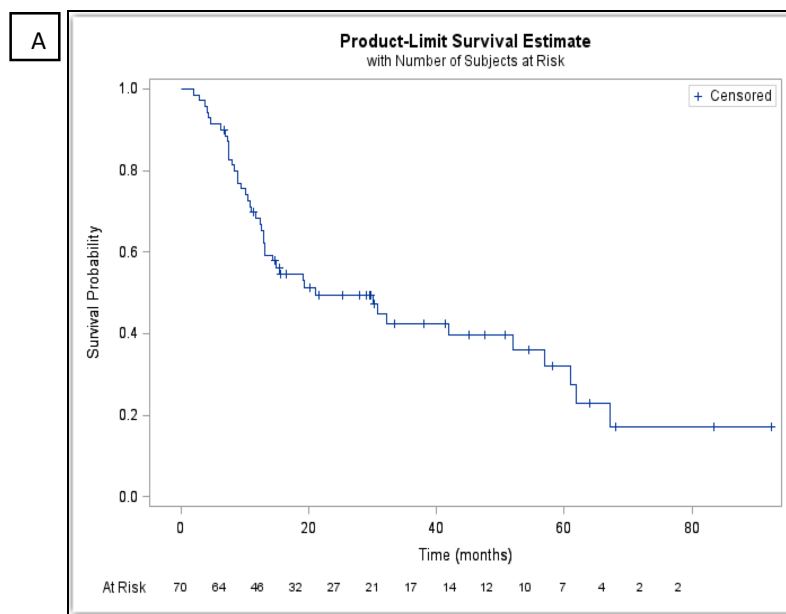
Tableau 11 : Analyse univariée des facteurs prédictifs de la survie globale (SG) , de la survie sans progression locorégionale (SSP LR) , de la survie sans progression (SSP)à distance et de la survie sans maladie (SSM)

