

DOSSIER THÉMATIQUE : LE CANCER DE L'ESTOMAC

Les cancers superficiels de l'estomac

Superficial cancer of the stomach

Romain Coriat^{1,2}, Ariane Chryssostalis¹, Stanislas Chaussade^{1,2}

1. Service de Gastroentérologie, Hôpital Cochin, GHU Ouest

2. Université Paris Descartes

AP-HP, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, F-75014 Paris

stanislas.chaussade@cch.aphp.fr

■ Résumé

Le cancer superficiel de l'estomac est un cancer limité à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (T1). L'absence d'invasion de la musculaire muqueuse diminue le risque d'envahissement ganglionnaire et permet d'envisager un traitement endoscopique. Le risque de métastases ganglionnaires est corrélé à la taille de la tumeur, à l'envahissement en profondeur de la lésion et à l'aspect endoscopique de la lésion.

Mots-clés

Cancers superficiels de l'estomac, ESD, Dissection, Endoscopie

■ Abstract

Early gastric cancer corresponds to a mucosa or submucosa carcinoma (T1). The absence of invasion of muscularis mucosa reduces the risk of lymph node and therefore endoscopic treatment could be considered. The risk of lymph node metastases is correlated with tumor size, invasion depth of the lesion and the endoscopic

Keywords

Early gastric cancer, ESD, Dissection, Endoscopy

■ Introduction

Le cancer superficiel de l'estomac est un cancer défini par son atteinte limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse, quel que soit son statut ganglionnaire (cancer classé T1). Dans les cancers superficiels de l'estomac, le risque de métastase ganglionnaire est de l'ordre de 15 à 20 % et les paramètres associés à cette atteinte ganglionnaire doivent être bien connus pour permettre un traitement

Le traitement endoscopique consiste à réaliser, après repérage de la lésion, une dissection sous-muqueuse de celle-ci, et cela afin de permettre une résection en monobloc. Cette technique, limitée à certains centres, permet d'envisager un traitement curatif endoscopique de ces tumeurs et doit être suivie d'une surveillance rapprochée endoscopique.

appearance of the lesion. Endoscopic treatment is performed after locating the lesion. Endoscopic submucosal dissection allows en bloc resection. This technique is limited to some centers and could be considered as a curative endoscopic treatment. This therapy has to be followed by a close surveillance endoscopy.

endoscopique. Seul 1 % des cancers superficiels de l'estomac bénéficie d'un traitement endoscopique en France. Leur pronostic est excellent après traitement chirurgical et le développement des techniques d'endoscopie pourrait permettre d'éviter des chirurgies. Les indications du traitement endoscopique sont bien codifiées et doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire.

■ Épidémiologie des cancers superficiels de l'estomac

Les cancers superficiels de l'estomac sont rares en France [1]. Ils représentent environ 5 à 10 % de l'ensemble des cancers de l'estomac mais l'incidence de ces cancers diagnostiqués à un stade précoce n'augmente pas, la majorité des cancers de l'estomac étant diagnostiqués à un stade avancé [2] et cela malgré les progrès de l'endoscopie et la description des aspects endoscopiques du cancer superficiel de l'estomac par les auteurs japonais.

Les cancers superficiels de l'estomac voient leur incidence augmentée avec l'âge et sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme. Ces chiffres d'incidence contrastent avec ceux rapportés dans les études japonaises ou coréennes où la fréquence des cancers superficiels a progressivement augmenté pour atteindre 40 % des cancers réséqués vers 1985. Actuellement, en Asie, l'incidence des cancers superficiels de l'estomac dépasse celle des cancers gastriques invasifs dans certains centres de dépistage. Ces chiffres ne sont pas uniquement dus à une politique de dépistage de ce cancer qui est beaucoup plus fréquent dans ces pays mais ils sont surtout la conséquence de la reconnaissance, par les endoscopistes japonais ou coréens, de ces cancers (description du Pit Pattern, apport de la chromoendoscopie). Les formes dépistées en France [2] sont le plus souvent ulcérées, ce qui explique la part tout à fait anecdotique du traitement endoscopique des cancers superficiels de l'estomac en France.

