

cancers de
**l'estomac et
du cardia**
questions / réponses

Les cancers de l'estomac et du cardia en questions

Docteur Emmanuelle SAMALIN
Professeur Florence HUGUET
Professeur Guillaume PIESSSEN
Professeur Aziz ZAANAN

Coordination : Docteur Emmanuelle SAMALIN

Réédition : 2024

Publications de la Fondation A.R.C.A.D

Les tumeurs neuroendocrines en questions

(édition 2023)

Pr Michel DUCREUX, Dr Julien HADOUX, Dr Matthieu FARON,
Dr Baptiste BONNET, Dr Simona COSCONEA, Pr Jean-Yves SCOAZEC,
Dr Elena FERNANDEZ DE SEVILLA, Dr Hichem BELKHODJA,
Dr Eric BAUDIN

Le cancer colorectal en questions (réédition 2022)

Pr Thierry ANDRÉ, Pr Florence HUGUET,
Pr Yann PARC, Pr Julien TAIEB

Le cancer du foie en questions (édition 2017)

Pr Thomas DECAENS, Pr Christophe AUBE
Dr Charlotte COSTENTIN, Pr Alain LUCIANI
Pr Pierre NAHON, Pr Eric VIBERT

Le cancer de l'œsophage en questions (réédition 2015)

Dr Gérard LLEDO, Dr Pascal ARTRU,
Dr Raphaël BOURDARIAT, Pr Jérôme DESRAME,
Dr Bruno LANDI, Dr Vincent MAMMAR,
Dr Pascale MERE, Dr François MITHIEUX,
Pr Emmanuel MITRY

Le cancer du pancréas en questions (réédition 2019)

Pr Julien TAIEB, Pr Lilian SCHWARTZ, Pr Pascal HAMMEL

La recherche clinique en questions (édition 2010)

Ouvrage collectif coordonné par
le Pr Aimery de GRAMONT et le Pr Erick GAMELIN

Ces guides sont consultables et téléchargeables sur le site :

www.fondationarcad.org

Ces guides sont rédigés gratuitement par les auteurs :
la fondation remercie d'avance ses généreux donateurs qui
soutiennent ce programme d'information très utile aux patients.
Pour faire un don à la fondation, consultez la page 127.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, sont réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la Fondation A.R.C.A.D est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Préface

F

ondée par le Professeur Aimery de Gramont en 2006, la Fondation A.R.C.A.D, Cancérologie Digestive, est **l'unique fondation de recherche reconnue d'utilité publique en France dédiée exclusivement à la lutte contre les cancers digestifs. Présidée depuis 2022 par le Professeur Thierry ANDRÉ, la Fondation a pour missions :**

- d'informer et aider les patients atteints de cancers digestifs ;
- de soutenir et promouvoir la recherche clinique ainsi que des soins de qualité aux patients ;
- de sensibiliser la population ainsi que les acteurs de santé pour une prévention et un dépistage accrus.

Parmi ses programmes d'actions, elle a décidé d'éditer une collection de guides sur chaque cancer digestif.

Ce guide, *Les cancers de l'estomac et du cardia en questions*, a pour objectif de fournir aux patients et à leurs proches les réponses aux principales questions qu'ils se posent.

Cette nouvelle réédition a été écrite sous la coordination du Docteur Emmanuelle SAMALIN, gastroentérologue et oncologue digestive à l'Institut du Cancer de Montpellier et UNICANCER, avec le concours des experts suivants :

- Professeur Florence HUGUET, oncologue radiothérapeute, Hôpital Tenon, Paris,
- Professeur Guillaume PIESSSEN, chirurgien, CHU, Lille,
- Professeur Aziz ZANAN, gastro-entérologue et oncologue digestif, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

Je remercie au 1^{er} plan le Docteur Emmanuelle SAMALIN pour son implication sur cette nouvelle édition, les représentants de patients qui ont relu et apporté leurs commentaires et suggestions à ce guide et l'ensemble des personnes mobilisées pour sa parution



Professeur Thierry ANDRÉ
Président de la Fondation A.R.C.A.D

www.fondationarcad.org

Les auteurs

Docteur Emmanuelle SAMALIN

Coordinatrice de ce guide

Emmanuelle SAMALIN est médecin spécialiste des centres de lutte contre le cancer (CLCC) et exerce à l'Institut régional du cancer de Montpellier (ICM), centre appartenant au réseau UNICANCER. Elle est spécialisée dans la prise en charge des cancers digestifs et particulièrement impliquée en recherche clinique dans les cancers de l'estomac. Coordinatrice d'essais nationaux, elle a été présidente du groupe UNICANCER dédié aux cancers digestifs et reste un membre actif du groupe PRODIGE français dans le pilotage du groupe et au sein du sous-groupe des cancers oesogastriques.

Professeur Florence HUGUET

Florence HUGUET est professeur des universités-praticien hospitalier d'Oncologie Radiothérapie (Sorbonne Université). Elle exerce à l'hôpital Tenon (Assistance Publique Hôpitaux de Paris) à Paris dans le 20^{ème} arrondissement où elle est chef de service d'Oncologie Radiothérapie. Son activité clinique se concentre sur les cancers digestifs et les cancers ORL, domaines dans lesquels son expertise est reconnue sur le plan international. Elle a passé une année au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York. Elle enseigne à la Sorbonne Université où elle est responsable du département d'enseignement de cancérologie. Elle est titulaire d'une thèse de science en radiobiologie. Elle est auteur ou co-auteur de plus de 100 publications référencées.

Professeur Guillaume PIESSSEN

Guillaume PIESSSEN est professeur des universités-praticien hospitalier de chirurgie digestive et oncologique (Université de Lille). Il exerce à l'hôpital Claude Huriez au sein du CHU de Lille. Spécialisé dans la prise en charge des cancers digestifs, chef du service de chirurgie digestive et générale, il exerce en plus de ses fonctions hospitalières une importante activité de recherche clinique et translationnelle (UMR CANTHER). Coordonnateur de la base clinico-biologique FREGAT (<https://www.fregat-database.org>), il est très impliqué au niveau national et international dans la recherche sur les tumeurs de l'estomac, de la jonction oesogastrique et de l'œsophage et a dirigé ou participé à plusieurs études nationales et internationales sur le sujet.

Professeur Aziz ZAANAN

Aziz ZAANAN est professeur des universités-praticien hospitalier en gastroentérologie et oncologie digestive à l'hôpital Européen Georges Pompidou à Paris (Université Paris Cité). Il est spécialisé dans le traitement des cancers digestifs. Durant sa formation, il a accompli un post-doctorat à la Mayo Clinic (Rochester, MN) afin d'identifier des marqueurs moléculaires prédictifs de réponse au traitement anti-cancéreux. Il est impliqué dans de nombreux protocoles de recherche clinique, à l'échelle nationale et internationale. Il a conduit l'essai académique de phase III nommé GASTFOX qui a permis d'ériger une nouvelle option thérapeutique pour le cancer oesogastrique métastatique. Au sein du thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD), il coordonne le groupe de travail sur les recommandations de prise en charge des patients atteints de cancer gastrique. Il est rattaché à plusieurs sociétés savantes, il a été président de l'association des gastroentérologues oncologues (AGEO) ; il est membre du comité scientifique de la fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD).

Mon Réseau Cancer Colorectal®

Association de patients impliquée dans la relecture

Mon Réseau Cancer Colorectal® regroupe des patients et des proches, concernés par les cancers du côlon, du rectum et canal anal et a été créé à partir de leurs expériences vécues.

Il s'appuie sur un comité scientifique pluridisciplinaire. Mon Réseau Cancer Colorectal® a pour vocation de faciliter le quotidien face à l'épreuve de la maladie. Ainsi les personnes peuvent échanger, trouver de l'information fiable et des ressources pratiques (adresses utiles, événements).

Le réseau permet l'anonymat, est gratuit, modéré, accessible par site internet et application mobile, à tous les francophones, quel que soit le lieu de vie, de soins ou l'étape dans la maladie.

Découvrez www.monreseau-cancercolorectal.com une initiative de l'association de patients et de proches Patients en réseau® www.patientsenreseau.fr

Sommaire

1 Généralités sur les cancers de l'estomac et du cardia 13

Q1 :	Quelle partie du corps est atteinte ?	15
Q2 :	Qu'est-ce que le cancer de l'estomac ?	16
Q3 :	Quelle est la différence entre un cancer de l'estomac et un cancer du cardia ?	18
Q4 :	Les cancers de l'estomac ou du cardia sont-ils fréquents ?	19
Q5 :	Quels sont les principaux facteurs de risque ?	21
Q6 :	Existe-t-il des formes familiales de cancer de l'estomac ?	22
Q7 :	Peut-on éviter la survenue d'un cancer de l'estomac ou du cardia ?	23

2 Le diagnostic des cancers de l'estomac et du cardia 25

Q8 :	Quels sont les symptômes des cancers de l'estomac et du cardia ?	27
Q9 :	Comment affirmer le diagnostic ?	29
Q10 :	Comment savoir si le cancer est localisé ou plus étendu ?	30
Q11 :	Quel bilan faut-il pratiquer en cas de cancer de l'estomac ou du cardia ?	31
Q12 :	Quels sont les différents stades de la maladie ?	33
Q13 :	Y a-t-il différentes formes de cancers gastriques ?	36
Q14 :	Quels sont les biomarqueurs à identifier en cas de cancer de l'estomac ou du cardia ?	37
Q15 :	Qu'est-ce que le PET-Scan ?	39

3 Le traitement des cancers de l'estomac et du cardia 41

Q16 :	Comment se prend la décision thérapeutique ?	42
-------	--	----

1. LA CHIRURGIE

Q17 :	Quelle est la place de la chirurgie dans le traitement des cancers de l'estomac et du cardia ?	45
Q18 :	Quels sont les différents types d'interventions ?	47
Q19 :	Quelle est la place de la coelioscopie ou laparoscopie dans la prise en charge des cancers de l'estomac et du cardia ?	50
Q20 :	Comment se déroule l'intervention ?	51
Q21 :	Quels sont les risques de l'intervention ?	53
Q22 :	Quelles sont les précautions à prendre après l'intervention et lors du retour au domicile ?	54
Q23 :	Quelles sont les conséquences à moyen et long terme de l'intervention ?	56

2. LA CHIMIOTHÉRAPIE

Q24 :	Qu'est-ce que la chimiothérapie ?	59
Q25 :	Quels sont les différents types de chimiothérapies ?	60
Q26 :	Dans quels cas la chimiothérapie est-elle conseillée ou nécessaire ?	62
Q27 :	Combien de temps dure le traitement médical ?	64
Q28 :	Comment se passe la chimiothérapie ?	65
Q29 :	Qu'est-ce qu'une chambre implantable, une pompe portable de chimiothérapie ?	66
Q30 :	Une hospitalisation est-elle nécessaire pour recevoir une chimiothérapie ?	68

Q31 :	Quels sont les effets secondaires de la chimiothérapie ?	69
-------	--	----

3. LA RADIOTHÉRAPIE

Q32 :	Qu'est-ce que la radiothérapie et la chimio-radiothérapie ?	73
Q33 :	Dans quels cas administre-t-on de la radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie ?	74
Q34 :	Pourquoi donner un traitement par chimio-radiothérapie avant une opération chirurgicale ?	75
Q35 :	Pourquoi réaliser une chimio-radiothérapie après l'intervention chirurgicale ?	76
Q36 :	Comment l'oncologue radiothérapeute peut-il savoir ce qu'il faut irradier après une gastrectomie ?	77
Q37 :	Quelles sont les modalités techniques de la radiothérapie ?	78
Q38 :	Comment adapte-t-on la dose ?	80
Q39 :	Quelles sont les modalités pratiques de la radiothérapie ?	81
Q40 :	Quels sont les effets secondaires de la chimio-radiothérapie ? Comment les prévenir et comment les traiter ?	82
Q41 :	En cas de fatigue, d'amaigrissement, les rayons sont-ils supportables ?	84

4. LES THÉRAPIES CIBLÉES

Q42 :	Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée - généralités ?	86
Q43 :	Quelles sont les thérapies ciblées utilisées dans les cancers de l'estomac et du cardia ?	88
Q44 :	Quelle est la place de l'immunothérapie dans le traitement des cancers de l'estomac ou du cardia ?	91
Q45 :	Quels sont les effets secondaires de l'immunothérapie ?	93
Q46 :	Comment les effets secondaires liés à l'immunothérapie sont-ils pris en charge ?	94

5. LA RECHERCHE

Q47 :	Qu'est-ce qu'un essai clinique ?	96
-------	--	----

4 L'évaluation du traitement 99

Q48 :	Faut-il une surveillance pendant et après le traitement ?	100
Q49 :	Que signifient rémission, guérison et récurrence ?	102

5 Conseils pratiques 105

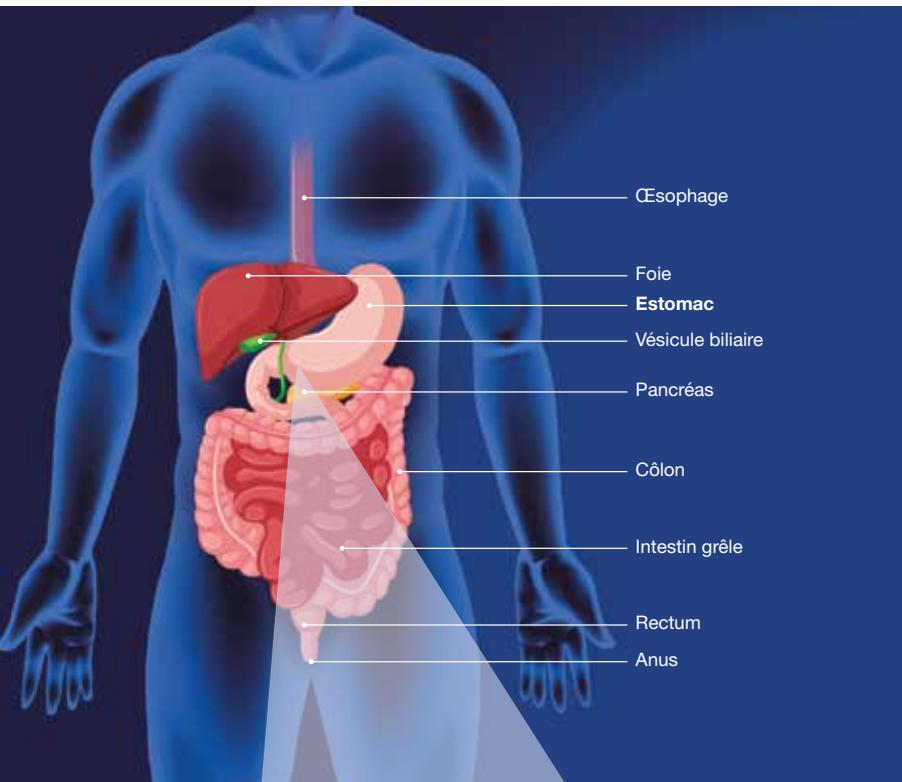
Q50 :	Quelles sont les mesures alimentaires à adopter au diagnostic, pendant le traitement et après le traitement ?	107
Q51 :	Comment vivre au mieux pendant la période de traitement ?	108
Q52 :	Qu'en est-il des médecines non conventionnelles ?	109
Q53 :	Est-ce normal de se sentir déprimé et comment y faire face ?	110
Q54 :	Comment annoncer son cancer à ses proches ?	111
Q55 :	Les cancers de l'estomac et du cardia sont-ils pris en charge par la Sécurité Sociale ?	112
Q56 :	Un patient doit-il tenir son employeur informé de sa maladie ?	113
Q57 :	Convention AERAS : comment bénéficier du droit à l'oubli suite à un cancer ?	114

6 Lexique 119

7 Soutenez la Fondation A.R.C.A.D : bon de soutien 127

1

Généralités sur les cancers de l'estomac et du cardia



Q1 Quelle partie du corps est atteinte ?

L'estomac est un organe creux qui a la forme d'un réservoir. Il est situé dans la partie supérieure de l'abdomen, appelée région épigastrique. Il fait suite à l'œsophage avec lequel il communique par l'intermédiaire du cardia* et se poursuit par le duodénum auquel il est relié par le pylore. C'est un des organes principaux de la digestion.

L'estomac reçoit les aliments provenant de l'œsophage. Il permet le malaxage des aliments et leur mélange avec les enzymes de la digestion. Les glandes de la muqueuse gastrique (ou revêtement de l'estomac) agissent sur la digestion en sécrétant des sucs : l'acide chlorhydrique et la pepsine. Les aliments, fragmentés sous l'effet des sucs gastriques, sont brassés et évacués vers le duodénum sous l'effet des contractions des muscles de la paroi gastrique. L'objectif de cette fragmentation des aliments est de les rendre accessibles à l'absorption, seconde étape de la digestion qui se fait au niveau de l'intestin grêle. L'absorption consiste au passage des aliments fragmentés du tube digestif vers le réseau sanguin.

La muqueuse gastrique est complexe, puisqu'elle est constituée de cellules muqueuses juxtaposées, reliées entre elles par des jonctions très serrées afin de la protéger de l'acidité gastrique. Cette muqueuse possède également des cellules sécrétant des hormones ou d'autres agents stimulant la fonction gastrique (pepsine, ions chlore...).

L'estomac produit également le « facteur intrinsèque », substance qui permet à la vitamine B12 d'être absorbée dans l'intestin (une carence en vitamine B12 est à l'origine d'une anémie).

Il est possible de vivre sans cardia ni estomac avec des risques de manque en vitamine B12 et en fer qu'il faut alors compenser et de troubles souvent mineurs de l'alimentation nécessitant des adaptations diététiques.

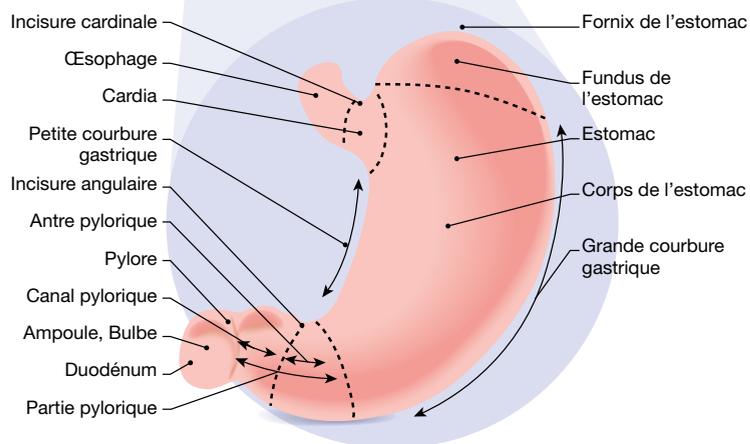


Schéma des différentes parties de l'estomac

* Voir lexique page 119

Q2 Qu'est-ce que le cancer de l'estomac ?

