

Item 150 – Tumeurs de l'estomac

I. DÉFINITIONS
 II. ÉPIDÉMIOLOGIE
 III. FACTEURS DE RISQUE
 IV. DIAGNOSTIC

V. BILAN D'EXTENSION
 VI. PRINCIPES DU TRAITEMENT
 VII. PRONOSTIC ET SURVEILLANCE
 VIII. FORMES PARTICULIÈRES

Objectifs pédagogiques

► Diagnostiquer une tumeur de l'estomac.

I. DÉFINITIONS

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

On distingue trois types anatomiques :

- 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 de l'adénocarcinome gastrique ; les autres tumeurs de l'estomac sont traitées dans le chapitre « formes particulières ».

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

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 :

CONNAISSANCES – TUMEURS DE L'ESTOMAC

- 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 colorectal), 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 : 2,5).

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 mucosécrétantes (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 formes proximales (cancer du cardia) et des formes diffuses (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,
 - l'augmentation de la consommation de fruits et légumes.

III. FACTEURS DE RISQUE

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

H. pylori est un bacille à gram négatif à transmission oro-fécale. Il a été reconnu comme facteur étiologique de cancer gastrique (adénocarcinome et lymphome) en 1994 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. L'infection à *H. pylori* n'est donc pas suffisante à elle seule pour induire un cancer, mais elle intervient à un stade précoce de la cancérogénèse, associée à d'autres facteurs de risque.

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). La recherche de l'infection par une sérologie peut être utile.

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'oncogénétique.

1. Adénocarcinomes gastriques diffus héréditaires

Les cancers gastriques diffus héréditaires sont dus à une mutation germinale du gène *CDH1* à transmission autosomique dominante, responsable de la perte de fonction de la protéine E-Cadhérine.

Le diagnostic doit être évoqué quand, dans une même famille et sur au moins deux générations successives, il existe 2 cas, si l'un des cancers gastriques est 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'oncogénétique.

2. Adénocarcinomes gastriques survenant dans le cadre de syndromes familiaux

Le risque de cancer gastrique est augmenté chez :

- les apparentés au premier degré de malades ayant un cancer de l'estomac ;
- les patients ayant un syndrome HNPCC (*hereditary non polyposis colorectal cancer*, cancer colorectal non polyposique familial (voir chapitre 9)) ou syndrome de Lynch ;
- les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF (voir chapitre 9)).

Même si le risque de cancer gastrique n'est pas au premier plan, il est recommandé dans ces 3 situations de chercher systématiquement *H. pylori* (le plus souvent lors d'une endoscopie digestive haute) et de l'éradiquer s'il est présent.

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.

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 10.I.

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 n'est significatif qu'après 15 ans (rôle probable du reflux biliaire).

Une endoscopie de contrôle à la fin de tout traitement (6 à 8 semaines) pour ulcère gastrique doit être réalisée, afin de faire de nouvelles biopsies sur la cicatrice ou les berges pour ne pas méconnaître un cancer.

L'ulcère duodénal n'est pas à risque de dégénérescence et ne nécessite donc pas de contrôle endoscopique.

CONNAISSANCES – TUMEURS DE L'ESTOMAC

Tableau 10.I. 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 Polype gastrique adénomateux
Facteurs génétiques
Cancer gastrique diffus héréditaire Syndrome HNPCC (Lynch) Polypose adénomateuse colorectale familiale
Facteurs environnementaux
Faible niveau socio-économique Faible consommation de fruits et légumes Forte consommation de nitrites et de sel Forte consommation de tabac

IV. DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'adénocarcinome gastrique repose sur l'examen endoscopique, mais il est souvent tardif en raison d'une longue phase asymptomatique ou de l'existence de symptômes peu spécifiques.

A. Circonstances de découverte

Les signes d'appel sont peu spécifiques et souvent tardifs. Ils peuvent être :

- des signes digestifs : 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) ;
- des signes extra-digestifs : altération de l'état général avec amaigrissement, asthénie par anémie ;
- une complication : hémorragie digestive occulte ou extériorisée (anémie ferriprive, hématoméso ou méléna), péritonite par perforation ;
- une métastase révélatrice : hépatique, ganglionnaire (Troisier), ovarienne (tumeur de Krükenberg), carcinose péritonéale ;
- un 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.