FACTEURS PREDICTIFS	Survie Globale		SSP LR		SSP à distance		Survie SM	
	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p	HR [IC95%]	p	HR [IC 95%]	p
Sexe (Femme vs Homme)	0.773 [0.357 ; 1.677]	0.5152	0.724 [0.361 ; 1.450]	0.3614	0.637 [0.296 ; 1.368]	0.2470	0.659 [0.330-1.314]	0.2360
Age (> 67 ans vs <= 67ans)	0.610 [0.325 ; 1.143]	0.1228	0.663 [0.378 ; 1.161]	0.1507	0.596 [0.328-1.084]	0.0899	0.643 [0.371-1.114]	0.1153
Antécédents cardiaques (Oui vs Non)	1.222 [0.651 ;2.293]	0.5327	1.042 [0.581 ; 1.871]	0.8891	1.348 [0.742-2.451]	0.3266	1.035 [0.585-1.833]	0.9052
FDR cardiovasculaires (Oui vs Non)	0.935 [0.512 ; 1.707]	0.8273	0.984 [0.566 ; 1.709]	0.9539	0.659 [0.257-1.690]	0.9636	0.794 [0.463-1.361]	0.4016
Antécédents pulmonaires (Oui vs Non)	0.699 [0.272 ;1.799]	0.4579	0.644 [0.267.1.551]	0.3265	0.659 [0.257-1.690]	0.3853	0.600 [0.250-1.443]	0.2541
Tabac Actif vs Non	0.738 [0.373 ; 1.459]	0.3818	0.759 [0.400 ;1.439]	0.2771 0.3974	0.739 [0.382-1.430]	0.2711 0.3697	0.681 [0.364-1.273]	0.2758 0.2285
Sevré vs Non	0.363 [0.148 ; 0.892]	0.0271	0.538 0.252 ;1.148]	0.3545	0.512 [0.227-1.156]	0.1071	0.567 [0.274-1.175]	0.1272
Alcool Actif vs Non	0.837 [0.437 ;1.602]	0.7761 0.5908	0.760 [0.423 – 1.366]	0.5256 0.3591	0.730 [0.391-1.363]	0.5480 0.9757	0.688 [0.386-1.225]	0.4464 0.2041
Sevré vs Non	0.812 [0.269 ; 2.450]	0.7114	0.600 [0.204 – 1.769]	[0.3545	1,044 [0.383-2.842]	0.0070	0,796 [0.297-2.129]	0.6489
Stade (III vs I-II)	1.130 [0.592 ;2.157]	0.7105	0.799 [0.450 – 1.416]	0.4415	1.144 [0.618-2.118]	0.6679	0.831 [0.476-1.452]	0.5160
OMS (2 vs 0-1)	1.032 [0.367 ; 2.904]	0.9528	0.774 [0.278 – 2.158]	0.6247	0.855 [0.306-2.389]	0.7653	0.811 [0.291-2.258]	0.6888
Anatomopathologie Adénocarcinome vs CE	0,823 [0.420 ; 1.613]	0.5705	1.155 [0.638 – 2.090]	0.6247	1.022 [0.549-1.903]	0.9450	1.235 [0.698-2.186]	0.4693
Topographie Jonction œsogastrique vs Œsophage thoracique	0.836 [0.198 ;3.533]	0.5650 0.8073	2.301 [0.707 – 7.494]	0.1494 0.1664	1.066 [0.254-4.477]	0.8424 0.9308	2.069 [0.637-6.717]	0.2631 0.2264
Œsophage cervical vs Œsophage thoracique	0.466 [0.112 ; 1.938]	0.2940	0.390 [0.094 – 1.612]	0.1933	0.709 [0.219-2.295]	0.5663	0.541 [0.168-1.745]	0.3040
Stade N+ vs N0	0.623 [0.337 ; 1.225]	0.1794	0.595 [0.332 – 1.067]	0.0814	0.741 [0.397-1.384]	0.3475	0.661 [0.372-1.174]	0.1577
Perte de poids (≥10% vs < 10%)	1.825 [0.986 ; 3.376]	0.0555	1.591 [0.906 – 2.795]	0.1060	1.932 [1.073-3.480]	0.0283	1.618 [0.932-2.811]	0.0876
Technique de radiothérapie (IMRT vs 3D)	0.741 [0.395 ;1.389]	0.3502	1.031 [0.620 – 1.955]	0.7433	0.967 [0.534-1.750]	0.9108	1.050 [0.605-1.822]	0.8635
IPG (Oui vs Non)	1,121 [0.569 ;2.207]	0.7410	1.141 [0.612 – 2.126]	0.6782	1.286 [0.660-2.506]	0.4608	1.186 [0.652-2.158]	0.5753
Dose totale Boost tumoral (66 Gy vs 50/60 Gy)	1.383 [0.608 ;3.147]	0.4396	1.025	0.9492	1.107 [0.491-2.495]	0.8061	0,959 [0.450-2.046]	0.9138
Chimiothérapie concomitante (FOLFOX 4 vs Autres)	1.048 [0.513 ;2.139]	0.8983	1.021	0.9504	1.076 [0.547-2,116]	0.8329	1.038 [0.553-1.951]	0.9074
Chimiothérapie néo adjuvante (Oui vs Non)	0.258 [0.077 ;0.868]	0.0286	0,737	0,4567	0,385 [0.134-1.103]	0.0755	0,736 [0.330-1.640]	0.4534

