

Update carcinome gastrique

Dieter Köberle^a, Jürg Metzger^b, Ralph Winterhalder^b

^a St. Claraspital, Basel

^b Kantonsspital Luzern

Quintessence

- Le carcinome gastrique est une entité clinique inhomogène.
- Les stades tumoraux localisés bénéficient d'un traitement multimodal qui augmente les chances de guérison.
- Au stade avancé, une chimiothérapie améliore la survie.
- Le status HER2 doit être précisé de routine. Avec une surexpression HER2, la chimiothérapie palliative est associée au trastuzumab.
- Un traitement de soutien optimal doit être mis en route rapidement.



Dieter Köberle



Jürg Metzger



Ralph Winterhalder

Le carcinome gastrique est la 2^e cause de décès par cancer dans le monde entier, avec 9,7% (plus de 700 000 morts). En Europe, plus de 160 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et plus de 130 000 patients en meurent. En Suisse, quelque 800 nouveaux carcinomes gastriques sont diagnostiqués chaque année et plus de 500 en meurent. L'incidence et la mortalité (nombre pour 100 000 par an) du carcinome gastrique en Suisse sont resp. de 5,6 et 3,3 chez les femmes et de 10,7 et 6,9 chez les hommes.

Le nombre des nouveaux cancers de l'estomac a régulièrement baissé ces dernières années. Une progression des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne et du cardia est cependant observée depuis une vingtaine d'années, avec une régression des carcinomes gastriques distaux.

Il y a de très nettes différences géographiques, les incidences étant les plus élevées en Asie orientale et nettement plus basses en Europe de l'Ouest et aux Etats-Unis. Plus de 70% des nouveaux diagnostics sont posés dans les pays en voie de développement et la moitié en Asie orientale, surtout en Chine.

Etiologie et facteurs de risque

Environ 10–15% des cancers de l'estomac sont familiaux. Le risque est multiplié par 2–3 si un parent au premier degré a eu un tel cancer. Il est particulièrement accru dans le syndrome de Lynch (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC), la FAP (familial adenomatous polyposis) et le syndrome de Peutz-Jeghers.

Les migrants de pays à haute incidence voient leur risque fortement diminuer dès leur arrivée à destination. Il semble que la nourriture et l'activité physique aient une très grande influence, mais les véritables facteurs de risque sont sexe masculin, fumée, infection à *Helicobacter pylori* et gastrite atrophique.

Clinique et diagnostic

De nombreux patients chez lesquels est diagnostiqué un carcinome gastrique se présentent chez leur médecin avec des troubles peu spécifiques: satiété rapide, inappétence, malaise général, perte de poids, intolérance à la viande, baisse de forme. Ces troubles évoluent lentement et sans symptôme caractéristique. Il peut y avoir des douleurs épigastriques, mais pas nécessairement. Une anémie ferriprive asymptomatique ou une hémorragie gastro-intestinale peuvent mettre sur la voie du diagnostic.


En cas de douleurs épigastriques persistantes et ne répondant pas en quelques semaines à un traitement empirique, un examen endoscopique avec multiples biopsies des lésions suspectes est indiqué pour en déterminer la cause. Si l'histologie d'une lésion suspecte de tumeur est négative, ou en cas de suspicion de limite plastique, forme particulière de carcinome gastrique avec infiltration diffuse de toutes les couches de la paroi par des cellules en bague à chaton malignes et stroma fibreux, il faut rapidement prélever de nouvelles biopsies des bords et du centre de la lésion.

Le diagnostic du stade comprend une tomographie computerisée (TC) thoraco-abdominale avec produit de contraste intraveineux, de préférence avec distension de l'estomac par produit de contraste oral ou eau, à la recherche de métastases, de même qu'une endo-ultrasonographie (EUS) haute pour connaître la profondeur d'infiltration locale [1]. Une laparoscopie de staging, en général avec lavage péritonéal, est effectuée pour exclure des métastases péritonéales de tumeurs localisées à un stade avancé (T3/4). Dans le diagnostic primaire, il n'y a aucune preuve pour le dosage de marqueurs tumoraux ou de paramètres moléculaires pronostiques. Les transits

ne sont pas indispensables pour le staging des tumeurs gastriques, du fait que l'endoscopie et la TC répondent à la question de la localisation. Le stade tumoral est défini selon la classification TNM (version 7, valable depuis 2010) [2].


Le résultat des examens de staging donne 3 grandes situations oncologiques:

1. Carcinome gastrique au stade précoce, limité à la muqueuse et traité localement par résection muqueuse à visée curative.
2. Carcinome gastrique localisé sans métastases, traitement soit par chirurgie seule soit par traitement multimodal à visée curative.
3. Carcinome gastrique métastatique, traité de manière palliative.

