



Cancer œsogastrique

Rev Med Suisse 2014; 10: 1331-6

S. Mantziari
P. Allemann
A. Dayer
N. Demartines
M. Schäfer

Gastroesophageal cancer: an update on diagnosis and treatment

Esophago-gastric cancer remains a relatively rare pathology with, however, an ascending tendency in the recent years due to a variety of predisposing factors. An extensive preoperative workup and a thorough multidisciplinary discussion are the key elements to define treatment strategy. Surgery is the cornerstone of treatment for resectable tumors, even if it is associated with morbidity rates of 40-60% in medium and high-volume centers. Long-term consequences (e.g. malnutrition and late anastomotic stenosis) are present in a high proportion of patients and they raise the need for a close follow-up with the collaboration of the general practitioner, surgeon and oncologist. This multidisciplinary treatment and aftercare has the best chance to offer to the patient not only a longer overall survival, but a better quality of life as well.

Le cancer œsogastrique reste une pathologie relativement rare mais en augmentation ces dernières années, en raison d'une multitude de facteurs prédisposants. Un bilan préopératoire extensif ainsi que la discussion multidisciplinaire de chaque cas sont les éléments-clés de la prise en charge. Pour les tumeurs résecables, la chirurgie reste la pierre angulaire du traitement, tout en sachant qu'elle est grevée d'une morbidité postopératoire aux alentours de 40 à 60%, même dans les centres à haut volume. Les séquelles à long terme (par exemple, dénutrition, sténose anastomotique tardive) ainsi que le suivi oncologique nécessitent une surveillance étroite, conjointement par le médecin généraliste ainsi que par l'équipe chirurgicale et oncologique, afin d'optimiser non seulement la survie globale mais aussi la qualité de vie des patients.

CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Introduction – épidémiologie

En Europe, l'incidence du cancer de l'œsophage est inférieure à 10/100 000 habitants; en Suisse, elle est de 9,4 et 2/100 000 chez les hommes et les femmes, respectivement.¹ Autrement dit, on découvre annuellement, en Suisse, un cancer de l'œso-

phage chez 350 hommes et 120 femmes. Cette tendance est en augmentation; l'incidence prévue pour 2024 et 2029 monte à 716 et 776 nouveaux cas par année, respectivement.²

L'obésité morbide et le reflux gastro-œsophagien avec métaplasie de Barrett sont les principaux facteurs de risque pour l'adénocarcinome du bas œsophage, alors que la consommation d'alcool et le tabagisme le sont pour le carcinome épidermoïde. La présentation clinique la plus fréquente est la dysphagie, qui affecte plus de 50% des patients. Environ 25% des cas sont diagnostiqués fortuitement lors d'un suivi de maladie de reflux ou d'une métaplasie de Barrett.

Selon des données européennes récentes,³ la survie globale du cancer de l'œsophage, tous stades confondus, est de l'ordre de 37 mois, avec une survie à cinq ans de 40%.

Bilan préopératoire

Bilan oncologique

L'endoscopie haute (œsoduodénogastrosco-pie – OGD), avec de multiples biopsies, est le gold standard du bilan préopératoire (figure 1). Elle doit être associée à l'endosonographie (EUS), afin de déterminer la profondeur d'invasion pariétale (stade uT) et la présence de ganglions locorégionaux (stade uN) (figure 2). La spécificité de l'EUS varie entre 73 et 90% pour la profondeur de l'invasion transmurale et approche 84% pour les ganglions locorégionaux. La biopsie transpariétale de ces ganglions à l'aiguille fine (FNA) permet d'augmenter la sensibilité, mais elle est associée à un risque non négligeable de dissémination tumorale et reste ainsi très peu utilisée en pratique.⁴ Le bilan d'extension à distance sera complété par un CT thoraco-abdominal, à la recherche d'envahissement des structures avoisnantes et des métastases à distance.



Figure 1. Bilan diagnostique: endoscopie

Adénocarcinome du bas œsophage développé sur un œsophage de Barrett.



Figure 2. Bilan d'extension par endosonographie

Masse hypo-échogène, héli-circconférentielle et hétérogène. Infiltration de la musculaire, sans la dépasser. Tumeur classée uT3uN0.

