

Chirurgie

Faut-il opérer les oligométastases?

Prof. Dr méd. Stefan P. Mönig, Dr méd. Minoa Karin Jung, Prof. Dr méd. Philipp Morel

Service de Chirurgie viscérale, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève

La chirurgie demeure le traitement de premier choix en cas d'adénocarcinome localisé de l'estomac et de la jonction œsogastrique. Sa valeur en cas d'atteinte métastatique localisée reste incertaine. Toutefois, des études basées sur des approches multimodales mènent de manière relativement univoque à l'hypothèse selon laquelle les sous-groupes de patients atteints d'adénocarcinome métastatique de l'estomac et de l'œsophage pourraient tirer des bénéfices d'un traitement chirurgical.

Introduction

En cas d'adénocarcinome localisé de l'estomac et de la jonction œsogastrique, la chirurgie demeure le traitement de premier choix. La résection tumorale radicale et complète représente pour les patients concernés l'unique chance de guérison. Par ailleurs, le recours à la thérapie systémique avant et/ou après l'opération peut améliorer les taux de guérison. Au stade de métastases à distance, les chances de guérison sont en règle générale presque nulles, sauf pour les tumeurs présentant une biologie tumorale particulièrement favorable et une métastatisation limitée (oligométastases). Dans cette situation souvent palliative, l'évaluation des bénéfices du traitement et des effets indésirables associés se trouve au premier plan.

Les directives actuellement en vigueur concernant l'adénocarcinome gastrique et œsophagien ne prévoient aucune indication du traitement chirurgical au stade métastatique [1, 2], car il n'existe jusqu'à présent aucune donnée prospective relative à la supériorité d'un traitement chirurgical par rapport à une chimiothérapie palliative. Ces recommandations reposent principalement sur des données datant de l'ère précédant l'établissement du traitement multimodal, de sorte que la valeur de la chirurgie en cas d'atteinte métastatique localisée est finalement incertaine et devrait être à nouveau évaluée en prenant en considération les approches thérapeutiques multimodales [3].

«To resect or not resect in metastatic gastric cancer: that is the question»

Cette problématique a été reprise en 2012 par Florian Lordick (oncologue) pour l'adénocarcinome gastrique métastatique dans un éditorial publié dans *Gastric Cancer* [4]. Il y formulait la thèse selon laquelle, à l'ère

des concepts thérapeutiques multimodaux efficaces, il n'y aurait en principe aucune raison d'exclure les sous-groupes atteints d'oligométastases du traitement chirurgical.

Définition de la maladie oligométastatique selon le protocole RENAISSANCE

1. Métastases des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux (paraaortiques, inter-aorticocaves, para-pancréatiques ou mésentériques)

et/ou

2. Maximum un des points suivants avec ou sans atteinte métastatique des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux selon le schéma suivant:
 - I. Carcinose péritonéale localisée potentiellement opérable (voir fig. 1)
 - II. Foie: maximum 5 métastases
 - III. Poumon: atteinte unilatérale
 - IV. Tumeurs de Krukenberg unilatérales ou bilatérales (métastases ovariennes)
 - V. Métastases surrenaliennes unilatérales ou bilatérales
 - VI. Métastases des ganglions lymphatiques extra-abdominaux (par ex. ganglions lymphatiques supraclaviculaires)
 - VII. Atteinte osseuse localisée
 - VIII. Une autre localisation métastatique évaluée comme étant limitée

Valeur de la chirurgie

Selon les directives actuellement en vigueur, la chimiothérapie palliative constitue le traitement standard du carcinome métastatique de l'estomac et du carcinome métastatique de la jonction œsogastrique (AEG), car la survie médiane des patients dépasse rarement un an et il n'existe en règle générale aucune chance de survie à long terme [1, 2].

Etant donné qu'une amélioration du pronostic par l'introduction de nouveaux médicaments de première ligne est actuellement plutôt improbable, des concepts



Stefan P. Mönig

thérapeutiques multimodaux individualisés seront à l'avenir nécessaires.

Aujourd'hui déjà, le traitement chirurgical est recommandé par le *tumor board* et réalisé dans des cas particuliers de carcinome gastrique métastatique ou d'AEG dépassant les directives, dans un objectif de guérison ou de prolongation de la vie. Diverses études rétrospectives ont pu mettre en évidence un effet positif du traitement chirurgical pour certains sous-groupes [3]. Dans une méta-analyse publiée en 2015 et réunissant 1712 patients métastatiques après résection avec objectif curatif (gastrectomie et résection de métastases), la survie globale moyenne s'élevait à 21,9 mois (tab. 1). En revanche, la survie des patients après gastrectomie palliative était de 10,7 mois. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie palliative sans intervention chirurgicale, la survie moyenne était de 6,6 mois (cité selon [3]).

