

# Cancer primitif de l'estomac - Points de vue endoscopiques et options thérapeutiques

H. SEIFERT

Medizinische Klinik II, Universität Frankfurt (Germany)

## Early Gastric Cancer - Endoscopic Viewpoints and Therapeutic Options

### INTRODUCTION

La résection muqueuse sous endoscopie (RME) pour les cancers de la muqueuse gastrique sans métastases ganglionnaires est largement reconnue comme un geste curatif au Japon. Certains auteurs considèrent même un sous-groupe de cancers primitifs de l'estomac (CPE) comme une indication absolue de traitement par RME [1, 2]. A partir d'une revue critique de ces données et de notre expérience personnelle, cet article apporte des recommandations sur quand et comment pratiquer une RME dans les CPE.

### DÉFINITION ET BILAN D'EXTENSION DU CANCER PRIMITIF DE L'ESTOMAC

La définition du CPE repose sur des systèmes d'appréciation du bilan d'extension qui sont appropriés à une évaluation pronostique et à des décisions thérapeutiques, plus particulièrement si une thérapie endoscopique est considérée. La figure 1 est un schéma du système d'appréciation du bilan d'extension TNM, selon la UICC [3]. Les tumeurs T1 peuvent être encore subdivisées selon leur profondeur d'infiltration en « m » (limitée à la Tunica muscularis mucosae) et « sm1, sm2, sm3 » avec invasion des tiers supérieur, moyen et inférieur de la couche sous-muqueuse, respectivement. La probabilité de métastase ganglionnaire est en corrélation avec le stade T et augmente avec l'invasion sm3 jusqu'à 20 % environ. Alors qu'une classification précise pour le paramètre sm est généralement non disponible, en pratique clinique, la probabilité de métastase ganglionnaire pour tous les degrés d'invasion sm peut être considérée comme voisine de 16 % [4-7]. En plus du système TNM, la classification Japonaise du CPE [8, 9] a une valeur pronostique. A côté de la morphologie de surface (fig. 2), elle prend en compte le degré d'invasion (qui correspond à la classification T), le diamètre visible et le stade de différenciation de la tumeur (critère histologique).

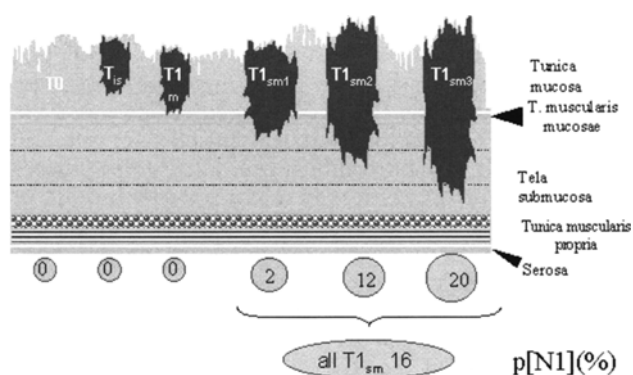


Figure 1

Classification TNM du cancer primitif de l'estomac selon l'International Union against Cancer (UICC). La probabilité de métastase ganglionnaire p[N1] est indiquée pour chaque stade T.

TNM-Staging of early gastric cancer according to the International Union against Cancer (UICC). The probability of lymph node metastasis p[N1] is depicted for every T-stage.

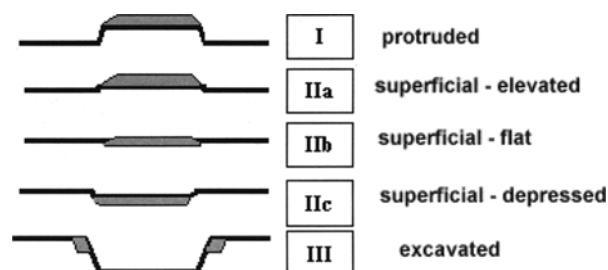


Figure 2

Classification morphologique du cancer primitif de l'estomac selon la Japanese Research Society for Gastric Cancer.

