

Update: diagnostic et thérapie des adénocarcinomes de l'estomac et de la jonction œsophago-gastrique

Le cancer de l'estomac est l'une des maladies malignes de la vieillesse. Dans le monde occidental, le carcinome gastrique est diagnostiqué dans plus de la moitié des cas à un stade localement avancé ou métastatique. Contrairement à l'Asie, où la proportion est supérieure à 50%, les cancers précoces (T1) sont présents dans moins de 20% des cas en Europe. Le pronostic à long terme du cancer gastrique reste limité malgré la standardisation poussée des procédures chirurgicales avec réduction simultanée de la morbidité et de la mortalité post-opératoires ainsi que l'établissement de concepts de thérapie multimodale. La deuxième version actuellement publiée de la directive allemande S3 sur le cancer gastrique et l'adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique^{1,2} comporte des innovations importantes en matière de diagnostic et de stadification, dans l'indication de la thérapie par résection endoscopique des cancers précoces et concernant la mise en place de techniques chirurgicales peu invasives, une nouvelle norme pour la chimiothérapie néoadjuvante/périopératoire pour les carcinomes localement avancés et le suivi structuré des tumeurs.

Stefan Paul Mönig, Service de Chirurgie Viscérale, Hôpitaux Universitaires Genève, stefan.moenig@hcuge.ch

Markus Moehler, Medizinische Klinik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, markus.moehler@unimedizin-mainz.de



Stefan Paul Mönig



Markus Moehler

stadification avant le début du traitement néoadjuvant dans les cas de carcinome gastrique localement avancé et d'adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique avec quantification d'une éventuelle carcinose péritonéale (PCI = index de carcinose péritonéale selon Sugarbaker)⁵. La TEP-TDM (PET-CT) peut être envisagée pour les carcinomes gastriques intestinaux localement avancés, mais elle donne souvent des résultats faussement négatifs dans le cas de carcinomes diffus⁶. Dans l'ensemble, l'IRM, la scintigraphie et la TEP-TDM ne sont pas recommandées comme examens de routine, mais sont utilisées de manière complémentaire en cas de questions spécifiques.

Les adénocarcinomes de la jonction œsophago-gastrique (AEG) sont classés en trois types (AEG I-III) selon la classification anatomique topographique de Siewert et Höltscher⁷. La classification selon Siewert et Höltscher reste d'une importance capitale pour la décision de thérapie chirurgicale^{8,9,10}.

Conformément à la classification TNM en vigueur (8e édition), si le centre d'une tumeur ne se trouve pas à plus de 2cm de la ligne Z, la tumeur est comptée comme carcinome de l'œsophage (tous les AEG I et la majorité des AEG II). Cette classification correspond en grande partie à la classification japonaise Nishi⁵.

Il convient en principe de discuter de chaque patient, y compris ceux qui présentent des carcinomes précoces et métastatiques, dans le cadre d'un Tumor Board interdisciplinaire.

Thérapie

Résection endoscopique pour les carcinomes précoces

Pour un cancer gastrique précoce (T1), la résection endoscopique (RE) constitue une procédure efficace avec un risque de complications relativement faible, permettant un traitement oncologique adéquat conforme aux critères de la directive (Fig. 1)¹¹. Une résection complète en bloc avec évaluation histopathologique des marges de résection latérale et basale doit être préalablement effectuée.

La nouvelle directive étend l'indication de résection endoscopique en présence d'un cancer gastrique précoce aux carcinomes avec infiltration sous-muqueuse sm1. En présence d'un «critère élargi» au maximum (carcinome muqueux différencié (G1/2) sans ulcération et de taille > 2cm; carcinome muqueux différencié avec ulcération et taille < 3cm; carcinome bien différen-

Diagnostic et stadification

Après le diagnostic endoscopique, la procédure thérapeutique ultérieure pour le carcinome gastrique est déterminée par le stade et la dissémination de la tumeur, en tenant compte de la classification TNM actuellement en vigueur (8e édition)¹. L'écho-endoscopie (EUS) offre la plus grande sensibilité pour l'évaluation de la profondeur d'infiltration (stade T) et doit faire partie intégrante de la stadification préopératoire de la tumeur primaire. La détection d'une métastase ganglionnaire est très peu fiable, quelle que soit l'imagerie réalisée, car aucune correspondance entre la taille des ganglions et une éventuelle métastase ganglionnaire³ ne peut être établie. La spécificité insuffisante de la stadification des ganglions lymphatiques peut être améliorée à l'aide d'une ponction-biopsie à l'aiguille fine sous écho-endoscopie (EUS-FNA)⁴.