Chaque cellule de l'organisme peut subir des modifications de ses chromosomes au niveau de son acide désoxyribonucléique (ADN*) sous l'influence de facteurs appelés facteurs mutagènes. Certains facteurs mutagènes vont entraîner une perte de contrôle du programme de vie cellulaire, conduisant soit à une multiplication intempestive de la cellule, soit à son immortalisation, soit bien souvent à la combinaison de ces deux phénomènes. La multiplication non contrôlée de cellules associée à leur immortalisation constitue le point de départ de toute tumeur* maligne.

Dans le cas des cancers les plus fréquents de l'estomac (appelés adénocarcinomes* de l'estomac ou adénocarcinomes gastriques), la tumeur se développe à partir de la muqueuse gastrique. D'autres types, plus rares, de tumeurs gastriques existent : sarcome, tumeurs stromales, tumeurs endocrines, lymphomes. Ces autres tumeurs, malignes, se développent à partir d'autres cellules que celles de la muqueuse gastrique. Elles ne seront pas abordées dans cet ouvrage.

Il existe plusieurs formes d'adénocarcinomes et on distingue les formes dites intestinales des formes diffuses (selon la classification de Lauren). Pour les formes intestinales, l'apparition des cancers est précédée d'une atrophie de la muqueuse qui est favorisée par la prolifération d'une bactérie dans l'estomac (*Helicobacter pylori*). Cette atrophie rend la muqueuse plus sensible aux agents mutagènes : le cancer apparaît progressivement après une étape de dysplasie (anomalie des cellules) légère puis sévère. La présence de l'infection à *Helicobacter pylori* est nécessaire mais insuffisante au développement du cancer. En effet, seulement une petite proportion des sujets infectés développe ce cancer (1% environ). D'autres facteurs, comme les facteurs alimentaires (abordés plus loin) semblent favoriser la survenue du cancer gastrique chez les patients infectés.

Certaines maladies rares de l'estomac, comme la maladie de Ménétrier (qui correspond à une prolifération exagérée de la muqueuse) ou la maladie de Biermer (qui s'accompagne d'une atrophie gastrique) sont également des maladies prédisposant aux adénocarcinomes* de l'estomac.

Les cellules tumorales* se développent initialement dans la muqueuse de l'estomac mais ont aussi une propriété de déplacement autonome non contrôlé par l'organisme. En quittant le site initial de la tumeur, ces cellules vont former ce qu'on appelle des métastases, soit en suivant la circulation de la lymphe*, soit en passant dans le sang. On peut donc avoir des métastases ganglionnaires (les cellules tumorales ont migré en suivant la lymphe), soit des métastases viscérales (comme dans le foie, les poumons ou les os, les cellules ayant dans ce cas migré par voie sanguine).

* Voir lexique page 119

Q3 Quelle est la différence entre un cancer de l'estomac et un cancer du cardia ?

Le cardia est une zone anatomique située à la jonction entre l'œsophage et l'estomac.

Les tumeurs à ce niveau sont de 3 types et définis par la classification de Siewert. Pour les tumeurs de type II et III situées sur la partie haute de l'estomac, la prise en charge est similaire à celle des cancers de l'estomac. Pour les tumeurs de type I, la prise en charge se rapproche de celle des cancers de l'œsophage.

Contrairement aux tumeurs de l'estomac dont le nombre de nouveaux cas diminue chaque année, il existe une augmentation du nombre de cancers du cardia dont l'explication n'est pas clairement établie en dehors de leur fréquence plus grande chez les patients obèses et/ou les patients fumeurs. Les cancers du cardia semblent survenir chez des patients plus jeunes, ils sont généralement plus agressifs, avec en particulier un risque plus important de métastases* ganglionnaires.

* Voir lexic page 119

Q4 Les cancers de l'estomac et du cardia sont-ils fréquents ?

En Europe, en 2020, il y a eu environ 136 000 nouveaux cas de cancers gastriques diagnostiqués : le cancer gastrique représente donc le 5^{ème} cancer en fréquence et reste la 4^{ème} cause de décès par cancer avec 97 000 décès par an.

En France, pour l'année 2023, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer de l'estomac était de 6 515 dont 4 254 chez l'homme et 2 261 chez la femme¹, et le nombre estimé de décès par cancer de l'estomac était de 4 300 dont 2 800 chez l'homme et de 1 500 chez la femme. On estime que les cancers de l'estomac représentent environ 3 % de l'ensemble des cancers et environ 12 % des cas de cancers digestifs.

Au niveau mondial, le cancer de l'estomac est aussi le 5^{ème} cancer le plus fréquent, particulièrement présent dans les pays d'Asie et d'Amérique latine. Dans le contexte de flux migratoire actuel depuis les pays à risque élevé de ce cancer vers l'Europe, on peut s'attendre à une augmentation du nombre des nouveaux cas de cancers gastriques en Europe.

Le cancer gastrique survient plus fréquemment chez l'homme que chez la femme, avec un sex ratio de 2,6.

Le cancer de l'estomac est rare avant l'âge de 50 ans ; son risque augmente ensuite régulièrement avec l'âge. L'âge médian de survenue est de 71 ans pour les hommes et de 74 ans pour les femmes.

Au cours des 50 dernières années, la fréquence des cancers de l'estomac a diminué de façon importante : sur les 20 dernières années, le taux d'incidence a diminué de plus de 30 % et celui de mortalité de plus de 50 %.

¹ Source : BEH – Santé Publique France – Juillet 2023 https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html

C'est un cancer de pronostic intermédiaire dont le taux de mortalité a diminué de moitié sur les 30 dernières années.

En revanche, l'incidence du cancer du cardia augmente rapidement depuis les années 70 dans les pays occidentaux.

Dans le dernier article disponible sur le site de l'Institut national du cancer (INCa*) en 2023, les données sont fournies par organe (œsophage et estomac) sans plus de précision. Ces résultats ne permettent pas d'estimer l'évolution épidémiologique récente en France, concernant le cancer du cardia.

On peut estimer à environ 5 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du cardia diagnostiqués chaque année en France. Le cancer du cardia survient généralement après 50 ans et touche beaucoup plus souvent les hommes que les femmes. Le pic d'incidence de la maladie se situe entre 55 et 65 ans.

* Voir lexique page 119

Q5 Quels sont les principaux facteurs de risque ?

Plusieurs facteurs associés au risque de cancer de l'estomac ont été identifiés.

Des facteurs environnementaux et alimentaires comme un faible niveau socio-économique, un régime riche en sel ou en nitrates, une faible consommation de produits frais, une forte consommation de viande rouge, un tabagisme ou encore un surpoids ont été mis en évidence.

Certaines anomalies de la muqueuse gastrique comme la gastrite ou les ulcères en rapport avec une infection à *Helicobacter pylori* (HP) sont associées à une augmentation du risque de cancer de l'estomac dans leur forme intestinale.

Le risque est également augmenté en cas d'antécédent de chirurgie gastrique partielle, laissant en place une partie de l'estomac.

La diminution de l'incidence du cancer de l'estomac observée au cours des dernières décennies s'explique en grande partie par la diminution de la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* (HP) et de son traitement ainsi que du changement d'habitudes alimentaires (conservation des aliments, augmentation de la consommation de fruits et légumes).

Concernant le cancer du cardia, l'infection à HP n'est pas considérée comme un facteur de risque, certaines études soulignant un effet plutôt protecteur de la bactérie. Un indice de masse corporelle élevé (supérieur à 25), la présence d'un reflux gastro-oesophagien et le tabagisme sont des facteurs de risque objectivés pour la survenue d'un cancer du cardia.

Q6 Existe-t-il des formes familiales de cancer de l'estomac ?

Oui. Certains cancers gastriques surviennent chez des personnes ayant une prédisposition génétique. Ces cas de cancer de l'estomac sont cependant très rares. Dans une très grande majorité des cas, les cancers de l'estomac sont sporadiques, c'est-à-dire sans facteur de prédisposition familiale évident.

Les principales formes de prédisposition génétique au cancer de l'estomac sont le syndrome de Lynch, le syndrome Peutz-Jeghers et les cancers gastriques diffus héréditaires liés à une mutation du gène d'une protéine appelée la E-cadhérine (Gène CDH1). Ces cancers de l'estomac surviennent dans un contexte très particulier, avec plusieurs cas de cancer dans une même famille et se déclarent chez des patients plus jeunes (moins de 60 ans).

Une prise en charge particulière est alors nécessaire, avec consultation d'oncogénétique afin de mettre en place une enquête, des tests génétiques (sur prise de sang) puis une surveillance adaptée pour le patient et ses apparentés* à risque élevé.

Q7 Peut-on éviter la survenue d'un cancer de l'estomac ou du cardia ?

Mises à part les quelques personnes ayant un risque très élevé en raison d'une prédisposition familiale, il n'est pas justifié de mettre en place un dépistage systématique du cancer de l'estomac ou du cardia dans la population générale. Ce n'est pas le cas dans les pays à forte prévalence comme le Japon. Ceci est dû à des modes de vie et des habitudes alimentaires différentes et la présence accrue d'infection à *Helicobacter pylori* (HP) constatée.

Il n'y a pas de mesure spécifique permettant d'empêcher la survenue d'un cancer de l'estomac en dehors de l'éradication de l'*Helicobacter pylori* si la bactérie est présente. Par ailleurs, il est recommandé d'avoir un régime équilibré et varié, riche en fruits et légumes, de lutter contre le surpoids et d'éviter de fumer.

Le reflux est un important facteur de risque de cancer du cardia. Il doit être repéré et neutralisé aussi souvent que nécessaire, d'autant plus que le stress de la vie courante contracte le pylore, ce qui a pour conséquence d'empêcher l'estomac de se vider et favorise les reflux.

L'arrêt du tabac est fortement recommandé car il augmente de façon importante le risque de cancer du cardia.

Il ne faut pas hésiter à consulter son médecin en cas de survenue de symptômes digestifs inhabituels afin de favoriser le dépistage et le traitement de formes précoces de cancer.

A faint, light-colored stethoscope is visible in the background on the left side of the slide, set against an orange gradient.

2

Le diagnostic des cancers de l'estomac et du cardia

Q8 Quels sont les symptômes des cancers de l'estomac et du cardia ?

À un stade précoce, le cancer de l'estomac ou du cardia ne provoque que peu de symptômes sauf s'il se complique d'un ulcère gastrique ou d'une gastrite atrophique symptomatique.

En dehors d'une perte de poids et d'une fatigue générale, qui sont des symptômes accompagnant les formes déjà relativement évoluées des tumeurs de l'estomac ou du cardia, les symptômes les plus fréquents sont les douleurs gastriques (partie haute et médiane du ventre). Il peut aussi s'agir de brûlures ou de crampes évoquant une faim douloureuse. Vu leur fréquence et leur banalité, ils ne sont pas spécifiques, ce qui rend le diagnostic précoce encore plus difficile. Les douleurs abdominales avec réveil nocturne accompagné parfois de forte accumulation de salive doivent aussi alerter et inciter à consulter. Dans tous les cas, le caractère récent et permanent de ces symptômes doit inciter à consulter et à faire des examens.

Une difficulté à la digestion, avec lenteur de digestion, vomissements ou sensation de blocage lors de l'alimentation lorsque la maladie concerne la partie haute (jonction entre l'œsophage et l'estomac : cardia) ou basse de l'estomac (jonction entre l'estomac et le duodénum : pylore) peut également être l'un des symptômes.

Les saignements digestifs sont potentiellement un autre signe révélateur, plus inquiétant, qui impose de consulter. Il s'agit de sang noir dans les selles lorsque le saignement n'est pas très abondant. Un saignement chronique non visible peut être révélé par une baisse des globules rouges, appelée anémie. La découverte d'une anémie, à l'occasion d'une prise de sang réalisée pour une quelconque raison, peut aussi être révélatrice d'un cancer de l'estomac.

Si les symptômes précédemment décrits sont peu marqués ou ont été ignorés, une des complications suivantes peut révéler le cancer :

- l'hémorragie par voie haute (hématémèse : vomissements de sang rouge) ou par voie basse (rouge lorsque le saignement est très abondant, sinon noir) ;

- la perforation gastrique, se traduisant par un ventre très dur, très douloureux, avec souvent vomissements et arrêt des selles, suivi par l'apparition rapide d'une fièvre provoquée par l'irritation du péritoine (péritonite) ;
- une phlébite (obstruction d'une veine par la formation d'un caillot de sang responsable d'une grosse jambe chaude, gonflée et douloureuse) peut aussi révéler un tel cancer (syndrome de Trousseau).

À un stade plus avancé, un ganglion dans le creux au-dessus de la clavicule gauche peut être l'élément révélateur, de même qu'une gêne dans le côté droit de l'abdomen liée à une augmentation de volume du foie, ou encore une augmentation du volume du ventre dans son ensemble (augmentation du périmètre abdominal) en rapport avec la présence d'ascite (liquide anormal dans la cavité péritonéale).

Q9 Comment affirmer le diagnostic ?

La confirmation de l'existence d'un cancer de l'estomac ou du cardia ne peut se faire que sur l'examen de biopsies (prélèvement de tissu tumoral). Celles-ci sont obtenues par endoscopie ou oeso-gastroscopie. Cet examen est indispensable au diagnostic d'adénocarcinome* du cardia ou gastrique. Les examens d'imagerie (scanner et IRM) permettent de suspecter le diagnostic mais pas de l'affirmer. L'écho-endoscopie permet également de suspecter un cancer et peut permettre le diagnostic d'une forme infiltrante et particulière de cancer gastrique appelée linitis gastrique.

L'endoscopie est l'examen interne qui permet de voir l'intérieur du tube digestif haut en utilisant un tube souple introduit dans l'œsophage par la bouche ou le nez sous anesthésie locale ou générale. Ce tube est constitué de fibres optiques reliées à une caméra miniaturisée qui permet au médecin réalisant l'examen de voir l'intérieur de l'œsophage, de l'estomac et de la partie initiale de l'intestin grêle. Dans ce cas, une anesthésie locale de la gorge est effectuée. L'examen nécessite une collaboration du patient à qui on demande d'avaler sa salive lorsque le fibroscope est introduit dans l'œsophage afin de faciliter le geste.

L'aspect habituel est celui d'une lésion bourgeonnante, fragile au contact et saignant facilement, ou d'une ulcération (dont l'aspect ressemble à un aphte buccal) avec des bords surélevés. Parfois ce n'est qu'une simple infiltration de la paroi qui semble épaissie, un peu cartonnée.

On réalise en général plusieurs biopsies (plus de 10) au cours de l'endoscopie pour avoir le plus de chance d'établir le diagnostic d'adénocarcinome gastrique et rechercher des biomarqueurs* d'intérêt pour l'adaptation du traitement médical.

L'endoscopie permet de préciser au chirurgien le site de la lésion au niveau de l'estomac ou du cardia, son aspect, sa taille et son extension tumorale par rapport aux deux orifices gastriques, celui du haut (cardia) et celui du bas (pylore). Il permet en plus des prélèvements de dresser un état des lieux de la tumeur.

* Voir lexique page 119

Q10 Comment savoir si le cancer est localisé ou plus étendu ?

L'étendue du cancer est connue après le bilan d'extension qui recherche des métastases au niveau des ganglions* et des autres organes.

La nature et le stade de la tumeur sont déterminés sur la pièce d'exérèse chirurgicale par l'examen anatomopathologique. Celui-ci consiste à analyser au microscope la tumeur et les ganglions que le chirurgien a enlevés lors de l'opération afin d'y déceler d'éventuelles cellules cancéreuses après fixation de prélèvements et colorations plus ou moins spécifiques (ce qui peut prendre 8 à 15 jours).

Le cancer est dit localisé lorsqu'aucune métastase à distance n'est décelée. Même localisé, après exérèse, le cancer de l'estomac comporte un risque de rechute plus ou moins important selon l'importance de l'infiltration de la paroi de l'estomac ou du cardia et la présence de métastases dans les ganglions proximaux. Ce risque est plus élevé si la tumeur est infiltrante, si elle est révélée par des complications ou si elle a déjà envahi les ganglions proximaux. C'est pourquoi un traitement comportant de la chimiothérapie et parfois de la radiothérapie est indiquée le plus souvent avant l'opération.

Le cancer est dit à un stade avancé lorsqu'il s'accompagne de métastases à distance (foie, péritoine, poumons...) pour lesquelles le traitement principal est une chimiothérapie ± thérapie ciblée.

* Voir lexique page 119

Q11 Quel bilan faut-il pratiquer en cas de cancer de l'estomac ou du cardia ?

Il est nécessaire de pratiquer d'autres examens que l'endoscopie pour le bilan de l'extension du cancer.

L'examen clinique se doit d'être complet avec notamment la recherche d'une diffusion tumorale extragastrique comme un ganglion au-dessus de la clavicule gauche, un gros foie, de l'ascite ou des douleurs osseuses. Le toucher rectal permet de rechercher une infiltration de la partie basse du péritoine et le toucher vaginal chez la femme de rechercher des signes cliniques de métastases ovariennes.

Les examens complémentaires à l'examen clinique nécessaires pour mieux connaître l'extension de la maladie et orienter la conduite thérapeutique sont :

- le scanner thoraco-abdomino-pelvien qui recherche une extension métastatique au niveau du foie, du péritoine, des ganglions ou des poumons. Réalisé avec remplissage d'eau de l'estomac et injection d'un produit de contraste vasculaire en intraveineuse, il permet souvent de visualiser et de mesurer la tumeur gastrique ;
- le dosage des marqueurs tumoraux* (ACE, CA 19.9) peut être demandé lors du bilan initial : lorsqu'il est élevé il pourra servir de référence pour interpréter les dosages ultérieurs effectués au cours du suivi ;
- l'IRM hépatique peut parfois être demandée s'il existe un doute sur une anomalie du foie sur les autres examens ;
- le PET-Scan, examen parfois demandé, également pour apprécier l'extension initiale de la maladie (voir « Question 15 ») ;
- une coelioscopie (introduction d'un petit « périscope » dans l'abdomen pour voir la surface de l'estomac et le péritoine qui le recouvre) peut être indiquée lorsqu'existe un doute sur l'existence d'une atteinte péritonéale (carcinose) avant de commencer un traitement médical ou en cas d'intervention comme premier temps opératoire.

* Voir lexique page 119

La coelioscopie permet d'annuler l'exérèse* prévue au profit d'une chimiothérapie ; en effet celle-ci peut faire régresser cette carcinose et permettre parfois de réaliser secondairement la résection de l'estomac tumoral.

