

**CHIMIOThERAPIE PERIOPERATOIRE DES CANCERS
GASTRIQUES : VRAIMENT ? POUR QUI ? A QUEL RISQUE ?**

**PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY OF GASTRIC CANCER : FOR
WHO ? WHICH RISKS ?**

Pierre MICHEL

Hôpital Charles Nicolle - Unité d'Oncologie Digestive - Service d'Hépatogastroentérologie
et Nutrition - 1, rue de Germont – 76031 - Rouen Cedex – Téléphone : 02 32 88 86 10 –
Télécopie : 02 32 88 86 69

Le dossier de Mme S, 68 ans, est présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour traitement d'un adénocarcinome gastrique bien différencié. La lésion tumorale a été découverte lors du bilan d'une anémie ferriprive révélée par une asthénie. Cette patiente présente un diabète de type II depuis 5 ans, une hypertension artérielle et une coxarthrose. Son indice de masse corporelle (BMI) est de 28. Les examens réalisés avant la réunion sont l'endoscopie digestive haute avec biopsies et une tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne avec injection de produit de contraste. L'endoscopie décrit une lésion sur l'angulus, ovalaire mesurant 2 cm de grand axe, ulcérée. La distance entre le pôle supérieur de la tumeur et le cardia est de 4 cm. La tomodensitométrie ne montre pas de métastase à distance ni d'adénopathie supracentimétrique. La proposition de la RCP mentionne la réalisation d'une chimiothérapie périopératoire.

Lors de la consultation de présentation du plan personnalisé de soins, la patiente demande si cette chimiothérapie est vraiment utile ?

Dans le cancer de l'estomac, le bénéfice d'une chimiothérapie complémentaire à la chirurgie d'exérèse a été évalué dans de nombreuses études.

- En post-opératoire, plusieurs méta-analyses d'essais randomisés ont été publiées. Ces méta-analyses ne montrent pas de bénéfice significatif en faveur de la chimiothérapie pour les patients occidentaux [1].

- Deux études randomisées ont évalué la chimiothérapie péri-opératoire. L'étude britannique multicentrique [2,3] a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie pré et postopératoire par Epirubicine-Cisplatine-5FU *versus* chirurgie seule. Les risques de récurrence et de décès étaient significativement diminués dans le bras chimiothérapie, hazard ratio respectivement de 0,7 (IC_{95%} 0,56-0,88) p=0,002 et 0,75 (IC_{95%} 0,60-0,93) p=0,009. L'étude française multicentrique a comparé la chirurgie seule à la chirurgie encadrée de 2 cures de chimiothérapie par 5 Fluorouracile et Cisplatine (protocole sur 5 jours tous les 28 jours) [3].

Parmi les 224 patients inclus, 64 % avaient une tumeur du cardia. Les risques de récurrence et de décès étaient significativement plus faibles dans le groupe chimiothérapie, hazard ratio respectivement de 0,65 (IC_{95%} 0,48-0,89) et 0,69 (IC_{95%} 0,50-0,95) [3]. Ces deux études convergentes montrent que la chimiothérapie périopératoire diminue de 30 à 35 % le risque relatif de récurrence et de 25 à 30 % le risque relatif de décès. Le risque relatif est une présentation méthodologiquement correcte, cependant cette notion est plus difficile à comprendre que celle du risque brut. Dans les études britannique et française, le risque brut de décès était diminué respectivement de 13 % et 14 % à 5 ans. De plus, dans la chimiothérapie périopératoire, l'effet semble principalement lié au traitement préopératoire. En effet, les résultats détaillés de l'étude britannique montre que si 86 % des patients ont réalisé la chimiothérapie préopératoire, 41 % seulement ont pu faire la chimiothérapie postopératoire.

Au total, la chimiothérapie périopératoire a effectivement un effet démontré sur la récurrence postopératoire du cancer de l'estomac. Ce bénéfice reste modeste mais d'une amplitude comparable à celle de la chimiothérapie postopératoire des cancers du côlon avant l'avènement du FOLFOX [4].