Pour exclure les métastases à distance, on procède à une tomographie par densitométrie (TDM) thoraco-abdominale avec produit de contraste. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) doit être réservée aux patients pour lesquels une tomographie par densitométrie n'est pas envisageable. L'échographie abdominale, idéalement avec amplification par produit de contraste, doit être utilisée comme principale méthode de diagnostic pour détecter les métastases hépatiques.

La détection de la carcinose péritonéale (CP) n'est pas toujours fiable en imagerie. La procédure de choix pour exclure une CP est la laparoscopie de stadification chirurgicale. Il convient donc de réaliser une laparoscopie de sta-

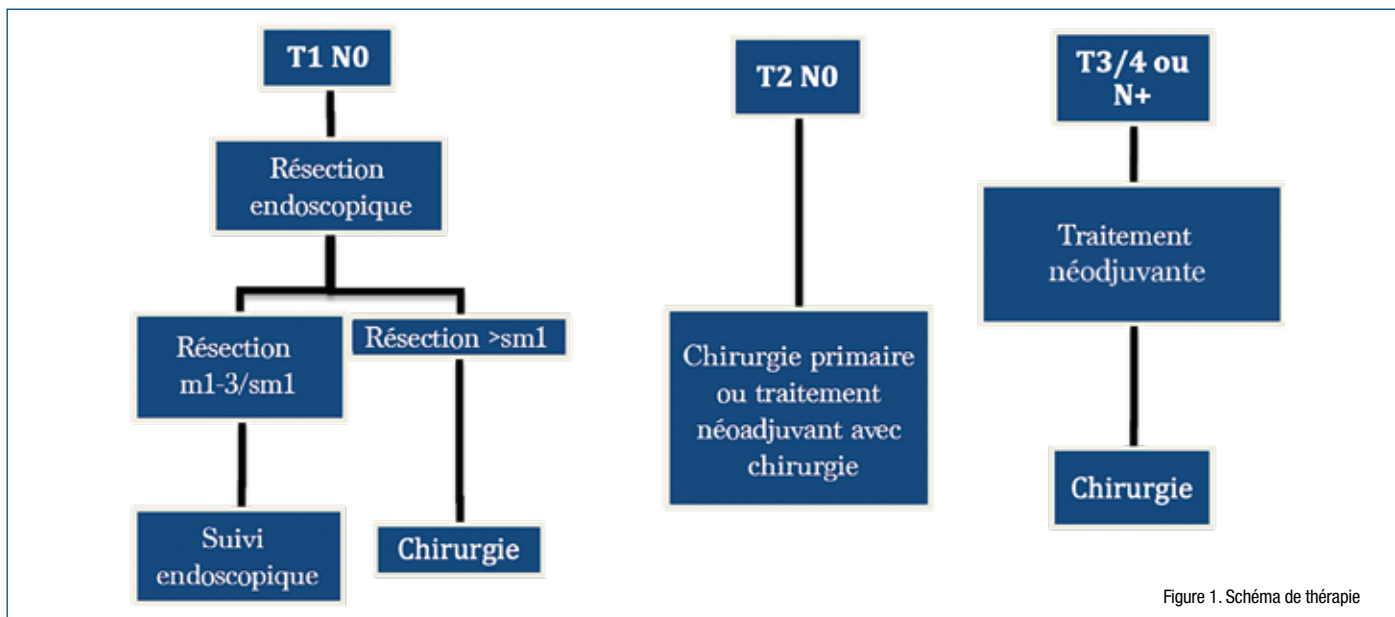


Figure 1. Schéma de thérapie

cié avec invasion sous-muqueuse < 500 µm (sm1) et taille < 3cm; carcinome muqueux indifférencié < 2cm de diamètre), une résection endoscopique à but curatif effectuée par ESD (dissection sous-muqueuse endoscopique) peut être indiquée. En présence de plusieurs critères étendus, une résection chirurgicale oncologique avec lymphadénectomie systématique doit toujours être effectuée.