Morphological classification of early gastric cancer according to the Japanese Research Society for Gastric Cancer.

Tirés à part : H. SEIFERT, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt-an-Main (Germany).

Mots-clés : cancer primitif, estomac, résection endoscopique.

Key-words : early gastric cancer, stomach, endoscopic resection.

## THÉRAPIE ENDOSCOPIQUE

La thérapie endoscopique du CPE consiste en la résection locale complète de la tumeur. Cette technique ne comporte une perspective curative que si l'envahissement ganglionnaire ne s'est pas encore produit. Pour cela, cette méthode doit être réservée aux stades précoces.

Différentes techniques endoscopiques ont été mises en œuvre, qui peuvent être classifiées en résection muqueuse endoscopique (RME) ou destruction de la tumeur — ou une combinaison des deux [1, 2].

Le CPE est réséqué avec une anse diathermique. Nous préférons les anses mono-filament plutôt que celles tressées et un courant servant essentiellement à couper afin d'obtenir des spécimens à bords francs et peu de dommages liés à la coagulation (fig. 3). Selon les préférences de l'endoscopiste, la lésion cible est injectée avec une solution physiologique ou d'adrénaline afin de la mettre en évidence et de faciliter la résection. Pour les localisations difficiles, comme au niveau de la courbure inférieure, la résection endoscopique peut nécessiter beaucoup de technique et l'injection devient obligatoire. Des gestes particuliers, comme la résection après ligature de la tumeur [10-12], ont été rapportés. Les tumeurs devraient toujours être complètement réséquées et, si possible, en une seule pièce. Lors d'une étape suivante, les bords de résection peuvent être enlevés et envoyés séparément en pathologie.

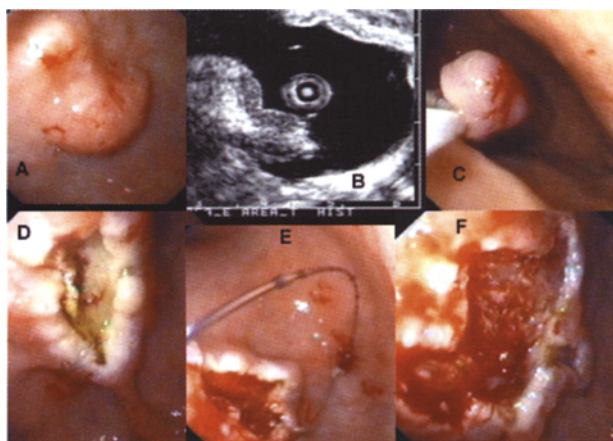


Figure 3

RME d'un cancer primitif de l'estomac chez une femme âgée (84 ans) avec dysfonctionnement pulmonaire sévère.

- (A) Un aspect endoscopique de la tumeur dans le corpus inférieur.  
(B) Classification échoendoscopique avec une minisonde à 20 MHz (UM 3R, Olympus, Hamburg, RFA). La tumeur est clairement visible avec un épaississement de la couche muqueuse. La paroi gastrique normale est visible dans la partie supérieure de l'image.  
(C, D) Résection à l'anse de la tumeur en une seule pièce.  
(E) Anse monofilament utilisée pour abraser les bords du site de résection. (F) Résection terminée.

EMR of an early gastric cancer in an elderly lady (84 years) with severe pulmonary dysfunction. (A) An endoscopic aspect of the tumor in the lower corpus. (B) Endosonographic staging with a 20MHz miniprobe (UM 3R, Olympus, Hamburg, Germany). The tumor is clearly visible with thickening of the mucosal layer. Normal gastric wall is seen in the upper part of the picture. (C, D) Snare resection of the tumor in one piece. (E) Monofilament snare used to abrade the margins of the resection site. (F) Resection completed.

