

Le cancer gastrique opérable: nouvelles approches thérapeutiques multimodales

Florian Otto, Gregor Fürstenberger

Tumorzentrum ZeTuP, St. Gallen und Chur



Quintessence

- Le cancer gastrique localement avancé est caractérisé par un envahissement tumoral de la séreuse ou la présence de métastases ganglionnaires régionales.
- L'opération seule du cancer gastrique localement avancé ne représente plus aujourd'hui le traitement standard.
- Une chimiothérapie péri-opératoire peut considérablement améliorer le pronostic du cancer gastrique localement avancé.
- Une collaboration aussi étroite que possible entre le médecin traitant, le gastro-entérologue, le chirurgien et l'oncologue est essentielle pour garantir un traitement optimal.

Summary

Operable stomach cancer: new multimodal approaches to treatment

- *Locally advanced stomach cancer is characterised by tumour infiltration of the serosa or the presence of regional lymph node metastases.*
- *Today surgery alone is no longer the standard treatment for locally advanced stomach cancer.*
- *The prognosis of locally advanced stomach cancer can be markedly improved by perioperative chemotherapy.*
- *The decisive factor for optimum treatment is close cooperation between family doctor, gastroenterologist, surgeon and medical oncologist.*

Introduction

Le cancer de l'estomac a longtemps fait partie de ces tumeurs malignes pour lesquelles le traitement n'était curatif que dans des cas exceptionnels. Ce pronostic particulièrement sombre est surtout dû à l'absence de symptômes précoces de la maladie. Le poète Theodor Storm a très bien décrit ce problème en 1864 avant de décéder lui-même – 24 ans plus tard, il est vrai – d'un cancer de l'estomac (voir encadré).

Au cours des dernières années, plusieurs développements importants dans le domaine du cancer de l'estomac ont modifié le pronostic de cette maladie. L'incidence de l'adénocarcinome de l'estomac a heureusement nettement diminué dans les pays occidentaux et en particulier en Suisse [1]. La recherche fondamentale nous a permis de reconnaître le rôle de l'*Helicobacter pylori* en tant que principal agent carcinogène et de mieux com-

prendre la pathogenèse moléculaire de cette maladie [2, 3]. Des standards de qualité ont été établis dans le traitement chirurgical du cancer de l'estomac localisé et se sont déjà imposés dans de nombreuses régions d'Europe, surtout en ce qui concerne la lymphadénectomie systématique, même si l'extension optimale de la dissection des chaînes ganglionnaires reste controversée [4]. D'autres domaines que celui de la chirurgie ont également fait d'importants efforts, et les progrès réalisés dans la chimiothérapie palliative par l'intégration de nouveaux cytostatiques dans le cadre de combinaisons déjà éprouvées permettent aujourd'hui d'offrir aux patients des traitements plus efficaces et comportant moins d'effets indésirables [5].

Le traitement du cancer gastrique localement avancé est cependant resté décevant pendant longtemps. L'approche thérapeutique exclusivement chirurgicale dans les stades tumoraux UICC II à IVMO n'est curative que chez à peine un quart des patients, même avec les techniques chirurgicales les plus modernes. Les approches thérapeutiques multimodales ont apporté ces dernières années une nette amélioration des taux de survie dans ces cas. Nous allons décrire et comparer dans cet article deux de ces nouvelles stratégies thérapeutiques: la radiochimiothérapie adjuvante et la chimiothérapie péri-opératoire. Malgré des résultats étonnants dans les premières grandes études, certaines questions concernant ces traitements

Beginn des Endes

Ein Punkt nur ist es, kaum ein Schmerz,
Nur ein Gefühl, empfunden eben;
Und dennoch spricht es stets darein,
Und dennoch stört es dich zu leben.


Wenn du es andern klagen willst,
So kannst du's nicht in Worte fassen.
Du sagst dir selber: «Es ist nichts!»
Und dennoch will es dich nicht lassen.

