



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N° 220/16

# LA RADIO-CHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE DANS LE TRAITEMENT DES ADENOCARCINOMES GASTRIQUES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/10/2016

PAR

Mlle. Soltani Chaimae

Née le 26 Août 1990 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Radiochimiothérapie Adjuvante – Adénocarcinome gastrique – Chimiothérapie  
Chirurgie - Radiothérapie

JURY

M. HASSOUNI KHALID.....	PRESIDENT
Professeur de Radiothérapie	
M. EL MAZGHI SI ABDERRAHMAN.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Radiothérapie	
M. AIT LAALIM SAID.....	} JUGES
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
Mme. ARIFI SAMIA.....	
Professeur agrégée de Biologie cellulaire	

## SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	5
LISTE DES FIGURES .....	7
LISTE DES TABLEAUX .....	10
INTRODUCTION .....	12
RAPPEL ANATOMIQUE .....	15
I. Dimensions de l'estomac.....	17
II. Configuration externe .....	17
III. Structure et configuration interne.....	18
IV. Rapports de l'estomac.....	20
1. Face antérieure.....	20
2. Face postérieure.....	20
3. Grande courbure .....	20
4. Petite courbure.....	21
5. Cardia .....	21
6. Pylore.....	21
V. Vascularisation de l'estomac.....	23
1. Vascularisation artérielle .....	23
2. Vascularisation veineuse.....	24
3. Drainage lymphatique de l'estomac .....	26
4. Innervation de l'estomac .....	30
VI. Moyens de fixité.....	30
1. Le ligament gastro-phrénique .....	30
2. Les épiploons.....	31
3. Les faux vasculaires .....	31
MATERIELS ET METHODES.....	32

I. Objectifs .....	33
II. Matériels.....	33
1. Cadre de l'étude.....	33
2. Type de l'étude .....	33
3. Critères d'inclusion .....	33
4. Critères d'exclusion .....	34
III. Méthodes .....	35
1. Sources des données.....	35
2. Saisie des données et analyse statistique .....	35
3. Limites: .....	35
4. Données des 14 patients figurant dans notre étude : .....	35
RESULTATS.....	43
I. Caractéristiques des patients.....	44
II. Données épidémiologiques.....	45
1. Selon le sexe des patients .....	45
2. Selon l'âge des patients.....	46
3. Selon l'origine géographique des patients.....	48
III. Données cliniques .....	49
1. Selon les facteurs de risque .....	49
2. Selon les symptômes révélateurs .....	49
IV. Données paracliniques .....	52
1. Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) et résultats de l'étude anatomopathologique .....	52
2. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP).....	55
3. Le bilan biologique .....	56
V. Prise en charge thérapeutique .....	57

1. Chirurgie curative.....	57
2. Traitement adjuvant .....	64
3. Survie.....	72
DISCUSSION.....	79
I. Profil épidémiologique .....	80
1. Fréquence et répartition géographique .....	80
2. Evolution au cours du temps .....	81
3. Age et sexe .....	88
4. Facteurs de risque de cancer de l'estomac .....	89
5. Dépistage.....	96
II. Présentation clinique .....	99
III. Etude paraclinique.....	100
1. Examens à visée diagnostique .....	101
2. Bilan d'extension.....	105
IV. Anatomie pathologique .....	112
1. Les formes macroscopiques .....	112
2. Les formes histologiques.....	114
V. Prise en charge thérapeutique .....	120
1. Objectif.....	120
2. Moyens .....	120
VI. Facteurs pronostiques .....	177
1. Adénocarcinomes à cellules indépendantes (ADCI), un facteur péjoratif indépendant ? .....	179
2. Une résistance à la chimiothérapie ? .....	181
VII. Nouveaux horizons .....	185
VIII. Surveillance post thérapeutique.....	189

PERSPECTIVES .....	191
CONCLUSION .....	193
RESUMES.....	195
ANNEXES .....	201
BIBLIOGRAPHIE.....	212

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire.
ADCI	: Adénocarcinome à cellules indépendantes.
ADK	: Adénocarcinome.
ADP	: Adénopathie.
CG	: Cancer gastrique.
CGARN	: Cancer Genoma Atlas Research Network.
CRT	: Radio-chimiothérapie.
ECF	: 5FU + cisplatine + Epiadriamycine.
ECX	: Xeloda + Cisplatine + Epiadriamycine.
EOX	: Xeloda + Oxaliplatine + Epiadrimycine.
FOGD	: Fibroscopie oesogastroduodénale.
FU	: 5-Fluoro-uracile.
FUFOL	: 5 FU + Acide folinique.
Gy	: Gray
IC	: Intervalle de confiance.
JGCA	: Japanese Gastric Cancer Association.
JRSGC	: la Japanese Research Society For Gastric Cancer.
LN	: Lymph node = ganglion lymphatique.
LNR	: Lymph node ratio (ratio ganglionnaire).
LV	: Leucovorine.
OMS	: Organisation Mondiale de Santé.
RO	: Résection complète.
R1	: Résection microscopique incomplète
RCC	: Radio-chimiothérapie concomitante.
RCP	: Réunion de Concentration Pluridisciplinaire.

RR : Risque Relatif.

RT : Radiothérapie.

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results.

SS : Survie globale

SSR : Survie sans récurrence

TDM TAP : Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

UICC : L'Union Internationale Contre le Cancer.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Configuration externe de l'estomac. L'incisure angulaire, cardiaque et le sillon intermédiaire sont les repères qui divisent l'estomac.....	16
Figure 2: Configuration interne de l'estomac. ....	19
Figure 3: Coupe axiale de l'abdomen montrant les rapports de l'estomac [10] .....	22
Figure 4: Vascularisation artérielle de l'estomac. ....	24
Figure 5: Vascularisation veineuse de l'estomac (Veine=V).....	25
Figure 6: Vascularisation lymphatique de l'estomac [11].....	28
Figure 7: Classification des relais ganglionnaires selon la JRS GC.[12].....	29
Figure 8 : Répartition selon le sexe .....	45
Figure 9 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge .....	47
Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe et par tranche d'âge de 10 ans ..	48
Figure 11 : Les signes fonctionnels révélateurs.....	50
Figure 12: Signes d'appel physiques. ....	51
Figure 13 : Répartition des patients en fonction de la localisation de la tumeur gastrique.....	53
Figure 14 : Répartition en pourcentage des différentes formes macroscopiques des adénocarcinomes gastriques. ....	54
Figure 15 : Types de gastrectomie réalisés en fonction de la localisation tumorale.	57
Figure 16 : Pourcentage des types de curages carcinologiques pratiqués chez les patients de notre série.....	58
Figure 17 : Types histologiques retrouvés dans notre série.....	59
Figure 18 : Le nombre de ganglions positifs rapporté au nombre de ganglions prélevés au curage. ....	60
Figure 19 : Statut pN de nos patients. ....	62
Figure 20 : Répartition des cas en fonction des stades TNM.....	63
Figure 21 : Le statut de performance de nos patients. ....	65
Figure 22: Protocole de Macdonald de radio-chimiothérapie adjuvante.....	66
Figure 23 : Délai entre la chirurgie et le début traitement adjuvant. ....	68
Figure 24 : Répartition des malades en fonction des délais entre l'intervention chirurgicale et la 1ere séance de radio-chimiothérapie.....	69
Figure 25 : Tolérance du traitement adjuvant. ....	71
Figure 26 : Courbe de survie globale.....	73



Figure 27 : Courbe de survie chez les patients qui ont présenté une récurrence tumorale. .....	74
Figure 28: Evolution de la mortalité par cancer de l'estomac.....	82
Figure 29: Evolution dans le temps de l'incidence du cancer de l'estomac en France.....	83
Figure 30: Taux de survie globale à 5 ans entre 1999 et 2007 en Europe.....	84
Figure 31: Evolution des incidences du cancer de l'estomac et du cancer de l'œsophage .....	86
Figure 32: Evolution temporelle des ADK en fonction des années, CHU Rabat. ....	87
Figure 33: Histoire naturelle de l'HP [26] .....	89
Figure 35: TOGD : Linite gastrique : épaissement des plis gastriques (flèches) au niveau du corps et antre(A) de l'estomac (S), aspect d'estomac en « chaussette ». DB= Bulbe duodéal.....	104
Figure 36: Coupe scanographique axiale C+, temps portal montrant un processus tumoral au niveau de la grande courbure de l'estomac (les flèches bleues montrent les limites tumorales et la rouge le centre ulcéré de la tumeur) avec probable envahissement ganglionnaire au niveau du hile splénique.....	106
Figure 37: Image d'écho-endoscopie qui montre la perte de l'alternance bandes hypo/hyperéchogènes à cause du cancer gastrique. Les flèches montrent l'infiltration de la séreuse, les têtes de flèches montrent l'infiltration des ganglions péri-gastriques.....	107
Figure 38: Images de PET scan montrant une tumeur proximale gastrique .A: Projection antérieure de tout le corps. B et C: Transversale et coronale images montrent une prise excessive de produit radioactif (flèches) au niveau de l'estomac et envahissement des ganglions régionaux (LN).....	110
Figure 39: Sensibilité et spécificité du PET scan selon le groupe ganglionnaire.....	111
Figure 40: Classification de Borrmann pour les cancers localement évolués .....	113
Figure 41: Localisation des relais ganglionnaires selon la classification JRSGC, vue post (a) et vue ant (b) .....	124
Figure 42: Représentation schématique des curages ganglionnaires de type D1 et D2 en fonction de la localisation de la tumeur de l'estomac.....	126
Figure 43: Résultats de l'intergroup 0116 après 15 de suivie.(A) survie globale par bras; (B) survie sans récurrence par bras. FU, fluorouracile. RT= radiothérapie [132]. ....	138
Figure 44: Schéma du protocole utilisé dans l'étude de Kim [161] .....	151

Figure 45: Stations ganglionnaires à inclure dans le volume cible anatomique en fonction de la localisation tumorale initiale selon la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)[148].....	155
Figure 46: Repositionnement de l'estomac sur la scanographie postopératoire après recalage (pointillé marron) et repérage des territoires ganglionnaires. Coupes avec représentation des territoires 3,4 (petite et grande courbures 7 (coronaire stomachique), 10, 11 (artère et hile splénique). [146].....	156
Figure 47: Délimitation du volume cible anatomoclinique (CTV: en rouge). Le volume cible prévisionnel (PTV : en bleu). ....	160
Figure 48 : Dosimétrie avec dose maximale respectée (106,8%) .....	163
Figure 49 : Etude française multicentrique ( 18 centres), rétrospective de 01/1997 à 12/2009 ; étude 2 groupes : CHIR (n=753) VERSUS CT péri-op (n=171). Dr M Messenger SFCD 2010.....	182
Figure 50 : Distribution des bras dans l'étude ADCI001 et thérapies utilisées . ....	184
Figure 51 : Classification moléculaire proposée par Cancer Genoma Atlas Research Network (CGARG) [186] .....	186
Figure 52 : Implication de la classification moléculaire des adenocarcinomes gastriques dans le traitement . [187] .....	188

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification Japonaise des groupes ganglionnaires .....	28
Tableau 2: Données des patients de notre série. ....	36
Tableau 3: Caractéristiques généraux des patients faisant l'objet de cette étude....	44
Tableau 4: Répartition des patients selon les facteurs: sexe et âge par tranche de .	46
Tableau 5: Résultats de la TDM TAP pratiquée chez nos patients .....	55
Tableau 6: Données des patients avec récurrence tumorale. ....	76
Tableau 7: Résultat de l'étude univarivée sur les facteurs pronostiques de survie globale.....	78
Tableau 8: Résultats d'une étude multicentrique réalisée à Marrakech (2008-2012) concernant l'incidence du cancer de l'estomac [25].....	88
Tableau 9: Classification TNM de l'extension tumorale et stadification des adénocarcinomes gastriques (7ème édition).....	116
Tableau 10: Résultats des deux essais comparant les gastrectomies totale et partielle (GT: Gastrectomie totale, GD: Gastrectomie distale, *pas de différence statistiquement significative) .....	122
Tableau 11: Type du curage en fonction du type de gastrectomie , *Groupes ganglionnaires à réséquer, ** Incluant les ganglions médiastinaux inférieurs	125
Tableau 12: Comparaison avec la classification japonaise et la classification TNM	127
Tableau 13: Résultats des deux essais britanniques et hollandais comparant les curages D1 et D2.....	131
Tableau 14: Essais comparant le curage D2 avec et sans splénectomie . (GT : Gastrectomie totale, S=Splénectomie).....	132
Tableau 15: Résultats de la cohorte américaine comparant le curage D1 et D2 [124] .....	134
Tableau 16: Sites des tumeurs secondaires chez les patients traités par radio-chimiothérapie dans l'intergroupe 0116 après 15 ans de suivie [132].....	139
Tableau 17: Les résultats de survie dans l'étude de Kim en fonction des stades TNM [133].....	140
Tableau 18: SG et SSR dans l'étude ARTIST en fonction du ratio ganglionnaire et le type histologique. [134].....	141
Tableau 19: Comparaison des cas dans l'étude de James et ceux dans notre étude [136].....	143

Tableau 20: Comparaison des toxicités de la chimiothérapie et de la radio-chimiothérapie avec les résultats de notre étude [136].....	144
Tableau 21: Comparaison des résultats entre MacDonald « original » et « modifié » / (NA= Données manquantes) [137].....	145
Tableau 22: Comparaison des essais cliniques : INTERGROUP 0116 , MAGIC et CRITICS. [132,166,168] .....	172
Tableau 23: Récapitulatif des principales études portant sur le traitement adjuvant, néoadjuvant ou périopératoire des adénocarcinomes gastriques .....	174
Tableau 24: Résultats de l'essai de Piessen étudiant la récurrence tumorale des adénocarcinomes gastriques en fonction du type histologique ADCl et non ADCl. [98].....	180
Tableau 25: Classification moléculaire des adénocarcinomes gastriques proposée par CGARG .....	187

# INTRODUCTION

A l'échelle mondiale, le cancer gastrique demeure un problème de santé publique majeur, il représente le quatrième cancer dans le monde mais la 2ème cause de mortalité. [1]

Son incidence reste variable à travers le monde, elle est caractérisée par une importante disparité géographique mais est globalement en régression.

En France, le cancer de l'estomac se situe au 13ème rang des cancers et au 2ème rang des cancers digestifs, avec près de 6 556 nouveaux cas et 4 411 décès en 2012. [2]

Au Maroc, il représente 3,1% de tous les cancers et 33% des cancers digestifs. [3]

Les adénocarcinomes représentent 95% des formes histologiques des tumeurs malignes de l'estomac. Dans plus de 85% des cas, le cancer gastrique est découvert à un stade avancé. [4]

Les causes en sont multifactorielles. Des progrès récents ont permis d'éclaircir l'étiopathogénie des cancers gastriques en confirmant la relation avec l'helicobacter pylori (HP) et en démontrant le rôle d'autres facteurs environnementaux. [5]

Le diagnostic est basé sur l'endoscopie digestive haute mais seule l'étude anatomo-pathologique permet de confirmer la malignité.

Le recours aux examens radiologiques a beaucoup d'intérêt dans le cadre du bilan d'extension et dans l'orientation thérapeutique. Les différents marqueurs tumoraux n'ont que peu d'intérêt dans le dépistage ou la surveillance de ce cancer.

Le traitement à visée curative du cancer gastrique repose sur la résection chirurgicale complète de la tumeur primitive et des territoires de drainage lymphatiques. [6]

Cependant, le taux de contrôle et de survie à 5 ans reste faible, de l'ordre de 20-30% chez les patients avec des stades avancés. [7]

Cette constatation a incité à élaborer de nouvelles approches chirurgicales et a été à l'origine de plusieurs études sur les possibilités thérapeutiques néoadjuvantes et adjuvantes.

La radio-chimiothérapie postopératoire a été évaluée dans plusieurs études, l'intergroupe des cancers gastro-intestinaux (INT-0116) fut le premier à démontrer dans un essai de phase III que la radio-chimiothérapie concomitante après résection gastrique complète améliore la survie médiane sans rechute et la survie globale. [8]

Suite à ces résultats, la radio-chimiothérapie postopératoire selon le protocole de Macdonald est devenue le nouveau standard aux Etats-Unis.

Par contre, la chimiothérapie périopératoire a été validée par deux études randomisées et adoptée comme le gold standard dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques résécables en Europe.

Au service de Radiothérapie de l'Hôpital d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de Fès ; nous avons recensé 14 cas de cancers gastriques réséqués et traités par radio-chimiothérapie adjuvante selon le protocole de Macdonald entre Janvier 2012 et Décembre 2015.

Nous avons réalisé une analyse rétrospective de ces cas, dans l'optique d'évaluer la tolérance clinico-biologique de ce schéma thérapeutique et son impact sur la survie.

**RAPPEL**

**ANATOMIQUE**



Interposé entre l'œsophage et le duodénum, l'estomac constitue une glande digestive en forme de poche qui occupe la loge sous phrénique gauche et l'épigastre. Cette loge est située entre le foie, la rate, le diaphragme et le côlon transverse. Dans notre travail, nous insisterons sur l'anatomie carcinologique de l'estomac et nous détaillerons la vascularisation artérielle et veineuse, le drainage lymphatique, les rapports et les moyens de fixité de l'estomac. [9-11]

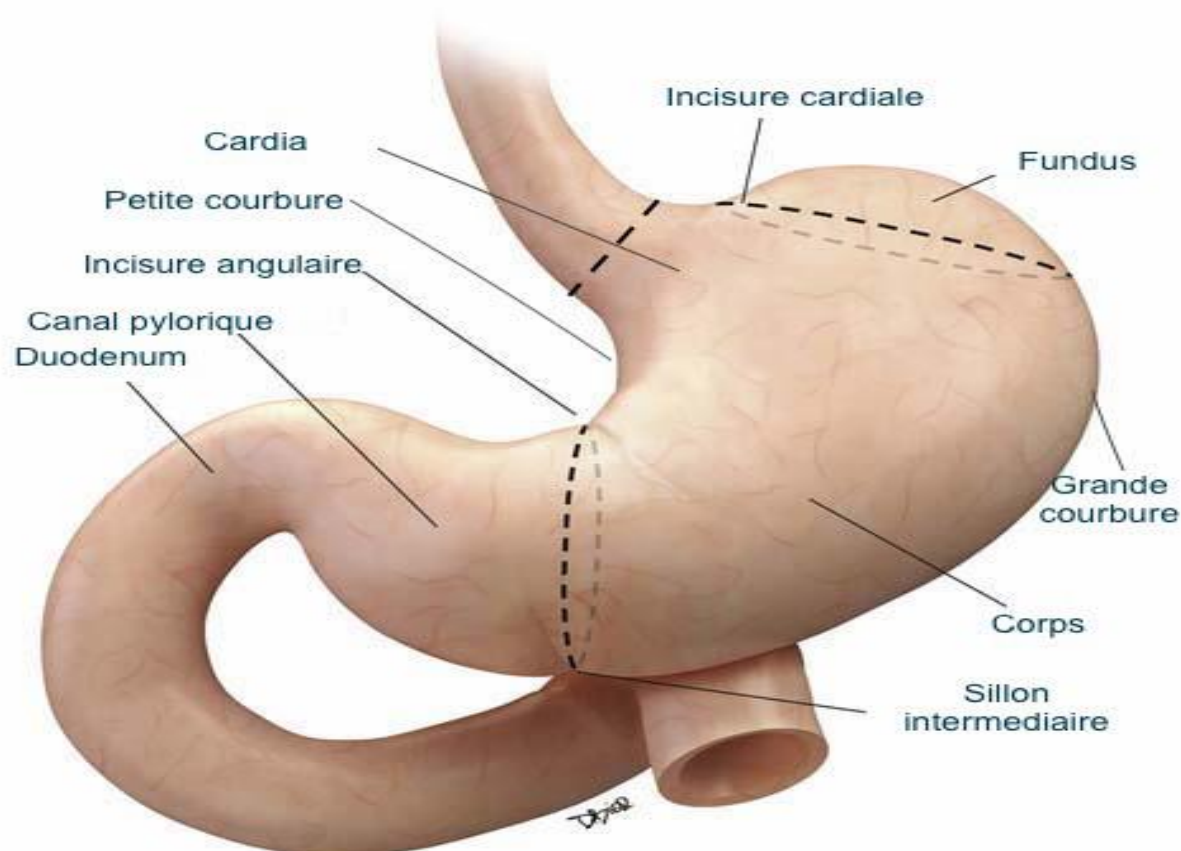


Figure 1 : Configuration externe de l'estomac. L'incisure angulaire, cardiale et le sillon intermédiaire sont les repères qui divisent l'estomac.

## I. Dimensions de l'estomac

Chez l'individu couché, l'estomac, moyennement rempli, a les dimensions suivantes :

- Hauteur : 25 à 30 cm- Largeur : 10 à 12 cm- Diamètre antéropostérieur : 8 à 10 cm
- Capacité : 700 à 2000 ml

## II. Configuration externe

L'estomac comprend :

- Quatre parties représentant le fundus, le corps, la petite tubérosité et l'antrum.
- Deux ouvertures, une supérieure, l'autre inférieure.
- Deux bords, droit et gauche.
- Deux faces, antéro-supérieure et postéro-inférieure.

Les quatre parties sont représentées de haut en bas par :

- Le fundus ou grosse tubérosité ; c'est la partie de l'estomac située à gauche et au-dessus du niveau de l'orifice cardiaal.
- Le corps de l'estomac.
- La petite tubérosité, forme la partie la plus déclive de l'estomac.
- L'antrum constitue la portion horizontale de l'estomac.

### ✓ Les deux ouvertures

- Orifice supérieur appelé cardia qui fait communiquer l'œsophage abdominal et l'estomac.
- Orifice inférieur appelé pylore qui fait communiquer l'estomac et le duodénum.

#### ✓ Les deux bords

- La petite courbure : elle s'étend du cardia à l'orifice du pylore et forme le bord droit et postérieur de l'estomac avec deux segments vertical et horizontal.
- La grande courbure : elle forme le bord gauche de l'estomac et comprend un segment supérieur qui fait partie du fundus, un segment moyen et un segment inférieur, oblique en haut, à droite et en arrière.

#### ✓ Les faces de l'estomac

Elles sont au nombre de deux : La face antéro-supérieure et la face postéro inférieure. (Fig.1)

### III. Structure et configuration interne

La configuration interne de l'estomac présente, de la profondeur à la superficie quatre couches :

- La muqueuse : épaisse, cohérente, parcourue de fins sillons qui circonscrivent de petits mamelons de 2 à 3 mm de diamètre.
- La sous muqueuse : très lâche, parcourue par de nombreux vaisseaux et nerfs et permet à la muqueuse de glisser facilement sous la musculuse.
- La musculuse : très développée, en raison du rôle de l'estomac dans la trituration des aliments et qui se subdivise en trois plans : le superficiel avec des fibres longitudinales plus denses au niveau de la petite courbure ou existe un puissant faisceau ; le moyen avec des fibres circulaires qui continuent celles de l'œsophage et s'épaississent au niveau du pylore et enfin le profond avec des fibres obliques et plexi formes.
- La séreuse : mince et luisante qui correspond au péritoine viscéral.

