

PRISE EN CHARGE DES CANCERS ET AFFECTIONS PRÉ-MALIGNES DE L'ŒSOPHAGE

APPROCHE CENTRALISÉE ET MULTIDISCIPLINAIRE AU CENTRE DE RÉFÉRENCE DE CHIRURGIE COMPLEXE DU CHU DE LIÈGE

KOHNNEN L (1), HONORÉ P (1), KOTZAMPASSAKIS N (2), DRESSE D (2), LEGRAND M (3), LOLY JP (4),
DE ROOVER A (1) (*)

RÉSUMÉ : Le cancer de l'œsophage est le 19^{ème} cancer le plus fréquent dans l'Union Européenne. Son pronostic reste sombre avec un taux de survie à 5 ans estimé entre 15 % et 25 %. La précocité du diagnostic et la qualité du bilan pré-thérapeutique sont essentielles et doivent permettre d'initier un traitement rapide. Le traitement repose sur une prise en charge multidisciplinaire et multimodale dont la chirurgie reste la pierre angulaire. En Belgique, le taux de mortalité à 30 et 90 jours post-opératoires étaient de 4,1 % et 9,5 %, respectivement, pour la période allant de 2008 à 2016. Dans une perspective d'amélioration de cette prise en charge, depuis 2019, la Belgique a concentré la chirurgie de l'œsophage dans 10 centres de référence, incluant le CHU de Liège. Un an après centralisation, notre centre présente un taux de complications sévères selon Clavien-Dindo (IIIb-V) de 20 % et des taux de mortalité à 30 et 90 jours de 0 %. Le bilan d'évaluation initial de chaque patient est discuté en concertation multidisciplinaire. Une prise en charge nutritionnelle est discutée avant l'instauration du traitement. Tous nos patients bénéficient d'une approche systématique totalement mini-invasive ou hybride, participant à l'amélioration des résultats sur la morbidité et la mortalité. Une collaboration croissante avec nos hôpitaux partenaires permet d'harmoniser les mises au point et les plans de traitement oncologiques pour le bénéfice des patients.

MOTS-CLÉS : *Cancer de l'œsophage - Chirurgie de l'œsophage - Centralisation - Chirurgie mini-invasive*

PRE-MALIGNANT AND MALIGNANT DISEASES OF THE ESOPHAGUS, A CENTRALIZED AND MULTIDISCIPLINARY APPROACH

SUMMARY : Esophageal cancer is the 19th most common cancer in the European Union. Its prognosis remains poor with a 5-year survival rate estimated between 15 % and 25 %. Accurate diagnosis and pre-therapeutic assessment are essential and should allow a rapid start of therapy. Current treatment is based on multimodal management of which surgery remains the cornerstone. Since 2019, Belgium has started an agreement to centralize esophageal surgery in order to improve surgical outcomes. One year after implementation of centralization, our centre shows a low rate of severe complications (Clavien-Dindo classification IIIb-V) of 20 % and a 0 % mortality rate at 30 and 90 postoperative days. Our patients have benefited from a full minimally invasive or hybrid surgical procedure, contributing to those positive results. In the future, all our efforts must be done to improve collaboration between hospitals in order to provide best medical and surgical treatments.

KEYWORDS : *Esophageal cancer - Esophageal surgery - Centralization - Mini-invasive surgery*

proposer une prise en charge complète de ce type de pathologie, du diagnostic au traitement.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRONOSTIC

Le cancer de l'œsophage est le 19^{ème} cancer le plus fréquent dans l'Union Européenne, avec 45.900 nouveaux cas diagnostiqués en 2012 (1 % du total). Il existe deux sous-types principaux : le carcinome épidermoïde (CE) et l'adénocarcinome (AC). Bien que le CE soit le plus fréquent (90 % des cas dans le monde), les taux de mortalité associés à l'AC augmentent et ont dépassé ceux du CE dans plusieurs régions de l'Union Européenne. Le CE est rare chez les jeunes et son incidence augmente avec l'âge, atteignant un pic au cours des 7^{ème} et 8^{ème} décennies de vie. L'AC est trois à quatre fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, alors que la répartition par sexe est plus égale pour le CE. Les facteurs de risque du CE sont le tabagisme et la consommation d'alcool alors que l'AC survient chez les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien avec un risque plus élevé pour les personnes obèses (1).

