

Cancer de l'estomac: privilégier le diagnostic précoce

L'infection par la bactérie «*Helicobacter pylori*» est responsable de 90% des cas.

MARTINE LOCHOUARN

CANCÉROLOGIE Au cinquième rang mondial par sa fréquence, le cancer de l'estomac figure en troisième place par le nombre de morts, près de 9% de tous les décès par cancer. Son incidence varie selon les régions du globe, les ethnies et le niveau de développement. L'Asie de l'Est, Japon, Corée et Chine surtout, est fortement touchée, mais aussi l'Amérique du Sud. «*Intermédiaire en Europe de l'Est, son incidence est plus faible en Europe de l'Ouest, à l'exception du Portugal, fortement touché*», explique le Pr Tamara Matysiak-Budnik, gastro-entérologue et cancérologue (CHU Nantes).

En France, de 6000 à 7000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, pour 4500 décès. C'est un cancer du sujet âgé, de pronostic médiocre. En quelques décennies, les progrès de l'hygiène alimentaire ont beaucoup réduit son incidence, qui est aujourd'hui assez stable.

La forme la plus fréquente, qui touche le corps et la partie basse de l'estomac, diminue encore peu à peu, mais les cancers de la jonction estomac-oesophage

et son éradication sont indispensables dans les formes héréditaires, chez les parents au premier degré de personnes ayant un cancer gastrique, une gastrique atrophique, précancéreuse, ou ayant subi une ablation partielle de l'estomac pour cancer, et chez celles traitées au long cours par certains médicaments anti-acide, les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons).

Si le cancer gastrique a un pronostic médiocre, c'est d'abord à cause de son diagnostic tardif, les cancers précoces ne donnant pas de symptômes. Parfois, une lésion précoce est découverte par des signes très généraux comme une anémie. «*Mais le plus souvent ils sont détectés à un stade évolué, parce que survient une hémorragie digestive, des douleurs qui ressemblent à un ulcère, un amaigrissement, des difficultés d'alimentation... C'est l'examen endoscopique et la biopsie des lésions qui confirment ce diagnostic*», explique le Pr Thomas Aparicio, gastro-entérologue et cancérologue (hôpital Saint-Louis, Paris). Si la lésion est petite et superficielle, elle est parfois enlevée par endoscopie dans des centres très expérimentés. Mais la laparoscopie est moins

utilisée que dans le cancer du côlon, et l'ablation chirurgicale se fait le plus souvent en ouvrant l'abdomen.

Le principal progrès de ces quinze dernières années dans l'amélioration de la survie, c'est la chimiothérapie pé-

riopréatoire, avec en général deux mois de chimiothérapie préopératoire pour réduire la tumeur et éliminer les métastases, et deux mois de chimiothérapie postopératoire.

Les 30% de cancers métastatiques d'emblée ne sont pas opérés. Comme pour d'autres tumeurs, ces formes métastatiques commencent à bénéficier des avancées des thérapies ciblées et de l'immunothérapie. Mais, globalement, les progrès sont modestes et les essais souvent décevants.

«*Notre arme principale reste la détection, le plus précoce possible, qui a un peu progressé puisqu'on identifie 10% de cancers superficiels précoces, contre 4% il y a dix ans*», insiste le Pr Matysiak-Budnik. De nouveaux tests en cours d'évaluation pourraient aider à améliorer ce dépistage. ■

«*L'éradication par antibiotiques de l'infection à H. pylori guérit et fait régresser les gastrites superficielles et la plupart des gastrites atrophiques, prévenant ainsi le cancer de l'estomac*», explique le Pr Matysiak-Budnik. L'excès de sel, de viande rouge, d'aliments fumés, le tabac favorisent aussi ce processus, les fruits et légumes ayant un effet protecteur.

«*L'éradication par antibiotiques de l'infection à H. pylori guérit et fait régresser les gastrites superficielles et la plupart des gastrites atrophiques, prévenant ainsi le cancer de l'estomac*», explique le Pr Matysiak-Budnik. L'excès de sel, de viande rouge, d'aliments fumés, le tabac favorisent aussi ce processus, les fruits et légumes ayant un effet protecteur.

«*L'éradication par antibiotiques de l'infection à H. pylori guérit et fait régresser les gastrites superficielles et la plupart des gastrites atrophiques, prévenant ainsi le cancer de l'estomac*», explique le Pr Matysiak-Budnik. L'excès de sel, de viande rouge, d'aliments fumés, le tabac favorisent aussi ce processus, les fruits et légumes ayant un effet protecteur.