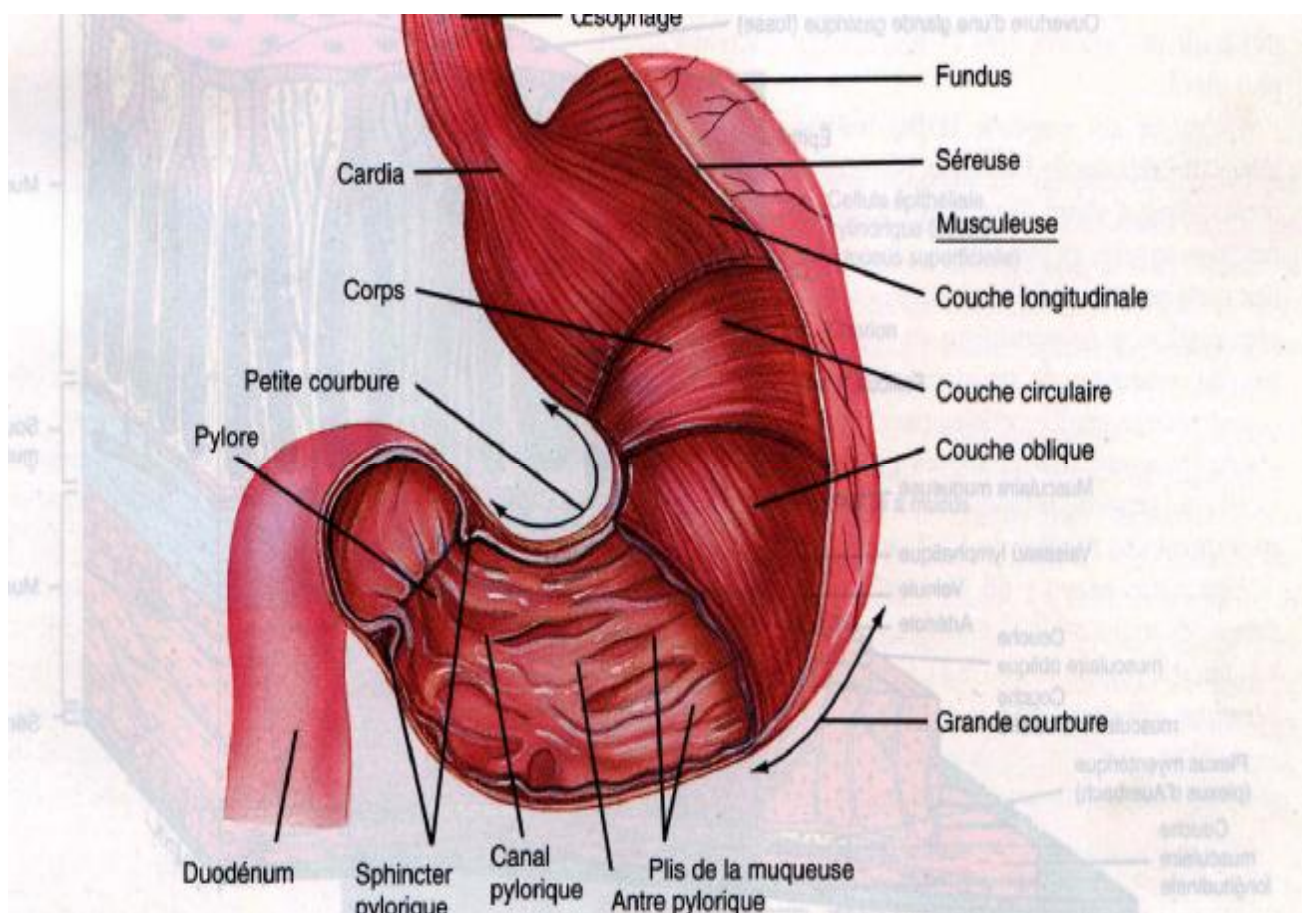


Figure 2: Configuration interne de l'estomac.

## IV. Rapports de l'estomac

### 1. Face antérieure

Elle présente deux parties :

- Une partie thoracique qui répond de la profondeur à la superficie : au lobe gauche du foie, diaphragme et à la paroi thoracique.
- Une partie abdominale qui répond en haut et à droite au lobe gauche du foie et en bas et à gauche à la paroi abdominale.

### 2. Face postérieure

Elle est en rapport :

- En haut avec le rein gauche, la capsule surrénale gauche et la rate.
- Dans sa partie moyenne avec le pancréas et le mésocôlon transverse.
- En bas avec la quatrième portion du duodénum.

### 3. Grande courbure

Elle répond de haut en bas :

- Au segment vertical du ligament gastro-phrénique.
- A l'insertion de l'épiploon gastro-splénique et le bord antérieur de la rate.
- Au ligament gastro-colique et côlon transverse.

#### 4. Petite courbure

Elle est reliée au foie par le petit épiploon qui limite en avant le vestibule de l'arrière cavité et par son intermédiaire la petite courbure répond aux éléments de la région cœliaque : l'aorte abdominale, tronc cœliaque et ganglions lymphatiques juxta-aortiques.

#### 5. Cardia

Il répond :

- En avant : au lobe gauche du foie, nerf vague gauche et l'articulation sternum-septième cartilage costal.
- En arrière : au nerf vague droit, pilier gauche du diaphragme et l'aorte abdominale.
- A gauche : au fundus.

#### 6. Pylore

Il répond :

- En avant : au lobe carré du foie, col de la vésicule biliaire et au côlon transverse.
- En arrière : à la tête du pancréas, l'artère gastro-duodénale et les ganglions lymphatiques rétro-pyloriques.
- En haut : aux vaisseaux pyloriques qui cheminent dans le petit épiploon et au pédicule hépatique.
- En bas : aux vaisseaux gastro-épiploïques droits, ganglions lymphatiques sous pyloriques et au mésocôlon transverse.



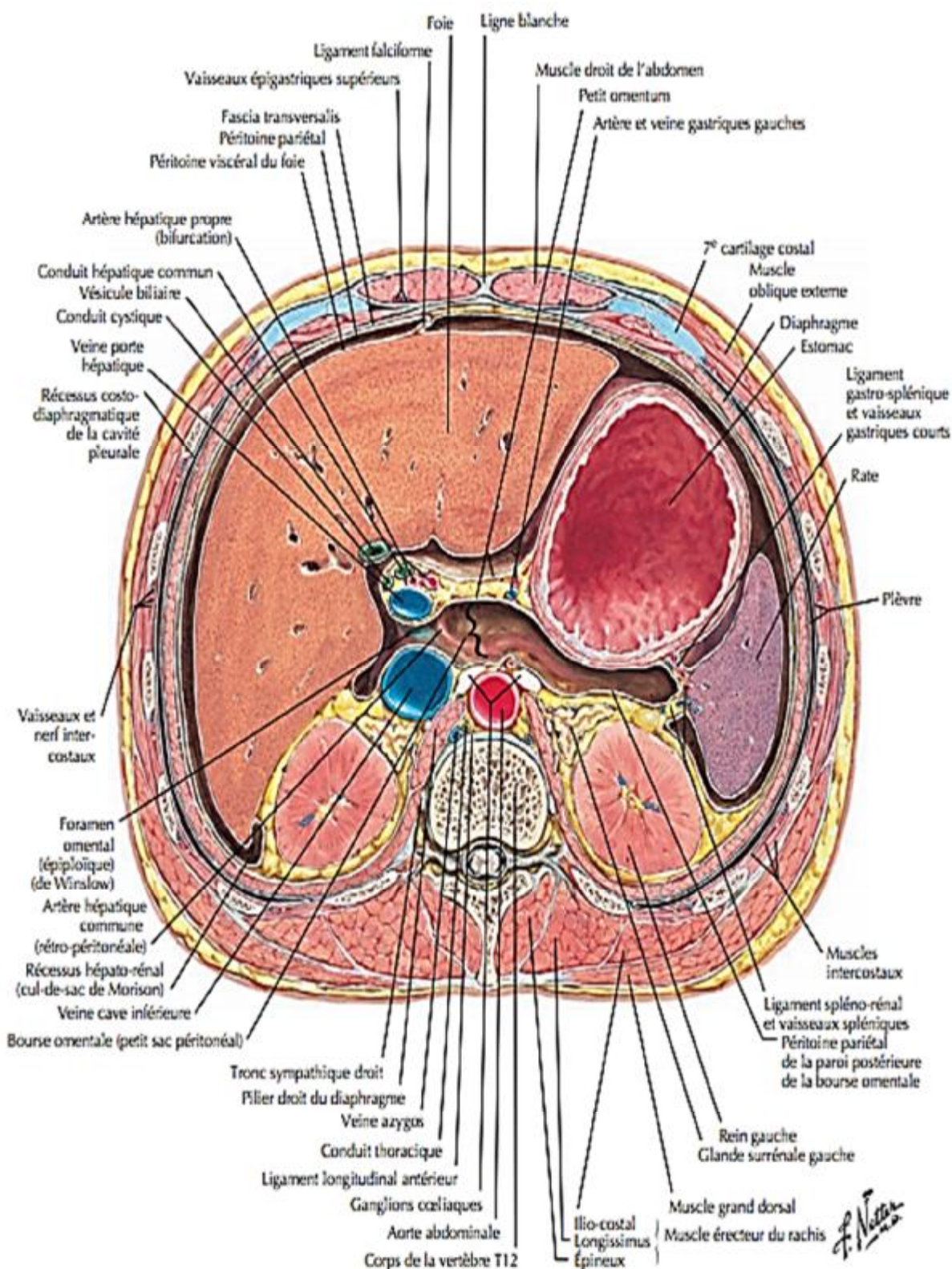


Figure 3: Coupe axiale de l'abdomen montrant les rapports de l'estomac [10]

## V. Vascularisation de l'estomac

### 1. Vascularisation artérielle

Elle est assurée par deux arcades vasculaires situées au niveau de la petite courbure gastrique d'une part, et de la grande courbure d'autre part, les vaisseaux courts et enfin l'artère gastrique postérieure.

- Arcade de la petite courbure : elle est constituée par l'anastomose de l'artère gastrique gauche (artère coronaire stomachique) et l'artère gastrique droite (artère pylorique) , entre les deux feuilletts du petit épiploon.
- Arcade de la grande courbure : elle est formée par l'anastomose des artères gastro-épiploïques, droite et gauche, et est située à distance de l'estomac entre les deux feuilletts du ligament gastro-colique.
- Vaisseaux courts : ils naissent de l'artère splénique, de ses branches de division ou de l'artère gastro-épiploïque. Ils vont vers l'estomac par l'épiploon gastro-splénique, et sont au nombre de 4 à 10 en moyenne.
- Artère gastrique postérieure : Elle naît de l'artère splénique à la jonction du tiers moyen et du tiers externe. Elle est retrouvée en moyenne dans 50 à 60% des cas. Elle rejoint la face postérieure de l'estomac par la grande courbure après un passage au travers du ligament gastro-splénique.



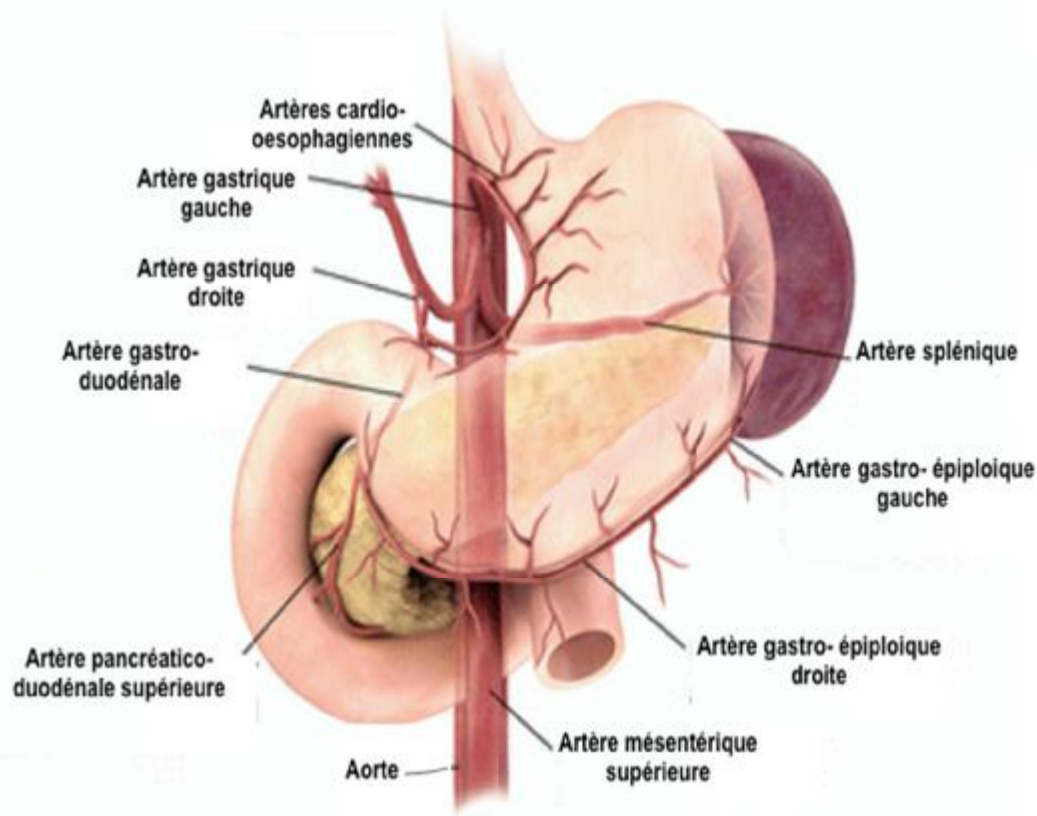


Figure 4: Vascularisation artérielle de l'estomac.

## 2. Vascularisation veineuse

La circulation veineuse est calquée sur les artères. On note une veine pour une artère comme dans toute la circulation portale.

La majorité des veines gastriques rejoignent la circulation porte mais certaines se jettent dans la circulation cave :

- Les veines œsophagiennes et les veines pariétales postérieures (pour la grosse tubérosité).
- La veine gastrique gauche passe par le petit épiploon pour quitter l'artère au niveau du cardia.
- La veine gastrique droite, anastomosée avec la veine sous pylorique, croise l'artère gastroduodénale par l'avant.

- La veine gastro-épiploïque droite se jette soit dans la veine mésentérique supérieure, soit dans la veine colique droite supérieure formant ainsi la veine gastro-colique qui rejoint la veine mésentérique supérieure.

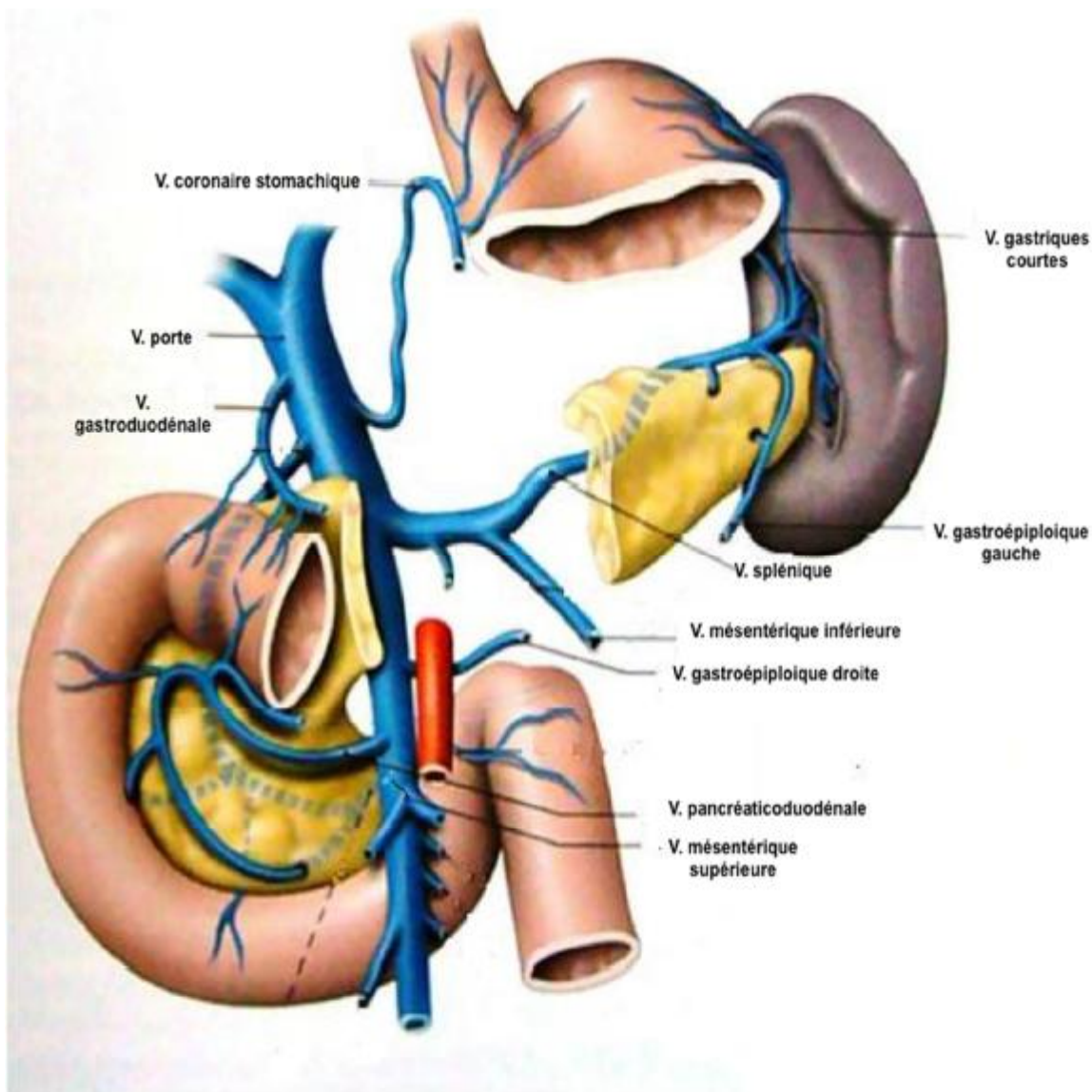


Figure 5: Vascularisation veineuse de l'estomac (Veine=V)

### 3. Drainage lymphatique de l'estomac

Trois territoires sont décrits concernant le drainage lymphatique de l'estomac :

- Le territoire de la chaîne ganglionnaire coronaire stomachique.
- Le territoire de la chaîne ganglionnaire splénique
- Le territoire de la chaîne ganglionnaire hépatique.

#### 3.1 Chaîne coronaire stomachique

Elle draine les lymphatiques des deux tiers médians de la portion verticale de l'estomac. Elle est constituée de trois groupes :

- Groupe des ganglions de la faux de la coronaire stomachique :

Il est constitué de 3 à 8 ganglions avec des anastomoses à travers le petit épiploon entre ces ganglions et ceux de la petite courbure.

- Groupe des ganglions de la petite courbure :

Les ganglions sont disposés en avant, le long de la branche antérieure de l'artère, au nombre variable de 1 à 12 avec une moyenne de 7.

- Groupe pariétal et juxtacardiaque :

Sur une vue postérieure de la région du cardia, apparaissent un groupe ganglionnaire gauche et un groupe cardiaque postérieur droit reliés par un collecteur cardiaque postérieur.

#### 3.2 Chaîne ganglionnaire hépatique

Elle correspond aux lymphatiques de la portion horizontale de l'estomac et se compose de 5 groupes principaux :

- Le groupe de l'artère hépatique : ce groupe peut être subdivisé en deux segments :
  - Un groupe horizontal : il est constitué d'une part par les ganglions du tronc cœliaque, d'autre part par un autre ganglion à l'origine de la gastroduodénale.

- Un autre groupe vertical : il est formé de 2 à 3 ganglions le long du bord droit ou gauche de l'artère hépatique.
- Le groupe de l'artère gastroduodénale et rétropylorique : il se situe au niveau du tronc de l'artère gastroduodénale dans son trajet rétropylorique ou rétroduodéal.
- Le groupe sous-pylorique et de l'artère gastro-épiploïque droite : dénommé groupe sous-duodéal, il comporte 3 à 4 ganglions sous le bord inférieur, entre le duodénum mobile et celui fixe, en regard de la bifurcation de l'artère gastroduodénale et de la gastro-épiploïque droite, ce groupe est divisé en deux sous-groupes : le groupe sous duodéno-pylorique et le groupe gastro-épiploïque droit
- Le groupe de l'artère pylorique : ces ganglions se situent dans la partie gauche du pédicule hépatique dans le petit épiploon, le long de l'artère pylorique.
- Le groupe duodéno-pancréatique : il se divise en deux groupes : un groupe antérieur, situé en avant de la tête du pancréas. Un groupe postérieur, situé en arrière de la tête du pancréas.

### 3.3 Chaîne splénique

Correspondant aux lymphatiques du tiers externe de la portion verticale. Les ganglions s'échelonnent au nombre de 3 ou 4 sur le trajet de l'artère splénique, d'abord en sus pancréatique puis dans l'épiploon pancréatico-splénique jusqu'au hile splénique pour suivre ensuite le trajet de l'artère gastro-épiploïque gauche.

