

Chapitre 27 - Item 300 - UE 9

Tumeurs de l'estomac

- I. Définitions
- II. Épidémiologie de l'adénocarcinome gastrique
- III. Facteurs de risque
- IV. Diagnostic
- V. Bilan d'extension
- VI. Principes du traitement
- VII. Pronostic et surveillance
- VIII. Formes particulières

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Diagnostiquer une tumeur de l'estomac.

I. Définitions

Les tumeurs de l'estomac sont classées en fonction de leur type histologique et de leur siège.

On distingue 3 sièges :

- tumeur du cardia (située à moins de 2 cm de la jonction œso-gastrique) ;
- tumeur du corps (fundus) ou de la grosse tubérosité ;
- tumeur de l'antra (distale).

Les types histologiques sont :

- tumeur épithéliale maligne (adénocarcinome) ;
- tumeur épithéliale bénigne (hyperplasique, adénome, polype glandulo-kystique) ;
- tumeur endocrine ;
- lymphome malin non hodgkinien ;
- tumeur sous-muqueuse (dont les tumeurs stromales ou GIST).

Les tumeurs épithéliales malignes sont les plus fréquentes (90 %). Ce chapitre traite donc principalement de l'adénocarcinome gastrique ; les autres tumeurs de l'estomac sont traitées au paragraphe VIII. Formes particulières.

II. Épidémiologie de l'adénocarcinome gastrique

L'incidence du cancer de l'estomac est en diminution depuis 50 ans dans les pays occidentaux, mais ce cancer reste fréquent et grave. C'est la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde.

Il existe de grandes variations géographiques :

- zones à haut risque : Asie, Amérique du Sud et Amérique centrale ;
- zones à bas risque : Europe de l'Ouest et Amérique du Nord.

En France, le cancer de l'estomac se situe au cinquième rang des cancers (deuxième rang des cancers digestifs après le cancer colo-rectal), avec environ 7 000 nouveaux cas et 5 000 décès par an en 2000.

L'âge moyen de survenue est de 70 ans avec une prédominance masculine (sex-ratio : 1,7).

La classification histologique la plus utilisée est celle de Lauren qui distingue 2 types d'adénocarcinome :

- type intestinal glandulaire (prédomine chez les sujets âgés) ;
- type diffus à prédominance de cellules indépendantes muco-sécrétantes (dites « en bague à chaton ») incluant les linites.

L'épidémiologie du cancer gastrique évolue différemment en fonction de la localisation et du type histologique :

- augmentation de l'incidence des cancers du cardia et des types diffus (linite) ;
- diminution de l'incidence des formes distales et de l'adénocarcinome de type intestinal, en rapport avec :
 - la diminution de la prévalence de l'infection à *H. pylori*,
 - la meilleure conservation des aliments,
 - la réduction de la consommation de sel.

III. Facteurs de risque

A- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

H. pylori est un bacille à gram négatif dont la transmission se fait principalement dans l'enfance (contact avec des vomissures ou oro-fécal). Il a été reconnu comme facteur étiologique de l'adénocarcinome et de lymphomes gastriques par l'OMS.

La gastrite (inflammation de la muqueuse) induite par *H. pylori* peut évoluer vers la gastrite chronique atrophique, la métaplasie puis la dysplasie et le cancer.

L'adénocarcinome distal de type intestinal fait suite à l'évolution de cette gastrite chronique.

Toutefois, moins de 1 % des patients infectés par *H. pylori* développeront un cancer gastrique. Le fait de ne pas mettre en évidence *H. pylori* sur les biopsies gastriques lors du diagnostic de cancer ne signifie pas que l'infection n'est pas en cause dans la genèse de celui-ci, car la bactérie a pu être éliminée de l'estomac (l'atrophie et l'achlorhydrie secondaires à l'infection sont peu propices à la survie de la bactérie).

B- Facteurs génétiques

La recherche de prédispositions familiales est recommandée (antécédents familiaux, survenue avant 40 ans) afin de poser l'indication d'une consultation d'onco-génétique.

