

# Prise en charge du cancer de la jonction œso-gastrique non métastatique

## Objectifs pédagogiques

- Connaître la classification préopératoire des tumeurs de la jonction œso-gastrique
- Connaître les modalités du bilan préopératoire
- Connaître les principes du traitement chirurgical
- Connaître la place des traitements néoadjuvant et adjuvant

## Introduction

Le cancer gastrique est un problème sanitaire mondial avec environ 930 000 nouveaux cas et 700 000 décès chaque année [1]. Il reste le 2<sup>e</sup> cancer digestif en France, avec environ 7 000 nouveaux cas et 6 000 décès par an. Son pronostic reste médiocre avec une survie relative globale à 10 ans de l'ordre de 20 % en raison d'un diagnostic tardif (notamment en Occident). Ainsi, aux États-Unis, le cancer gastrique est localisé, localement avancé, métastatique et non classé au diagnostic dans 23 %, 32 %, 33 % et 12 % des cas, respectivement, avec des taux de survie à 5 ans de 62 %, 22 %, 3 % et 13 %, respectivement. À l'inverse, au Japon, des programmes de dépistage de masse du cancer gastrique ont permis un diagnostic plus fréquemment fait à un stade précoce avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 60 % [1].

L'incidence du cancer gastrique proximal (JOG) augmente dans de nom-

breux pays occidentaux, représentant actuellement plus de 50 % des nouveaux cas diagnostiqués [2], alors que l'incidence du cancer gastrique distal a diminué en Occident au cours des 20 dernières années. Néanmoins, ce dernier type garde une incidence élevée dans de nombreuses régions du globe, comme le Japon, la Chine, l'Europe de l'Est et l'Amérique Latine [3].

Les tumeurs de la JOG ont longtemps été incluses dans les séries de cancers de l'estomac (7 à 26 % des carcinomes gastriques [4]. L'analyse des séries chirurgicales plus récentes comportant essentiellement ou exclusivement des adénocarcinomes (ADK) de la JOG montre que leur pronostic est plus sombre [5]. Par ailleurs, les essais actuels de chimiothérapie tendent à inclure non seulement les patients avec cancer gastrique, mais aussi ceux avec adénocarcinome de l'œsophage (notamment du tiers inférieur) et/ou de la JOG. Bien que le phénotype clinique et biologique de ces types de cancer puisse différer, il est admis que leur réponse à la chimiothérapie est similaire. Ainsi, le site tumoral primitif (œsophage, JOG, estomac) n'influe pas significativement sur la survie globale.

## Classification des tumeurs de la jonction œso-gastrique

La définition et la classification des ADK de la JOG ne sont pas standardisées. Le choix des techniques chirur-

## C. Mariette

gicales est l'objet de controverses, avec notamment une incertitude sur l'étendue de la résection à l'œsophage et à l'estomac ainsi que l'étendue et les sites de lymphadénectomie. Une classification anatomique et chirurgicale a permis de codifier l'étendue de la résection mais également de comparer les résultats des séries chirurgicales.

Dans la littérature publiée à ce jour, les expressions « ADK du cardia », « ADK de la JOG » et « ADK du bas œsophage » regroupent des entités tumorales pouvant être différentes. La classification de Siewert permet de faire une classification topographique en trois types de ce que l'on devrait communément appeler sous le terme de « adénocarcinome de la JOG » [6] :

- type I : centre tumoral situé entre 1 cm et 5 cm au-dessus du cardia anatomique ; cette entité correspond aux ADK du bas œsophage, habituellement développée sur endobrachyœsophage ;
- type II : centre tumoral entre 1 cm au-dessus et 2 cm au-dessous du cardia anatomique ; cette entité correspondant aux ADK du cardia vrai ;
- type III : centre tumoral entre 2 cm et 5 cm au-dessous du cardia anatomique ; cette entité correspond au cancer sous-cardial de l'estomac.

Cette classification est établie à partir des données des examens morphologiques préopératoires (notamment l'endoscopie qui doit comporter de ce

### ■ C. Mariette (✉)

Service de chirurgie digestive et générale, Hôpital C Huriez, CHRU, 59037 Lille Cedex  
E-mail : [c-mariette@chru-lille.fr](mailto:c-mariette@chru-lille.fr)

fait une rétrovision), couplées aux constatations peropératoires. Cette classification a eu pour mérite de clarifier les différentes localisations tumorales et d'adapter la stratégie de traitement, le type I étant traité comme un œsophage et le type III comme un estomac. Il existe toujours une controverse quant au traitement des types II. Les inconvénients de cette classification sont que (i) elle est basée sur les données pré- mais aussi peropératoires, (ii) elle est difficile voire impossible à établir en cas de hernie hiatale, ou de tumeur volumineuse, situations cliniques habituelles. Au total, cet effort de classification a permis finalement de revenir à deux entités anatomocliniques pour les ADK de la JOG : les tumeurs de localisation plutôt œsophagienne et les tumeurs de localisation plutôt gastrique.

## Quel bilan préthérapeutique ?

De la qualité du bilan préthérapeutique dépendent la classification tumorale selon Siewert, la sélection des patients candidats à une chirurgie d'exérèse et la stratégie thérapeutique. Les particularités des ADK de la JOG sont (i) une extension lymphatique abdominale mais aussi thoracique, (ii) la propension à développer précocement des métastases à distance ou une carcinose péritonéale [7], (iii) une stratégie de traitement à visée curative le plus souvent multimodale, la chirurgie restant le traitement de référence des adénocarcinomes résécables [8, 9].

### Bilan d'opérabilité

Il comporte une évaluation de l'état nutritionnel, de la fonction respiratoire, hépatique et cardiovasculaire. L'âge avancé ne représente plus à lui seul une contre-indication à la chirurgie d'exérèse. Une nutrition artificielle préopératoire n'est recommandée que chez les patients dénutris ( $\geq 10\%$ ), au mieux par voie entérale. La gastrosto-

mie préthérapeutique n'est pas contre-indiquée et est même de réalisation quasi-systématique dans notre expérience. Une immunonutrition est également recommandée et ce quel que soit l'état nutritionnel des patients (dénutris ou non dénutris) avant une chirurgie carcinologique majeure [10].

### Bilan d'extension

Ce bilan a pour double objectif, évaluer la résécabilité de la tumeur d'une part et apprécier son extension locorégionale et à distance d'autre part.

### Diagnostic

L'endoscopie œso-gastrique avec biopsies, (à répéter si négatives initialement) et mesure des distances par rapport aux arcades dentaires est l'examen de référence. Une coloration vitale (Iugol, bleu de Toluidine) est recommandée pour mieux apprécier les limites tumorales ou pour rechercher une deuxième localisation œsophagienne, notamment sur endobrachyœsophage.

### Bilan d'extension

Le délai entre la réalisation des examens du bilan d'extension et la décision thérapeutique doit être le plus court possible, et ne devrait pas dépasser un mois.

De première intention, il convient de réaliser : (i) un examen clinique complet ; (ii) une tomодensitométrie thoraco-abdominale, sensible et spécifique pour le diagnostic de métastases viscérales (hépatiques et pulmonaires).