Dans la dernière classification TNM, les adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne, ou tumeurs AEG, figurent sous carcinome œsophagien. Ils peuvent remonter jusqu'à 5 cm du cardia au maximum (fig. 1 ). Pour mémoire: le cardia est la jonction étroite entre

l'extrémité supérieure des plis gastriques et l'extrémité inférieure de l'épithélium malpighien œsophagien. Du fait que cette zone est très souvent en zigzag, elle est également appelée ligne Z. Cette nouvelle classification se base en premier lieu sur le fait que les tumeurs AEG, comme tous les autres carcinomes de l'œsophage, ont un pronostic nettement plus mauvais que les carcinomes «classiques» du corps de l'estomac.

Une entité ou plusieurs sous-types?

L'évolution clinique du carcinome gastrique est variable. Le pronostic des tumeurs proximales est plus mauvais que celui des distales. Le type diffus de Lauren a en outre une dissémination et une métastatisation différentes de celles du type intestinal; cette variante répond d'ailleurs moins bien à une chimiothérapie. Ces constatations, étayées par des analyses moléculaires, permettent de supposer qu'il y a 3 sous-types de carcinome gastrique (tab. 1 .

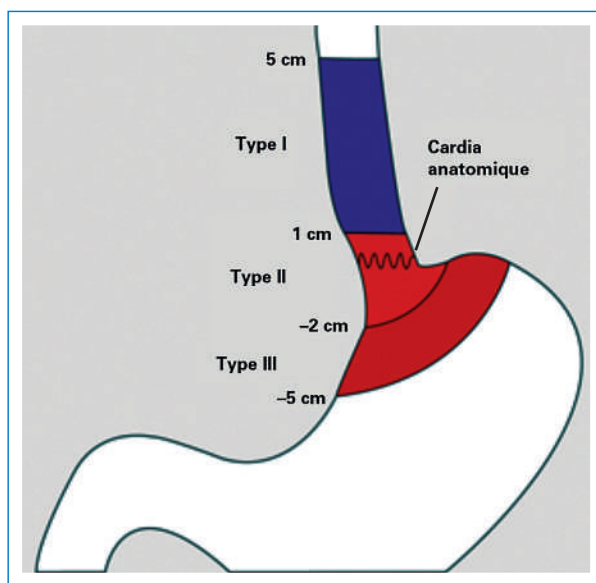


Figure 1
Classification endoscopique des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne (tumeurs AEG).

Options thérapeutiques néoadjuvante et adjuvante

Pour les tumeurs localisées au stade avancé, mais non métastatiques, les résultats de la seule chirurgie ne sont pas satisfaisants, surtout si elle ne répond pas aux exigences qualitatives actuelles. Plusieurs études randomisées ont donc examiné le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante ou même d'une radiochimiothérapie, et montré que ces traitements amélioreraient le pronostic. Une revue encore d'actualité publiée en 2008 dans SMF a traité ce sujet plus en détail [3].

En Europe, c'est en principe l'option d'une chimiothérapie périopératoire qui est favorisée. Il s'agit d'une polychimiothérapie aussi bien avant qu'après l'opération. Il s'est avéré que le traitement préopératoire est meilleur, car mieux toléré. La survie à 5 ans, en général synonyme de guérison, est améliorée de 13% en chiffre absolu [4]. Les traitements postopératoires occupent par contre la première place aux Etats-Unis (radiochimiothérapie) et en Asie (chimiothérapie), et sont entrepris en Europe au cas où un traitement préopératoire n'a pas pu être effec-

Tableau 1

Un modèle de classification des différents sous-types de carcinome gastrique à l'aide de facteurs cliniques et pathologiques.

Type 1 Carcinome gastrique proximal	<ul style="list-style-type: none"> – En général de type non diffus de Lauren – Localisé au niveau de la jonction gastro-œsophagienne (AEG II et III) et selon la classification TNM avec le carcinome de l'œsophage – Une surexpression HER2 est présente dans env. 30% des cas – Les plus grands facteurs de risque sont obésité et maladie de reflux
Type 2 Carcinome gastrique diffus	<ul style="list-style-type: none"> – Comprend le type diffus de Lauren; souvent infiltré de cellules en bague à chaton – Présente souvent une invasion sous forme de linite plastique et une tendance à la métastatisation péritonéale rapide – Une surexpression HER2 n'est présente que dans de rares cas (<5%) – Est associé à une forme familiale du carcinome gastrique (E-cadhérine positif) – Les facteurs de risque ne sont pas certains; plus fréquent chez les femmes et les patients du sud-est de l'Europe
Type 3 Carcinome gastrique distal	<ul style="list-style-type: none"> – En général de type intestinal de Lauren (formes mixtes possibles) – En général sur fond de gastrite chronique et d'infection à <i>Helicobacter pylori</i>

Tableau 2

Stades localement avancés et métastatiques d'après la classification UJCC.