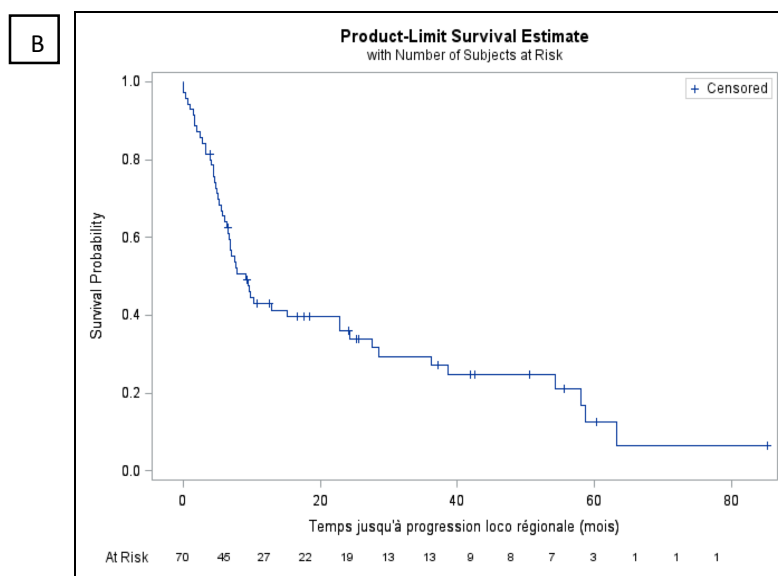
Tableau 12 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques de la survie globale dans la population totale

FACTEURS	HR	IC95%	p-value
Chimiothérapie néo adjuvante Oui vs non	0.249	[0.075 – 0.831]	0.0238
Perte de Poids >= 10% vs < 10%	1.911	[1.034 – 3.532]	0.0387

FIGURE 2 : Courbes de survie globale (A) et de survie sans progression locorégionale (B) de la population totale

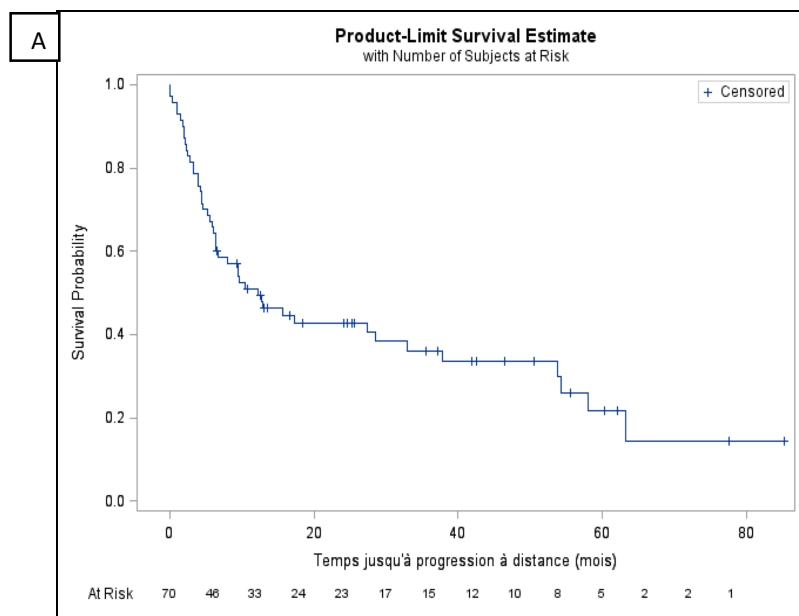


TAUX DE SURVIE	[IC95%]
à 12 mois	68.2% [56.0% - 77.8%]
à 24 mois	49.5% [36.9% - 60.8%]
à 36 mois	42.5% [29.7% - 54.7%]
à 48 mois	39.7% [26.8% - 52.3%]
à 60 mois	32.1% [18.7% - 46.3%]
à 72 mois	17.2% [5.7% - 33.9%]

