

Bilan prétherapeutique et traitement péri-opératoire des adénocarcinomes de l'estomac

 **Aziz ZAANAN**^{1,2}

 ¹ Service de gastroentérologie et oncologie digestive, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

² INSERM UMR-S1147, Université de Paris Descartes, France

 aziz.zaanan@aphp.fr

Introduction

Au niveau mondial, le cancer gastrique est le 5^e cancer le plus fréquent avec plus de 1 000 000 nouveaux cas en 2018 (130 000 cas en Europe) et correspond à la 3^e cause de mortalité par cancer avec environ 780 000 décès par an [1]. En France, 6 600 nouveaux cas (ratio H/F : environ 2/1) et 4 400 décès ont été recensés en 2017 [2]. Le cancer de l'estomac est classiquement divisé en cancer du cardia (ou de la jonction œso-gastrique) et les cancers gastriques dits « distaux ». Bien que classés dans le même groupe pour la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), ces deux entités se distinguent par des facteurs de risque, des caractéristiques histopathologiques, des profils moléculaires, des évolutions épidémiologiques, des modalités thérapeutiques et un pronostic différents [3]. En France, l'incidence du cancer gastrique diminue régulièrement d'environ 1,5 %/an tandis que les cancers de la jonction œso-gastrique (JOG) sont en augmentation. La moitié des cas est diagnostiquée après 75 ans. Les facteurs de risque connus de l'adénocarcinome gastrique sont principalement l'infection à *Helicobacter pylori*, et à un moindre degré, les prédispositions génétiques ou antécédents familiaux, la gastrite atrophique auto-immune, l'origine ethnique, la consommation d'alcool et de tabac, l'infection à EBV, et les antécédents de gastrectomie partielle ancienne (plus de 10 ans). Le surpoids et le reflux gastro-œsophagien sont les deux principaux facteurs de risque pour les adénocarcinomes de la JOG [3].

Bilan pré-thérapeutique

Les modalités de révélation du cancer gastrique peuvent se traduire par un syndrome ulcéreux, une dyspepsie, une altération de l'état général, un syndrome paranéoplasique (phlébite, acanthosis nigricans), une complication de type occlusion (surtout pour les tumeurs de la JOG ou prépylorique), hémorragie (anémie ferriprive, hématomèse/mélena) ou perforation (péritonite), ou par la manifestation d'une maladie métastatique (hépatomégalie, ascite, ganglion de Troisier). Il faut préciser que les signes révélateurs de la maladie sont souvent tardifs et peu spécifiques.

Le bilan initial comprend une étape diagnostique, un bilan d'extension et une évaluation pré-thérapeutique (**figure 1**).

Bilan diagnostique

Le diagnostic de cancer gastrique est fait lors d'une endoscopie digestive haute qui permet de décrire macroscopiquement la lésion et d'apprécier sa localisation par rapport au cardia et au pylore (informations nécessaires pour le type de chirurgie). Le diagnostic histologique repose sur la réalisation d'au moins 8 biopsies pour définir la différenciation tumorale et le type histologique (selon la classification de Lauren), et déterminer le statut HER2 (pour le traitement des formes métastatiques par trastuzumab) [3]. Les données récentes incitent également à déterminer le statut MSI (instabilité des microsatellites) en raison de l'impact probable sur le traitement péri-opératoire [4], le traitement possible par immunothé-

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le bilan pré-thérapeutique et la place de l'écho-endoscopie
- Connaître les indications et modalités de traitement péri-opératoire
- Connaître les indications et modalités du traitement post-opératoire exclusif

LIENS D'INTÉRÊT

Amgen, Baxter, Lilly, Merck Serono, MSD, Sanofi, Roche, Servier

MOTS-CLÉS

Cancer gastrique, chimiothérapie, radiochimiothérapie

ABRÉVIATIONS

JOG : jonction œsogastrique
 RCT : radio-chimiothérapie
 FU : 5-fluorouracil
 TNCD : Thésaurus National de Cancérologie
 MSI : microsatellites instables
 SSR : survie sans récurrence
 SG : : survie globale