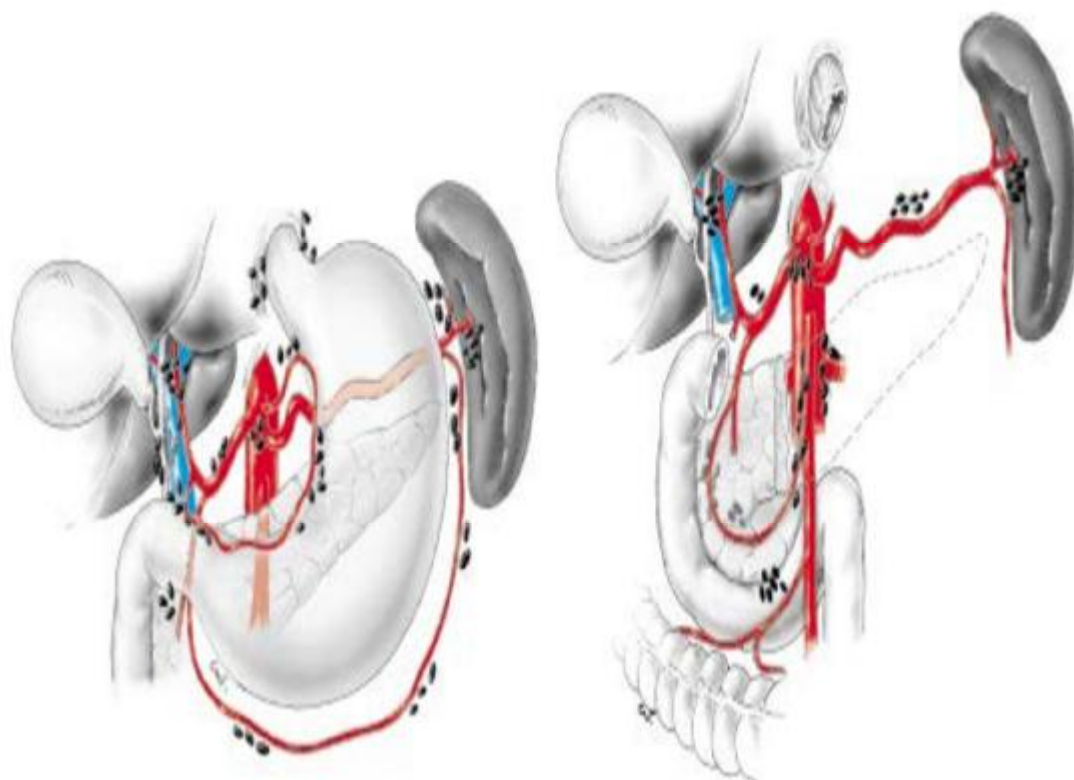


Figure 6: Vascularisation lymphatique de l'estomac [11]

La Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) a proposé une classification très précise. Elle représente une description systématique du drainage lymphatique de l'estomac, définissant des groupes d'envahissement ganglionnaire de gravité croissante en fonction de la localisation de la tumeur primitive de l'estomac. Ces sites se répartissent en 3 niveaux N1, N2 et N3. Le groupe N1 comprend les ganglions péri-gastriques de 1 à 6, le groupe N2 les ganglions pédiculaires de 7 à 11 et le groupe N3 les ganglions à distance de 12 à 16 . [12] (fig.7)

Tableau 1: Classification Japonaise des groupes ganglionnaires

Groupe N1	Groupe N2	Groupe N3
1. paracardiale droite	7. coronaire stomachique	12. pédicule hépatique
2. paracardiale gauche	8. hépatique commune	13. rétro pancréatique
3. petite courbure	9. tronc coeliaque	14. A.mésentérique sup
4. grande courbure	10. hile splénique	15. colique moyenne
5. supra pylorique	11. artère splénique	16. para aortique
6. infra pylorique		



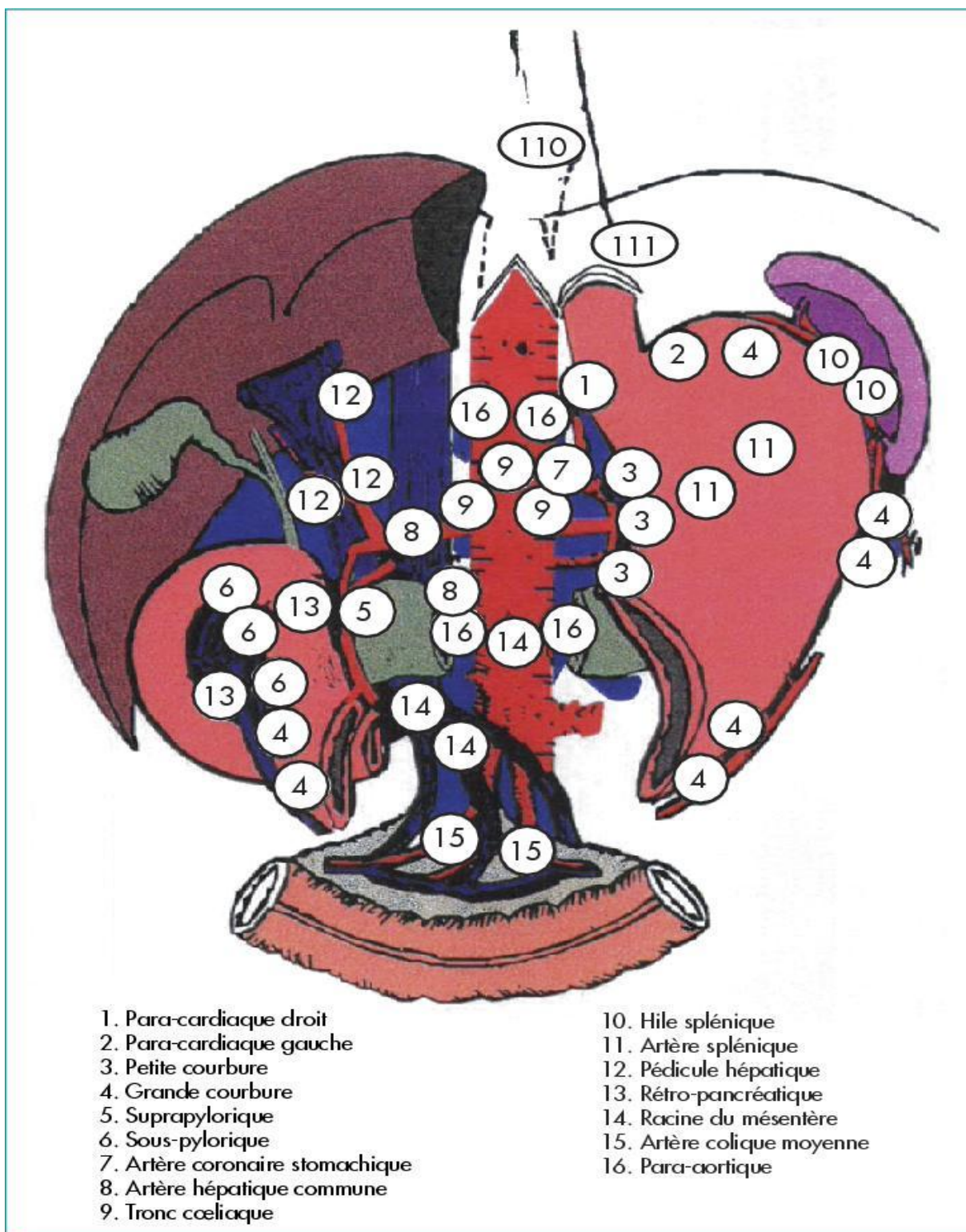


Figure 7: Classification des relais ganglionnaires selon la JRSJC.[12]

#### 4. Innervation de l'estomac

Les nerfs de l'estomac proviennent du pneumogastrique et du grand sympathique et sont groupés en trois pédicules :

- Le pédicule de la petite courbure formé par les rameaux gastriques des pneumogastriques, anastomosés avec des filets sympathiques du plexus nerveux de la coronaire stomachique ; les rameaux du pneumogastrique gauche vont à la face antérieure de l'estomac ; ceux du pneumogastrique droit vont à la face postérieure de l'estomac ; ces rameaux restent indépendants et ont chacun un territoire distinct.
- Le pédicule duodéno-pylorique formé de quelques filets récurrents du plexus hépatique qui innervent le pylore ;
- Le pédicule sous-pylorique gastro-épiploïque émane du plexus hépatique et accompagne l'artère gastro-épiploïque droite.

#### VI. Moyens de fixité

Indépendamment de sa continuité avec l'œsophage abdominal d'une part, le duodénum d'autre part, l'estomac est fixé dans la loge gastrique par trois sortes de moyens d'attaches :

##### 1. Le ligament gastro-phrénique

Il provient de la réflexion sur le péritoine diaphragmatique des deux feuillets du péritoine gastrique, unissant ainsi la face postérieure de la grosse tubérosité au diaphragme.

## 2. Les épiploons

Ce sont des lames péritonéales étendues de l'estomac aux organes adjacents :

- Petit épiploon.
- Grand épiploon.
- Épiploon gastro-splénique.

## 3. Les faux vasculaires

Ce sont des replis péritonéaux soulevés par les artères coronaires stomachique et hépatique reliant la petite courbure et le duodénum à la paroi postérieure.



# MATERIELS

# ET METHODES

## **I. Objectifs**

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité de la radio-chimiothérapie chez des patients opérés d'un adénocarcinome gastrique localement avancé et juger de ses bienfaits sur la survie globale et sur la prévention des récurrences locorégionales en comparant nos résultats avec les données de la littérature afin d'adopter un protocole adjuvant à la chirurgie pour l'adénocarcinome gastrique résécable.

En outre de vérifier la faisabilité et la sécurité de ce traitement dans notre institut, notamment en ce qui concerne la tolérance et la compliance au traitement.

## **II. Matériels**

### **1. Cadre de l'étude**

Notre étude s'est déroulée au service de radiothérapie de l'hôpital d'oncologie du centre hospitalier universitaire HASSAN II (CHU) de Fès.

### **2. Type de l'étude**

Ce travail est une étude rétrospective allant de Janvier 2012 à Décembre 2015, concernant une série de 14 patients traités pour adénocarcinome de l'estomac confirmé par un examen histologique et traité par une chirurgie carcinologique.

### **3. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude tous les patients opérés pour adénocarcinome gastrique localement évolutif à visée curative et ayant reçu une radio-chimiothérapie concomitante post-opératoire au niveau du Service de radiothérapie de l'hôpital d'oncologie du CHU de Fès.

#### 4. Critères d'exclusion

- Les tumeurs de la jonction gastro-œsophagienne et du cardia.
- Les tumeurs duodénales avec extension gastrique.
- Les patients ayant une tumeur dont le type histologique est autre que l'adénocarcinome.
- Les patients opérés pour adénocarcinome gastrique localement et ayant reçu une radio-chimiothérapie palliative.
- Dossiers incomplets.

### III. Méthodes

#### 1. Sources des données

Le recueil de données concernant ces patients a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation s'intéressant aux paramètres cliniques, morphologiques, biologiques, chirurgicaux, anatomopathologiques, postopératoires et de survie (voir Annexe 1) en consultant les dossiers électroniques :

- Des services de radiothérapie et d'oncologie de l'hôpital d'oncologie.
- Des services de chirurgie viscérale A et B.

#### 2. Saisie des données et analyse statistique

La saisie des données a été réalisée dans Microsoft Excel 2016 et l'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 23.

#### 3. Limites:

Au début de notre étude, 25 cas ont été colligés, nous avons pu exploiter uniquement 14 cas dont les dossiers étaient complets.

#### 4. Données des 14 patients figurant dans notre étude :

Notre étude se résume dans les tableaux suivants :

Tableau 2: Données des patients de notre série.

	Origine	S/ A	ATCD	Signes cliniques		Paraclinique			
				S.F	S.P	Biologie	Fibroscopie		TDM
							Macroscopie	Siège	
1	Chaouen	M 5 6	RAS	HMT Mélaenas EPG AMG	Sd anémique	-Anémie hypoch microç Hb à 8,5 g/dl	Processus UB gastrique	Fundus	Processus tissulaire fundique Extension ganglionnaire locale
2	Fès	M 3 3	Tabagisme Chronique	EPG VMT	Sensibilité épigastrique	Normale	Aspect infiltré et ulcéré	Antre	Epaississement pariétal irrégulier de la région antro- pylorique
3	Hoceima	F 5 5	RAS	EPG AMG	Masse épigastrique	Normale	Processus B. gastrique	Antro- pylorique	Processus tissulaire antro- pylorique à contours flous infiltrant la graisse adjacente
4	Fès	M 3 9	Tabagisme	EPG Mélaenas	Sd. anémique	-Anémie hypoch microç Hb à 9,5g/dl - CA 19-9 : 50,6	Processus B. gastrique	Diffus	Volumineux processus tumoral gastrique diffus localement invasif
5	Taounate	F 6 1	RAS	EPG	Sd anémique Sensibilité épigastrique	-Anémie hypoch microç, Hb à 7 g/dl -CA 19-9 + ACE négatifs	Processus UB gastrique	Antro- pylorique	Epaississement antral
6	Fès	M 6 5	HTA sous IC	EPG Mélaenas	Sd anémique	-CA 19-9 +ACE négatifs	Aspect infiltré et ulcéré	Petite courbure	Processus tissulaire au niveau de la petite courbure
7	Fès	M 5 3	Gastrectomie partielle pour sténose pylorique avec anastomose gastro- duodénale en 1989. -Suivie depuis 10ans pour anémie sous tardyferon.	AMG	Sd anémique	-Anémie hypoch microç : Hb à 8g/dl -Hypoprotidémie -CA 19-9=53	Processus UB gastrique au niveau de l'anastomose antro-jéjunale	Moignon gastrique	Processus tissulaire au niveau de l'antre

	Origine	S/ A	ATCD	Signes cliniques		Paraclinique			
				S.F	S.P	Biologie	Fibroscopie		TDM
							Macroscopie	Siège	
8	Taounate	M 68	RAS	EPG VMT	Sensibilité épigastrique	Normale	Processus UB sténosant	Antre	Epaississement antro pylorique sténosant avec une infiltration de la lumière en regard
9	Fès	M 61	Tabagisme chronique	HMT EPG VMT	Sd anémique	-Anémie hypoch microç Hb à 7 g/dl -CA 19-9 + ACE négatifs	Processus UB	Grosse tubérosité	Processus tumoral de la grosse tubérosité gastrique associé à des ADP péri-gastriques et coelio- mésenteriques
10	Midelt	M 37	RAS	VMT AMG	RAS	-CA 19-9 : 56,6	Processus B. gastrique sténosant	Antre	Processus tumoral antral sténosant
11	Meknès	M 46	RAS	EPG	Sd anémique	-Anémie hypoch microç Hb à 9,5 g/dl -CA 19-9 + ACE négatifs	Ulcère d'aspect malin	Petite courbure	Processus tumoral angulaire
12	Fès	F 47	LV opérée en 2009	EPG : Sensatio n de pesanteu r	Sensibilité épigastrique	-CA 19-9 + ACE négatifs	Processus UB sténosant	Antre	Tumeur gastrique antro pylorique avec ADP satellites
13	Nador	F 43	LV opérée en 2014	EPG VMT AMG	RAS	Normale -CA 19-9 + ACE négatifs	Processus UB	Fundus	Processus tumoral fundique.
14	Meknès	M 54	Tabagisme chronique Alcoolisme chronique	EPG AMG	RAS	-ACE + CA 19-9 négatifs	Processus UB	Antre	Epaississement irrégulier et sténosant de la paroi antrale de l'estomac .

	Intervention chirurgicale (CRO)			Anapath					pTN M Stade	Suites post opératoires
	Voie d'abord	Exploration	Acte chirurgical	Type histologique	Curage	Gg examinés	G g +	L N R		
<b>1</b>	Médiane sus ombilicale	Absence de localisations secondaires ni d'envahissement locorégional.	Gastrectomie totale+ anastomose oeso-jéjunale à la roux	MOY #	D1	10	0	1	X	Simple
<b>2</b>	Médiane sus ombilicale	A l'exploration absence d'ascite, absence de carcinose péritonéale, absence de métastase hépatique. Présence d'une tumeur antro- pylorique.	Gastréctomie 4/5 éme avec anastomose gastro-jéjunale (type Finstérier)	MOY #	D1,5	18	6 + 2 E C	2	T3N2 M0 IIIA	Reprise opératoire : bride primitive sectionnée à J+45
<b>3</b>	Médiane sus ombilicale	Tumeur antrale mobilisable.	Gastrectomie subtotale (4/5éme) avec anastomose gastro- jéjunale (type Finstérier)	MOY #	D1,5	14	6	2	T3N2 M0 IIIA	Simple
<b>4</b>	Médiane sus ombilicale	Présence d'une tumeur gastrique à localisation pré-pylorique , une 2 <sup>ème</sup> tumeur se localise au niveau du fundus absence d'ascite ou de carcinose ou d'envahissement locorégional , sauf une infiltration du mésocolon transverse sans individualisation d'envahissement tumoral	Gastrectomie totale avec anastomose oeso- duodénale	BIEN #	D1,5	4	0	1	X	Simple

5	Coelioscopique puis conversion laparotomie médiane sus ombilicale	L'exploration a objectivé une petite tumeur antro-pylorique d'environ 4 cm au grand axe. Par ailleurs, il n'existe pas de lésions secondaires : ni métastases hépatiques, ni carcinose péritonéale, ni ascite.	Gastrectomie 4/5 <sup>ème</sup> avec anastomose gastro-jéjunale	MOY #	D1,5	5	0	1	X	Simple
6	Coelioscopique puis conversion laparotomie médiane sus ombilicale	A l'exploration : pas d'ascite, pas de nodule de carcinose ni de métastase hépatique, la tumeur est située au niveau de la petite courbure.	Gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale en Y	BIEN # avec une composante colloïde abondante (40%)	D1,5	17	2	2	T3N1 M0 IIB	Simple
7	Médiane sus ombilicale	Présence de plusieurs adhérence épiplo-pariétale et épiplo-hépatique, adhésiolyse très laborieuse, l'exploration n'a pas objectivé la présence d'ascite ni de métastase hépatique ni de carcinose péritonéale. Présence d'une anastomose gastro jéjunale transmésocolique . Présence d'une tumeur gastropylorique sans envahissement des organes de voisinage	Gastrectomie partielle (4/5) avec anastomose gastro-jéjunale.	BIEN #	D1,5	16	2	1	T3N1 M0 IIB	Prescription d'un complexe hyperprotéinique
8	Médiane sus ombilicale	A l'exploration pas de carcinose péritonéale ni d'ascite ni de métastases hépatiques. -Présence d'une masse gastrique antro-pylorique.	Gastrectomie 4/5 <sup>ème</sup> + anastomose gastro-jéjunale	MOY #	D1,5	11	0	1	X	Simple



9	Médiane sus ombilicale	-Présence de multiples adhérences gastro-pariétale et grélo-pariétale Présence d'une tumeur antre pylorique étendue en haut sur la grande courbure	Gastrectomie totale et anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y type terminolat	PEU #	D1,5	14	9 + EV	3	T3N3M0 IIB	Simple
10	Coelioscopique puis conversion laparotomie médiane sus ombilicale	L'exploration objective une petite tumeur antro-pylorique d'environ 4 cm au grand axe. Par ailleurs, il n'existe pas de lésions secondaires : ni métastases hépatiques, ni carcinose péritonéale, ni ascite.	Gastrectomie 4/5ème avec anastomose gastro-jéjunale.	ADCI	D1	15	5 + EC	2	T3N2M0 IIIA	Simple
11	Médiane sus ombilicale	L'exploration objective une petite tumeur de la petite courbure gastrique. Par ailleurs, il n'existe pas de lésions secondaires : ni métastases hépatiques, ni carcinose péritonéale.	Gastrectomie 4/5ème avec anastomose gastro-jéjunale.	BIEN #	D1,5	18	6+ EC	3	T3N2M0II IA	Simple
12	Médiane sus ombilicale	Présence d'une masse gastrique antro-pylorique. Absence de métastases.	Gastrectomie 4/5ème + anastomose gastro-jéjunale.	ADCI #	D1	16	16 + EP	3	T3N3M0 IIB	Simple
13	Médiane sus ombilicale	-Tumeur prenant tout le corps gastrique, sans lésions secondaires.	Gastrectomie 4/5 Anastomose gastro-jéjunale termino-terminale selon Finsterer	ADCI	D1	16	13+ EC+ EV +EP	3	IIB	Simple
14	Médiane sus ombilicale	- Présence d'une masse gastrique antro-pylorique, associée à des ADP du pédicule hépatique, gastro-épiploïques et cœliaques centimétriques. Absence de métastases hépatiques ou péritonéales, absence d'ascite.	Gastrectomie proximale. Anastomose gastro-jéjunale termino-terminale selon Finsterer	ADCI	D2	13	3	2	X	Simple

	Radio-chimiothérapie adjuvante					Survie	
	Délai entre l'intervention chirurgicale et la première cure de chimiothérapie	Délai entre l'intervention chirurgicale et la première séance de radiothérapie	Tolérance de la chimiothérapie	Tolérance de la radiothérapie	Clôture du traitement	Statut	Mois de survie
<b>1</b>	5 mois	6 mois	Bonne	Bonne	Oui	Perdu de vue	
<b>2</b>	3 mois	6 mois	Neutropénie Grade II x 3 fois	Bonne	Oui	Décédé	36 mois
<b>3</b>	4 mois	5 mois	Asthénie Grade I	Bonne	Oui	En vie	30 mois
<b>4</b>	2 mois	3 mois	Asthénie Grade II		Arrêté après 11 séances de radiothérapie	Décédé	12 mois
<b>5</b>	1 mois	2 mois	Bonne	Bonne	Oui	En vie	19 mois
<b>6</b>	2 mois	3 mois	Bonne	Douleurs abdominales	Oui	En vie	16 mois
<b>7</b>	1 mois	2 mois	Toxicité digestive Grade II améliorée par un traitement symptomatique	Bonne	Oui	En vie	17 mois
<b>8</b>	3 mois	4 mois	Toxicité digestive Grade II		Non	Décédé après 8 séances de radiothérapie suite à une récurrence tumorale.	5 mois
<b>9</b>	3 mois	4 mois	Asthénie Grade III	Bonne	Oui	En vie	12 mois
<b>10</b>	4 mois	5 mois	Bonne	Bonne	Oui	En vie	18 mois

<b>11</b>	3 mois	4 mois	Bonne	Bonne	Oui	En vie	16 mois
<b>12</b>	1 mois	2 mois	Bonne	Bonne	Oui	Décédée suite à une récurrence tumorale	9 mois
<b>13</b>	1 mois	2 mois	Ataxie cérébelleuse	Douleurs abdominales entraînant l'arrêt de la radiothérapie pendant une semaine	Oui	En vie	12 mois
<b>14</b>	1 mois	2 mois	Toxicité digestive Grade II améliorée par traitement symptomatique	Bonne	Oui	En vie	15 mois

(M=Masculin=Féminin, A=Age, S=Sexe, S. F=Signes Fonctionnels, S. P= Signes Physiques, ATCD= Antécédents, RAS= Rien à signaler, HMT=Hématémèse, EPG=Epigastalgies, VMT = Vomissements, AMG=Amaigrissement, Sd=Syndrome, hypoch= hypochrome, microC =microcytaire, HTA=Hypertension artérielle, Hb= Hémoglobine, UB=Ulcéro-bourgeonnant, B=Bourgeonnant, MOY=moyennement, # = différencié, Gg=Ganglions, EC= Efractions capsulaires, LNR= Ratio ganglionnaire)

# RESULTATS

## I. Caractéristiques des patients

Du 01/01/2012 au 31/12/2015 nous avons inclus dans notre étude 14 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique localement avancé. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 3: Caractéristiques généraux des patients faisant l'objet de cette étude.

		n	%
Nombre des patients		14	100
Age (ans)	Médian	54	-
	Moyen	52,64	-
	Extrêmes	33-68	-
Sexe	Hommes	10	71,4
	Femmes	4	28,6
	Sex-ratio	2,5	-
Signes fonctionnels	Epigastralgies	12	85,7
	-Amaigrissement	6	42,8
	-Vomissements post prandiaux	5	35,7
	Hématémèses	2	14,2
	-Mélénas	3	28,40
Signes physiques	-Sensibilité épigastrique	4	28,5
	-Syndrome anémique	7	50
	-Masse épigastrique	1	7,1
Localisation	-Antre	7	50
	-Fundus	2	14
	-Etendue	1	7,1
	-Petite courbure	2	14
	-Grosse tubérosité	1	7,1
	-Moignon (antre)	1	7,1
Type histologique	ADK bien différencié	5	35,7
	ADK moyennement différencié	4	28,6
	ADK en bague à chaton	4	28,6
	ADK peu différencié	1	7,1

## II. Données épidémiologiques

### 1. Selon le sexe des patients

La prédominance masculine est nette. En effet, parmi les 14 cas colligés au service de radiothérapie durant la période d'étude, 10 cas sont de sexe masculin et 4 cas sont de sexe féminin soit un sex-ratio de 2,5 (fig.8).

La répartition des patients selon le sexe est représentée dans le graphique suivant :

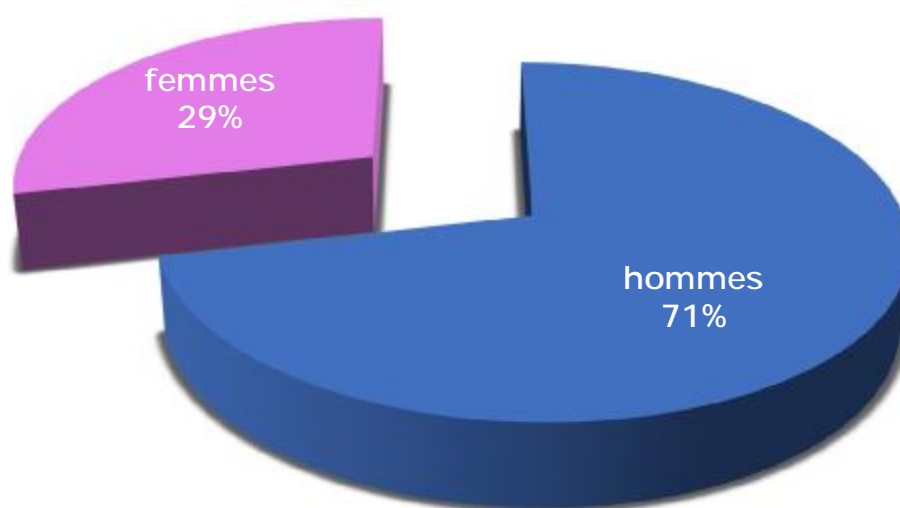


Figure 8 : Répartition selon le sexe

## 2. Selon l'âge des patients

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude, tout sexe confondu, est de 52.64 ans, avec des extrêmes de 33 ans et 68 ans et une médiane de 54 ans.

Le pic de fréquence survient entre 50 et 59 ans chez les hommes, tranche d'âge regroupant 35,7% des cas et entre 40 et 49 ans chez les femmes, regroupant 21,4% des cas.