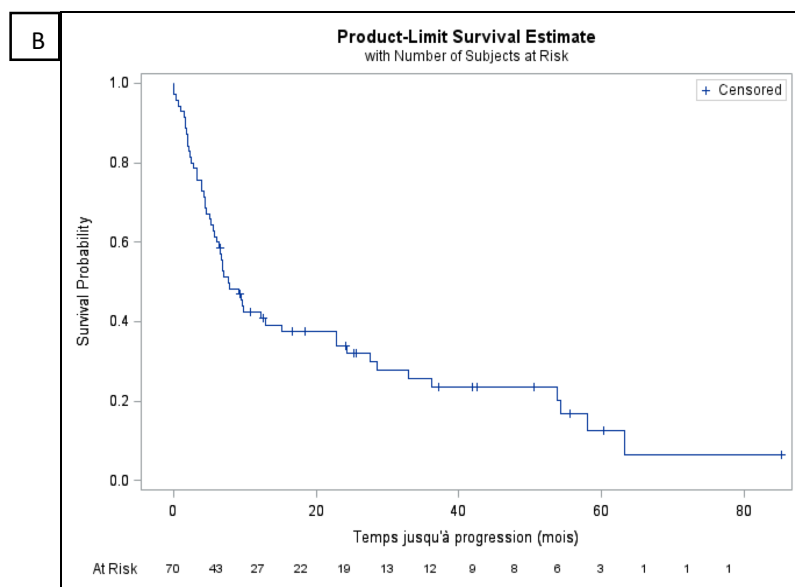


TAUX DE SURVIE	[IC95%]
12 mois	43.0% [31.1% - 54.3%]
24 mois	35.9% [24.4% - 47.5%]
36 mois	29.4% [18.4% - 41.3%]
48 mois	24.7% [14.2% - 36.7%]
60 mois	12.7% [4.0% - 26.4%]
72 mois	6.3% [0.7% - 22.0%]

FIGURE 3: Courbes de survie sans progression à distance (A) et sans maladie (B) dans la population totale

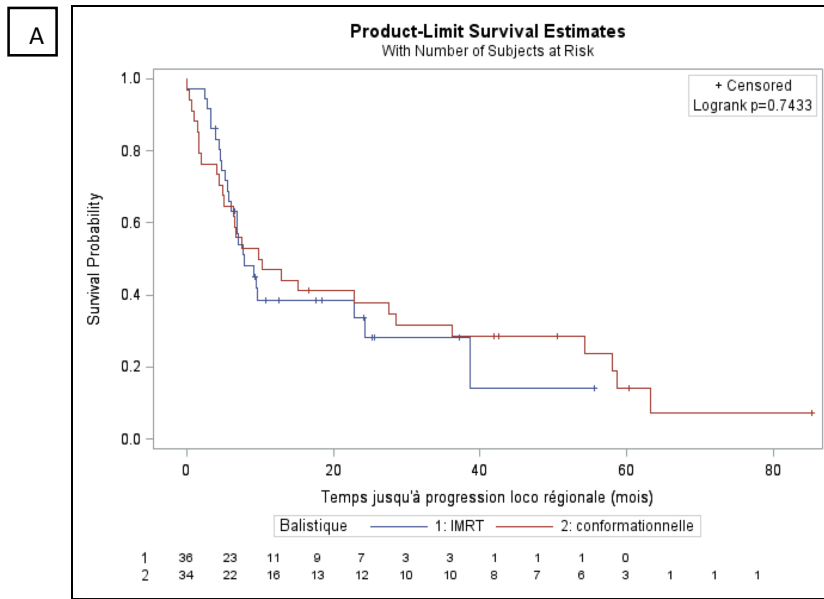


TAUX DE SURVIE	[IC95%]
12 mois	51.1% [38.8% - 62.1%]
24 mois	42.8% [30.8% - 54.3%]
36 mois	36.1% [24.1% - 48.1%]
48 mois	33.5% [21.6% - 45.8%]
60 mois	21.7% [10.1% - 36.2%]
72 mois	14.5% [3.8% - 31.8%]