1. Adénocarcinomes gastriques diffus héréditaires

Un à 3 % des cancers gastriques sont associés à des formes héréditaires. Dans 30 % des cas de cancers gastriques diffus héréditaires on trouve une mutation germinale du gène *CDH1* (de transmission autosomique dominante) responsable de la perte de fonction de la E-cadhérine.

Le diagnostic doit être évoqué quand, dans une même famille et sur au moins deux générations successives, il existe 2 cas avec l'un d'entre eux découvert avant 50 ans, ou 3 cas indépendamment de l'âge de découverte.

En cas de suspicion d'une forme héréditaire, le patient sera adressé en consultation d'onco-génétique. Si la mutation est trouvée, une gastrectomie prophylactique doit être discutée chez les porteurs sains à partir de 20 ans du fait d'une pénétrance élevée et de la découverte quasi constante de tumeurs à un stade précoce sur les pièces de gastrectomie. En cas de refus de gastrectomie prophylactique, un suivi par endoscopies gastriques avec chromoendoscopie et biopsies est recommandé à partir de l'âge de 20 ans ou dix ans avant le premier cas de cancer dans la famille. Les femmes porteuses de la mutation ont aussi un risque accru de cancer du sein.

2. Adénocarcinomes gastriques survenant dans le cadre de syndromes familiaux

Le risque de cancer gastrique est également augmenté chez :

- les apparentés au premier degré de malades ayant un cancer de l'estomac ;
- les patients ayant un syndrome de Lynch ou HNPCC (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*), cancer colo-rectal non polyposique familial (*cf.* chapitre 26) ;
- les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF) (*cf.* chapitre 26).

Il est recommandé dans ces 3 situations de chercher systématiquement *H. pylori* et de traiter cette infection quand elle est présente.

C- Facteurs environnementaux

Les facteurs les mieux établis exposant au risque d'adénocarcinome gastrique sont :

- le tabagisme ;
- la consommation élevée de sel ;
- le niveau socio-économique bas ;
- la faible consommation de fruits et légumes ;

- la surcharge pondérale (pour les adénocarcinomes de la jonction œso-gastrique).

L'interaction entre ces facteurs et l'infection par *H. pylori* est probable.

D- Lésions précancéreuses

Les principales conditions précancéreuses à l'origine des cancers gastriques sont indiquées dans le tableau 27.1.

Tableau 27.1
Facteurs de risque d'adénocarcinome gastrique

Lésions précancéreuses	
– Gastrite chronique atrophique et métaplasie intestinale par infection à <i>Helicobacter pylori</i>	
– Maladie de Biermer	
– Gastrectomie partielle pour affection bénigne	
– Ulcère gastrique	
– Maladie de Ménétrier	
– Polypes gastriques adénomateux	
Facteurs génétiques	
– Cancer gastrique diffus héréditaire	
– Syndrome de Lynch (HNPCC)	
– Polypose adénomateuse colo-rectale familiale	
Facteurs environnementaux	
– Faible niveau socio-économique	
– Faible consommation de fruits et légumes	
– Forte consommation de nitrites et de sel	
– Forte consommation de tabac	

La maladie de Biermer (gastrite atrophique fundique auto-immune) peut aussi favoriser la survenue de tumeurs endocrines gastriques.

Le risque d'adénocarcinome sur moignon gastrique après gastrectomie partielle devient significatif après 12 ans et peut survenir jusqu'à 25 ans après.

Une endoscopie de contrôle doit être réalisée à la fin du traitement de tout ulcère gastrique, afin de faire de nouvelles biopsies sur la cicatrice pour ne pas méconnaître un cancer.

IV. Diagnostic

Le diagnostic d'adénocarcinome gastrique repose sur l'examen endoscopique.