So seltsam fremd wird dir die Welt,
Und leis verläßt dich alles Hoffen,
Bist du es endlich, endlich weißt,
Daß dich des Todes Pfeil getroffen.

Theodor Storm (1817–1888)

restent encore ouvertes. Nous allons donc aussi présenter quelques attitudes possibles dans ces situations, sachant bien qu'elles reposent davantage sur une estimation des probabilités et sur des préférences fondées sur l'expérience que sur une base de preuves solides qui fait encore largement défaut dans de nombreux domaines.

Radiochimiothérapie adjuvante

Une étude publiée en 2001 par John Macdonald et al. dans le *New England Journal of Medicine* a suscité un vif intérêt à travers le monde [6]. Réalisée en Amérique par le Southwest Oncology Group, cette étude a évalué l'intérêt d'une radiochimiothérapie postopératoire chez des patients atteints d'un cancer gastrique localement avancé. Le critère d'inclusion dans l'étude était la présence d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique au stade IB à IVMO, la tumeur primaire ayant été totalement réséquée. Un curage ganglionnaire systématique, qui est devenu une procédure standard en Europe et au Japon en raison de l'amélioration des résultats du traitement qu'il permet d'obtenir, n'était en revanche pas une condition absolue pour une participation. Plus de 500 patients ont ainsi été soit simplement suivis, soit traités par une radiochimiothérapie adjuvante après l'exérèse chirurgicale de la tumeur. La chimiothérapie incluait du 5-fluorouracil et de la leucovorine; et l'irradiation percutanée du lit tumoral, des tranches de section et des chaînes ganglionnaires régionales a été effectuée en 25 séances de 1,8 Gy (45 Gy au total) (fig. 1 ) . La différence entre les deux groupes de patients en termes de survie globale et de survie sans récurrence n'est apparue qu'après environ un an, mais elle était nette et statistiquement très significative. Après trois ans, 48% des patients ayant bénéficié de la radiochimiothérapie étaient en vie et sans signes de récurrence, contre 31% seulement des patients ayant été simplement opérés.

Après la publication de cette étude, la discussion a porté sur la question de savoir si ce n'étaient peut-être que les patients avec cancer gastrique localement avancé et n'ayant pas eu de curage ganglionnaire systématique qui avaient bénéficié d'une radiochimiothérapie adjuvante – en d'autres termes si la radiochimiothérapie n'avait en fait que compensé une chirurgie de qualité suboptimale.

Si la radiochimiothérapie adjuvante est devenue, après la publication de la «Macdonald Study», un traitement standard dans la pratique clinique aux Etats-Unis, cette modalité thérapeutique ne s'est pas imposée en Europe en raison des doutes concernant son intérêt réel après une intervention chirurgicale correctement effectuée et de sa toxicité relativement importante.

Chimiothérapie péri-opératoire

Un travail sur le cancer gastrique localement avancé de David Cunningham et al. qui était attendu avec impatience depuis quelque temps déjà par les très nombreux intéressés aux problèmes oncologiques, a été publié en 2006 [7]. Cette étude réalisée en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas avait testé chez quelque 500 patients l'intérêt éventuel d'une chimiothérapie péri-opératoire. Une moitié des patients a été uniquement opérée, comme dans la «Macdonald Study». Toutefois, la majorité d'entre eux a simultanément bénéficié d'un curage ganglionnaire systématique. L'autre moitié des patients a reçu en plus trois cycles d'une chimiothérapie associant l'épirubicine, le cisplatine et le 5-fluorouracil (protocole ECF) avant et après l'opération (fig. 1). Les effets de cette chimiothérapie péri-opératoire ont été remarquables: 23% des patients soumis à la seule chirurgie étaient encore en vie à cinq ans, alors que 36% des patients inclus dans le groupe avec chimiothérapie péri-opératoire l'étaient à cette échéance. Les résultats de l'étude ont largement dissipé les craintes d'une éventuelle augmentation de l'incidence des complications postopératoires lors de chimiothérapie préalable. La chimiothérapie péri-opératoire n'a évidemment pas pu être appliquée chez tous les patients selon le plan prévu. Chez de nombreux patients, l'absence de réponse aux cycles de chimiothérapie préopératoire ou les complications postopératoires ont eu pour conséquence que les trois cycles de chimiothérapie prévus après l'intervention chirurgicale n'ont pas pu être administrés ou alors seulement partiellement. On peut dès lors se demander si le bénéfice net procuré par le traitement combiné ne reposerait pas principalement sur la phase préopératoire de la thérapie. On pourrait dans ce cas envisager de renoncer purement et simplement aux cycles postopératoires. Le design de l'étude de Cunningham ne permet cependant pas de répondre de façon certaine à cette question.