■ Diagnostic

Il n'existe pas de signe clinique particulier du cancer superficiel de l'estomac et celui-ci doit être recherché au cours de toute endoscopie digestive haute. Au Japon, seuls 20 % des cancers superficiels de l'estomac sont retrouvés au cours d'un examen de dépistage.

Certaines situations pathologiques identifiées exposent à un risque plus élevé de cancer de l'estomac et constituent des populations à risque. Ainsi, le risque de cancer de l'estomac est plus élevé au cours de la polypose adénomateuse familiale, après gastrectomie partielle, au cours de la maladie de Biermer mais surtout au cours de la gastrite chronique. Ainsi, une étude hollandaise récente a mis en évidence qu'après une première endoscopie digestive haute, le risque cumulé de cancer de l'estomac, à 10 ans, était inférieur à 1 % en cas de gastrite atrophique ; de 1,5 % en cas de métaplasie intestinale ; de 4 % en cas de dysplasie de bas grade ; et de 31 % en cas de dysplasie de haut grade [3].

Les aspects endoscopiques du cancer superficiel de l'estomac doivent être bien connus. Toute anomalie du relief ou toute modification localisée de la muqueuse gastrique doit être analysée et doit être biopsiée. Les anomalies du relief sont à la base de la classification de Paris [4] qui s'est fortement inspirée des travaux

japonais. Cette classification permet de faire la distinction entre les lésions polypoïdes (type I), les lésions planes (type II) et les lésions ulcérées (type III) (Fig. 1). Parmi les lésions planes, on distingue les lésions planes légèrement surélevées (type IIa), les lésions complètement planes (type IIb) et les lésions planes légèrement déprimées (type IIc). La répartition de ces lésions parmi les cancers superficiels de l'estomac est fournie par les séries japonaises (Tableau 1). On peut ainsi voir que les lésions IIc représentent près de 78 % des cancers superficiels et que les lésions IIa représentent environ 17 % des cancers superficiels, soulignant l'importance de l'examen soigneux de la paroi gastrique au cours de l'endoscopie pour détecter ces anomalies de relief et de couleur de la muqueuse.

Le diagnostic repose sur la pratique de biopsies qui ne nécessitent pas d'être très nombreuses. Il a en effet été démontré que la performance diagnostique de 2 biopsies et de 4 biopsies sont respectivement de 90 % et de 95 %.

■ Bilan d'extension

Le bilan d'extension comporte un examen complet de l'ensemble de la muqueuse gastrique en utilisant des techniques de chromoendoscopie virtuelle (NBI, FICE) ou des colorants tels que l'indigo carmin associé ou non à de l'acide acétique. Ces techniques permettent de retrouver des lésions synchrones dans 15 % des cas et de déterminer la lésion avec plus de précision que l'endoscopie de routine [5,6].

Le bilan d'extension comporte une échoendoscopie qui permet, avec précision, de différencier les lésions T1 des lésions T2. L'échoendoscopie peut être normale au cours des cancers superficiels de l'estomac, et l'utilisation de mini-sondes de 20 ou 30 MHz a pu, dans des mains entraînées, distinguer les lésions atteignant la muqueuse de la sous-muqueuse. Néanmoins, cette technique est peu diffusée, en France, et expose à des risques de sur- ou de sous-évaluation de l'extension en profondeur des cancers superficiels. L'échoendoscopie