Le bilan d'opérabilité consiste à apprécier :

- le retentissement nutritionnel, jugé surtout sur l'amaigrissement et/ou le taux de protéine/albumine dans le sang ;
- l'âge physiologique ;
- les fonctions hépatiques et respiratoires.

L'écho-endoscopie est un examen plus spécialisé qui permet d'étudier la paroi en profondeur et de déterminer l'éventuelle présence de ganglions à proximité de l'estomac dont l'aspect peut paraître pathologique. Elle n'est pas toujours nécessaire dans le bilan pré-thérapeutique et est surtout utile dans le cas de tumeurs superficielles ou lorsque l'on hésite sur l'indication d'une chimiothérapie préopératoire. Elle permet aussi de préciser les limites supérieures et inférieures des tumeurs qui conditionnent le choix du type d'intervention à pratiquer.

* Voir lexique page 119

Q12 Quels sont les différents stades de la maladie ?

Les stades du cancer gastrique dépendent de l'extension du cancer. Différents systèmes de classification existent pour quantifier la gravité de l'atteinte cancéreuse. Ils sont assez proches les uns des autres.

La classification internationale (UICC) est appelée classification TNM et permet de déterminer le stade de l'atteinte cancéreuse : « T » pour tumeur, « N » pour ganglion (node en anglais) et « M » pour métastase.

Le « T » se réfère à la profondeur de l'atteinte de la paroi de l'estomac par la tumeur ; il est gradué de T1 (tumeur superficielle) à T4 (tumeur très infiltrante qui envahit les organes de voisinage).

Selon la nouvelle classification internationale, le cancer est classé N0 quand les ganglions proximaux ne sont pas envahis, N1 quand un à deux ganglions sont envahis, N2 quand trois à six ganglions sont envahis et N3 quand plus de six ganglions sont envahis par les cellules tumorales (N3a de sept à quinze ganglions envahis, N3b plus de quinze ganglions envahis).

M0 signifie l'absence et M1 la présence de métastases à distance.

Une fois la classification établie, les tumeurs sont regroupées en stades.

(Voir tableau de la classification TNM page suivante)

Classification UICC des tumeurs de l'estomac et du cardia - 8^{ème} édition -

T Tumeur primitive

T1	Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)
T1a m1 (Tis)	Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria, dysplasie de haut grade ou carcinome in situ
T1a m2	tumeur envahissant la lamina propria
T1a m3	tumeur envahissant la musculaire muqueuse
T1b sm1	tumeur envahissant la sous-muqueuse sur moins de 500 microns
T1b sm2	tumeur envahissant la sous-muqueuse sur plus de 500 microns
T2	Tumeur étendue à la musculuse
T3	Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)
T4	Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents
T4a	Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral)
T4b	Tumeur envahissant un organe ou une structure de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine). L'envahissement de l'œsophage ou du duodénum n'est pas considéré comme l'envahissement d'un organe adjacent.

N Adénopathies régionales

Nx	ganglions non évaluables
N0	pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés)
N1	1 à 2 ganglions régionaux métastatiques
N2	3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
N3	7 ou plus ganglions régionaux métastatiques.
N3a	7 à 15 ganglions régionaux métastatiques.
N3b	16 ou plus ganglions régionaux métastatiques.

M Métastases à distance

M0	pas de métastase
M1	métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)

NB : l'examen d'au moins 15 ganglions est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Si les ganglions évalués sont négatifs, le classement reste pN0 même si ce nombre n'a pas été atteint.

Stades¹ pTNM

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stade IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
Stade IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

1) Le stade de l'atteinte du cancer tient compte de l'atteinte de la tumeur de l'estomac ou du cardia en profondeur, de la présence ou non de ganglions associés dans la région de la tumeur et de la présence ou non de métastases à distance (autres organes touchés par la maladie).

Q13 Y a-t-il différentes formes de cancers gastriques ?

Oui et les études actuelles ont beaucoup fait progresser nos connaissances.

Depuis longtemps on distinguait deux grandes formes histologiques de cancer gastrique : les formes intestinales (dont la fréquence diminue) et les formes diffuses (dont la fréquence augmente) : c'est la classification dite « de Lauren ».

Actuellement différentes formes de cancers gastriques ont été isolées à partir de leurs caractéristiques moléculaires ce qui a favorisé le développement de classifications moléculaires : avec les outils de biologie moléculaire nous avons pu récemment mieux comprendre les phénomènes de cancérisation.

Il est désormais possible d'identifier 4 sous-types moléculaires différents : le sous-type Epstein Barr Virus (EBV) (8,8%) de meilleur pronostic ; le sous-type instabilité microsatellitaire (MSI) (21,7%) qui est un candidat potentiel à l'immunothérapie* ; les tumeurs dites génomiquement stables (19,7%) et les tumeurs génomiquement instables (49,8%).

* Voir lexique page 119

Q14 Quels sont les biomarqueurs à identifier en cas de cancer de l'estomac ou du cardia ?

Un biomarqueur est une altération moléculaire qui a un impact sur la réponse à un traitement ciblé. Ces dernières années, l'analyse des caractéristiques moléculaires des adénocarcinomes de l'estomac ou du cardia a pris de l'importance, en particulier en situation métastatique.

A partir des biopsies réalisées lors de la gastroscopie, on recherche différentes anomalies moléculaires qui peuvent avoir un impact thérapeutique (tableau)

Anomalie moléculaire	HER-2 ¹	PD-L1 ³	dMMR/MSI ⁵
Technique de mise en évidence	Immunohisto-chimie (IHC)	IHC	IHC et biologie moléculaire
Résultat	HER-2 +++ ou HER-2++ /HIS+ ²	Score CPS ^{4*} ≥ 1	dMMR/MSI
Fréquence	20%	65%	7 à 10%
Impact thérapeutique	Anti-HER2 + chimiothérapie#	Immunothérapie + chimiothérapie#	Immunothérapie +/-chimiothérapie#

- 1) Human Epidermal growth-factor Receptor-2
- 2) Hybridation In Situ
- 3) Programmed cell Death Ligand-1
- 4) Combined Positive Score : il correspond à l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales et les cellules immunes du microenvironnement tumoral.
- 5) Le statut micro- satellitaire tumoral (étude des 4 protéines du système de reconnaissance et de réparation des mésappariements* de l'ADN ou protéines MMR permettant de

* Voir lexique page 119

déterminer s'il existe une perte d'expression de ces protéines, (déficient MMR, ou pas, proficient MMR) est également réalisé dès le diagnostic en situation métastatique ou non métastatique avec confirmation systématique par PCR en biologie moléculaire (polymerase chain reaction) pour confirmer le statut dMMR/MSI (microsatellite instable) ou pMMR/MSS (microsatellite stable). Parfois une consultation d'oncogénétique est nécessaire selon la protéine concernée par la perte d'expression.

voir Question 44

D'autres biomarqueurs d'intérêt comme la recherche de surexpression de la claudine 18 (protéine des jonctions serrées des cellules gastriques) en IHC, sont en développement avec des essais randomisés positifs en faveur d'inhibiteurs dirigés contre la claudine 18 en combinaison avec la chimiothérapie. La surexpression de FGFR2* (récepteur 2 des facteurs de croissance des fibroblastes) se développe également avec des essais thérapeutiques de phase III en cours. Ces biomarqueurs ne sont pas encore recherchés en pratique courante.

* Voir lexique page 119

Q15 Qu'est-ce que le PET-Scan ?

De nouvelles techniques d'imagerie plus performantes sur certains points sont venues compléter les techniques plus classiques qui conservent leurs indications. En effet, l'évaluation de l'extension des cancers gastriques est souvent difficile en particulier en ce qui concerne l'infiltration tumorale du péritoine (membrane recouvrant les viscères) qui n'est pas toujours visible au scanner.

Le PET-Scan, ou tomographie d'émission par positrons, est une technique qui combine un scanner et une scintigraphie pouvant fournir des images de qualité supérieure au scanner seul. Sa réalisation, dans un service de médecine nucléaire, suppose l'injection dans les veines d'un patient à jeun d'une substance appelée 18-fluoro-deoxy-glucose ou 18-FDG. Il s'agit d'un sucre faiblement radioactif : le glucose marqué au fluor 18 va se fixer sur les tissus les plus consommateurs de sucre (ce qui est le cas des cellules tumorales). La scintigraphie détecte alors, lorsqu'ils existent, les foyers tumoraux sous l'aspect de fixation du sucre radioactif ; le scanner couplé à la scintigraphie permet de mieux localiser les anomalies. Cet examen dure en moyenne 2 heures.

Les PET-Scans sont installés dans différentes structures privées ou publiques en France.

Cependant, à ce jour, la démonstration de la supériorité du PET-Scan sur des examens plus classiques comme le scanner n'a pas été établie pour les cancers de l'estomac.

A doctor in a white coat is shown from the side, holding a large folder of papers. The background is a solid orange color. In the upper right, there is a blue oval containing the number 3. In the lower right, there is a white text box with an orange background containing the title of the document.

3

Le traitement des cancers de l'estomac et du cardia

Q16 Comment se prend la décision thérapeutique ?

Le diagnostic et la prise en charge d'un cancer de l'estomac nécessitent l'intervention de plusieurs médecins :

- le médecin généraliste qui décide d'ordonner des examens en présence d'un symptôme ;
- le gastro-entérologue qui réalise une endoscopie pour visualiser la tumeur et réalise des biopsies* ;
- le radiologue qui interprète les images demandées dans le cadre du bilan initial ;
- l'anatomopathologiste qui lit les biopsies donnant le diagnostic de certitude et met si besoin en route les examens moléculaires ou génétiques complémentaires nécessaires en collaboration avec l'oncogénéticien ;
- le biologiste qui interprète les résultats des prises de sang réalisées sur le patient.

Le chirurgien, le cancérologue (ou oncologue*), le radiothérapeute et/ou le gastro-entérologue formé en cancérologie digestive décide de la meilleure stratégie une fois le diagnostic établi. La prise en charge suppose aussi l'intervention de nombreux autres acteurs : infirmiers, aides-soignants, psychologues, diététiciens, assistants sociaux, etc.

Dans tous les cas, le traitement proposé a été discuté et décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire* (RCP) impliquant l'avis de tous les spécialistes concernés et le médecin traitant est informé de la proposition thérapeutique. Le traitement préconisé est bien entendu adapté à chaque cas personnel (extension de la maladie, contexte général, autres maladies existantes...).

La mise en place de ces RCP est une des avancées majeures du 1^{er} « Plan Cancer » instauré en France en 2003. Ces RCP garantissent une décision thérapeutique collégiale (c'est-à-dire prise par plusieurs spécialistes à la fois) et conforme aux référentiels (c'est-à-dire aux règles établies par des spécialistes du cancer et adoptées par la communauté médicale dans son ensemble).

En principe, à la suite de la RCP, le patient bénéficie d'une consultation d'annonce* où lui sont expliquées les décisions prises en RCP ; il lui est demandé son adhésion et son accord. Il lui est recommandé de poser toutes les questions relatives aux détails de son traitement et à sa prise en charge. A cette occasion, il rencontrera souvent (dans le même temps ou de manière décalée) un infirmier ou autre personne impliquée dans son traitement pour lui donner des explications pratiques nécessaires à sa prise en charge optimale.

Les consultations d'annonce sont une autre avancée du « Plan Cancer » : elles ont été mises en place dans tous les lieux de traitement du cancer, enregistrées auprès des ARS (Agence Régionales de Santé) et sont un complément très utile de la prise en charge des patients.

* Voir lexique page 119

-1-

La chirurgie

Q17 Quelle est la place de la chirurgie dans le traitement des cancers de l'estomac et du cardia ?

Lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), un protocole de traitement est décidé en fonction de l'âge du patient, de son état général et de l'étendue du cancer. Cette décision peut être remise en cause par le médecin référent après application ou prise en compte des souhaits du patient. Dans ce cas cette remise en cause doit être justifiée. La chirurgie est envisagée à chaque fois qu'elle est possible pour enlever la tumeur et améliorer les symptômes.

Si le cancer peut être opéré et que l'état général permet d'envisager l'intervention, une chirurgie consistant à enlever tout ou une partie de l'estomac est proposée. Cette intervention d'exérèse de l'estomac est le traitement de référence des cancers de l'estomac sans métastase à distance et le principal traitement permettant d'offrir une chance de guérison. L'exérèse du cardia ou de l'estomac (gastrectomie) est associée à une exérèse des ganglions, appelée curage ganglionnaire. Ce curage permet de rechercher la présence ou l'absence d'une extension de la maladie aux ganglions situés autour et à proximité de l'estomac. Il est possible en cas de besoin d'étendre l'exérèse à la rate, au pancréas ou au côlon. Dans les formes très précoces de cancer, ce seul traitement chirurgical est souvent suffisant mais, la plupart du temps, dans les formes localisées, une chimiothérapie préopératoire est proposée (appelée chimiothérapie néo-adjuvante) car elle permet de réduire le risque ultérieur de récurrence* de la maladie et augmente de façon importante les chances de guérison (voir « Question 26 »).

Dans les cancers du cardia, en fonction de la localisation il pourra être proposé une chimiothérapie ou une association radio-chimiothérapie. S'il existe une extension à distance du cancer de l'estomac ou du cardia (métastases), la chirurgie n'est alors plus le meilleur traitement : une chimiothérapie ± thérapie ciblée doit être envisagée. Cependant, en cas d'hémorragie au niveau de la tumeur, on peut alors pratiquer une exérèse dite « palliative » de l'estomac dans le but d'améliorer les symptômes et la qualité de vie. Dans cette

* Voir lexique page 119

situation il est également possible de proposer une radiothérapie* pour juguler l'hémorragie. En cas d'obstruction de l'estomac et si la tumeur ne peut être enlevée en raison d'une extension à des organes situés autour de l'estomac, une intervention dite de dérivation (voir « Question 18 ») est possible si la tumeur est située sur la partie basse de l'estomac. Elle consiste à court-circuiter la tumeur en suturant (anastomose gastro-jéjunale) l'intestin grêle sur l'estomac au-dessus de la tumeur. Il est aussi parfois proposé une pose de prothèse rigide si la tumeur est occlusive et non opérable.

Q18 Quels sont les différents types d'interventions ?

Il existe plusieurs types d'interventions chirurgicales pour faire l'exérèse d'un cancer de l'estomac. Le choix est principalement fait en fonction de la localisation de la tumeur dans l'estomac.

Si la tumeur est localisée dans la partie moyenne ou haute de l'estomac, seule une intervention visant à enlever la totalité de l'estomac est possible (gastrectomie totale). La continuité digestive est restaurée en suturant l'intestin grêle sur l'œsophage avec une technique un peu particulière dite « anse en Y » pour éviter le reflux de bile vers l'œsophage (figures 1 A et 2).

Si la tumeur est localisée dans la partie la plus proche du pylore (sortie de l'estomac vers le duodénum), une gastrectomie partielle (appelée aussi des 4/5) consistant à conserver uniquement la partie supérieure de celui-ci est faite, puis l'intestin grêle est suturé à l'estomac restant (figures 1 B et 3).

Si la tumeur de l'estomac est située sur le cardia ou sur la jonction avec l'œsophage, il y a deux possibilités de traitement en fonction de l'importance de l'atteinte de ce dernier :

- si l'atteinte de l'œsophage est peu importante, il est possible de faire une gastrectomie totale associée à une œsophagectomie partielle (exérèse de la partie inférieure de l'œsophage) et un rétablissement de la continuité par suture entre l'œsophage et l'intestin grêle sectionné en « Y ». Une ouverture du thorax gauche est alors souvent nécessaire afin d'accéder à l'œsophage.
- si la tumeur remonte sur l'œsophage, cette dernière technique n'est plus possible. On conserve alors une partie de l'estomac pour en faire un tube et on le suture sur la partie haute de l'œsophage au prix d'une cicatrice supplémentaire au niveau du thorax droit ou au niveau du cou (figure 4).

Dans tous ces cas, le chirurgien réalise une exérèse des ganglions (curage ganglionnaire) situés à proximité de l'estomac. L'ensemble (estomac et ganglions) est adressé au laboratoire d'anatomopathologie pour préciser le degré d'extension du cancer dans la paroi de l'estomac et dans les ganglions.

* Voir lexique page 119

Si la gastrectomie n'est pas possible en raison de l'extension du cancer, la tumeur est laissée en place et une dérivation entre l'estomac et l'intestin grêle est parfois réalisée (figure 5). Mais de manière générale, lorsque la chirurgie ne permet pas de retirer l'ensemble de la tumeur (ou lorsqu'il y a des métastases), il est préférable de ne pas opérer pour permettre plus rapidement la mise en route du traitement médical.

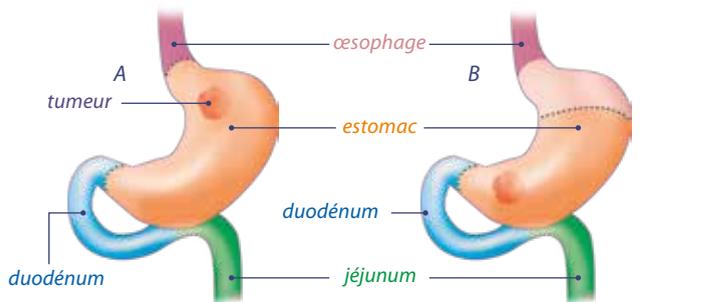


Fig. 1 – Ablation de l'estomac.

Ablation totale
(gastrectomie totale)
pour les tumeurs situées dans la partie
moyenne ou haute de l'estomac.

Ablation partielle
(gastrectomie partielle)
pour les tumeurs situées dans la partie
basse de l'estomac.

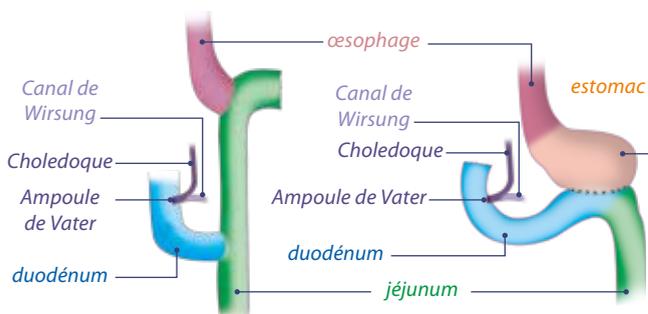


Fig. 2 – Après gastrectomie totale, la continuité digestive est rétablie par une suture (anastomose) entre l'œsophage et l'intestin grêle qui a été sectionné en « Y », dont le but est d'éviter le reflux des sécrétions bilio-pancréatiques vers l'œsophage.