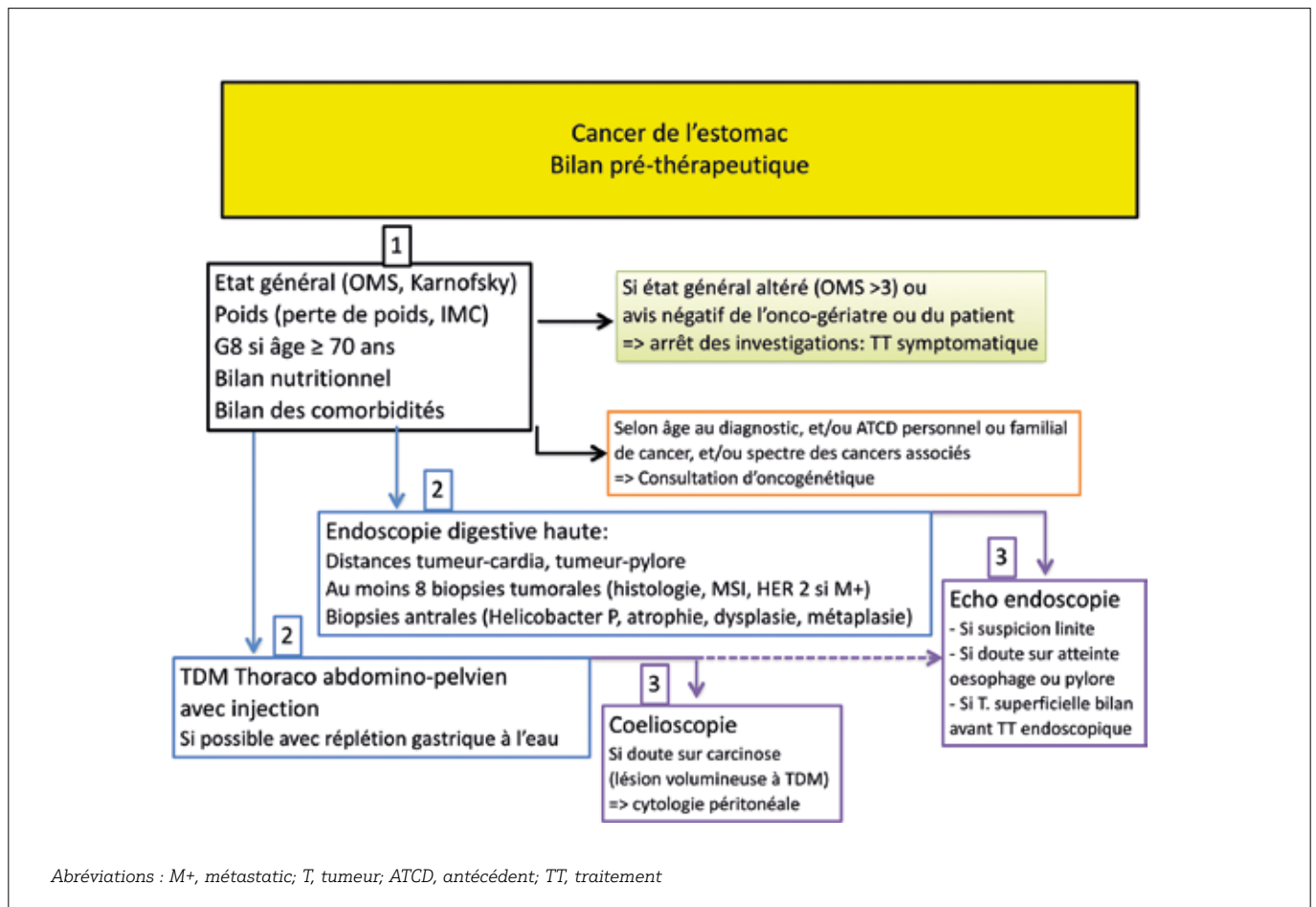


Figure 1 : Bilan pré-thérapeutique du cancer de l'estomac (extrait du thésaurus national de cancérologie : www.snfge.org/tncd)

rapie (en situation métastatique) ou le dépistage du syndrome de Lynch en cas de suspicion d'une prédisposition génétique.

En cas de suspicion de linite avec biopsies standard négatives, il est recommandé de réaliser des biopsies en puits pour atteindre la sous-muqueuse, des macrobiopsies à l'anse ou une ponction sous écho-endoscopie.

En cas de tumeur superficielle suspectée, il est recommandé de réaliser des biopsies multiples de l'antra et du fundus à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* et une éventuelle métaplasie avec dysplasie qui pourrait justifier la chirurgie première. Le nombre de biopsies au niveau de la lésion superficielle doit être limité pour diminuer le risque de fibrose qui pourrait compromettre le traitement endoscopique [3].

Bilan d'extension

Le bilan d'extension repose principalement sur la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, et si

possible avec réplétion gastrique à l'eau. Cet examen est indispensable pour le bilan de la résecabilité et la recherche de métastases à distance (hépatiques, pulmonaires, ...). Ses performances pour préciser l'extension locale pariétale et ganglionnaire sont inférieures à celles de l'écho-endoscopie. La dilatation gastrique à l'eau augmente la sensibilité de l'examen pour évaluer l'infiltration tumorale pariétale et détecter des adénopathies périgastriques.

L'écho-endoscopie est un examen opérateur-dépendant dont les indications sont les suivantes :

- Suspicion de linite sans histologie positive
- Suspicion de linite pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum
- Déterminer les indications de traitement endoscopique par mucosectomie ou dissection sous muqueuse en cas de tumeur superficielle
- Bilan d'extension locorégional (infiltration pariétale et ganglionnaire)

d'une tumeur non métastatique en vue d'un traitement périopératoire. En revanche, l'écho-endoscopie ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique, et n'est pas utile pour les tumeurs évaluées T3 ou T4 sur le scanner qui suffit à poser l'indication d'une chimiothérapie périopératoire.