A- Circonstances de découverte

Les signes d'appel sont peu spécifiques et souvent tardifs :

- syndrome ulcéreux, syndrome dyspeptique, anorexie, syndrome obstructif si le cancer est situé au niveau des orifices (dysphagie pour le cardia et vomissements pour le pylore) ;
- altération de l'état général, amaigrissement, asthénie, anémie ;
- complication : hémorragie digestive occulte ou extériorisée (anémie ferriprive, hématomèse ou méléna), péritonite par perforation ;
- métastase révélatrice : hépatique, ganglionnaire (Troisier), ovarienne (tumeur de Krukenberg), carcinose péritonéale ;
- syndrome paranéoplasique : phlébite, *acanthosis nigricans*.

B- Clinique

L'examen clinique est le plus souvent pauvre. On cherche une masse épigastrique, une hépatomégalie métastatique, un ganglion de Troisier, une ascite, des signes d'hémorragie digestive et d'autres signes liés à une carcinose péritonéale perceptibles au toucher rectal.

Ces symptômes sont aspécifiques et doivent faire faire une endoscopie œso-gastro-duodénale.

C- Diagnostic positif

L'examen de référence est l'endoscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies multiples pour examen anatomo-pathologique (vidéo 27.2).

On doit réaliser 5 à 8 biopsies de la lésion sur les anomalies de relief muqueux et qui doivent atteindre si possible la sous-muqueuse (fig. 27.1 cahier quadri, planche 3). Cet examen précise :

le siège de la lésion et son étendue : antre (40 %), corps (20 %), grosse tubérosité (20 %), cardia (20 %) ;

la distance par rapport au cardia et au pylore ;

l'aspect macroscopique : ulcéro-végétant, végétant, ulcéré, infiltrant ;

le type histologique diagnostiqué par les biopsies (adénocarcinome dans 90 % des cas)

Tout ulcère gastrique, quel que soit son aspect, doit faire l'objet de multiples biopsies sur ses berges et son fond.

La sensibilité des biopsies en cas de forme linitique est de 50 % seulement car l'infiltration tumorale est souvent plus profonde.

D- Diagnostic différentiel

Le piège est de ne pas évoquer le diagnostic devant des symptômes aspécifiques et de ne pas faire d'endoscopie gastrique.

En endoscopie, certains diagnostics peuvent se discuter :

- ulcère gastrique : le risque est de méconnaître un cancer en cas de biopsies insuffisantes ou d'absence de contrôle après traitement ;
- tumeurs non adéno-carcinomeuses : lymphome, tumeur stromale, tumeurs endocrines, métastase gastrique d'un autre cancer.

V- Bilan d'extension

La prise en charge thérapeutique dépend de la résécabilité du cancer et de l'opérabilité du malade.

La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est indispensable pour évaluer la résécabilité et rechercher des métastases hépatiques, ganglionnaires et pulmonaires.

Les examens optionnels sont :

- l'écho-endoscopie, qui évalue l'extension pariétale et ganglionnaire, peut être utile en cas de suspicion de limite (en cas de biopsies négatives, ou pour évaluer son extension vers l'œsophage, le pylore ou le duodénum), de tumeur superficielle pour déterminer les indications de la mucosectomie ou avant un traitement néoadjuvant ;
- la laparoscopie exploratrice peut être utile en cas de tumeur volumineuse dont la résécabilité est douteuse (afin d'éviter la laparotomie en cas d'extension importante de la maladie notamment carcinose péritonéale).

L'utilité du dosage des marqueurs tumoraux n'est pas démontrée.

Il faut aussi apprécier :

- l'état nutritionnel (indice de masse corporelle, pourcentage d'amaigrissement, albuminémie) ;
- l'âge physiologique avec éventuelle évaluation cardiologique (ECG, écho-cardiographie) et pulmonaire (EFR) en fonction du terrain.

Le stade TNM est établi de façon définitive après la chirurgie (p = envahissement tumoral établi sur la pièce opératoire après examen anatomo-pathologique) (tableau 27.2).