La patiente demeure réticente à l'idée d'un traitement préopératoire et souhaite savoir si dans son cas particulier, un traitement complémentaire à la chirurgie est réellement nécessaire. Cette chimiothérapie est-elle à proposer à tous les malades ?

L'aphorisme des biostatisticiens, « la conclusion d'un essai thérapeutique s'applique à la population étudiée » conduit à la réalisation d'une chimiothérapie à l'ensemble de la population des patients non métastatiques. De ce point de vue, la patiente répond à ce critère et justifie la réalisation de la chimiothérapie sous réserve de l'absence de contre-indication (insuffisance rénale par exemple). Sur le plan carcinologique, une réflexion plus approfondie peut être menée pour sélectionner les patients à haut risque de récurrence. Les deux principaux

facteurs pronostiques sont la qualité de la chirurgie et l'envahissement tumoral (atteinte de la séreuse et/ou des ganglions). En cas de résection histologiquement complète (R0), le facteur pronostique majeur est la présence d'un envahissement ganglionnaire. La survie à 5 ans est de 60 à 80 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire et de 15 à 30 % en présence d'un envahissement ganglionnaire [5]. Cependant, la connaissance du statut ganglionnaire dépend du nombre de ganglions examinés, du site du curage et indirectement de la qualité de l'acte chirurgical [6]. En 2000, les données du registre de la Côte d'Or montraient que la survie à 5 ans après gastrectomie à visée curative était estimée à 60 % pour les stades IB, 38,5 % pour les stades II et 19,5 % pour les stades IIIA et 2,5 % pour les stades IIIB [7]. Ces chiffres étaient similaires à ceux des données américaines [8]. Deux études récentes suggèrent que les pratiques évoluent avec une augmentation du nombre de ganglions détectés sur les pièces opératoires et une amélioration de la survie [9,10]. Dans l'étude multicentrique française de chimiothérapie périopératoire, le nombre médian de ganglions examinés était de 19 dans les deux groupes. Dans l'étude britannique, le nombre de ganglions n'était pas mentionné. Cependant dans ces deux études, dans le groupe chirurgie seule, le pourcentage de patients vivants à 5 ans apparaît faible, respectivement 23 % et 24 %, par rapport aux données rapportées dans des études où la qualité de la chirurgie est contrôlée [2,11-13]. La chimiothérapie garde-t-elle une efficacité significative dans une population opérée de manière optimale ?

Est-il possible de sélectionner en préopératoire la population des patients avec une tumeur envahissant la séreuse (T3) et/ou des ganglions (N+) ? Pour la détermination du stade T, une revue récente de la littérature confirme que l'examen le plus performant est l'échoendoscopie avec une sensibilité de 77 à 100 % et une spécificité de 65 à 100 % pour mettre en évidence un envahissement de la séreuse [14]. L'échoendoscopie est moins performante avec une sensibilité de l'ordre de 50 % pour le diagnostic d'un envahissement ganglionnaire [15].

Cependant, la combinaison des données échocendoscopiques concernant l'envahissement de la séreuse et ganglionnaire permet d'identifier 77 % des patients à haut risque de récurrence. L'alternative pour définir au mieux le statut ganglionnaire est la réalisation d'une vidéo-laparoscopie [16,17]. Actuellement, les examens recommandés pour le bilan préthérapeutique du cancer de l'estomac sont l'endoscopie et la tomodensitométrie thoraco-abdominale. Cependant, avant un traitement néoadjuvant à la chirurgie, la réalisation d'une échocendoscopie et/ou d'une vidéo-laparoscopie devrait permettre d'améliorer la sélection des patients à haut risque de récurrence (T3 ou N+).

Après vos explications, la patiente est convaincue de la nécessité de la chimiothérapie périopératoire et vous demande les risques de cette stratégie.

Bien que le principal risque soit de ne pas faire de traitement complémentaire à la chirurgie, la réalisation d'une chimiothérapie périopératoire comporte certains risques et effets secondaires.