D'autres explorations qualifiées comme optionnelles par le thésaurus national de cancérologie (TNCd) peuvent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire [3] :

- Laparoscopie exploratrice avec lavage pour cytologie péritonéale : utile pour les tumeurs volumineuses dont la résecabilité est douteuse sur le scanner, et pour rechercher une carcinose péritonéale. Dans tous les cas, le premier temps chirurgical sera une coelioscopie exploratrice.
- Échographie abdominale : utile à la caractérisation des images hépatiques dépistées au scanner ou à la détection de carcinose péritonéale (ascite, nodules du péritoine).

- IRM hépatique : elle n'est pas indiquée de façon systématique dans le bilan d'extension locorégionale mais peut aider au diagnostic de lésions non caractéristiques au scanner.
- Tomographie par émission de positons (TEP) : sa place dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques n'est pas définie et sa prescription doit être discutée au cas par cas (faible sensibilité pour les tumeurs mucineuses).

Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique comporte plusieurs étapes (évaluation clinico-biologique, bilan d'opérabilité, recherche de prédisposition au cancer) qui sont indispensables à la prise en charge du patient :

- État général (indice OMS ou Karnofsky) ;
- Évaluation onco-gériatrique (score G8 pour les patients de plus de 70 ans) ;
- Évaluation nutritionnelle (pourcentage d'amaigrissement, IMC, taux d'hémoglobine, protidémie, albuminémie, pré-albuminémie, bilan martial) ;
- Évaluation rénale, hépatique, pulmonaire (EFR, gaz du sang) et cardiologique (ECG, échocardiographie ou scintigraphie cardiaque) selon le terrain, les comorbidités et les traitements envisagés (protocole de chimiothérapie, radiothérapie, type de chirurgie).

Depuis 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) recommandent de réaliser, avant traitement par fluoropyrimidines, une recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) par la mesure de l'uracilémie :

- En cas d'uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit complet en DPD), le traitement par fluoropyrimidines est contre-indiqué ;
- En cas d'uracilémie comprise entre 16 ng/ml et 150 ng/ml (évocatrice d'un déficit partiel en DPD), une adaptation de doses doit être réalisée en prenant également en compte les autres facteurs de risque de toxicité (protocole de traitement, âge, état général du patient, etc.).

Enfin, dans la prise en charge globale du patient, une prédisposition au cancer gastrique doit être recherchée. Les deux principales formes héréditaires de cancers gastriques connues sont le syndrome de Lynch (type intestinal le plus souvent) et celles liées aux mutations du gène CDH1 (type diffus). Les patients doivent être adressés en consultation d'oncogénétique en cas de suspicion de prédisposition génétique au cancer de l'estomac sur la base de critères histologiques/moléculaires, âge au diagnostic, spectre des cancers associés et/ou antécédents familiaux (<https://www.e-cancer.fr>). Il est important de noter que la reconnaissance de ces différentes formes génétiques est essentielle en raison des enjeux à la fois pour les « cas index » (modalités de prise en charge et de dépistage spécifiques) et pour leurs apparentés (possibilité de réaliser des tests moléculaires ciblés afin d'identifier les personnes à risque). La recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* suivie, le cas échéant, d'un traitement d'éradication dont l'efficacité doit être systématiquement contrôlée par un test respiratoire, est recommandée chez tous les sujets avec forme héréditaire de cancer gastrique. La recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* est également recommandée, en dehors des formes héréditaires, chez les apparentés au 1^{er} degré des patients atteints de formes « sporadiques » chez lesquels il existe une augmentation démontrée du risque de cancer gastrique.

Traitement péri-opératoire

La chimiothérapie péri-opératoire des formes localisées de cancer gastrique est le traitement de référence qui présente le plus haut niveau de preuve (grade A) pour le TNCD (www.snfge.org/tncd). Cette indication repose initialement sur la publication de deux études randomisées de chimiothérapie péri-opératoire versus chirurgie seule ayant démontré l'efficacité de cette stratégie [5, 6]. Les protocoles de chimiothérapies utilisées dans ces deux études étaient une combinaison d'épirubicine-cisplatine-5-fluorouracile (ECF) et de 5-fluorouracile-cisplatine, respectivement. Dans ces 2 études randomisées, la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) étaient significativement allongées