Tableau 27.2 Classification TNM 2009

T : envahissement tumoral	T1a : la tumeur s'étend au chorion sans atteindre la lamina propria T1b : la tumeur s'étend à la sous-muqueuse en respectant la musculuse T2 : tumeur envahissant la musculuse T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse T4a : tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral) sans envahissement des structures adjacentes T4b : tumeur envahissant les structures adjacentes
----------------------------------	--

N : envahissement ganglionnaire*	N1 : envahissement de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux N2 : envahissement de 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux N3a : envahissement de 7 à 15 ganglions lymphatiques régionaux N3b : envahissement de plus de 15 ganglions lymphatiques régionaux
M : dissémination métastatique	M0 : pas de métastase M1 : métastase à distance

* Les ganglions lymphatiques régionaux sont les ganglions périgastriques le long de la petite et de la grande courbure et les ganglions situés le long de l'artère gastrique gauche (coronaire stomacique), de l'artère hépatique commune, de l'artère splénique et du tronc cœliaque. Les ganglions régionaux de la *jonction gastro-œsophagienne* sont les ganglions paracardiaux, gastriques gauches, cœliaques, diaphragmatiques et para-œsophagiens médiastinaux inférieurs.

VI. Principes du traitement

A- Traitement à visée curative

Le traitement à visée curative repose sur l'exérèse chirurgicale plus ou moins associée à un traitement par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie.

1. Traitement chirurgical

Le principe est l'exérèse complète de la tumeur associée à un curage ganglionnaire (sans spléno-pancréatectomie avec au minimum 15 ganglions).

L'étendue de l'exérèse dépend de la localisation initiale de la tumeur :

- gastrectomie des 4 cinquièmes avec anastomose gastro-jéjunale pour les cancers de l'antre ;
- gastrectomie totale avec anse grêle montée en Y pour les autres localisations ;
- gastrectomie totale pour les limites.

2. Traitement néoadjuvant

Une chimiothérapie péri-opératoire (pré- et post-opératoire) par épirubicine, 5-fluorouracile et cisplatine doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à I (*cf. infra*).

3. Traitement adjuvant

Une radio-chimiothérapie post-opératoire à base de 5-fluorouracile doit être proposée aux malades n'ayant pas eu de chimiothérapie préopératoire :

- si le curage est insuffisant et que la tumeur est de stade supérieur à I ;
- en cas d'envahissement ganglionnaire pN2 ou N3, quel que soit le type de curage réalisé ;
- en cas d'envahissement ganglionnaire pN1 avec un curage ganglionnaire suffisant à discuter au cas par cas selon l'état général, nutritionnel du malade et son avis après information claire.

B- Traitement palliatif

Il comporte la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, et s'applique aux cancers gastriques non résécables et/ou métastatiques.

La chirurgie d'exérèse palliative est indiquée pour les tumeurs symptomatiques (hémorragie nécessitant des transfusions itératives, sténose) ; elle est préférable à la chirurgie de dérivation.

La chimiothérapie permet d'améliorer la survie et la qualité de vie par rapport au simple traitement symptomatique chez des patients sélectionnés à l'état général conservé.

La radiothérapie est parfois indiquée dans les tumeurs hémorragiques à visée hémostatique.

La pose d'une prothèse métallique expansive par voie endoscopique permet dans certains cas de lever un obstacle tumoral responsable d'une occlusion haute.

VII. Pronostic et surveillance

Le pronostic dépend de l'extension tumorale pariétale et ganglionnaire qui est à la base de la classification TNM et du stade (tableau 27.3). Le nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire est primordial, en effet un ratio nombre de ganglions envahis/nombre total prélevé élevé a une valeur pronostique péjorative.