Le PET-CT (figure 3) est un nouvel instrument diagnostique de plus en plus utilisé, principalement dans le contexte d'un bilan pour maladie métastatique.⁵ De plus, des données récentes suggèrent son utilité dans l'évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant pour l'adénocarcinome. Aussi précocement que deux semaines après le début du traitement, il permettrait de reconnaître les non-répondeurs et éventuellement d'adapter la stratégie thérapeutique.^{6,7}

Enfin, la panendoscopie préopératoire est indispensable pour les tumeurs épidermoïdes. En effet, s'agissant fréquemment de patients fumeurs, il existe un risque non négligeable de découvrir une tumeur synchrone de la sphère ORL ou bronchopulmonaire (environ 5% de ces patients ont eu dans leurs antécédents au moins une néoplasie ORL).^{3,8}

Bilan d'opérabilité

Une fois l'indication opératoire posée, un complément de bilan cardiaque et pulmonaire est nécessaire, spécialement chez les patients tabagiques. Dans notre expérience, nous y associons également un dépistage nutritionnel. Par ailleurs, chez le patient fumeur, un sevrage complet est fortement recommandé dans les quatre à six semaines préopératoires, afin de diminuer le taux de complications postopératoires, le plus souvent d'origine bronchopulmonaire ou infectieuse.⁹

Traitement

Si la chirurgie reste la pierre angulaire du traitement du cancer œsophagien, une prise en charge multidisciplinaire s'avère toujours nécessaire. Ainsi, chaque cas doit impérativement être discuté lors d'un *tumor board* en milieu spécialisé pour la planification de la stratégie individuelle.

Tumeurs localisées

La résection muqueuse endoscopique ou la dissection sous-muqueuse sont indiquées en cas de stade précoce, ne touchant que la muqueuse (Tis, T1mN0). Dans le cas particulier du carcinome épidermoïde, la radiochimiothérapie (RCT) définitive représente le traitement de choix pour les tumeurs du tiers proximal; dans les cas du tiers moyen ou distal, une résection chirurgicale peut être aussi proposée.⁸

Pour les stades plus avancés (T1sm, T2), une résection chirurgicale s'impose.

Les approches chirurgicales les plus courantes pour le cancer œsophagien incluent:

1. L'œsophagectomie transhiatale, pour les tumeurs du tiers moyen et distal. L'anastomose est cervicale. La reconstruction est effectuée le plus souvent au moyen d'un tube gastrique confectionné en peropératoire. La transposition colique est réservée pour des cas exceptionnels (status post-gastrectomie, ischémie gastrique peropératoire, etc.). La réalisation systématique d'une jéjunostomie d'alimentation ne fait pas partie des recommandations actuelles.
2. L'œsophagectomie transthoracique selon Lewis-Santý (double abord), également en cas de tumeurs du tiers moyen et distal (figures 4 et 5). L'anastomose est intrathoracique haute. Une approche minimale invasive est actuellement de plus en plus utilisée, afin de diminuer la morbi-

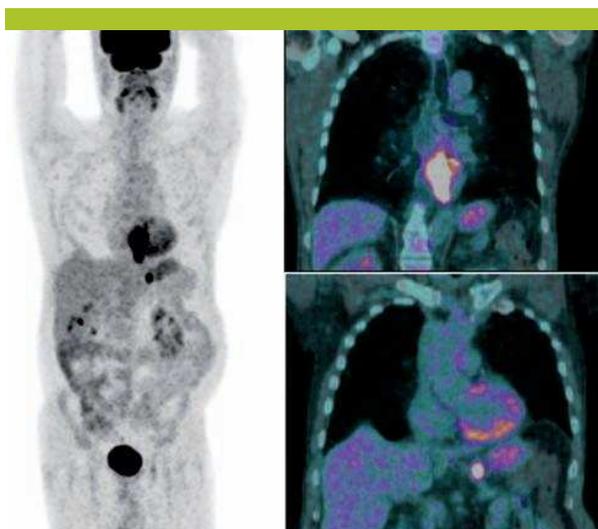


Figure 3. Bilan d'extension par PET-CT

Hypercaptation intense de la tumeur primaire de l'œsophage distal, avec mise en évidence d'une adénopathie du tronc cœliaque.