grâce à la chimiothérapie péri-opératoire (SG à 5 ans de 23 % et 24 % dans les bras « chirurgie », versus 36 % et 38 % dans les bras « chimiothérapie péri-opératoire ») (**tableau 1**). Le bénéfice semblait s'appliquer à toutes les tranches d'âge, aux 2 sexes, et à toutes les localisations tumorales (JOG et estomac). Une étude rétrospective de l'association des gastroentérologues oncologues (AGEO) avait suggéré la possibilité de remplacer le 5FU-cisplatine par le FOLFOX pour obtenir un meilleur profil de tolérance [7]. Plus récemment, l'étude randomisée FLOT4 du groupe allemand AIO a comparé chez 716 patients avec une tumeur résecable \geq cT2 et/ou N+ (M0) une chimiothérapie péri-opératoire par ECF ou ECX (3 cures toutes les 3 semaines avant et après chirurgie) versus une association de 5FU-oxaliplatine-docétaxel (protocole FLOT, 4 cures toutes les 2 semaines avant et après chirurgie) [8]. Les résultats de cette étude communiqués au congrès de l'ASCO en 2017 et publiés dans le journal « Lancet » en 2019 ont montré la supériorité du protocole FLOT sur la réponse histologique complète (16 % versus 6 %), et les médianes de SSR (30 versus 18 mois ; HR, 0,75 ; IC95 % [0,62-0,91] ; p = 0,004), et SG (50 versus 35 mois ; HR, 0,77 ; IC95 % [0,63-0,94] ; p = 0,012) (**tableau 1**). Le taux de SG à 5 ans était de 45 % pour le FLOT versus 36 % pour le ECF/ECX. L'analyse des sous-groupes suggérait que tous les sous-groupes de patients bénéficiaient du FLOT, notamment les plus et moins de 70 ans, les petites et grosses tumeurs, ainsi que les formes intestinales et diffuses. Le taux de toxicité sévère était similaire dans les 2 groupes (27 %) ainsi que le taux de décès toxique (2 patients dans chaque bras, < 1 %). Le profil de tolérance était cependant différent avec plus de nausées/vomissements, anémie, et événements thromboemboliques dans le bras ECF/ECX, et plus de diarrhée, neuropathie, neutropénie, et infections dans le bras FLOT. Le taux de neutropénie fébrile était de 2 % dans le bras FLOT (versus 1 % dans le bras ECX/ECF), sans qu'il y ait eu de recommandation systématique de G-CSF en prophylaxie primaire. La prescription de G-CSF était laissée libre à l'appréciation des investigateurs, et concernait 21 % et 34 % des patients au cours des traitements par ECF/ECX et FLOT, respectivement [8].

Tableau 1 : Essais de phase III évaluant les différentes stratégies thérapeutiques des formes localisées du cancer gastrique

STRATEGIES	Références (étude)	Stade Tumoral	Nbre de patients	Localisation JOG	Protocole de traitement	Taux SSR à 3 ans	HR (95 % CI) p value	Taux SG à 5 ans	HR (95 % CI) p value
Radiochimiothérapie postopératoire	Macdonald <i>et al</i> 2001 [11] (INT-0116)	≥T3 et/ouN+ (curage D0: 54%)	556	20%	chirurgie seule		1,52 (1,23-1,86) p<0,001		1,35 (1,09-1,66) p=0,005
					FUFOL/45Gy				
Chimiothérapie postopératoire	GASTRIC 2010 [9] (méta-analyse)	"tumeur résecable"	3 781		chirurgie seule		0,82 (0,75-0,90) p<0,001	49,6%	0,82 (0,76-0,90) p<0,001
					chimiothérapie			55,3%	
	Noh <i>et al</i> 2014 [10] (CLASSIC) (Asie)	stade II-III (curage D2)	1 035	3%	chirurgie seule	60%	0,56 (0,44-0,72) p<0,001	69%	0,66 (0,51-0,85) p=0,0015
					XELOX	75%		78%	
Chimiothérapie périopératoire	Cunningham <i>et al</i> 2006 [5] (MAGIC)	stade II-III	503	26%	chirurgie seule		0,66 (0,53-0,81) p<0,001	23%	0,75 (0,60-0,93) p=0,009
					ECF			36,3%	
	Ychou <i>et al</i> 2011 [6] (FFCD-FNLCC)	stade II-III	224	75%	chirurgie seule	19% (taux à 5 ans)	0,65 (0,48-0,89) p=0,003	24%	0,69 (0,50-0,95) p=0,02
					5FU-cisplatine	34% (taux à 5 ans)		38%	
	Al Batran <i>et al</i> 2019 [8] (FLOT4-AIO)	≥ cT2 et/ouN+	716	56%	ECF/ECX		0,75 (0,62-0,91) p=0,0036	36%	0,77 (0,63-0,94) p=0,012
					FLOT			45%	
Chimiothérapie vs radiochimiothérapie postopératoire	Cats <i>et al</i> 2018 [17] (CRITICS)	stade Ib-III	788	17%	ECF périopératoire	39% (taux à 5 ans)	0,99 (0,82-1,19) p=0,92	42%	1,01 (0,84-1,22) p=0,90
					ECF préop/RCT postop	38% (taux à 5 ans)		40%	
	Lee <i>et al</i> 2012 [15] (ARTIST) (Asie)	≥ stade Ib (curage D2)	458	0%	cape-cisplatine postop	74,2%	p=0,08 (sous groupe N+: p=0,04)		
					RCTpostop	78,2%			
	Park <i>et al</i> 2019 [16] (ARTIST2) (Asie)	stade N+/M0 (curage D2)	855	NC	S1 postop	64%	S1 vs SOX: HR=0,62;p=0,02 SOX/RCT vs SOX: HR=0,86;p=0,40		
					SOX postop	78%			
SOX/RCT postop					73%				
Radiochimiothérapie Préopératoire (JOG)	Van Hagen <i>et al</i> 2012 [18] (CROSS)	Oesophage cT1N1 ou cT2-3/N0-1 (ADK: 75%)	366	80%	chirurgie seule		0,50 (0,36-0,69) p<0,001	34%	0,66 (0,49-0,87) p=0,003
					RCT préopératoire			47%	

