



Article scientifique

Article

2018

Published version

Public access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

---

## Cancer de l'estomac: prise en charge et traitement multidisciplinaire

---

Chevallay, Mickael Olivier Patrick; Jung, Minoa; Morel, Philippe; Moenig, Stefan Paul

### How to cite

CHEVALLAY, Mickael Olivier Patrick et al. Cancer de l'estomac: prise en charge et traitement multidisciplinaire. In: Revue médicale suisse, 2018, vol. 14, n° 630, p. 2221–2225.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:127633>

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 15.03.2023 19:32

# Cancer de l'estomac: prise en charge et traitement multidisciplinaire

Drs MICKAEL CHEVALLAY<sup>a</sup>, MINOA JUNG<sup>a</sup>, Prs PHILIPPE MOREL<sup>a</sup> et STEFAN MÖNIG<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 2221-5

Malgré une incidence en diminution, le cancer gastrique reste un fardeau. Généralement découvert à un stade avancé, la survie a pu être améliorée grâce aux progrès effectués dans le traitement périopératoire et la prise en charge chirurgicale. Le bilan complémentaire préopératoire est capital afin de classer de manière précise la tumeur et d'introduire le traitement adéquat. La localisation de la tumeur est en particulier importante car le traitement des tumeurs de la jonction œsogastrique et de l'estomac est différent. Les techniques minimalement invasives permettent de diminuer la morbidité postopératoire et de mettre les patients dans les meilleures conditions possibles pour un éventuel traitement adjuvant.

## Gastric cancer: management and multidisciplinary treatment

*Despite a decreasing incidence, gastric cancer remains a burden. Generally discovered at an advanced stage, survival improved with progress in perioperative treatment and surgical management. Preoperative staging is essential to accurately classify the tumor and introduce the appropriate treatment. Tumor location is particularly important because the treatment of tumors of the esophageal junction and the stomach is different. Minimally invasive techniques can probably reduce postoperative morbidity and help to put patients in the best possible conditions for adjuvant treatment.*

## INTRODUCTION

Le cancer gastrique est une pathologie oncologique répandue avec un pronostic sombre. Il se classe au 4<sup>e</sup> rang des cancers dans le monde et reste la 3<sup>e</sup> cause de mortalité liée à un cancer.<sup>1</sup> Il existe des différences de taux d'incidence dans le monde, avec un taux très élevé en Asie, en Europe de l'Est et en Amérique du Sud. Seulement 27% des nouveaux cancers gastriques diagnostiqués sont localisés et la survie globale à 5 ans est de 30%. Le Japon est une exception, avec un taux de survie au-dessus de 70% pour les stades I et II. Ces résultats sont expliqués par les programmes de dépistage mis en place. En Suisse, entre 2010 et 2014, l'incidence était de 880 nouveaux cas par année, avec un taux de décès de 530 cas par an.<sup>2</sup>

On observe un changement dans l'incidence des pathologies tumorales de l'estomac: alors que celle du cancer de l'estomac est en diminution, celle du cancer de la jonction gastro-œsophagienne est en augmentation. Malgré ces résultats plutôt pessimistes, une tendance vers l'amélioration a été mise en évidence. Un programme de surveillance mondiale de

la survie des cancers a montré une légère amélioration de la survie depuis 2000 dans plusieurs pays européens.<sup>3</sup>

Les facteurs de risque liés au cancer gastrique pour n'importe quelle localisation sont l'âge, le tabac, un antécédent d'irradiation et une anamnèse familiale positive. Les tumeurs du cardia sont plus souvent associées à l'obésité et au reflux gastro-œsophagien alors que les tumeurs du reste de l'estomac sont associées à une infection par *Helicobacter pylori* et une prise de nourriture salée ou fumée.