Une bactérie à l'origine de la maladie

LA BACTÉRIE HELICOBACTER PYLORI, PREMIER FACTEUR DE RISQUE DU CANCER DE L'ESTOMAC

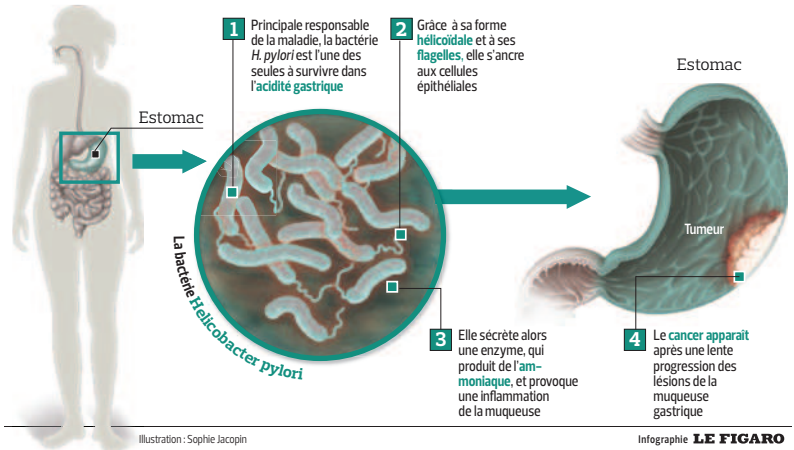


Illustration: Sophie Jacopin

Infographie LE FIGARO

Traitements: des progrès à petits pas

EN CAS de suspicion de gastrite, l'examen de référence est l'endoscopie. Si une petite tumeur est repérée, elle est biopsiée. Quand la biopsie confirme son caractère cancéreux, un bilan d'extension par scanner est réalisé pour détecter d'éventuelles métastases. «*Quand la tumeur est petite, très limitée, une écho-endoscopie permet de mesurer la profondeur de l'invasion tumorale dans la muqueuse. Si la tumeur est très superficielle, elle peut être retirée par endoscopie selon des règles très rigoureuses. Cela ne peut être fait que par des équipes très compétentes, disposant d'une très bonne endoscopie*», explique le Pr Aparicio.

Mais, pour l'essentiel, les cancers gastriques non métastatiques sont opérés par chirurgie laparotomique classique. La chimiothérapie postopératoire a fait place depuis quinze ans à une chimiothérapie périopératoire - deux mois avant et deux mois après l'intervention - qui a beaucoup contribué à améliorer la survie, la chimiothérapie préopératoire permettant de réduire la taille de la tumeur et le risque de métastases. Depuis peu, un nouveau standard de chimiothérapie combinant

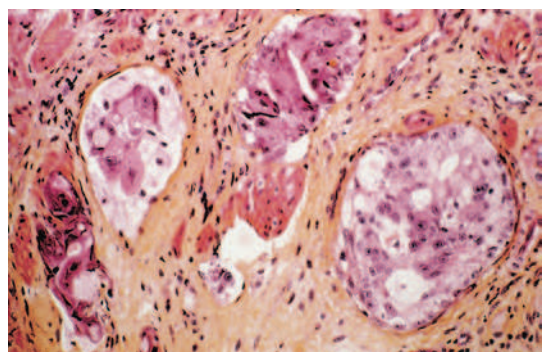
trois molécules améliore le pronostic dans les cancers avancés.

Contrairement à ce qui se passe dans le cancer du côlon, il n'existe pas de marqueur pronostique de l'évolution du cancer gastrique. Un nouveau test permet de détecter par biologie moléculaire ou histochimie un sous-groupe de cancers, dit à instabilité microsatellite, présent dans 10 à 15% des cas et signifiant un meilleur pronostic. Mais qui n'est pas encore remboursé.

Le rôle de l'immunothérapie

Il n'existe pas non plus de marqueur prédictif de la réponse d'un tumeur gastrique au traitement. Dans les tumeurs avec métastases, la recherche de la protéine HER2 permet de traiter les 15% de patients dont la tumeur surexprime cette protéine par le trastuzumab, un anticorps monoclonal qui améliore l'efficacité de la chimiothérapie et la survie chez ces patients. «*En biothérapie, une seule molécule a démontré une petite amélioration de la survie, seule ou en association, le ramucirumab*», précise le Pr Aparicio. C'est un anti-VEGF2, un facteur anti-angiogénique qui réduit la vascularisation tumorale. «*Mais son bénéfice est modeste, et il n'est pas remboursé en France*».