De seconde intention en l'absence de métastases sur les examens précédents, il convient de réaliser : (i) une échoendoscopie, sauf en cas de tumeur non franchissable. Elle est complétée par une ponction pour confirmation histologique d'adénopathies à distance comme les localisations cervicales ou coéliquales. L'échoendoscopie par mini-sonde de haute fréquence (20-30 MHz) permet de poser le diagnostic de cancer superficiel et d'indiquer un traite-

ment endoscopique : parmi les neuf couches individualisées dans la paroi œsophagienne, la plus importante est la quatrième couche hypoéchogène qui correspond à la musculature muqueuse, et dont le franchissement traduit l'infiltration de la sous-muqueuse par la tumeur ; (ii) une scintigraphie osseuse, une tomодensitométrie cérébrale seulement en cas de signes d'appel.

En option, peuvent être réalisées une : (i) radiographie thoracique ; (ii) une échographie abdominale ; (iii) une échographie sus-claviculaire  $\pm$  cytoponction échoguidée, pour obtenir une confirmation cyto- ou histologique d'adénopathies cervicales ; (iv) une tomographie à émission de positrons, ayant une plus grande précision diagnostique que l'association tomодensitométrie - échoendoscopie pour la détection des métastases à distance. Elle a théoriquement sa place lorsque tomодensitométrie et échoendoscopie concluent à une tumeur non métastatique, et qu'une résection est envisagée. Il faut essayer de confirmer la nature métastatique des anomalies repérées seulement par la TEP ; (v) une laparoscopie  $\pm$  échographie perlaparoscopique, notamment pour le dépistage des métastases infracliniques et de la carcinose ; (vi) un transit œso-gastro-duodénal qui localise la tumeur, permet la mesure de sa longueur, note une désaxation éventuelle (signe péjoratif), apprécie les dimensions de l'estomac.

### Recherche de cancers associés

La recherche d'un cancer ORL ou trachéobronchique, indispensable en cas de carcinome épidermoïde, est conseillée chez les patients fumeurs présentant un adénocarcinome de la JOG.

### Bilan morphologique d'évaluation de la réponse tumorale en cas de traitement néoadjuvant

Le bilan d'évaluation de la réponse tumorale est réalisé environ 2 semaines après la fin de la chimiothérapie et

après 4 semaines en cas de RCT néoadjuvant. Il comprend au mieux une fibroscopie avec rétrovision et éventuelles biopsies, un scanner thoracoabdominal avec injection, un transit baryté. L'échoendoscopie n'a pas fait la preuve à ce jour de sa pertinence dans l'évaluation de la réponse, en particulier après RCT, du fait des phénomènes inflammatoires et de la fusion des couches. La TEP semble avoir un intérêt dans l'évaluation de la réponse après chimiothérapie, notamment pour identifier les non-répondeurs et les amener plus rapidement à la chirurgie. En revanche, elle ne permet pas de prédire la réponse complète histologique. Il est fondamental d'insister sur le fait qu'aucun des examens à notre disposition à ce jour ne permet de prédire la réponse histologique à un traitement néoadjuvant, faisant que les stratégies de traitement basées sur son évaluation mettent en péril la survie des patients résecables.

### Conditions de la chirurgie des ADK de la JOG

Le choix de la technique chirurgicale dépend de plusieurs facteurs : l'état général du patient (score ASA), le bilan préopératoire, les constatations peropératoires et la philosophie du chirurgien quant à l'étendue de la résection et la technique de reconstruction. Historiquement, la résection locorégionale étendue était considérée comme inadaptée pour éradiquer la maladie et le curage ganglionnaire comme probablement inutile. De nos jours, à l'inverse, la résection R0 est considérée comme le facteur pronostique le plus important dans le cancer de l'œsophage et ce type de résection ne peut être réalisé que par une résection en bloc de la tumeur primitive et des ganglions régionaux.

### Mise en condition préopératoire

Le management préopératoire d'un patient qui doit bénéficier d'un geste d'exérèse œsophagienne et/ou gas-

trique doit comporter les aspects suivants : (i) sevrage tabagique depuis au moins 1 mois avant la chirurgie, (ii) une kinésithérapie respiratoire est conseillée en préopératoire en cas d'abord thoracique, (iii) une hygiène buccale et dentaire doit être imposée, (iv) en cas de dénutrition (perte  $\geq 10\%$  du poids de forme), une nutrition au mieux entérale doit être proposée pour une période préopératoire d'au moins 7 jours. L'alimentation orale doit être facilitée en préopératoire par jéjunostomie ou gastrostomie percutanée, cette dernière ne contre-indiquant pas un geste de gastroplastie ultérieur. La gastrostomie chirurgicale doit être évitée, car plus morbide. Une immunonutrition (type Oral Impact® Nestlé Nutrition, une brique 3 fois par jour pendant 7 jours en préopératoire) est recommandée et ce quel que soit l'état nutritionnel des patients (dénutris ou non dénutris) [10].

### Contre-indications

L'expérience du chirurgien ainsi que l'état général du patient ont été identifiés comme les principaux facteurs de mortalité postopératoire après œsophagectomie. L'opérabilité du patient doit donc être évaluée avec, comme critères de non-opérabilité généralement retenus : cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire et/ou hypertension portale, insuffisance respiratoire, volume expiratoire maximal/seconde (VEMS) inférieur à 1 000 mL/s, perte de poids supérieure à 20 % du poids de forme non récupéré après renutrition, insuffisance cardiaque stade III ou IV de la New York Heart Association (NYHA), score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA)  $\geq 3$ .

Les critères de non-résécabilité habituellement retenus sont : adhérences à l'aorte sur plus de 90° de sa circonférence, envahissement azygos ou récurrentiel, adénopathies à distance (en particulier cervicales, sachant que les adénopathies coéliquales ne sont pas une localisation métastatique dans les cancers de la JOG) ou sus-claviculaires, métastases viscérales.

## Principes de la chirurgie

### Technique chirurgicale – Données de la littérature

#### Intérêt d'une résection macroscopiquement et microscopiquement complète (R0)

Plusieurs études prospectives randomisées [11, 12] ont analysé l'évolution à long terme de patients opérés d'un cancer de la JOG en fonction du type de résection défini selon les critères de l'UICC [13]. Les taux de survie à 5 ans des patients R0 vont de 43 % à 49 % contre 0 % à 11 % pour les résections microscopiquement incomplètes (R1) et 0 % à 4 % pour les résections macroscopiquement incomplètes (R2) [12]. La résection complète R0 est donc associée à une survie prolongée et constitue le principal facteur pronostique indépendant en analyse multivariée dans la majorité des études [6, 11, 12, 14-16]. De plus, la chirurgie palliative (R1 ou R2), outre une morbi-mortalité supérieure à la chirurgie R0 [16], n'apporte pas de bénéfice par rapport aux traitements médicaux exclusifs [8, 11, 12, 16].