L'analyse génétique retrouve des patterns dans les génotypes de cancer gastrique. Quatre sous-types de cancer gastrique ont été mis en évidence: associé au virus Epstein-Barr (10% des tumeurs), instabilité des microsatellites (20%), des instabilités chromosomiques (50%) et un dernier groupe avec une stabilité génomique (20%). Ces avancées n'ont pour le moment pas d'implication thérapeutique. Le cancer gastrique a été classifié en deux types selon Lauren: les types diffus et intestinal. Ces deux entités sont différentes non seulement pour leur aspect histologique, mais également pour le ratio de genre, l'âge lors du diagnostic et le pronostic. Plusieurs méthodes de dépistage existent utilisant des marqueurs d'atrophie de l'estomac (montrant un précurseur pour un cancer gastrique) comme le pepsinogène ou la grhélène sérique, des anticorps contre *Helicobacter pylori*, un transit à la Gastrografin ou une endoscopie.

En Europe, plusieurs sociétés de gastroentérologie suggèrent que les patients avec une atrophie extensive et/ou une métaplasie intestinale devraient avoir une surveillance endoscopique tous les 3 ans. En nous appuyant sur les recommandations allemandes<sup>4</sup> de 2012 et de leurs mises à jour actuelles ainsi que sur les recommandations européennes (ESMO Clinical Practice Guidelines),<sup>5</sup> nous présentons dans cet article le diagnostic, la classification (staging) et le traitement du cancer gastrique.

## DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION

Les symptômes associés au cancer gastrique sont non spécifiques et surviennent tardivement. Ils peuvent inclure une perte de poids, une dysphagie, une dyspepsie, des vomissements ou une anémie spoliatrice.

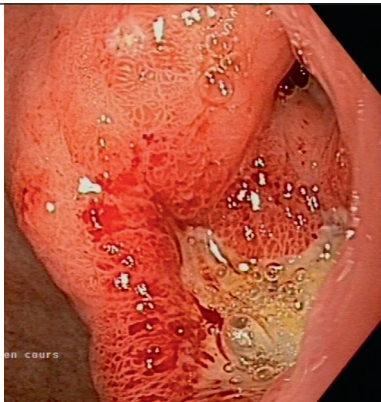
Le meilleur examen diagnostique est la gastroscopie permettant une biopsie et une classification du type histologique de la tumeur avec présence ou non de récepteur HER2 (figure 1). Selon les guidelines allemandes S3,<sup>4-6</sup> huit biopsies au minimum sont nécessaires pour toutes lésions suspectes. Si les

<sup>a</sup> Service de chirurgie viscérale, HUG, 1211 Genève 14  
mickael.chevallay@hcuge.ch | stefan.moenig@hcuge.ch

FIG 1

Lésion prépylorique ulcérée

L'histologie confirmera un adénocarcinome gastrique de l'antré.



constatations histologiques sont négatives, une nouvelle endoscopie à 2 semaines est recommandée avec une répétition des biopsies sur le bord et au centre de la lésion.

Une fois le diagnostic de tumeur gastrique obtenu, un bilan complémentaire pour la classifier selon le système TNM est effectué pour planifier la prise en charge thérapeutique optimale.

L'échoendoscopie permet de déterminer la profondeur de la tumeur et la présence d'adénopathie de manière plus précise que le CT-scan abdominal, en particulier la différenciation entre une tumeur muqueuse d'une sous-muqueuse. Le CT-scan permet de différencier les stades tumoraux locaux et avancés. Le PET-scan n'est pas proposé de manière régulière, mais peut détecter dans certains cas douteux des lésions ganglionnaires ou des métastases. La laparoscopie exploratrice est recommandée pour toutes les tumeurs  $\geq$  cT2 afin d'exclure une carcinose péritonéale qui est souvent manquée par le scanner. Nous effectuons également lors de cette intervention un lavage péritonéal dont nous analysons la cytologie. Ceci ne changera pas la prise en charge mais donne une indication sur le pronostic.

## TRAITEMENT

### Réséction endoscopique

Dans le cas d'un carcinome limité à la muqueuse (cT1a), la présence de métastases ganglionnaires est extrêmement rare et la résection endoscopique dans ce contexte peut être suffisante. Les critères suivants doivent être remplis pour que la lésion puisse être réséquée par voie endoscopique: absence d'ulcération macroscopique, différenciation histologique G1/G2, invasion limitée à la muqueuse et la sous-muqueuse superficielle ( $> 500 \mu\text{m} = \text{sm1}$ ) et résection en marge saine.

