

PCEM2

Date : 06/01

2010-2011

Professeur : Piche

Nombre de pages : 10

Semiologie

Ronéo n° : 4

Intitulé du cours : Cancers de l'estomac et de l'œsophage

Chef Ronéo : Gabriel

Al Khansa

Binôme : Kellen Briot / Alix Schoulmann



*Corporation des
Carabins*

Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrose

Partenaires



BNP PARIBAS

Cancer gastrique et cancer de l'œsophage

Précisions à propos des cours précédents :

- En combien de temps agissent les inhibiteurs de la pompe à protons ? → En 24 à 48h
- L'endobrachy œsophage :

Le reflux est un **facteur de risque à long terme** d'endobrachy œsophage et à long terme du cancer de l'œsophage. Mais ce n'est pas parce que l'on a 3 épisodes de reflux quotidiens depuis 4 semaines qu'il va y avoir un cancer de l'œsophage.

Au bout de 15-20 ans de reflux le risque d'endobrachy œsophage apparaît, et encore d'avantage des dizaines d'années après le risque de cancer de l'œsophage. On est bien dans le cadre de maladies bénignes et il ne faut pas faire d'association avec les complications immédiates.
- IPP au long cours :

Le traitement d'entretien du reflux gastro-œsophagien est médical (médicaments = IPP).

L'acide chlorhydrique dans l'estomac est un mécanisme protecteur normal, en bloquant en continue la sécrétion gastrique acide il y a des **effets secondaires à long terme**, bénins (il n'y a pas de risques immédiats car les IPP sont bien tolérés) :

 - Le plus grand risque à long terme est la **carence en vitamine B12** avec la modification du métabolisme de la vitamine B12. Le blocage de la pompe à proton limite l'association du facteur intrinsèque produit par l'estomac et la vitamine B12 alimentaire. Pourtant il faut qu'il y ait ce couple pour qu'elle soit correctement absorbée, donc avec l'inhibition de la sécrétion gastrique on a une **baisse du taux sanguin de vitamine B12** et dans certains cas, des **anémies symptomatiques**.
 - Il ne faut pas arrêter les IPP mais il faut les doser au bout de 10 ans et éventuellement suppléer en cas de carence.
 - Le 2^e risque pourrait être le **risque néoplasique** car lorsque l'on inhibe la cellule P pariétale, il y a inhibition de la production d'HCL et stimulation de la cellule G qui produit de la gastrine.
 - L'**hypergastrinémie** induite dans le sang à un **effet prolifératif en particulier sur les cellules neuro-endocrines** de l'estomac proximal.
 - Chez l'animal y a des risques de tumeurs neuro-endocrines mais *chez l'Homme aucun cas de tumeurs neuro-endocrines de l'estomac n'a jamais été répertorié.*
 - Le 3^e risque est l'**atrophie de la muqueuse gastrique**, les modifications épithéliales. En effet on limite un facteur de protection (HCL) et on modifie la flore bactérienne.
 - Chez l'immunodéprimé, au long cours, on peut avoir des infections.
 - Actuellement on pense qu'il y a un risque accru de **diarrhée du voyageur**. On peut donc proposer d'arrêter les IPP au cours du voyage pour les remplacer par les topiques gastriques.

On passe maintenant aux cancers de l'œsophage et de l'estomac qui sont très graves comme les cancers des VAS. Ils ont une **morbidity très importante** contrairement aux cancers plus distaux comme le cancer colorectal que l'on arrive à bien soigner quand il est pris à temps.

Les tumeurs de l'estomac, de l'œsophage et du pancréas sont des tumeurs **gravissimes**.

I) Epidémiologie

- **Baisse très nette de l'incidence** en Europe : 12 cas/100 000 habitants chez les hommes et 4 cas/100 000 chez les femmes.

Cela s'explique par le fait que l'on assiste aujourd'hui à la **baisse de l'infection par l'helicobacter pylori** et que les cancers gastriques y sont très fortement associés.

- L'incidence annuelle en France est de 7 à 8 000 nouveaux cas/an

- Il s'agit de la **2ème cause de mortalité par cancer**.

- L'âge moyen de survenue est de **70 ans**.

- **Les facteurs de risques :**

Il faut les connaître même si la prévention n'est pas facile car cela concerne les habitudes de toute la population. Mais on peut agir notamment sur le tabac qui est très néfastes pour tous les cancers de l'œsophage, l'estomac et les VAS, alors que plus on descend moins il y a de risque en ce qui concerne le tabac.