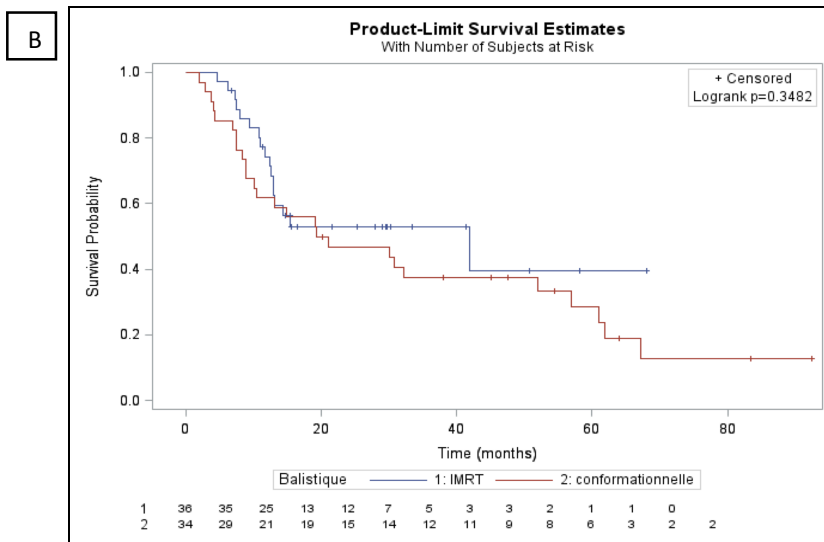


TAUX DE SURVIE	[IC95%]
12 mois	42.3% [30.6% - 53.6%]
24 mois	33.9% [22.8% - 45.4%]
36 mois	25.6% [15.3% - 37.2%]
48 mois	23.5% [13.5% - 35.1%]
60 mois	12.6% [4.3% - 25.6%]
72 mois	6.3% [0.7% - 21.7%]

FIGURE 4: Courbes de survie globale (A) et sans progression loco régionale (B) dans chaque groupe de traitement IMRT et conformationnelle

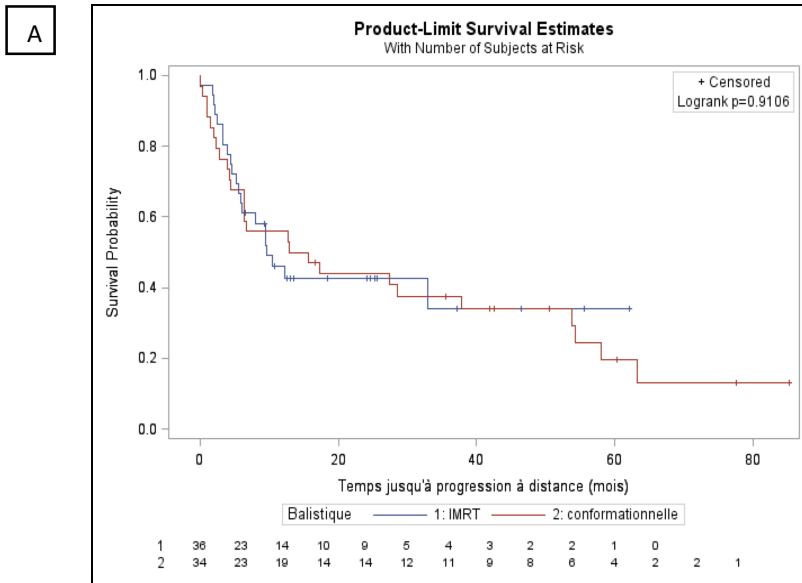


TAUX DE SURVIE	IMRT	Conformationnelle
12 mois	74.3% [56.4% - 85.7%]	61.8% [43.4% - 75.7%]
24 mois	52.9% [34.9% - 68.1%]	46.9% [29.6% - 62.4%]
36 mois	52.9% [34.9% - 68.1%]	37.5% [21.5% - 53.4%]
48 mois	39.7% [15.5% - 63.3%]	37.5% [21.5% - 53.4%]
60 mois	39.7% [15.5% - 63.3%]	28.6% [13.6% - 45.5%]
72 mois	39.7% [15.5% - 63.3%]	12.7% [2.8% - 30.5%]