Les complications sont les saignements et les perforations, qui sont plus importantes en cas de dissection sous-muqueuse. Après le traitement local, un suivi endoscopique doit avoir lieu tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois la 2<sup>e</sup> année, puis annuellement ensuite. Les récives limitées à la muqueuse peuvent à nouveau être traitées par voie endoscopique sinon une alternative chirurgicale doit être proposée.

## Chirurgie

À l'exception des cancers confinés à la muqueuse, la chirurgie reste la seule modalité de traitement. Son but est de permettre une élimination complète de la tumeur avec des marges saines aux niveaux local et ganglionnaire. Deux possibilités existent: la gastrectomie totale ou subtotale (ablation des 2/3 ou des 4/5 de l'estomac). La deuxième est réservée aux tumeurs du tiers distal de l'estomac. Plusieurs études randomisées ont en effet montré l'absence de bénéfice d'une gastrectomie totale par rapport à une subtotale en termes de survie à long terme avec une meilleure qualité de vie post-opératoire. Le principe qui va déterminer la technique qui sera utilisée est l'obtention de marges de résection saine qui doivent être de 5 cm pour un type Lauren intestinal, et de 8 cm pour un type diffus.<sup>4,5</sup> En présence d'un type diffus et de marges moins importantes, un examen extemporané sur les tranches de section congelées doit être effectué. Dans la littérature internationale, en particulier en Asie, des marges de sécurité plus courtes sont discutées au niveau proximal, mais ne font pas actuellement l'objet de recommandations. Les tumeurs de la jonction œsogastrique basse (Siewert III) nécessitent, en plus de la gastrectomie, une résection du bas œsophage par voie transhiatale. L'adénocarcinome distal de l'œsophage (Siewert I) doit être traité en suivant les règles d'un cancer œsophagien et nécessite une œsophagectomie subtotale selon Lewis Santy. Pour le carcinome du cardia (Siewert II), il existe deux possibilités: une œsophagectomie transthoracique ou une gastrectomie étendue transhiatale (avec résection distale de l'œsophage). Les limitations de cette dernière sont un curage ganglionnaire médiastinal sous-optimal et des marges de résection proximale diminuées. Avec l'avancement des techniques minimalement invasives, la morbidité de l'œsophagectomie transthoracique s'est améliorée; il s'agit actuellement du traitement standard dans la plupart des centres pour les cancers Siewert II.

Comme toutes les tumeurs, une résection des adénopathies est cruciale pour assurer une classification adéquate et permettre le contrôle locorégional de la maladie. Depuis 1997, l'Union for International Cancer Control (UICC) et l'American Joint Committee for Cancer (AJCC) ont proposé un nombre minimal de 15 adénopathies disséquées pour une évaluation adéquate du stade N. Pour les tumeurs de l'estomac, la dissection des ganglions est classifiée de D1 à D4 en fonction de l'étendue de la résection de chaque groupe d'adénopathie. Le curage ganglionnaire est variable selon les pays et les institutions. À titre d'exemple, au Japon, la lymphadénectomie étendue est une pratique de routine (D2) alors qu'aux États-Unis, 54% des gastrectomies ont un curage de type D1. La dissection D2 inclut des adénopathies autour des artères gastrique gauche, coeliaque, hépatique et splénique. Une étude randomisée hollandaise,<sup>7</sup> portant sur 711 patients et comparant la lymphadénectomie D1 et D2 avec un suivi de 15 ans, a montré une diminution du taux de récives locorégionales et de décès dans le groupe D2. Cette dissection est donc actuellement recommandée comme un standard pour tous les patients avec un stade N+ ou T2. Pour les cancers Siewert II et III, une lymphadénectomie médiastinale est en outre nécessaire.

L'indication à une splénectomie a été longtemps débattue. Elle était nécessaire pour certains auteurs pour un curage

ganglionnaire complet dans le cadre des cancers gastriques proximaux. Une étude rétrospective a montré la présence d'adénopathies positives chez seulement 10% des patients et principalement dans des cas de cancer gastrique avancé et de la grande courbure.<sup>8</sup> Ces résultats combinés avec la morbidité associée à la splénectomie font que celle-ci n'est pas indiquée de principe dans les cancers gastriques.<sup>4,5</sup>

L'approche par laparotomie a été longtemps la seule technique possible. La reconstruction la plus utilisée est une reconstruction selon Roux-en-Y, avec une anastomose œso ou gastro-jéjunale selon que la gastrectomie est totale ou subtotale, puis une anastomose jéjuno-jéjunale pour le pied de l'anse.