#### Intérêt et étendue du curage du compartiment médiastinal

La réalisation ou non d'un curage médiastinal et son étendue se confondent souvent avec la voie d'abord. Les deux principales voies d'abord de l'œsogastrectomie polaire supérieure (OGPS) sont la voie transthoracique (TT) droite avec une anastomose au sommet du thorax ou en cervical (3 voies) et la voie transhiatale (TH) avec une anastomose cervicale, sans thoracotomie. Une troisième voie utilisée est la thoraco-phréno-laparotomie gauche (TPLG) préconisée par certains auteurs pour les tumeurs du JOG [1].

La voie TT permet une meilleure dissection tumorale et ganglionnaire intrathoracique, diminuant le risque de lésion des organes adjacents [17].

Elle permet donc un meilleur staging et meilleur contrôle locorégional. La voie TH permettrait une diminution des complications respiratoires, une moindre gravité des fistules, une diminution de la durée opératoire faisant espérer au total une moindre morbi-mortalité postopératoire [17]. La voie TPLG permet, quant à elle, d'avoir un jour satisfaisant abdominal et thoracique avec une seule incision, mais la réalisation d'une anastomose sous la crosse aortique occasionne un taux élevé de reflux postopératoire et une marge proximale limitée par la crosse aortique.

### **Œsophagectomie transthoracique ou transhiatale**

Quatre essais randomisés ont comparé le devenir des patients après œsophagectomie par voie TH *vs* TT. Dans les trois premiers, sur de petits effectifs [18-21], l'approche chirurgicale ne modifiait ni la morbi-mortalité postopératoire, ni la survie à long terme. Ces trois essais randomisés et l'ensemble des études non randomisées publiées ont fait l'objet de deux méta-analyses [22, 23]. Il existait dans les deux cas une augmentation de la mortalité périopératoire dans le groupe TT tandis que dans le groupe TH les complications anastomotiques (fistule, sténose) et les lésions du nerf récurrent étaient plus fréquentes. La morbidité respiratoire était par ailleurs plus élevée dans la méta-analyse la plus récente en cas de résection par voie TT [23]. En revanche, la survie à long terme ne différait pas significativement entre les deux voies d'abord.

Dans une étude randomisée récente portant sur 220 malades opérés pour tumeur du bas œsophage ( $n = 180$ ) ou de la JOG ( $n = 40$ ), l'œsophagectomie TH en bloc avec curage abdominal et médiastinal inférieur était comparée à une œsophagectomie TT trois voies avec curage deux champs abdominal et médiastinal étendu [18]. Les taux de résection R0 étaient de 72 *vs* 71 % ( $p = 0,28$ ) avec un nombre moyen de

ganglions disséqués de  $16 \pm 9$  *vs*  $31 \pm 14$  ( $p < 0,001$ ) respectivement. La mortalité postopératoire hospitalière ne différait pas significativement entre les deux groupes (2 % *vs* 4 %,  $p = 0,45$ ) alors que la morbidité respiratoire était significativement plus élevée dans le groupe TT (57 % *vs* 27 %,  $p < 0,001$ ). Les taux de fistules et de paralysie récurrentielle ne différaient pas significativement entre les deux groupes (14 % *vs* 16 %,  $p = 0,85$  et 13 % *vs* 21 %  $p = 0,15$ , respectivement). Il existait une nette tendance, mais non significative, à une meilleure survie à 5 ans (globale et sans récurrence) dans le groupe TT (39 % *vs* 29 % et 39 % *vs* 27 %, respectivement). Une analyse de sous-groupe indiquait un gain de survie à 5 ans de 17 % pour les patients ayant un cancer de l'œsophage inférieur (y compris les tumeurs de la JOG Siewert I) contre seulement 1 % pour les patients porteurs d'une tumeur de la JOG Siewert II. Les résultats à long terme de cet essai, après un suivi minimum de 5 ans, confirmaient ces données avec une survie à 5 ans de 34 % *vs* 36 % ( $p = 0,69$ ), mais un gain de survie de 14 % pour les tumeurs du tiers inférieur de l'œsophage [24].

### **Œsophagectomie transhiatale ou par transphrénolaparotomie gauche**

Un seul essai randomisé s'est intéressé spécifiquement aux tumeurs de la JOG (incluant des types II et III) en comparant l'intervention par laparotomie et œsophagectomie partielle par voie TH à une intervention par TPLG [1]. Après analyse intermédiaire ayant fait stopper l'essai à 167 patients, le taux de résection R0 était comparable (76 % *vs* 75 %), avec une survie à 5 ans de 52,3 % dans le groupe TH contre 37,9 % dans le groupe TPLG (ns) et une morbidité postopératoire plus importante (49 % *vs* 34 % ;  $p = 0,06$ ), notamment respiratoire. Dans les cancers de la JOG de type II (et de type III), une exérèse par TPLG n'est donc pas recommandée.

### **Œsogastrectomie totale (OGT) versus œsogastrectomie polaire supérieure (OGPS)**

Deux grandes études rétrospectives de plus de 1 000 malades ont été publiées concernant les cancers de la JOG avec une stratégie chirurgicale consensuelle pour les tumeurs de type I (OGPS par voie TT) et III (gastrectomie totale) mais différente pour les tumeurs de type II de Siewert.

Siewert *et al.*, à partir de leur expérience initiale de 1 002 patients en monocentrique récemment étendue à 1 602 malades, proposent pour les types II une gastrectomie totale avec œsophagectomie partielle par voie abdominale du fait (i) d'un tropisme ganglionnaire essentiellement abdominal pour les types II et (ii) de l'absence d'avantage en terme de survie à l'OGPS avec une morbidité plus élevée, sous réserve qu'une résection R0 puisse être effectuée. L'OGPS était réalisée en cas de résection R0 non faisable par voie abdominale seule [16, 25].

Dans l'enquête multicentrique française, il était noté un moindre taux de résection R0 pour les grosses tumeurs de la JOG de type II (pT3 ou T4) en cas d'OGT par rapport à une OGPS (78,7 % *vs* 64,6 %), sans différence significative en termes de morbidité et de mortalité postopératoires. La totalisation de la gastrectomie n'apportait donc pas de bénéfice en termes de radicalité quelle que soit la taille de la tumeur et pour les grosses tumeurs l'OGPS permettait un gain de radicalité du fait d'une marge proximale plus importante, recommandant donc cette intervention.

L'intérêt de l'élargissement de l'exérèse aux organes de voisinage en monobloc pour les tumeurs de type II est suggéré dans une étude de Martin *et al.* [26] colligeant 865 gastrectomies non élargies et 268 gastrectomies élargies. Il n'existait pas de différence de mortalité opératoire, avec une médiane de survie meilleure en cas d'exérèse non élargie (63 mois *versus* 32 mois,



$p < 0,01$ ) mais une survie à 5 ans tout à fait intéressante après exérèse élargie pour cause de tumeur localement avancée de 32 %. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude multicentrique française [15].