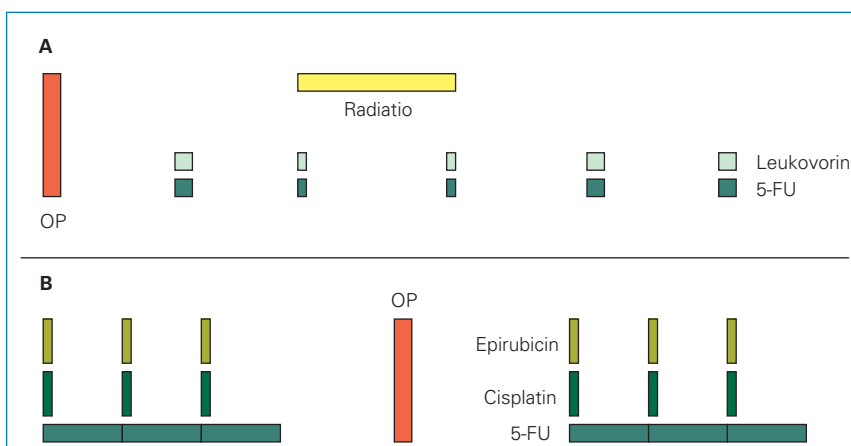


Figure 1
Déroulement dans le temps (A) de la radiochimiothérapie selon Macdonald et al. [6] et (B) de la chimiothérapie péri-opératoire selon Cunningham et al. [7].

Les résultats impressionnants de l'étude de Cunningham, dont la validité a toutefois été plus d'une fois remise en question en raison de l'apport inattendu de la chimiothérapie péri-opératoire, ont été confirmés par un groupe français. Valérie Boige a présenté au dernier congrès annuel de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) les résultats d'une étude de la FFCO (Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive), au cours de laquelle ont également été randomisés deux groupes de traitement avec et sans chimiothérapie péri-opératoire [8]. La chimiothérapie choisie était proche (cisplatine, 5-fluorouracil) de celle utilisée dans l'étude britannique et les résultats se sont avérés pratiquement identiques.

La chimiothérapie péri-opératoire du cancer gastrique avancé est donc efficace, sûre et relativement bien tolérée. Cette forme de traitement multimodal a donc été reprise dans de nombreux centres en Europe, qui l'appliquent actuellement comme un traitement standard. Il est par conséquent essentiel d'orienter le choix de la thérapie dans la bonne direction, dès que le diagnostic est posé. En raison de l'utilisation croissante des schémas thérapeutiques néo-adjuvants, il est aujourd'hui déjà de règle, dans certains centres, de discuter des patients atteints de tumeurs gastro-intestinales dans un cadre multidisciplinaire dès que le diagnostic de base est connu, et avant même de procéder à l'intervention chirurgicale. On constate pourtant encore trop souvent que les disciplines non chirurgicales ne sont appelées à apporter leur contribution au plan de traitement qu'après l'opération. C'est évidemment trop tard pour appliquer une chimiothérapie péri-opératoire. Le médecin traitant ou le gastro-entérologue qui instaure les mesures thérapeutiques a donc à jouer un rôle essentiel dans ce contexte.