La destruction de la tumeur peut être obtenue par induction thermique de nécrose tissulaire selon différentes techniques comme le laser, la coagulation à plasma argon, ou la thérapie photodynamique. Parce qu'aucune de ces techniques ne permet de classification histopathologique du tissu réséqué, la résection à l'anse devrait être préférée. Dans certains cas spéciaux, une tumeur résiduelle après résection à l'anse peut être éliminée par irradiation laser [1, 2, 13].

L'échoendoscopie, en particulier avec des minisondes à haute fréquence (fig. 3), est utile afin de déterminer la profondeur de l'infiltration tumorale [14-17] avant qu'une RME ne soit réalisée.

## RÉSULTATS

Au cours des dernières années, et à partir de l'expérience Japonaise sur un grand nombre de patients, les critères standard pour la thérapie endoscopique ont été mis en place [18, 19].

La thérapie endoscopique devrait être restreinte aux CPE qui :

- sont bien différenciés ;
- sont limités à la couche muqueuse ;
- ne comportent pas d'ulcère ou de cicatrice d'ulcère ;
- ne dépassent pas 2 cm (ou même 1 cm s'ils sont en dépression).

Pour cette indication limitée, le pronostic de la RME est aussi bon que celui de la gastrotomie avec une efficacité de 98 % [2, 18].

Récemment, on a rapporté des résultats favorables de RME pour des CPE qui ne remplissaient pas les critères standards de thérapie endoscopique [20]. La RME était conduite :

- pour des carcinomes bien différenciés avec :
  - taille  $\leq$  3 cm, pas d'ulcère ou de cicatrice, m ou
  - taille  $\leq$  2 cm, avec ulcère ou cicatrice, m ou
  - taille  $\leq$  2 cm, sm ;

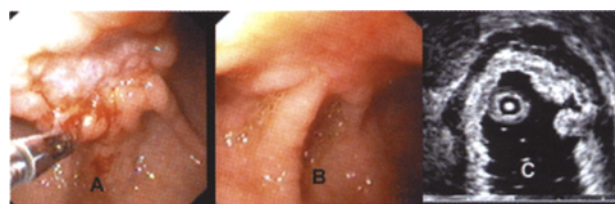


Figure 4

Suivi de la patiente de la figure 3.

- (A) Après 4 semaines, avec biopsie à la pince. L'histologie était négative en ce qui concerne les cellules tumorales.  
(B, C) Six mois après RME, l'échoendoscopie (minisonde de 20 MHz UM 3R, Olympus, Hamburg, RFA) ne montre pas de tumeur résiduelle.  
Follow-up of the patient shown in figure 3. (A) After 4 weeks, with biopsy forceps. Histology was negative for tumor cells. (B, C) 6-months after EMR, endoscopy and EUS (20 MHz miniprobe, Olympus, Hamburg, Germany) show no residual tumor.

- pour des carcinomes peu différenciés avec :
  - taille  $\leq$  3 cm, pas d'ulcère ou de cicatrice, m.

Avec ces critères étendus, la thérapie endoscopique a été rapportée comme efficace pour 19 sur 20 patients (95 %) [7].

Les complications de RME sont rares. Dans une grande série regroupant 248 résections de cancers primitifs de l'œsophage ou de l'estomac, il y avait une perforation, 1 rétrécissement (œsophagien), pas de saignement important et une mortalité nulle [13].

## DISCUSSION ET CONCLUSIONS

La RME du CPE est sûre, induit une résection locale R0 et permet de valider la classification pathologique à partir de la pièce opératoire. Pour cela, il vaudrait mieux parler de « biopsie complète » que de « thérapie endoscopique » avant que l'histopathologie n'ait caractérisé la tumeur selon les critères définis ci-dessus. A partir d'une classification T valable de la tumeur, la décision d'une gastrotomie

avec dissection du ganglion lymphatique peut encore être prise même après résection complète du CPE.