Stade UJCC	Stade TNM		
	T	N	M
Stade IIIb	T3	N2	M0
Stade IV	T4	N1-3	M0
	T1-3	N3	M0
	Any T	Any N	M1

tué en raison d'une obstruction tumorale, d'une hémorragie ou d'un «understaging».

Chirurgie et suivi

La chirurgie reste le standard or pour le carcinome gastrique non métastatique. La résection est si possible faite par gastrectomie subtotale. Ses résultats fonctionnels sont nettement meilleurs que ceux de la gastrectomie totale. La lymphadénectomie D2 (stations ganglionnaires 1-12) est meilleure qu'une résection du compartiment D1 (stations ganglionnaires 1-6) dans l'évolution oncologique à long terme. La technique de reconstruction la plus fréquemment pratiquée après gastrectomie totale est celle de Roux en Y. Après gastrectomie totale et subtotale, une substitution de vitamine B₁₂ est administrée tous les 3 mois à vie.

Il n'y a aucune preuve scientifique d'une amélioration de la survie par un suivi structuré de la tumeur par imagerie diagnostique, ni par dosage de marqueurs tumoraux. Le plus important est un suivi des symptômes avec attention spéciale aux troubles fonctionnels et au status nutritionnel.

Traitement au stade avancé

Le stade avancé est une situation locale très évoluée ou métastatique, stades IIIb et IV de la classification UJCC (tab. 2 ↩). Malgré les progrès considérables du traitement, le carcinome gastrique au stade avancé a toujours un mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans de moins de 10%.

Chimiothérapie contre «best supportive care»

La survie moyenne au stade métastatique sans chimiothérapie est de 3-5 mois. Plusieurs études et une méta-analyse ont montré une amélioration de la survie globale à 7-10 mois après chimiothérapie (HR 0,37; IC 95%: 0,24-0,55).

Monothérapie contre traitement combiné

La méta-analyse ci-dessus a montré que la chimiothérapie combinée était supérieure à la monothérapie. Une seule étude a donné des résultats sur la qualité de vie (QoL) et montré des meilleurs scores de QoL sous association.

Plusieurs cytostatiques ont une efficacité prouvée contre le carcinome gastrique, mais il n'y a aucun consensus international sur leur association optimale. Une va-

riante largement acceptée est l'association d'un platine (classiquement cisplatine) à une fluoropyrimidine (CF). Du fait qu'une association est supérieure à la monothérapie, la question se pose de savoir si une triple association est encore meilleure. En Europe et aux Etats-Unis, une troisième substance est très souvent utilisée, soit épirubicine soit docétaxel. 2 études randomisées et une méta-analyse ont pu montrer un avantage du triple traitement avec anthracycline sur le double CF. L'étude V325 a comparé cisplatine/fluorouracil avec en plus docétaxel et a montré une meilleure survie globale (9,2 contre 8,6 mois, $p = 0,02$) de même qu'une meilleure survie sans progression (5,6 contre 3,7 mois, $p \leq 0,001$), mais au prix d'une toxicité nettement plus marquée, avec surtout une incidence élevée de neutropénie fébrile (29 contre 12%).

Dans le perfectionnement de la chimiothérapie, des études ont été effectuées en remplaçant le cisplatine (très émétogène, néphro- et neurotoxique) par l'oxaliplatine, moins toxique, et le 5-FU injecté en continu par voie intraveineuse par la capécitabine administrée par voie orale. Une non-inferiority a pu être démontrée aussi bien pour la capécitabine que pour l'oxaliplatine dans plusieurs études et une méta-analyse. Nous pouvons donc aujourd'hui utiliser l'oxaliplatine administrable en ambulatoire et la capécitabine orale avec de bons arguments, sans avoir besoin de voie veineuse centrale. Mais il ne faut jamais oublier que chez les patients ayant un carcinome gastrique la prise orale de médicaments peut être compliquée, voire impossible si la majeure partie de l'estomac est atteinte, en cas d'occlusion, de nausée et de vomissement.