### **La réalisation d'un traitement néoadjuvant doit-elle modifier les critères de qualité de la chirurgie ?**

Les données sur ce sujet fondamental sont quasi inexistantes. L'intérêt d'un traitement néoadjuvant est de permettre d'obtenir un downstaging tumoral afin d'augmenter le taux de résection R0 et idéalement la survie [8]. L'augmentation du taux de résection R0 a été démontrée pour la radiochimiothérapie (RCT) dans la plupart des méta-analyses d'essais randomisés [27, 28], et avec une moindre efficacité pour la chimiothérapie [28, 29]. Comme suggéré dans le rectum, la RCT néoadjuvante pourrait diminuer le nombre de ganglions sur la pièce opératoire. Deux études rétrospectives ont confirmé ce phénomène [30, 31], avec la plus récente portant sur 536 patients ayant bénéficié de RCT suivie d'œsophagectomie TT avec curage deux champs étendu, montrant un nombre moyen de ganglions analysés plus faible après RCT néoadjuvante (16,9 (9,8) vs 22,7 (10,4),  $p < 0,001$ ) [30].

Même si une adaptation du geste chirurgical après traitement néoadjuvant est suggérée par certains auteurs (moindre étendue de la résection et/ou du curage) [32], aucune étude prospective spécifique n'a à notre connaissance été publiée.

Aucune recommandation ne peut être formulée concernant l'adaptation de l'étendue du geste chirurgical après traitement néoadjuvant.

### **Exérèse de la muqueuse de Barrett**

Il est nécessaire que la résection œsophagienne emporte l'ensemble de la muqueuse de Barrett sous-jacente si présente, principalement dans les ADK de la JOG de type I. Cet état pré-tumoral atteint en général le tiers inférieur

de l'œsophage, rarement le tiers moyen. L'OGPS avec anastomose au sommet du thorax, recommandée pour les ADK de la JOG de type I, permet donc également l'exérèse complète de la muqueuse de Barrett. L'existence d'une muqueuse de Barrett sous-jacente ne justifie donc pas de modification du geste chirurgical. L'étendue de l'exérèse à l'œsophage cervical pour prévenir une éventuelle métaplasie sur œsophage restant n'est pas justifiée en cas de cancer du fait du pronostic sévère.

### **Recommandations**

Les règles carcinologiques de la chirurgie ont été publiées dans des recommandations menées par la Société française de chirurgie digestive (SFCD) et l'Association des chirurgiens hépato-biliaires et de transplantation (ACHBT) avec labellisation Haute Autorité de Santé (HAS) et Institut National du Cancer (INCA) [33]. Le geste chirurgical ne devra pas être modifié de principe du fait de la réalisation d'un traitement néoadjuvant. Dans tous les cas, l'objectif est la résection macroscopiquement et microscopiquement complète (R0).

### **Pour les cancers de JOG de types I et II de Siewert**

#### **Étendue de l'exérèse**

L'œsophagectomie subtotale trans-thoracique avec gastrectomie polaire supérieure en bloc est recommandée. La marge longitudinale supérieure peropératoire doit être d'au moins 8 cm et inférieure d'au moins 5 cm. Une marge circonférentielle latérale d'au moins 1 mm est recommandée.

Pour les tumeurs de type II de Siewert, l'œsophagectomie sans thoracotomie par voie transhiatale est une alternative. La thoracophrénolaparotomie gauche n'est pas recommandée. En cas de contre-indication à la thoracotomie ou de risque opératoire élevé, une œsophagectomie transhiatale est une alternative pour les types I de Siewert.

### **Étendue du curage**

En cas d'abord transthoracique, un curage deux champs (abdominal et thoracique) étendu sera réalisé. En cas d'abord transhiatal, un curage deux champs sera réalisé par voie transhiatale avec médiastinectomie inférieure. Le prélèvement d'au moins 15 ganglions dont au moins 6 médiastinaux est recommandé. Le curage cervical n'est pas recommandé.

### **Pour les cancers de JOG de type III de Siewert**

#### **Étendue de l'exérèse**

Pour les cancers de la JOG de type III de Siewert, les règles carcinologiques sont les mêmes que pour le cancer de l'estomac. Une gastrectomie totale est recommandée avec une marge de section supérieure d'au moins 5 cm et inférieure de 2-3 cm. Un examen extemporané de la marge de section supérieure est fortement conseillé. L'élargissement de l'exérèse aux organes de voisinage dans le but d'aboutir à une résection R0 est recommandé.

#### **Étendue du curage**

Pour les cancers de la JOG de type III de Siewert, comme pour les cancers de l'estomac, un curage D2 sans spléno-pancréatectomie distale (= D 1,5) est recommandé. Ce curage doit emporter au moins 25 ganglions.

### **Résultats**

Les données de survie après chirurgie seule sont fournies par les études de registre de population et les bras témoins des récentes études de phase III. Les données de registres montrent une survie à 5 ans après gastrectomie à visée curative de 60 % pour les stades IB, 38,5 % pour les stades II, 19,5 % pour les stades IIIA et 2,5 % pour les stades IIIB [34, 35]. Les données de phase III récentes rapportent pour la chirurgie avec curage ganglionnaire D2 une survie à 5 ans de 37 % pour les stades pT3-T4, 38 %

pour les pN+, 56 % pour les stades II, 46 % pour les stades III et 11,6 % pour les stades IIIB et IV [36].

En cas de résection R0, les deux principaux facteurs de risque de récurrence sont l'envahissement ganglionnaire et l'atteinte de la séreuse [37, 38]. La survie à 5 ans est de 60 à 80 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire et de 15 à 30 % en présence d'un envahissement ganglionnaire [39]. La connaissance du statut ganglionnaire dépend du nombre de ganglions analysés et du site du curage. Le standard actuellement recommandé en France est le curage D1,5 [33, 40], avec un bénéfice sur la survie au curage D2 vrai (avec spléno pancréatectomie caudale) en cas d'envahissement ganglionnaire histologique pN2, fait *a posteriori* [41]. Une récurrence locorégionale survient dans 32,5 % des cas, péritonéale dans 45,9 % des cas et à distance dans 34,2 % des cas. Pour le sous-groupe des tumeurs pT3, la récurrence est locorégionale dans 66 % des cas et > 30 % des cas pour les tumeurs pN1-N2 [37, 38].

En résumé, la grande majorité des malades opérés (sauf Japon) présentent un adénocarcinome de la JOG de stade supérieur ou égal à II. Le risque de récurrence est élevé, supérieur à 50 %. Le but d'un traitement périopératoire par (radio)chimiothérapie est d'augmenter les taux de survie globale et sans récurrence par rapport à la chirurgie seule.

## Place des traitements néoadjuvant et adjuvant

### Chimiothérapie préopératoire vs chirurgie seule

Les résultats de quatre essais contrôlés de phase III ayant inclus principalement ou exclusivement des ADK sont disponibles (Tableau I).

L'étude américaine INT-0113 a comparé chez 440 patients atteints d'un carcinome œsophagien, pour 54 % de tumeurs de la JOG, la chirurgie seule à un traitement comportant trois cycles de chimiothérapie préopératoire et deux cycles de chimiothérapie postopératoires en cas de résection R0 chez des patients en situation de réponse ou de stabilisation tumorale [11]. La chimiothérapie était une combinaison de cisplatine et de 5-fluorouracile. Les taux d'exérèse macro- et microscopiquement complètes étaient identiques entre les deux bras de traitement. Avec un recul de 55 mois, il n'a pas été observé de différence de survie. Dans le groupe chimiothérapie préopératoire, 20 % des patients n'ont pas eu de résection chirurgicale contre 4 % dans le groupe chirurgie. Cette différence a pu être due à un allongement du délai à la chirurgie lié à la toxicité aiguë et/ou à la progression précoce de la maladie.