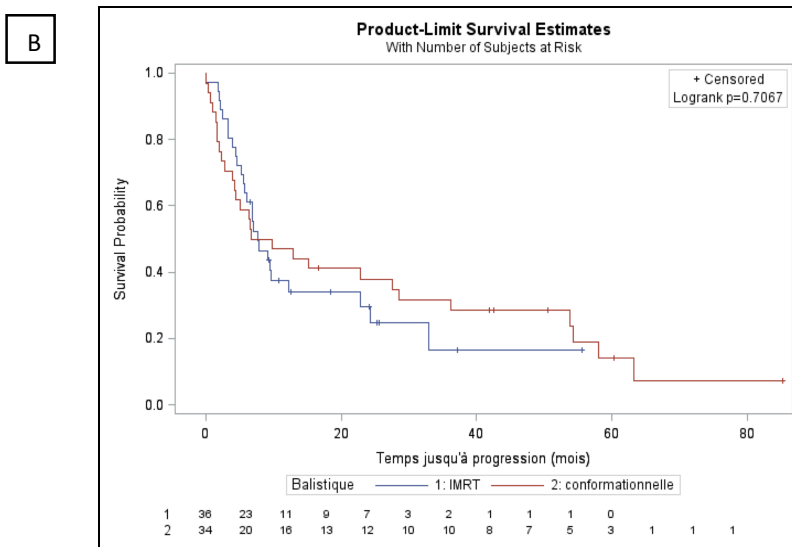


TAUX DE SURVIE	IMRT	Conformationnelle
12 mois	38.7% [22.5% - 54.6%]	47.1% [29.8% - 62.5%]
24 mois	33.8% [17.9% - 50.5%]	38.0% [22.1% - 53.8%]
36 mois	28.2% [12.8% - 45.9%]	31.7% [16.9% - 47.5%]
48 mois	14.1% [1.4% - 40.5%]	28.5% [14.5% - 44.2%]
60 mois	14.1% [1.4% - 40.5%]	14.3% [4.1% - 30.5%]
72 mois	14.1% [1.4% - 40.5%]	7.1% [0.7% - 24.8%]

FIGURE 5: Courbes de survie sans progression à distance (A) et sans maladie (B) dans chaque groupe de traitement IMRT et conformationnelle



TAUX DE SURVIE	IMRT	Conformationnelle
12 mois	46.0% [29.0% - 61.4%]	55.9% [37.8% - 70.6%]
24 mois	42.7% [26.0% - 58.3%]	43.9% [27.0% - 59.6%]
6 mois	34.1% [15.6% - 53.6%]	37.7% [21.7% - 53.6%]
48 mois	34.1% [15.6% - 53.6%]	34.2% [18.8% - 50.3%]
60 mois	34.1% [15.6% - 53.6%]	19.6% [7.0% - 36.8%]
72 mois	34.1% [15.6% - 53.6%]	13.0% [2.9% - 31.1%]



Taux de survie [IC95%]	IMRT N= 36	Conformationnelle N= 34
à 12 mois	37.4% [21.7% - 53.1%]	47.1% [29.8% - 62.5%]
à 24 mois	29.8% [15.1% - 46.0%]	38.0% [22.1% - 53.8%]
à 36 mois	16.5% [4.1% - 36.2%]	31.7% [16.9% - 47.5%]
à 48 mois	16.5% [4.1% - 36.2%]	28.5% [14.5% - 44.2%]
à 60 mois	16.5% [4.1% - 36.2%]	14.3% [4.1% - 30.5%]
à 72 mois	16.5% [4.1% - 36.2%]	7.1% [0.7% - 24.8%]

TITRE : Radio-chimiothérapie exclusive du cancer de l'œsophage : Impact de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité sur les toxicités et la survie

AUTEUR : Caroline AMOYAL

RESUME :

La radio-chimiothérapie (RCT) exclusive est le traitement standard des carcinomes œsophagiens localement avancés. Les enjeux principaux du traitement sont principalement d'améliorer le contrôle locorégional sans augmenter la morbi-mortalité.