Abréviations : RCT, radiochimiothérapie, JOG, jonction œsogastrique, SSR, survie sans récidence, SG, survie globale; ADK, adénocarcinome; NC, non communiqué SOX, S1+oxaliplatine+xeloda; ECF/ECX, Epirubicine+cisplatine+fluorouracile ou xeloda; XELOX, xeloda+oxaliplatine; cape, capécitabine

Traitement post-opératoire

Quel traitement adjuvant peut-on proposer aux patients n'ayant pas reçu de traitement préopératoire ?

Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante (ou postopératoire) a démontré son efficacité pour les patients non traités en préopératoire. Une méta-analyse compilant les données individuelles de

3 838 patients inclus dans 17 essais randomisés a montré que la chimiothérapie postopératoire à base de 5FU (seul ou combiné à d'autres molécules cytotoxiques) était associée à un bénéfice statistiquement significatif en termes de SG (HR = 0,82 ; IC95 % [0,76-0,90] ; p < 0,001) et SSR (HR = 0,82 ; IC95 % [0,75-0,90] ; p < 0,001) par rapport à une chirurgie seule [9] (**tableau 1**). En population asiatique, l'essai de phase III CLASSIC a randomisé après gastrectomie (et curage

ganglionnaire de type D2) les patients ayant un cancer gastrique stade II-IIIb entre chimiothérapie adjuvante par XELOX versus surveillance seule. Les résultats de cette étude ont montré que la chimiothérapie postopératoire permettait une amélioration significative de la SSR (HR, 0,58, 95 % CI 0,47-0,72; p < 0,0001) et la SG (HR 0,66, 95 % CI 0,51-0,85 ; p = 0,0015) (**tableau 1**). En comparant la chimiothérapie postopératoire et la chirurgie seule, les taux à 5 ans étaient de 68 %

vs 53 % pour la SSR, et 78 % vs 69 % pour la SG [10]. Dans cette étude, la chimiothérapie postopératoire était administrée chez la quasi-totalité des patients (> 90 %) [10], alors que la faisabilité d'une chimiothérapie post-opératoire dans les essais occidentaux n'est que de 50 % [5, 6, 8]. La principale explication réside dans le fait que la randomisation a lieu avant la chirurgie pour les études occidentales ayant évalué la chimiothérapie péri-opératoire, alors qu'elle intervient après la chirurgie pour les études asiatiques évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante. De ce fait, les patients trop fragiles après chirurgie qui ne supporteraient pas la totalité de la chimiothérapie post-opératoire ne sont pas inclus dans les essais adjuvants asiatiques.

Radiochimiothérapie adjuvante

L'étude de MadDonald est le seul essai randomisé de phase III ayant évalué l'intérêt de la radiochimiothérapie adjuvante (RCT) par rapport à la chirurgie seule [11]. Bien que les résultats de cet essai soient positifs avec une amélioration significative de la SSR et la SG, le niveau de recommandation de la RCT par le TNCD reste plus faible (grade B) que celui de la chimiothérapie péri-opératoire (grade A) (www.snfge.org/tncd) [3]. En effet, les critiques principales de cet essai portent sur 1) le curage ganglionnaire qui était insuffisant pour une majorité de patients (D0 dans 54 % des cas), 2) la technique de radiothérapie en 2D et, 3) la toxicité d'un schéma de chimiothérapie obsolète avec le FUFOL (5FU en bolus). Le taux de toxicité grade 3 et 4 lié à la RCT étaient de 41 % et 32 %, respectivement. Une actualisation des résultats, publiée en 2012 après un suivi médian de plus de 10 ans, a confirmé le bénéfice de la RCT par rapport à la chirurgie seule (SSR : HR, 1,51 ; IC95 % [1,25-1,83] ; $p < 0,001$) (SG : HR, 1,32 ; IC95 % [1,10-1,60] ; $p = 0,0046$) [12] (**tableau 1**). Cependant, l'analyse de sous-groupes de l'étude princeps suggérait que la RCT postopératoire n'était pas efficace chez les patients avec tumeur à cellules indépendantes et de sexe féminin [12]. Une étude rétrospective française suggère que le remplacement du FUFOL par le LV5FU2 simplifié réduirait la toxicité [13], et une étude comparative rétrospective hollandaise suggère un bénéfice de la RCT postopératoire en cas de résection R1 [14].