Une étude du Medical Research Council a testé une chimiothérapie préopératoire comportant deux cures

de 5-fluorouracile et cisplatine chez 802 patients dont 66 % étaient des ADK [12]. Les doses par cycle de cisplatine et 5-fluorouracile étaient plus faibles que dans l'étude américaine. Les taux d'exérèses macro et microscopiquement complètes étaient significativement plus élevés dans le groupe chimiothérapie préopératoire (60 % vs 54 %,  $p < 0,001$ ). Avec un recul de 37 mois, il a été observé une augmentation significative du taux de survie ( $p = 0,004$ ).

L'étude Magic conduite au Royaume-Uni a testé l'efficacité potentielle de trois cycles de chimiothérapie périopératoire par cisplatine, 5-fluorouracile et épiburicine suivis de chirurgie, puis de trois autres cycles, à une chirurgie seule chez 503 patients porteurs d'un ADK du bas œsophage ou de l'estomac de stade II et plus, dont 26 % de cancers de la JOG [42]. Avec un suivi médian de 49 mois, une amélioration significative de la survie globale à 5 ans (36 % chimiothérapie périopératoire vs 23 % chirurgie seule,  $p = 0,009$ ) et de la survie sans récurrence (30 % vs 17 % respectivement,  $p < 0,001$ ) a été observée.

L'essai FNCLCC ACCORD 07-FFCD 9703 a inclus 224 patients porteurs d'un ADK, dans 75 % des cas de la JOG et comparait la chirurgie seule à une chimiothérapie périopératoire de deux ou trois cycles de cisplatine et 5-fluorouracile suivie de chirurgie puis de une à quatre cycles de chimio-

Tableau I. Chimiothérapie préopératoire contre chirurgie : essais contrôlés

	n	Stade <sup>a</sup>	Histo (% ADK-JOG <sup>b</sup> )	Protocole	Résections curatives (%)		Survie Médiane (mois)		Survie à 5 ans (%)		p
							CT	Chir	RCT	Chir	
Kelsen <i>et al.</i> [22]	440	I-III	CE/ADK (54 %)	3 cycles CDDP-5-FU préop	62	59	14,9	16,1	-	-	0,53
MRC [35]	802	I-III	CE/ADK (66 %)	2 cycles CDDP-5-FU préop	60	54	13,3	16,8	-	-	0,004
Essai Magic [10]	503	II-III	ADK (26 %)	3 cycles Ep-CDDP-5-FU pré- et postop	69	66	24	20	36	23	0,009
Boige <i>et al.</i> [5]	224	II-III	ADK (75 %)	2 ou 3 cycles CDDP-5-FU préop	87	74	-	-	38	24	0,02

CE : carcinome épidermoïde (*squamous cell cancer*) ; CDDP : cisplatine (*cisplatin*) ; 5-FU : Fluorouracile® (*Fluorouracil*®) ; Ep : épiburicine (*epirubicin*).

<sup>a</sup> : classification UICC 2002 (sixième édition) (*UICC staging system, sixth edition*).

<sup>b</sup> : ADK-JOG : adénocarcinome du bas œsophage ou de la jonction œsogastrique (*adenocarcinoma of the lower oesophagus and the oesophagogastric junction*).

thérapie, à la chirurgie seule. Les taux de résection R0 étaient respectivement de 87 % et 74 % ( $p = 0,04$ ). Après un suivi médian de 5,7 ans, le taux de survie globale à 5 ans était de 38 % dans le bras chimiothérapie périopératoire vs 24 % dans le bras chirurgie seule ( $p = 0,021$ ). Le bénéfice absolu de survie dans cette étude apparaît comme supérieur à celui de l'étude Magic, où seulement 26 % des patients étaient atteints d'une tumeur du bas œsophage ou de la JOG. Par ailleurs, la toxicité observée était également moindre [43, 44]. Ce schéma thérapeutique est donc devenu le schéma de référence en France.

La méta-analyse la plus récente, incluant les essais du MRC et Magic, a montré un bénéfice de survie sans maladie et de survie globale pour la chimiothérapie périopératoire pour les adénocarcinomes du bas œsophage et de la JOG. Cette méta-analyse sur données individuelles a confirmé un bénéfice de survie de l'ordre de 7 % à 2 ans [28]. Les taux de rechute métastatique semblent être diminués par la chimiothérapie préopératoire (42 % vs 56 %), alors que les taux de contrôle local de la maladie restaient identiques, aux alentours de 25 %.

La poursuite de la chimiothérapie en tomographie à émission de positron (TEP) a été évaluée récemment dans

une étude de phase II [45]. Après une chimiothérapie d'induction par 5-FU et cisplatine, 119 patients avec une tumeur de type I ou II ont bénéficié d'une TEP précoce après deux semaines de traitement. Les répondeurs métaboliques poursuivaient la chimiothérapie pour 12 semaines avant chirurgie, alors que les non répondeurs bénéficiaient immédiatement après la chimiothérapie d'induction d'une exérèse chirurgicale. Après un suivi de 2,3 ans, la médiane de survie globale était non atteinte chez les répondeurs métaboliques alors qu'elle était de 25,8 mois chez les non répondeurs ( $p = 0,015$ ). L'intérêt de l'évaluation précoce de la réponse métabolique à la chimiothérapie est donc suggéré dans cette étude prospective qui mérite d'être validé dans les essais thérapeutiques à venir.

#### Radiochimiothérapie préopératoire vs chirurgie seule

Sur dix essais contrôlés de phase III, quatre incluaient principalement ou exclusivement des ADK (Tableau II).

Les études conduites aux États-Unis et en Irlande avaient des effectifs faibles [46, 47]. Néanmoins, de ces deux études, seule l'étude irlandaise a montré un bénéfice de la RCT en termes de survie [47]. Le taux de survie dans le groupe chirurgie seule était

très inférieur à ceux habituellement rapportés dans la littérature [25, 48].

L'étude conduite en Australie a inclus 256 patients, dont 62 % de tumeurs de la JOG [49]. Elle a montré un taux plus élevé de stérilisation tumorale dans les carcinomes épidermoïdes (26,3 %) que dans les ADK (9 %). La survie n'était pas différente entre les deux groupes, chimioradiothérapie préopératoire et chirurgie seule.

Plus récemment l'étude CALGB 9781 a randomisé 56 patients atteints soit d'un adénocarcinome ( $n = 42$ ) soit d'un carcinome épidermoïde ( $n = 14$ ) de stade I à III, comparant une RCT de 50,4 Gy sur 5 semaines avec du cisplatine et du 5-fluorouracile suivie d'une exérèse à une chirurgie seule. Après un suivi médian de 6 ans, le taux de survie à 5 ans était significativement meilleur pour les patients ayant bénéficié d'une RCT préopératoire (39 % vs 16 %,  $p < 0,008$ ). Le taux de réponse histologique complète était de 40 %. Les taux de toxicité digestive et de décès postopératoires étaient respectivement de 40 % et 6,6 % pour les patients ayant reçu un traitement préopératoire. Les résultats de cette étude de faible effectif sont controversés puisque 500 patients devaient être inclus pour mettre en évidence une différence statistiquement significative. Les résultats plus réalistes de toxicité sont à prendre en compte.