Le pronostic de ce cancer reste sombre avec un taux de survie à 5 ans variant de 15 % à 25 %, avec de meilleurs résultats pour les diagnostics précoces (2).

INTRODUCTION

Malgré l'évolution de la médecine et de la chirurgie, le cancer de l'œsophage reste une pathologie lourde dont l'approche multidisciplinaire est d'une importance capitale. En Belgique, depuis 2019, sa prise en charge chirurgicale est centralisée. Le remboursement de la prise en charge chirurgicale est donc limité aux seuls centres ayant reçu la labellisation «centre de référence». Le CHU de Liège fait partie des centres belges labellisés et continue donc de

(1) Service de Chirurgie abdominale, endocrine et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Chirurgie digestive, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Chirurgie digestive, CHR de Huy, Belgique.

(4) Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.

(*) Centre de référence de chirurgie complexe de l'œsophage du CHU de Liège associant les services de chirurgie, anesthésie, réanimation, oncologie, médecine nucléaire, radiothérapie, radiologie et gastro-entérologie du CHU en partenariat avec le CHR de Liège, le CHR de Huy, le CHR de Verviers et Vivalia - Hôpitaux de Libramont, Marche et Bastogne.

DIAGNOSTIC ET BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

Tous les patients présentant une dysphagie, une hémorragie digestive, des vomissements récurrents, une perte de poids et/ou une perte d'appétit doivent subir une gastroscopie avec biopsies multiples. Les patients présentant un œsophage de Barrett doivent bénéficier d'un suivi endoscopique régulier comme recommandé par les sociétés internationales de gastro-entérologie (3).

Le bilan pré-thérapeutique est primordial. Il permet de localiser la lésion (cervicale, thoracique, jonction œsogastrique), de stadifier le cancer, mais également d'évaluer le patient sur le plan nutritionnel et fonctionnel. Selon les recommandations, le délai entre la fin du bilan d'extension et la mise en œuvre du traitement doit être inférieur à 1 mois. Le bilan d'extension comprend : un examen clinique, une évaluation de l'état nutritionnel, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une écho-endoscopie, une fibroscopie trachéo-bronchique (non indiqué pour les AC du tiers inférieur non-fumeurs), un examen ORL complet (non indiqué pour les AC du tiers inférieur non-fumeurs) et un pet-scanner. Tous ces examens permettront de stadifier la lésion selon la classification TNM (4).

Une recherche des cancers et pathologies épidémiologiquement associées (cancer du pharynx, cancer du poumon, cirrhose) ainsi qu'un bilan de l'état général seront réalisés : score OMS (Organisation Mondiale de la Santé), score ASA (American Society of Anesthesiologists), épreuves fonctionnelles respiratoires, bilan cardiaque, fonctions rénale et hépatique, recherche de signes de cirrhose et/ou d'hypertension portale et de neuropathie.

TRAITEMENT

PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les cas des patients présentant un cancer de l'œsophage sont discutés en réunion de concertation oncologique multidisciplinaire (COM) et en concertation multidisciplinaire de chirurgie complexe (CMCC – voir centralisation de la chirurgie œsophagienne). Pour les patients opérables et non métastatiques, le traitement repose, le plus souvent, sur une prise en charge multimodale par radio-chimiothérapie suivie de chirurgie. L'arbre décisionnel (Figure 1) prend en compte la stadification, la localisation et le statut fonctionnel du patient.

Les lésions type CE ou AC, localement limitées, thoraco-abdominales, stadifiées clinique-