Tous les symptômes restent 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 (minimum 10) de la lésion (fig. 10.1 cahier quadri) pour examen anatomopathologique qui permet de préciser :

- 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, ulcération, infiltrant ;
- le type histologique de la tumeur (adénocarcinome dans 90 % des cas).

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

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 adénocarcinomeuses : lymphome, tumeur stromale, tumeurs endocrines, métastase gastrique d'un autre cancer.

V. BILAN D'EXTENSION

Il a pour but d'orienter la prise en charge thérapeutique avec évaluation de la résécabilité et de l'opérabilité du cancer. Ce bilan pré-thérapeutique doit être adapté aux propositions thérapeutiques qui dépendent de l'âge et de l'état général.

L'examen de référence est :

- la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne : pour évaluer la résécabilité et rechercher des métastases hépatiques et pulmonaires.

Les examens optionnels sont :

- l'écho-endoscopie, qui évalue l'extension pariétale et ganglionnaire, elle peut être utile en cas de suspicion de linite, de tumeur superficielle et en cas de doute sur l'indication d'un traitement néo-adjuvant ;
- le transit baryté œso-gastro-duodéal (TOGD), qui peut être utile pour la localisation des tumeurs gastriques et pour le centrage d'une radiothérapie ;
- la laparoscopie exploratrice, qui peut être utile en cas de tumeur volumineuse dont la résécabilité est douteuse sur la tomodensitométrie.

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

Le bilan d'opérabilité consiste à apprécier :

- l'état nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, protidémie et albuminémie) ;
- l'âge physiologique avec éventuelle évaluation cardiologique (ECG, échocardiographie) et pulmonaire (EFR) en fonction du terrain du patient.

Le stade TNM est établi de façon sûre et définitive après la chirurgie (p = envahissement tumoral établi sur la pièce opératoire après examen anatomopathologique) (tableau 10.II).

CONNAISSANCES – TUMEURS DE L'ESTOMAC

Tableau 10.II. Classification TNM 2002.

T : envahissement tumoral
Tis : tumeur intra épithéliale, <i>in situ</i> T1 : tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous muqueuse T2a : tumeur étendue à la musculieuse T2b : tumeur étendue à la sous-séreuse T3 : tumeur envahissant la séreuse T4 : tumeur envahissant un organe de voisinage
N : envahissement ganglionnaire
N0 : pas d'envahissement ganglionnaire Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 examinés N1 : 1 à 6 ganglions régionaux métastatiques N2 : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques N3 : plus de 15 ganglions régionaux métastatiques
M : dissémination métastatique
M0 : pas de métastase M1 : métastase à distance (dont ganglions sus-claviculaires, mésentériques, para-aortiques)

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'antré ;
- gastrectomie totale avec anse grêle montée en Y pour les autres localisations.

2. Traitement néo-adjuvant

Une chimiothérapie péri-opératoire (pré- et post-opératoire) par 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 pré-opératoire :

- 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 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 10.III). 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 10.III. Stades UICC.

Stade I A	T1N0M0
Stade I B	T1N1M0 ; T2N0M0
Stade II	T1N2M0 ; T2N1M0 ; T3N0M0
Stade III	T2N2M0 ; T3N1-2M0 ; T4N0M0
Stade IV	T4N1-3M0 ; T1-3N3M0 ; tout T, tout 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.

CONNAISSANCES – TUMEURS DE L'ESTOMAC

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 : antibioprofylaxie 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 à moins de 2 cm de la jonction). Son incidence est stable ou en légère 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. Il peut être aussi poly-pôïde, surélevé, plan ou déprimé.

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

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.

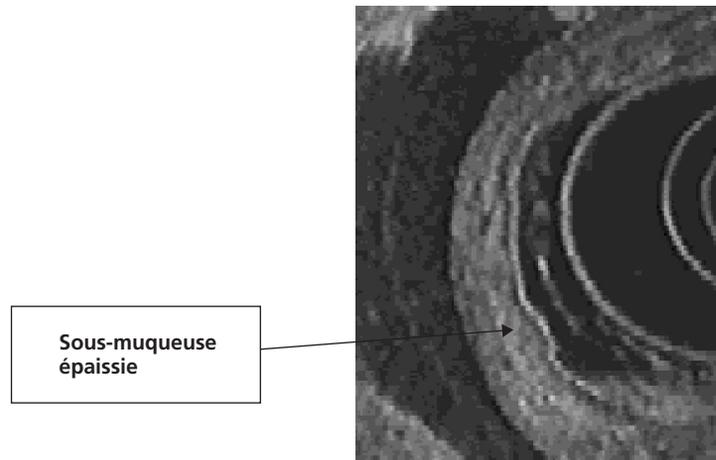
Cliniquement, la linite se révèle souvent par une altération importante de l'état général avec amaigrissement, parfois des signes d'occlusion haute. À l'endoscopie, il existe des gros plis rigides sans aspect tumoral (fig. 10.2 cahier quadri). L'insufflation complète de l'estomac n'est pas obtenue. Les biopsies sont souvent négatives compte tenu du respect fréquent de la muqueuse. Le diagnostic peut être facilité par :