02 hommes ont un âge de moins de 40 ans.

Le tableau suivant représente la répartition des patients selon les facteurs sexe et âge par tranche de 10 ans.

Tableau 4: Répartition des patients selon les facteurs: sexe et âge par tranche de 10 ans.

Tranche d'âge	30-39	40-49	50-59	60-70
Hommes (n=10)	2	1	4	3
Femmes (n=4)	0	2	1	1
Total (n=14)	2	3	5	4

La répartition des patients en fonction de la tranche d'âge est représentée sur le graphique (Fig.9) ci-dessous :

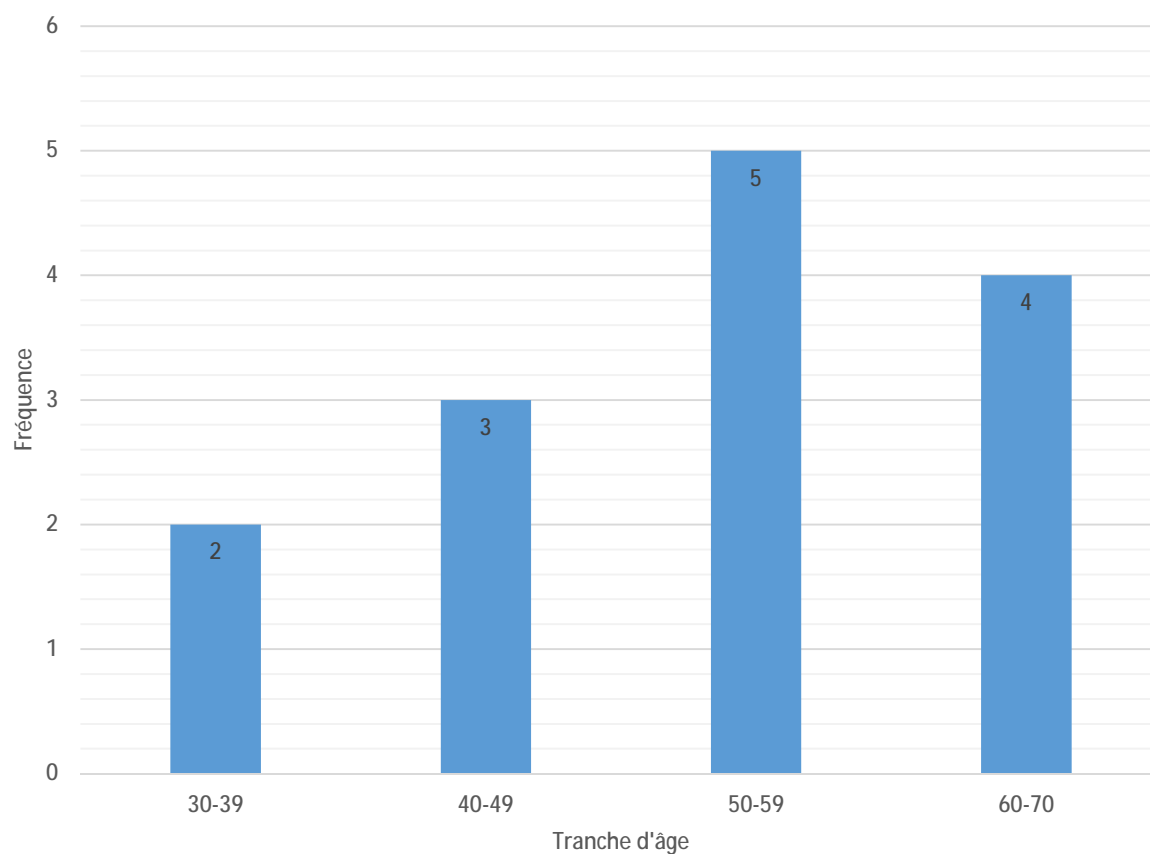


Figure 9 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge



La répartition des patients selon le sexe et par tranche d'âge de 10 ans est représentée sur le graphique (Fig.10) suivant :

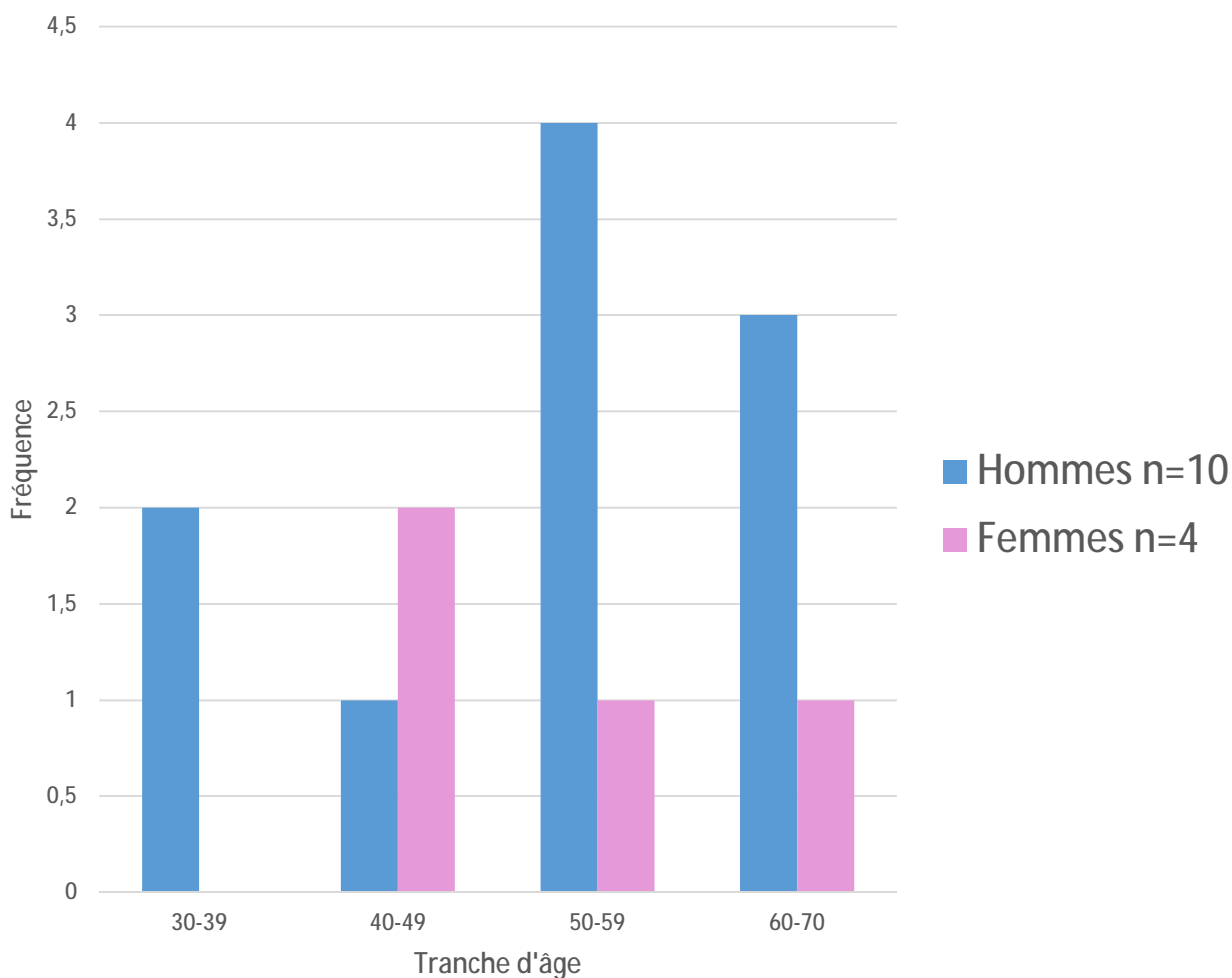


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe et par tranche d'âge de 10 ans

### 3. Selon l'origine géographique des patients

6 patients soit 42 % proviennent de Fès, 2 patients de Meknès soit 14%, 2 patients de Taounate, les autres patients sont originaires d'autres régions : Midelt, Chefchaouen, Nador et El Hoceima.

### III. Données cliniques

#### 1. Selon les facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque qui ont pu être précisés dans notre étude, l'anamnèse a noté un tabagisme chronique chez 28,5 % des patients (soit 4 cas), un cas de gastrectomie partielle, soit 7,1%, pour sténose gastrique en 1989 avec un intervalle de 25 ans entre l'intervention et la survenue du cancer gastrique et un cas d'alcoolisme chronique (soit 7,1%).

#### 2. Selon les symptômes révélateurs

##### 2.1 Signes fonctionnels

Dans notre série, les symptômes fonctionnels révélateurs les plus fréquemment cités sont: les épigastalgies retrouvés chez 85,7%% de nos patients (12 cas), l'amaigrissement chez 42,8% (6 cas), ensuite les vomissements postprandiaux chez 35,7 % (5 cas), l'hémorragie digestive basse chez 28,4 % (3 cas) et haute (2 cas). (fig.11).

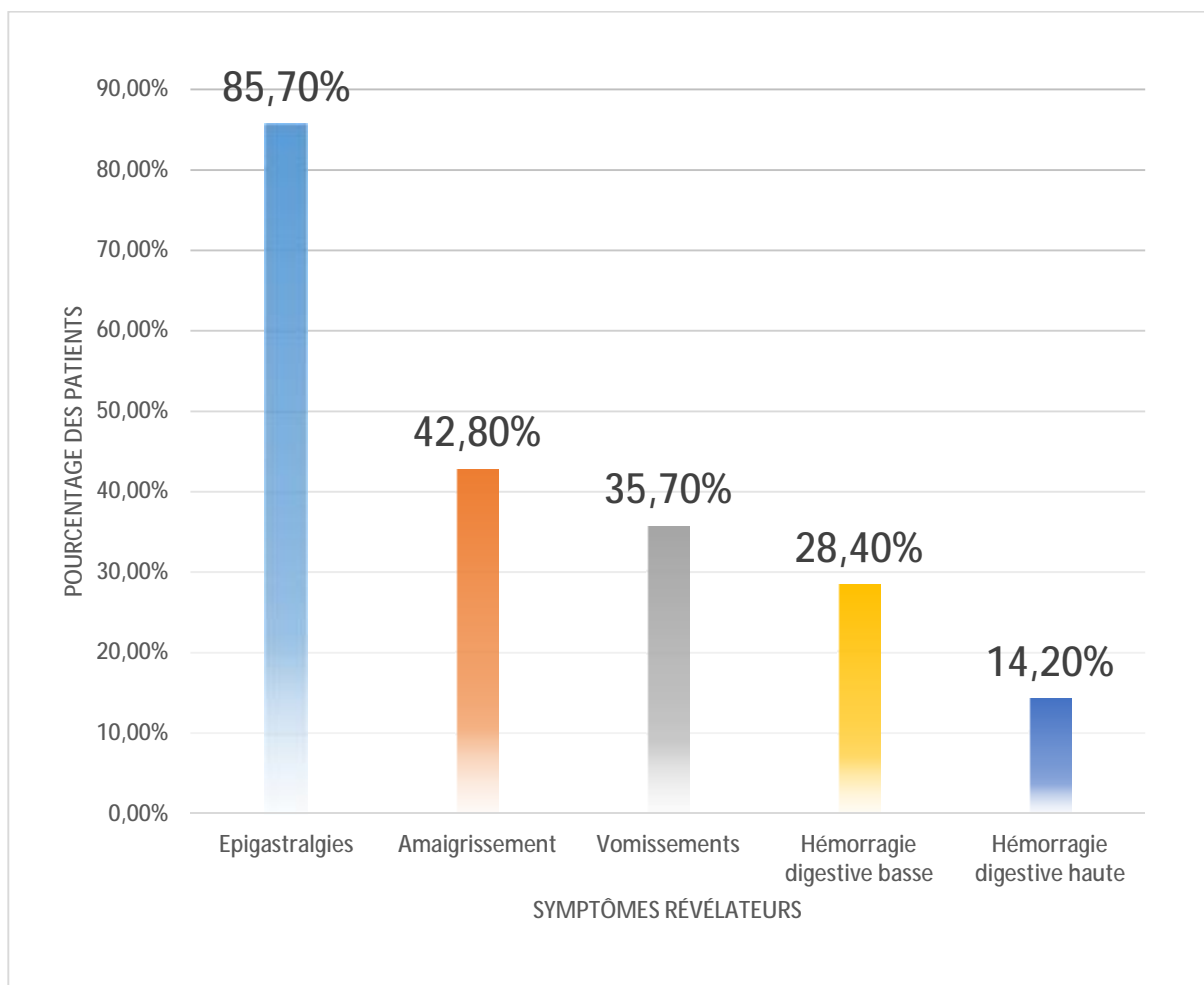


Figure 11 : Les signes fonctionnels révélateurs

## 2.2 Signes physiques

Les signes physiques retrouvés sont :

- Un syndrome anémique dans 7 cas soit 50%
- Une sensibilité épigastrique dans 4 cas soit 28,5%
- Une masse épigastrique retrouvée dans un seul cas soit 7,1%.

L'examen clinique était pauvre dans le reste des cas soit 21,4%. (fig.12)

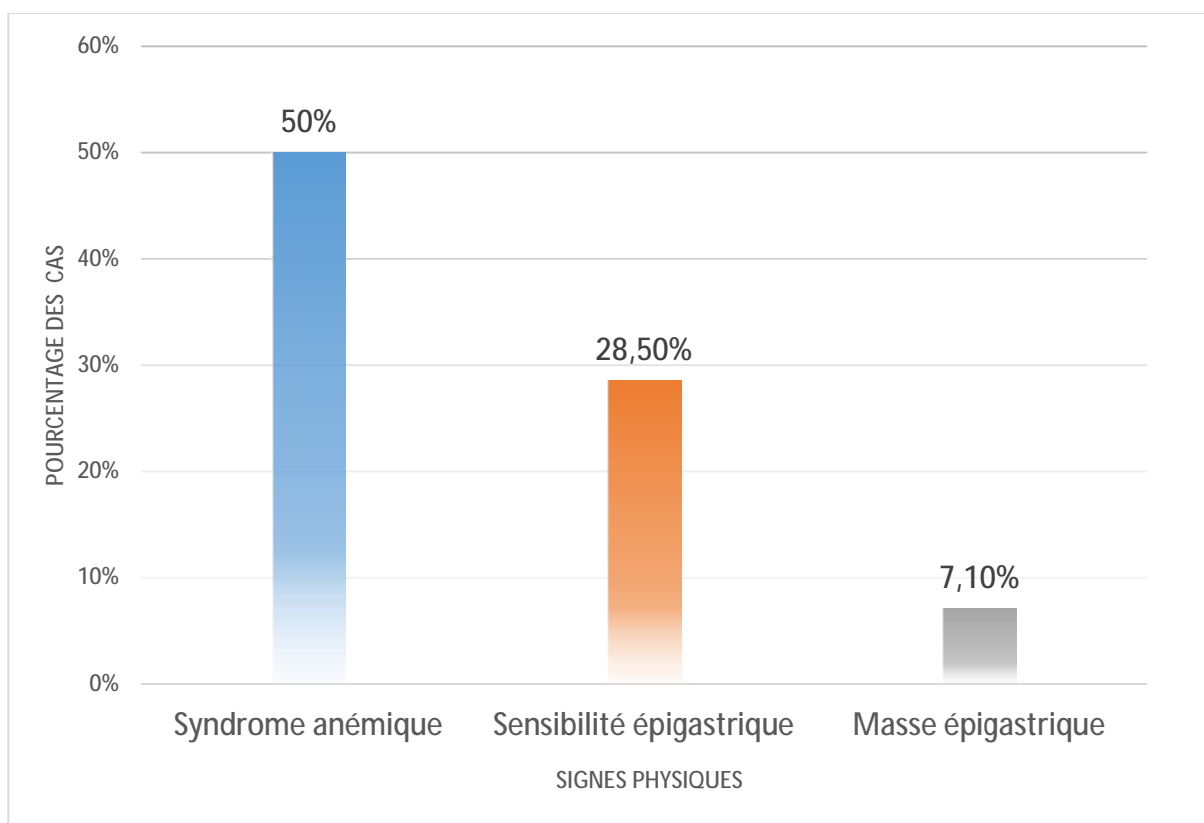


Figure 12: Signes d'appel physiques.

## IV. Données paracliniques

Le bilan paraclinique comporte :

- Un bilan à visée diagnostique
- Un bilan d'extension
- Un bilan biologique

### 1. Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) et résultats de l'étude anatomopathologique

La fibroscopie oeso-gastroduodénale a été réalisée dans tous les cas.

#### 1.1 Selon la topographie de la tumeur primitive

- La localisations antro-pylorique est la plus fréquente dans notre étude avec 07 cas (50%).
- Un patient avait une topographie tumorale au niveau de l'anastomose gastroduodénale après gastrectomie partielle pour sténose pylorique, soit 7,1%.
- Un seul patient avait une topographie tumorale diffuse (soit 7,1%).

La répartition des patients en fonction de la topographie de la tumeur est représentée sur le graphique suivant (fig.13) :

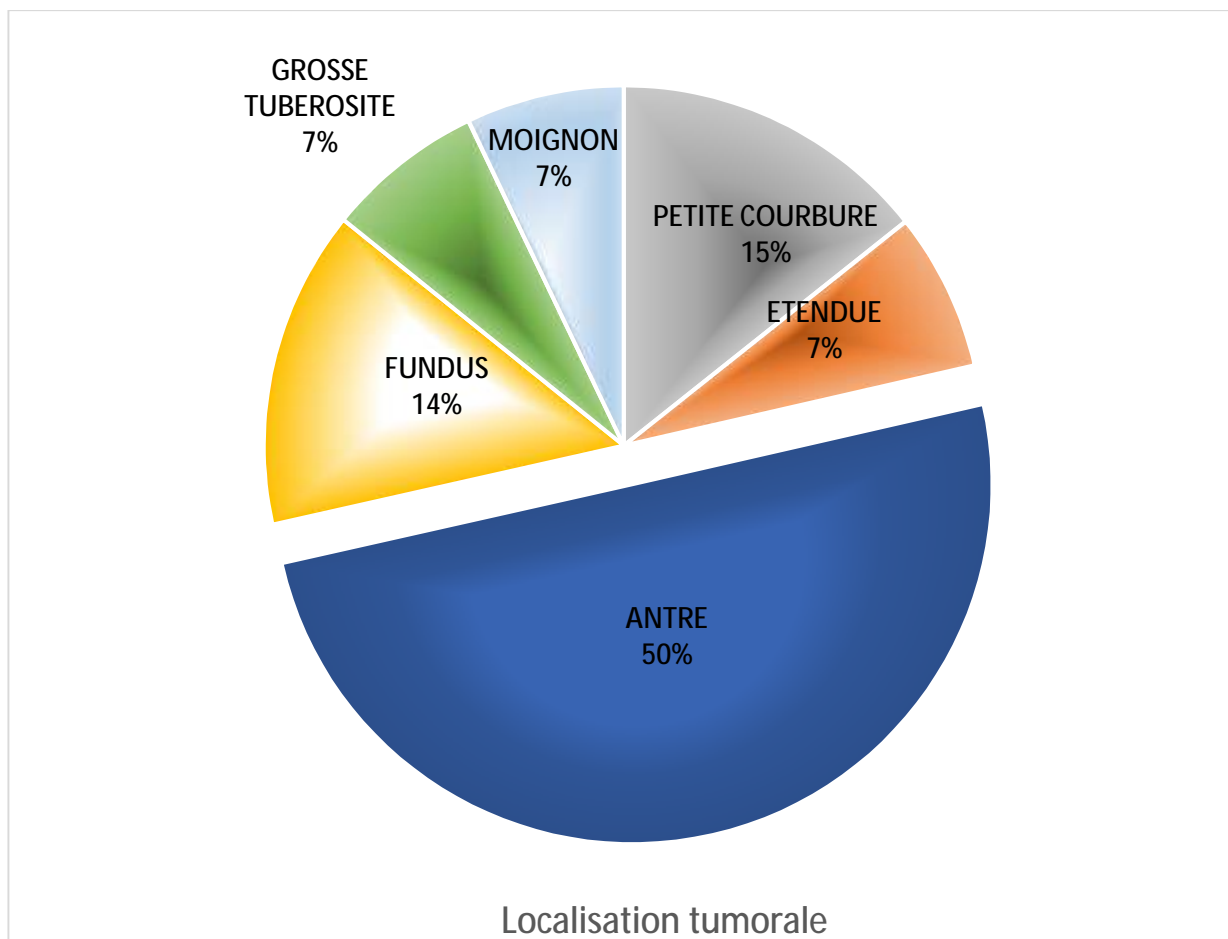


Figure 13 : Répartition des patients en fonction de la localisation de la tumeur gastrique.

## 1.2. Selon la macroscopie

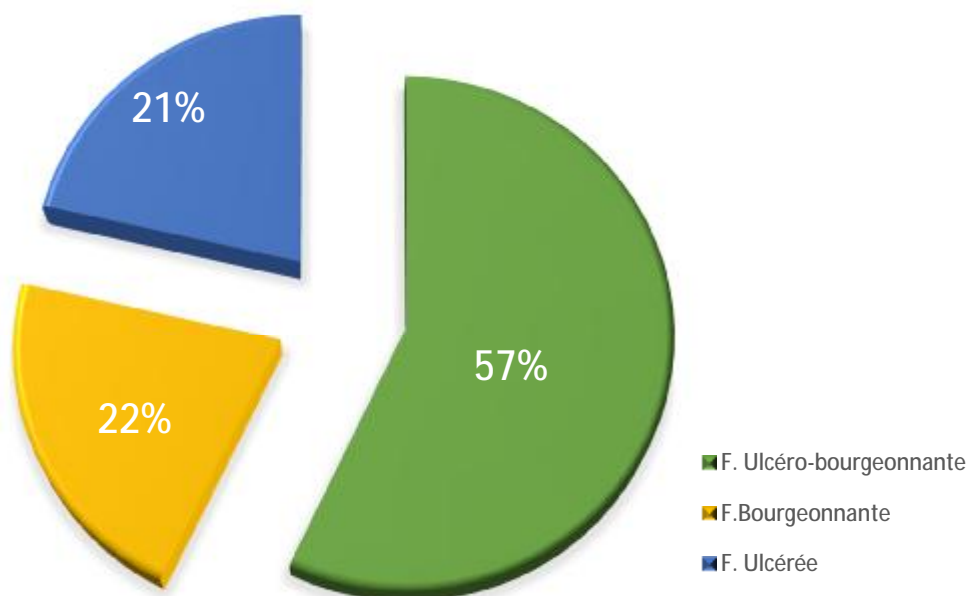


Figure 14 : Répartition en pourcentage des différentes formes macroscopiques des adénocarcinomes gastriques.

La distribution des formes macroscopiques était comme suit :

- L'aspect ulcéro-bourgeonnant a été retrouvé chez 8 patients (soit 57% des cas)
- L'aspect bourgeonnant a été retrouvé chez 3 malades (soit 22 % des cas)
- L'aspect ulcéré a été retrouvé chez 21% des cas.
- Une forme sténosante est retrouvée dans 3 cas soit 21% des cas.

## 1.3. Selon le type histologique

Une première étude anatomopathologique a été pratiquée chez tous les malades de notre série sur des biopsies per-endoscopiques et la confirmation histologique d'adénocarcinome a été obtenue chez les 14 malades (soit 100%).

## 2. La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP)

La TDM abdominale, pratiquée chez tous nos patients a montré :

Tableau 5: Résultats de la TDM TAP pratiquée chez nos patients

Résultats de la TDM TAP	Fréquence	Pourcentage
Processus tumoral tissulaire	10	71,4%
Epaississement pariétal	4	28.5%
Adénopathies profondes :	5	42.8%
-Siège imprécis	3	21,4%
-Epigastriques	2	14%
-Coeliomesenteriques	1	7%
Infiltration de la graisse péri-gastrique	1	7%
Métastases		0%

### 2.1 L'extension loco-régionale

Un processus tumoral tissulaire visualisé dans 10 cas (soit 71,4% de l'ensemble des cas).