* **Nutritionnels** : alimentation salée (le sel, les aliments salés, fumés ou frits), nitrates, faibles consommations de vitamines A et C. La consommation de viande rouge favoriserait la survenue du cancer, alors qu'un régime riche en fibre et pauvre en graisse aurait un rôle protecteur.

L'alimentation dans les pays anglo-saxons et en Europe n'est pas bonne sauf pour les pays du pourtour méditerranéen où on mange plein de fruits et de légumes. Il y a une différence entre le sud et le nord de la France : il y a plus de cancers gastriques et de l'œsophage dans le nord.

* **Sociaux** : bas niveau socio-économique,

* **Environnementaux** : **tabac**

* **Médicaux** : antécédents de chirurgie gastrique,

* L'atrophie gastrique, la gastrite, helicobacter pylori

* Familiaux dans certains cas.

II) Signes d'appels

On peut observer certains signes, seul ou en association, pour évoquer un cancer de l'estomac :

✓ **Syndrome dyspeptique** : inconfort de la partie haute de l'abdomen

✓ **Vomissements** : une sténose peut entraîner une subocclusion et donc des vomissements

✓ **Syndrome ulcéreux** : le cancer de l'estomac est étroitement lié à son facteur prédisposant qui est l'ulcère gastrique.

✓ **Complication hémorragique ou perforative**. Il y a des cancers qui sont découverts trop tard devant une hémorragie digestive ou une perforation.

✓ **Anorexie isolée** (perte d'appétit) ou **altération de l'état général**. Cela se voit rapidement c'est un signe d'alarme, on demande alors s'il y a des douleurs à l'estomac et on identifie des signes sur la partie épigastrique qui permettent de justifier une fibroscopie duodénale.

✓ **Anémie** : une tumeur dans le tube digestif forme des effractions ulcéro-bourgeonnantes de la muqueuse donc du sang se déverse dans l'intestin ce qui va développer à terme une anémie par carence martiale (*déficit en fer*).

✓ **Syndrome paranéoplasiques** : lésions à distance causées par des réactions immunitaires, anomalies de la coagulation systémique, induite par la présence d'une tumeur (phlébite, embolie pulmonaire...)

✓ **Manifestation liée à une localisation métastatique** → palpation des aires ganglionnaires importante

✓ **Adénopathies** sus-claviculaire gauche (**ganglion de Troisier**) ou axillaire gauche, à l'examen clinique

III) La fibroscopie oesogastroduodénale

Examen princeps qui permet :

- La **localisation par rapport aux arcades dentaires** : guide la main du chirurgien. Détermine s'il s'agit d'un cancer distal ou fundique.
- D'estimer la **taille** de la lésion
- De préciser l'**aspect** de la tumeur

→ **Le diagnostic repose sur les biopsies multiples pendant l'endoscopie.**

IV) Bilan

→ **Repose surtout sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien (« scanner TAP »), seul examen d'extension qui est légitime.**

1. Examen clinique

Il permet la recherche d'une extension et est généralement assez pauvre dans le cancer de l'estomac car les tumeurs sont rarement palpables.

Rechercher : - un ganglion sus-claviculaire G (Troisier) ou un ganglion axillaire G,
- une ascite,
- une masse palpable,
- une hépatomégalie.

2. Examen complémentaires

- **Sanguins** : - Bilan hépatique
- Ionogramme sanguins.
- Dosage des marqueurs tumoraux (ACE et Ca19-9) → Les marqueurs tumoraux n'ont **aucune valeur diagnostique** mais ont une certaine utilité dans le **suivi des patients**.
- **Imagerie** : scanner thoraco-abdomino-pelvien permettant d'évaluer l'envahissement locorégional ou à distance. Au pire on peut faire une radio pulmonaire et une échographie abdominale.
Cela permet d'éliminer une localisation métastatique pulmonaire, hépatique, péritonéale (ascite) ou autre qui **contre-indiquerait un geste chirurgical** dans un but curatif.
Une écho-endoscopie peut améliorer la précision du bilan d'extension locorégional en évaluant l'envahissement des parois digestives pour la classification TNM.

V) Anatomopathologie

- Il s'agit d'**adénocarcinomes dans 95% des cas**.