Indication au traitement multimodal

L'indication à la chimiothérapie péri-opératoire est donnée dans les cas de cancers de l'estomac n'ayant pas encore de métastases à distance, au stade T3 (envahissement de la séreuse) au moins, avec/ou sans métastases ganglionnaires (tab. 1 et 2). Nous disposons en effet de différents résultats d'études dans ces stades d'évolution de la tumeur. Une classification préopératoire du stade d'extension tumorale par endosonographie (détermination du stade T) et tomographie computerisée (stade N) constitue un passage obligé. En l'absence d'études idoines, on ignore encore si les cancers gastriques agressifs, du sous-type diffus à l'histologie, ou comportant une composante à cellules en «bague à sceau», dont le pronostic est mauvais, devraient aussi être traités de manière multimodale à des stades plus précoces déjà. Toutefois, en pratique clinique, les patients atteints d'un cancer de l'estomac au stade T2N0 avec ces

caractéristiques histologiques de mauvais pronostic reçoivent souvent, eux aussi, une chimiothérapie péri-opératoire.

Variations des associations chimiothérapeutiques

Le choix du meilleur régime de chimiothérapie possible dans le cadre du traitement péri-opératoire fait encore l'objet de différentes études. Les résultats actuellement disponibles sont basés sur le cisplatine, le 5-fluorouracil et l'épirubicine. Dans le traitement cytostatique du cancer de l'estomac métastatique, deux protocoles modernes se sont entre-temps établis avec des taxanes, l'oxaliplatine et la capécitabine. Si ces traitements pouvaient être repris pour la chimiothérapie péri-opératoire, on pourrait s'imaginer un renforcement de leur efficacité. De plus, le remplacement du 5-fluorouracil en perfusion de longue durée par la fluoropyrimidine capécitabine par voie orale rendrait le traitement plus agréable pour le patient, et celui du cisplatine par l'oxaliplatine améliorerait la tolérance et permettrait de réduire le volume des perfusions nécessaires. La question de savoir si les traitements ciblés par anticorps monoclonaux ou inhibiteurs de la kinase pourraient apporter aux patients des avantages supplémentaires reste ouverte.

Tableau 1. Classification des stades du cancer de l'estomac selon le système TNM.

Stades	Définition
T0	Pas d'indices de tumeur primaire
Tis	Tumeur intra-épithéliale sans infiltration de la lamina propria
T1	Tumeur infiltrant la lamina propria ou la sous-muqueuse
T2	Tumeur infiltrant la muscularis propria (T2a) ou la sous-séreuse (T2b)
T3	Tumeur pénétrant la séreuse
T4	Tumeur infiltrant les structures avoisinantes
N0	Pas de métastases ganglionnaires régionales
N1	1-6 ganglions régionaux touchés
N2	7-15 ganglions régionaux touchés
N3	>15 ganglions régionaux touchés
M0	Pas de métastases à distances
M1	Métastases à distances

Tableau 2. Classification des stades TNM des tumeurs gastriques par rapport aux stades UICC. Les stades marqués en italique posent l'indication à une thérapie multimodale.

M0	Tis	T1	T2	T3	T4
N0	0	IA	IB	<i>II</i>	<i>IIIA</i>
N1	-	IB	<i>II</i>	<i>IIIA</i>	<i>IV</i>
N2	-	<i>II</i>	<i>IIIA</i>	<i>IIIB</i>	<i>IV</i>
N3	-	<i>IV</i>	<i>IV</i>	<i>IV</i>	<i>IV</i>