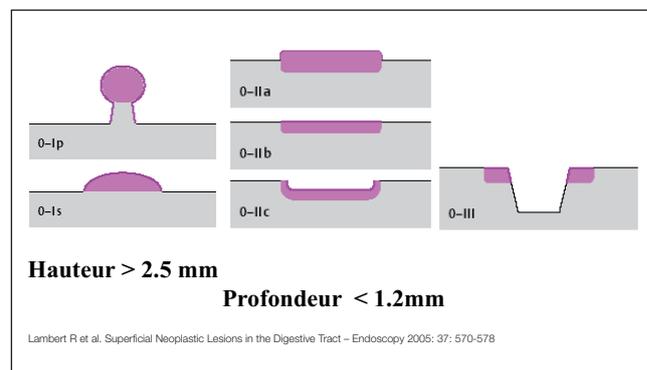
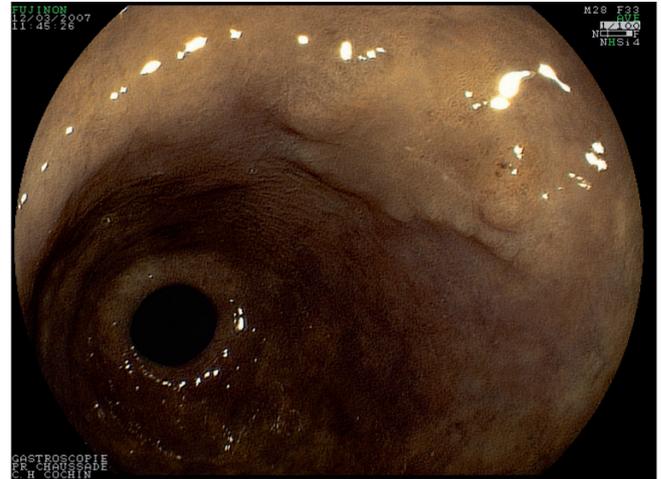
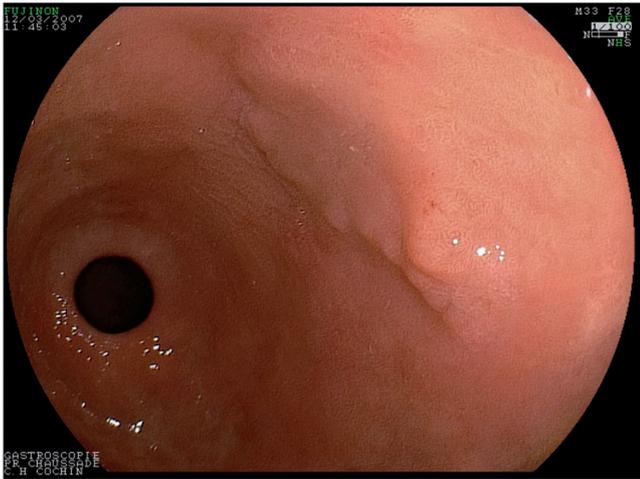


Figure 1
Aspect endoscopique : la classification japonaise



Lésion IIa + IIc



Lésion IIc (78 % des cas)

Tableau 1. Aspects endoscopiques des cancers superficiels de l'estomac

| Cancers superficiels de l'estomac | |
|-----------------------------------|-------------|
| Sous-type | (n = 2 098) |
| 0 - I | 3 % |
| 0 - IIa | 17 % |
| 0 - IIb | < 1 % |
| 0 - IIc | 78 % |
| 0 - III | < 1 % |

est plus précise dans le staging ganglionnaire que le TDM abdominal et doit être réalisée dans tous les cas de cancers superficiels.

■ Traitement

Initialement, le traitement de référence était la chirurgie qui donne des taux de survie de plus de 95 % à 10 ans avec une survie

spécifique de 99 % pour les cancers superficiels intramuqueux et 95 % pour les cancers T1 atteignant la sous-muqueuse [7]. Sous l'influence des endoscopistes japonais, il a été suggéré que le traitement local par endoscopie pouvait suffire dans certains cas. Ce traitement endoscopique intéresse environ 50 % des cancers superficiels de l'estomac au Japon. Deux techniques sont, à l'heure actuelle, utilisées : la mucosectomie endoscopique (EMR) et la dissection endoscopique (ou ESD). Ces traitements locaux font l'impasse sur le curage ganglionnaire, ce qui a conduit les endoscopistes japonais à identifier les facteurs de risque de métastases ganglionnaires.