Tableau II. Chimioradiothérapie concomitante préopératoire contre chirurgie : essais contrôlés

	n	Stade <sup>a</sup>	Histo (% ADK-JOG <sup>b</sup> )	Protocole	Résections curatives (%)		Survie Médiane (mois)		Survie à 3 ans (%)		p
					RCT	Chir	RCT	Chir	RCT	Chir	
Walsh <i>et al.</i> [58]	113	I-III	ADK (100 %)	2 cycles CDDP-5-FU + RT 40 Gy/15 fr.	-	-	16	11	32	6	0,01
Urba <i>et al.</i> [35]	100	I-III	CE/ADK (75 %)	2 cycles CDDP-VLB-5-FU + RT 45 Gy/1.5 Gy B.i.d.	96	90	17,6	16,9	30	16	0,15
Burmeister <i>et al.</i> [10]	256	I-III	CE/ADK (62 %)	1 cycle CDDP-5-FU + RT 35 Gy/15 fract	80	59	22	19	-	-	0,38
Krasna <i>et al.</i> [23]	56	I-III	CE/ADK (75 %)	2 cycles CDDP-5-FU + RT 50.4 Gy/28 fr.	-	-	54	22	-	-	< 0,008

CE : carcinome épidermoïde (*squamous cell cancer*) : CDDP : cisplatine (*cisplatin*) : 5-FU : Fluorouracile® (*Fluorouracil*®) : VLB : vinblastine (*vinblastine*).

<sup>a</sup> : classification UICC 2002 (sixième édition) (*UICC staging system, sixth edition*).

<sup>b</sup> : ADK-JOG : adénocarcinome du bas œsophage ou de la jonction œsogastrique (*adenocarcinoma of the lower oesophagus and the oesophagogastric junction*).

La méta-analyse la plus récente comparant la RCT préopératoire à la chirurgie seule a inclus 1 210 patients issus de neuf essais randomisés avec 32,4 % d'adénocarcinome, a permis d'identifier un bénéfice à la RCT préopératoire en termes de survie sans récurrence et de survie globale (24,7 % *vs* 18,2 % à 5 ans, soit un bénéfice absolu de 6,5 %) [27]. Le taux de résection R0 était significativement augmenté dans le bras RCT (HR 0,56 [0,42-0,74]  $p < 0,0001$ ) sans augmenter la mortalité postopératoire.

### Radiochimiothérapie postopératoire vs chirurgie seule

Le taux de rechute locorégionale des ADK gastriques et de la JOG est de 87 % alors qu'il est de 25 % en métastatique [50]. La chirurgie seule reste donc insuffisante. Dans ce contexte, une étude randomisée à trois bras, ayant inclus 436 patients opérés par gastrectomie pour un ADK, dont 20 % de cancers de la JOG, a permis de comparer une simple surveillance postopératoire à une radiothérapie locorégionale de 45 Gy concomitante à une chimiothérapie postopératoire. Les taux de rechute locorégionale étaient respectivement de 57 % *vs* 34 % *vs* 41 %. Les taux de survie globale à 5 ans étaient respectivement de 20 % *vs* 12 % *vs* 19 %. L'analyse des résultats a permis de démontrer la supériorité en termes de contrôle local et de survie d'une irradiation adjuvante sur une chimiothérapie adjuvante [51]. L'étude randomisée INT 0116 a comparé une surveillance à une radiochimiothérapie selon le schéma « MacDonald », chez 556 patients porteurs d'un ADK de stade IB à IV, M0, opérés [52]. Le bénéfice absolu de survie globale pour l'ensemble de la population était de 11 % à 2 ans. La durée médiane de survie était de 35 mois dans le bras traitement adjuvant *vs* 26 mois dans le bras surveillance ( $p = 0,005$ ). Une mise à jour des résultats avec un suivi médian de plus de 10 ans a montré que cet écart se maintenait en termes de survie globale (HR 1,32,  $p = 0,004$ ) et

survie sans récurrence (HR 1,51,  $p < 0,001$ ) [53].

L'étude randomisée du CALGB 80101 en cours prévoit d'inclure 536 patients [54]. Elle compare deux schémas différents de chimiothérapie précédant la radiothérapie selon le schéma MacDonald : 5-fluorouracile selon le schéma de la Mayo Clinic et ECF (épirubicine, cisplatine, 5-fluorouracile). Seule la toxicité est rapportée à ce jour sur les premiers patients inclus [54]. Les cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 pour ces deux protocoles de chimiothérapie étaient respectivement de 18 % *vs* 9 % pour les diarrhées, 22 % *vs* 23 % pour les nausées, 11 % *vs* 10 % pour les vomissements. Les taux de neutropénie grade 4 étaient de 25 % *vs* 17 % et les taux de décès iatrogènes de 2 % *vs* 0 %.

### Radiochimiothérapie préopératoire vs chimiothérapie préopératoire

Un essai randomisé allemand publié récemment [55] a comparé une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiochimiothérapie préopératoire à une chimiothérapie préopératoire seule chez 119 patients porteurs d'un adénocarcinome de la JOG classé uT3-T4Nx. La chimiothérapie première comportait deux ou trois cycles de cisplatine, 5-fluorouracile et leucovorine et la radiochimiothérapie associait une irradiation de 30 Gy sur 3 semaines à une chimiothérapie concomitante par cisplatine et étoposide. Sur les 354 patients prévus initialement, 119 patients ont pu être inclus en 5 ans. Les taux de résection R0 étaient identiques dans les deux bras. Après un suivi de 45,6 mois, les résultats étaient en faveur de la RCT préopératoire avec des taux plus importants de réponse complète histologique (10,2 % contre 2 %,  $p = 0,03$ ) et une tendance non significative vers une amélioration de la survie globale à 3 ans (47,7 % *vs* 27,7 %,  $p = 0,07$ ). Le taux de contrôle local était amélioré de 18 % avec une RCT préopératoire par comparaison à une chimiothérapie

préopératoire, avec des taux de décès respectifs de 10,2 % *vs* 3,8 %, confirmant donc la toxicité de cette association.

Une méta-analyse récente a inclus les données de dix essais randomisés comparant la RCT préopératoire à la chirurgie seule ( $n = 1 209$ ) et de huit essais comparant une chimiothérapie néoadjuvante à une chirurgie seule [29]. La RCT préopératoire diminuait significativement la mortalité (toutes causes confondues) chez les patients porteurs aussi bien d'un carcinome épidermoïde (HR 0,84 [0,71-0,99],  $p = 0,004$ ) que d'un adénocarcinome (HR 0,75 [0,59-0,95],  $p = 0,02$ ). Le bénéfice absolu de taux de survie à 2 ans était de 13 %. Pour la chimiothérapie préopératoire, le bénéfice absolu de taux de survie à 2 ans était de 7 % avec une diminution significative de la mortalité exclusivement en cas d'adénocarcinome (HR 0,78 [0,64-0,95]).