Quel type de traitement choisir en situation adjuvante ?

Quel type de traitement adjuvant doit-on privilégier chez les patients n'ayant pas reçu de traitement préopératoire, par exemple après chirurgie première justifiée par une occlusion ou une hémorragie ? chimiothérapie ou radiochimiothérapie ?

L'étude de phase III asiatique ARTIST qui a comparé une RCT versus chimiothérapie (xeloda-cisplatine) chez 458 patients opérés d'un cancer gastrique (avec curage ganglionnaire D2) n'a pas montré de différence significative en termes de SSR ($p = 0,08$) qui était l'objectif principal [15] (**tableau 1**). En revanche, en analyse de sous-groupes, les patients N+ sur la pièce opératoire, bénéficiaient davantage de la RCT par rapport à la chimiothérapie, et ce de façon significative en analyse multivariée (HR, 0,69 ; IC95 % [0,47-0,99] ; $p = 0,047$) [15]. Sur la base de ces données, une nouvelle étude asiatique a été menée (ARTIST2) pour évaluer l'intérêt de la RCT chez les patients N+ après gastrectomie et curage D2 [16]. Le *design* de cette étude de phase III comportait 3 bras de traitement postopératoire : S1 seul, S1+oxaliplatine (SOX) et S1+oxaliplatine+RT (SOX-RT). En termes de SSR, qui était l'objectif principal, la combinaison SOX était supérieure au S1 (HR : 0,62 ; $p = 0,02$), mais la RCT (SOX-RT) n'était pas supérieure à la combinaison SOX (HR : 0,86 ; $p = 0,40$) (**tableau 1**).

Dans l'étude récente de phase III CRITICS qui concernait une population occidentale, les patients étaient randomisés entre chimiothérapie péri-opératoire par ECX/EOX versus chimiothérapie préopératoire (ECX/EOX) avec RCT postopératoire. La seule différence dans la stratégie thérapeutique résidait donc dans le traitement postopératoire (chimiothérapie ou RCT). Cette étude était négative sur son objectif principal (SG) car elle n'a pas pu démontrer la supériorité du bras RCT postopératoire. La médiane de SG était de 43 mois dans le bras chimiothérapie péri-opératoire versus 37 mois dans le bras RCT postopératoire (HR, 1,01 ; CI 95 % 0,84-1,22 ; $p = 0,90$) [17] (**tableau 1**).

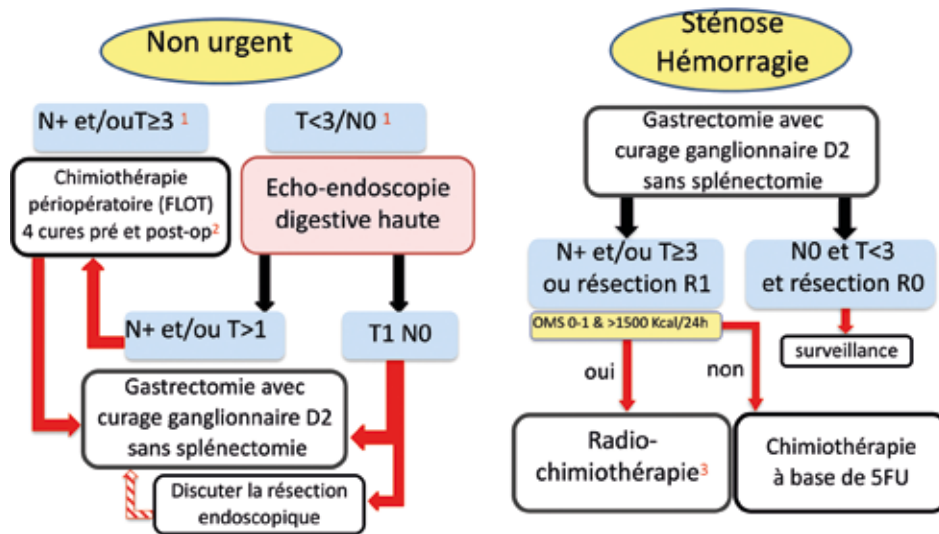
En résumé, les données de la littérature émanant des essais randomisés de phase III dont nous disposons à ce jour n'ont pas démontré la supé-