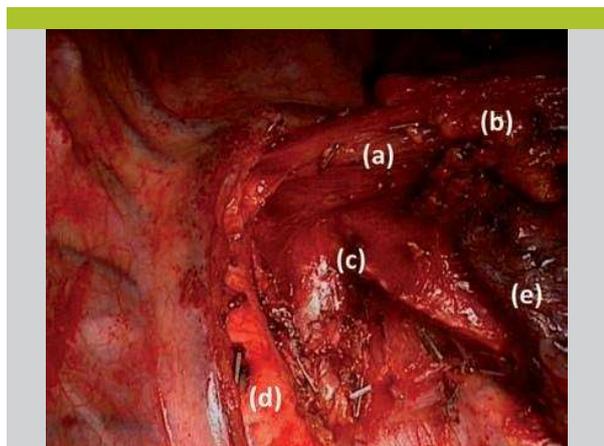


Figure 4. Œsophagectomie distale: photo intraopératoire

Fin de la mobilisation de l'œsophage (a), avec les ganglions intertrachéo-bronchiques (b). On visualise la bifurcation trachéale (c), l'aorte (d) et le poumon droit exsufflé (e).

dité associée à l'abord chirurgical. Dans notre institution, l'approche standard consiste en une laparoscopie pour le temps abdominal, suivie par une thoracotomie droite.

3. L'œsophagectomie totale selon Akiyama ou Mac Keown (triple abord: laparotomie abdominale, thoracotomie droite et cervicotomie gauche). Utilisée pour les tumeurs du tiers supérieur et moyen, l'anastomose est alors cervicale.

Concernant l'approche des tumeurs du tiers distal, la résection transthoracique a démontré un bénéfice de survie significatif par rapport à l'abord transhiatal pour les tumeurs de l'œsophage distal, surtout dans le cas des tumeurs N1. Cette différence est attribuée au curage ganglionnaire médiastinal plus complet et justifie à nos yeux cet abord plus «agressif», même s'il est associé à une morbidité postopératoire plus élevée.¹⁰ De plus, en Europe et aux Etats-Unis, un double curage ganglionnaire abdominal et médiastinal est actuellement recommandé, vu la dissémination lymphatique à distance pouvant être observée, même pour les



Figure 5. Œsophagectomie distale: photo intraopératoire

L'estomac est tubulisé et monté dans le thorax. Il sera utilisé pour remplacer l'œsophage résecté et ainsi rétablir la continuité digestive.

stades précoces. Le curage cervical, longtemps préconisé, n'a pas montré de bénéfice en termes de survie ni de récidive locale.⁴

Tumeurs avancées

En cas de maladie localement avancée, définie par l'envahissement pariétal >T2 et/ou la présence des ganglions locorégionaux (N+) sans métastase à distance, le traitement de choix est multimodal, associant la chirurgie à la chimiothérapie et la radiothérapie.⁴ Plusieurs algorithmes ont été décrits.

Radiochimiothérapie (RCT) néoadjuvante

Pour les tumeurs localement avancées, la RCT, suivie par la résection chirurgicale, est considérée comme le traitement de choix. Elle consiste en une chimiothérapie d'induction 5-FU/cisplatine ou Taxotère/cisplatine, suivie par une RCT concomitante, avec une dose d'irradiation de 45 ou 50,4 Gy. La résection chirurgicale est alors programmée six à huit semaines après la fin du traitement, afin d'obtenir le bénéfice maximal en termes de réponse tumorale. Des données récentes¹¹ démontrent un bénéfice significatif pour les patients après traitement néoadjuvant, avec une survie médiane de 49,4 mois versus 24 mois pour la chirurgie seule.

Traitement adjuvant

La chimiothérapie après résection chirurgicale a démontré un bénéfice de survie en cas d'envahissement ganglionnaire, surtout pour le carcinome épidermoïde. La radiothérapie postopératoire est réservée en cas de maladie résiduelle ou de marges de résection positives (R1, R2);⁴ néanmoins, elle reste peu utilisée en pratique en raison du risque de désunion ou de sténose anastomotique secondaire.