Les techniques minimalement invasives se sont progressivement développées et leur indication a touché la chirurgie oncologique. Pour le cancer gastrique, la première gastrectomie laparoscopique pour un cancer gastrique a été réalisée en 1994. Depuis, plusieurs études asiatiques ont pu démontrer une amélioration des douleurs postopératoires et du temps d'hospitalisation, avec des résultats de survie similaires pour les voies laparoscopique et ouverte.

La laparoscopie a toutefois des limitations: une caméra instable, des instruments rectilignes avec une limitation de liberté de mouvement et des images en deux dimensions. La chirurgie robotique offre des solutions à ces problèmes (**figure 2**). La première gastrectomie robotique a été effectuée en 2002 et depuis plusieurs études en ont montré la sécurité. Une méta-analyse, portant sur 12 études ayant comparé les voies laparoscopique et robotique, n'a pas montré de différence pour la durée d'hospitalisation, le nombre d'adénopathies prélevées et les marges saines. Les interventions étaient plus longues dans le groupe robotique, mais avec moins de perte sanguine.<sup>9</sup>

## Chimiothérapie périopératoire

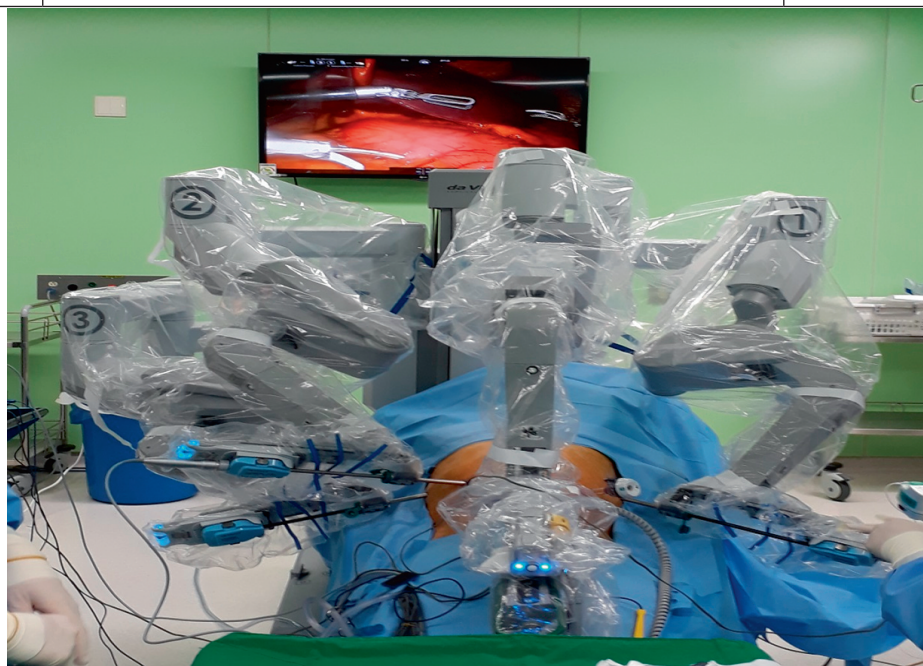
Bien qu'étant la seule option curative, la chirurgie seule ne permet pas un contrôle oncologique suffisant pour les tumeurs localement avancées.

L'étude MAGIC<sup>10</sup> a établi la preuve pour cette approche périopératoire. 503 patients atteints de cancers gastrique, de la jonction œsogastrique ou œsophagien ont été inclus puis randomisés pour recevoir une chimiothérapie périopératoire puis une chirurgie ou une chirurgie seule. Le risque de récurrence était significativement diminué dans le bras avec chimiothérapie. Dans le bras chimiothérapie, le risque de décès était diminué de 13% à 5 ans, sans atteindre le seuil de significativité. Les critiques de cette étude anglaise ont été la grande hétérogénéité des facteurs d'inclusion et une chimiothérapie postopératoire complétée chez seulement 41,6% des patients inclus dans le groupe chimiothérapie. Néanmoins, depuis cette étude, le traitement des cancers gastriques localement avancés comprend une chimiothérapie périopératoire.