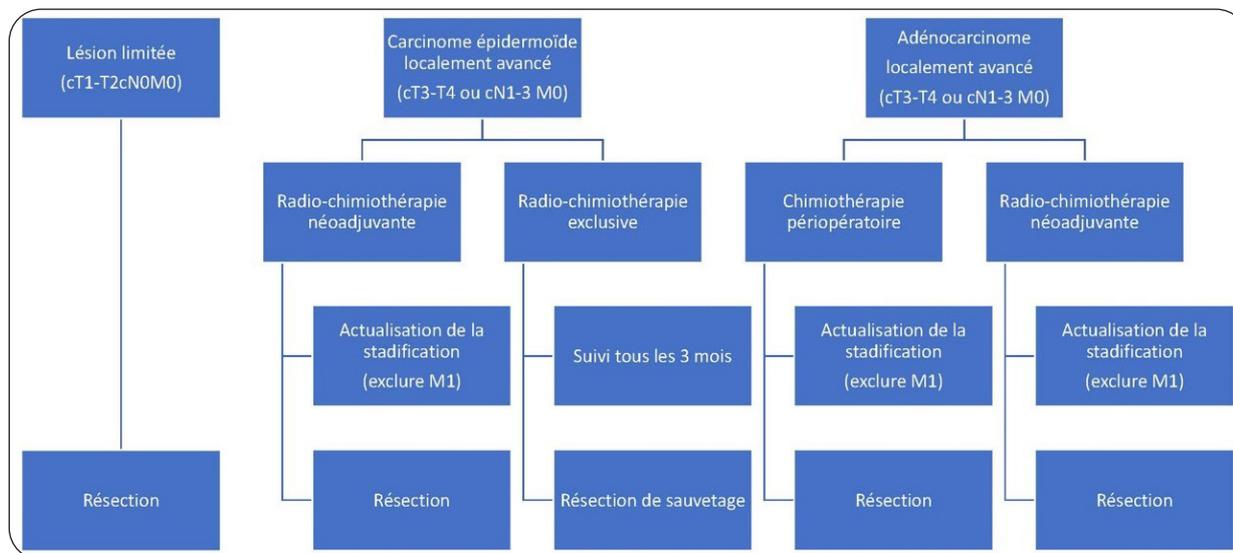
ment T1-T2 N0 M0 bénéficient, en général, d'une résection endoscopique (voir prise en charge endoscopique) et/ou chirurgicale. Les lésions type CE, localement avancées, thoraco-abdominales, stadifiées cliniquement T3-T4 ou N1-N3 M0, bénéficient soit d'un traitement néo-adjuvant de radio-chimiothérapie suivi de chirurgie, soit d'un traitement de radio-chimiothérapie exclusive. En cas de récurrence ou de réponse incomplète, la chirurgie peut alors être proposée (chirurgie de sauvetage). Les lésions type AC, localement avancées, thoraco-abdominales, stadifiées cliniquement T3-T4 ou N1-N3 M0, bénéficient soit d'un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie péri-opératoire, soit d'une radio-chimiothérapie suivie d'une chirurgie. Les lésions œsophagiennes cervicales sont, le plus souvent, traitées par radio-chimiothérapie exclusive. La chirurgie de sauvetage reste indiquée si le traitement n'est pas complet ou s'il y a une récurrence.

PRISE EN CHARGE ENDOSCOPIQUE

Pour les lésions tumorales dites localement limitées (cT1-T2 cN0M0), la chirurgie reste un traitement de choix. Néanmoins, pour les néoplasies œsophagiennes superficielles T1a, l'approche endoscopique est la thérapie de référence actuellement, par résection muqueuse endoscopique (EMR) ou dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD). La limite principale de cette approche est l'absence de curage ganglionnaire. Les résections endoscopiques ne sont curatives que lorsque le risque d'envahissement ganglionnaire est négligeable. Pour les AC ne dépassant pas la musculaire muqueuse (T1a), le traitement endoscopique est actuellement devenu une référence. Dans les cas des AC avec infiltration limitée de la sous-muqueuse, sans critère de risque (pT1 sm1; < 500 mm, grade G1/G2, pas d'infiltration lympho-vasculaire, < 20 mm de diamètre et sans ulcération), la résection endoscopique peut être une alternative à la chirurgie d'œsophagectomie. Pour les néoplasies intra-épithéliales de haut grade ou carcinome muqueux (pas d'infiltration lympho-vasculaire, pas d'ulcération, G1/G2, infiltration m1/m2) dans l'épithélium pavimenteux, une résection endoscopique est actuellement le premier choix, mais une résection en un seul bloc doit être réalisée. L'ESD doit être préférée à l'EMR, surtout pour les lésions de plus de 15 mm afin d'obtenir une résection R0.

Enfin, lorsque, lors du bilan initial, un doute est émis quant au caractère superficiel ou non d'une lésion, la résection endoscopique, de par son faible taux de complication, peut être proposée à titre de staging. Lorsque l'histologie de la lésion démontre un envahissement entraînant un risque significatif d'infiltration ganglionnaire,

Figure 1. Arbre décisionnel du traitement du cancer de l'œsophage.



une chirurgie doit alors être proposée, permettant un curage ganglionnaire curatif.