Dans les deux études randomisées, moins de 10 % des patients ont présenté des effets secondaires cliniques sévères de la chimiothérapie préopératoire (grade 3-4). Ces effets secondaires cliniques étaient principalement des nausées dans 6 et 9 % des cas et une mucite dans 4 % des cas. Les nausées sévères (grade 3-4) étaient plus fréquentes dans la période post-opératoire (12,3 %). Il y a eu 1 décès toxique dans l'étude française (1 %).

Le risque de décès postopératoire n'était pas augmenté par la chimiothérapie préopératoire, avec, dans les deux études, un risque de décès de 5 à 6 %. La morbidité post-opératoire était du même ordre dans les deux groupes, 26 % *versus* 19 % dans l'étude française et 45,7 *versus* 45,3 % dans l'étude britannique.

Après toutes ces informations la patiente souhaite savoir si d'autres possibilités de traitement complémentaires à la chirurgie sont connues et si ces possibilités n'offrent pas une efficacité plus importante.

Pour justifier les traitements alternatifs à la chimiothérapie systémique vous reprenez les données sur les sites de récurrences après chirurgie de résection R0. Ces sites de récurrence ont été étudiés dans deux grandes séries asiatiques comportant plus de 500 patients opérés selon une procédure rigoureuse (curage D2) [18,19]. La récurrence était locorégionale dans 32,5 %, péritonéale dans 45,9 % et hémotogène (à distance) dans 34,2 % des cas. Pour le sous-groupe des tumeurs T3 la récurrence était locorégionale dans 66 % des cas et pour les tumeurs N1-2 la récurrence était locorégionale dans plus de 30 % des cas. Cette analyse justifie l'évaluation d'un traitement locorégional tel que la radiothérapie associée à la chirurgie. La radiochimiothérapie postopératoire a été évaluée dans une seule étude randomisée récente. Les études plus anciennes (avant 1990) sont difficilement interprétables en raison de l'évolution des pratiques en chirurgie comme en radiothérapie. L'étude américaine publiée en 2001 a comparé la chirurgie seule à la chirurgie plus radiochimiothérapie post-opératoire [20]. La population étudiée était composée de lésions T3 dans plus de 60 % des cas avec un envahissement ganglionnaire dans 85 % des cas. A 3 ans, les risques relatifs de récurrence et de décès en l'absence de traitement adjuvant étaient augmentés respectivement de 52 % (hazard ratio 1,52 IC_{95%} 1,23-1,86) et 35 % (hazard ratio 1,35 IC_{95%} 1,09-1,66). La survie sans récurrence à 3 ans était de 31 % dans le bras chirurgie contre 48 % dans le bras chirurgie + radiochimiothérapie. La survie globale à 3 ans était de 41 % dans le bras chirurgie seule et de 50 % dans le bras chirurgie + radiochimiothérapie. L'analyse de la courbe de survie du bras chirurgie montre que la survie globale à 5 ans est de l'ordre de 30 %. Ce résultat a été obtenu alors que 54 % des patients avaient été opérés de manière suboptimale (lymphadénectomie < D1). La radiochimiothérapie post-opératoire a donc démontré son efficacité dans la population des

patients opérés de manière suboptimale d'un cancer de l'estomac. Une étude de registre réalisée au Canada sur plus de 4000 patients traités par chirurgie ou chirurgie puis radiochimiothérapie semble confirmer le bénéfice de la radiochimiothérapie post-opératoire en pratique de routine. Les Hazard Ratio étaient respectivement de 0,71, $p = 0,0007$ et 0,66, $p < 0,0001$ pour les stades III et IV (M0) [21].