Facteurs prédictifs du risque ganglionnaire dans les cancers superficiels de l'estomac

Dans les cancers superficiels de l'estomac, l'atteinte ganglionnaire est, dans 70 % des cas, proximale. Dans les cancers intramuqueux, le risque ganglionnaire est considéré comme très faible, de l'ordre de 1 à 3 %. Dans les cancers superficiels

atteignant la sous-muqueuse, An *et al.* [8] ont montré, dans une série de 1 043 patients opérés entre 2002 et 2005 que le risque de métastases ganglionnaires était de 20 % et que les facteurs de risque de métastases ganglionnaires étaient la taille de la tumeur, la profondeur de l'invasion dans la sous-muqueuse, la différenciation de la tumeur, l'existence d'une infiltration lymphatique ou l'existence d'une infiltration périnerveuse. Toutes ces données peuvent être obtenues par l'endoscopie et l'examen anatomopathologique d'une pièce de résection endoscopique. En analyse multivariée, 2 facteurs indépendants sont apparus, à savoir la taille de la tumeur et l'existence d'une invasion lymphatique (Tableau 2). Lorsqu'il existait un envahissement lymphatique ou périnerveux, le risque de métastases ganglionnaires était de plus de 40 %. L'existence de cellules indépendantes n'apparaissait pas comme un facteur indépendant de métastases ganglionnaires même si ce critère a été retrouvé dans d'autres séries de la littérature. Ces études soulignent l'importance d'avoir un examen histologique soigneux de la pièce de résection endoscopique.

Dans le tableau n° 2, on peut voir que lorsque la taille du cancer superficiel est < 1 cm et qu'il n'existe pas d'infiltration lymphatique, le risque de métastase ganglionnaire est nul ; que lorsque la taille de la tumeur est < 2 cm et qu'il n'existe pas d'invasion lymphatique, le risque de métastase ganglionnaire est de 1,3 %. Entre 2 cm et 3 cm et lorsque l'invasion lymphatique est absente, le risque de métastase ganglionnaire est de l'ordre de 3 à 7 % en fonction de l'infiltration dans la sous-muqueuse. Dès qu'il existe une invasion lymphatique, et même si les tumeurs sont de petite taille, le risque de métastase ganglionnaire est important. Dans le travail d'An et coll. [8], 88 % des patients ayant des métastases ganglionnaires étaient N1, 8 % étaient N2 mais 4 % étaient N3. Tous les cancers superficiels N3 avaient une invasion lymphatique sur la pièce de gastrectomie. Ces résultats plaident pour les auteurs japonais sur la réalisation d'un curage D2 dans les cancers superficiels de l'estomac. Ces constatations, issues de travaux sur des pièces de résection chirurgicales, nécessitent une coopération étroite avec l'anatomopathologiste et sont à la base des recommandations japonaises sur le traitement endoscopique des cancers superficiels de l'estomac.

Les recommandations actuelles rapportées par Gotoda et coll. [9] distinguent les indications validées du traitement endoscopique à savoir :

- des cancers limités à la muqueuse ;
- des cancers bien différenciés ;
- des cancers dont la taille est de moins de 2 cm pour des lésions IIa ou de moins de 1 cm pour des lésions IIc ;
- l'absence d'érosions ou d'ulcérations ;
- l'absence d'embolies veineux ou lymphatiques à l'examen de la pièce de résection endoscopique ;
- le traitement endoscopique était contre-indiqué si la tumeur était peu différenciée ou comportait des cellules indépendantes.

Ces critères ont été étendus récemment à la suite des travaux de Gotoda et coll. [10] :

Tableau 2. Incidence de l'envahissement ganglionnaire métastatique en fonction de la présence d'embolie lymphatique, de la taille tumorale et de l'invasion de la sous-muqueuse

| Aspect endoscopique de la lésion | Sm1 | Sm2 | Sm3 | |
|---|---------|--------|--------|--------|
| Absence d'embolie lymphatique (n = 706) | | | | |
| Taille (cm) | < 1 | 0 % | 10 % | 0 % |
| | 1 à < 2 | 1,7 % | 11,1 % | 11,1 % |
| | 2 à < 4 | 3,6 % | 4,1 % | 7,3 % |
| | ≥ 4 | 9 % | 15,9 % | 11,6 % |
| Présence d'embolies lymphatiques (n = 337) | | | | |
| Taille (cm) | < 1 | 0 % | 50 % | 0 % |
| | 1 à < 2 | 22,2 % | 33,3 % | 33,3 % |
| | 2 à < 4 | 50 % | 28,3 % | 40,7 % |
| | ≥ 4 | 84,6 % | 42,4 % | 57,7 % |