Aspects particuliers

Métastases hépatiques

Il existe deux méta-analyses actuellement publiées relatives à la valeur de la chirurgie chez les patients présentant des métastases hépatiques d'un adénocarcinome gastrique et œsophagien. La méta-analyse de Petrelli incluait 870 patients après résection de métastases hépatiques; la survie globale à 5 ans s'élevait dans ce groupe à 23,4% [5].

Tableau 1: Survie médiane après résection radicale ou chimiothérapie palliative, modifié selon [3].

Auteur	Année	Survie moyenne en mois	
		Résection radicale	Chimiothérapie palliative
Tiberio et al.	2014	13,0	3,0
Mohri et al.	2014	21,9	7,2
Yang et al.	2013	14,5	NA
Chen L et al.	2013	22,3	5,5
Chen S et al.	2012	28,9	13,8
Miki et al.	2012	33,4	8,7
Liu et al.	2012	15,0	NA
Dittmar et al.	2011	48,0	9,0
Kim et al.	2011	28,0	9,0
Makino et al.	2010	31,2	NA
Tiberio et al.	2009	23,0	5,0
Ueda et al.	2008	24,0	NA
Cheon et al.	2008	20,0	NA
Kunieda et al.	2002	7,6	3,3
Takeda et al.	1990	10,8	5,3
Okuyama et al.	1985	8,0	3,0
Au total		21,9	6,6
16 publications			

La deuxième méta-analyse, incluant au total 1010 patients atteints de carcinome gastrique avec métastases hépatiques, a pu mettre en évidence des taux de survie significativement supérieurs chez les patients ayant bénéficié d'une résection radicale des métastases hépatiques par rapport à la gastrectomie seule sans traitement des métastases hépatiques et/ou à la thérapie systémique. Les données principalement rétrospectives issues de ces méta-analyses confirment que chez les patients présentant un nombre limité de métastases hépatiques, une résection RO peut s'avérer bénéfique dans le cadre d'un traitement multimodal [6].

Carcinose péritonéale

La question de savoir si les patients présentant une carcinose péritonéale limitée (fig. 1) peuvent tirer des bénéfices de l'association de la chirurgie cytoréductrice (CRS) et de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) fait l'objet de controverses.

Lors de la comparaison entre la chirurgie cytoréductrice seule et l'association de la CRS et la CHIP, le traitement combiné assure une amélioration tout juste significative de la survie, pour une toxicité similaire [3]. La valeur de la CHIP dans ce concept reste toutefois incertaine et est actuellement évaluée dans des études prospectives multicentriques de phase III.

Dans les directives actuellement en vigueur, la chirurgie cytoréductrice combinée à la CHIP est uniquement recommandée dans le cadre d'études [1, 2].

Oligométastases: approche thérapeutique potentiellement curative?

Malgré les données positives, la valeur d'une extension des indications chirurgicales en situation métastatique demeure incertaine faute d'études randomisées. Toutefois, des études basées sur des approches multimodales mènent de manière relativement univoque à l'hypothèse selon laquelle les sous-groupes de patients atteints d'adénocarcinome métastatique de l'estomac



Figure 1: Carcinose péritonéale localisée en présence d'un adénocarcinome gastrique.

et de l'œsophage pourraient tirer des bénéfices d'un traitement chirurgical [5, 6].

L'étude FLOT-3 de la «Deutsche Krebsgesellschaft» a pu identifier un sous-groupe ayant tiré des bénéfices d'un traitement chirurgical malgré une maladie métastatique, après avoir répondu à une chimiothérapie d'induction. 60 patients dont la maladie a été classée comme métastatique limitée (moins de 5 métastases hépatiques) sur la base de critères définis ont reçu au total 4 cycles de FLOT (5-FU, acide folinique, oxaliplatine, docétaxel) avant et après l'intervention et la résection chirurgicale a pu faire partie du traitement (cité d'après [3]). Avec 31,3 mois contre 15,9 mois pour les patients non opérés, les patients présentant des oligométastases ayant bénéficié d'une intervention radicale ont vécu significativement plus longtemps ($p = 0,004$). Ces résultats de l'étude FLOT-3 laissent supposer une extension des indications d'intervention chirurgicale dans une approche multimodale chez les patients présentant des oligométastases.