Clairement, pour les personnes âgées ou d'autres patients à haut risque opératoire, la RME du CPE demeure une option thérapeutique, même en considérant des critères étendus. La mortalité opératoire statistiquement prévisible doit être confrontée au risque de métastase ganglionnaire en fonction de circonstances spécifiques. De telles évaluations devraient faire partie d'une information honnête du patient.

Un débat reste ouvert : devrait-il y avoir, en raison d'une incidence de métastases ganglionnaires qui pourrait être plus élevée même pour le CPE (dissémination de cellules isolées, micrométastases [21, 22], une tendance vers une chirurgie comprenant une dissection complète des ganglions, ou la RME deviendra-t-elle une thérapie standard des CPE répondant à certains critères ? Dans tous les cas, la thérapie d'un cancer *précoce* nécessite une détection *précoce*. Pour cela, nous avons besoin de standards de qualité en endoscopie — ainsi que d'excellents pathologistes.

## RÉFÉRENCES

1. OGAWA K. — Effect of laser irradiation for residual lesions of early gastric carcinoma after endoscopic mucosal resection. *Kurume Med. J.*, 1998, 45 (1), 45-51.
2. HIKI Y., SHIMAO H., MIENO H., SAKAKIBARA Y., KOBAYASHI N., SAIGENJI K. — Modified treatment of early gastric cancer: evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. *World J. Surg.*, 1995, 19 (4), 517-522.
3. TNM Classification of Malignant Tumors. In: Sobin LH, Wittekind C, eds.: Wiley-Liss, Inc., 1997.
4. KURIHARA N., KUBOTA T., OTANI Y., OHGAMI M., KUMAI K., SUGIURA H., KITAJIMA M. — Lymph node metastasis of early gastric cancer with submucosal invasion. *Br. J. Surg.*, 1998, 85 (6), 835-839.
5. ISHIGAMI S., HOKITA S., NATSUGOE S., TOKUSHIGE M., SAIHARA T., IWASHIGE H., ARIDOME K., AIKOU T. — Carcinomatous infiltration into the submucosa as a predictor of lymph node involvement in early gastric cancer. *World J. Surg.*, 1998, 22 (10), 1056-1059; discussion 1059-1060.
6. ERIGUCHI M., MIYAMOTO Y., FUJII Y., TAKEDA Y., OSADA I., HAGIHARA T., YOSHIKAWA I., SHIMIZU H., AKIYAMA N., YANAGIE H. *et al.* — Regional lymph node metastasis of early gastric cancer. *Eur. J. Surg.*, 1991, 157 (3), 197-200.
7. AMANO Y., ISHIIHARA S., AMANO K., HIRAKAWA K., ADACHI K., FUKUDA R., WATANABE M., FUKUMOTO S., FUJISHIRO H., IMAOKA T. — An assessment of local curability of endoscopic surgery in early gastric cancer without satisfaction of current therapeutic indications [In Process Citation]. *Endoscopy*, 1998, 30 (6), 548-552.
8. Japanese Research Society for Gastric Cancer, MÜLLER G. Allgemeine Richtlinie für Chirurgie und Pathologie der japanischen Magencarcinomstudie. *Chirurg.*, 1985, 56 (8).
9. TAKEKOSHI T., BABA Y., OTA H., KATO Y., YANAGISAWA A., TAKAGI K., NOGUCHI Y. — Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy*, 1994, 26 (4), 352-358.
10. YOKOYAMA T., USUI K., TSUJIMOTO M., KITAMURA H., KAWASAKI S., MAKUUCHI M. — A new endoscopic resection technique for early gastric cancer, using an endoscopic ligating device designed to treat esophageal varices: preliminary report of four cases. *Endoscopy*, 1995, 27 (3), 283.
11. AKIYAMA M., OTA M., NAKAJIMA H., YAMAGATA K., MUNAKATA A. — Endoscopic mucosal resection of gastric neoplasms using a ligating device. *Gastrointest. Endosc.*, 1997, 45 (2), 182-186.
12. LEE D.K., LEE S.W., KWON S.O., JANG W.I., SHIM Y.H., CHO M.Y. — Endoscopic mucosectomy using an esophageal variceal ligation device for minute gastric cancer. *Endoscopy*, 1996, 28 (4), 386-389.
13. INOUE H. — Endoscopic mucosal resection for esophageal and gastric mucosal cancers [In Process Citation]. *Can. J. Gastroenterol.*, 1998, 12 (5), 355-359.
14. AKAHOSHI K., CHIJIWA Y., SASAKI I., HAMADA S., IWAKIRI Y., NAWATA H., KABEMURA T. — Pre-operative TN staging of gastric cancer using a 15 MHz ultrasound miniprobe. *Br. J. Radiol.*, 1997, 70 (835), 703-707.
15. YANAI H., FUJIMURA H., SUZUMI M., MATSUURA S., AWAYA N., NOGUCHI T., KARITA M., TADA M., OKITA K., AIBE T. — Delineation of the gastric muscularis mucosae and assessment of depth of invasion of early gastric cancer using a 20-megahertz endoscopic ultrasound probe. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1993, 39 (4), 505-512.
16. YANAI H., TADA M., KARITA M., OKITA K. — Diagnostic utility of 20-megahertz linear endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *Gastrointest. Endosc.*, 1996, 44 (1), 29-33.
17. YASUDA K. — Endoscopic ultrasonic probes and mucosectomy for early gastric carcinoma. *Gastrointest. Endosc.*, 199, 43 (2 Pt 2), S29-31.
18. TADA M., MURAKAMI A., KARITA M., YANAI H., OKITA K. — Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy*, 1993, 25 (7), 445-450.