Thérapie chirurgicale

À l'exception des carcinomes précoces qui peuvent être traités de manière curative par endoscopie, la résection chirurgicale constitue la seule option pour le traitement curatif du cancer de l'estomac.

Pour les carcinomes de l'œsophage distal AEG de type I, une résection thoraco-abdominale de l'œsophage selon Ivor-Lewis est indiquée conformément à la directive S3 sur le carcinome de l'œsophage⁹. Pour les carcinomes du cardia (AEG de type II), il est possible de pratiquer une œsophagectomie subtotale transthoracique avec résection gastrique proximale selon Ivor-Lewis ou une gastrectomie transhiatale élargi⁹. Dans le cas d'une gastrectomie transhiatale élargi, le bord proximal de l'incision doit être confirmé par un examen extemporané au début de l'opération. Une marge de résection proximale de 30mm est recommandée¹². La marge de résection nécessaire côté proximal est plutôt un argument en faveur de la résection œsophagienne et contre la gastrectomie transhiatale élargi. Un argument supplémentaire en faveur de la résection œsophagienne est l'approche mini-invasive qui est largement établie aujourd'hui, de sorte qu'actuellement la majorité des centres en Europe pratiquent la résection œsophagienne plutôt que la gastrectomie élargi dans le cas d'une tumeur AEG-II⁸. Néanmoins, dans l'état actuel de la recherche sur les tumeurs AEG-II, aucune recommandation claire ne peut être établie pour une approche transhiatale ou transthoracique. Les résultats de l'essai européen randomisé en cours «Cardia Trial», qui compare la gastrectomie transhiatale élargi avec l'œsophagectomie d'Ivor-Lewis pour les tumeurs AEG-II, restent à voir. Pour un AEG avec infiltration de l'œsophage et de l'estomac, une oesogastrectomie avec interposition du côlon peut être nécessaire. Pour les carcinomes de type III, la gastrectomie transhiatale élargi est la procédure de choix.

Pour le carcinome gastrique distal, une résection gastrique distale subtotale peut être effectuée sans aggraver le pronostic. Une marge de résection de 5cm pour le type intestinal selon Lauren ou de 8cm pour le type diffus selon Lauren est recommandée. Ces grandes marges de sécurité font l'objet de controverses, en particulier au niveau international. Ainsi, si la marge de résection proximal n'est pas atteinte, la directive actualisée indique un examen extemporané.

Des résections limitées telles que l'intervention de Merendino et la chirurgie dite «double tract» font également l'objet de discussions actuellement pour les stades précoces des tumeurs AEG10. La splénectomie n'est désormais indiquée que dans le cas d'une infiltration directe de la tumeur¹³.

Reconstruction

À ce jour, il n'existe pas de norme généralement acceptée pour la reconstruction après une gastrectomie et une résection gastrique subtotale, la dérivation de Roux-en-Y restant la méthode préférée dans le monde entier. Toutefois, une récente méta-analyse de 25 études comparatives (17 RCT, 8 non-RCT) consacrées à des chirurgies de reconstruction portant principalement sur le jéjunum (poche en J) a montré que la poche améliorerait de façon significative les résultats fonctionnels et nutritionnels postopératoires ainsi que la qualité de vie, sans augmenter la morbidité périopératoire¹⁴.

Lymphadénectomie

La lymphadénectomie (LAD) est de la plus haute importance pour la stadification exacte de la tumeur et a un impact significatif sur la survie à long terme et le taux de récurrence. La procédure D2-LAD (territoires 1 et 2 avec les aires ganglionnaires 1-12) est la procédure standard pour les cancers gastriques localement avancés.