Tumeurs dépassées, métastatiques

En cas de maladie dépassée, métastatique ou récidivante, il y a peu de place pour des résections chirurgicales à titre palliatif. L'endoscopie avec dilatation et la pose de stent permettent l'amélioration de la qualité de vie. La RCT définitive est également proposée dans un double but de prolonger la survie et pallier les symptômes; un régime à base d'irinotecan-cisplatine ou 5-FU/cisplatine est le plus souvent utilisé dans ce contexte.^{4,12}

CANCER GASTRIQUE

Introduction – épidémiologie

Environ 800 nouveaux cas de cancer gastrique sont diagnostiqués chaque année en Suisse, tendance en diminution.¹ En 2024 et 2029, le nombre de nouveaux cas par année est estimé à 486 et 361 patients par an, respectivement.² S'il est vrai que l'on observe une diminution progressive de l'incidence du cancer gastrique de manière générale depuis les années 1990, les cancers du cardia constituent une exception, avec une nette augmentation d'incidences. Ils correspondent actuellement à environ 50% des carcinomes gastriques.⁸

Le taux de survie national à cinq ans atteint 27%, soit légèrement plus élevé que la moyenne en Europe. La survie



à cinq ans est de l'ordre de 80% pour les tumeurs précoces. Par contre, elle diminue drastiquement à 40% pour une maladie localement avancée et à 6% en présence de métastases.^{13,14}

Facteurs de risque

L'infection à *Helicobacter pylori* et la gastrite chronique atrophique associée prédisposent au cancer de l'estomac. La consommation d'aliments fumés qui contiennent des nitrites a été depuis longtemps identifiée comme facteur de risque, tandis que celle des fruits et légumes semble avoir un effet protecteur.

Histopathologie

L'adénocarcinome correspond à >90% de la totalité des tumeurs gastriques. Il existe deux sous-types histologiques (classification de Lauren): le type intestinal ou bien différencié, qui provient de la muqueuse, et le type diffus ou à cellules isolées, qui provient de la *lamina propria*. Ce dernier est associé à une invasion sous-muqueuse très étendue, la formation précoce de métastases et globalement à un pronostic défavorable. Le sous-type histologique de la tumeur doit impérativement être clairement défini lors des biopsies préopératoires, car il détermine de manière décisive la stratégie thérapeutique.

Diagnostic et bilan d'extension

L'OGD avec biopsies est la modalité diagnostique de choix pour le cancer gastrique. Elle est complétée par l'EUS, qui permet de préciser la profondeur de l'envahissement transmurale (stade uT) avec une sensibilité estimée à 75% et la présence d'atteinte ganglionnaire (stade uN) entre 25 et 64%.^{8,12,15} Le CT thoraco-abdominal complète le bilan d'extension à distance, comme pour le cancer œsophagien. Le rôle du PET-CT n'a pour l'heure pas encore fait l'objet d'un consensus formel. Néanmoins, de plus en plus de centres (dont le CHUV) l'utilisent, afin de préciser la biologie tumorale, ainsi qu'une éventuelle métastatisation à distance.

La laparoscopie exploratrice permet de confirmer la présence d'une carcinose péritonéale, souvent très difficilement détectable sur l'imagerie conventionnelle, car micronodulaire. Cette technique diagnostique préopératoire est proposée pour les tumeurs localement avancées, cT3 et cT4 et/ou en cas de suspicion de carcinose péritonéale.¹²

Traitement

Il existe plusieurs approches, selon le stade de la maladie. Il est important de relever qu'un consensus international unique sur la prise en charge des tumeurs gastriques n'existe pas. On observe ainsi une certaine variabilité régionale, voire continentale, dans la prise en charge de cette maladie.

Cancer gastrique précoce (*early gastric cancer*): chirurgie seule

La chirurgie seule est indiquée en première intention pour les tumeurs de stades T1 s'étendant au-delà de la sous-muqueuse (T1sm2),¹² ainsi que T2 N0.

Pour le sous-type intestinal selon Lauren, une marge de sécurité de 5 cm est considérée comme suffisante.¹⁶ On réa-

lisera donc une gastrectomie subtotale proximale ou distale, en fonction de la localisation de la tumeur. Pour le sous-type à cellules isolées selon Lauren, une marge de résection plus large est nécessaire vu l'invasion sous-muqueuse plus étendue (au minimum 7 cm). Ceci amène à réaliser une gastrectomie totale dans la grande majorité des cas.