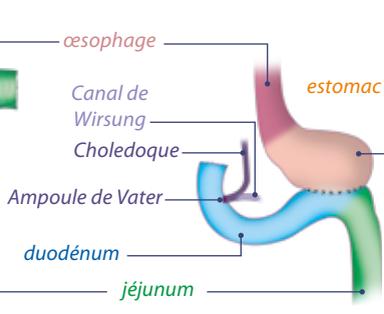


Fig. 3 – Après gastrectomie partielle, la continuité digestive est rétablie par une suture entre l'estomac et l'intestin grêle.

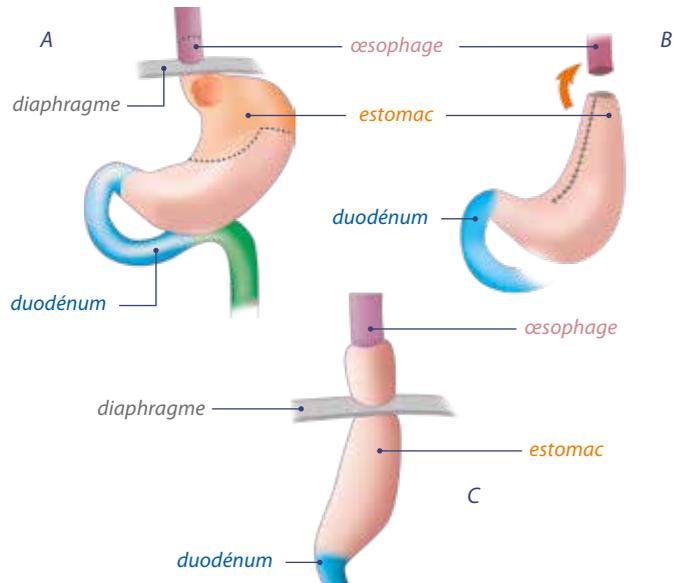


Fig. 4 – Lorsque la tumeur est située à la jonction entre l'estomac et l'œsophage, la chirurgie comporte l'ablation d'une partie basse de l'œsophage et de la partie haute de l'estomac. La continuité digestive est restaurée par suture entre l'extrémité haute de l'œsophage et l'estomac qui a été transformé en tube.

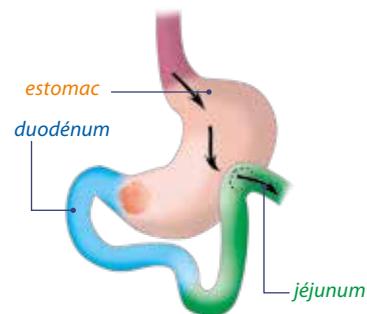


Fig. 5 – En cas d'obstruction de l'estomac par la tumeur empêchant l'alimentation, si la tumeur ne peut être enlevée en raison d'une extension aux organes situés autour de l'estomac, l'obstruction est court-circuitée par suture de l'intestin grêle sur l'estomac au-dessus de la tumeur.

Q19 Quelle est la place de la coelioscopie ou laparoscopie dans la prise en charge des cancers de l'estomac ou du cardia ?

Bien que la chirurgie reste le traitement de référence permettant d'offrir aux patients opérés à un stade précoce une survie prolongée ou un espoir de guérison, plus de deux tiers des cancers gastriques sont diagnostiqués aux stades avancés. Tous les examens préopératoires, même les plus modernes, sont décevants pour la détection de l'extension de la tumeur (métastases) notamment vers le foie ou le péritoine (tissu qui recouvre les organes à l'intérieur de la cavité abdominale). Lors de l'intervention, la possibilité de découvrir des métastases, non identifiées lors du bilan préopératoire, est de 25 à 40 %.

La coelioscopie (laparoscopie) permet de visualiser l'extension de la tumeur au-delà de l'estomac (ganglions, foie, péritoine), avec une précision encore non atteinte par les techniques d'imagerie, et de réaliser des prélèvements (biopsies). Elle peut donc être réalisée au moment du bilan d'extension de la maladie, avant une chimiothérapie si une chirurgie n'est pas envisagée dans un premier temps.

Les dérivations digestives sont possibles par laparoscopie. Le retrait de la tumeur de l'estomac ou du cardia est également réalisable par laparoscopie mais cette technique n'est pas encore courante.

Q20 Comment se déroule l'intervention ?

Après la consultation avec le chirurgien, le patient doit rencontrer l'anesthésiste et effectuer tous les examens requis pouvant évaluer son état général ainsi que l'extension de sa maladie.

Avant l'intervention : une fois l'intervention programmée, le patient entre dans le service de chirurgie le plus souvent la veille de l'intervention. Le jeûne commence à minuit pour une intervention programmée le lendemain. Si la tumeur gêne l'évacuation de l'estomac, il sera effectué la veille de l'intervention une aspiration du contenu de l'estomac à l'aide d'une sonde naso-gastrique (petit tuyau introduit temporairement par une narine et descendant jusqu'à l'intérieur de l'estomac) pour réduire les risques de complications au cours de l'anesthésie.

Pendant l'intervention : l'intervention débute par une exploration de l'abdomen pour évaluer l'extension au foie, au péritoine, aux ganglions et aux organes proches de l'estomac. Il est possible au cours de l'intervention de réaliser des prélèvements pour analyse au microscope. Lorsque l'ablation de la tumeur a été effectuée, l'ensemble (estomac et ganglions situés autour de celui-ci) est adressé en anatomopathologie pour une étude approfondie. La continuité digestive est assurée de différentes manières (voir « Question 18 ») avant de refermer la paroi abdominale.

Après l'intervention : pendant les premiers jours postopératoires, il est interdit au patient de s'alimenter. S'il a une sonde naso-gastrique, principalement après gastrectomie partielle, celle-ci sera enlevée sur décision du chirurgien. De la même façon, c'est le chirurgien qui décidera de la reprise de l'alimentation. Après gastrectomie totale, on peut demander au patient opéré de boire du liquide opaque en radiologie pour vérifier l'étanchéité de la suture. La réintroduction de l'alimentation est en général autorisée vers le 5^e jour après une gastrectomie partielle et vers le 7^e jour après une gastrectomie totale.

La perfusion est retirée une fois que les apports hydriques et/ou caloriques sont suffisants. Un drainage de la cavité abdominale est parfois nécessaire ; il sera retiré dès que le chirurgien note que l'évolution est favorable, notamment par l'absence de fièvre et la reprise du transit intestinal (gaz et selles). La réalimentation est progressive (voir « Question 22 »).

Q21 Quels sont les risques de l'intervention ?

La chirurgie des cancers de l'estomac reste une chirurgie lourde, des complications postopératoires peuvent survenir. Il s'agit soit de complications générales qui peuvent se manifester dans toutes les chirurgies importantes, soit de complications spécifiques de la chirurgie de l'estomac. La mortalité généralement inférieure à 3 % est d'autant plus faible que le centre est spécialisé dans la chirurgie lourde et dans celle des cancers digestifs.

Les complications spécifiques sont les hémorragies dans la cavité abdominale ou dans le tube digestif, par saignement au niveau de la ligne de suture ou défaut de cicatrisation des sutures faites sur les organes digestifs. Il peut alors se produire de la fièvre postopératoire et parfois un abcès ou un écoulement de liquide digestif par le drain. Une nouvelle intervention est parfois nécessaire. Ces complications sont sources d'une prolongation de la période de jeûne et d'une prolongation de la durée d'hospitalisation. Pendant cette période, la lutte contre la dénutrition doit être au premier plan.

Comme pour toute intervention chirurgicale, d'autres complications générales sont possibles.

Q22 Quelles sont les précautions à prendre après l'intervention et lors du retour au domicile ?

La fonction principale de l'estomac est celle d'un réservoir capable de s'adapter au volume du repas puis de le déverser lentement vers l'intestin grêle.

Les règles hygiéno-diététiques sont fondamentales pour atténuer les manifestations digestives après gastrectomie. Celles-ci sont surtout importantes pendant les trois premiers mois et s'atténuent ou disparaissent par la suite.

En pratique, le patient peut manger normalement, mais en quantité plus réduite.

La règle diététique principale est la fragmentation des repas. Cela consiste à réduire le volume des repas qui sont alors entrecoupés de collations pour maintenir la même quantité de calories absorbées chaque jour. Les repas doivent être pris dans le calme et lentement pour prendre le temps de bien mâcher. Si le patient ressent des symptômes (voir « Question 8 »), il faut bien adapter le volume des repas, éviter les sucres rapides, augmenter les graisses, éviter les aliments liquides, éviter les boissons gazeuses et ne pas boire pendant les repas.

En cas de perte d'appétit, ce qui est fréquent après gastrectomie, et lorsque l'amaigrissement est important, il est possible d'augmenter la quantité journalière de calories soit par une perfusion intraveineuse, soit par une mini-sonde poussée jusque dans l'estomac résiduel ou l'intestin grêle, ou par des compléments hypercaloriques pris par la bouche.

Avant de rentrer à son domicile, le patient doit pouvoir s'alimenter suffisamment et avoir eu une consultation diététique. Les règles diététiques doivent pouvoir être poursuivies lors du retour à domicile. Si les conditions personnelles du patient ne lui permettent pas de respecter ces objectifs, une maison de convalescence spécialisée dans les maladies digestives est alors utile pour prendre le relais de l'hôpital pendant quelques semaines.

La surveillance du poids est fondamentale. L'amaigrissement est quasi constant après gastrectomie pour cancer. Si tout se passe bien, le patient reprendra progressivement du poids mais se stabilisera souvent à un poids inférieur à celui qu'il avait avant l'intervention. En cas de retard à la reprise de poids ou bien si l'amaigrissement continue, des compléments nutritionnels hypercaloriques seront prescrits. Après quelques mois, le patient ressentira de lui-même la possibilité d'augmenter le volume de ses repas et donc pourra diminuer leur fréquence.

Q23 Quelles sont les conséquences à moyen et long terme de l'intervention ?

L'absence d'une partie ou de tout l'estomac entraîne des modifications sur la digestion pouvant s'exprimer par différents symptômes.

Le « syndrome de petit estomac » est la sensation d'avoir l'estomac plein après un repas moins copieux qu'auparavant. Le traitement repose sur la prise de repas moins copieux mais plus fréquents.

La sensation de satiété apparaîtra d'autant plus volontiers que le volume résiduel de l'estomac est petit.

Le « dumping syndrome » est dû à l'arrivée trop rapide des aliments dans l'intestin grêle et est favorisé par la prise d'aliments riches en sucres. Il se manifeste rapidement après les repas par une sensation de malaise général avec fatigue brutale, bouffées de chaleur, sueurs, palpitations, tachycardie, pâleur, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, perte d'appétit, et somnolence. La fréquence et l'importance de ces différents symptômes sont très variables. C'est l'association de plusieurs de ces manifestations et leur répétition qui doivent évoquer le « dumping syndrome ». Ces symptômes sont améliorés par la position allongée et le respect des règles diététiques en particulier en supprimant ou limitant la prise de sucre et d'aliments sucrés.

En effet, après une prise trop importante de sucres à absorption rapide, il peut se produire un pic d'hyperglycémie suivi d'une hypoglycémie réactionnelle à une sécrétion excessive d'insuline entraînant un malaise avec somnolence, survenant environ 1 à 3 heures après la prise du repas.

Une diarrhée, principalement due à la section de certains nerfs qui entourent l'estomac, est habituelle en période postopératoire. Elle se manifeste par des selles liquides et abondantes, notamment le

matin après le repas. La diarrhée régresse en général en quelques mois mais elle peut persister dans certains cas.

D'autres symptômes sont possibles : perte de poids, malnutrition, carence en fer, reflux alimentaire vers l'œsophage et vomissements de bile le matin.

À plus long terme, après gastrectomie totale, il se produit une carence en vitamine B12 responsable d'une anémie qui, si elle n'est pas corrigée peut être à l'origine de manifestations neurologiques. La prise orale de vitamine B12 n'est d'aucune utilité car elle n'est plus absorbée. La prévention repose sur l'administration intramusculaire de vitamine B12 tous les 2 à 6 mois.

-2-

La chimiothérapie

Q24 Qu'est-ce que la chimiothérapie ?

La chimiothérapie est un traitement utilisant des médicaments anticancéreux.

Ces médicaments ont pour but de détruire les cellules cancéreuses ou d'empêcher leur prolifération, ils sont dits cytotoxiques. Les cellules cancéreuses sont des cellules anormales qui se divisent rapidement et engendrent d'autres cellules anormales sans contrôle. Il existe plusieurs types de médicaments anticancéreux qui interfèrent avec le développement des cellules, soit pendant leur multiplication (les traitements sont appelés antimitotiques, la mitose signifiant la division de la cellule avec naissance de deux cellules filles), soit pendant la phase de fabrication de l'ADN. Ces médicaments peuvent aussi affecter les cellules saines, d'où la possible baisse des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes, et les possibles autres toxicités ou effets secondaires observés pendant la chimiothérapie.

Un point important est de dédramatiser le terme de chimiothérapie.

Il s'agit d'un traitement comme un autre mais avec des médicaments ayant une activité et une toxicité propre.

Une autre idée importante est de ne pas craindre de communiquer avec l'équipe soignante.

Le patient doit se sentir libre de poser au médecin ou à l'infirmier toutes les questions qu'il souhaite. Il est parfois utile d'en faire une liste avant le rendez-vous pour ne rien oublier.

Q25 Quels sont les différents types de chimiothérapies ?

Les chimiothérapies sont généralement des poly-chimiothérapies, ce qui veut dire qu'elles associent plusieurs médicaments. L'intérêt d'associer deux ou trois médicaments entre eux est que chacun agit à différents moments du développement des cellules cancéreuses (par exemple, l'un agit sur les phénomènes de division proprement dits, l'autre sur la fabrication de l'ADN). Ainsi, les associations sont souvent plus efficaces qu'un seul médicament.

Ces associations de médicaments (aussi appelées « protocoles ») sont généralement identifiées par les initiales des produits de chimiothérapie qui les composent. Par exemple, le protocole « FOLFOX » est une association de 5-fluorouracile et d'oxaliplatine ; le « FOLFIRI » est une association de 5-fluorouracile et d'irinotécan ; le « FLOT ou TFOX » associe en plus du 5-fluorouracile et de l'oxaliplatine, une taxane appelée docetaxel.

À chaque fois qu'une nouvelle molécule de chimiothérapie est découverte, elle est testée pour son efficacité sur chaque type de cancer, d'abord sur des cultures de cellules tumorales, puis chez l'animal avant d'être utilisée chez l'homme. De nombreuses molécules de chimiothérapie sont efficaces contre les cancers de l'estomac : les fluoropyrimidines (5-fluorouracile, capécitabine), les sels de platine (cisplatine, oxaliplatine), le CPT-11 (irinotécan), les taxanes (docetaxel, paclitaxel)... Des associations de ces médicaments entre eux sont réalisées afin d'obtenir la meilleure efficacité et la meilleure tolérance possibles. Ainsi, si un protocole d'association n'est pas efficace contre le cancer ou montre ses limites après avoir été efficace, une autre association peut être proposée à l'aide de médicaments qui n'ont pas été administrés en première ligne (voir « Question 26 »). La trifluridine/tipiracil associe 2 principes actifs médicamenteux, la trifluridine, un antinéoplasique (analogue nucléosidique de la thymidine) et le tipiracil, un inhibiteur de la thymidine phosphorylase qui freine la

dégradation de la trifluridine et qui s'administre par voie orale. Cette chimiothérapie a récemment démontrée son efficacité après au moins deux lignes de traitement préalables et a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) en monothérapie.

Le médecin propose donc un protocole de chimiothérapie composé des médicaments qu'il jugera les plus adaptés à chaque patient, en fonction de l'état actuel des connaissances scientifiques et de ses éventuelles contre-indications à tel ou tel médicament.

Il peut également proposer au patient de participer à une étude clinique (voir « Question 47 »). Les modalités d'administration des traitements (durée, fréquence) varient alors selon les protocoles.

Q26 Dans quels cas la chimiothérapie est-elle conseillée ou nécessaire ?

La chimiothérapie peut être proposée dans trois situations en cas de cancer de l'estomac ou du cardia.

Pour les formes localisées de tumeur gastrique ou du cardia, le traitement repose le plus souvent sur de la chimiothérapie péri-opératoire, c'est-à-dire avant (pré-opératoire) et après (postopératoire) la chirurgie d'exérèse. Elle peut également faciliter la chirurgie, en particulier en cas de grosse tumeur difficilement extirpable, en la faisant diminuer de taille. Son utilisation avant l'ablation de la tumeur peut aussi permettre de mieux déterminer les traitements les plus efficaces.

Dans le cas des tumeurs du cardia cela peut également être dans certains cas, une association de radiothérapie et de chimiothérapie (voir « Question 33 »).

La chimiothérapie postopératoire (nommée également « adjuvante ») est une chimiothérapie réalisée après l'acte chirurgical. Son but est de détruire d'éventuelles cellules tumorales résiduelles, non visualisées lors de l'intervention et ainsi de diminuer le risque de rechute. La chimiothérapie postopératoire peut être associée à la radiothérapie (et s'appelle alors une « chimio-radiothérapie ») dans certaines situations discutées en RCP (voir « Question 36 »). Ces traitements complémentaires de chimiothérapie et radiothérapie ont montré qu'ils permettaient une amélioration de la survie des patients par rapport à la chirurgie seule.

La chimiothérapie palliative est une chimiothérapie administrée lorsqu'il n'y a pas de possibilité de chirurgie, le plus souvent en cas de présence de métastases ou de rechute. L'objectif du traitement est alors de prolonger la vie des patients et d'améliorer leur confort et donc leur qualité de vie.

La chimiothérapie est dite de « première ligne » lorsqu'elle est administrée chez des malades n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Elle est dite de « deuxième ligne » lorsqu'elle est administrée à la suite d'une chimiothérapie de première ligne qui a été inefficace ou dont l'efficacité n'a été que temporaire. On peut ainsi être amené à proposer plusieurs lignes de chimiothérapie en fonction de l'évolution de la maladie.

Q27 Combien de temps dure le traitement médical ?

La chimiothérapie est administrée sous forme de cycles ou cures. Chaque cycle consiste en un ou plusieurs jours de traitement selon le protocole, suivis d'une période de repos pendant laquelle les cellules normales peuvent se régénérer. Puis le cycle est répété.

Le médecin choisit le meilleur protocole pour chaque cas personnel. Ce protocole est basé sur un certain nombre de facteurs, tels que le stade du cancer, les médicaments les plus efficaces et les moins toxiques pour chaque situation, les autres traitements reçus antérieurement ou pendant la chimiothérapie, etc. Il est très important de respecter aussi strictement que possible le protocole de traitement. C'est la condition indispensable pour optimiser le résultat.