Sur la base d'études anatomiques sur le nombre de ganglions présents dans les deux territoires et des résultats de l'étude allemande sur le cancer gastrique, l'examen histologique d'au moins 25 ganglions a été retenu pour un D2-LAD adéquat^{1,2}.

Gastrectomie mini-invasive ou résection gastrique subtotale

Dans le cas d'un cancer gastrique précoce, une gastrectomie ou résection gastrique distale subtotale par laparoscopie/robotique peut être effectuée. D'un point de vue oncologique, cette opération est équivalente à une résection ouverte. Dans les études randomisées existantes, la morbidité est significativement plus faible après une chirurgie laparoscopique/robotique, avec une mortalité comparable à 30 jours. Les résultats oncologiques semblent équivalents. Il convient de noter que les données disponibles proviennent principalement d'Asie¹⁵. En Europe, deux essais prospectifs randomisés (LOGICA et STOMACH) ont été réalisés mais n'ont pas encore été publiés. L'indication d'une résection mini-invasive pour les cancers gastriques avancés (> T2) ne peut donc pas encore être évaluée de manière concluante. Toutefois, les résultats disponibles en Asie montrent que même pour les carcinomes gastriques localement avancés, la chirurgie ouverte et la chirurgie mini-invasive obtiennent des résultats comparables, comme pour les carcinomes précoces.

Thérapie multimodale

Chimiothérapie néoadjuvante

Pour les carcinomes gastriques résécables cT3/T4, une chimiothérapie périopératoire (par ex. FLOT) et pour les AEG résécables cT3/T4, une radiochimiothérapie préopératoire (par ex. CROSS) ou une chimiothérapie périopératoire sont indiquées indépendamment de la stadification clinique des ganglions lymphatiques. En présence d'une tumeur au stade cT2, une thérapie multimodale, ou bien une chirurgie primaire peut être effectuée (Fig. 1). Si une métastase ganglionnaire a pu être confirmée par une ponction, il y a également une indication pour une thérapie multimodale. Aucune radiochimiothérapie préopératoire ne doit être effectuée pour un cancer gastrique en dehors études cliniques.

Le schéma FLOT s'est imposé au niveau international comme concept périopératoire¹⁶. FLOT permet une amélioration médiane de la survie globale de 15 mois à 50 mois par rapport au classique ECF/ECX (étude MAGIC), le taux de résection R0 étant également plus élevé avec une tendance à la baisse de la morbidité et de la mortalité. Après le traitement préopératoire, une détermination histopathologique du degré de régression doit en principe être effectuée sur le tissu réséqué. Après une chimiothérapie préopératoire et la chirurgie ultérieure, une décision interdisciplinaire sur la chimiothérapie postopératoire doit être prise en fonction du degré de régression, de la réponse clinique, de la tolérance et de l'état général du patient.

Progression oligométastatique

Le sous-groupe de patients présentant des métastases isolées (phase oligométastatique) semble bénéficier d'une approche multimodale incluant la résection des métastases, ce que confirme également des méta-analyses de la littérature¹⁷. Cette option, associée d'un traitement néoadjuvant adéquat, par exemple avec 6-8 cycle FLOT, est judicieuse pour exclure une progression rapide et pour sélectionner les patients ayant une biologie favorable, en particulier pour les jeunes patients ayant un état de santé/nutritionnel satisfaisant. Une étude prospective randomisée actuellement en cours (RENAISSANCE/FLOT5) évalue l'intérêt d'une chimiothérapie palliative par rapport à une chimiothérapie suivie d'une résection de la tumeur primaire et des métastases¹⁸.

Comme dans la directive sur le carcinome de l'œsophage, les métastases détectées seulement en peropératoire peuvent également faire l'objet d'une résection, si elle sont résécables R0.

Thérapie nutritionnelle périopératoire

En principe, avant de commencer une thérapie multimodale en préparation à une intervention chirurgicale, il convient d'évaluer l'état nutritionnel et, si possible, de consulter une personne qualifiée en nutrition. En outre, même s'ils ne présentent pas de signes de malnutrition, les patients doivent être poussés à ajouter à leur alimentation normale des solutions buvables équilibrées pendant cinq à sept jours avant l'opération. Les patients souffrant de malnutrition et présentant un risque médical nutritionnel élevé doivent recevoir une thérapie nutritionnelle ciblée pendant une période de 10 à 14 jours avant l'opération, même si celle-ci doit de ce fait être reportée.