TYPES DE CHIRURGIE

L'intervention de Lewis Santy consiste à réaliser une œsophagectomie subtotalée. Il s'agit de l'intervention la plus réalisée. Dans la grande majorité des cas, les lésions se trouvent sur le tiers moyen et distal de l'œsophage. Le geste chirurgical requiert un double abord, abdominal et thoracique. Le remplacement de l'œsophage se fait avec l'estomac tubulisé qui est suturé sur l'œsophage thoracique haut. L'abord abdominal et thoracique se fait soit par laparotomie et thoracotomie droite, soit le plus souvent, dans notre service, par coelioscopie et thoracoscopie. Cet abord mini-invasif permet de diminuer la morbidité postopératoire. L'intervention d'œsophagectomie selon Mac Keown consiste en un triple abord chirurgical. Le premier temps est réalisé par une thoracotomie ou thoracoscopie droite, suivie d'un abord abdominal (tomie ou scopie) et cervical. L'estomac est, le plus souvent, utilisé pour assurer la reconstruction digestive avec une suture cervicale.

Dans certains cas, l'estomac ne peut être utilisé pour la reconstruction. Des techniques de remplacement par coloplastie droite ou gauche sont alors utilisées, ce qui rend plus complexes les reconstructions et augmente la morbidité.

Enfin, l'œsophagectomie par voie transhiatale peut également être proposée à certains patients présentant de nombreuses morbidités préopératoires, notamment respiratoires.

COMPLICATIONS DE LA CHIRURGIE ŒSOPHAGIENNE ET MORTALITÉ

La chirurgie de l'œsophage reste un traitement associé à une morbidité et une mortalité significatives (5, 6). Selon Low et coll., le taux de complications globales est de 59 %, avec, comme complications principales, la pneumonie (14,6 %), la fistule anastomotique (11,4 %), le chylothorax (4,7 %), et les dysrythmies (14,5 %). Les taux de mortalité à 30 jours et 90 jours sont, respectivement, de 2,4 % et 4,5 % (6).

CENTRALISATION DE LA CHIRURGIE ŒSOPHAGIENNE

ARGUMENTS POUR UNE CENTRALISATION

La littérature internationale démontre, depuis plusieurs années, une différence notable dans les résultats en termes de morbidité et mortalité en fonction du volume opératoire des différents centres (7-12). Depuis une dizaine d'années, le KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre) et le Registre Belge du Cancer étudient et publient les données épidémiologiques de ce cancer en Belgique, ainsi que les résultats de la prise en charge de ce type de cancer à l'échelon national (13).

En 2019, le Registre Belge du Cancer nous fournissait un rapport spécifique d'activité de la chirurgie œsophagienne au CHU de Liège pour la période 2008-2016. Durant cette période, 119 patients ont bénéficié d'une chirurgie œsophagienne au CHU de Liège. La mortalité non ajustée à 30 jours était de 1,7 % [95 % IC : 0,4] dans

notre institution, et de 4,1 % en Belgique. La mortalité non ajustée à 90 jours était de 10,1 % dans notre institution, alors qu'elle était de 9,5 % en Belgique [95 % IC : 5,16].

PRISE EN CHARGE EN CENTRE DE RÉFÉRENCE

L'étape suivante était un projet de centralisation qui a vu le jour le 1^{er} juillet 2019. Depuis cette date, l'assurance des soins de santé en Belgique ne rembourse les interventions de chirurgie œsophagienne que dans les centres ayant reçu le label «centre de référence» (14).

La prise en charge thérapeutique de chaque patient doit être validée lors d'une réunion de concertation (CMCC) au sein du centre de référence, en collaboration avec les spécialistes des hôpitaux référents (Figure 2). Le cas de chaque patient présentant un cancer de l'œsophage doit y être discuté. Les responsables oncologiques des patients des hôpitaux référents sont invités à participer à ces réunions de concertation afin de partager les informations médicales des patients, mais également de discuter des meilleures thérapeutiques à proposer.