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer l'impact de la technique d'irradiation (irradiation conformationnelle (3D) versus radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) sur la survie globale et les toxicités.

Nous avons inclus 70 patients porteurs d'un carcinome œsophagien localement avancé, non métastatique traité par RCT exclusive entre 2009 et 2016 entre le Centre Georges François Leclerc et le CHU de Dijon. La tumeur primitive et les adénopathies envahies ont reçu une dose comprise entre 50 et 66Gy en fractions de 2Gy. Une escalade dose ≥ 60 Gy était délivrée de manière significative dans le groupe IMRT (27.8% vs 5.9%, $p=0.033$). En cas d'irradiation prophylactique ganglionnaire (74.3%), les aires ganglionnaires à risque d'envahissement microscopique recevaient une dose de 40Gy. Le schéma de chimiothérapie concomitante utilisé principalement était le FOLFOX-4 (77.1%). Les toxicités ont été évaluées avec l'échelle CTC v4.0. Les facteurs pronostiques sur la survie sans progression locorégionale, la survie sans maladie, la survie sans métastases, la survie spécifique et la survie globale ont été étudiés à l'aide d'un modèle de Cox. Une comparaison des toxicités et de la survie a été faite entre les groupes de patients traités par radiothérapie conformationnelle 3D ($n=34$) et les patients traités par IMRT ($n=36$).

Les taux de toxicités aiguës de grade ≥ 4 étaient de 29.4% dans le groupe 3D et 16.7% dans le groupe IMRT ($p=0.2044$). Les taux de toxicités tardives de grade ≥ 4 étaient de 14.7% dans le groupe 3D et 13.9% dans le groupe IMRT ($p=1.000$). Les expositions cardiaque et pulmonaire à des plus fortes doses (V30 pulmonaire, Dose moyenne au cœur, V20 à V45 cardiaques) étaient significativement diminuées en IMRT. Une « Dose maximale cardiaque » et un « V5 cardiaque » augmentés étaient significativement associés à une toxicité cardiaque tardive. Néanmoins, les taux de toxicités cardiopulmonaires aiguës et tardives entre les 2 techniques de traitement étaient similaires ($p=0.51$ et $p=0.67$). L'âge > 67 ans était le seul facteur significativement associé à plus de toxicités aiguës de grade ≥ 4 . Concernant les toxicités tardives, le sexe féminin exposait à 4 fois plus de toxicités de grade ≥ 4 ($p=0.0367$). Enfin, l'irradiation ganglionnaire prophylactique, un statut CV OMS ≥ 2 et un alcoolisme actif étaient des facteurs prédictifs indépendants d'une toxicité de grade ≥ 1 (respectivement $p=0.0290$; $p=0.0397$; $p=0.0290$). Le suivi médian de la population totale était de 45 mois [2.0 – 92.5]. (29 mois [4.6 – 68.0] en IMRT et 64 mois [2.0 – 92.5range]. en 3D). La médiane de survie était de 21.1 mois (42.0 mois en IMRT et 20.2 mois en 3D, $p=0.3482$). En analyse multivariée, le traitement par chimiothérapie néoadjuvante et une perte de poids $\leq 10\%$ étaient associés à une meilleure survie globale.

L'IMRT permet d'escalader la dose sans augmentation des toxicités et permet une meilleure protection du cœur et des poumons. La technique d'irradiation IMRT ou 3D conformationnelle ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale.

Mots clés : Cancer œsophagien, radiochimiothérapie exclusive, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), radiothérapie conformationnelle (3D), toxicités, facteurs pronostiques