### Traitement préopératoire ou traitement postopératoire ?

La RCT préopératoire est devenue un standard américain, avec un bénéfice assez modéré et une augmentation non significative la morbidité postopératoire [12, 29, 47, 56, 57]. La faisabilité d'une RCT à visée néoadjuvante doit répondre à des critères stricts : (i) être réalisée avec des doses d'irradiation externe inférieures ou égales à 50 Gy, (ii) ne pas augmenter la morbidité ou la mortalité des traitements, (iii) ne pas altérer la qualité de vie, en particulier alimentaire et (iv) augmenter la probabilité de survie globale ou survie sans récurrence. La RCT postopératoire, selon le schéma « MacDonald », est également un standard aux États-Unis en cas de chirurgie d'emblée pour les patients porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG [52, 53]. La toxicité de ce traitement rend habituellement les oncologues réticents à sa réalisation en l'absence de facteurs pronostiques défavorables (T3T4, N2-N3, ruptures



Tableau III. Caractéristiques des patients et des tumeurs dans les essais Magic et de MacDonald *et al.*

	Étude Magic <sup>a</sup>	INT 0116
Nombre de patients inclus	503	554
T3/T4	64 %	68 %
N-	28 %	15 %
N+	72 %	85 %
≥ 4 N+	27 %	43 %

<sup>a</sup> : bras chirurgie seule.

capsulaires, exérèses incomplètes). Cette réticence est liée aux volumes d'irradiation importants utilisant une technique d'irradiation non conformationnelle chez des patients souvent dénutris. En Europe, la chimiothérapie périopératoire selon le protocole Magic est un standard, du fait d'un bénéfice de taux de survie global de 13 % à cinq ans avec une toxicité acceptable, inférieure à celle observée avec le schéma de MacDonald [42]. Existe-t-il donc qu'un seul standard thérapeutique ? Le tableau III, présentant les données des patients inclus dans les deux essais, amène les commentaires suivants : dans l'étude Magic, (i) les tumeurs étaient significativement plus évoluées (62 % de stade T3 ou T4,  $p = 0,009$ ) avec un envahissement ganglionnaire plus important (29 % des cas N2N3,  $p = 0,01$ ) dans le bras sans traitement préopératoire, (ii) la chirurgie a pu être réalisée dans 87,6 % des cas (souvent retardée) dans le bras comportant un traitement préopératoire, alors que 95 % des patients dans le bras chirurgie seule ont été opérés, (iii) néanmoins l'analyse *per protocol* montrait que le taux de résection R0 était significativement plus élevé dans le bras chimiothérapie préopératoire (79 % vs 70 %,  $p = 0,03$ ), ce même bénéfice s'effaçant dans une analyse en intention de traiter (68 % vs 66 %,  $p = 0,64$ ), (iv) la chimiothérapie postopératoire n'a pu être réalisée que pour un patient sur deux, lié principalement à une progression ou un décès précoce (36 %), à une contre-indication chirurgicale (16 %) ou une complication postopératoire (10 %), (v) l'étude Magic s'adressait à des patients porteurs d'une tumeur jugée résecable alors que l'INT 0116 s'adressait à des patients

ayant bénéficié d'emblée d'une chirurgie R0, (vi) ces deux études ont montré un bénéfice absolu en survie de 8 % pour l'étude Magic et 6 % pour l'INT 0116, même si la comparaison directe des résultats entre ces deux études n'est pas licite, les populations de patients étant différentes.

*Au total*, en intention de traiter, la chimiothérapie périopératoire (pré- et postopératoire) semble être mieux tolérée que la RCT avec un bénéfice supérieur significatif sur la survie sans récurrence et la survie globale pour les adénocarcinomes du bas œsophage, de la JOG et de l'estomac en cas de tumeurs localement avancées résecables. Les taux de résection R0 et de survie en valeur absolue restent relativement faibles, méritant largement de considérer la place d'une chimiothérapie optimisée, notamment par l'adjonction d'une biothérapie. La radiochimiothérapie semble être plus efficace que la chimiothérapie pour les tumeurs de localisation plutôt œsophagienne.

## Recommandations [58]

- Cancers superficiels *in situ* ou T1-m1 à sm1 : le traitement endoscopique par mucoséctomie, si la lésion a un diamètre < à 2 cm, n'est pas ulcérée, au mieux après échocytoscopie à la mini-sonde. En cas de lésion invasive (sm 2 ou 3) à l'analyse histologie, du fait du risque d'envahissement ganglionnaire pour les ADK de la JOG, une œsophagectomie s'impose chez les patients opérables, à défaut une RCT exclusive chez les patients non opérables.

- En cas de lésion uT1-T2N0, l'œsophagectomie est le traitement de référence pour les types I et la gastrectomie avec curage pour les types III. Pour les types II, les deux approches sont possibles sous réserve d'une résection R0.
- En cas de lésion uT1N1, uT2N1, uT3 T4N0-N1 : (i) pour les types I et II, radiochimiothérapie préopératoire semble être plus efficace que la chimiothérapie préopératoire, mais les deux options de traitement sont possibles ; (ii) pour les types III, chimiothérapie suivant un schéma épiburicine-cisplatine-5-fluorouracile ou cisplatine-5-fluorouracile préopératoire. Les mêmes recommandations chirurgicales que précédemment sont de rigueur, avec bénéfice à un élargissement de l'exérèse aux organes de voisinage pour les tumeurs localement avancées.
- En cas d'envahissement ganglionnaire découvert en histologie chez des patients n'ayant pas bénéficié de traitement en préopératoire, une chimiothérapie adjuvante peut être proposée pour les tumeurs développées sur le versant œsophagien, alors qu'une RCT selon le schéma MacDonald sera proposée pour les tumeurs développées plutôt sur le versant gastrique.

Chez les patients non opérables, une RCT exclusive est proposée [59].

## Conclusion

Alors que l'incidence des adénocarcinomes de la jonction œso-gastrique augmente fortement, la chirurgie est bien codifiée pour les types I et III de Siewert, mais reste à préciser pour les types II. Les résultats en termes de survie sont améliorés par les traitements périopératoires par (radio) chimiothérapie, avec une balance bénéfice/risque meilleure pour la chimiothérapie périopératoire comparée à la radiochimiothérapie postopératoire. La place de la radiochimiothérapie en situation néoadjuvante est prometteuse mais reste à étayer.