On utilise la classification histopronostique de Lauren (*pas à retenir*) qui permet de dire si on a une tumeur agressive qui va répondre ou non à la chimiothérapie. Elle distingue :

- les formes intestinales (plutôt bien différenciées)
- les formes diffuses (plutôt mal différenciées, invasives, avec peu de cohésion cellulaire ou à cellules indépendantes)

- Il y a aussi des lymphomes gastriques primitifs (3% des tumeurs gastriques) = lymphome gastrique de MALT (mucosa associated lymphoid tissue) à petites cellules. Il est toujours associé à l'helicobacter pylori et guéri avec l'éradication de la bactérie. Il y a aussi des tumeurs stromales très rares.

★ **Classification TNM pour l'estomac** : (pas identique pour tous les organes)

T (tumeur)	N (ganglion)	M (métastases)
T0 pas de tumeur	N0 pas de ganglion	M0 pas de métastase
Tis tumeur in situ	N1 ganglions proximaux (péri-gastriques)	M1 métastase (y compris ganglion de Troisier)
T1 extension à la sous-muqueuse		
T2 extension à la musculuse	N2 ganglions distaux	
T3 extension à la séreuse		
T4 extension aux organes adjacents		

VI) Pronostic

- Toutes formes confondues la survie est classiquement inférieure à 10 % à 5 ans = très mauvais pronostic.

Dans les stades T1-2 N0 M0, de 75 % à 5 ans.

Dans les stades T1-2 N1 M0, de 30 % à 5 ans.

- La résection chirurgicale (gastrectomie) n'est possible que dans moins de 50 % des cas voir moins car elle ne sert à rien en cas de localisations à distance et est mal supportée chez les sujets âgés (majorité des patients).

La mortalité opératoire est de 5 %.

VII) Traitements

1. Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire

☠ Toujours le mettre dans les traitements demandés lors de l'ECN quel que soit les items : ça fait déjà un point !

2. Chirurgie

C'est le seul traitement potentiellement **curateur** des cancers gastriques.

Ne concerne que 50 % des malades.

3. Radio-chimiothérapie

Association entre les rayons et l'administration de protocole de chimiothérapie qui sont des drogues toxiques à priori seulement pour les cellules néoplasiques mais malheureusement pas seulement.

Elle **améliore la survie** par rapport à la radiothérapie seule pour les tumeurs du cardia localisées non opérables.

Combinée à la chimiothérapie, elle améliore la survie en situation adjuvante.

4. Chimiothérapie seule

En cas de **maladie métastatique**, par rapport aux soins palliatifs, elle améliore la survie et la qualité de vie (4 études randomisées).

En traitement adjuvant, les résultats des études de chimiothérapie exclusive sont contradictoires. Une majorité d'essais sont cependant négatifs, mais ils n'utilisaient pas les chimiothérapies les plus efficaces. Les drogues permettant d'obtenir au moins 10 % de réponse sont le cis platine, les anthracyclines, le 5-FU, la mitomycine, le méthotrexate, le VP16, l'hydroxyurée, le docetaxel (*pas à retenir*).

VIII) Stratégie thérapeutique

- Pour les formes **localisées** :

Le traitement de référence est la **chirurgie** → gastrectomie = 2/3 de l'estomac.

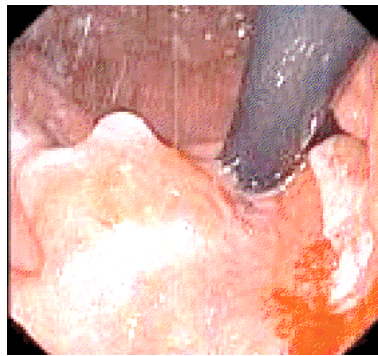
Une chimiothérapie ou une radio chimiothérapie doivent être proposées dans les formes avec atteinte ganglionnaire.

- Pour les formes **métastatiques** :

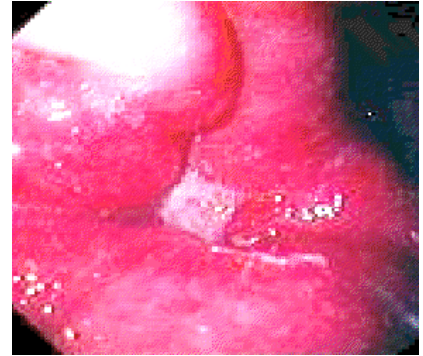
Le traitement est la **chimiothérapie** sauf cas exceptionnels, comme la chirurgie d'hémostase.