Tableau 27.3
Stades UICC – Classification en stades

Stades
Stade 0 = Tis N0 M0
Stade I = T1 N0 M0
Stade IA = T2 N0 M0
Stade IB = T1 N1 M0
Stade IIA = T1 N2 M0
= T2 N1 M0
= T3 N0 M0
Stade IIB = T4a N0 M0
= T3 N1 M0
= T2 N2 M0
= T1 N3 M0
Stade IIIA = T4a N1 M0
= T3 N1 M0
= T3 N2a M0
= T2 N3 M0
Stade IIIB = T3 N2b M0
Stade IV = T4 N1, 2, 3 M0
= Tous T Tous N M1

Tous stades confondus, le pronostic est mauvais avec une survie à 5 ans de 15 %.

Après exérèse chirurgicale à visée curative, le pronostic dépend surtout de l'envahissement ganglionnaire :

- en l'absence de ganglions envahis, la survie à 5 ans est de 60 % ;
- si N1, la survie à 5 ans est de 35 % ;
- si N2 la survie à 5 ans est de 10 %.

Après un traitement à visée curative et chez les patients susceptibles de supporter une réintervention ou une chimiothérapie, on propose une surveillance pendant 5 ans par :

- un examen clinique tous les 6 mois (signe de récurrence et/ou de dénutrition) ;
- une numération sanguine tous les ans (possibilité d'anémie post-gastrectomie liée à une carence martiale ou en vitamine B12) ;
- une échographie abdominale tous les 6 mois ;
- une radiographie thoracique annuelle (pouvant être remplacés par une TDM).

En cas de gastrectomie partielle, l'endoscopie pour surveillance du moignon n'est conseillée qu'après 10 à 15 ans.

Une prise en charge thérapeutique spécifique est nécessaire en cas de :

- gastrectomie totale : supplémentation intramusculaire en vitamine B12 ;
- splénectomie : antibioprophylaxie par pénicilline G et vaccinations contre le pneumocoque, l'*Haemophilus influenzae b*, le méningocoque et la grippe.

VIII. Formes particulières

A- Adénocarcinome du cardia

C'est un cancer de la jonction œso-gastrique (centre de la tumeur à moins de 2 cm de la jonction œsogastrique). Son incidence est en augmentation. Il est souvent révélé par une dysphagie.

B- Adénocarcinome superficiel

L'adénocarcinome superficiel de l'estomac se définit comme un cancer ne dépassant pas la sous-muqueuse.

Il se manifeste souvent sous une forme pseudo-ulcéreuse avec, en endoscopie, l'aspect d'ulcères superficiels plus ou moins étendus.

Le pronostic après le traitement chirurgical des formes superficielles est bon et la survie à 5 ans supérieure à 90 %.

La mucosectomie endoscopique est un traitement alternatif pour les cancers superficiels respectant la *muscularis mucosae* (T1). Elle impose une évaluation par écho-endoscopie avec minisonde et une discussion multidisciplinaire pour évaluer le rapport bénéfice/risque de cette technique par rapport à une exérèse chirurgicale.

C- Linite gastrique

Il s'agit d'un adénocarcinome peu différencié, constitué le plus souvent de cellules indépendantes (dites « en bague à chaton ») envahissant les différentes couches de la paroi sans les détruire, associées à un stroma fibreux. Elle représente 10 % des cancers gastriques et survient chez des sujets plus jeunes avec une prédominance féminine.

Elle se révèle souvent par une altération de l'état général avec amaigrissement, et parfois des signes d'occlusion haute.

À l'endoscopie, il existe des gros plis rigides (fig. 27.3 cahier quadri, planche 3). L'insufflation complète de l'estomac n'est pas obtenue. Les biopsies sont souvent négatives compte tenu du respect fréquent de la muqueuse. Le diagnostic peut être facilité par :

TDM ou TOGD : aspect figé et rétréci de l'estomac ;

l'écho-endoscopie : épaississement de la paroi gastrique prédominante au niveau de la sous-muqueuse (fig. 27.4).

Fig. 27.4

Aspect écho-endoscopique d'une linite.

L'extension tumorale est essentiellement lymphatique et péritonéale.

L'exérèse chirurgicale est rarement curative et ce type de cancer est très peu chimio-sensible. Le pronostic est généralement mauvais.