C'est pourquoi l'étude prospective et randomisée RENAISSANCE/FLOT-5 est prévue pour valider cette problématique. Elle cherche à savoir si, chez les patients atteints de carcinome gastrique métastatique limité et de carcinome de la jonction œsogastrique, un traitement chirurgical radical combiné à un concept de chimiothérapie péri-opératoire (FLOT) est supérieur à un traitement chimiothérapique seul (fig. 2)

Dans l'étude FLOT-4 (chimiothérapie néoadjuvante FLOT *versus* ECF [épirubicine, cisplatine, 5-FU]) actuellement publiée dans *Lancet Oncology*, le régime FLOT a obtenu des taux de rémission significativement meilleurs pour une moindre morbidité par rapport au standard ECF utilisé jusqu'à présent [7]. Au vu de ses excellents taux de rémission et de sa bonne tolérance, FLOT représente entre-temps un régime largement employé dans le cadre de la chimiothérapie péri-opératoire des adénocarcinomes gastriques et œsophagiens.

Résumé

- La valeur d'une intervention chirurgicale dans le cadre d'un traitement multimodal doit être réévaluée pour les adénocarcinomes oligométastatiques de l'estomac et de l'œsophage.
- Ce concept multimodal convient exclusivement aux patients présentant un bon état général et des oligométastases pouvant être complètement réséquées (ou ablatées dans le cas de métastases hépatiques) dans le cadre du traitement péri-opératoire après rémission de la tumeur, moyennant des efforts

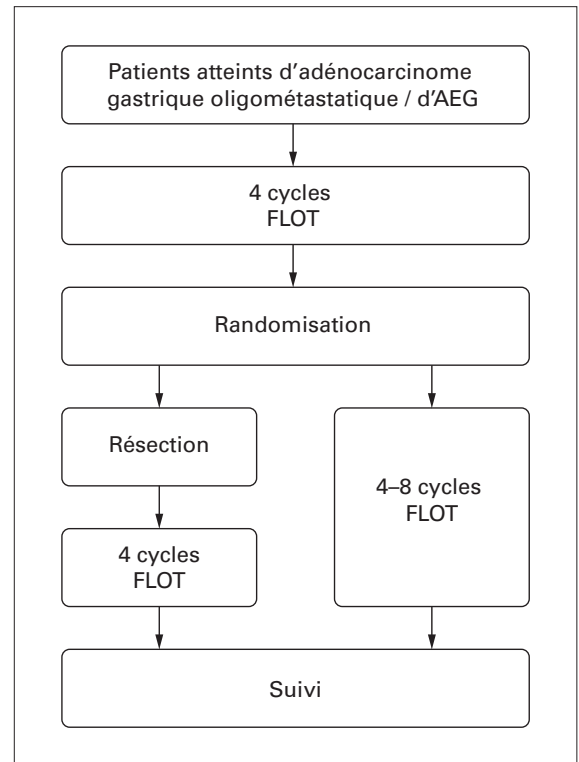


Figure 2: Schéma de l'étude RENAISSANCE/FLOT-5, modifié selon [3].

raisonnables et si possible dans le cadre d'une étude clinique.

- Il est impératif de discuter le cas au sein du «tumor board» interdisciplinaire.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, et al. S3-Leitlinie «Magenkarzinom» Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. *Z Gastroenterol.* 2011;49:461–531.
- 2 Hölscher AH, Stahl M, Messmann H, et al. New S3 guideline for esophageal cancer: important aspects. *Chirurg.* 2016;87(10):865–72.
- 3 Mönig SP, Schiffmann LM. Resection of advanced esophagogastric adenocarcinoma: extended indications. *Chirurg.* 2016;87(5):398–405.
- 4 Lordick F. Resect or not resect in metastatic gastric cancer: that is the question. *Gastric Cancer.* 2012;15(3):229–31.
- 5 Petrelli F, Coiro A, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, Lonati V, et al. Hepatic resection for gastric cancer liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of surgical oncology.* 2015;111(8):1021–7.
- 6 Martella L, Bertozzi S, Lonero AP, Steffan A, De Paoli P, Bertola G. Surgery for Liver Metastases From Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine.* 2015;94(31):e1113.
- 7 Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, 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(12):1697–708.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Stefan P. Mönig
Chirurgie œsogastrique
Service de Chirurgie
viscérale
Hôpitaux Universitaires
de Genève
Rue Gabrielle Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 14
stefan.moenig[at]hcuge.ch