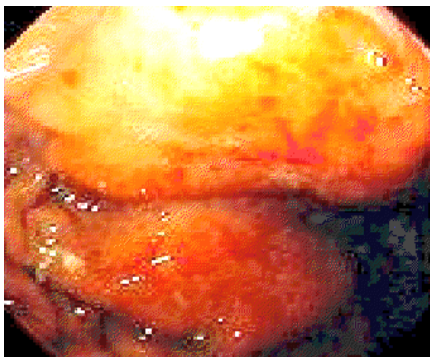
Cancer de l'antrum gastrique



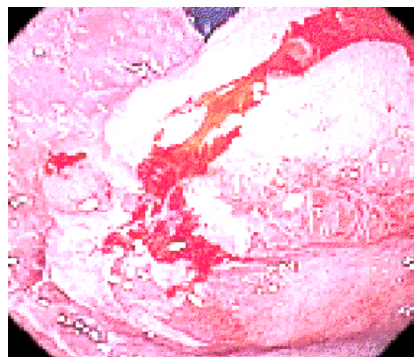
Cancer sous cardial (encore plus morbides que ceux de l'antrum distale car il faut réséquer aussi une partie de l'œsophage)



Cancer du fundus gastrique



Lymphome du MALT



Linite gastrique (adénocarcinome très infiltrant)

♥ Points clé :

- Les tumeurs épithéliales malignes sont le plus souvent des **adénocarcinomes**.
- L'incidence du cancer distal **diminue**.
- Cancer **fréquent** (2^e cause de mortalité par cancer en France)
- **Infection à Helicobacter Pylori** est un facteur de risque
- Toujours **biopsier les berges** d'un ulcère gastrique
- Le diagnostic repose sur la **fibroscopie oesogastroduodénale FOGD** avec des **biopsies**.
- Le bilan pré-thérapeutique est le **scanner thoraco-abdomino-pelvien**.
- Il faut rechercher et éradiquer l'**Helicobacter Pylori** chez les **apparentés au 1^{er} degré** (tests respiratoires).
- Survie de **15 % à 5 ans** (ça reste similaire aux 10 % de tout à l'heure).

CANCER DE L'ŒSOPHAGE

- Il est associé à un **cancer ORL** dans 15% des cas. Donc le bilan ORL est important à réaliser avec le diagnostic du cancer de l'œsophage (ce n'est pas le cas pour le cancer de l'estomac).
 - Il est **multifocal** dans 10% des cas : on a une tumeur puis une autre en dessous.
 - C'est presque toujours un **carcinome épidermoïde**. Si il est épidermoïde il est toujours en rapport avec une intoxication *alcolo-tabagique* = cancer du fumeur et de l'alcoolique.
- Ce peut aussi être un **adénocarcinome développé sur endobranchy œsophage** EBO, ce sont cette fois des cellules glandulaires et non épithéliales (en augmentation).

I) Epidémiologie

- 15/ 100 000 habitants en France.
- **3^e rang** après le cancer colorectal et le cancer gastrique.

- Facteurs de risques :

- ✗ *Sexe* : 20 hommes/1 femme
- ✗ *Age moyen* : 65 ans
- ✗ *Socio-économique* : défavorisé, milieu rural, certaines régions (ouest), facteurs étiologiques. L'alcool-tabagisme y est aussi souvent lié.

→ Facteurs exogènes : - Association alcool-tabac

- Exces de nitrites ou de nitrates
- Epices, boissons chaudes

→ Facteurs endogènes : - Ceux qui sont à l'origine d'état pré-cancéreux

- Œsophagite chronique
- Méga-œsophage, achalasie = maladie motrice qui constitue un risque surement du fait de la stase œsophagienne et donc de la présence prolongée de facteurs irritants
- Brûlure caustique
- Endobranchy œsophage (Barret) mais là ce sera l'adénocarcinome, reflux

*Le cancer de l'œsophage est souvent associé aux **cancers des VADS et des voies urinaires** (→ tabac) qu'il faut rechercher systématiquement. Il ne faut pas traiter un cancer de l'œsophage en oubliant un cancer urinaire !*

II) Diagnostic

1. Circonstances de découverte

✓ **Dysphagie** : maître symptôme, tardif dans l'évolution, souvent pas d'autres signes car ils surviennent de façon tardive donc la prévention est capitale. Elle survient à cause de l'obstruction de l'œsophage.

✓ **Autres symptômes** :

- *Gêne à la déglutition* : ce n'est pas parce que l'on a un obstacle en bas qu'il ne peut pas y avoir d'odynophagie car la motricité œsophagienne est tout de même modifiée. Par exemple un article qui s'appelait « the constipated stomach » a détaillé l'hypomotilité réactionnelle due à un obstacle dans le colon, c'est la même chose dans le cas de l'œsophage.