Les chimiothérapies pré- et post-opératoires ont une durée limitée dans le temps (en général pendant 2-3 mois avant et 2-3 mois après la chirurgie, mais peuvent parfois être prolongées si le médecin et le chirurgien le jugent nécessaire). La durée des chimiothérapies palliatives ne peut être prévue à l'avance : le traitement doit être administré aussi longtemps qu'il est efficace (des évaluations régulières sont prévues) et on est souvent amené à pratiquer des modifications de chimiothérapie au cours de l'évolution de la maladie. Il est cependant possible dans certains cas de ménager des pauses dans le traitement de chimiothérapie palliative.

Q28 Comment se passe la chimiothérapie ?

Pour traiter les cancers de l'estomac ou du cardia, la chimiothérapie est le plus souvent administrée par voie injectable, parfois par voie orale (sous forme de comprimés). Les médicaments de chimiothérapie sont diffusés dans tout le corps au travers du sang.

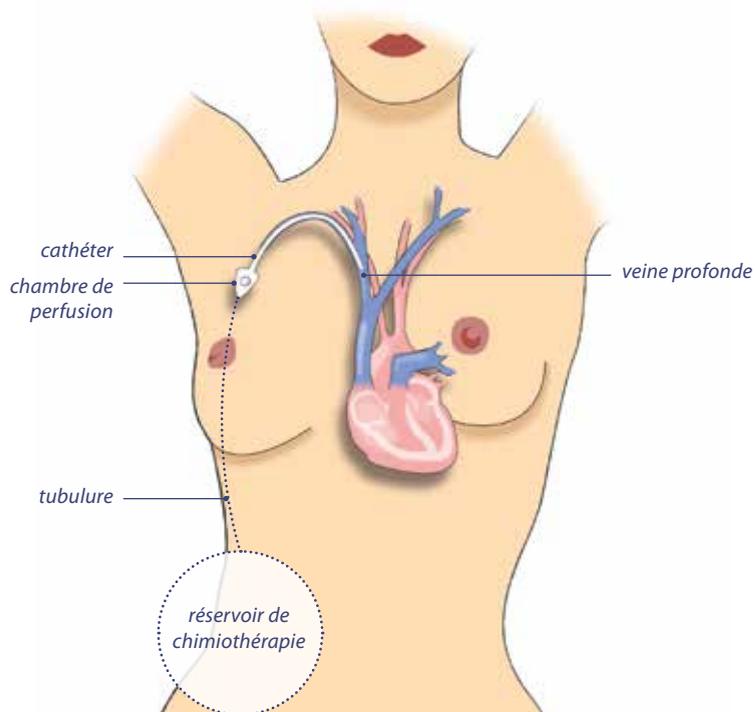
Les perfusions des différents médicaments sont réalisées généralement les uns après les autres. Chaque produit a un mode d'administration qui lui est propre (par exemple, le 5-fluorouracile en perfusion continue pendant 48 heures, le docetaxel (taxotère) en perfusion d'une heure, l'oxaliplatine en perfusion de 2 heures...). On utilise le plus souvent un cathéter implanté pour la réalisation des perfusions (voir « Question 29 »).

Les traitements sont administrés de façon standardisée, d'où le nom de protocole. Celui-ci est écrit et signé par le médecin puis mis en place par l'infirmière. Les doses des médicaments anticancéreux sont adaptées au poids et à la taille de chaque patient. Elles doivent donc être diminuées en cas d'amaigrissement. Ces protocoles respectent des indications et des contre-indications spécifiques. Les patients sont vus régulièrement avant chaque cure avec une prise de sang pour vérifier que le nombre de globules blancs et de plaquettes autorise la réalisation de la cure et pour adapter si besoin le traitement en cas de problème de toxicité.

Des bilans sont également effectués à intervalle régulier (en général tous les 2 à 3 mois) pour vérifier l'efficacité du traitement. Le médecin s'aidera pour cela d'examen d'imagerie (par exemple un scanner, des radiographies ou une échographie) et d'examen biologiques, tels que des marqueurs tumoraux sanguins (voir « Question 48 »).

Q29 Qu'est-ce qu'une chambre implantable, une pompe portable de chimiothérapie ?

La perfusion de chimiothérapie et de la plupart des thérapies ciblées et des anticorps monoclonaux nécessite la pose d'un dispositif interne (la chambre implantable) relié à une grosse veine centrale par un cathéter, permettant de perfuser de façon prolongée ou d'administrer les traitements intraveineux en toute sécurité. Elle évite l'effet toxique du produit sur des veines de calibre inférieur, comme celles du bras. Elle est particulièrement indiquée lorsque les veines sont fragiles ou inutilisables.



La perfusion de chimiothérapie nécessite également un dispositif externe (poche de perfusion, pompe, pousse seringue, diffuseur) pour stocker et distribuer le produit via une tubulure jusqu'à la chambre implantable.

La chambre implantable (ou cathéter implantable ou port à cath ou PAC) se compose d'une chambre, sorte de petit réservoir surmonté d'un septum (membrane épaisse) et d'un cathéter, fin tuyau qui se fixe à la chambre. Le cathéter est posé sous anesthésie locale dans la plupart des cas. La pose de la chambre nécessite une incision de quelques centimètres sur la paroi thoracique entre la clavicule et le sein. Si besoin, elle peut se faire sous anesthésie générale. Le cathéter est glissé sous la peau, de la chambre jusqu'à son entrée dans la veine, au niveau du cou le plus souvent, ou en dessous de la clavicule. L'extrémité du cathéter est introduite dans la grosse veine s'abouchant au cœur, appelée veine cave supérieure. Lors des perfusions, l'infirmière utilise une aiguille spéciale (aiguille de Huber) qui traverse la peau pour se planter dans le septum du réservoir, ce qui est pratiquement indolore et beaucoup plus confortable que la perfusion dans le bras. L'application d'un pansement anesthésique (patch Emla®) permet d'éviter d'éventuelles douleurs locales.

Les avantages de la chambre implantable sont supérieurs à ses inconvénients : elle permet des perfusions continues, les injections sont moins douloureuses et le risque d'extravasation (fuite de produit sous la peau) est très réduit. En cas de perfusion continue, le cathéter est relié à une pompe portable, en général à usage unique et de faible volume, permettant de vivre presque normalement. Bains et douches sont possibles en dehors du traitement car la chambre est bien protégée par la peau.

Q30 Une hospitalisation est-elle nécessaire pour recevoir une chimiothérapie ?

La plupart des traitements utilisés dans les cancers de l'estomac peuvent être suivis en hôpital de jour ou centre de chimiothérapie dite ambulatoire, c'est-à-dire sans passer la nuit à l'hôpital.

Les lits et fauteuils de chimiothérapie ambulatoire permettent d'administrer un traitement qui va débiter dans un cadre hospitalier où le patient est surveillé par une infirmière spécialisée.

Puis, en fonction du protocole choisi, le traitement pourra se poursuivre à la maison grâce à un infuseur, sorte de petit réservoir portatif, de la taille d'un biberon qui administre automatiquement la chimiothérapie (c'est le cas par exemple des protocoles FOLFOX, FOLFIRI, FLOT ou TFOX).

Quelquefois, les traitements nécessitent une courte hospitalisation de 24 ou 48 heures si le médicament nécessite par exemple une perfusion longue d'hyperhydratation en milieu hospitalier (cela peut être le cas du cisplatine afin de prévenir une toxicité rénale de la chimiothérapie, voir « Question 31 ») ou lorsque les effets secondaires des médicaments doivent être surveillés de près.

Q31 Quels sont les effets secondaires de la chimiothérapie ?

Comme tous les médicaments, les chimiothérapies peuvent provoquer des effets secondaires. Leur survenue n'est pas systématique mais elle est fréquente. Leur intensité ou leur gravité est très variable d'un sujet à l'autre. On dispose maintenant de nombreux médicaments qui permettent d'atténuer voire d'empêcher certains effets secondaires. Le médecin les prescrit en fonction du risque du protocole et les adapte en fonction de chaque tolérance individuelle.

Il est difficile de résumer les effets secondaires des chimiothérapies utilisées dans les cancers de l'estomac car ils dépendent évidemment du protocole utilisé. Il est de la responsabilité du médecin oncologue d'informer sur les effets secondaires provoqués par le protocole administré.

Pendant toute chimiothérapie, il existe un risque temporaire de baisse des globules blancs (risque d'infection) et des plaquettes (risque d'hémorragie). Une prise de sang avant chaque cycle est nécessaire afin de juger si la cure peut être réalisée ou non. Si les globules ou les plaquettes sont trop bas, le médecin peut décider de retarder le traitement et/ou d'en diminuer les doses.

Sans être complète, voici une liste d'effets secondaires que l'on peut observer avec les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés dans les cancers de l'estomac :

- Fluoropyrimidines (5-fluorouracile : administré par voie intraveineuse, ou capécitabine : comprimés à prendre oralement) : diarrhée, aphtes dans la bouche, modification de la peau des mains et des pieds, et très rarement douleurs thoraciques d'origine cardiaque imitant l'arrêt immédiat du traitement. Les modifications de la peau des mains et des pieds sont plus fréquentes et en général plus sévères avec les formes orales de 5-fluorouracile (capécitabine) ;
- taxanes (docetaxel ou paclitaxel) : alopecie (perte de cheveux) fréquente, modification des ongles, neuropathie (atteinte des nerfs sensitifs), gonflement des jambes justifiant une prémédication par corticoïdes ;

- cisplatine : insuffisance rénale (ce risque impose une hydratation importante par perfusion, le plus souvent administrée avant et après l'administration de cisplatine, ce qui justifie souvent son administration en hospitalisation), nausées et vomissements, perte d'appétit et/ou modification du goût des aliments, diminution de l'audition et neuropathie ;
- oxaliplatine : bien qu'étant de la même famille que le cisplatine, l'oxaliplatine n'entraîne pas d'insuffisance rénale et est bien mieux toléré en termes de nausées que le cisplatine. L'oxaliplatine induit très fréquemment une neuropathie, avec fourmillements au niveau des extrémités, peu gênante au début (souvent liée au froid) mais cumulative (c'est-à-dire que cette neuropathie augmente au fur et à mesure des cycles). Elle est cependant réversible et un stade sévère de neuropathie peut être prévenu par l'interruption du produit. Ce produit peut également entraîner de rares réactions allergiques ;
- irinotécan : alopecie possible dans 15% des cas, nausées, diarrhées parfois sévères et pouvant être traitées avec succès si rapidement prises en charge ;
- trifluridine, tipiracil (comprimé administré par voie orale) : il s'agit d'un médicament qui a démontré récemment son efficacité dans le traitement des formes métastatiques de cancer de l'estomac ou du cardia chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie antérieures. Les principaux effets secondaires de ce médicament sont la fatigue, les troubles digestifs et hématologiques (sur les globules blancs).

Certains effets secondaires comme la perte de cheveux (qui est toujours temporaire) sont très redoutés par les patients, mais ne mettent pas la vie en danger. D'autres (moins connus et donc moins redoutés par les patients) sont potentiellement plus graves et doivent être expliqués par le médecin et connus du patient.

Voici quelques recommandations indispensables :

- En cas de fièvre supérieure à 38,5 °C au cours ou au décours de la chimiothérapie, ou en cas de saignement, il faut impérativement pratiquer une prise de sang en urgence et prévenir votre médecin traitant. Si cette prise de sang montre une baisse importante des globules blancs et/ou des plaquettes, il faut contacter

immédiatement son médecin du centre de traitement qui pourra décider d'une hospitalisation en urgence pour administrer des antibiotiques par voie veineuse (en cas de baisse des globules blancs) ou exceptionnellement une transfusion de plaquettes (en cas d'hémorragie) et envisager des adaptations de doses et traitement préventifs adaptés pour les cycles suivants.

- En cas de vomissements importants et/ou d'impossibilité pour s'alimenter et surtout pour boire, il faut également contacter votre médecin traitant pour qu'il puisse vous traiter et juger de la nécessité de contacter votre centre de traitement afin d'organiser une hospitalisation pour vous réhydrater, généralement par des perfusions. Ceci est particulièrement vrai après une chirurgie de l'estomac, qui aggrave le risque de vomissements, de mauvaise alimentation, de déshydratation.
- En cas de douleurs dans la poitrine pendant un traitement par 5-fluorouracile ou capecitabine, il faut immédiatement le signaler pour que soit arrêté le système de perfusion ou arrêter les comprimés de capecitabine. Il faut aller aux urgences de l'hôpital le plus proche pour pratiquer un électrocardiogramme.

Les effets secondaires de la chimiothérapie ne sont pas systématiques, mais il ne faut pas les négliger. Les conseils donnés dans ce chapitre ne doivent pas dispenser le patient d'une information complète qui lui sera donnée par l'équipe soignante et sera adaptée au type de chimiothérapie qui lui est prescrite. Le patient doit discuter avec l'équipe soignante en cas de symptômes jugés inhabituels et bien décrire les effets secondaires subis : ceci permettra d'adapter les médicaments prescrits pour éviter ou atténuer les effets secondaires.

Dans tous les cas le patient doit avoir sur lui les coordonnées de son centre de traitement et les numéros de téléphone à appeler en cas de problème, en semaine et les nuits, week-ends et jours fériés.

-3-

La radiothérapie

Q32 Qu'est ce que la radiothérapie et la chimio-radiothérapie ?

La radiothérapie est un traitement médical qui consiste à administrer des rayons (on appelle cela un rayonnement ionisant) sur une région donnée du corps. Il s'agit le plus souvent d'un faisceau de rayons X (photons*) produits par une machine appelée accélérateur de particules. Ce rayonnement va entraîner des lésions de l'ADN* au niveau des cellules tumorales visées et entraîner leur destruction.

La chimio-radiothérapie est un traitement médical antitumoral qui consiste à associer une chimiothérapie à la radiothérapie précédemment décrite, les deux traitements étant administrés en même temps (chimiothérapie concomitante).

Le fait d'associer la chimiothérapie à la radiothérapie permet souvent une meilleure efficacité que la radiothérapie seule car la chimiothérapie va rendre les cellules tumorales encore plus vulnérables aux rayons. La chimiothérapie est donnée à des doses moins fortes lorsqu'elle est associée à une radiothérapie.

* Voir lexique page 119

Q33 Dans quels cas administre-t-on de la radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie ?

La radiothérapie pour traiter un cancer de l'estomac peut être envisagée par l'équipe médicale dans plusieurs situations qu'il est important de distinguer :

- la radiothérapie avant une intervention chirurgicale uniquement pour les tumeurs du cardia (voir « Question 34 ») ;
- la radiothérapie après une intervention chirurgicale (voir « Question 35 ») ;
- la radiothérapie sans chirurgie envisagée : si la tumeur n'est pas résécable (c'est-à-dire que l'on ne peut l'enlever par chirurgie) ou s'il existe des localisations secondaires (métastases), l'équipe médicale peut proposer une irradiation de la tumeur afin de réduire sa taille, de supprimer les symptômes et, dans certains cas, pour essayer de la stériliser complètement. Ce traitement peut permettre de soulager des douleurs, d'éviter ou de traiter un saignement au niveau de l'estomac. Ce traitement est en général associé à un traitement par chimiothérapie. Dans certains cas, s'il existe une bonne réponse à la chimio-radiothérapie, un traitement par chirurgie peut être ensuite envisagé.

La radiothérapie peut également être utile dans d'autres situations :

- en cas de métastases osseuses (localisation secondaire du cancer de l'estomac au niveau d'un os), la radiothérapie peut être réalisée afin de lutter contre la douleur liée à ces métastases ;
- en cas de saignement tumoral important, la radiothérapie permet le plus souvent de diminuer rapidement, voire d'arrêter l'hémorragie ;
- en cas de métastase cérébrale, une irradiation cérébrale spécifique peut également être envisagée.

Q34 Pourquoi donner un traitement par chimio-radiothérapie avant une opération chirurgicale ?

L'utilisation d'une chimio-radiothérapie n'est pas systématique. Elle a surtout été validée dans les tumeurs de la jonction entre l'œsophage et l'estomac (le cardia) où elle est considérée comme une alternative à la chimiothérapie péri-opératoire. Des études ont montré que ce traitement avant l'intervention chirurgicale en cas de tumeur du cardia permettait de meilleurs résultats que la chirurgie seule sur le cancer à long terme.

Q35 Pourquoi réaliser une chimio-radiothérapie après l'intervention chirurgicale ?

Parfois le traitement par chimiothérapie ou chimio-radiothérapie n'a pas été possible avant l'intervention chirurgicale et la discussion de l'intérêt du traitement se fait en post-opératoire.

La chimio-radiothérapie après l'intervention chirurgicale permet :

- de compléter le traitement du cancer si la tumeur n'a pas pu être retirée dans sa totalité. C'est le cas si le chirurgien n'a pas pu réaliser l'exérèse complète et laisse en place un résidu tumoral. Parfois le chirurgien pense avoir retiré la totalité de la tumeur, mais à l'examen au laboratoire le médecin anatomopathologiste (qui étudie les pièces de résection) met en évidence la persistance de cellules cancéreuses au niveau des limites de résection. Dans ces deux situations, la chimio-radiothérapie aide à stériliser les lésions tumorales encore présentes dans l'organisme.
- de traiter la maladie microscopique cancéreuse pour éviter les récurrences et les métastases dans le cas où l'exérèse a été complète.

Cela permet également d'essayer d'éviter les récurrences lorsque des ganglions autour de la tumeur prélevés par le chirurgien au cours de l'intervention, sont atteints ou sont insuffisants en nombre pour une analyse anatomopathologique optimale. L'irradiation se fait dans le volume de l'organe qui a été retiré. S'il existe des cellules tumorales résiduelles en dehors de ce volume, la chimiothérapie postopératoire (ou adjuvante*) (voir « Question 26 ») aura pour but de détruire ces cellules tumorales résiduelles. C'est pourquoi le traitement post-opératoire débute généralement par une chimiothérapie suivie d'une chimio-radiothérapie afin de réduire au maximum le risque de récurrence dans les formes les plus à risque de récurrences locales et à distance.

* Voir lexique page 119

Q36 Comment l'oncologue radiothérapeute peut-il savoir ce qu'il faut irradier après une gastrectomie ?