riorité de la RCT postopératoire sur la chimiothérapie postopératoire (**tableau 1**). Les analyses de sous-groupes de ces essais sont attendues pour identifier les patients qui pourraient bénéficier davantage de la RCT postopératoire, notamment pour ceux à risque élevé de récurrence locale (volumeuse tumeur, résection R1, envahissement ganglionnaire majeure ou curage ganglionnaire insuffisant, ...). Cependant, il est important aussi de préciser que les résultats des études asiatiques sont difficilement transposables à la population occidentale. Pour le TNCD, si les patients sont opérés d'emblée sans traitement préopératoire, la RCT reste l'option thérapeutique à privilégier (grade B) pour les tumeurs N+ et/ou $\geq T3$, ou en cas de résection R1. Toutefois, cette indication ne peut être retenue que chez les patients en bon état général (OMS 0-1) avec un apport nutritionnel suffisant (> 1 500 kcal/24h). Si la RCT n'est pas retenue, la chimiothérapie postopératoire à base de 5FU (associé préférentiellement à l'oxaliplatine) pendant 6 mois est recommandée, sauf pour les tumeurs gastriques < T3/N0 qui bénéficieront d'une surveillance simple (www.snfge.org/tncd) [3] (**figure 2**). Ces stratégies doivent être discutées et validées en réunion de concertation multidisciplinaire avant tout traitement. L'étude de phase III PRODIGE 36 (GASTRICHIP) évalue l'intérêt de la chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP) à l'oxaliplatine en complément de la résection chirurgicale des tumeurs gastriques localement avancées T3-T4 et/ou N+ et/ou avec cytologie péritonéale.

Particularités des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique

Les adénocarcinomes de la JOG sont les tumeurs qui se développent sur une zone « frontière » entre l'œsophage et l'estomac. Une définition anatomo-clinique a été proposée en 1996 par Siewert qui définit 3 types (Siewert I, II et III) selon la distance à 5 cm au-dessus ou au-dessous entre le centre de la tumeur et la ligne Z (jonction œso-gastrique anatomique). Comme rappelé plus haut, l'incidence des adénocarcinomes de la JOG est en augmentation alors que

Algorithme thérapeutique pour les formes localisées du cancer gastrique



1. Stade T et N estimés sur la TDM

2. À discuter en cas de tumeur MSI

3. La radiochimiothérapie ne semble pas bénéficier aux femmes avec adénocarcinome à cellules indépendantes

Figure 2 : Algorithme thérapeutique des formes localisées du cancer gastrique (extrait du thésaurus national de cancérologie: www.snfge.org/tncd)

celle du cancer gastrique est stable, voire en légère diminution dans les pays occidentaux. La prise en charge des adénocarcinomes de la JOG reste débattue en raison justement de sa localisation anatomique. En effet, les patients avec adénocarcinome de la JOG ont été inclus dans les essais randomisés ayant évalué à la fois les stratégies thérapeutiques du cancer de l'estomac et de l'œsophage.

Dans les deux essais de phase III ayant démontré la supériorité de la chimiothérapie péri-opératoire par rapport à la chirurgie seule, les patients avec adénocarcinome de la JOG représentaient respectivement 26 % [5] et 75 % [6] de la totalité des patients inclus. Dans l'étude plus récente FLOT4 ayant comparé deux protocoles de chimiothérapie péri-opératoire et démontré la supériorité du FLOT sur l'ECX/ECF, les patients avec adénocarcinome de la JOG représentaient plus de la moitié (56 %) de la population [8] (**tableau 1**).

Pour les cancers de l'œsophage, le traitement de référence pour les formes localisées repose sur les résultats de l'étude de phase III CROSS ayant démontré la supériorité de la RCT préopératoire (paclitaxel+car-

boplatine/41,4 Gy) par rapport à la chirurgie seule en termes de SG (HR, 0,66 ; 95 % IC [0,49-0,87] ; $p = 0,003$) [18] (**tableau 1**). En analysant les caractéristiques de la population étudiée, on observe que les adénocarcinomes représentaient 75 % des formes histologiques, et que les tumeurs du tiers inférieur de l'œsophage et du cardia représentaient respectivement 58 % et 23 % des localisations tumorales. En analyse de sous-groupe, l'amplitude du bénéfice apporté par la RCT préopératoire semblait cependant plus marquée en cas de carcinome épidermoïde.

Au total, sur la base de ces essais de phase III (**tableau 1**), la chimiothérapie péri-opératoire ou la RCT préopératoire peuvent être considérées comme deux options thérapeutiques de référence pour les adénocarcinomes de l'œsophage et de la JOG. Les essais randomisés actuellement en cours (ESOPEC trial : NCT02509286 ; NEOAEGIS trial : NCT01726452) et comparant ces 2 approches thérapeutiques permettront à l'avenir de définir la stratégie thérapeutique la plus appropriée pour ces patients.

Perspectives

Le traitement de référence des formes localisées de cancer gastrique repose sur la chimiothérapie péri-opératoire. Une question récurrente dans nos réunions de concertation pluridisciplinaire concerne l'intérêt de changer le protocole de chimiothérapie en post-opératoire quand celui-ci n'a pas donné de réponse satisfaisante en situation préopératoire. Il n'existe à ce jour aucune donnée pour recommander une attitude spécifique dans cette situation, et des études de stratégie sont attendues pour répondre à cette question.