- Douleurs rétro-sternales
- Amaigrissement
- Dysphonie par paralysie récurrentielle
- Métastases viscérales (poumon, foie, os)
- Fausse route et dysphagie
- Dyspnée qui peut être due à l'intoxication tabagique ou à une métastase pulmonaire
- Hoquet = atteinte du pneumogastrique
- Douleurs postérieurs = atteinte du plexus prévertébraux
- Odynophagie (tardif)
- Hémorragie digestive : pas sous la forme d'hématémèse car ce sont des saignements tumoraux réguliers donc cela peut donner un mélaena ou se traduire par une anémie car carence martiale.

2. Signes révélateurs

La **dysphagie** est le **symptôme dominant**, habituellement élective pour les **solides**, d'apparition **récente** et d'évolution **progressive** entraînant un état de **dénutrition**.

Rappel : pour le méga-œsophage, l'achalasie ça commence par les liquides = dysphagie paradoxale, pour les obstacles comme avec le cancer ça commence par les solides = dysphagie classique.

La dénutrition est présente dans les cancers de l'œsophage, de l'estomac mais est moins fréquente dans les pathologies du tube digestif plus bas car elle gêne moins l'alimentation.

Les autres symptômes, rarement isolés et plus tardifs, sont la traduction d'une lésion évoluée ou d'une complication : la douleur thoracique, l'infection broncho-pulmonaire par fausse route, la fistulisation de la tumeur dans l'arbre respiratoire, la dyspnée inspiratoire par compression trachéale, la dysphonie par atteinte des récurrents, l'hémorragie massive par érosion de gros vaisseaux, l'anémie d'origine inflammatoire ou par saignement.

III) Anatomopathologie

→ Le **carcinome épidermoïde** est le plus fréquent.

→ Les **adénocarcinomes** sur endobranchy œsophage sont minoritaires mais en **proportion croissante**.

(On distingue l'adénocarcinome du cardia et l'adénocarcinome sur endo-branchy oesophage.

Ces tumeurs sont très lymphophiles avec une évolution locale responsable de la plupart des décès. 5 à 10 % des malades sont métastatiques lors du diagnostic.)

Le diagnostic impose la réalisation d'une fibroscopie et de prélèvements biologiques qui précisent le type histologique.

Lors de la fibroscopie on essaye de localiser la tumeur dans l'œsophage qui peut être séparé en 3 régions anatomiques distinctes (cervical, anatomique et abdominal). Le type d'intervention qui va être décidé va être conditionné par cette localisation : dans une lésion distale on fait une oesogastrectomie polaire supérieure, dans un cancer proximal les lésions sont souvent non opérables. On les localise par rapport aux arcades dentaires.

IV) Bilan

Il va être plus extensif que pour le cancer de l'estomac.

Il faut bien sûr faire un scanner thoraco-abdomino-pelvien mais on est moins précis pour évaluer l'envahissement péri-œsophagien donc il y a un examen qui est plus important que pour l'estomac : l'écho-endoscopie, qui est impossible en cas de sténose complète.

- **Examen clinique** et **bilan ORL** obligatoire : ganglion de Troisier, recherche de l'atteinte récurrentielle, une lésion néoplasique concomitante des VAS.
- **Endoscopie trachéo-bronchique** : pour les cancers des tiers supérieurs et moyen qui permet d'affirmer une extension à l'arbre respiratoire.
- **Scanner thoraco-abdominal** : permet l'appréciation de l'extension pariétale et médiastinale mais elle manque de précision.
- **Echo endoscopie** permet un bilan **plus précis** ainsi qu'une meilleure précision de l'extension dans les différentes couches pariétales.

★ **Classification TNM des tumeurs de l'œsophage :**

T (tumeur)	N (ganglion)	M (métastases)
T1 extension à la lamina propria ou la sous muqueuse	N0 pas d'adénopathies régionales métastatiques N1 adénopathies régionales métastatiques :	M0 pas de métastase à distance M1 métastase à distance
T2 extension à la musculuse	- Œsophage cervical : gg cervicaux/claviculaires	
T3 extension à l'adventice	- Œsophage thoracique: gg médiastinaux	
T4 extension aux structures adjacents	- Ganglions coeliaques : toujours cotés M1	

V) Pronostique

La survie globale avec les thérapeutiques conventionnelles est de **3 à 5% à 5 ans**. Plus on remonte plus la survie est basse.

La survie à 5 ans chez les patients opérés est de 7 à 19% suivant les études. Le cancer le plus mortel est le cancer du pancréas.