Afin d'assurer un bilan optimal, rapide et coordonné, une route «Urgences Œsophage» est proposée aux médecins traitants et aux patients chez qui une lésion œsophagienne suspecte est découverte. Cette route permet aux patients d'avoir, dans les plus brefs délais, la mise au point complémentaire optimale et le rapport de l'équipe spécialisée en chirurgie complexe de l'œsophage (route «Urgences Œsophage» : tél 04/366.76.45-04/366.79.34. courriel : oesophage@chuliege.be)

RÉSULTATS DU CENTRE DU CHU DE LIÈGE APRÈS CENTRALISATION

Le rapport préliminaire d'activité issu du Registre Belge du Cancer reprenait les cas

opérés et non opérés discutés en réunion de chirurgie complexe (CM) pour la période allant du 1/7/2019 au 30/6/2020.

Trente et un patients ont bénéficié d'une chirurgie complexe de l'œsophage durant cette première année. Cependant, 11 patients sont exclus de cette analyse statistique non ajustée fournie par le KCE. Ces patients seront intégrés à nos statistiques ultérieurement. Pour la première année analysée, 53 patients ont été discutés en MC dont 20 ont bénéficié d'une chirurgie (37,7 %).

Tous nos patients ont bénéficié d'une chirurgie par voie hybride ou totalement mini-invasive. Le temps d'hospitalisation médian était de 15 jours [IQR 12, 22]. La proportion de patients traités chirurgicalement avec un nombre de ganglions analysés égal ou supérieur à 15 était de 90 % (n = 18). La proportion de patients traités chirurgicalement avec une résection R0 était de 95 % (19 patients sur les 20 analysés). Quatre patients ont présenté, endéans les 90 jours, une complication sévère postopératoire selon Clavien-Dindo (CD 3b-V) (20 %). La mortalité était de 0 % à 30 et à 90 jours.

Nos taux de morbidité et mortalité sont faibles et comparables aux données de référence de la littérature. La qualité de la chirurgie est validée par un taux de résection R0 de 95 % et un curage ganglionnaire qui rencontre largement les critères de qualité oncologique. Le taux de complications pulmonaires était, par ailleurs, très bas (10 %), confirmant les avantages de la chirurgie mini-invasive rapportés dans la littérature récente.

BÉNÉFICES DE LA CHIRURGIE MINI-INVASIVE ŒSOPHAGIENNE

Le premier cas d'œsophagectomie par abord mini-invasif a été décrit en 1992 par Cuschieri

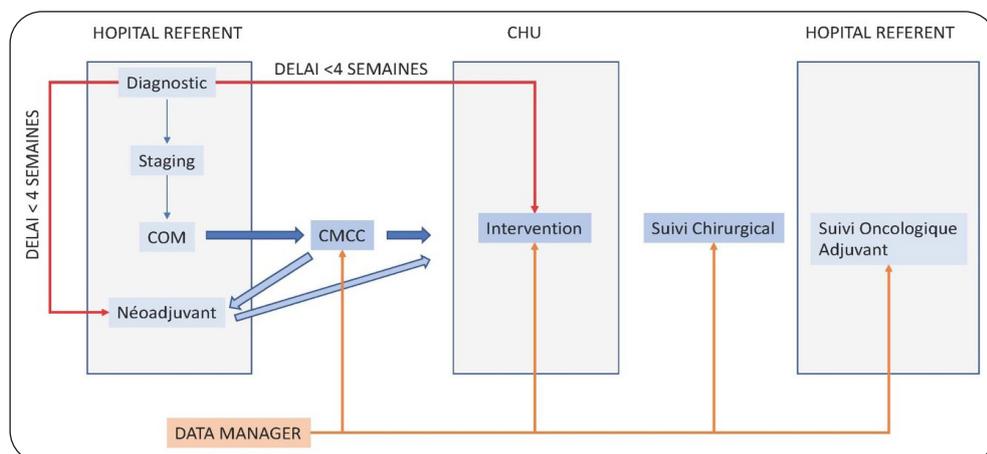


Figure 2. Organisation de la chirurgie complexe de l'œsophage.

et coll. (15). Selon Mariette et coll., les abordages hybrides (laparoscopie/thoracotomie droite) ont très vite démontré non seulement une diminution de la morbidité, mais également une augmentation de la qualité de vie des patients à distance de la chirurgie, en réduisant l'impact négatif de la chirurgie ouverte classique (16). Une revue de la littérature publiée par Van der Sluis et coll. en 2020 (17), reprenant les plus grandes méta-analyses, montre un très net avantage de la chirurgie mini-invasive par rapport à la chirurgie ouverte classique, tant en termes de résultats postopératoires (morbidité et mortalité) qu'en termes de qualité de vie et ce, avec les mêmes résultats oncologiques. Le bénéfice de la chirurgie robotique est, par contre, moins évident et reste à étudier dans le futur (17,18).