Les thérapies ciblées ne sont pas indiquées pour le traitement des formes localisées de cancer gastrique. Une étude de phase III publiée en 2017 n'a pas montré de bénéfice à rajouter un anticorps monoclonal anti-angiogénique (bévacizumab) à une chimiothérapie péri-opératoire [19]. Le trastuzumab, qui est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER2, a démontré son efficacité en association avec une chimiothérapie de première ligne chez les patients présentant une tumeur surexprimant

cette protéine [3]. Des études sont actuellement en cours pour évaluer cette thérapie ciblée dans les formes localisées de cancer gastrique.

Les analyses *post hoc* des essais randomisés ayant évalué l'intérêt de la chimiothérapie péri-opératoire (MAGIC) ou adjuvante (CLASSIC) ont montré que l'instabilité des microsatellites (MSI) était associée à un meilleur pronostic chez les patients traités par chirurgie seule, et à un plus mauvais pronostic pour ceux traités par chimiothérapie [4]. Ces résultats amènent à discuter de l'intérêt d'une chimiothérapie cytotoxique en situation néo-adjuvante et/ou adjuvante pour les patients avec un cancer gastrique localisé de phénotype MSI [3]. Par ailleurs, le phénotype MSI semble être un facteur prédictif majeur de réponse à l'immunothérapie. Sur la base de ces constatations, des essais prospectifs sont actuellement en cours pour évaluer la place de l'immunothérapie dans les formes localisées de cancer gastrique (étude NEONIPIGA, NCT04006262).

Conclusion

La prise en charge des adénocarcinomes gastriques repose sur un bilan diagnostique avec la réalisation de biopsies multiples (type histologique et profil moléculaire) et un bilan d'extension avec la réalisation d'un scanner thoraco-abdominopelvien (recherche de lésions à distance) +/- associé à une écho-endoscopie digestive haute (bilan d'extension locorégional, et aussi proximale et distale en cas de linéite). Les autres explorations sont à discuter au cas par cas (laparoscopie exploratrice, IRM hépatique, TEP scan, ...). En fonction de la stratégie thérapeutique proposée et des comorbidités, le bilan pré-thérapeutique doit comporter une évaluation clinico-biologique complète ainsi qu'une recherche des facteurs de risque ou prédisposition associés. Depuis 2018, il est recommandé de dépister un déficit en DPD par le dosage de l'uracilémie en cas de traitement envisagé à base de fluoropyrimidines. Le traitement de référence proposé par le TNCD pour les formes localisées de cancer gastrique > T1 ou avec atteinte ganglionnaire repose sur la chimiothérapie péri-opératoire avec le protocole FLOT. En cas de

chirurgie première pour des raisons de complications de type occlusion ou hémorragie, un traitement postopératoire doit être envisagé, soit par radio-chimiothérapie si le patient est en bon état général avec un support nutritionnel satisfaisant, soit par chimiothérapie adjuvante seule à base de 5FU si les critères précités ne sont pas satisfaits. Ces stratégies thérapeutiques doivent être discutées et validées en réunion de concertation pluridisciplinaire avant tout traitement.

Références

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. INCa. Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données, Institut national du cancer. 2018.
3. Zaanan A, Bouche O, Benhaim L *et al.* Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2018;50:768-779.
4. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A *et al.* Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2019;JCO1901124.
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
6. Ychou M, Boige V, Pignon JP *et al.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
7. Mary F, Zaanan A, Boige V *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter retrospective study. *Dig Liver Dis* 2016;48:1498-1502.
8. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C *et al.* 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;393:1948-1957.
9. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T *et al.* Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-1737.
10. Noh SH, Park SR, Yang HK *et al.* Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396.
11. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J *et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
12. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG *et al.* Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333.
13. Dahan L, Atlan D, Bouche O *et al.* Postoperative chemoradiotherapy after surgical resection of gastric adenocarcinoma: can LV5FU2 reduce the toxic effects of the MacDonald regimen? A report on 23 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:11-15.
14. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP *et al.* The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1107-1114.
15. Lee J, Lim DH, Kim S *et al.* Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268-273.
16. Park SH, Zang DY, Han B *et al.* ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:15_suppl, 4001-4001
17. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT *et al.* Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:616-628.
18. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ *et al.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
19. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC *et al.* Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:357-370.

5

Les cinq points forts

- En France, l'incidence du cancer gastrique diminue régulièrement tandis que celle des cancers de la jonction œso-gastrique est en augmentation.
- Le bilan d'extension doit comporter un scanner abdomino-pelvien.
- Une écho-endoscopie digestive haute évaluant l'extension pariétale et ganglionnaire est réalisée pour confirmer un diagnostic de tumeur T1.
- Le traitement de référence pour les cancers gastriques non métastatiques > T1 ou avec atteinte ganglionnaire est la chimiothérapie péri-opératoire par le protocole FLOT.
- Chez les patients opérés d'emblée (occlusion ou hémorragie) avec tumeur \geq T3 et/ou N+ et/ou R1, une radiochimiothérapie ou une chimiothérapie post-opératoire est proposée.