Un épaissement pariétal irrégulier dans le reste des cas (soit 28,5%).

Une infiltration de la graisse péri-gastrique a été observée chez 1 seul malade soit 7% de l'ensemble des cas.

### 2.2 Les adénopathies

Les adénopathies profondes ont été retrouvées dans 5 cas soit 35,7% des cas.

- De siège imprécis : 3 cas (soit 21,4%)
- Epigastrique : 1 cas (soit 7,1%)
- Coeliomésentériques : 1 cas (soit 7,1%)
- Absentes : 9 cas (soit 64,2%)

### 2.3 Les métastases

Aucun cas de métastases n'a été signalé dans notre série.



### 3. Le bilan biologique

Permet d'apprécier le retentissement de la maladie et suivre son évolution.

Dans notre série il a comporté essentiellement la NFS, l'ionogramme, le bilan de crase et la protidémie réalisé chez tous les patients.

La NFS a objectivé une anémie hypochrome microcytaire dans 6 cas (soit 42,8%) dont 2 patients avaient une anémie profonde (Hb <7,5g/dl) ayant nécessité une transfusion.

Le taux d'albumine était inférieur à 35 chez 1 malade (soit 7,1%).

Les marqueurs tumoraux ont été dosés chez 11 patients dont 3 avaient un taux de CA-19-9 élevé (soit 27,2 %), ACE était négatif dans tous les cas.

## V. Prise en charge thérapeutique

Le dossier de tout patient diagnostiqué au CHU, était ensuite discuté en réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupant chirurgiens digestifs, gastro-entérologues, oncologues, radiologues et anatomopathologistes, afin de confirmer la respectabilité de la tumeur gastrique et de décider de la réalisation ou non d'un traitement néo-adjuvant.

Aucun patient de notre série n'a bénéficié d'un traitement néoadjuvant.

### 1. Chirurgie curative

#### 1.1 Exploration chirurgicale

L'exploration de la cavité abdominale à la recherche d'une carcinose péritonéale ou de métastases hépatiques était systématique et était négative dans tous les cas de notre série.

#### 1.2 Selon le type de gastrectomie

Le type de gastrectomie pratiquée chez les patients inclus dans l'étude est rapporté dans le graphique suivant (fig.15) :

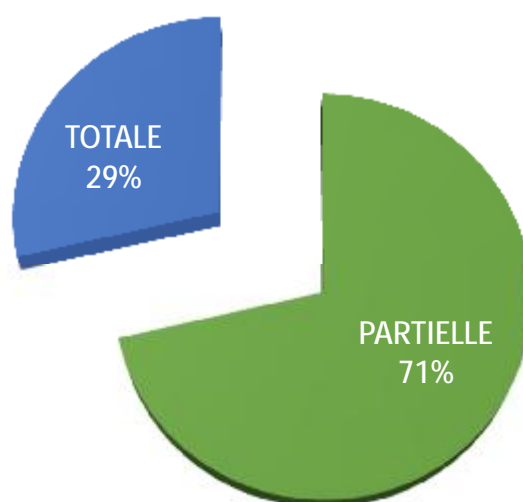


Figure 15 : Types de gastrectomie réalisés en fonction de la localisation tumorale.

### 1.3 Selon le type du curage ganglionnaire (fig.16)

Les types de curage ganglionnaire pratiqués au cours des gestes chirurgicaux curatifs étaient comme suivant :

- Un curage type D1 pratiqué chez 4 cas soit 28,5 % de l'ensemble de ces cas;
- Un curage type D1,5 chez 9 malades soit 64,2 % des cas ;
- Un curage type D2 sans splénectomie chez 1 cas (soit 7,1%) des cas).

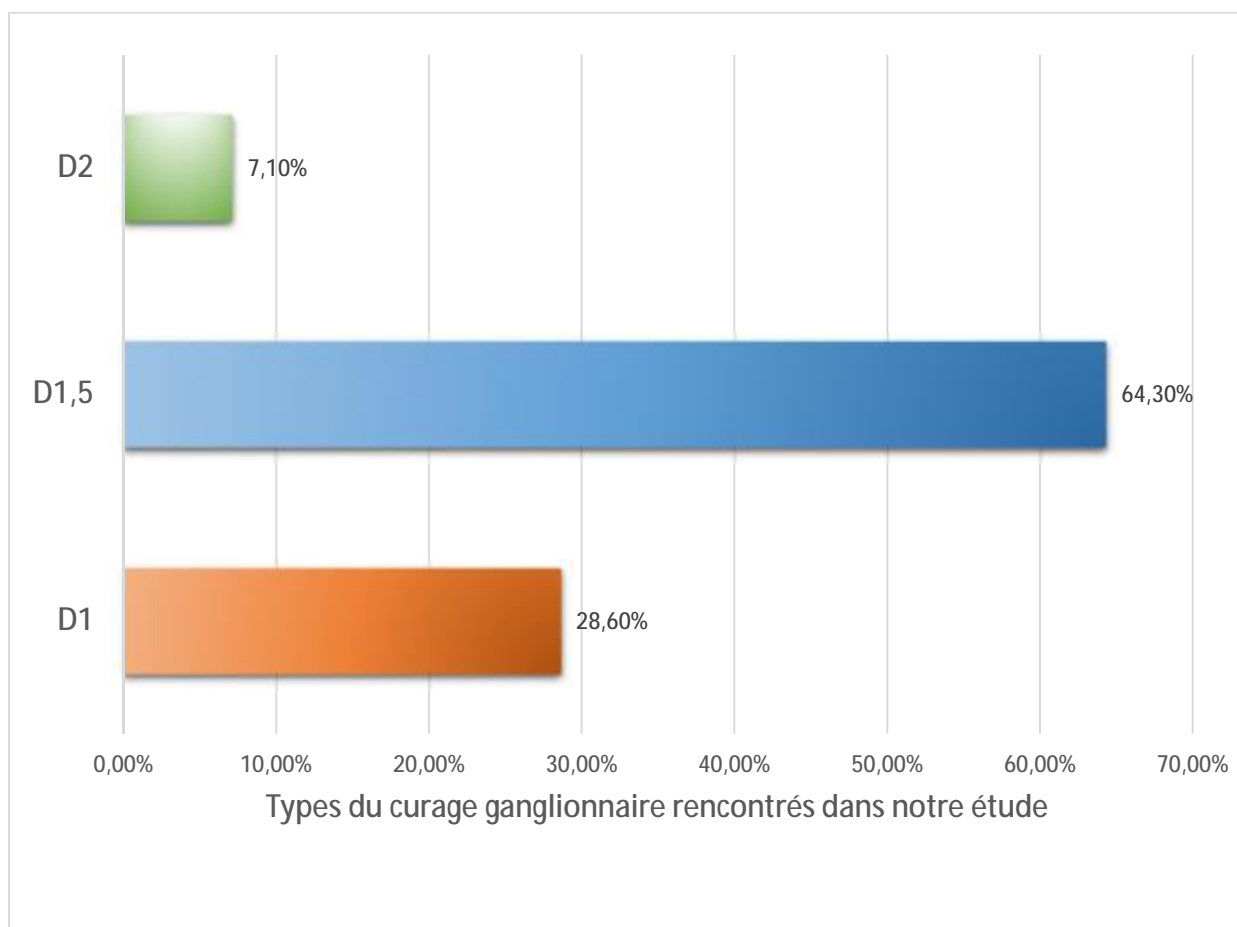


Figure 16 : Pourcentage des types de curages carcinologiques pratiqués chez les patients de notre série.

#### 1.4 Résultats anatomopathologique de la pièce opératoire :

L'étude anatomopathologique des pièces opératoires de gastrectomie a permis de classer les patients

##### i. Selon le grading histologique

La répartition selon le grading histologique de l'OMS 2010 est détaillée dans le graphique suivant (fig.17) :

L'étude anatomopathologique des pièces opératoires de gastrectomie est revenue en faveur de :

- Un carcinome à cellules indépendantes dans 4 cas (soit 28% des cas).
- Un carcinome bien différencié dans 5 cas soit 36% des cas, avec dans un cas présence d'une composante colloïde abondante (40%).

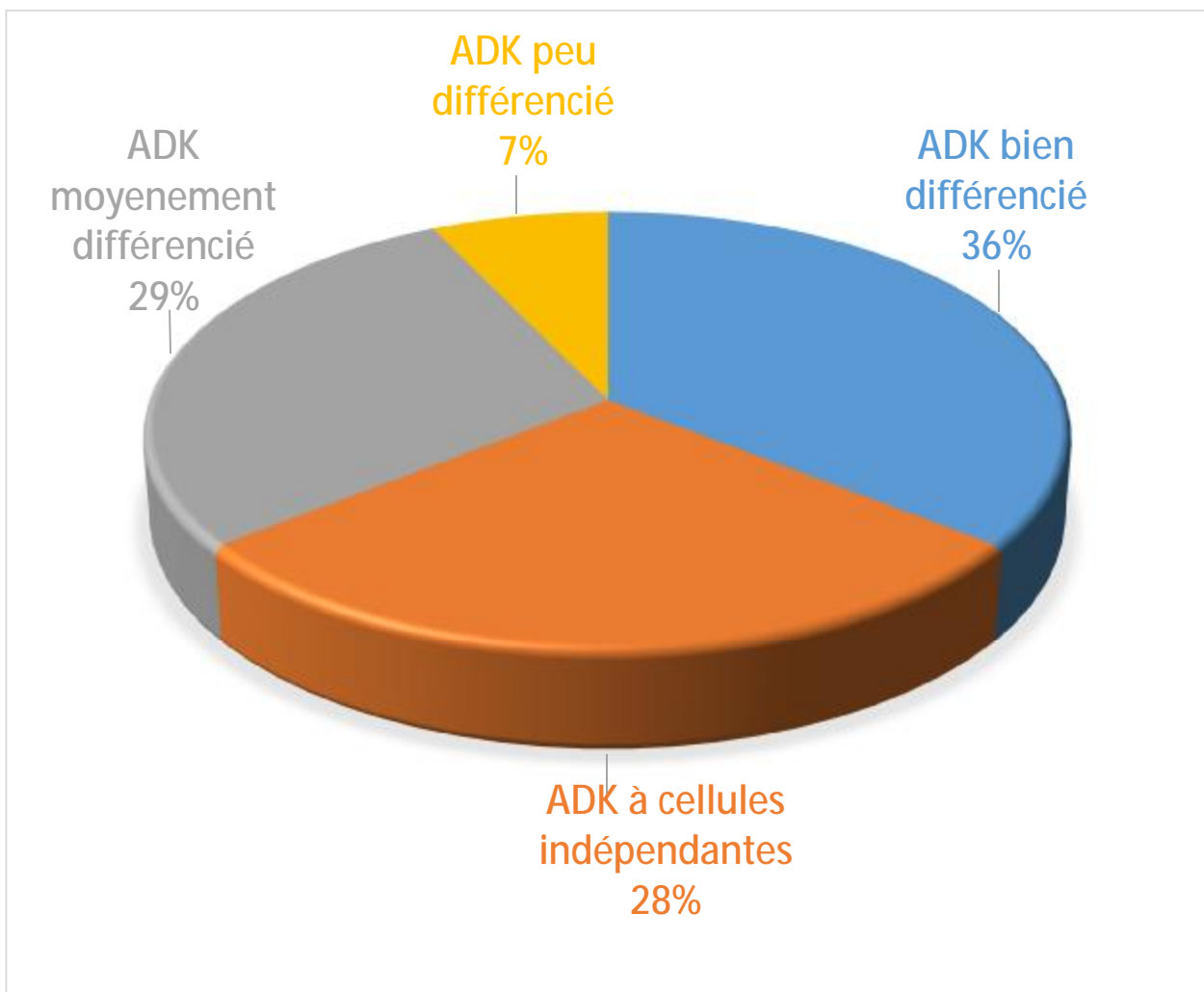


Figure 17 : Types histologiques retrouvés dans notre série.

## ii. Selon le nombre de ganglions examinés

Le nombre de ganglions examinés chez l'ensemble des patients était en moyenne de 13,2 avec un maximum de ganglions analysés de 18 ganglions lymphatiques et un minimum de 2 ganglions (fig.18).

Le nombre de ganglions positifs était en moyenne 4,8 avec un maximum de 16 ganglions positifs et un minimum de 0 ganglions positifs.

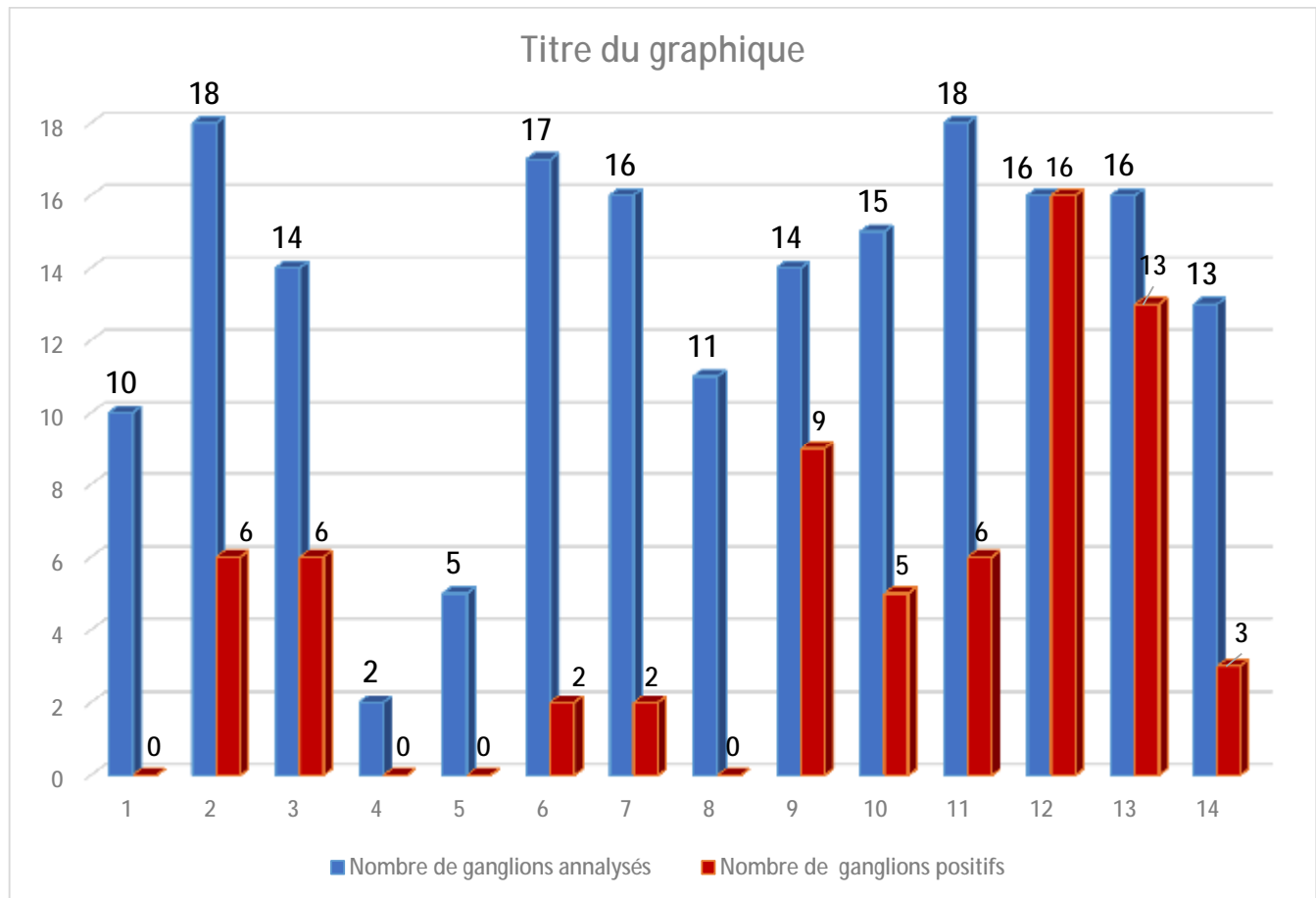


Figure 18 : Le nombre de ganglions positifs rapporté au nombre de ganglions prélevés au curage.

- L'effraction capsulaire a été retrouvée chez 4 cas soit 28,5%.
- Les embolies vasculaires ont été retrouvés chez 1 cas.
- L'engrainement péri-nerveux a été retrouvé chez 2 cas (soit 14% des cas).

### iii. Selon le ratio ganglionnaire (LNR)

Le ratio ganglionnaire a varié entre 0 et 1 avec une moyenne de 0,33.

- Chez les cas ayant bénéficié d'un curage type D1,5 : le ratio ganglionnaire a varié entre 0 et 0,64 avec une moyenne de 0,21.
  - Chez le cas ayant bénéficié d'un curage type D2 le ratio ganglionnaire était à 0,23.
- Les cas qui ont bénéficié d'un curage ganglionnaire type D1 avait un ratio ganglionnaire variant entre 0 et 1 avec une moyenne de 0,63.

### iv. Les limites de résections

Tous les patients dans notre étude ont eu une résection complète (R0).

### v. Selon le statut pT

Tous nos patients dans notre étude ont un statut pT3

### vi. Selon le statut pN

Notre classification a été effectuée selon la classification TNM 2009 (Annexe 2) et représentée dans le graphique ci-dessous (fig.19) :

Le curage incluant moins de 15 ganglions a été pratiqué dans 5 cas (soit 35.7%), insuffisant pour classer correctement les tumeurs.

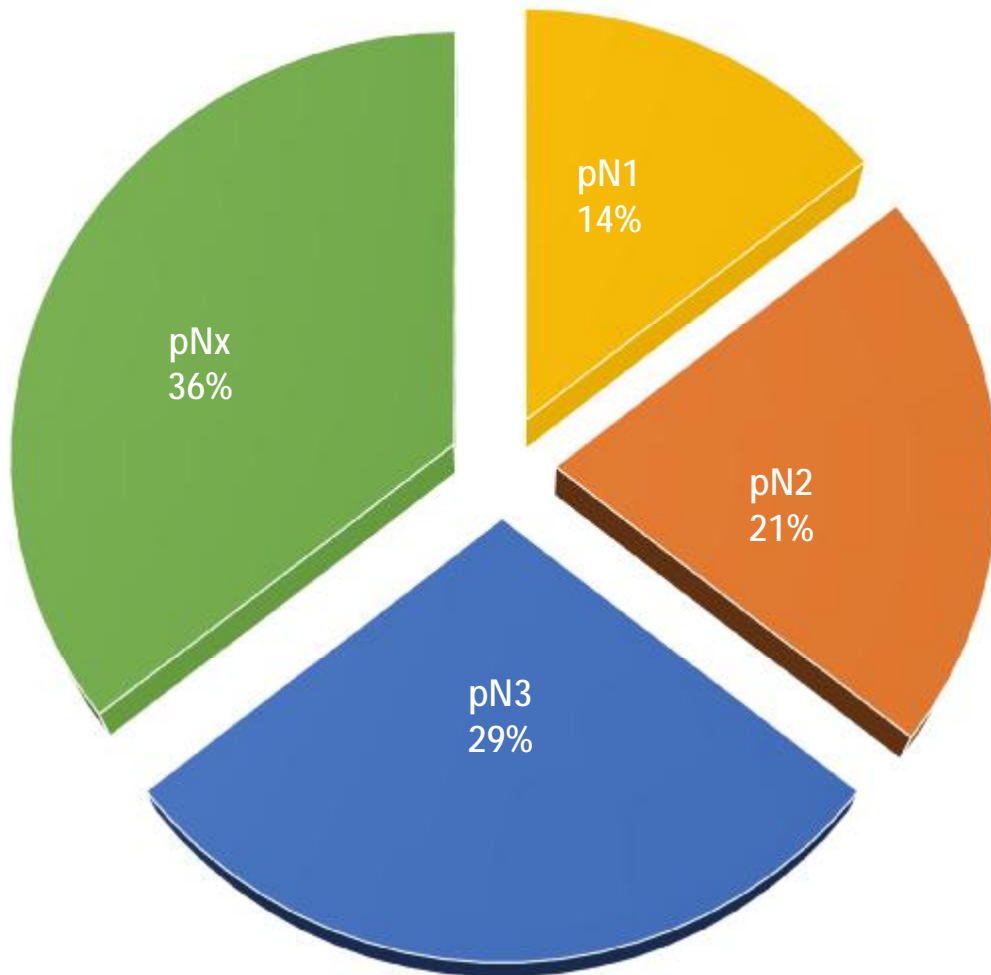


Figure 19 : Statut pN de nos patients.

vii. Répartition en fonction du stade selon la classification TNM des tumeurs gastriques de UICC, 2009

Grâce aux résultats du bilan d'extension, des données de l'exploration chirurgicale et des données de l'examen anatomopathologique des pièces opératoires, on a pu classer nos malades selon la classification TNM de l'OMS. (fig.20)

La répartition des stades, après exclusion des patients dont le statut ganglionnaire n'a pas été déterminé à cause du nombre insuffisant des ganglions analysés (5 cas soit 35,7%), est comme suivant :

- 2 cas étaient classés stade IIB (soit 14,3%)
- 3 cas étaient classés stade IIIA (soit 21,4%)
- 4 cas étaient classés stade IIIB (soit 28,6%)

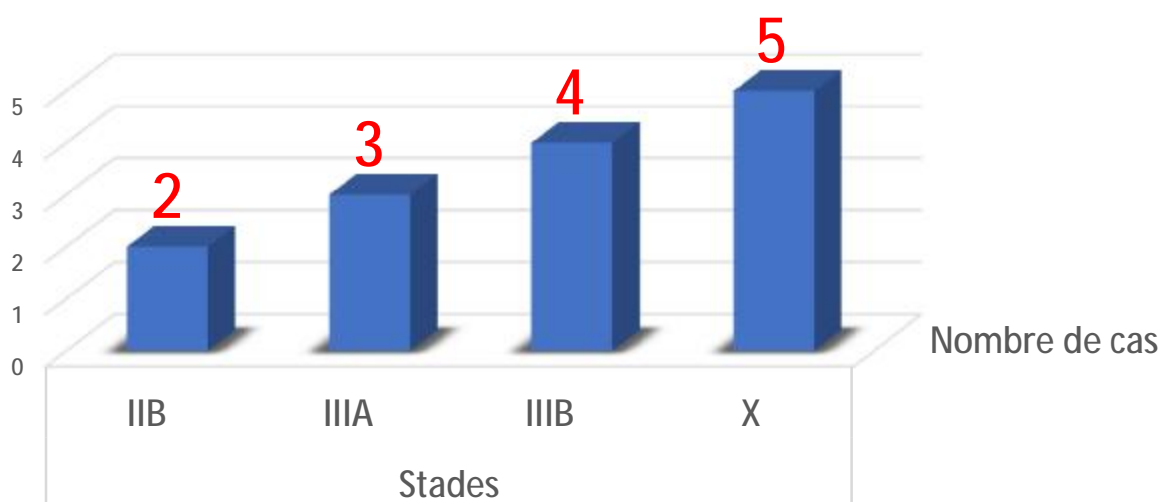


Figure 20 : Répartition des cas en fonction des stades TNM.



### 1.5 Les suites post-opératoires

Le taux bas de protidémie dans un cas a entraîné la prescription d'un complexe hyper-protéinique.

En ce qui concerne les complications post-opératoires, parmi les 14 patients inclus dans notre étude, un seul patient a présenté une sténose post-opératoire à J+45 et pour laquelle une reprise chirurgicale était nécessaire.

## 2. Traitement adjuvant

### 2.1 Bilan d'extension post-opératoire

Tous les patients de notre série ont eu une TDM TAP post-opératoire confirmant l'absence de métastases à distance.