- le TOGD : aspect figé et rétréci de l'estomac ;
- l'écho-endoscopie : épaissement de la paroi gastrique prédominante au niveau de la sous-muqueuse (fig. 10.3).

L'extension tumorale est essentiellement lymphatique et péritonéale.

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

► **Fig. 10.3.** Aspect écho-endoscopique d'une linite. ►



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 et sans signe biologique spécifique. 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 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 plus volumineuse et ulcérée (fig. 10.4 cahier quadri). Le 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 immunohistochimie d'un récepteur transmembranaire c-kit.

Elles sont souvent asymptomatiques de découverte fortuite. Les circonstances de découverte possibles sont une hémorragie digestive, une masse palpable ou une perforation. Le diagnostic repose sur l'endoscopie et l'écho-endoscopie qui mettent en évidence une masse ronde sous-muqueuse, parfois ulcérée, avec développement exogastrique fréquent (fig. 10.5 cahier quadri).

Le traitement de base des tumeurs stromales 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).

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 clés

- Les tumeurs épithéliales malignes sont le plus souvent des adénocarcinomes (incluant des formes particulières : cancer du cardia, cancer superficiel, linite).
- Les tumeurs non épithéliales sont rares : lymphomes, tumeurs endocrines, 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 pré-cancéreuses sont : antécédent de gastrectomie partielle, antécédent d'ulcère gastrique, maladie de Biermer, maladie de Ménétrier et adénomes gastriques.
- Il faut toujours biopsier les berges d'un ulcère gastrique au moment du diagnostic et lors du contrôle fait pour apprécier la cicatrisation en raison des risques de méconnaître un cancer.
- Le diagnostic de cancer gastrique repose sur l'endoscopie gastrique avec biopsies multiples.
- Le bilan pré-thérapeutique 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.
- La survie à 5 ans est de 15 %.



Fig. 10.1. Aspect endoscopique d'un cancer gastrique (ulcéré).

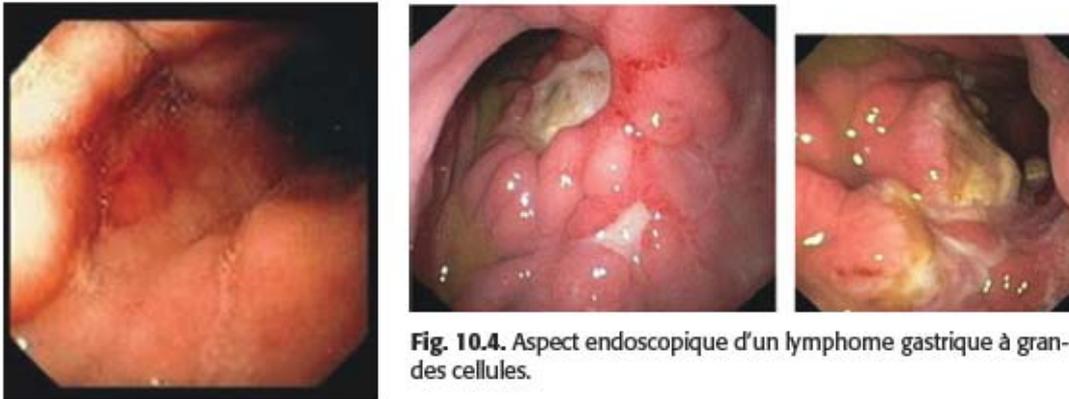


Fig. 10.4. Aspect endoscopique d'un lymphome gastrique à grandes cellules.



Fig. 10.2. Aspect endoscopique d'une linite.
Muqueuse sensiblement normale mais la cavité gastrique ne prend pas correctement l'insufflation.



Fig. 10.5. Aspect endoscopique d'une tumeur stromale.