L'étendue du curage ganglionnaire a fait l'objet de grands débats par le passé. Les recommandations actuelles sont d'effectuer un curage de type D2. En effet, la résection spléno-pancréatique et les curages plus étendus types D3 et D4 ne sont quasiment plus pratiqués en Europe, car ils augmentent drastiquement la morbidité postopératoire, sans apporter de bénéfice oncologique prouvé.¹²

Cancer gastrique localement avancé (*advanced gastric cancer*): traitement multimodal

Chimiothérapie pré et postopératoire

En 2006, l'étude MAGIC a observé l'effet de la chimiothérapie pré et postopératoire, basée sur l'épirubicine, le cisplatine et le 5-FU (ECF).¹⁷ Un bénéfice de survie à cinq ans de 13% a été constaté pour le groupe ECF plus chirurgie, malgré le faible taux de compliance des patients au traitement oncologique (41%). D'autres données ont également confirmé ce bénéfice par la suite. En Europe, cette stratégie est actuellement considérée comme le traitement standard pour des tumeurs T2 N+, T3/T4 N0 ou N+.^{8,18}

De plus, il a été observé que 10 à 25% des patients atteints d'un cancer gastrique ou jonctionnel surexprimaient le gène *HER-2*. Un traitement à base d'anticorps anti-*HER-2*, le trastuzumab (Herceptin), est actuellement en cours d'évaluation.

Radiochimiothérapie postopératoire

Aux Etats-Unis, Macdonald et coll. ont étudié, en 2001, la combinaison chimio et radiothérapie postopératoire versus chirurgie seule.¹⁹ Là aussi, un bénéfice significatif a été retrouvé pour le groupe avec traitement adjuvant par rapport à la chirurgie seule, avec un bénéfice de neuf mois en survie médiane. Ce gain semblait être maintenu lors du suivi à onze ans de ces patients.²⁰ Malheureusement, il est important de mentionner que les standards chirurgicaux appliqués à cette étude n'étaient pas optimaux, limitant de manière importante son impact, surtout en Europe. Pour cette raison, cette stratégie n'est validée surtout qu'en Amérique du Nord.^{8,18,21} Il existe également un inconvénient majeur à ce traitement: l'impact des éventuelles complications postopératoires empêche bien souvent l'application stricte d'un tel protocole adjuvant.

Chimiothérapie postopératoire

Une récente méta-analyse²² suggère un bénéfice de survie marginal pour le groupe de chimiothérapie adjuvante versus chirurgie seule. Cette approche est réservée aux cas où le traitement combiné selon les schémas habituels (MAGIC ou Macdonald) est contre-indiqué (néphrotoxicité, cardiotoxicité, etc.).⁸

Maladie métastatique ou dépassée

Dans les cas d'une maladie métastatique ou localement inopérable, une chimiothérapie définitive peut être recom-



mandée afin de prolonger la survie et d'obtenir un meilleur contrôle local. Il n'existe pas de consensus défini pour le schéma ni pour la durée de la chimiothérapie définitive (aussi appelée palliative) pour le cancer gastrique; la décision est prise au cas par cas dans un milieu spécialisé en fonction de l'étendue de la maladie, des symptômes associés, et bien évidemment du désir du patient.

Gestion périopératoire: réflexions générales

Optimisation de l'état nutritionnel

La dénutrition préopératoire est fréquente chez les patients atteints d'un cancer gastro-œsophagien, en raison de la dysphagie souvent présente, de la cachexie tumorale et/ou du traitement néoadjuvant. Chez les patients dénutris, on observe une morbidité postopératoire plus élevée, surtout cardio-pulmonaire et infectieuse. Pour cette raison, un bilan préopératoire complet, associé à un suivi diététique adapté sont impérativement indiqués.⁸ La supplémentation nutritionnelle périopératoire, et en particulier l'immunonutrition (l'ajout, dans les produits destinés à la nutrition entérale ou parentérale, de nutriments spécifiques pour améliorer la réponse immunitaire, par exemple, glutamine, arginine, acides gras oméga-3, nucléotides), ont démontré un bénéfice significatif chez le patient dénutri,²³ soit sous forme de suppléments oraux, soit en administration entérale par sonde nasojéjunale.