2 patients ont eu une scintigraphie osseuse, revenues sans anomalies.

### 2.2 RCP

Après un bilan d'extension post-opératoire, les dossiers des patients ont été rediscutés en RCP.

### 2.3 Bilan pré-thérapeutique

Un bilan pré-thérapeutique a été demandé pour tous les patients de notre série comportant :

- Une évaluation de l'état général
- Etat nutritionnel du patient
- Bilan biologique : NFS, protidémie et albuminémie, fonction rénale, marqueurs tumoraux pour la surveillance.
- Les résultats étaient sans anomalies à l'exception d'un cas de neutropénie à 950 elm/mm<sup>3</sup> qui a disparu dans le bilan de contrôle.
- ECG et Echo cœur qui étaient sans particularités dans tous les cas.
- Un patient de notre série a bénéficié d'une scintigraphie rénale pour évaluation

de sa fonction rénale, revenue normale.

L'état général de tous les patients inclus dans l'étude est évalué selon l'échelle de performance de l'OMS : Performance Status (PS) (Annexe 3) dont les résultats de l'évaluation sont représentés dans le graphique ci-dessous (fig.21) :

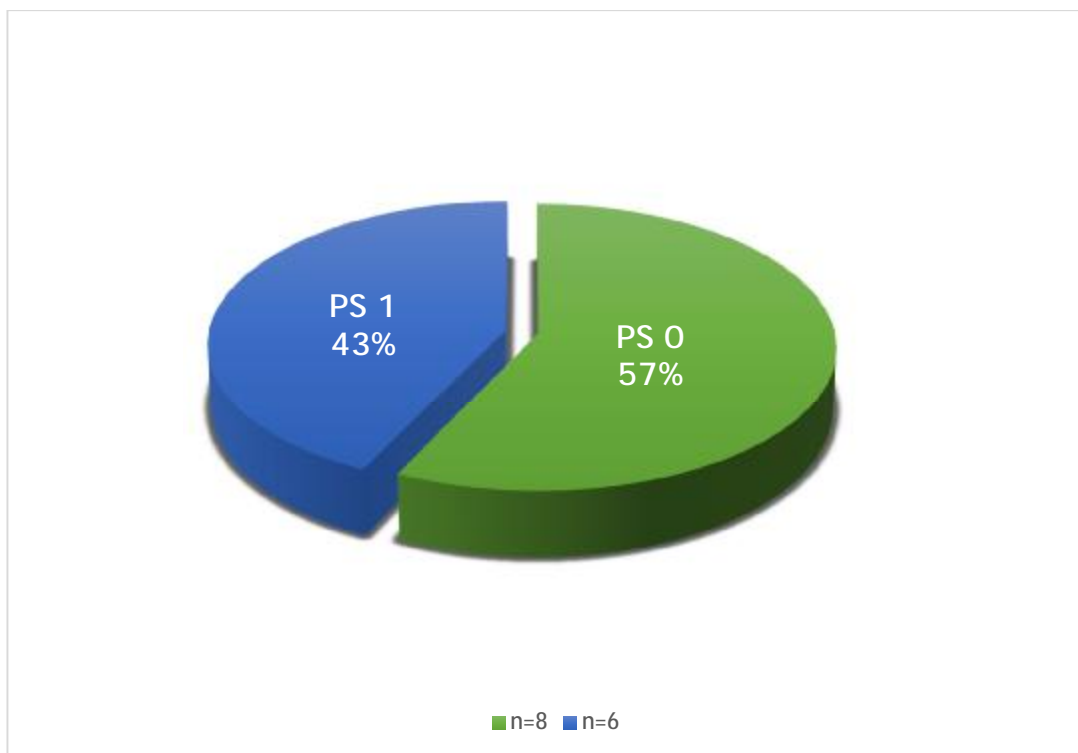


Figure 21 : Le statut de performance de nos patients.

#### 2.4 Protocole du traitement utilisé

Tous les patients de notre série ont reçu une radio-chimiothérapie post-opératoire selon le protocole de Macdonald dont le schéma est comme suivi (fig.22) :

Cure n° 1 : chimiothérapie seule

- Acide folinique bolus : 20 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5
- 5-Fluoro-uracile 425 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5.

Cure n° 2 : radio-chimiothérapie concomitante

- Acide folinique bolus : 20 mg/m<sup>2</sup> J1 à J4
- 5-Fluoro-uracile 400 mg/m<sup>2</sup> J1 à J4

Début de la radiothérapie à J1 de la cure n° 2 :

45 Gy : 1,8 Gy/fraction ; 5 fractions/semaine.

Cure n° 3 : radio-chimiothérapie concomitante

- Acide folinique bolus : 20 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3
- 400 mg/m<sup>2</sup> J1 à J3

Fin de la radiothérapie à J3 de la cure n° 3

1 mois de pause.

Cures 4 et 5 à 28 jours d'intervalle : chimiothérapie seule

- Acide folinique bolus : 20 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5
- 5-Fluoro-uracile 425 mg/m<sup>2</sup> J1 à J5

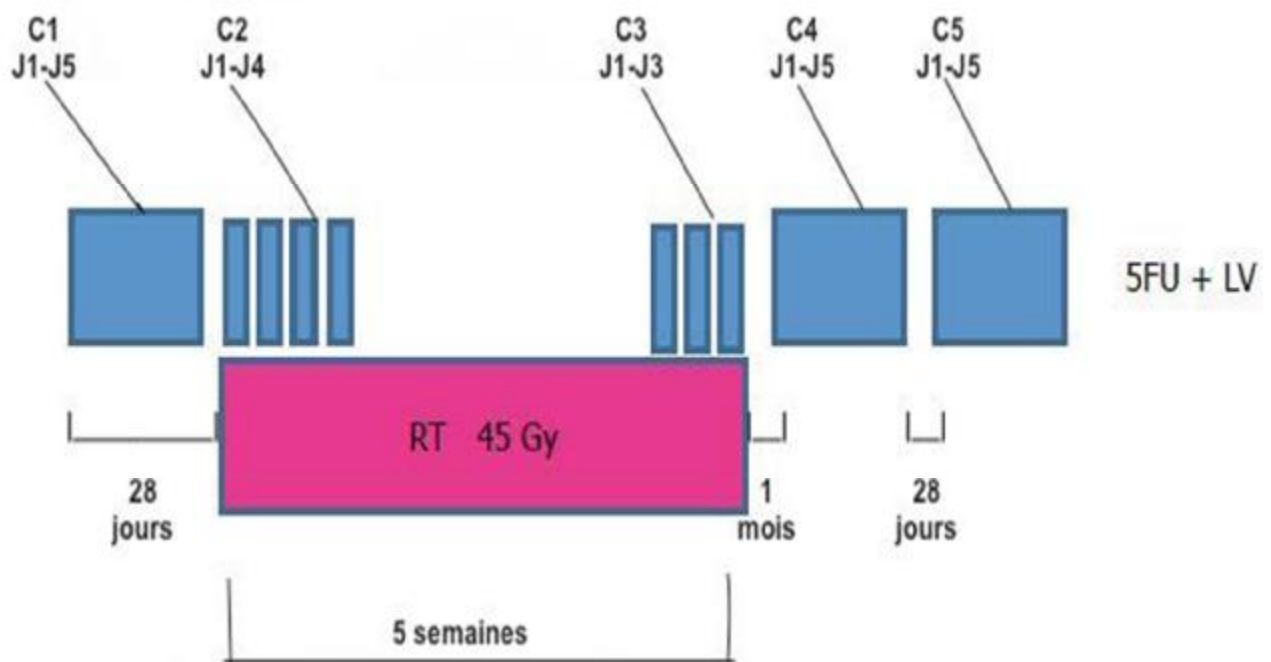


Figure 22: Protocole de Macdonald de radio-chimiothérapie adjuvante

La radiothérapie a été délivrée par un accélérateur linéaire d'énergie 6-18MV, à la dose de 45Gy en 25 fractions de 1,8Gy dans le volume cible prévisionnel (PTV), selon une technique conformationnelle à 3 ou 4 faisceaux. Le volume cible prévisionnel (PTV) correspondait au volume cible anatomo-clinique (CTV) et une marge circonférentielle de 1,5 à 2 cm. Le volume cible anatomo-clinique englobait l'anastomose (oeso-jéjunale ou gastro- jéjunale), le moignon gastrique, le lit gastrique reconstruit à partir de la tomодensitométrie préopératoire associé au compte rendu endoscopique avec une marge de 2 cm, et les aires de drainages ganglionnaires. La limite inférieure du volume cible était fixée au niveau de la 3ème vertèbre lombaire (L3), dont l'objectif est d'inclure les ganglions sus et sous pylorique, coronaire stomachique, hépatique commun, tronc cœliaque, et ceux de l'artère hépatique. Les principaux organes à risque pris en compte étaient : le foie, les reins, la moelle, et l'intestin grêle.

## 2.5 Délai entre l'intervention chirurgicale et la première cure de chimiothérapie

Le délai de prise en charge varie entre 01 et 05 mois pour nos 14 patients et cela est représenté dans le graphique suivant :

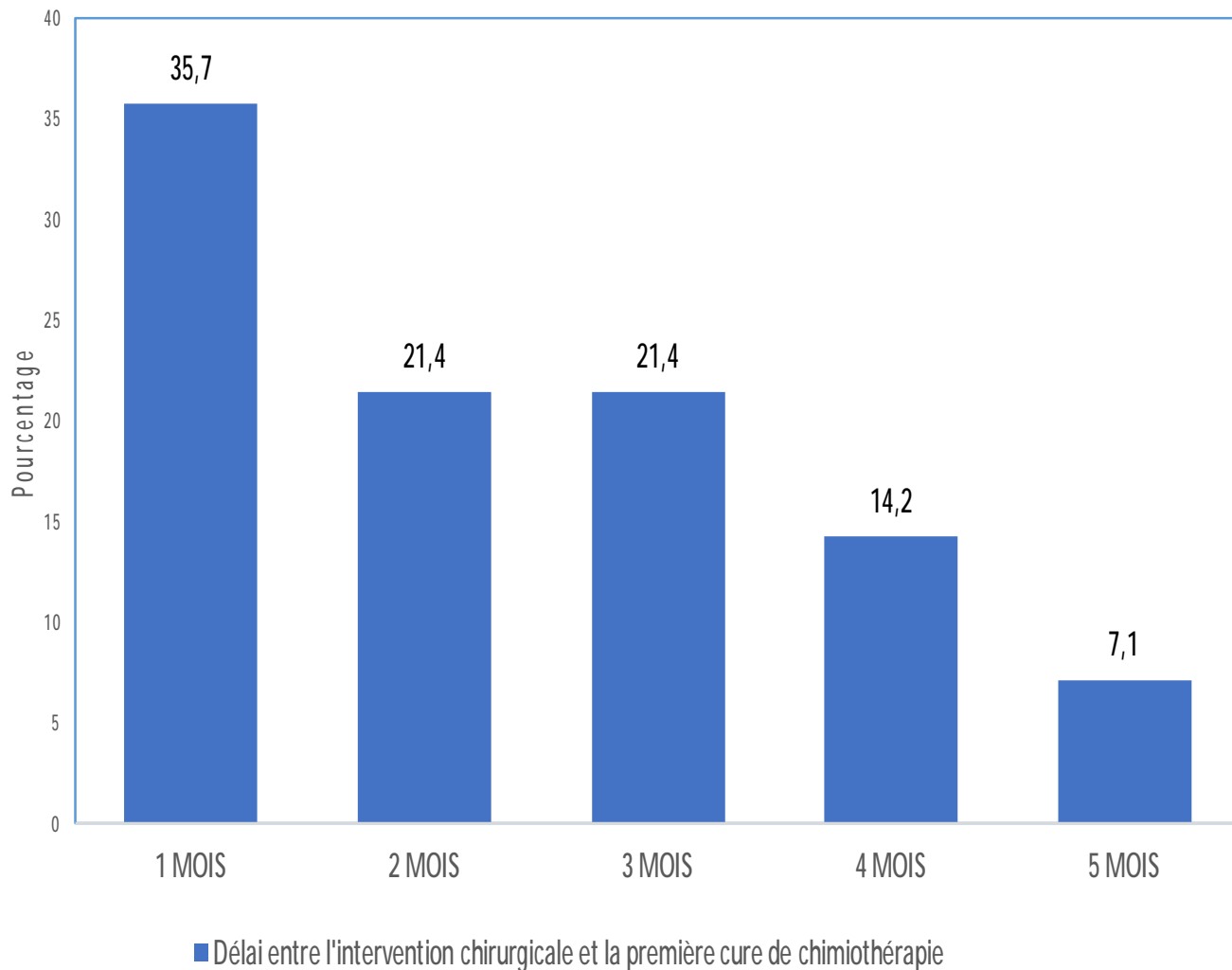


Figure 23 : Délai entre la chirurgie et le début traitement adjuvant.

## 2.6 Délai entre l'intervention chirurgicale et la première séance de radiothérapie

Le délai de prise en charge variait entre 02 et 06 mois, cela est représenté dans le graphique suivant (fig.24) :

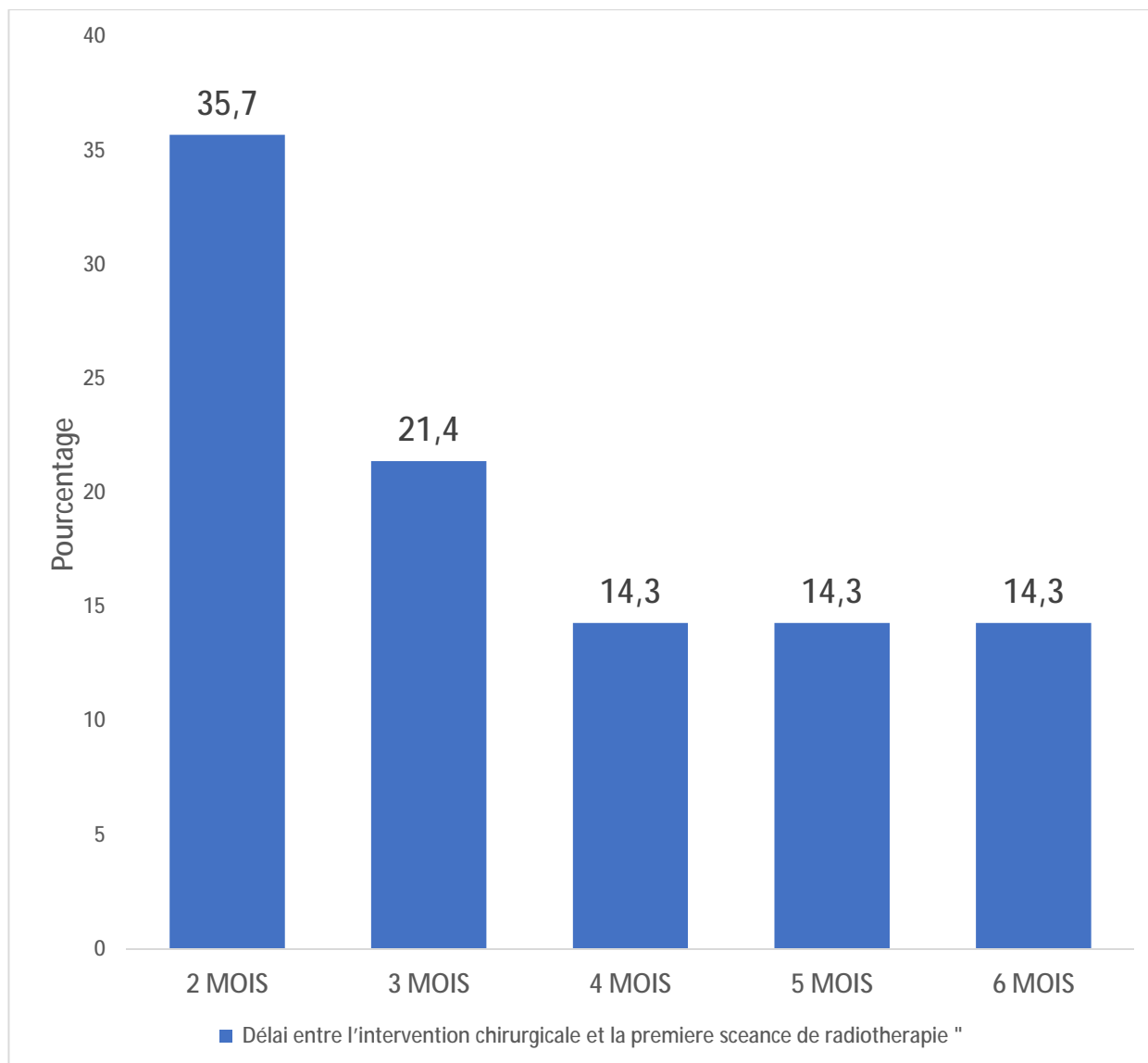


Figure 24 : Répartition des malades en fonction des délais entre l'intervention chirurgicale et la 1<sup>ère</sup> séance de radio-chimiothérapie.

## 2.7 Clôture du traitement

- 11 cas ont pu terminer leur traitement adjuvant selon le protocole de Macdonald : 5 cures de chimiothérapie et 25 séances de radiothérapie soit 78%.
- Un cas a eu toutes les séances de radiothérapie mais que 4 cures de chimiothérapie.
- Un cas a arrêté son traitement de radiothérapie après 11 séances.
- Un cas est décédé à cause d'une récurrence tumorale et n'a eu que 08 séances en total.

## 2.8 Tolérance du traitement

Tous les patients ont été vus en consultation hebdomadaire pendant leur traitement afin d'apprécier la compliance au traitement, d'évaluer la perte de poids et d'enregistrer toute toxicité aiguë (fig.25).

### ↳ Tolérance de la chimiothérapie

L'évaluation des effets secondaires de la toxicité a été effectuée selon les critères du CTC/NCI (Annexe 4).

- L'asthénie a été notée 2 fois, grade 1 et grade 3.
- Toxicité hématologique

Une neutropénie grade 2 a été notée à 3 reprises chez le même patient ayant eu un bilan hématologique perturbé avant de commencer la chimiothérapie, ce qui retardait la clôture de son traitement.

- Toxicité digestive

La toxicité digestive est représentée principalement par les nausées, vomissements et la diarrhée chez nos patients :

Sur l'ensemble des cures administrées, les nausées et vomissements ont été notés 2 fois, grade 2, alors qu'une diarrhée grade 2 a été notée une seule fois et pour lesquels les patients ont été mis sous traitement symptomatique.

- Neurotoxicité

Une seule patiente a présenté une ataxie cérébelleuse qui a entraîné l'arrêt du 5-FU après sa 4<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie.

### è Tolérance de la radio-chimiothérapie

Les douleurs abdominales ont été notées 2 fois lors des séances de radiothérapie entraînant la suspension de la radiothérapie pendant une semaine.

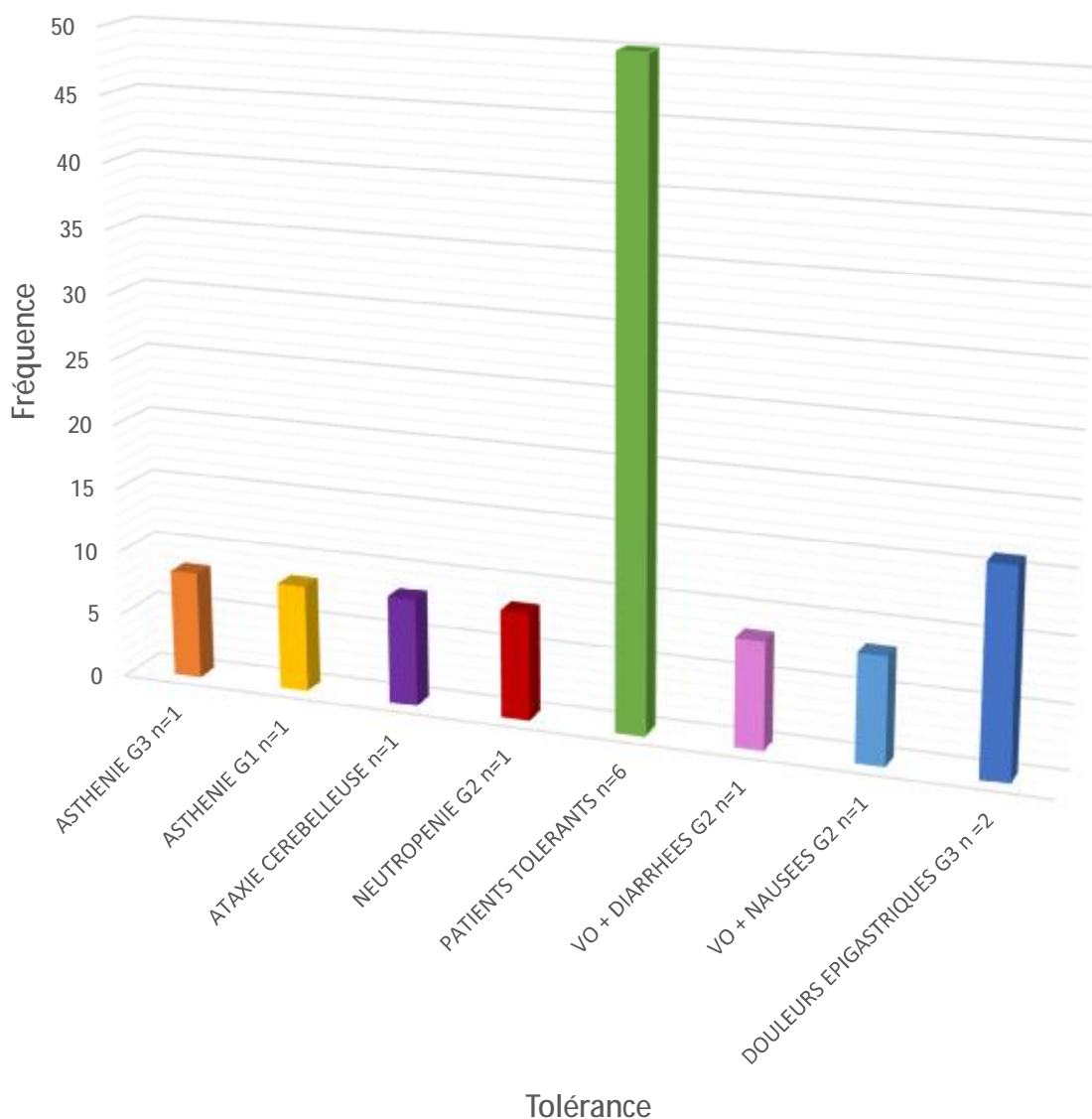


Figure 25 : Tolérance du traitement adjuvant.



### 3. Survie

Le suivi des patients en consultations du service de radiothérapie et au centre de diagnostic, a permis de collecter des données sur la survie et sur la récurrence.

L'efficacité thérapeutique était appréciée après le traitement, par un examen clinique complet, un examen biologique avec les marqueurs tumoraux et au besoin complétés en fonction des signes cliniques par une fibroscopie oeso-gastrique ou par un examen radiologique (échographie abdominale, une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne). Les patients étaient suivis tous les 3 mois au cours des 2 premières années, puis tous les 6 mois.

La survie globale était mesurée à partir de la date de l'intervention chirurgicale jusqu'au décès quel qu'en soit la cause, ou jusqu'à la dernière date de suivi lorsque le décès n'était pas observé à la date de point du 30 Septembre 2016.

Dans cette étude, nous avons considéré les patients comme ayant reçu une radio-chimiothérapie post-opératoire à partir du moment où ils ont reçu une séance de radiothérapie post-opératoire et quel que soit le nombre séances de radiothérapie et de cycles de chimiothérapie reçus par la suite.

Un patient était perdu de vue après la fin de son traitement adjuvant, sa survie est estimée à 07 mois.