Y a-t-il donc un traitement de première intention? Avec les résultats d'études dont nous avons discuté, nous pouvons recommander une bithérapie par une fluoropyrimidine et un platine. Pour le choix des cytostatiques, nous devons nous référer à l'état général du patient, ses comorbidités et ses préférences. Si un traitement agressif semble judicieux, nous devons discuter avec le patient des avantages et inconvénients d'une trithérapie.

Traitement de seconde intention

La plupart des patients ayant un carcinome gastrique avancé ou métastatique verront leur tumeur progresser après leur premier traitement. De très nombreuses études de phase II ont pu montrer une certaine activité pour plusieurs substances, mais sans qu'en ressorte un schéma meilleur que les autres. Une étude du groupe AIO a pu pour la première fois montrer un avantage de survie d'un traitement de seconde intention sur le «best supportive care» (BSC), malgré son interruption prématurée pour mauvais recrutement. Une seconde grande étude de phase III avec docétaxel ou irinotécan avec BSC a confirmé une amélioration de la survie moyenne de 3,8 à 5,3 mois (HR 0,65, $p = 0,007$) contre BSC seul. En pratique clinique, un traitement de seconde intention doit être envisagé chez les patients qui le souhaitent et dont l'état général est conservé.

Targeted agents

D'autres optimisations de la chimiothérapie en première et seconde intention permettront peut-être d'obtenir de

nouveaux progrès en matière de survie, probablement minimes. L'attention de la recherche est portée depuis quelques années sur les thérapies moléculaires, comme pour beaucoup d'autres entités tumorales en raison des nouvelles connaissances biologiques. C'est ainsi que plusieurs études ont pu montrer que 15–25% des tumeurs œsogastriques ont une surexpression HER2, comme pour le cancer du sein. Une proportion élevée de positivité HER2 se trouve dans les tumeurs de la jonction œsogastrique et le sous-type histologique intestinal. Contrairement au cancer du sein, aucune valeur pronostique négative sûre de cette surexpression n'a pu être démontrée. Après des arguments précliniques d'une efficacité du trastuzumab et des résultats très prometteurs dans les études de phase II, l'étude ToGA (phase III) avec 594 patients ayant un carcinome gastrique métastatique HER2 positif a été publiée en 2010 [5]. Elle a montré une survie significativement meilleure, de 13,5 contre 11 mois ($p = 0,0048$), avec le trastuzumab en association au cisplatine et à une fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) comparativement à la même chimiothérapie seule et sans toxicité additionnelle. Fait intéressant, les patients ayant une forte positivité HER2 (IHC2+/FISH+ ou IHC3+) ont eu une survie nettement plus longue, 16 mois contre 11,8. Avec de tels résultats, l'option standard dans le carcinome œsogastrique métastatique HER2 positif devrait être l'association cisplatine, fluoropyrimidine et trastuzumab.

La surexpression de l'EGFR est donnée dans la littérature à 18–81% pour le carcinome gastrique, elle est partiellement associée à un plus mauvais degré de différenciation histologique et à une survie moins longue. Les études effectuées jusqu'ici n'ont cependant pu démontrer aucun avantage d'un traitement par anticorps anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab).

Comme pour la plupart des tumeurs solides, la progression et la métastatisation du carcinome gastrique sont étroitement liées à l'angiogenèse. Dans une grande étude

randomisée de phase III (AVAGAST), le bévacicumab, anticorps monoclonal anti-VEGF-A, n'a montré aucun avantage de survie globale en association à la chimiothérapie et ne peut donc être recommandé comme traitement standard.

Les patients ayant un carcinome gastrique souffrent souvent de problèmes d'alimentation, nausée, vomissement, cachexie et détérioration rapide de leur état général. Il faut donc être attentif d'emblée à une prise en charge optimale (BSC), en plus d'un traitement systémique. Un suivi médical interdisciplinaire palliatif de ces patients toujours à mauvais pronostic est à recommander de toute urgence.

Remerciements

Nous remercions le Dr Reto Müller, Lucerne, d'avoir bien voulu lire ce texte et de nous avoir fait part de ses très précieuses suggestions d'amélioration.

Correspondance:

PD Dr Dieter Köberle
St. Claraspital
Kleinriehenstrasse 30
CH-4016 Basel
[Dieter.Koerberle\[at\]claraspital.ch](mailto:Dieter.Koerberle[at]claraspital.ch)

Références

- 1 Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, et al: German S3-guideline «Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer». *Z Gastroenterol.* 2011;49(4):461–531.
- 2 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: TNM classification of malignant tumours, 7th edition, 2010.
- 3 Otto F, Fürstenberger G: Das operable Magenkarzinom: neue multimodale Therapieansätze. *Schweiz Med Forum.* 2008;8(41):773–6.
- 4 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11–20.
- 5 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.