Après une gastrectomie ou oeso-gastrectomie, l'oncologue radiothérapeute ne peut irradier l'estomac qui n'existe plus : il va donc repérer sur un scanner de préparation de la radiothérapie (scanner de centrage ou de simulation) la loge de gastrectomie ou oeso-gastrectomie (c'est-à-dire la zone postopératoire où était antérieurement l'estomac) où des cellules tumorales sont susceptibles de persister (maladie microscopique). Pour cela, il va s'aider de l'imagerie réalisée avant l'opération (scanner ou TEP* FDG) qui sera fusionnée avec le scanner de centrage.

Au cours de la chirurgie, le chirurgien peut mettre en place des clips (sorte de petits repères métalliques visibles sur des radiographies et sur le scanner) au niveau des zones à irradier afin de faciliter le repérage de la surface à irradier devenue précisément définie.

* Voir lexique page 119

Q37 Quelles sont les modalités techniques de la radiothérapie ?

Avant de réaliser la radiothérapie, plusieurs étapes sont indispensables :

- la consultation avec un oncologue radiothérapeute : celui-ci pose ou confirme l'indication de radiothérapie et explique le principe du traitement, ce qu'on en attend et ses possibles effets secondaires ;
- la réalisation d'un scanner de simulation afin de délimiter la zone tumorale à irradier. Le scanner est réalisé dans une position donnée qui devra toujours être la même ensuite, pendant la radiothérapie. Dans le même temps, des repères sont placés au niveau de la peau (points de tatouage ou traits au stylo-feutre). Cette étape s'appelle le centrage. Pour les tumeurs du cardia qui sont mobiles avec la respiration, un scanner 4D (en 4 dimensions, qui prend en compte le temps) est le plus souvent réalisé. C'est un scanner un peu plus long qui, grâce à un boîtier placé sur la poitrine, permet d'évaluer l'amplitude des mouvements de la tumeur liés à la respiration et ainsi de définir des marges sur mesure pour chaque patient. Ainsi, la tumeur traitée sera toujours dans les faisceaux d'irradiation tout au long du traitement. Pour certaines tumeurs du cardia, afin d'améliorer la précision du ciblage de la tumeur, des grains d'or visibles au scanner ou à la radio sont mis en place dans le bas de l'œsophage lors d'une écho endoscopie faite avant le centrage. Il ne sera pas nécessaire de les enlever ensuite ;
- la dosimétrie est ensuite réalisée : il s'agit de calculs et de simulations sur ordinateur qui permettent de répartir la dose de rayons afin d'irradier au mieux la tumeur et de diminuer au maximum l'irradiation des zones saines. Ces données, une fois validées par le radiophysicien et l'oncologue radiothérapeute, sont transférées à la machine de traitement ;
- réalisation d'une séance « à blanc » : installation du patient sous la machine de traitement avec vérification du bon positionnement du patient grâce aux repères et à une imagerie, mais sans traitement réalisé à ce stade.

Après ces étapes préalables, le traitement proprement dit peut débuter : installation du patient sous la machine et réalisation du traitement qui est indolore. La bonne position du patient est vérifiée à chaque séance de traitement au cours de l'installation et au moins 1 fois par semaine par une imagerie réalisée sur la machine.

Les séances de radiothérapie ont lieu en général 1 fois par jour, 5 jours sur 7, pendant 2 à 5 semaines selon l'indication. Les séances n'excèdent pas 10 minutes. Ainsi, avec le temps d'installation et d'attente dans le service, le patient passe environ 30 minutes dans le service par jour.

Pour les tumeurs du cardia parfois très mobiles, un asservissement respiratoire peut être utilisé : le traitement ne sera réalisé que dans certaines phases de la respiration, en inspiration par exemple, afin de diminuer le mouvement de la tumeur lié à la respiration.

Ces séances sont réalisées par des techniciens en radiothérapie, appelés manipulateurs en électroradiologie. À chaque séance, les manipulateurs installent le patient sur la table de traitement puis effectuent les vérifications nécessaires.

Q38 Comment adapte-t-on la dose ?

Au cours de la consultation médicale, l'oncologue radiothérapeute détermine la dose que le patient va recevoir en fonction de l'indication, d'une dose éventuelle antérieurement reçue dans le même territoire et de son état général. Selon ces critères, l'oncologue radiothérapeute détermine la dose à adapter, c'est-à-dire la dose optimale permettant le contrôle de la tumeur en limitant au maximum les effets secondaires.

Pour chaque patient, après repérage de la tumeur par scanner, la répartition de la dose est calculée par un dosimétriste, vérifiée par un radiophysicien et enfin par le médecin. Un contrôle supplémentaire de la dose reçue est alors effectué par l'installation d'un dosimètre posé sur le patient au cours d'une séance de traitement au moins une fois par semaine (dosimétrie in vivo).

La dose est donc personnalisée et adaptée à chaque patient et la répartition calculée selon la morphologie de chaque patient, avec des contrôles stricts.

Q39 Quelles sont les modalités pratiques de la radiothérapie ?

Les séances de radiothérapie ont lieu en général une fois par jour, 5 jours sur 7, pendant 2 à 5 semaines selon l'indication. Les séances n'excèdent pas 10 minutes. Avec le temps d'installation et d'attente dans le service, le patient passe environ 30 minutes par jour dans le service.

Ces séances sont réalisées par des techniciens en radiothérapie, appelés manipulateurs en électroradiologie. À chaque séance, le manipulateur installe le patient sur la table de traitement puis effectue les vérifications nécessaires.

Lors de la radiothérapie proprement dite, le patient est seul dans la salle de traitement, sous surveillance audiovisuelle. Le traitement est indolore. Il est très important que le patient reste totalement immobile pour que le traitement soit d'une qualité optimale.

On n'est pas « radioactif » en sortant de la séance de radiothérapie. On peut donc rester au contact de nourrissons, de femmes enceintes, de personnes âgées ou de personnes « fragiles », sans aucun danger pour eux.

Si une chimio-radiothérapie est proposée, une chimiothérapie orale ou par perfusion est réalisée dans le même temps que la radiothérapie.

Si le patient n'est pas hospitalisé, il devra se rendre quotidiennement au centre de radiothérapie (par ses propres moyens s'il le souhaite, en taxi ou dans un véhicule sanitaire, des bons de transport sont effectués pour toutes les séances en amont).

Q40 Quels sont les effets secondaires de la chimio-radiothérapie ? Comment les prévenir et comment les traiter ?

Au cours de la radiothérapie, la rencontre avec l'oncologue radiothérapeute en consultation de suivi a lieu une fois par semaine de manière systématique et, en cas de besoin, à la demande : il ne faut donc pas hésiter à le solliciter.

Les effets secondaires de la radiothérapie dépendent de la dose délivrée, de la zone traitée mais également du patient. Certains patients ne seront pas du tout gênés, d'autres présenteront des troubles parfois gênants. Ces effets secondaires sont liés à l'inflammation induite par les rayons.

Les principaux effets secondaires imputables à la radiothérapie sont :

- la fatigue. Elle est autant liée à la radiothérapie qu'aux déplacements pour celle-ci. La fatigue peut être majorée par une chimiothérapie concomitante. Il est indispensable de se réserver des périodes de repos au cours de la journée ;
- les brûlures d'estomac ou de l'œsophage. Elles peuvent être parfois importantes mais ne sont pas systématiques. Elles surviennent en général après 2 à 3 semaines de traitement. Le médecin prescrit dans ce cas des médicaments antalgiques adaptés. Des médicaments diminuant la sécrétion d'acide gastrique sont recommandés pendant toute la durée de l'irradiation et pendant les 6 mois suivant celle-ci ;
- les nausées et vomissements. Ces effets sont liés à l'action des rayons sur le plexus coeliaque, carrefour nerveux situé derrière l'estomac. Ils sont prévenus par des médicaments contre les nausées administrés systématiquement environ 1 heure avant la séance de radiothérapie ;
- le manque d'appétit. Il est recommandé de fractionner les repas, de manger en petite quantité et plus souvent, d'utiliser des compléments nutritionnels. Demander l'avis de la diététicienne du service est fortement conseillé ;

- la diarrhée. Elle est liée à l'irradiation de l'intestin grêle. Elle est rare avec les techniques actuelles d'irradiation. Elle est maîtrisée grâce à des traitements antidiarrhéiques classiques associés à des mesures diététiques ;
- la dysphagie (difficulté à avaler) : elle peut apparaître lors des irradiations préopératoires. Il faut le signaler au médecin. En cas d'impossibilité complète pour avaler, l'hospitalisation devient nécessaire. Un traitement par anti-inflammatoires permet de limiter cette symptomatologie.

Il ne faut pas oublier que ces effets secondaires disparaissent dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Des effets secondaires tardifs peuvent cependant apparaître quelques mois à quelques années après la radiothérapie.

Q41 En cas de fatigue, d'amaigrissement, les rayons sont-ils supportables ?

Oui, car la dose est déterminée de manière individuelle afin de limiter les effets secondaires. Si le patient est trop fragile ou trop fatigué, le traitement n'est alors pas prescrit par les médecins.

Il faut retenir que l'irradiation au niveau de l'estomac n'entraîne pas par elle-même une fatigue importante.

En cas d'amaigrissement, il est important de prendre les traitements limitant les brûlures ou les nausées ayant un retentissement sur l'alimentation. Des compléments nutritionnels sont prescrits en association avec un suivi nutritionnel assuré par une diététicienne. Cette prise en charge permet la réalisation du traitement.

-4-

Les thérapies ciblées

Q42 Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée - généralités - ?

La chimiothérapie conventionnelle s'attaque à la multiplication des cellules (prolifération par division cellulaire). Si elle est active sur les cancers, c'est parce que les cellules tumorales se multiplient plus vite que les cellules normales, ces dernières sont cependant également touchées par la chimiothérapie (c'est ce qu'on appelle la toxicité).

Les nouveaux médicaments contre le cancer s'attaquent aux cellules tumorales en agissant sur des caractéristiques spécifiques à celles-ci. Ils doivent idéalement bloquer les systèmes de multiplication cellulaire qui existent uniquement dans les cellules tumorales et qui n'existent pas ou peu dans les cellules normales. Ces nouveaux médicaments sont appelés « **thérapies ciblées** ». On en attend une plus grande efficacité et une moindre toxicité par rapport à la chimiothérapie à laquelle ils peuvent d'ailleurs être associés.

À ce jour, trois grands mécanismes presque spécifiques des cellules tumorales ont été identifiés, jouant un rôle important dans la prolifération tumorale :

La néovascularisation tumorale : pour se développer, envahir les organes puis donner des métastases, la tumeur a besoin de fabriquer des vaisseaux sanguins pour se nourrir, c'est ce que l'on appelle la néovascularisation ou « angiogénèse* ». Les cellules tumorales fabriquent des messagers, comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), qui vont se fixer sur les cellules des vaisseaux sanguins et induire leur développement au sein de la tumeur. Il existe désormais plusieurs médicaments capables de freiner, voire d'empêcher l'angiogénèse tel que le bevacizumab, un anticorps* dirigé contre le VEGF et diminuant la formation des néo-vaisseaux (angiogénèse).

Les facteurs de croissance tumoraux : les cellules cancéreuses portent à leur surface des récepteurs des facteurs de croissance. Cette interaction entre le récepteur et son facteur de croissance va entraîner l'activation de signaux dans la cellule tumorale qui à leur

tour vont stimuler la croissance de la tumeur. Plusieurs facteurs de croissance ont été identifiés, comme par exemple l'EGF (Epidermal Growth Factor). Plusieurs médicaments sont aujourd'hui capables de bloquer le récepteur à l'EGF et ainsi d'empêcher l'EGF de stimuler la prolifération tumorale tels que le cetuximab et le panitumumab, deux anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'EGF.

L'immunothérapie : elle vise à permettre à l'organisme d'agir contre les tumeurs en stimulant ses propres défenses immunitaires et en levant les mécanismes d'inhibition induits par les cellules tumorales dans certaines formes particulières de tumeurs.

Il existe deux grandes classes de médicaments de thérapie ciblée* :

Les anticorps monoclonaux

Le principe consiste à administrer des anticorps (assimilables à des missiles intelligents) dirigés spécifiquement contre des récepteurs situés à la surface des cellules cancéreuses ou directement contre des facteurs de croissance (sorte d'hormones favorisant la production de cellules). Le blocage de ces récepteurs ou de ces facteurs de croissance empêche leur activation et par conséquent bloque la transmission des signaux de prolifération en direction des cellules cancéreuses. Les anticorps monoclonaux ont tous en commun d'être administrés par voie intraveineuse le plus souvent avec une chimiothérapie.

Les tyrosines kinase inhibiteurs

Ce sont de petites molécules capables d'inhiber des enzymes ou protéines le plus souvent impliquées dans les voies de signalisation intracellulaire qui vont du récepteur à leur cible. Ces petites molécules ont l'avantage de pouvoir être prises par voie orale. Elles peuvent inhiber aussi les récepteurs à l'EGF (Endothelial Growth Factor) et l'angiogénèse.

* Voir lexique page 119

Q43 Quelles sont les thérapies ciblées utilisées dans les cancers de l'estomac et du cardia ?

Le trastuzumab

Environ 20% des adénocarcinomes de l'estomac ou du cardia surexpriment HER-2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, appelé aussi ErbB2 ou encore Her2neu). Lorsque ce biomarqueur est mis en évidence (voir « Question 14 »), un anticorps monoclonal* bien connu dans la prise en charge des cancers du sein, peut être associé à la chimiothérapie par fluoropyrimidines et sels de platine dans les situations où les cancers de l'estomac et du cardia sont métastatiques. C'est le trastuzumab, anticorps monoclonal recombinant, conçu pour reconnaître spécifiquement la partie extracellulaire d'(Her2). En se liant à Her2, il bloque la croissance des cellules tumorales et active certaines cellules du système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme), qui détruisent alors les cellules tumorales. Le trastuzumab a démontré son efficacité en association à un schéma de chimiothérapie conventionnelle (5FU et Cisplatine) par rapport à la chimiothérapie seule et cette combinaison est utilisée en routine chez des patients ayant un cancer gastrique métastatique surexprimant HER2*, en 1ère ligne de traitement.

Le trastuzumab s'administre de façon intraveineuse juste avant la chimiothérapie, toutes les 2 ou 3 semaines selon le protocole de chimiothérapie utilisé en association et ne nécessite pas de venue supplémentaire à l'hôpital de jour.

Les effets secondaires du trastuzumab sont rares. Une réaction allergique a été observée dans moins de 10% des cas. On peut observer la survenue de manifestations d'hypersensibilité (fièvre, frissons, prurit, asthénie, chute tensionnelle) lors de la perfusion mais aussi des douleurs articulaires et musculaires. Une toxicité cardiaque avec notamment une insuffisance cardiaque a été décrite, le plus souvent réversible, dont le mécanisme n'est pas clair. La surveillance cardiaque de tous les patients doit donc être effectuée pendant la durée du traitement avec une surveillance plus étroite encore chez les patients ayant des antécédents de problèmes cardiaques. On retient au minimum une surveillance habituellement par échographie

* Voir lexique page 119

cardiaque de la fraction d'éjection ventriculaire gauche tous les 3 mois après réalisation d'un examen de référence avant le début du traitement. Les autres rares effets indésirables parfois observés sont des douleurs abdominales, une fatigue, des frissons, de la fièvre, des maux de tête, une diarrhée, des nausées, des vomissements, et des éruptions cutanées.

Le trastuzumab déruxtécane

Il s'agit d'un anticorps conjugué composé du trastuzumab fixé à une chimiothérapie (le déruxtécane, inhibiteur de topoisomérase I). Ce composé a la capacité de se fixer sur les cellules tumorales qui surexpriment HER2 et de diffuser ensuite par contiguïté au niveau des cellules environnantes, y compris au niveau des cellules qui n'expriment pas HER-2, entraînant ainsi une destruction des cellules cancéreuses. Il a montré son efficacité chez des patients avec une tumeur HER2+ en échec de traitement à base de trastuzumab. Ce médicament est désormais accessible en France.

Son administration se fait par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Ses effets indésirables sont essentiellement marqués par un risque de pneumopathie interstitielle (développée chez 10 % des patients). C'est pourquoi une surveillance attentive après une imagerie pulmonaire de référence normale sera effectuée par la réalisation d'un scanner thoracique tous les 2 cycles de même qu'une information auprès des patients de signaler toute toux, difficulté à respirer ou fièvre. Ce traitement peut entraîner des nausées et/ou vomissements et un traitement préventif est administré. Comme le trastuzumab, ce médicament peut avoir une toxicité cardiaque en diminuant la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et une surveillance de celle-ci est à réaliser après un examen de référence.

Le ramucirumab

Le ramucirumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur 2 du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Il a une action antiangiogénique c'est-à-dire qu'il bloque le développement de vaisseaux impliqués dans la croissance tumorale et a montré son efficacité dans le traitement du cancer gastrique métastatique en deuxième ligne. Le ramucirumab peut être utilisé seul ou en combinaison avec une chimiothérapie de type taxane (le paclitaxel). Bien que son efficacité soit démontrée par des études cliniques,

et qu'il ait reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM), le ramucirumab n'est pas remboursé en France car les autorités de santé ont estimé que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) était insuffisant.

Le zolbetuximab

Le zolbetuximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la claudine-18, molécule impliquée dans les jonctions entre les cellules afin d'en assurer leur cohésion. Lors du processus cancéreux, il existe une désorganisation des cellules avec une surexpression de la claudine-18 qui devient accessible à cet anticorps. En association à une chimiothérapie par fluoropyrimidines et oxaliplatine en 1ère ligne de traitement pour un adénocarcinome gastrique ou du cardia, il a fait la preuve de son efficacité dans des essais de phase III chez les patients surexprimant la claudine-18 à 75% ou plus au niveau des cellules tumorales en immunohistochimie ce qui représente environ 35% des patients. Cette molécule n'est pas encore disponible en dehors d'un essai clinique. Il n'y a pas eu de surtoxicité rapportée par l'ajout du zolbetuximab si ce n'est une proportion plus importante de nausées et vomissements immédiats nécessitant un traitement préventif bien conduit. Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament est en cours et son accessibilité en France, attendue.

Le bemarituzumab

Le bemarituzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le FGFR 2b (récepteur 2b des facteurs de croissance des fibroblastes) et concerne environ 30% des patients ayant un adénocarcinome de l'estomac ou du cardia. Une étude de phase II randomisée a mis en évidence des résultats d'efficacité de l'association de cet anticorps avec une chimiothérapie par fluoropyrimidines et oxaliplatine en 1ère ligne métastatique chez les patients surexprimant FGFR 2b (2+ ou 3+) en immunohistochimie dans 10% ou plus des cellules tumorales. L'effet secondaire particulier de cette thérapie ciblée est une toxicité au niveau de la cornée (kératite, sécheresse, vision floue) imposant un suivi ophtalmologique.