19. NAMIENO T., KOITO K., HIGASHI T., SATO N., UCHINO J. — General pattern of lymph node metastasis in early gastric carcinoma. *World J. Surg.*, 1996, 20 (8), 996-1000.
20. NODA M., KODAMA T., ATSUMI M., NAKAJIMA M., SAWAI N., KASHIMA K., PIGNATELLI M. — Possibilities and limitations of endoscopic resection for early gastric cancer. *Endoscopy*, 1997, 29 (5), 361-365.
21. BABA H., MAEHARA Y., OKUYAMA T., ORITA H., ANAI H., AKAZAWA K., SUGIMACHI K. — Lymph node metastasis and macroscopic features in early gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 1994, 41 (4), 380-383.
22. BABA H., OHSHIRO T., YAMAMOTO M., ENDO K., ADACHI E., KAKEJI Y., KOHNOE S., MAEHARA Y., SUGIMACHI K. — Clinicopathological characteristics of stage 1 gastric cancer: comparison of macroscopic and microscopic findings. *Hepatogastroenterology*, 1997, 44 (14), 554-558.

## INTRODUCTION

*Endoscopic mucosal resection (EMR) for mucosal gastric carcinoma without lymph node metastases has been widely accepted as a curative procedure in Japan. By some authors a subgroup of early gastric cancer (EGC) is even considered an absolute indication for treatment by EMR [1, 2]. Based on a critical review of these data and on personal experience, this paper gives a recommendation of when and how EMR of EGC should be performed.*

### DEFINITION AND STAGING OF EARLY GASTRIC CANCER

*The definition of EGC is based on staging systems that are relevant for prognostic evaluation and therapeutic decisions, especially if endoscopic therapy is considered. Figure 1 is a schematic drawing of the TNM-staging system according to the UICC [3]. T1-tumours can be further classified depending on their depth of invasion as « m » (limited to the Tunica muscularis mucosae) and « sm 1, sm 2, sm 3 » invading the upper, the middle and the lower third of the submucosal layer, respectively. The probability of lymph node metastasis correlates with the T-stage and rises with sm3-invasion up to around 20 %. Where differentiated sm-staging usually is unavailable or difficult to get, for clinical practice the probability of lymph node metastasis for all degrees of sm-invasion can be taken as about 16 % [4-7]. In addition to the TNM-system, the Japanese classification of EGC [8, 9] has prognostic relevance. Besides surface morphology (Fig. 2), it takes into account the depth of invasion (corresponding to T-stage), visible diameter and differentiation of the tumor (histological criterion).*