L'option du traitement péri-opératoire est souvent envisagée chez des patients qui, contrairement aux participants aux essais cliniques, peuvent présenter des comorbidités, en particulier des troubles de la fonction rénale ou cardiaque. L'existence d'une insuffisance rénale contre-indique l'utilisation du cisplatine. Un remplacement par l'oxaliplatine se justifie à notre sens dans ces cas. Dans l'insuffisance cardiaque, l'administration de l'épirubicine est contre-indiquée en raison de sa cardiotoxicité, et celle du cisplatine pose problème en raison des apports supplémentaires de volume liquidien qu'elle implique. Dans cette situation, il est logique d'envisager le recours à l'oxaliplatine et la fluoropyrimidine. Si la mise en place d'un port-à-cath n'est pas possible, ou qu'elle n'est pas souhaitée par le patient, le remplacement du 5-fluorouracil par la capécitabine est certainement indiqué. Une diminution de la fonction d'un organe n'est, par conséquent, pas en soi une contre-indication absolue à une chimiothérapie péri-opératoire.

Chez les patients âgés, l'indication à une chimiothérapie péri-opératoire dépendra davantage de l'état général que d'une valeur limite supérieure (cut-off) de l'âge.

Chimiothérapie postopératoire?

Une fois qu'un patient a reçu sa chimiothérapie préopératoire et subi son intervention chirurgicale, il se pose la question des critères justifiant l'administration de cycles de chimiothérapie postopératoire. Comme évoqué précédemment, le bloc de chimiothérapie préopératoire est peut-être plus important pour le résultat que les cycles postopératoires. L'expérience accumulée lors de nombreuses études laisse en tout cas entrevoir que la seule chimiothérapie postopératoire adjuvante est pratiquement sans intérêt.

Sur cette base, on ne décidera pas de renoncer à un traitement postopératoire uniquement en raison de suites opératoires prohibitives. Comme

motifs de renoncement à l'administration des cycles postopératoires, nous verrions plutôt la progression de la tumeur sous traitement préopératoire, l'absence de réponse selon les critères histologiques à l'examen de la pièce opératoire, ou la présence d'effets indésirables inhabituellement sévères à la chimiothérapie (par ex. une polyneuropathie).

L'avenir

La chimiothérapie péri-opératoire représente certes un gain net en termes de pronostic du cancer de l'estomac localement avancé si l'on considère le collectif global des patients. Du point de vue individuel cependant, on peut évidemment être confronté à des situations extrêmement variées, pouvant aller de la rémission complète à une nouvelle progression de la tumeur. S'il existait un moyen pour prédire la réponse à la chimiothérapie préopératoire, on pourrait épargner un traitement inutile et ses effets indésirables aux patients chez qui la thérapie sera un échec. Les espoirs portent ici sur le développement de tests capables de prévoir l'efficacité et les effets indésirables des médicaments par une détermination du métabolisme, tant de la tumeur que de l'organisme entier. Des analyses génétiques ainsi que la détermination de l'expression des gènes et de leurs protéines jouent ici un rôle, car elles permettent aujourd'hui de tester simultanément plusieurs gènes et protéines avec des moyens relativement limités, si bien qu'une utilisation de routine de l'une de ces techniques n'est plus qu'une question de temps [9]. Pour l'instant, la prédiction de la réponse individuelle à la chimiothérapie périopératoire dans le cancer de l'estomac n'est toutefois pas encore possible avec une certitude suffisante, et tous les patients répondant aux critères mentionnés précédemment devraient donc être traités en conséquence.

Références

- 1 Swiss Association of Cancer Registries. Switzerland estimated. Statistics of Cancer Incidence 1985-2004. Available from: www.asrt.ch.
- 2 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784-9.
- 3 Stock M, Otto F. Gene deregulation in gastric cancer. *Gene*. 2005;360(1):1-19.
- 4 McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg*. 2005;92(1):5-13.
- 5 Rivera F, Vega-Villegas ME, Lopez-Brea MF. Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(4):315-24.
- 6 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30.
- 7 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
- 8 Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):4510.
- 9 Höfler H, Langer R, Ott K, Keller G. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in carcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Recent Results Cancer Res*. 2007;176:33-6.