Les recommandations actuelles sont claires pour les tumeurs cT3 et cT4a pouvant bénéficier d'une résection dans un second temps. Après le traitement périopératoire, un nouveau bilan complémentaire par endoscopie et CT-scan thoraco-abdominal doit être effectué pour exclure une progression sous traitement néoadjuvant et confirmer la résécabilité de la tumeur. En postopératoire, la chimiothérapie doit être effectuée en fonction de l'état général du patient et de sa tolérance au premier traitement. La pertinence pronostique est en effet peu claire actuellement.<sup>4,5</sup>

Les avis sont plus flous pour les tumeurs de stade cT2 car une métastase ganglionnaire n'est présente que dans 40% des cas.

**FIG 2** Disposition robotique pour une gastrectomie dans un cas de cancer gastrique



(Courtesy de Pr WJ Hyung, Yonsei University Seoul).

La chimiothérapie péri-opératoire doit être décidée au cas par cas et il n'y a pour le moment pas de preuve tangible pour son application systématique.

Les régimes de chimiothérapie ont évolué vers un nouveau standard. Dans une étude prospective,<sup>11</sup> le régime FLOT (fluorouracile/leucovorine, oxaliplatine et docetaxel, taxotère), comparé au régime MAGIC (epirubicine, cisplatine, et fluorouracile), a montré un bénéfice de survie de 11% après 3 ans et une survie médiane prolongée de 15 mois. Dans leur prochaine mise à jour, les guidelines allemandes recommanderont le FLOT comme nouveau standard de chimiothérapie pour l'adénocarcinome de l'estomac et de l'œsophage.

Après une résection primaire sans traitement préalable chez des patients avec un stade tumoral préopératoire sous-estimé qui se trouve finalement être avancé ou des patients opérés en urgence, un traitement adjuvant peut être discuté.

L'avancement des traitements moléculaires a permis d'introduire l'utilisation des anticorps monoclonaux dirigés contre un récepteur exprimé par certaines tumeurs gastriques (HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Une étude multicentrique randomisée incluant 594 patients avec une tumeur gastrique inopérable a montré une amélioration de la survie médiane (13,8 vs 11,1 mois) sur un suivi médian de 18,6 mois.<sup>12</sup>

La combinaison d'un traitement biologique et d'un traitement de chimiothérapie pourrait donc améliorer la survie dans certains groupes de patients et est actuellement proposée en situation néoadjuvante dans le cadre d'études.

## MALADIE MÉTASTATIQUE

Le pronostic du cancer gastrique métastatique est pauvre, avec une survie de 4% à 5 ans. L'indication à une chimiothérapie palliative est généralement retenue et la chirurgie permet de soulager les symptômes (par exemple en cas d'une obstruction haute).

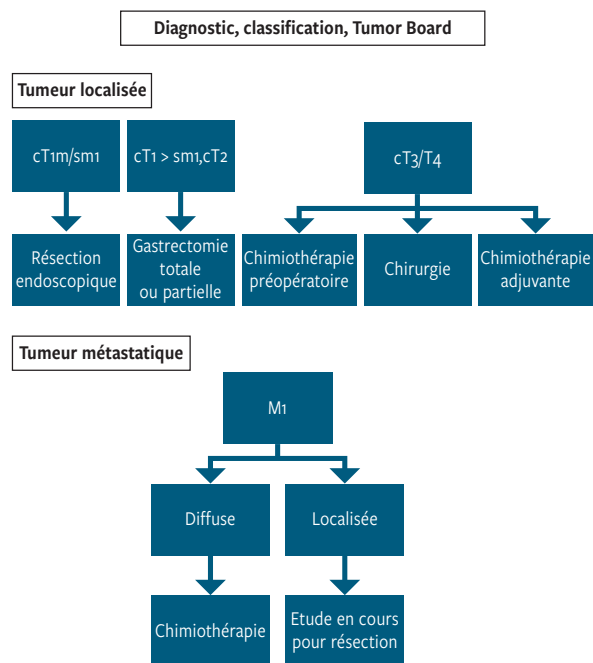
Toutefois, la chirurgie pourrait à l'avenir prendre une place plus importante dans la prise en charge des cancers métastatiques. L'étude FLOT-313 a comparé la survie de trois groupes de patients: les patients opérables, ceux avec une maladie métastatique limitée et ceux avec une maladie métastatique diffuse. Chaque groupe recevait une chimiothérapie et les patients atteints d'une maladie limitée avaient un nouveau staging. Si aucune progression n'était mise en évidence, ils bénéficiaient d'une intervention avec résection de la tumeur primaire et métastectomie. Les résultats montrent une meilleure survie chez les patients opérés dans le groupe avec des métastases limitées en comparaison de ceux non opérés.<sup>14</sup>