Qu'en est-il chez les patients opérés selon les recommandations ? Une étude coréenne comparative, prospective, non randomisée sur 990 patients, apporte une partie de la réponse avec un niveau de preuve faible. Dans ce travail le traitement post-opératoire comportait une radiochimiothérapie selon les mêmes modalités que dans l'étude américaine (45 Gy, 5Fluorouracile bolus et acide folinique). Le groupe chirurgie seule était composé de patients sélectionnés pour la radiochimiothérapie dont l'entourage avait refusé le traitement post-opératoire [22]. Dans les 2 groupes, l'analyse du statut ganglionnaire a porté sur plus de 25 ganglions chez respectivement 85 et 87 % des patients. Le bénéfice en faveur du groupe radio-chimiothérapie a été retrouvé pour la survie globale à 5 ans dans le groupe des stades IIIA (61,6 % vs. 43,9 %, $p=0,0013$) et IIIB (40,8 % vs. 20,5 %, $p=0,0045$) avec un hazard ratio respectivement de 0,60 (IC_{95%} 0,43-0,83) et 0,53 (IC_{95%} 0,34-0,84). Ces résultats plaident en faveur d'un effet bénéfique de la radiochimiothérapie dans la population des patients opérés avec un curage ganglionnaire supérieur à D1.

Enfin, il est indispensable de rappeler que la radiochimiothérapie post-opératoire ne peut être réalisée que chez des patients en état général et nutritionnel satisfaisant. Dans les études américaine et coréenne, les patients n'étaient éligibles que si l'apport calorique quotidien était supérieur à 1500 KCal. Cette précaution doit être maintenue pour éviter de faire ce type de traitement à des patients dénutris et les exposer à des complications sévères [23]. Cette limite ne permet pas de connaître la faisabilité de la radiochimiothérapie post-opératoire sur une population de patients opérés d'un cancer de l'estomac. En effet dans l'étude américaine la

randomisation était pratiquée en post-opératoire chez des patients aptes à recevoir le traitement. Pour la patiente, la radiochimiothérapie postopératoire peut être une option. L'effet thérapeutique est possiblement plus important avec la radiochimiothérapie postopératoire (diminution du risque relatif de récurrence de 50 %) qu'avec la chimiothérapie seule (diminution du risque relatif de récurrence de 35 %). Cependant, le pourcentage de chance de débiter la radiochimiothérapie en postopératoire est inconnu, et seuls 2/3 des patients qui débiterent la radiochimiothérapie font la totalité du traitement.

La radiochimiothérapie pré-opératoire présente l'avantage théorique d'être réalisable chez tous les malades opérables d'un adénocarcinome de l'estomac. Cette stratégie pré-opératoire a été évaluée dans un petit nombre d'études de phase II [24-26]). La dose totale de radiothérapie utilisée était de 45 Gy en étalement classique, dans les 3 études. Les schémas de chimiothérapie ont associé du 5Fluorouracile et du cisplatine +/- paclitaxel avec de manière concomitante à la radiothérapie du 5FU en perfusion continue associé ou non à du paclitaxel. La faisabilité des schémas étudiés était supérieure ou égale à 80 %. Une réponse complète histologique a été constatée dans plus de 20 % des cas. Cependant une toxicité grade 4 était rapportée chez plus de 20 % des patients. La progression métastatique sous la forme d'une carcinose péritonéale est la principale cause de non résection de la tumeur chez les patients traités par radiochimiothérapie pré-opératoire [27].

En France, l'essai TRACE (**TR**aitement **A**djuvant du **C**ancer de l'**E**stomac) a pour objectif d'évaluer la faisabilité d'un schéma de radiochimiothérapie réalisé soit en pré-opératoire soit en post-opératoire. Cette étude intergroupe FFCD, FNCLCC, SFRO est fondée sur les hypothèses suivantes : a) le risque de récurrence post-opératoire est principalement locorégional ; b) la chimiothérapie péri-opératoire diminue au mieux le risque relatif de récurrence de 35 % ; c) la radio-chimiothérapie post-opératoire diminue le risque relatif de récurrence d'au moins 50 %, ce chiffre étant obtenu sur une population dont seul 64 % a