### 3.1 Survie globale

La médiane de survie globale dans notre série est de 15,5 mois avec des valeurs minimales de 3 mois et maximale de 36 mois (fig.26). La survie globale en mois chez les patients de notre série est estimée à la méthode Kaplein Meier (censurés inclus).

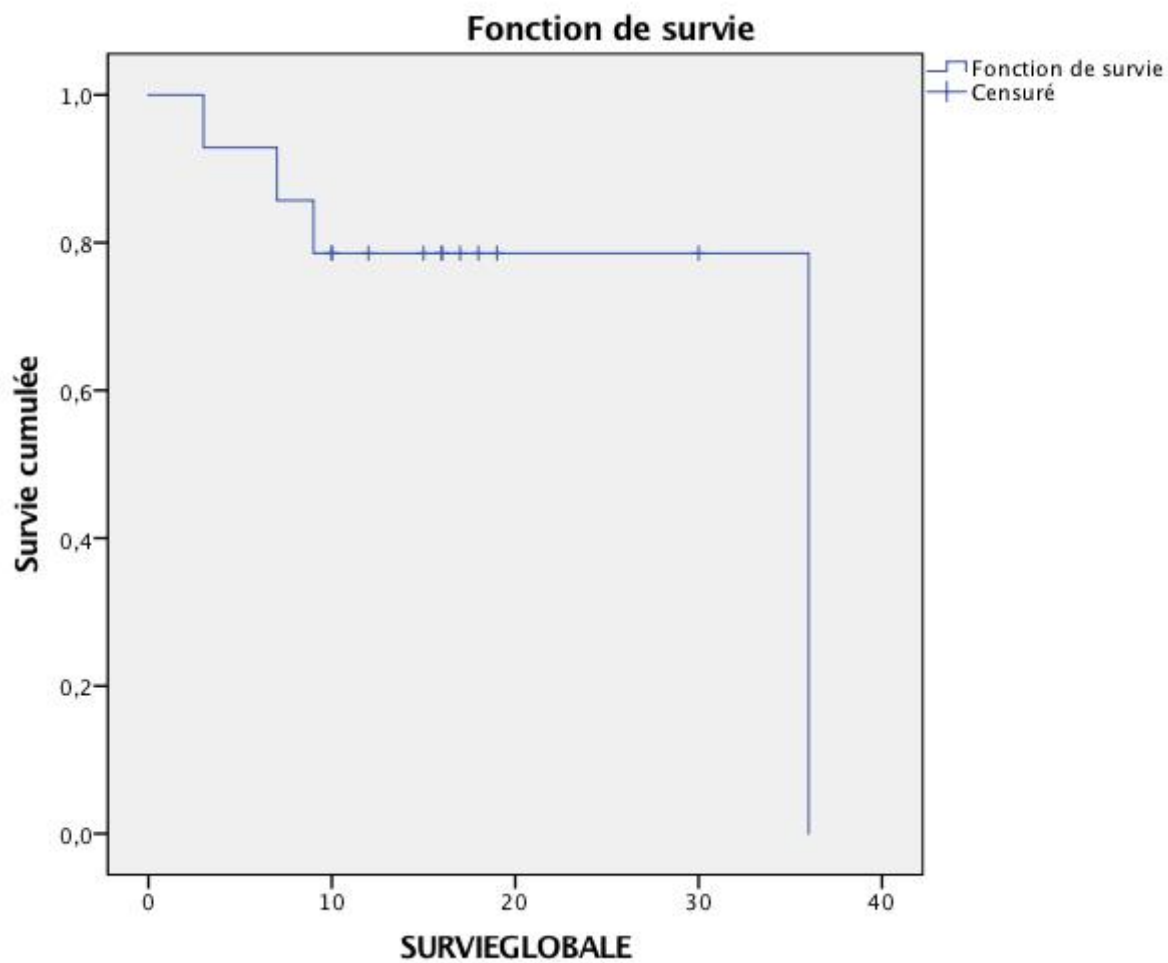


Figure 26 : Courbe de survie globale

### 3.2 Récidive tumorale

Les sites de récurrences ont été classés ainsi : locorégional si récurrence sur l'anastomose, carcinose péritonéale, ou métastases à distance (hépatique, pulmonaire, osseux).

La survie sans récurrence (SSR) a été définie par le délai entre la chirurgie et la récurrence du cancer (locale ou métastatique), ou la dernière date à laquelle le patient était connu indemne de la maladie

La médiane de survie sans récurrence est de 10,50 mois avec un minimum de 03 mois et un maximum de 36 mois (fig.27).

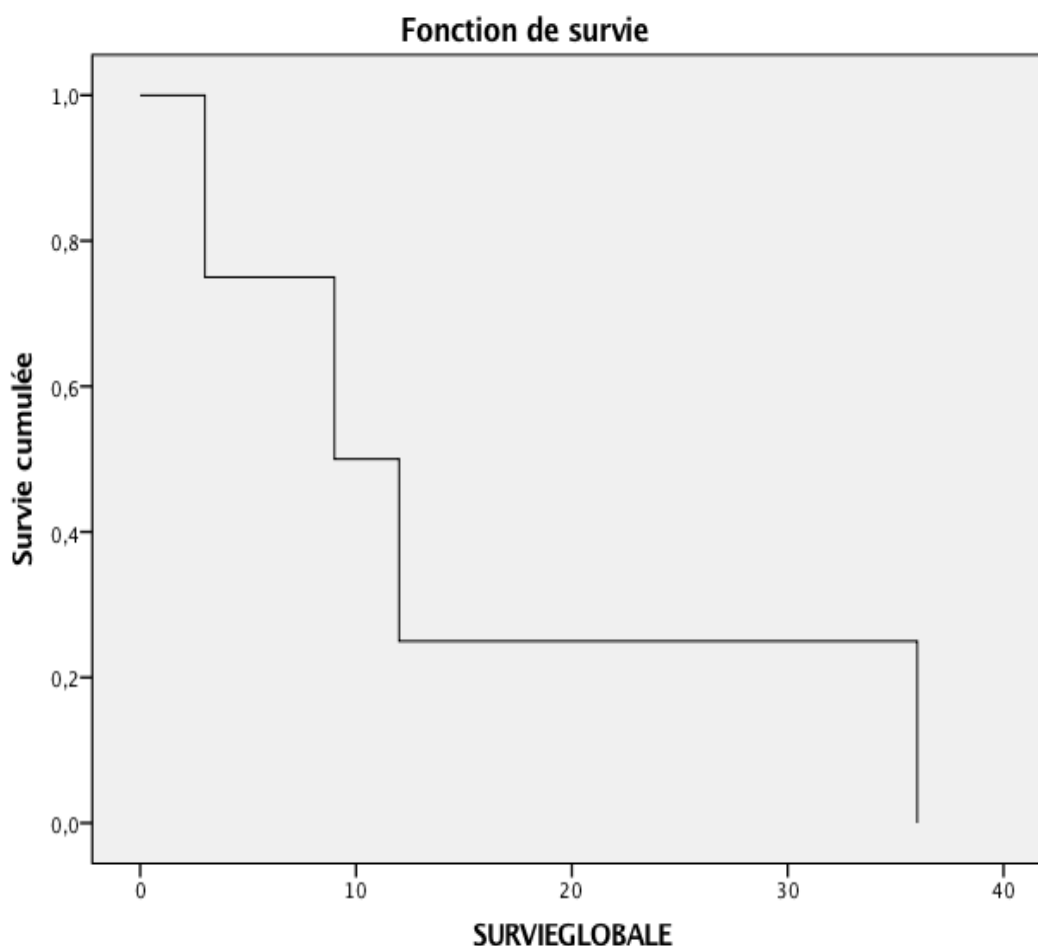


Figure 27 : Courbe de survie chez les patients qui ont présenté une récurrence tumorale.

Dans notre série qui comporte 14 cas, on note 04 cas de récurrence :

- Un patient est décédé avant la fin de son traitement adjuvant à cause d'une récurrence tumorale survenue 3 mois après l'intervention chirurgicale.
- Un patient a arrêté son traitement adjuvant après avoir reçu 11 séances de radiothérapie et est décédé suite à une récurrence au niveau de l'anastomose oeso-jéjunale, sa survie sans récurrence est estimée à 11 mois.
- Un cas de récurrence tumorale 03 mois après la cinquième cure de chimiothérapie, entraînant le décès. Survie sans récurrence estimée à 08 mois.
- Un cas de récurrence tumorale survenue après 33 mois de l'intervention chirurgicale.

Les données des patients qui ont eu des récurrences sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 6: Données des patients avec récurrence tumorale.

	La localisation de la récurrence (TDM TAP de contrôle)	La localisation initiale de la Tumeur	Le geste chirurgical	Type de curage	Type histologique	Nombre de ganglions prélevés	Stade tumoral pTNM	Délai de PEC		Clôture du traitement	Survie globale
								CTT	RTT		
2	Cutané au niveau de la cuisse sous forme d'un gros nodule de 4 cm Carcinose péritonéale	Antro-pylorique	Gastrectomie partielle	D1,5	Moy	18	IIIA	3 mois	6 mois	Oui	36 mois
4	Anastomose oeso-jéjunale	Diffuse	Gastrectomie totale	D1,5	Bien	4	Imprécis	2 mois	3 mois	Non	12 mois
8	Métastases pulmonaires	Antro-pylorique	Gastrectomie partielle	D1,5	Bien	11	Imprécis	3 mois	4 mois	Non	03 mois
12	ADP médiastinales supérieures et sus clavières gauches ADP coeliomésentériques et latéro-aortiques Carcinose péritonéale	Antro-pylorique	Gastrectomie partielle	D1	ADCI	16	IIIB	1 mois	2 mois	Oui	09 mois

### 3.3 Facteurs pronostiques de survie globale

En analyse univariée, on n'a pas pu identifier des facteurs pronostiques de survie globale significatifs.

Le tableau résume les résultats de l'étude univariée :

Tableau 7: Résultat de l'étude univarivée sur les facteurs pronostiques de survie globale.

		Nombre de patients	Survie	p=
Sexe	F	4	75% 24,7M	0,8
	H	10	70% 30M	
Age	<=60 ans	10	70% 29,9M	0,8
	>60 ans	4	75% 15M	
Gastrectomie	Partielle	10	70% 30M	0,47
	Totale	4	75% 14,6M	
Curage	D1	4	75%	0,78
	D1,5	9	66,7%	
	D2	1	100% 12 M	
Type histologique	ADK bien différencié	5	60 % -	0,59
	ADK moyennement différencié	4	75 % -	
	ADK peu différencié	1	100% -	
	ADCI	4	75% -	
Nombre de ganglions extirpés	<15	7	71,4% 23 M	0,49
	>= 15	7	71,4% 32,1M	
LNR	LNR 1 (=0)	4	50% -	0,14
	LNR 2 (0<LNR<0,25)	3	100% -	
	LNR 3 (LNR>0,25)	7	71,4% -	
pN	X	4	50%	0,08
	1-2	7	85,7%	
	3	3	66,7%	
Stade	IIB	2	100%	0,54
	IIIA	4	75%	
	IIIB	3	66,7%	
	Imprécis	5	60%	

# DISCUSSION



## I. Profil épidémiologique

### 1. Fréquence et répartition géographique

Le cancer de l'estomac reste un problème majeur de santé publique dans le monde malgré une importante diminution de son incidence, avec 988 000 nouveaux cas recensés en 2008, soit 7,8% des nouveaux cas de cancers décrits. Durant cette même année, 736 000 patients sont décédés d'un cancer gastrique, soit 9,7% des décès par cancer. Le cancer de l'estomac représente ainsi le quatrième cancer le plus fréquent dans le monde, après les cancers du poumon, du sein et les cancers colorectaux, et la deuxième cause de mortalité par cancer, après le cancer du poumon.

[1]

Son incidence est caractérisée par une importante disparité géographique, ainsi, l'Afrique est une région à faible risque du cancer gastrique, l'Europe occidentale et l'Amérique du Nord sont des régions à risque moyen, et l'incidence la plus élevée est rapportée au Japon, suivi de la Chine, l'Amérique du Sud et l'Europe de l'Est et du Sud.

[13]

En France, le cancer de l'estomac représente la quatrième cause de cancer digestif avec 6 440 nouveaux cas diagnostiqués et 4 756 décès en 2012. [2]

Au Maroc, les seules études valables permettant d'avoir une idée préliminaire sur l'incidence du cancer gastrique sont celles qui émanent du registre de cancers de Rabat [14] et du registre de cancers de la grande région de Casablanca [15], qui montrent que le cancer gastrique constitue le 6-7ème cancer au Maroc, et le deuxième cancer digestif au Maroc après les cancers colorectaux, l'incidence du cancer de l'estomac au Maroc reste plus faible que celle dans les pays développés.

Une étude réalisée par l'équipe du laboratoire d'anatomopathologie sur les cancers digestifs au CHU HASSAN II de Fès entre 2004 et 2007 ayant porté sur 432 cas de cancers digestifs [16], le cancer gastrique était au deuxième rang après les

cancers colorectaux avec une fréquence de 36, 1%.

Et d'après une autre étude rétrospective observationnelle étalée sur une période de 10ans (Janvier 2001-Janvier 2011) portant sur 170 patients admis au CHU HASSAN II de Fès pour prise en charge d'un cancer gastrique, l'adénocarcinome représente 49.5% de l'ensemble des tumeurs gastriques. [17]

De même pour une étude descriptive rétrospective, étalée sur une période de 6 ans (Janvier 2009 au 31 Décembre 2014) concernant 150 patients admis au CHU MOHAMED VI de Marrakech, l'adénocarcinome représente 88% des cancers de l'estomac. [18]

## 2. Evolution au cours du temps

Jusque dans les années 1990, le cancer de l'estomac représentait la principale cause de décès par cancer dans le monde, avec 627 600 cas de décès dénombrés par an [19]. Toutefois, à partir des années 1980, on observe dans les pays industrialisés, puis dans le reste du monde, une diminution progressive de la mortalité par cancer de l'estomac. Ainsi, entre 1980 et 2000, la mortalité par cancer de l'estomac a diminué de près de 60% au Japon (fig. 28A) et a été divisée par deux en Europe (fig. 28B) ainsi qu'en France (fig. 28C).

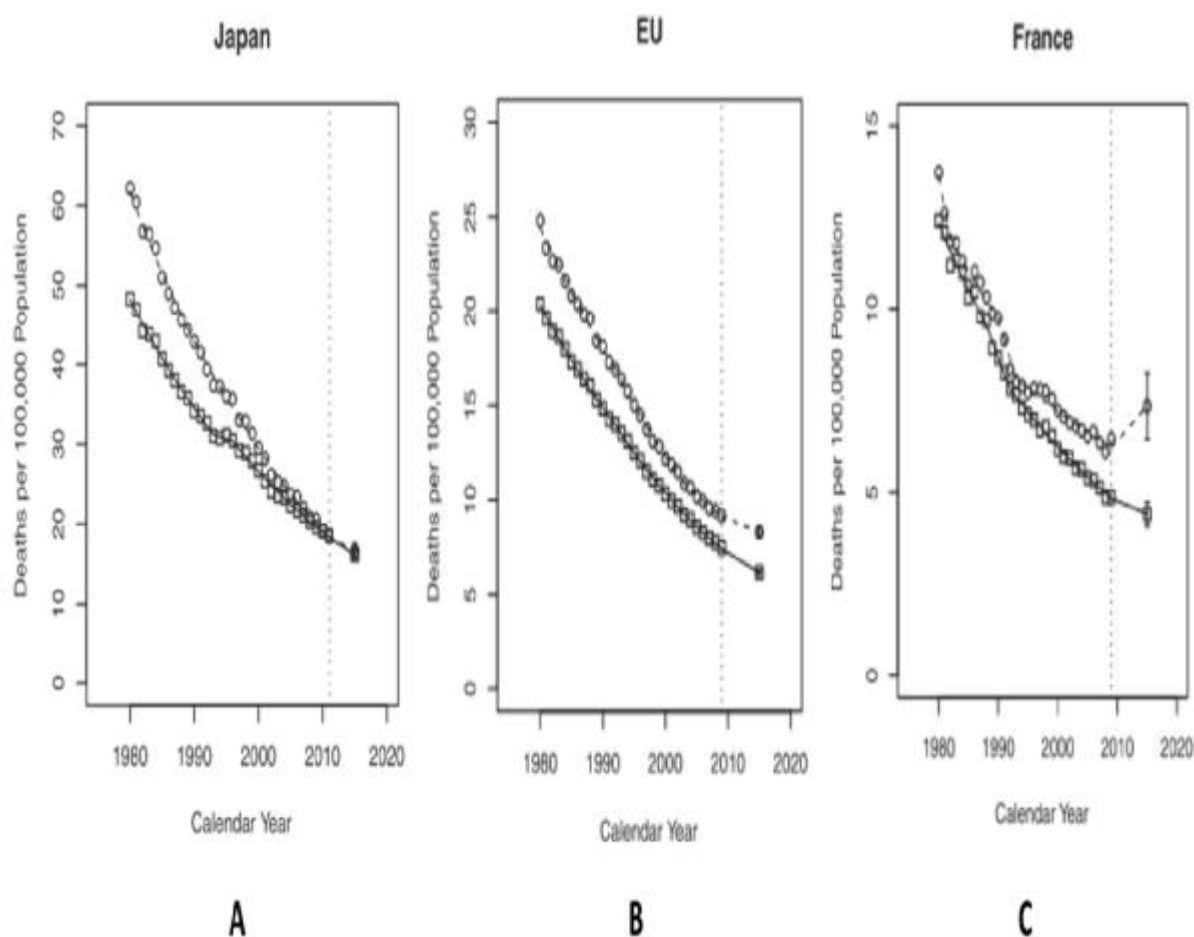


Figure 28: Evolution de la mortalité par cancer de l'estomac.

Cette diminution de la mortalité est principalement attribuable à une diminution de l'incidence du cancer de l'estomac (fig.29), liée à une moindre exposition à certains facteurs de risque, plutôt qu'à une amélioration de la survie liée aux nouvelles thérapeutiques proposées. Ceci est d'ailleurs illustré par l'évolution au cours du temps de la survie à 5 ans des patients atteints de cancer de l'estomac, qui reste stable en Europe entre 1999 et 2007 [20] (fig.30) et bien confirmé par l'étude des populations migrantes du Japon qui changent de style de vie [21].

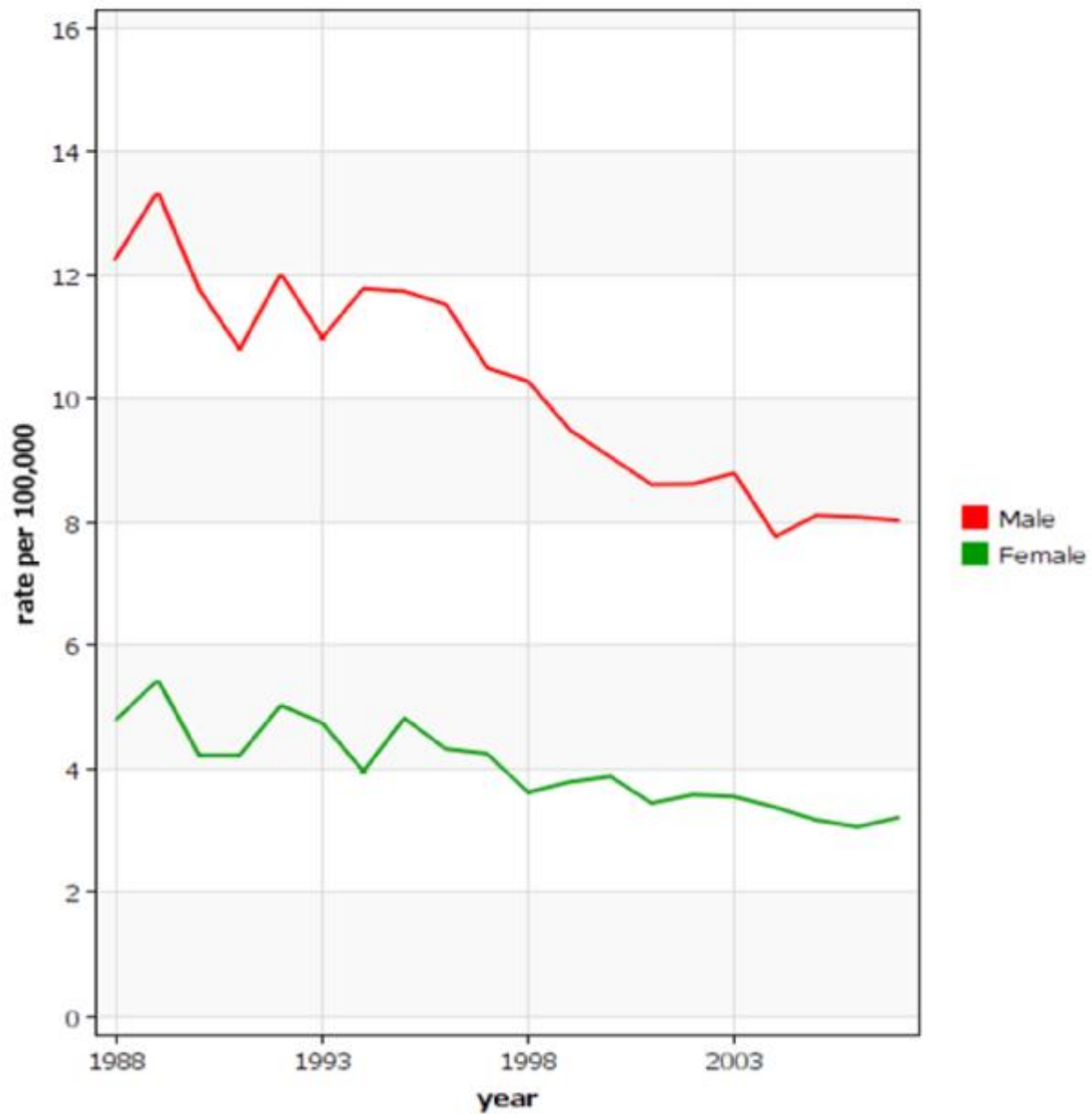


Figure 29: Evolution dans le temps de l'incidence du cancer de l'estomac en France

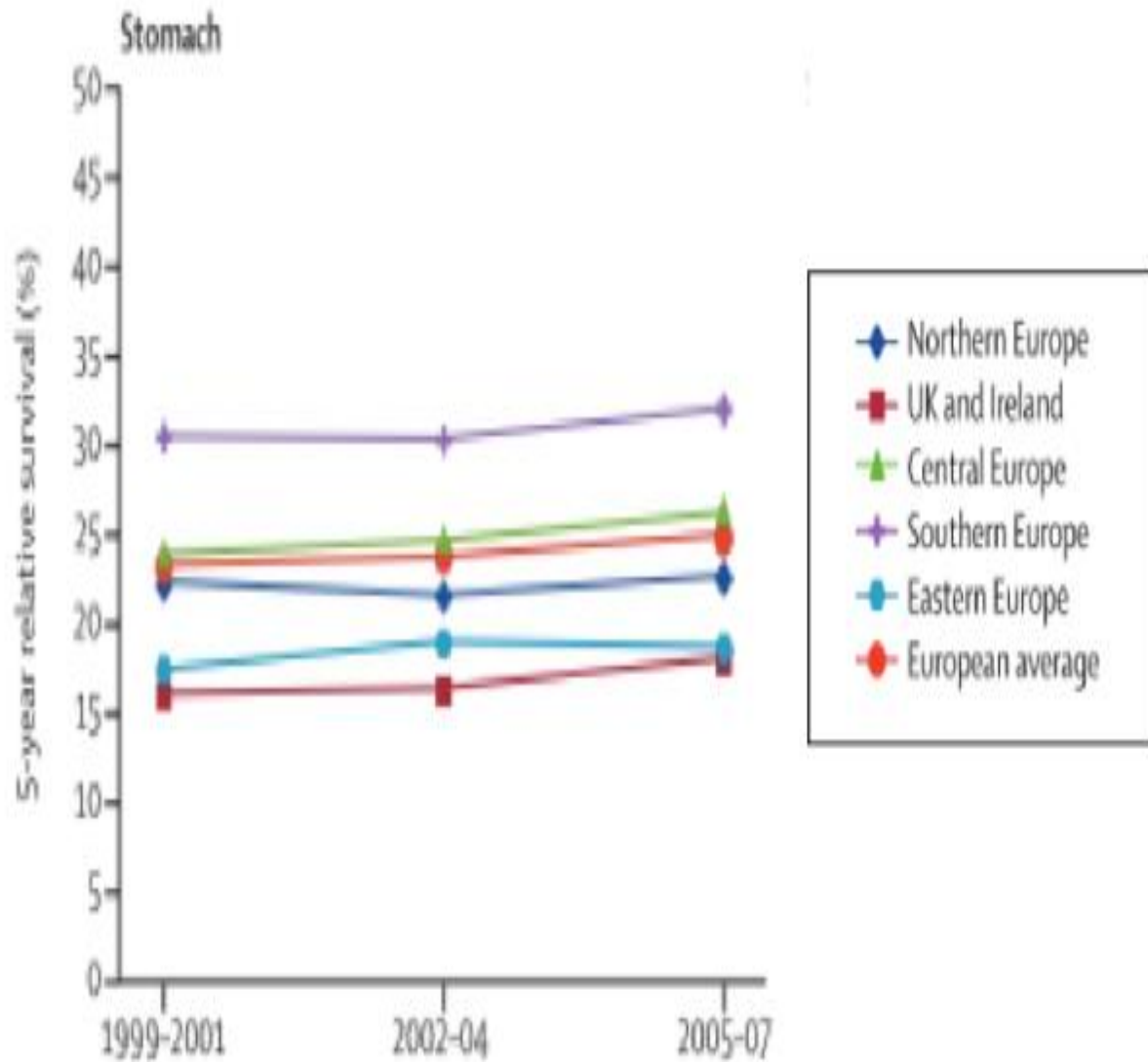


Figure 30: Taux de survie globale à 5 ans entre 1999 et 2007 en Europe.