VI) Méthodes thérapeutiques

1. Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire

2. Evaluation de l'opérabilité

Nécessite un bilan du **terrain**, surtout cardio-respiratoire, hépatique, rénal et nutritif, une recherche systématique d'un second cancer des VADS par pan endoscopie sous AG.

Par exemple elle est très réduite chez un fumeur qui pèse 20 kg avec une insuffisance cardiaque et respiratoire. On prend en compte le performance statut qui permet d'évaluer globalement l'état général du malade et va nous dire s'il va pouvoir supporter une technique chirurgicale lourde.

3. Evaluation de la résecabilité

La résecabilité ne se discute que chez un patient opérable et en l'absence de métastases à distance. Elle permet d'apprécier l'emplacement, si la lésion n'est pas trop importante et si la chirurgie va vraiment pouvoir être curative.

Les limites absolues de la résecabilité sont l'envahissement prouvé de l'arbre trachéo-bronchique, l'atteinte des gros vaisseaux du médiastin et l'atteinte du rachis.

4. Chirurgie

La chirurgie recourt de préférence à l'**oesophagectomie trans-thoracique subtotale avec curage ganglionnaire** et remplacement par **gastroplastie** (ou plus rarement coloplastie) en un temps.

C'est actuellement la seule méthode considérée comme potentiellement **curatrice** même si elle est très lourde.

Elle n'est possible que chez peu de malades : environ 12 à 25 % des patients.

5. Chimio-radiothérapie

C'est le traitement de référence des **tumeurs non réséquées**.

La radiothérapie n'est pas une radiothérapie du corps entier mais ciblée où on applique une dose en Grey qui varie suivant l'organe (40 à 60 Gy pour l'œsophage par ex).

La chimiothérapie associée fait intervenir des drogues comme le 5FU et le cisplatine. Elles dépendent aussi du terrain car ces protocoles sont toxiques.

6. Chimiothérapie

Elle est indiquée pour les maladies **métastatiques** dans un objectif **palliatif** car on a montré des améliorations de seulement quelques mois. Mais la thérapie est tout de même possible.

VII) Traitement symptomatique

Plusieurs choses permettent d'améliorer le confort :

→ L'évaluation et le traitement de la **douleur**

→ Une **endoprothèse** peut être utilisée à titre exclusif ou comme 1^{er} temps d'un traitement non chirurgical. Elle se met par-dessus la tumeur pour que les patients puissent continuer à manger. Cela ne résout pas le problème de la prolifération tumorale mais cela shunt l'obstacle un certain temps.

→ La **jéjunostomie** (ou la gastrostomie) sont des moyens palliatifs très efficaces. On met des sondes dans le tube digestif pour pouvoir réalimenter les malades car la dénutrition est un risque de mortalité.

VIII) Stratégie thérapeutique

Elle dépend du stade anatomo-clinique de l'état général.

1. Le patient opérable porteur d'une **tumeur résécable**

→ chirurgie.

2. Les maladies **localement avancées** : ce sont des tumeurs non résécables non métastatiques ou des petites tumeurs chez des patients inopérables mais ayant un état général conservé

→ radio chimiothérapie.

3. Les **autres patients** : inopérables ou porteurs de tumeurs non résécables, ± en mauvais EG

→ 4 alternatives sont possibles : - prothèse,

- supplémentation nutritionnelle avec une jéjunostomie,
- radiothérapie ou chimioradiothérapie palliative
- chimiothérapie.

Questions de fin de cours :

- L'IPP seul diminue la charge bactérienne de l'*Helicobacter pylori* mais n'éradique pas la bactérie. Il faut y associer des antibiotiques.

- Réexplication de la jéjunostomie : pour nourrir les malades on a plusieurs voies d'abord :

Nutrition entérale quand le tube digestif est fonctionnel : on peut mettre une sonde nasogastrique chez les malades qui n'ont pas de cancer, on peut mettre en place une gastrostomie qui est une sonde par voie percutanée directement dans l'estomac, on peut faire la même chose mais dans l'intestin grêle et surtout le jéjunum donc c'est une jéjunostomie.

Nutrition parentérale quand le tube digestif n'est pas fonctionnel. Mais cela provoque des atrophie épithéliales.

- Pourquoi dans l'achalasie il y a une dysphagie paradoxale : il n'y a pas d'obstacle luminale c'est une maladie motrice de l'œsophage. Les solides passent par pesanteur mais les liquides passent le moins bien en 1^{er} car l'œsophage ne fonctionne pas bien.