Suivi

Tous les patients doivent bénéficier d'un suivi structuré. Ce suivi comprend un examen clinique ainsi qu'une imagerie (généralement un CT-scan) et une endoscopie si des symptômes apparaissent. Les examens de suivi doivent être effectués au moins tous les six mois pendant les deux premières années et annuellement par la suite jusqu'à la cinquième année.

La nouvelle directive S3 sur le carcinome gastrique et l'adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique est disponible en version longue, en version courte et en sous forme de rapport de méthode détaillé (en allemand) à l'adresse suivante: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html. Des mises à jour régulières sont prévues chaque année.

Littérature:

1. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T et al. S3-Leitlinie Magenkarzinom – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophago-gastralen Übergangs – Langversion 2.0 – August 2019. AWMF-RegisOL. Z Gastroenterol 2019;57(12):1517-1632
2. Mönig, S.P., Ott, K., Gockel, I. et al. S3-Leitlinie Magenkarzinom-Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs. Chirurg 2020;91(1):37-40
3. Mönig SP, Zirbes TK, Schröder W et al. Staging of gastric cancer: correlation of lymph node size and metastatic infiltration. Am J Roentgenol 1999; 173: 365-367
4. Berlth F, Chon SH, Chevally M et al. Preoperative Staging of Nodal Status in Gastric Cancer Transl Gastroenterol Hepatol 2017 Feb 7;2:8. doi:10.21037/tgh.2017.01.08. eCollection 2017
5. Mönig, S.P., Schneider, P.M. Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs: primäres Staging. Onkologe 25, 1065–1072 (2019)
6. Alakus H, Batur M, Schmidt M et al. Variable 18F-fluorodeoxyglucose uptake in gastric cancer is associated with different levels of GLUT-1 expression. Nucl Med Commun. 2010; 31(6):532-8
7. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Cardia Cancer: attempt at a therapeutically relevant classification. Chirurg 1987; 58: 25-32.
8. Chevally M, Bollschweiler E, Chandramohan SM, et al. Cancer of the gastroesophageal junction: a diagnosis, classification, and management review. Ann N Y Acad Sci 2018;1434(1):132-138
9. Hölscher AH, Law S. Esophagogastric junction adenocarcinomas: individualization of resection with special considerations for Siewert type II, and Nishi types EG, E=G and GE cancers. Gastric Cancer. 2020; 23(1):3-9. doi: 10.1007/s10120-019-01022-x. Epub 2019 Nov 6
10. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia of subcardia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006; 7: 644-651.
11. Niclauss N, Chevally M, Frossard JL, Mönig SP. Surgical strategy for early stage carcinoma of the esophagus. Chirurg. 2018; 89(5):339-346.
12. Niclauss N, König A, Izbicki J, Mönig S. Ösophaguskarzinom Update. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date. 2017; 11(05): 461-479
13. Mönig SP, Collet PH, Baldus SE et al. Splenectomy in proximal gastric cancer: frequency of lymph node metastasis to the splenic hilus. J Surg Oncol 2001; 76(2):89-92
14. Syn NL, Wee I, Shabbir A, Kim G, So JB. Pouch versus no pouch following total gastrectomy: Meta-analysis of randomized and non-randomized studies. Ann Surg. 2018; 269(6): 1041-1053
15. Chevally M, Jung M, Berlth F et al. Laparoscopic Surgery for Gastric Cancer: The European Point of View. J Oncol. 2019 May 12;2019:8738502. doi: 10.1155/2019/8738502. eCollection 2019.
16. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 May 11; 393(10184): 1948-1957.
17. Schmidt T, Mönig SP. Therapeutic approach in oligometastatic gastric and esophageal cancer. Chirurg. 2017; 88(12): 1024-1032.
18. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, 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 Dec 28;17(1):893.