Autre voie, celle de l'immunothérapie, des inhibiteurs de PD1 ou PD-L1, qui, en bloquant ce «*checkpoint*», permet de restaurer l'immunité antitumorale. Chez les patients dont le cancer a progressé malgré un premier traitement, ces inhibiteurs pourraient avoir un intérêt thérapeutique. «*Un seul d'entre eux, le nivolumab, a démontré en essais cliniques un gain de survie d'un mois*», indique le Pr Matysiak-Budnik. Présentés ces jours-ci à l'Asco, le congrès mondial de la cancérologie, les résultats d'un autre inhibiteur de PD1, le pembrolizumab, sont décevants dans un essai randomisé en seconde ligne dans les cancers gastriques avancés déjà traités sans succès. Toutefois, un sous-groupe de patients, dont les tumeurs expriment plus PD1-PDL-1, pourrait en tirer bénéfice. ■ M.L.



Coupe histologique des muqueuses gastriques montrant un cancer de l'estomac.

SPL/PHANIE

De 6000 à 7000 nouveaux cas de cancer de l'estomac diagnostiqués chaque année en France

Le plus souvent, les cancers gastriques sont détectés à un stade évolué, parce que surviennent une hémorragie digestive, des douleurs qui ressemblent à un ulcère, des difficultés d'alimentation, un amaigrissement... C'est l'examen endoscopique et la biopsie des lésions qui confirment ce diagnostic.

PR THOMAS APARICIO GASTRO-ENTÉROLOGUE ET CANCÉROLOGUE

NAPOLÉON ET SON CANCER

La mort de Napoléon à Sainte-Hélène le 5 mai 1821 a suscité bien des controverses, entre la thèse du poison et celle du cancer de l'estomac. L'autopsie réalisée par les médecins de l'époque après sa mort avait identifié, outre diverses lésions, un vaste ulcère gastrique perforé, semble-t-il cancéreux, et une tumeur près du pylore. Elle aussi évocatrice d'un cancer. La découverte d'arsenic dans les cheveux de l'ex-empereur, confirmée par des analyses dans les années soixante, avait relancé l'hypothèse d'une intoxication chronique et la thèse du poison, jusqu'à ce que d'autres analyses montrent, à la fin des années 2000, que les taux d'arsenic retrouvés, quoique 100 fois supérieurs à ceux d'aujourd'hui, n'avaient rien d'exceptionnel pour l'époque. En 2016, une équipe internationale à participation française a réexaminé et réinterprété le rapport d'autopsie de Napoléon. Conclusion: l'analyse des caractéristiques, des dimensions et de l'apparence de la lésion principale ainsi réalisée est très fortement en faveur d'un cancer gastrique en phase terminale. Pour les auteurs, la question est donc clairement et définitivement tranchée... M.L.

L'importance croissante de l'oncogénétique

SILA CLASSIFICATION classique des tumeurs garde toute son importance, la caractérisation de leurs altérations génétiques, déjà en partie entrée en pratique, va probablement prendre une place croissante dans le choix des traitements.

«*Nous avons découvert depuis peu qu'il existe en réalité quatre grandes familles de cancers gastriques réalisant une sorte de gradient anatomique, avec des altérations génétiques et des types différents du haut en bas de l'estomac*», explique le Pr Pierre-Laurent Puig, oncogénéticien (HEGP, Paris). Certaines tu-

meurs, qui ont une instabilité chromosomique et présentent une amplification de la protéine HER2, surviennent dès le niveau de la jonction gastro-œsophagienne. Puis apparaissent successivement les autres types, d'abord les tumeurs dites EBV, puis celles à MSI ou instabilités microsatellites (des altérations génétiques particulières), et enfin des cancers dits à phénotype stable, qui n'appartiennent à aucun des trois groupes précédents. Des tests assez simples permettent d'identifier ces quatre types de tumeurs.

Cette nouvelle classification va avoir des conséquences thérapeutiques, en particulier pour les tumeurs MSI, a priori plus sensibles aux immunothérapies comme les inhibiteurs PD1-PDL1, et pour les tumeurs à instabilité chromosomique, qui expriment HER2 et répondront aux anti-HER2. «*Elle permettra peut-être une meilleure approche pronostique et des groupes plus homogènes de malades dans les essais thérapeutiques*», estime le Pr Aparicio.

D'autres recherches en cours portent sur des remaniements génétiques spéci-