Des études cliniques de phase III sont actuellement en cours pour démontrer l'intérêt de ce médicament en association à la chimiothérapie avec ou sans immunothérapie.

Q44 Quelle est la place de l'immunothérapie dans les cancers de l'estomac ou du cardia ?

Certains anticorps monoclonaux anti-PD1 (programmed cell death-1), anti PDL1* (programmed cell death ligand-1) ou anti-CTL4 (antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique) appelés inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ont prouvé leur efficacité dans certains cancers comme le mélanome malin, le cancer du poumon ou le cancer du rein.

En situation métastatique

Le traitement par inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité anti-PD1 comme le nivolumab ou le pembrolizumab s'est imposé en 1ère ligne en association avec la chimiothérapie par fluoropyrimidines et sels de platine dans les cancers gastriques et du cardia métastatiques HER2 négatifs (HER2-). L'éligibilité à l'immunothérapie dépend du niveau d'expression de PDL-1, appréciée par le score CPS (voir « Question 14 ») dont le choix en pratique clinique dépend actuellement de la localisation de la tumeur et de la molécule que l'on compte utiliser. Pour un adénocarcinome gastrique et du cardia métastatique HER2- avec un score CPS ≥ 5 , une chimiothérapie associée à du nivolumab est autorisée et recommandée. Pour un adénocarcinome du cardia Siewert I avec un score CPS ≥ 10 , une chimiothérapie associée à du pembrolizumab est possible et remboursée.

Récemment une étude clinique de phase III randomisée a évalué une association de chimiothérapie par fluoropyrimidines+oxaliplatine avec le pembrolizumab en 1ère ligne chez des patients ayant un adénocarcinome gastrique ou du cardia métastatique HER2- de score CPS ≥ 1 . Les résultats positifs de cette étude ont abouti à une AMM Européenne et les autorités françaises ont autorisé le remboursement de cette association pour les tumeurs ayant un score CPS supérieur ou égal à 10.

Pour les adénocarcinomes gastrique ou du cardia métastatiques qui surexpriment HER2 (HER2+), une AMM a été obtenue pour le pembrolizumab en association à une chimiothérapie de type

* Voir lexique page 119

fluoropyrimidine + sels de platine et au trastuzumab chez les patients avec une tumeur surexprimant PD-L1 avec un score CPS \geq 1. Pour les cancers ayant une instabilité microsatellitaire (MSI*) en rapport avec un déficit de la réparation de l'ADN (dMMR), les indications d'association chimiothérapie+nivolumab ou pembrolizumab sont les mêmes que celles des patients décrits ci-dessus, en 1ère ligne métastatique. Une monothérapie de pembrolizumab est également autorisée et dispose d'une AMM après au moins une ligne de chimiothérapie.

En situation non métastatique

Pour les cancers de la jonction œsogastrique traités par une chimio-radiothérapie suivie d'une chirurgie, il est désormais recommandé d'administrer une immunothérapie (nivolumab) pendant 1 an s'il persiste du tissu tumoral au sein de la pièce opératoire, et ce quel que soit le score CPS sur les cellules tumorales. En effet, ce traitement par immunothérapie permet de réduire le risque de rechute ou de décès. Pour les patients présentant une tumeur dMMR/MSI, plusieurs études de phase II ont démontré l'efficacité d'une monothérapie d'immunothérapie (anti-PD1) ou d'une combinaison d'immunothérapie (anti-PD1+anti-CTLA4) en pré ou péri-opératoire pour des cancers gastriques ou du cardia non métastatiques et opérables avec un taux très élevé de pièce opératoire ne contenant plus de cellules tumorales (réponse complète). Des essais thérapeutiques à venir interrogeront la possibilité de ne plus opérer ces tumeurs en cas de réponse complète confirmée.

* Voir lexique page 119

Q45 Quels sont les effets secondaires de l'immunothérapie ?

L'usage de l'immunothérapie (seule ou en association avec la chimiothérapie) est associé à des effets indésirables propres à l'immunothérapie, dits immuno-médiés et peuvent toucher tous les organes et tissus. Le plus souvent, ces effets sont légers et réversibles lorsqu'ils sont détectés et traités. Le plus important est que le patient fasse part à l'équipe qui le suit de tout symptôme nouveau ou inhabituel afin qu'un suivi clinique et/ou des analyses de sang supplémentaires soient réalisés. Il n'y a pas de moment spécifique lié à l'apparition des effets secondaires et ce peut être juste après une perfusion comme au bout de plusieurs mois de traitement.

Les symptômes cutanés (rougeurs et démangeaisons) sont les plus fréquents mais il peut aussi y avoir des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales), des symptômes pulmonaires (essoufflement, toux) ou des troubles endocriniens (fatigue, perte de poids, nausées, soif, miction excessive). D'autres symptômes moins fréquents peuvent aussi apparaître : confusion, douleurs articulaires, gonflement des articulations, fièvre, douleurs musculaires, perte de la vision. Les symptômes rénaux (insuffisance rénale) ou cardiaques sont rares (<1%). Des symptômes neurologiques sont également décrits chez 4 à 6% des patients et sont plus risqués si le traitement comprend une combinaison d'immunothérapie par anti-CTLA-4 et anti-PD-1 (jusqu'à 12 %). Ils peuvent se manifester de différentes façons (faiblesse musculaire, engourdissement et difficultés respiratoires).

Q46 Comment les effets secondaires liés à l'immunothérapie sont-ils pris en charge ?

Les effets secondaires peu sévères ou modérés sont généralement pris en charge de manière symptomatique, sans interrompre temporairement ou définitivement le traitement. Les effets secondaires modérés mais persistants peuvent entraîner l'arrêt temporaire du traitement jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent. Les effets graves ou très graves entraînent le plus souvent un arrêt définitif du traitement avec consultation auprès du spécialiste concerné par l'effet secondaire présenté. Un traitement par des corticoïdes par voie intraveineuse ou par voie orale, ou d'autres médicaments immunosuppresseurs peuvent alors être utilisés. Certaines situations cliniques sont discutées dans une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) dédiée aux toxicités des immunothérapies afin de décider de la meilleure prise en charge à adopter afin de poursuivre le traitement d'immunothérapie sans risque.

Si le patient a des questions ou des doutes, ou qu'il remarque l'apparition d'un symptôme inquiétant (ou l'aggravation de symptômes existants), il doit en informer dès que possible son médecin ou l'équipe oncologique afin qu'ils puissent les traiter rapidement et lui prescrire le meilleur traitement possible.

-5-

La recherche

Q47 Qu'est-ce-qu'un essai clinique ?

Un essai clinique* est une recherche faite auprès de patients pour évaluer scientifiquement la valeur d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle combinaison de médicaments. Il permet :

- aux patients, de bénéficier de nouveaux traitements non encore disponibles en dehors de ces essais cliniques ;
- aux médecins, de développer les traitements de demain.

Voici en quelques mots la stratégie utilisée pour le développement de nouveaux traitements :

- une fois qu'une molécule prometteuse a été identifiée par un laboratoire de recherche et que les études précliniques ont été réalisées (expérimentations réalisées en culture cellulaire et chez l'animal avant l'utilisation de la molécule chez l'homme), les essais thérapeutiques de **phase I** peuvent commencer. Ils s'adressent aux patients pour lesquels aucun traitement efficace n'est disponible. Le but de ces essais est de déterminer les doses tolérées et les effets secondaires, et non d'apprécier l'efficacité des traitements testés ;
- les études de **phase II** suivent et cherchent à vérifier que le traitement est actif. Cette phase vise à apprécier les réponses tumorales et à analyser les effets secondaires ;
- les études de **phase III** constituent l'étape la plus importante. Quand un traitement actif a été identifié et donne des résultats prometteurs en phase II, il faut le comparer aux traitements antérieurs et voir s'il leur est supérieur. Ces études de phase III demandent un nombre beaucoup plus grand de patients habituellement plusieurs centaines et font l'objet d'une randomisation, c'est-à-dire d'une sorte de tirage au sort élaboré. Ni le patient ni le médecin n'ont le choix du traitement, entre l'ancien et le nouveau. C'est le seul moyen scientifique possible pour réellement comparer deux traitements et ainsi pouvoir définir d'éventuels nouveaux standards de traitement.

* Voir lexique page 119

Si le médecin propose au patient de participer à un essai clinique, celui-ci doit accepter sans crainte car les essais thérapeutiques font l'objet d'une réglementation particulière. Ils sont approuvés par un comité d'éthique, déclarés aux autorités françaises et européennes compétentes. Enfin, ils sont soumis à des règles appelées « bonnes pratiques cliniques » (BPC).

Le patient doit alors recevoir une lettre d'information et signer avec son médecin un formulaire de consentement éclairé avant d'entrer dans l'essai clinique retenu. Sa participation est donc totalement volontaire.

4

L'évaluation du traitement



Q48 Faut-il une surveillance pendant et après le traitement ?

La surveillance est une obligation pendant et après le traitement de tout cancer.

Pendant la durée du traitement des patients avec une forme métastatique de cancer gastrique ou du cardia, des bilans réguliers (généralement tous les 2 à 3 mois) doivent être effectués afin de s'assurer de la bonne efficacité et de la bonne tolérance du traitement. Ils permettent d'adapter les doses de chimiothérapie +/- thérapie ciblée si nécessaire et de modifier le traitement initial dit de première ligne (voir « Question 26 ») si celui-ci n'est pas efficace ou montre ses limites après avoir été efficace.

Le bilan inclut généralement un contrôle sanguin (numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes ; vérification des bonnes fonctions rénales et hépatiques), potentiellement un dosage des marqueurs tumoraux comme l'ACE et le CA 19.9 surtout s'ils étaient élevés initialement et un contrôle d'imagerie (scanner thoracique et abdominal).

Après le traitement d'exérèse chirurgicale pour les formes localisées de cancer gastrique ou du cardia, le bilan régulier (bilan biologique sus cité et scanner thoraco-abdomino-pelvien) a pour but principal de s'assurer de l'absence de récurrence de la maladie. En effet, si une rechute doit survenir, plus elle sera diagnostiquée précocement, meilleures seront les possibilités de la traiter. Aux examens pratiqués lors des bilans effectués pendant le traitement peut s'ajouter, notamment en cas de symptômes anormaux, une surveillance par endoscopie et/ou écho-endoscopie pour vérifier l'absence de récurrence de la maladie au niveau de l'estomac restant (dans le cas d'une gastrectomie partielle) ou au niveau des sutures chirurgicales effectuées (dans le cas d'une gastrectomie totale).

Le bilan permet en outre d'apprécier l'état nutritionnel, toujours précaire à la suite d'une intervention sur l'estomac ou du cardia. Les bilans sont généralement effectués tous les 3 à 4 mois pendant les 3 ans qui suivent la chirurgie. Au-delà, le rythme des bilans pourra être espacé (par exemple tous les 6 mois jusqu'à la 5e année, puis annuellement). Il ne faut pas hésiter à consulter plus tôt qu'à la date prévue pour le bilan en cas de réapparition de symptômes anormaux.

Cette surveillance est effectuée par le cancérologue, par le chirurgien ou par le médecin traitant. Il est important que chaque acteur de la prise en charge soit régulièrement informé (par compte-rendu écrit) de l'état de santé du patient. Il ne faut pas hésiter à prendre conseil auprès d'un médecin nutritionniste en cas de problèmes alimentaires ou d'aggravation de l'amaigrissement post-opératoire habituel.

Q49 Que signifient rémission, guérison et récurrence ?

Il faut s'entendre sur les définitions pour éviter les faux espoirs et les faux désespoirs qui peuvent faire beaucoup de mal.

Si le bilan d'extension n'a pas révélé de métastases, si le patient a été opéré et que le chirurgien a enlevé toute la tumeur, qu'il ait reçu ou non une chimiothérapie et/ou une radiothérapie avant ou après l'intervention, le patient a alors des chances d'être guéri. Ses chances de guérison dépendent cependant du stade du cancer. Les récurrences sont malgré tout possibles et surviennent habituellement dans les 3 ans qui suivent le traitement. C'est pourquoi, le terme de « rémission* complète » est utilisé dans un premier temps lorsque les bilans de surveillance restent normaux. C'est finalement le temps qui va définir la guérison : plus le temps passe avec des bilans de surveillance normaux, plus la rémission complète est synonyme de guérison. Dans les cancers de l'estomac ou du cardia, si aucune récurrence n'est survenue dans les 3 ans qui suivent le diagnostic, le patient a alors plus de 90 % de chances d'être guéri. Cette rémission complète peut être qualifiée de guérison.

La récurrence ou rechute est dépistée lors des bilans de surveillance ou lors de la survenue de symptômes. C'est une mauvaise nouvelle difficile à vivre et qui peut même parfois conduire à en vouloir à son cancérologue. Cette récurrence provient du fait qu'au moment du diagnostic et malgré un bilan initial minutieux, des cellules tumorales existaient déjà en dehors de la zone opérée et qu'ainsi le traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie n'a pas été capable de les détruire intégralement. Il existe des récurrences locales (au sein de la zone initialement opérée) et des récurrences à distance (métastases). La récurrence peut parfois encore être guérie. C'est pourquoi les bilans de surveillance sont indispensables.

Si d'emblée ou lors d'une récurrence on constate des métastases, le traitement ne peut généralement pas guérir la maladie. Dans cette situation, quand la chimiothérapie fait diminuer la ou les métastases, il est question de réponse tumorale. Cette réponse

est dite « complète » si les métastases ne sont plus visibles et « partielle » si elles ont diminué de plus de 50 %. Quand la tumeur ou les métastases augmentent à nouveau, soit sous traitement (qui n'est donc plus efficace), soit après une pause thérapeutique, on ne parle plus de récurrence mais de progression de la maladie. Il est alors nécessaire de mettre en place un nouveau traitement, dit de deuxième ligne (voir « Question 26 »).

Enfin, lorsque la maladie ne répond plus aux différentes lignes de traitement disponibles ou lorsque l'équipe médicale juge qu'un nouveau traitement risque d'apporter plus d'inconvénients que de bénéfices, la poursuite de la prise en charge du patient se fait dans le cadre de soins de confort qui visent à atténuer les symptômes de la maladie.

* Voir lexique page 119

A close-up, low-angle shot of a fountain pen nib resting on a piece of paper. The pen is positioned diagonally from the top left towards the bottom center. The nib is the focal point, with its intricate details and the fine lines of the paper visible. The lighting is warm, creating a soft glow around the nib and highlighting the texture of the paper. The background is a blurred, light-colored surface, possibly a desk or a table.

5

Conseils pratiques

Q50 Quelles sont les mesures alimentaires à adopter au diagnostic, pendant le traitement et après le traitement ?

Sur le plan nutritionnel, avant la mise en route du traitement, il est important de s'assurer qu'il n'y a pas de carences ni de perte de poids importantes même si des adaptations alimentaires ont souvent déjà eu lieu à l'apparition des symptômes : alimentation liquide ou la plus fluide possible en cas de rétrécissement du passage des aliments au niveau du cardia et de l'estomac et exclusion spontanée d'aliments entraînant des brûlures, des douleurs ou des nausées (café, épices...). Avant tout traitement, il y a souvent un mauvais état nutritionnel dont la correction est importante car elle réduit les risques de complications et améliore la tolérance des traitements et la cicatrisation en cas d'opération chirurgicale. De même, il convient souvent de corriger une anémie soit par un traitement martial (prise de fer oral avec ou sans vitamine B9) soit par transfusion si le taux d'hémoglobine est trop bas. En post-opératoire, le fait de retirer une partie ou la totalité de l'estomac entraîne des conséquences sur la digestion, décrites dans la « Question 23 », qu'il faut corriger autant que faire se peut. La plupart des complications de la chirurgie gastrique sont prévenues ou améliorées par des règles hygiéno-diététiques reposant essentiellement sur :

- des apports énergétiques et protéiques suffisants ;
- des repas fractionnés et peu abondants, au nombre de cinq à six au minimum par jour ;
- la suppression des sucres d'absorption rapide ;
- l'arrêt des boissons gazeuses et alcoolisées.

Enfin, si certaines chimiothérapies perturbent le transit (en général en l'accéléralant, provoquant ainsi une diarrhée), elles ne laissent cependant pas de séquelles digestives sur le long terme. A l'inverse les traitements antiémétiques (contre les vomissements) de type anti-HT3 constipent et peuvent donner des céphalées (maux de tête).

Q51 Comment vivre au mieux pendant la période de traitement ?

Vivre au mieux pendant les traitements concerne à la fois le corps et l'esprit. Il faut parvenir à accepter cette situation et à la vivre le mieux possible même si, au départ, cette possibilité paraît improbable. Le patient a appris qu'il était vulnérable et il lui faut se reconstruire avec cette nouvelle donnée. L'équipe soignante est là pour le soutenir et répondre à toutes les questions qui lui paraissent nécessaires et dont les réponses lui paraissent indispensables. En cas de fatigue, il ne faut pas demander à son corps ce qu'il ne peut pas faire. Le repos est davantage nécessaire, renoncer momentanément aux activités les plus fatigantes est sage. Il convient de ne pas aller systématiquement au-delà du raisonnable. Il faut si nécessaire arrêter de travailler ou revoir son activité à temps partiel. Tout est bon pour atténuer les effets secondaires. C'est aussi le but des consultations d'annonce (mesure 41 du plan cancer) qui, à côté de l'exposé du diagnostic, des possibilités thérapeutiques et des traitements proposés en réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP), ont pour intérêt de présenter au patient les différents soins de support dont il peut avoir besoin au cours de ses traitements et de sa maladie ; en particulier les rôles respectifs des infirmiers, des assistants sociaux, des diététiciens, des psycho-oncologues, des kinésithérapeutes, des spécialistes de la douleur et des soins de support...

Le patient peut également se rapprocher d'associations de patients qui ont pour but d'échanger et partager expériences, conseils et informations fiables.

Q52 Qu'en est-il des médecines non conventionnelles ?

Beaucoup de patients, sur les conseils de proches ou par crainte des effets secondaires se tournent vers les médecines non conventionnelles, en particulier les plantes et les régimes. Les livres et les pages internet sont innombrables. Le point commun de la plupart de ces traitements dits alternatifs est qu'ils n'ont pas démontré de façon scientifique leur efficacité. Ils ne sont pas forcément inoffensifs non plus et les effets secondaires ne sont pas signalés avec la même rigueur que pour les médicaments. De plus, il existe parfois des antagonismes (interactions) avec les traitements prouvés contre le cancer comme les chimiothérapies. Avant de consommer ces produits, pour éviter d'éventuelles interactions avec les traitements, il faut se renseigner auprès du médecin ou de l'oncologue. Ils peuvent orienter le patient vers des professionnels du centre de soins ou avec lesquels ils travaillent pour aider à mieux supporter les traitements en cours ou leurs séquelles. Il est également possible de trouver sur internet des données fiables, telles que celles que l'on trouve dans l'ouvrage de référence, provenant du Memorial Sloan Kettering de New York, accessible sur internet : <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrativemedicine/herbs>. Il n'est cependant disponible qu'en anglais.