- aux cancers superficiels bien différenciés intramuqueux de plus de 2 cm ;
- aux cancers intramuqueux présentant une érosion ou une ulcération de moins de 3 cm ;
- aux cancers intramuqueux peu différenciés ou présentant des cellules indépendantes de moins de 3 cm ;
- à certains cancers superficiels de l'estomac envahissant la partie superficielle de la sous-muqueuse (sm1 ou envahissement de moins de 500 µm) sous réserve qu'il s'agisse d'une tumeur bien différenciée de petite taille (< 3 cm) et en l'absence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques. Ces conditions et la rareté de ces lésions en France font qu'il est absolument indispensable que ces patients soient pris en charge dans des centres spécialisés et qu'une collaboration étroite existe entre l'endoscopiste et l'anatomopathologiste.

■ Le traitement chirurgical

Il s'agit du traitement de référence et il n'est pas différent des cancers invasifs de l'estomac. Il comporte une gastrectomie totale ou des 4/5 et un curage ganglionnaire D1,5. Le curage ganglionnaire est identique à celui des cancers invasifs. Les résultats sont excellents avec une mortalité postopératoire de moins de 5 % et une survie sans récurrence de plus de 90 % à deux ans. Ce traitement peut être effectué par voie laparoscopique lorsque cette technique est maîtrisée. Les résultats sont excellents avec des taux de survie sans récurrence de plus de 95 %.

■ Le traitement endoscopique

La 1^{re} étape est d'identifier les marges latérales du cancer. Cette 1^{re} étape est parfois difficile et l'aide de la chromoendoscopie électronique (NBI et FICE) [11,12] est démontrée pour permettre une exérèse R0. Un marquage avec le plasma ARGON ou un bistouri est indispensable. D'autres colorations par l'indigo carmin, le cristal violet ou un mélange d'acide acétique et d'indigo carmin ont été aussi proposées [13].

La 2^e étape est de déterminer la taille de la tumeur (< 1 cm ou > 2 cm ou 3 cm) et son aspect endoscopique en se servant de la classification de Paris. La technique d'exérèse endoscopique va certes dépendre de l'expérience de l'opérateur mais il est fortement recommandé, au-delà de 2 cm voire de 1 cm pour les endoscopistes japonais, de privilégier la dissection endoscopique. De même, lorsqu'il existe une érosion ou une ulcération et quel que soit le diamètre de la lésion (> 1 cm), il est recommandé d'utiliser l'ESD qui permet de réaliser une résection en bloc de la lésion dans un pourcentage de cas plus important et qui permet de mieux détecter un envahissement vasculaire ou lymphatique [14]. Au-delà de 2 cm, il est bien démontré que la dissection endoscopique permet d'obtenir plus d'exérèse R0 et en seul fragment, gage d'un examen anatomopathologique de qualité. Dans les tumeurs de plus de 2 cm, le taux de récurrence de la mucoséctomie endoscopique varie de 5 à 25 % surtout si les marges de résections sont atteintes ou si la mucoséctomie est effectuée en plusieurs fragments [14].

Dans les séries japonaises et coréennes, les résultats sont très concordants. Le taux de résection mono bloc de la dissection et le taux de résection R0 sont proches de 95 % [15,16]. Dans une série de 1 000 patients ayant bénéficié d'une dissection endoscopique, le taux d'hémorragie digestive retardée, d'hémorragie retardée abondante, de perforation et de chirurgie après dissection sont de respectivement 15,6 % ; 0,6 % ; 1,2 % et 0,2 %. Le taux de résection complète est lié à la taille de la lésion, sa localisation (taux de résection moins important pour les lésions de l'estomac proximal), l'existence d'une cicatrice et l'existence d'un cancer peu différencié. Les taux de survies à 5 ans, bruts sans récurrence et spécifiques, étaient de 97,1 % et 100 %, témoignant de l'efficacité de la dissection endoscopique [16] dans cette série qui comportait aussi des patients avec les critères élargis d'indications de la dissection endoscopique proposés par Gotoda. Dans l'étude d'Isomoto, la mortalité était nulle et le taux de perforations de 4,5 %. Ces perforations étaient plus importantes dans le groupe appartenant aux critères élargis et toutes ces perforations étaient traitées de façon conservatrice avec fermeture par des clips. Après dissection endoscopique, le facteur de risque local le plus souvent retrouvé est celui d'une exérèse incomplète. L'exérèse incomplète est, elle-même, associée à une localisation de la partie haute de l'estomac pour une taille > 3 cm [17].