## Références

1. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:644-51.
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9.
3. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol* 2001; 30:1415-25.
4. Verdecchia A, Mariotto A, Gatta G, Bustamante-Teixeira MT, Ajiki W. Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. *Eur J Cancer* 2003;39:1603-9.
5. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Faivre J et al. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 - results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 5):v61-118.
6. Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg*. 2000;232:733-42.
7. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009;250:878-87.
8. Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol* 2007;8: 545-53.
9. Mariette C, Triboulet JP. Traitement du cancer de l'oesophage. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Gastro-entérologie*, 2004;9-205-A-30.
10. Mariette C, Alves A, Benoist S, Bretagnol F, Mabrut JY, Slim K. Perioperative care in digestive surgery. *J Chir (Paris)* 2005;142:14-28.
11. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3719-25.
12. MRC OE02 trial. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-33.
13. Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg* 1995;19:184-90.
14. Peracchia A, Bonavina L. Outcome of surgical treatment. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Milan: Edra; 2000:151-69.
15. Sauvanet A, Mariette C, Triboulet JP. Cancer du cardia. Rapport AFC 2003. Paris, Arnette, 2003.
16. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15:751-64.
17. Wu PC, Posner MC. The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:481-8.
18. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-9.
19. Goldmanc M, Maddern G, Le Prise E, Meunier B, Campion JP, Launois B. Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1993;80:367-70.
20. Chu KM, Law SY, Fok M, Wong J. A prospective randomized comparison of transhiatal and transthoracic resection for lower-third esophageal carcinoma. *Am J Surg* 1997;174:320-4.
21. Jacobi CA, Zieren HU, Muller JM, Pichlmaier H. Surgical therapy of esophageal carcinoma: the influence of surgical approach and esophageal resection on cardiopulmonary function. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:32-7.
22. Rindani R, Martin CJ, Cox MR. Transhiatal versus Ivor-Lewis oesophagectomy: is there a difference? *Aust N Z J Surg* 1999;69:187-94.
23. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:306-13.
24. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246:992-1000; discussion-1.
25. Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 2001;234:360-7; discussion 8-9.
26. Martin RC, 2nd, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 2002;236:159-65.
27. Thirion PG, Maillard E, Pignon J, Group2 MAoCiCC. Individual Patient Data-based Meta-analysis Assessing the Effect of Preoperative Chemoradiotherapy in Resectable Oesophageal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ASTRO Annual Meeting; 72:S71-S72.
28. Thirion PG, Michiels S, Le Maître A, Tierney J, Group oboMoCiECC. Individual patient data-based meta-analysis assessing pre-operative chemotherapy in resectable oesophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting. 2007; Proceedings Part I. 25:4512.
29. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226-34.
30. 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* 2008; 247:365-71.
31. Mariette C, Piessen G, Lamblin A, Mirabel X, Adenis A, Triboulet JP. Impact of preoperative radiochemo-

- therapy on postoperative course and survival in patients with locally advanced squamous cell oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2006;93: 1077-83.
32. Dexter SP, Sue-Ling H, McMahon MJ, Quirke P, Mapstone N, Martin IG. Circumferential resection margin involvement: an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. *Gut* 2001; 48:667-70.
  33. Slim K, Blay JY, Brouquet A et al. Digestive oncology: surgical practices. *J Chir (Paris)* 2009;146 (Suppl 2):S11-80.
  34. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer* 2000;36:390-6.
  35. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000; 88:921-32.
  36. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999;230:170-8.
  37. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87:236-42.
  38. Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000;87:353-7.
  39. Roder JD, Bottcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 1993; 72:2089-97.
  40. Mariette C, Piessen G, Vons C. [Lymphadenectomy in surgery for cancers of the stomach and esophagus]. *J Chir (Paris)* 2008;145 (Spec no. 4):12S21-12S29.
  41. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:643-9.
  42. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
  43. Ychou M, Pignon JP, Lasser P et al. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil-cisplatin vs surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus: FNCLCC 94012-FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; abstract 4026.
  44. Ychou M, Pignon JP, Lasser P et al. Phase III final results of preoperative fluorouracil-cisplatin vs surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus: FNCLCC 94012-FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;3:4.
  45. Lordick F, Ott K, Krause BJ et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8:797-805.
  46. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:305-13.
  47. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335:462-7.
  48. Mariette C, Castel B, Tournel H, Fabre S, Balon JM, Triboulet JP. Surgical management of and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia. *Br J Surg* 2002;89:1156-63.
  49. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:659-68.
  50. Gunderson LL. Gastric cancer – patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002;12: 150-61.
  51. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-12.
  52. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
  53. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl): abstract 4515.
  54. Fuchs C, Tepper JE, Niedwiecki D et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (RT): Interim toxicity results from Intergroup trial CALGB 80101. *ASCO Annual Meeting* 2006: abstract 61.
  55. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-6.
  56. Schneider BJ, Urba SG. Preoperative chemoradiation for the treatment of locoregional esophageal cancer: the standard of care? *Semin Radiat Oncol* 2007;17:45-52.
  57. Crehange G, Bonnetain F, Chauffert B et al. Resectable adenocarcinoma of the oesophagogastric junction care: which perioperative treatment. *Cancer Radioth* 2008;12:365-373.
  58. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitres cancer de l'oesophage et cancer l'estomac. <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>
  59. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593-8.

## Les 5 points forts

- 1 La classification tumorale selon Siewert doit être réalisée et peut aider à la prise en charge thérapeutique.
- 2 La chirurgie reste l'élément principal du traitement des tumeurs non métastatiques chez les patients opérables.
- 3 L'exérèse chirurgicale avec chimiothérapie périopératoire est le traitement de référence en France pour les tumeurs au-delà du stade I.
- 4 La radiochimiothérapie peut être envisagée pour les tumeurs localement avancées résécables, plutôt en situation préopératoire et pour les tumeurs de localisation essentiellement œsophagienne.
- 5 Les traitements néoadjuvants sont mieux tolérés que les traitements proposés en adjuvant.

### Question à choix unique

#### Question 1

Quelle est l'affirmation vraie concernant les adénocarcinomes de la jonction œso-gastrique ?

- A. L'augmentation de l'incidence est principalement liée à l'augmentation des types III de Siewert
- B. La classification de Siewert repose sur la localisation du pôle supérieur de la tumeur par rapport à la jonction œso-gastrique
- C. Les ganglions cœliaques ne sont pas métastatiques dans les adénocarcinomes de la jonction œso-gastrique
- D. Les ganglions cervicaux sont métastatiques dans les adénocarcinomes de la jonction œso-gastrique
- E. L'échoendoscopie n'a pas d'intérêt dans le bilan d'extension

#### Question 2

Quelle est l'affirmation vraie concernant les adénocarcinomes de la jonction œso-gastrique ?

- A. Les tumeurs de type I de Siewert sont traitées par gastrectomie totale
- B. Les tumeurs de type III sont traitées par œsophagectomie
- C. La chirurgie des tumeurs de type II est bien codifiée
- D. L'analyse d'au moins 10 ganglions sur pièce est suffisante
- E. L'exérèse chirurgicale macroscopiquement et microscopiquement complète (R0) est le traitement de référence

#### Question 3

Quelle est l'affirmation vraie concernant les tumeurs localement avancées de la jonction œso-gastrique ?

- A. La radiothérapie adjuvante offre un bénéfice de survie
- B. La chimiothérapie postopératoire est le traitement de référence
- C. La chimiothérapie périopératoire est le traitement de référence
- D. La radiochimiothérapie néoadjuvante est le traitement de référence
- E. La radiochimiothérapie adjuvante est peu toxique