Q53 Est-ce normal de se sentir déprimé et comment y faire face ?

Il est fréquent qu'un patient se sente déprimé quand il est confronté à une maladie grave comme le cancer. Le sentiment de vulnérabilité est particulièrement aigu dans 3 circonstances :

- au début de la maladie, lorsque le patient apprend la mauvaise nouvelle ;
- vers le milieu du traitement car la fatigue n'est parfois pas bien tolérée et peut donner l'impression que le traitement est sans fin. L'envie de tout arrêter peut survenir ;
- et paradoxalement, à la fin du traitement. Ceci s'explique par la rupture avec une situation au cours de laquelle le patient a fait beaucoup d'efforts et a été très soutenu. Il a surmonté les difficultés inhérentes à une chimiothérapie, qui est un traitement parfois difficile à supporter, a noué des liens de sympathie et de confiance avec l'équipe médicale qui l'a suivi et rassuré tout au long du traitement et il a reçu l'aide de parents et d'amis qui se sont beaucoup investis avec lui et pour lui. Une fois le traitement terminé, tout cela s'arrête. Il lui faut reprendre sa vie en main, reprendre le travail ou retrouver les occupations habituelles. Si le patient rechute, il est de nouveau, et parfois plus intensément, confronté aux mêmes situations, avec en plus, une grande incertitude sur l'avenir.

À qui parler de ses problèmes ?

La première condition est de reconnaître la situation dans laquelle on est. Si celle-ci correspond aux circonstances évoquées précédemment, il y a beaucoup de chances pour qu'elle soit passagère. Dans le cas contraire, le patient ne doit pas hésiter à en parler avec son entourage et avec l'équipe médicale. L'ensemble du corps médical hospitalier et de ville est là pour l'aider dans son parcours de soin, de vie avec la maladie. Un accompagnement professionnel extérieur à l'hôpital, un partage d'expérience avec un « patient partenaire », des thérapies relaxantes, le rapprochement avec une association de patients sont autant de pistes à explorer.

Q54 Comment annoncer son cancer à ses proches ?

Le cancer fait peur et inquiète. Certaines personnes de l'entourage ont du mal à vivre cette inquiétude, d'autres, au contraire, sont capables d'aider et de soutenir leur proche atteint par la maladie. Pour toutes ces personnes, le conseil est le même : il faut vivre dans la réalité. Ce qui suppose d'être bien informé. Savoir peut faire mal et s'il n'est pas obligatoire de tout savoir tout de suite, il est en revanche nécessaire d'avoir une réponse à la question qui préoccupe, rien n'est plus difficile que de rester dans l'angoisse par ignorance. Si le patient doute de savoir expliquer lui-même ce qui lui arrive, qu'il n'hésite pas à se faire accompagner lors des consultations médicales pour chercher l'information. Il peut aussi demander de l'aide à un(e) psychologue qui l'aidera à trouver les bons mots et les bonnes explications en particulier pour expliquer sa maladie à ses enfants et à ses proches. Cette question est souvent abordée en consultation d'annonce.

Q55 Les cancers de l'estomac et du cardia sont-ils pris en charge par la Sécurité Sociale ?

Le cancer fait partie des maladies chroniques prises en charge à 100 %. Il est considéré comme une affection de longue durée ou ALD (N° 30). Cette prise en charge à 100 % couvre les frais de consultations, d'examens de diagnostic et de suivi, d'hospitalisations, de traitements (chimiothérapie, radiothérapie, médicaments associés), des transports pour se rendre du domicile au centre de traitement le plus proche, ainsi que les frais de soins infirmiers, de kinésithérapie, etc.

La demande de prise en charge à 100 % doit être effectuée sur un formulaire spécial dès que le diagnostic est posé par le médecin traitant référent. Lui seul peut désormais le faire, le chirurgien ou le cancérologue n'y étant plus autorisés que pour une durée limitée à 6 mois. La prise en charge est rétroactive au jour du diagnostic. Cependant, cette prise en charge ne couvre pas les exigences particulières sollicitées par le patient lorsqu'elles ne sont habituellement pas remboursées (ex : la demande d'une chambre particulière).

Les mutuelles apportent une couverture complémentaire qui dépend du contrat. Si le patient souhaite être traité loin de son domicile parce qu'il pense être mieux soigné ou parce qu'il est mieux aidé par son entourage, l'assurance-maladie peut limiter les remboursements sur la base des déplacements qui auraient été effectués s'il était traité dans le centre le plus proche de son domicile. Cependant, si un traitement ne peut être effectué à proximité du domicile du patient (par exemple parce qu'il n'est pas disponible dans le centre de proximité) ou s'il doit être réalisé dans certaines conditions particulières (protocoles de recherche expérimentaux), la prise en charge dans un centre plus éloigné du domicile est alors complète mais nécessite en général l'accord préalable de la caisse d'assurance-maladie. Si le patient doit être hospitalisé en urgence dans un autre hôpital que celui où il est suivi, la prise en charge est dans ce cas systématiquement complète.

Q56 Un patient doit-il tenir son employeur informé de sa maladie ?

Si le patient est en arrêt de travail, il doit naturellement déclarer son arrêt maladie à son employeur. En revanche, il n'est pas obligé de préciser la nature de sa maladie : on rentre là dans le cadre du secret médical. L'employeur ne peut pas non plus être informé de la nature de la maladie par les différents médecins qui sont eux aussi soumis aux règles du secret médical. Si un patient souhaite arrêter son activité professionnelle, il doit alors accomplir les démarches le plus tôt possible pour obtenir soit le statut de longue maladie, soit une retraite anticipée. Une discussion avec l'assistant social ou les services d'assistance sociale et parfois le médecin du travail de l'employeur est dans ce cas nécessaire.

Q57 Convention AERAS : comment bénéficier du droit à l'oubli suite à un cancer ?

Le droit à l'oubli permet désormais à des milliers de personnes ayant souffert d'un cancer d'accéder à un emprunt immobilier aux mêmes conditions que les autres citoyens.

La convention « AERAS¹ » pour « s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé », a été conclue entre les pouvoirs publics, les banques, les assureurs, des associations de consommateurs et des associations représentant les personnes malades ou en situation de handicap. La première version de la convention AERAS est entrée en vigueur en 2007. Cette convention est régulièrement mise à jour.

Elle précise les modalités du droit à l'oubli et offre aux personnes ayant été atteintes d'un cancer de contracter un emprunt, notamment immobilier, sans avoir à déclarer leur « ancienne » maladie dans le questionnaire de santé. Elle livre une grille de références (GRA) listant les pathologies pour lesquelles l'assurance, passé certains délais, sera accordée aux personnes qui en ont souffert ou en souffrent, sans surprime, ni exclusion de garantie, ou dans des conditions se rapprochant des conditions standard, après certains délais adaptés à chacune de ces pathologies.

Deux avenants à la Convention AERAS, signés le 2 septembre 2015 et le 22 juillet 2019, renforcent le « droit à l'oubli » et élargissent l'accès à l'assurance emprunteur et l'accès au crédit des personnes présentant ou ayant présenté un risque aggravé de santé.

Plus récemment, la loi du 28 février 2022 « pour un accès plus juste, plus simple et plus transparent au marché de l'assurance emprunteur » a introduit la possibilité de résilier à tout moment une assurance emprunteur. Elle a également introduit deux nouvelles mesures : la suppression du questionnaire médical pour la souscription d'une assurance emprunteur sous certaines conditions (en vigueur depuis le 1er juin 2022) et l'introduction du droit à l'oubli pour les pathologies cancéreuses et l'hépatite virale C à partir de 5 ans à compter de la fin du protocole thérapeutique et en l'absence de rechute (en vigueur depuis le 2 mars 2022).

1) Lien vers le site d'AERAS : <https://www.aeras-infos.fr/sites/aeras/accueil/aeras-en-pratique/les-points-cles/le-droit-a-loubli-et-la-grille-d.html>

6

Lexique



A

Adénocarcinome :

type de cancer qui se développe à partir des cellules d'une glande (sein, thyroïde, prostate, etc.), de son revêtement (ovaire) ou d'une muqueuse (estomac, côlon...).source INCa.

ADN :

sorte de « programme informatique » régulant la vie de la cellule qui doit normalement naître, assurer sa fonction, puis mourir en étant remplacée par une autre cellule.

Adjuvant :

dans le traitement du cancer, un adjuvant se dit d'un traitement secondaire, utilisé pour renforcer l'action de la thérapie principale. Par exemple, dans le cas du cancer gastrique, un traitement complémentaire par chimiothérapie sera effectué en plus du traitement chirurgical pour éliminer toute dissémination tumorale.

Angiogenèse :

formation, développement des vaisseaux.

Anticorps :

immunoglobulines apparaissant généralement après l'introduction d'antigènes dans l'organisme.

Apparenté :

toute personne, qu'elle ait été atteinte d'un cancer ou non, si un test génétique lui est proposé parce qu'une altération génétique responsable de son histoire familiale a déjà été identifiée chez un membre de sa famille atteint d'un cancer, est appelée « apparentée ».

B

Biomarqueur :

altération moléculaire qui a un impact sur la réponse à un traitement ciblé.

Indicateur mesurable permettant de distinguer un état médical normal d'un état pathologique ou d'une réponse à un traitement thérapeutique. Il peut s'agir d'une caractéristique clinique ou biologique (ADN ou protéines).

C

Biopsie :

prélèvement d'un fragment d'organe ou de tumeur dans le but de le soumettre à l'examen microscopique.

Cardia :

Zone de jonction entre œsophage et estomac.

Cellule maligne, cellule néoplasique, cellule tumorale :

ces trois termes synonymes qualifient les cellules cancéreuses.

Consultation d'annonce :

consultation mise en place dans le cadre du plan cancer pour informer le patient de son diagnostic et des propositions thérapeutiques faites à l'issue de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) obligatoire depuis 2005. Cette consultation est un moment très important où le patient pourra poser toutes les questions qu'il souhaite et elle sera souvent suivie d'une consultation infirmière. Elle ne s'intéresse pas seulement à la maladie mais aussi à ses retentissements physiques, sociaux, familiaux et psychologiques ; elle permet de présenter au patient tous les intervenants susceptibles de l'aider (assistant social, kinésithérapeute, psychologue, spécialiste de la douleur etc...), et les soins de support existants.

CPS : combined positive score :

il s'agit du rapport du nombre de cellules surexprimant PDL-1 (cellules tumorales et cellules immunes) par le nombre de cellules tumorales viables x 100.

E

Essai clinique :

recherches qui testent l'efficacité de nouvelles méthodes d'imagerie, de prévention, de diagnostic ou de traitement de maladies humaines.

F

Exérèse :

ablation chirurgicale d'un organe inutile ou nuisible à l'organisme, ou d'un corps étranger.

FGFR2 :

fibroblast growth factor receptor-2. Récepteurs qui fixent les différents facteurs de croissance des fibroblastes, permettant leurs actions. Ils participent à la cancérogenèse : différenciation, migration et prolifération cellulaire.

G

Ganglions lymphatiques :

amas cellulaire de lymphocytes faisant partie du système immunitaire. Petits organes répartis par petits groupes dans l'ensemble de l'organisme. Les ganglions lymphatiques comprennent des cellules spéciales qui combattent les infections et les autres maladies. Les ganglions lymphatiques sont localisés sous les aisselles, dans l'aîne, dans le cou, dans la poitrine et dans l'abdomen.

H

HER2 :

Human epidermal growth-factor receptor-2. Il appartient à la famille HER qui code quatre récepteurs transmembranaires appelés HER1, HER2, HER3 et HER4. Toutes ces protéines sont rassemblées dans une sous-famille des récepteurs de facteurs de croissances épidermiques (ErbB), eux-mêmes impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule dans le processus de cancérogenèse.

I

Immunothérapie :

traitement consistant à renforcer les défenses immunitaires d'un patient soit en stimulant les cellules compétentes capables de détruire les cellules tumorales, soit en combattant la tolérance immunitaire liée au cancer en inhibant les récepteurs qui bloque l'action des cellules immunitaires.

INCa :

Institut National du Cancer.
e-cancer.fr

L

Laparotomie :

incision de la paroi abdominale permettant au chirurgien d'avoir accès à la cavité abdominale.

Lymphes :

liquide incolore qui remplit les vaisseaux lymphatiques et contient surtout des protéines.

M

Marqueurs tumoraux :

substances chimiques produites par les cellules dont la présence peut être en lien avec l'existence d'un cancer.

Mésappariement :

2 bases de l'ADN non complémentaires s'associent ce qui peut entraîner une mutation.

Métastases :

foyers tumoraux secondaires d'une affection disséminés par voie lymphatique ou sanguine à partir d'un foyer tumoral primitif.

Monoclonal :

qui appartient à une même lignée de cellule ; un anticorps est dit monoclonal lorsqu'il a été produit de façon industrielle, par une seule lignée de cellules (le clone).

O

MSI :

Micro Satellite Instability.

L'instabilité des séquences répétées du génome (appelées microsatellites) est une conséquence de l'inactivation fonctionnelle du système de réparation des erreurs produites au cours de la réplication de l'ADN (système MMR, mismatch repair). Elle signe un phénotype tumoral fréquent appelé MSI (microsatellite instable).

Oncogène :

gène (fragment de chromosome) dont l'activation provoque une prolifération tumorale.

Oncologue :

médecin généralement responsable des soins aux patients atteints d'un cancer. Les oncologues sont experts dans l'étude et le traitement de tumeurs. Ils sont spécialisés dans la chimiothérapie et se chargent de la prescription et du suivi du traitement. Ils peuvent être oncologues médicaux ou gastro-entérologues spécialisés en oncologie digestive et titulaire d'une compétence spéciale.

P

PDL1 :

programmed cell death ligand-1.

Protéine présente à la surface des cellules immunitaires, les lymphocytes T, composante du point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1. Le lymphocyte T peut interagir via PD-1 avec une cellule tumorale présentant PD-L1 à sa surface.

Photons (Rayons X) :

rayonnements ionisants interagissant avec la matière vivante en produisant des réactions physico-chimiques utilisés pour la radiothérapie.

R

Radiothérapie :

traitement du cancer par irradiations. La radiothérapie peut être externe (traitement avec appareil de radiothérapie) ou interne, comme la curiethérapie.

Récidive :

nouvelle offensive du cancer, à l'endroit d'origine de la tumeur primaire ou à un autre endroit, après avoir constaté sa disparition.

Rémission :

disparition des signes et des symptômes du cancer. On parle dans ce cas d'un « cancer en rémission ». Une rémission peut être temporaire ou permanente.

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

prévue dans le plan cancer 2003 et obligatoire depuis 2005, cette réunion doit réunir tous les spécialistes nécessaires à la prise de la meilleure décision pour le patient. En cancérologie digestive elle réunit au moins un chirurgien digestif spécialisé, un oncologue médical ou un gastroentérologue spécialisé en oncologie digestive, un radiologue spécialisé en imagerie des cancers digestifs et en radiologie interventionnelle, un anatomopathologiste et tout autre spécialiste qui pourrait être utile tel qu'un spécialiste d'oncogériatrie ou d'oncogénétique. Les conclusions de la RCP sont rendues au cours d'une consultation d'annonce.

T

TEP :

scintigraphie par émission de positons, on parle aussi de TEP scanner.

Thérapies ciblées :

nouvelle famille de produits dirigés contre une cible moléculaire, qui visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse, en l'affamant, en provoquant sa mort, en dirigeant le système immunitaire contre elle ou en l'incitant à redevenir normale.

Tumeur :

excroissance anormale de tissu, due à une prolifération trop fréquente de cellules. Les tumeurs n'exercent aucune fonction vitale. Elles peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses).

Forts de vos dons nous avançons contre les cancers digestifs

FISCALITÉ DES DONNS, LE SAVIEZ-VOUS ?

En tant que Fondation Reconnue d'Utilité Publique, la Fondation A.R.CA.D vous permet de bénéficier de réductions fiscales :

- 75 % de votre don pour l'impôt sur la fortune immobilière (IFI) dans la limite de 50 000 € de don par an.
> un don de 2 000 € coûte 500 € après déduction.
- 66 % de votre don pour l'impôt sur le revenu (IR).
> un don de 1 000 € coûte 340 € après déduction.
- 60 % du don dans la limite de 0,5 % du chiffre d'affaires annuel pour l'impôt sur les sociétés (IS).
> un don de 15 000 € coûte 6 000 € après déduction.

www.fondationarcad.org

Je soutiens dès aujourd'hui la Fondation A.R.CA.D :

- je fais **un don en ligne** sur le site internet de la Fondation : **www.fondationarcad.org** (CB, virement, paypal ...).
- je fais **un chèque** à l'ordre de la Fondation A.R.CA.D et l'envoi par courrier à l'adresse suivante :
Fondation A.R.CA.D, 45, rue Croulebarbe 75013 Paris accompagné du bon de soutien ci-dessous.



Bon de soutien

Montant du don :

20 € 50 € 100 € 200 € Autre montant : €

Nom :

Prénom :

Adresse :

.....

.....

Téléphone :

Je souhaite recevoir un reçu fiscal : oui non



Fondation A.R.C.A.D

45, rue Croulebarbe, 75013 Paris

Contactez-nous

Tél : 01 47 31 69 19
contact@fondationarcad.org

www.fondationarcad.org

Edité par la Fondation A.R.C.A.D

Conception/Réalisation : Fondation A.R.C.A.D

Tous droits réservés

Impression : HandiPRINT/Lecaux Imprimeries - Paris

Entreprise adaptée qui emploie 150 personnes en situation de handicap.

Dépôt légal : juin 2024

Que vous soyez patient, aidant ou professionnel de santé, ce guide vous fournit des informations utiles à la bonne compréhension du cancer de l'estomac et du cardia, de l'étape du diagnostic aux traitements, en passant par des conseils pratiques pour faciliter la vie des patients tout au long de leur parcours de soin.

La Fondation A.R.C.A.D, Aide et Recherche en Cancérologie Digestive, est une fondation de recherche reconnue d'utilité publique en France dédiée exclusivement à la lutte contre les cancers digestifs.

45 rue Croulebarbe 75013 Paris

Tél : 01 47 31 69 19 | contact@fondationarcad.org

www.fondationarcad.org