Prise en charge multidisciplinaire

Tant pour le cancer œsophagien que gastrique, les différentes stratégies exposées nécessitent une prise en charge complexe, impliquant une multitude de spécialités médicales (chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, gastroentérologues, nutritionnistes, anesthésistes, intensivistes, etc.). Ainsi, un plateau technique hautement spécialisé est indispensable et contribue à la diminution prouvée du taux de morbi-mortalité, par rapport aux centres dits à faible volume (quinze à vingt cas par année ou moins).^{24,25} Dans ce contexte, la mortalité après œsophagectomie est actuellement de l'ordre de 4% pour les centres à haut volume. Dans notre établissement, la mortalité sur ces dix dernières années est de l'ordre de 6%.⁹

Conséquences à long terme³

Reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien est une séquelle très fréquente après œsophagectomie, rapportée chez 30-80% des patients selon les publications (incidence moindre en cas d'anastomose cervicale). Les symptômes se manifestent généralement entre trois mois et trois ans postopératoires et une prévention primaire par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) au long cours doit être prescrite systématiquement. En cas de reflux invalidant ou de l'apparition d'une transformation de la muqueuse du néo-œsophage, une diversion duodénale selon Roux-en-Y peut être proposée.

Dysphagie

Ce symptôme peut être lié à une sténose anastomotique, souvent d'origine ischémique ou secondaire à un reflux gastro-œsophagien. La sténose anastomotique survient plus souvent chez le patient polyvasculaire, ou après une

insuffisance anastomotique, avec des taux rapportés allant jusqu'à 56%. Le traitement consiste en des dilatations endoscopiques. Une éventuelle récurrence tumorale devra évidemment être systématiquement recherchée avant toute intervention, lors de l'endoscopie.

Troubles de la vidange gastrique

La forme la plus fréquente est la *gastroparésie* (satiété précoce, douleurs postprandiales). Elle est rapportée chez plus de 25% des patients. Le traitement repose sur la prescription de métoprolol au long cours, avec ajout d'érythromycine à doses procinétiques pour une durée de quatre semaines. La pyloroplastie prophylactique, autrefois réalisée de manière systématique, n'a pas d'efficacité prouvée et n'est plus indiquée dans la pratique actuelle. Le *syndrome de «dumping»* est lié à une vidange gastrique accélérée. Il est favorisé par la réalisation d'une pyloroplastie. La prévention de sa survenue consiste en un régime diététique adapté, avec éviction des sucres monosaccharidiques, remplacés par des carbohydrates complexes (sucres lents) en quantité abondante et l'éviction des boissons après les repas.

Conséquences nutritionnelles

Après des traitements chirurgicaux et oncologiques parfois lourds et grevés d'effets secondaires importants, il n'est pas rare d'observer une aggravation de la dénutrition en postopératoire. Bien que peu de données viennent étayer cette attitude, la jéjunostomie d'alimentation est ainsi utilisée de manière systématique dans beaucoup de centres. Pratiquement, la supplémentation nutritionnelle est souvent nécessaire au-delà d'un an après l'intervention chirurgicale.

Suivi à long terme après chirurgie ou radiochimiothérapie définitive

Pour le suivi à long terme après chirurgie ou RCT définitive, il n'existe pas de consensus clairement défini. Aux Etats-Unis, un contrôle clinique est recommandé dans les trois à six mois pour les deux premières années, et ensuite tous les six à douze mois pour les cinq prochaines. C'est seulement sur la base de la clinique qu'un bilan complet par imagerie et OGD est organisé.²⁶ Par contre, selon les dernières directives de la Société européenne d'oncologie médicale, un suivi régulier après la fin du traitement n'est pas formellement recommandé car il ne semble pas avoir un impact sur la survie, à l'exception des candidats pour chirurgie de sauvetage après RCT définitive, ou en cas de récurrence après résection endoscopique. Un suivi ciblé, sur la base des symptômes, de l'état nutritionnel et du contexte psychosocial, est alors recommandé.²⁷

CONCLUSION

Le cancer œsogastrique, même s'il reste une pathologie relativement rare dans les pays occidentaux, présente une tendance à l'augmentation; la gastrite chronique à *H. pylori* et le reflux œsogastrique, qui affectent un nombre considérable de nos patients, sont étroitement liés à l'apparition de l'adénocarcinome gastrique et œsophagien, respectivement. Pour chaque patient atteint d'un cancer œsogastrique, une prise en charge multidisciplinaire doit être établie de