D- Lymphomes gastriques primitifs

Les lymphomes gastriques représentent 3 % des tumeurs gastriques, mais sont les plus fréquents des lymphomes non hodgkiniens non ganglionnaires. Ils peuvent être de 2 types : lymphomes gastriques du MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) à petites cellules de bas grade de malignité et lymphomes à grandes cellules de haut grade de malignité.

Les lymphomes gastriques de type MALT sont souvent peu symptomatiques. Le diagnostic repose sur l'endoscopie (lésions pseudo-inflammatoires ou tumorales) avec biopsies multiples. Ce lymphome est lié à l'infection chronique à *H. pylori*, avec une évolution très lente. Le traitement des formes localisées (sans atteinte ganglionnaire) repose sur l'éradication de *H. pylori* qui permet la régression du lymphome dans 70 % des cas.

Les lymphomes gastriques à grandes cellules sont plus rares. Ils se présentent sous la forme d'une tumeur volumineuse et ulcérée (fig. 27.5 cahier quadri, planche 3). Leur traitement repose sur la polychimiothérapie.

E- Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs mésoenchymateuses rares se développant dans les 2 tiers des cas aux dépens de la couche musculuse de l'estomac. Elles sont caractérisées par l'expression positive en immuno-histochimie du récepteur transmembranaire c-kit.

Elles sont souvent asymptomatiques de découverte fortuite. Parfois on les découvre à l'occasion d'une hémorragie digestive, d'une masse palpable ou d'une perforation.

Le diagnostic repose sur l'endoscopie, l'écho-endoscopie et la tomодensitométrie qui mettent en évidence une masse ronde sous-muqueuse, parfois ulcérée, avec développement exogastrique fréquent (fig. 27.6 cahier quadri, planche 3).

Le traitement de base est l'exérèse chirurgicale monobloc sans curage ganglionnaire extensif. Pour les tumeurs non résécables et/ou métastatiques, un traitement par l'imatinib (Glivec®) est indiqué (inhibiteur enzymatique de l'activité du récepteur c-kit).

Un traitement adjuvant par imatinib est également indiqué après chirurgie complète (dite R0) dans des formes avec risque significatif de rechute.

F- Tumeurs endocrines

Les tumeurs endocrines gastriques surviennent dans la majorité des cas sur un terrain de gastrite atrophique fundique auto-immune (maladie de Biermer). Elles sont alors multiples, de petite taille, d'évolution lente et métastasent exceptionnellement.

Il existe aussi des tumeurs endocrines sporadiques, notamment des carcinomes peu différenciés de mauvais pronostic.

POINTS CLEFS

- Les tumeurs épithéliales malignes de l'estomac sont le plus souvent des adénocarcinomes.
- Les tumeurs de l'estomac non épithéliales sont rares : lymphomes, tumeurs endocrines, tumeurs stromales.
- L'incidence de l'adénocarcinome gastrique distal diminue dans les pays développés.
- L'adénocarcinome de l'estomac reste un cancer fréquent (2^e cause de mortalité par cancer dans le monde).
- L'infection à *Helicobacter pylori* est un facteur reconnu dans la cancérogenèse gastrique (*via* la gastrite chronique).
- Les autres conditions précancéreuses sont : antécédent de gastrectomie partielle, antécédent d'ulcère gastrique, maladie de Biermer, maladie de Ménétrier et adénomes gastriques.
- Le diagnostic de cancer gastrique repose sur l'endoscopie gastrique avec biopsies multiples. Il faut toujours biopsier les berges d'un ulcère gastrique au moment du diagnostic et lors du contrôle pour ne pas méconnaître un cancer.
- Le bilan préthérapeutique comporte l'examen clinique et tomodensitométrie thoraco-abdominal (écho-endoscopie et transit baryté optionnels).
- Ne pas oublier de chercher et d'éradiquer *Helicobacter pylori* chez les apparentés au 1^{er} degré de patient atteint de cancer gastrique.
- Le facteur pronostique le plus important est l'envahissement ganglionnaire.