### ENDOSCOPIC THERAPY

*Endoscopic therapy of EGC consists in complete (R0) local resection of the tumor. This bears a curative perspective only if lymph node metastasis has not yet occurred. Therefore it must be limited to early stages.*

*Different endoscopic techniques have been applied that can be classified as either endoscopic mucosal resection (EMR) or tumor destruction — or a combination of both [1, 2].*

*EGC is resected with a diathermy snare. We prefer monofilament rather than braided snares and pure cutting current to obtain specimens with clean cutting edges and little coagulation damage (Fig. 3). It depends on the endoscopist's preferences whether the target lesion is injected with saline or adrenaline solution in order to elevate it and facilitate resection. In difficult locations, like the lesser curvature, endoscopic resection can be technically demanding and injection mandatory. Special tricks like resection after band ligation of the tumor [10-12] have been reported. Tumors should always be resected completely and, if possible, in one piece. In a next step, resection margins can be ablated and sent to pathology separately.*

*Tumor destruction can be achieved by induction of thermal tissue necrosis by different techniques like laser, argonplasma coagulation, or photodynamic therapy. Because none of these allows histopathologic staging on the resected tissue, snare resection should be preferred. In special cases, residual tumor after snare resection can be ablated by laser irradiation [1, 2, 13].*

*Endosonography especially with high frequency miniprbes (Fig. 3) is useful to determine the depth of tumor invasion [14-17] before EMR is performed.*

## RESULTS

*During recent years and based on Japanese experience with large numbers of patients, standard criteria for endoscopic therapy have been developed [18, 19]:*

*Endoscopic therapy should be restricted to EGC that :*

- is well differentiated ;
- is limited to the mucosal layer ;
- carries no ulcer or ulcer scar ;
- is not larger than 2 cm (or than 1 cm if of the depressed type).

*For this limited indication the prognosis of EMR is as good as that of gastrectomy with cure in 98 % [2, 18].*

*Recently, favorable results have been reported on EMR of EGC that did not fulfill the standard criteria for endoscopic therapy [20]. EMR was applied to :*

- Well differentiated carcinomas, with
- ≤ 3 cm, no ulcer nor scar, m or

- $\leq 2$  cm, with ulcer or scar, *m* or
  - $\leq 2$  cm, *sm1* or
- poorly differentiated carcinoma, with
- $\leq 1$  cm, no ulcer nor scar, *m*.

Under these extended criteria, endoscopic therapy was reported to be curative for 19/20 patients (95 %) [7].

Complications of EMR are rare. In a large series of 248 resections of early esophageal and gastric cancers there were 1 perforation, 1 (esophageal) stricture, no serious bleeding, no mortality [13].

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS

EMR of EGC is safe, allows local R0-resection and valid pathological staging on the resected tissue. Therefore it might rather be called « complete biopsy » instead of « endoscopic therapy » before histopathology has characterized the tumor according to the criteria

listed above. Based on valid T-staging and tumor grading the decision for gastrectomy with lymph node dissection might still be drawn even after complete local resection of EGC.

Clearly for elderly or other patients with a high operative risk, EMR of EGC is a therapeutic option even under extended criteria. The expected statistical operative mortality must be balanced against the expected risk of lymph node metastasis under the specific circumstances. Evaluations like these ought to be part of a fair patient information.

It remains an open question whether because of an incidence of lymph node metastasis that might be higher than expected even for EGC (spread of single tumor cells, micrometastasis) [21, 22], there will be a trend towards surgery with extended lymph node dissection, or whether EMR will become standard therapy for EGC fulfilling special criteria. In any case, therapy of early cancer requires early detection. Therefore, we need quality standards in endoscopy — and excellent pathologists.