CONCLUSION

Le cancer de l'œsophage garde un pronostic sombre. La chirurgie reste la pierre angulaire du traitement malgré une morbidité qui reste relativement élevée.

Combinée à l'amélioration des techniques chirurgicales réduisant l'impact de ces chirurgies lourdes, la centralisation de la chirurgie complexe œsophagienne joue un rôle central dans la prise en charge des patients. L'augmentation du nombre de cas opérés se reflète dans l'amélioration de la morbidité et de la mortalité. La maîtrise des techniques opératoires, avec un taux élevé de résection R0 et des curages ganglionnaires plus radicaux, ainsi qu'une gestion péri-opératoire optimisée, sont autant d'explications à cette relation volume d'activité/résultats. Les résultats en termes de qualité de vie et la survie à 5 ans seront, dans le futur, d'importants indicateurs de l'effet de la centralisation. Le développement des nouvelles techniques laparoscopiques et robotiques permettront probablement d'améliorer tous les indicateurs de qualité de la prise en charge chirurgicale des cancers de l'œsophage.

Enfin, l'évolution de la collaboration avec les hôpitaux de la région est un point crucial dans l'amélioration des soins prodigués aux patients. L'harmonisation des mises au point oncologiques et des décisions de traitement, l'échange des données médicales et le suivi des patients en postopératoire doivent nous amener à mieux communiquer, créant ainsi une dynamique médicale positive dont bénéficiera le patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;**27**:v50-7.
2. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013;**381**:400-12.
3. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017;**49**:191-8.
4. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumors*. 8th edition. Oxford:Wiley Blackwell;2017.
5. Van der Werf L, Busweiler L, Van Sandick J, et al. Reporting national outcomes after esophagectomy and gastrectomy according to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg* 2020;**271**:1095-101.
6. Low D, Kuppusamy M, Alderson D, et al. Benchmarking complications associated with esophagectomy. *Ann Surg* 2019;**269**:291-8.
7. Pasquer A, Renaud F, Hec F, et al. Is centralization needed for esophageal and gastric cancer patients with low operative risk?: a nationwide study. *Ann Surg* 2016;**264**:823-30.
8. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med* 1979;**301**:1364-9.
9. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;**346**:1128-37.
10. Henneman D, Dikken JL, Putter H, et al. Centralization of esophagectomy: how far should we go? *Ann Surg Oncol* 2014;**21**:4068-74.
11. Fransen LF, Luyer MD. Effects of improving outcomes after esophagectomy on the short- and long-term: a review of literature. *J Thorac Dis* 2019;**11**:S845-50.
12. Fujita H, Ozawa S, Kuwano H, et al. Esophagectomy for cancer: clinical concerns support centralizing operations within the larger hospitals. *Dis Esophagus* 2010;**23**:145-52.
13. Vlayen J, De Gendt C, Stordeur S, et al. Quality indicators for the management of upper gastrointestinal cancer. KCE Reports;2013.
14. INAMI. https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/convention_chirurgie_oesophage_inami.pdf. Dernière consultation le 29/03/2021.
15. Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. *J R Coll Surg Edinb* 1992;**37**:7-11.
16. Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Health-related quality of life following hybrid minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer, analysis of a multicenter, open-label, randomized phase iii controlled trial: the MIRO trial. *Ann Surg* 2020;**271**:1023-9.
17. Van der Sluis PC, Schizas D, Liakakos T, et al. Minimally invasive esophagectomy. *Dig Surg* 2020;**37**:93-100.
18. Van Hillegersberg R, Seesing MF, Brenkman HJ, et al. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy. *Chirurg* 2017;**88**:7-11.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr L. Kohnen, Service de Chirurgie abdominale, endocrine et Transplantation, CHU Liège, Belgique.
Email : Laurent.Kohnen@chuliege.be