■ **Suivi après résection endoscopique d'un cancer superficiel de l'estomac**

Après une résection endoscopique, une surveillance endoscopique régulière est indispensable. Les recommandations japonaises préconisent une endoscopie de surveillance à 6, 12, 24 et 36 mois après le traitement endoscopique ; l'éradication d'*Helicobacter pylori*, lorsqu'il est retrouvé, est indispensable. Lors d'études récentes, il a été démontré que l'éradication d'*Helicobacter* permettait de diminuer de plus de 2/3 les risques de cancers métachrones [18]. Le risque de cancer métachrone était, à 3 ans, de 9,6 % et de 3,6 % dans le groupe éradication.

On peut signaler que dans cette série, les cancers superficiels étaient le plus souvent de type muqueux, leur diamètre < 15 mm et le plus souvent de type différencié. Néanmoins, compte tenu de l'existence d'une métaplasie intestinale associée, il est fortement recommandé de rechercher et d'éradiquer l'*Helicobacter pylori* après une mucoséctomie endoscopique ou une dissection endoscopique d'un cancer superficiel de l'estomac.

Au total, le cancer superficiel de l'estomac est une entité peu fréquente dans notre pays, du fait d'une reconnaissance insuffisante des aspects endoscopiques par les gastroentérologues. Un traitement endoscopique est possible, dans certains cas, dans des centres spécialisés après discussion au cours de la réunion de concertation pluridisciplinaire et après analyse soignée de la pièce de résection. La dissection endoscopique est la technique de choix d'exérèse des cancers superficiels de l'estomac. Dans les autres cas, la chirurgie donne d'excellents résultats.

■ **Références**

1. Benhamiche AM, Faivre J, Tazi MA, Darsouni R, Villing AL, Couillaud C. Superficial cancer of the stomach: evolution of their characteristics over a 20 year period in one population. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:13-8.
2. Arsene D, Chomontowski J, Pottier D, Rougreau A, Launoy G, Gignoux M. Epidemiology and prognosis of gastric carcinomas at the province of Calvados. A 10-year study. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:797-803.
3. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-52.
4. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37:570-8.
5. Kadowaki S, Tanaka K, Toyoda H, Kosaka R, Imoto I, Hamada Y, et al. Ease of early gastric cancer demarcation recognition: a comparison of four magnifying endoscopy methods. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1625-30.
6. Mouri R, Yoshida S, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Evaluation and validation of computed virtual chromoendoscopy in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1052-8.
7. Gotoda T. Endoscopic resection for premalignant and malignant lesions of the gastrointestinal tract from the esophagus to the colon. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:435-50, viii.
8. An JY, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg* 2007;246:749-53.
9. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-8.
10. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg* 2010;97:868-71.
11. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, Omae M, Hirasawa T, Ishiyama A, et al. Diagnosis of undifferentiated type early gastric cancers by magnification endoscopy with narrow-band imaging. *J Gastroenterol Hepatol* 2011. [Epub ahead of print].

12. Coriat R, Chrysostalis A, Zeitoun JD, Deyra J, Gaudric M, Prat F, et al. Computed virtual chromoendoscopy system (FICE): a new tool for upper endoscopy? *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:363-9.
13. Sakai Y, Eto R, Kasanuki J, Kondo F, Kato K, Arai M, et al. Chromoendoscopy with indigo carmine dye added to acetic acid in the diagnosis of gastric neoplasia: a prospective comparative study. *Gastrointest Endosc* 2008;68:635-41.
14. Wang J, Yu JC, Kang WM, Ma Z-Q. Treatment strategy for early gastric cancer. *Surgical Oncology* 2011;1:1-5.
15. Kim JH, Lee YC, Kim H, Song KH, Lee SK, Cheon JH, et al. Endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:e1-9.
16. Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study. *Gut* 2009;58:331-6.
17. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Inoue M, Kawano S, et al. Risk factors associated with local recurrence of early gastric cancers after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2008;68:887-94.
18. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-7.