Ces résultats ont poussé à mettre en place une étude randomisée comparant la chimiothérapie seule à la combinaison chimiothérapie et chirurgie pour les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique peu métastatique. Ainsi, les résultats de l'étude FLOT-5 RENAISSANCE<sup>15</sup> pourraient élargir les indications chirurgicales du cancer gastrique.

FIG 3

### Résumé de la prise en charge du cancer gastrique

Le schéma décrit les étapes de la classification (staging) initiale aux options thérapeutiques.  
m: muqueux, sm: sous-muqueux.



## CONCLUSION

Le cancer gastrique reste un fardeau avec une mortalité élevée en lien avec un diagnostic à des stades avancés. Néanmoins, plusieurs prises en charge sont possibles pour tous les stades tumoraux (figure 3). Si l'on peut détecter le cancer à un stade précoce, une résection endoscopique ou une chirurgie sans traitement néoadjuvant sont indiquées. La chirurgie robotique est une approche chirurgicale en pleine expansion pour les tumeurs gastriques. Pour une tumeur localement avancée, une chimiothérapie peropératoire doit être proposée. Enfin, une maladie métastatique doit être traitée par chimiothérapie palliative, mais à l'avenir, la chirurgie occupera une place de plus en plus importante.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le bilan initial du cancer gastrique comprend l'endoscopie, l'écho-endoscopie et le CT-scan thoraco-abdominal
- Une résection endoscopique est possible pour les tumeurs superficielles (muqueuse et sous-muqueuse d'une épaisseur de moins de 500 µm)
- Les tumeurs de stade T3/T4 doivent recevoir une chimiothérapie peropératoire, avant une intervention chirurgicale
- La chirurgie robotique minimalement invasive est de plus en plus utilisée en cas de carcinome gastrique

- 1 Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893-907.
- 2 [www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-chiffres-du-cancer/chiffres-le-cancer-en-suisse.pdf](http://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-chiffres-du-cancer/chiffres-le-cancer-en-suisse.pdf)
- 3 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-75.
- 4 Meyer HJ, Hölscher AH, Lordick F, et al. Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma. *Chirurg* 2012;83:31-7.
- 5 Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 5):v38-49.
- 6 Moenig SP, Meyer HJ, Allum WH, et al. Third international conference of the European Union Network of Excellence on gastric and esophagogastric junction cancer, Cologne, Germany, June 2012. *Gastric Cancer* 2015;18:193-9.
- 7 Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49.
- 8 Mönig SP, Collet PH, Baldus SE. Splenectomy in proximal gastric cancer: frequency of lymph node metastasis to the splenic hilus. *J Surg Oncol* 2001;76:89-92.
- 9 Yi Wang MS, Xudong Z, et al. A systematic review and meta-analysis of robot-assisted versus laparoscopically assisted gastrectomy for gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e879.
- 10 \*\*Allum W, Cunningham D, Weeden S, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Poc Am Soc Clin Onco* 2003;22:87-9.
- 11 \*Al-Batran SE, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1697-708.
- 12 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
- 13 Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1237-44.
- 14 \*\*Mönig SP, Schifffmann LM. Resection of advanced esophagogastric adenocarcinoma: extended indications. *Chirurg* 2016;87:398-405.
- 15 Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction – a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer* 2017;28:17: 893.

\* à lire

\*\* à lire absolument