effectué le traitement complet ; d) les études préliminaires permettent d'espérer une faisabilité de la radiochimiothérapie pré-opératoire de l'ordre de 80 % ; e) dans les autres organes de l'appareil digestif la radiochimiothérapie pré-opératoire a toujours été supérieure en terme d'efficacité et de tolérance à la radiochimiothérapie post-opératoire. Un design de deux phases II parallèles a été choisi après concertation avec les centres investigateurs. Chaque centre investigateur décide « à priori » d'utiliser le schéma pré ou post-opératoire. Cette phase II fournira des informations sur la faisabilité d'une stratégie de radiochimiothérapie post-opératoire décidée en pré-opératoire et du même schéma réalisé en préopératoire. Le critère principal de jugement est la réalisation complète du traitement (dose de radiothérapie > 80 %, résection de la tumeur). La radiochimiothérapie est pratiquée en 25 fractions de 1,8 Gy. La chimiothérapie comporte 4 cures de FOLFIRI (5FU, Ac folinique, irinotecan) avant l'irradiation et pendant l'irradiation une perfusion continue de 5FU 200 mg/m² de J1 à J5 de chaque semaine de traitement. Le FOLFIRI a été choisi en raison de sa bonne tolérance et son efficacité non différente de celle de la chimiothérapie de référence au moment de la conception de l'étude [28].

En conclusion, le traitement à but curatif du cancer de l'estomac évolue à la fois en optimisant le traitement chirurgical et en associant la résection à des traitements complémentaires. La chimiothérapie péri-opératoire a montré son efficacité mais elle ne diminue que modestement le risque de récurrence. La radiothérapie associée à la chimiothérapie a un rôle important en raison de la fréquence des récurrences locorégionales. Ses modalités sont en cours d'optimisation et nécessiteront encore plusieurs essais thérapeutiques.

Références

- [1] Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, Benson A, Cunningham D, Diaz-Rubio E, et al. The neo-adjuvant, surgical and adjuvant treatment of gastric carcinoma. Current expert opinion derived from the Seventh World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 6:vi13-8.
- [2] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
- [3] Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouche O, et al. *J Clin Oncol* 2007;25 suppl:4510.
- [4] Moertel CG, Fleming TR, Mac Donald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-8.
- [5] Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 1993;72:2089-97.
- [6] Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K, Tamakuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1894-900.
- [7] Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer* 2000;36:390-6.
- [8] Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of US gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000;88:921-32.

- [9] Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer* 2006;107:2143-51.
- [10] Woodall CE 3rd, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. Adequate lymphadenectomy results in accurate nodal staging without an increase in morbidity in patients with gastric adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2008;196:413-7.
- [11] Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized italian trial. *Ann Surg* 1999;230:170-8.
- [12] Bouché O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M, Lebreton G, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann Oncol* 2005;16:1488-97.
- [13] Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Beretta E, Bozzetti F, Bordogna G, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol* 2002;13:299-307.
- [14] Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging in gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:2107-16.
- [15] Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1853-9.
- [16] D'Ugo DM, Coppola R, Persiani R, Ronconi P, Caracciolo F, Picciocchi A. Immediately preoperative laparoscopic staging for gastric cancer. *Surg Endosc* 1996;10:996-9.

- [17] Kaiser GM, Sotiropoulos GC, Frühauf NR, Stavrou GA, Peitgen K, Pöttgen C, et al. Value of staging laparoscopy for multimodal therapy planning in esophago-gastric cancer. *Int Surg* 2007;92:128-32.
- [18] Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:236-42.
- [19] Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000;87:353-7.
- [20] MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
- [21] Coburn NG, Govindarajan A, Law CHL, Guller U, Kiss A, Ringash J, et al. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:500-7.
- [22] Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *In J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-85.
- [23] Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA Jr, Minsky B, Willett C, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;52:283-93.
- [24] Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2774-80.

- [25] Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:1237-44.
- [26] Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-8.
- [27] Kim MM, Mansfield PF, Das P, Janjan NA, Badgwell BD, Phan AT, et al. Chemoradiation therapy for potentially resectable gastric cancer: clinical outcomes among patients who do not undergo planned surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:167-72.
- [28] Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-28.