En revanche, l'incidence de l'adénocarcinome du cardia et du bas œsophage est en augmentation depuis les années 1970. Dans les années 1980, une augmentation de 5 à 10 % par an de l'incidence des cancers du cardia a été relevée aux Etats-Unis [22]. L'incidence a également triplé au Royaume Uni entre 1962 et 1987 (fig.31), la 7ème édition de la classification TNM , qui considère toute tumeur dont l'épicentre est situé à moins de 5 cm de la jonction œsogastrique et s'étend jusque dans l'œsophage un carcinome œsophagien, pourrait influencer encore plus cette incidence dans le futur . [23]

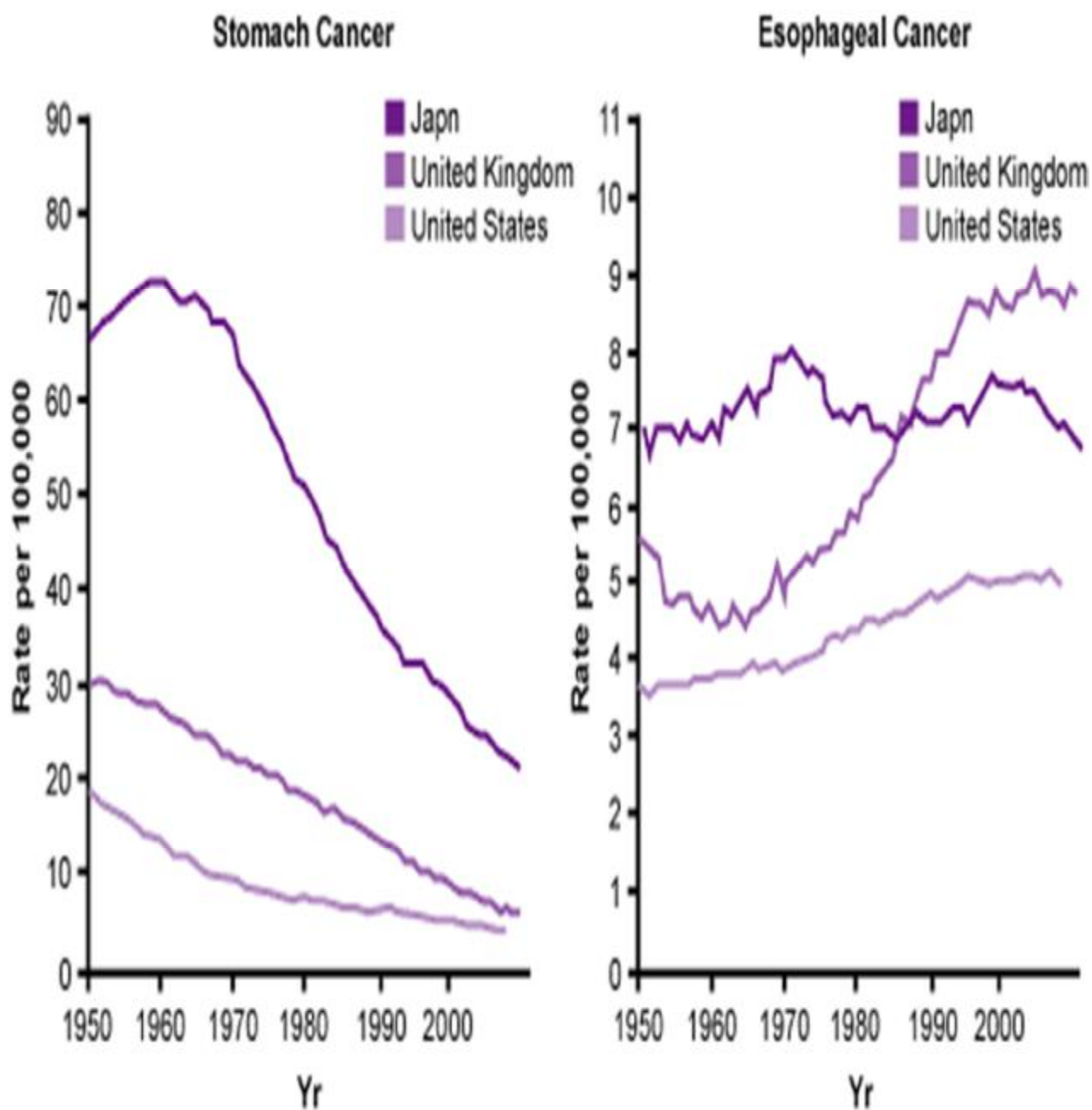


Figure 31: Evolution des incidences du cancer de l'estomac et du cancer de l'œsophage

Au Maroc, une étude rétrospective a été menée sur des cas admis au niveau de service d'hépatogastro-entérologie au CHU AVICENNE de Rabat entre 2000 et 2010 pour prise en charge d'un adénocarcinome gastrique. Un total de 197 cas a été enregistré, soit une fréquence moyenne de 18 cas/an, soit une prévalence de 75%.

La figure ci-dessous (fig.32), illustre la répartition temporelle des ADK selon les années avec des fréquences variables d'une période à l'autre. Le maximum de déclarations a été enregistré en 2008, soit un pourcentage de 14,3%. [24]

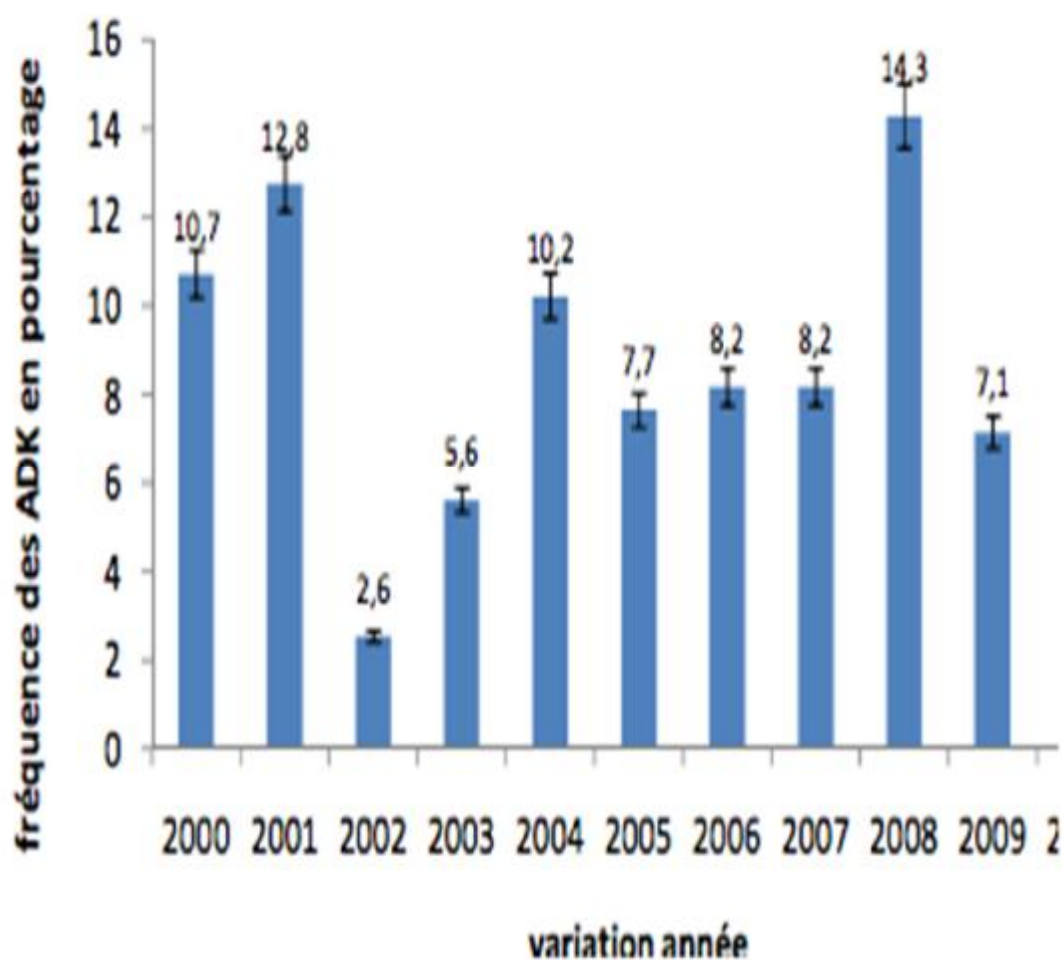


Figure 32: Evolution temporelle des ADK en fonction des années, CHU Rabat.



### 3. Age et sexe

Le cancer de l'estomac est rare avant l'âge de 50 ans. Le risque augmente avec l'âge et plus rapidement chez l'homme que chez la femme [4]. L'âge moyen de survenue de ce cancer est de 60 ans. Une étude réalisée au Maroc sur une série de 1770 cas de cancer gastrique, colligés entre 1980 et 2000, a noté une moyenne d'âge de 51 ans chez l'homme et 48 ans chez la femme. Le sexe ratio est de 2 à 3. [3]

Une autre étude multicentrique réalisée à Marrakech entre 2008 et 2012 et ayant regroupée des informations sur 774 cas, a montré une moyenne d'âge de 60 ans tous sexes confondus avec un sexe ratio à 2. [25]

Tableau 8: Résultats d'une étude multicentrique réalisée à Marrakech (2008-2012) concernant l'incidence du cancer de l'estomac [25]

Variable	Nombre	Pourcentage
Age (ans) N=725		
Médiane	60	
Tranche	19-94	
Age (ans) hommes		
Médiane	62	
Tranche	19-94	
Age (ans), femmes		
Médiane	58	
Tranche	23-88	
Sexe		
Homme	467	64%
Femme	258	36%

Dans notre série, la prédominance du sexe masculin a été mise en évidence avec 10 hommes (71%) et 4 femmes (29%) soit un sexe ratio de 2,5.

L'incidence du cancer gastrique augmente avec l'âge dans les deux sexes. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe aux alentours de 55 ans dans plusieurs séries y compris notre étude où l'âge médian est de 54 ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 33 ans à 68 ans et deux patients dont l'âge est inférieur à 40 ans.

## 4. Facteurs de risque de cancer de l'estomac

Devant des variations aussi importantes de l'incidence du cancer gastrique, différents facteurs carcinogènes ont été incriminés parmi ces différents facteurs, l'infection par *helicobacter pylori* est la plus étudiée.

Il existe des « états précancéreux » associant lésions et conditions précancéreuses, qui permettent de définir une population à haut risque, justiciable d'une surveillance régulière.

### 4.1 Infection par *helicobacter pylori*

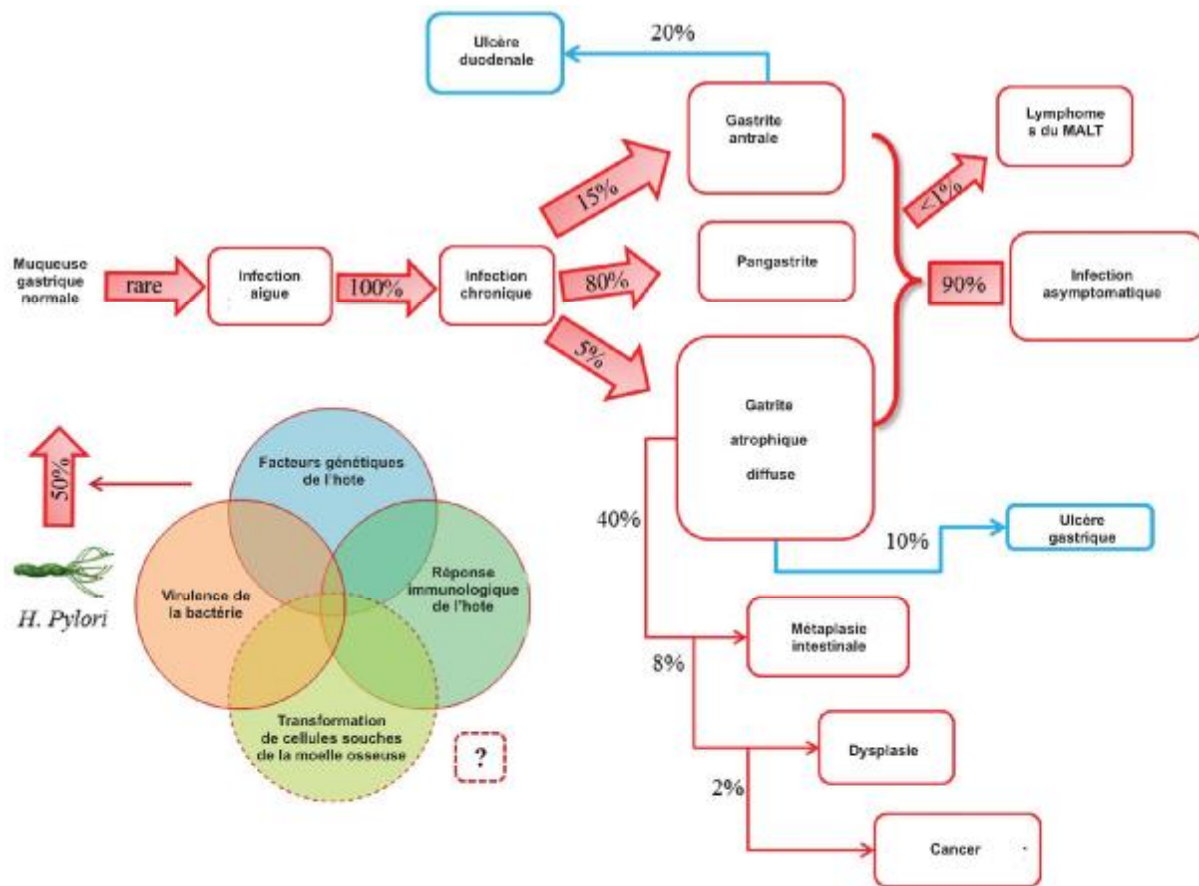


Figure 33: Histoire naturelle de l'HP [26]

L'*helicobacter pylori* (HP) est une bactérie à Gram négatif spiralée, découverte par Marshall et Warren en 1984 [27] et retrouvée au niveau de la muqueuse gastrique. Plusieurs études épidémiologiques prospectives réalisées à partir de données sérologiques ont montré l'existence d'un lien entre cette infection par HP et la survenue d'un cancer de l'estomac [28-30], aboutissant à la reconnaissance d'HP comme facteur étiologique principal du cancer gastrique par l'Agence Internationale de Recherche contre le Cancer (International Agency for Research on Cancer (IARC)). Le risque relatif de développer un cancer gastrique chez les sujets infectés par HP est ainsi multiplié par 2.36 (IC à 95%: 1.98 - 2.81) par rapport à une population non infectée, selon une méta-analyse regroupant 12 études cas-témoins. [31]

Ce risque est d'autant plus grand que l'infection a eu lieu dans l'enfance, avec un risque relatif d'observer un cancer gastrique 10 ans après une sérologie positive d'HP de 5.93 (IC à 95% : 3.41 - 10.3) par rapport à une population dont la sérologie était négative.

Il est toutefois important de noter que tous les patients infectés par HP ne développeront pas de cancer gastrique au cours de leur vie. C'est le cas en Thaïlande et en Inde, où une grande majorité de la population est infectée par HP, mais où l'incidence du cancer gastrique est faible. Cette variabilité dans l'association entre infection par HP et survenue de cancer gastrique s'explique par l'existence de différentes souches d'HP dont la virulence pour provoquer les lésions inflammatoires muqueuses pré-cancéreuses varie en fonction des cytokines produites (CagA et VacA). [32-34]

Le mécanisme par lequel l'infection à HP est impliquée dans la carcinogenèse gastrique pourrait faire intervenir (fig.33) :

- Une accélération du renouvellement des cellules épithéliales, qui augmenterait le risque d'altération de l'acide désoxyribonucléique ;

- Un effet direct des métabolites bactériens sur la muqueuse gastrique.
- L'effet de produits endogènes de l'inflammation, pouvant être à l'origine de mutations intervenant dans la transformation maligne.

Dans notre étude, la recherche de l'HP n'a été faite que pour 4 malades seulement et a objectivé la présence de l'HP sur 3 biopsies soit 75 %.

#### 4.2. Facteurs environnementaux

La responsabilité de facteurs environnementaux est suggérée par l'incidence variable du cancer gastrique à l'intérieur d'un même pays et par des études chez les migrants, révélant que le risque de cancer gastrique est équivalent à celui de la population d'accueil dès la deuxième génération. Parmi les facteurs environnementaux incriminés, les facteurs alimentaires semblent jouer un rôle important dans la carcinogénèse gastrique.

##### i. Facteurs alimentaires

Une alimentation riche en sel chez les patients et chez l'animal est associée à une augmentation du risque de gastrite atrophique, lésion prénéoplasique favorisant le développement ultérieur d'un cancer de l'estomac [35-37]. Il peut provoquer un cancer de l'estomac par la prolifération épithéliale et l'incidence des mutations endogènes et une hypergastrinémie ce qui entraîne une destruction des cellules pariétales et une progression du cancer gastrique. [38]

Par ailleurs, une alimentation riche en sel augmente la colonisation de la muqueuse gastrique par HP, ce qui augmente encore le risque de cancer gastrique. [39]

Les aliments riches en nitrites sont également reconnus comme favorisant de la carcinogénèse gastrique. Ces nitrites sont retrouvés de façon importante dans certains aliments, soit naturellement (radis, carotte, céleri, épinard) ou du fait des procédés de fabrication (salaison, fumaison, conserve), soit en raison de la conversion

de nitrates en nitrites par des bactéries lors de la conservation des aliments à une température supérieure à 2 degrés. La modification des conditions de préservation et de stockage des aliments, avec le développement de la réfrigération, a considérablement diminué la quantité de nitrites des aliments consommés aujourd'hui dans les pays développés, ce qui est une des hypothèses avancées pour expliquer la diminution de l'incidence des cancers de l'estomac dans les pays riches.

[40]

En outre, une association positive avec le cancer de l'estomac a été notée avec une diète riche en hydrocarbures dans plusieurs études. [41]

Ces hydrocarbures sont particulièrement contenus dans le riz et les nouilles (pattes chinoises) consommés de façon importante en Chine. Le mécanisme n'est pas encore élucidé mais quelques hypothèses ont été avancées : irritation physique de la muqueuse gastrique, diminution de la sécrétion de mucine et du pH gastrique.

A l'inverse, une alimentation riche en fruits et légumes frais semble diminuer le risque de cancer gastrique. Cet effet bénéfique est principalement lié à la présence de vitamines C et E, qui agiraient comme antioxydants naturels et limiteraient l'accumulation de nitrites gastriques. [42-43]

Une étude chinoise a ainsi démontré une réduction du risque de 80% de développer une tumeur gastrique chez les personnes ayant un taux sérique élevé d'acide ascorbique. [44]

Outre ces études cas-témoins, les études de cohortes portant sur les migrants apportent des données supplémentaires concernant l'impact des habitudes alimentaires sur le risque de développer un cancer de l'estomac. Ces migrations sont responsables d'un changement de mode de vie et par conséquent de régime alimentaire, alors que les autres facteurs de risque de cancer gastrique sont conservés. Haenszel a ainsi pu montrer que des Japonais ayant migré aux Etats-Unis

présentaient une réduction significative de la mortalité par cancer de l'estomac par comparaison à la population vivant au Japon. [45]

## ii. Tabac et alcool

Une consommation prolongée de tabac est associée de façon significative à une évolution vers la dysplasie et le cancer gastrique (risque de cancer gastrique multiplié par 1.45). [46]

Le risque de cancer gastrique augmente avec la durée et l'intensité du tabagisme et diminue 10 ans après son arrêt.

Dans des séries marocaines, la notion d'intoxication tabagique a été retrouvée chez 27,44 % des patients dans l'étude de Salmi [47], 33,4% dans l'étude d'Elouarda [48], 23,89 % dans l'étude de Benhammane [49] et 58% dans l'étude de Gaouzi [18]. Dans notre série, l'intoxication tabagique est retrouvée chez 35,7 % des patients.

Les différentes études épidémiologiques n'ont pas par contre réussi à mettre en évidence une quelconque corrélation entre consommation d'alcool et cancer de l'estomac. [50]

## 4.3. Facteurs génétiques

L'agrégation de plusieurs cas de cancers gastriques au sein d'une même famille suggère l'implication de mutations génétiques dans la carcinogénèse gastrique. Des études cas-témoins retrouvent ainsi un risque de cancer gastrique multiplié par 2 ou 3 chez des apparentés au premier degré de patients ayant eux même un cancer gastrique. [51]

### i. Cancer gastrique familial diffus

La mutation germinale du gène CDH1, responsable de la perte de fonction de la protéine d'adhésion cellulaire E-Cadhérine, est en cause dans les cas de cancers gastriques familiaux héréditaires de type diffus. Cette pathologie rare, représentant 3% de l'ensemble des cancers gastriques, est caractérisée par un mode de

transmission autosomique dominant avec une pénétrance élevée, probablement de l'ordre de 70% à 60 ans. Chez les individus porteurs de la mutation CDH1, une gastrectomie totale prophylactique doit être systématiquement envisagée du fait de l'absence d'efficacité démontrée d'une surveillance endoscopique, de l'absence de traitement médical préventif et du pronostic sombre du cancer de l'estomac.

#### ii. Autres facteurs génétiques

Les patients présentant un syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) et possédant une mutation du gène MSH2 (système de réparation de l'ADN) ont un risque accru de développer un cancer de l'estomac (risque relatif de 19 (IC à 95% : 6.2 - 59.9)). [52]

De même, les patients ayant une polypose adénomateuse familiale (PAF) avec mutation du gène APC présentent un risque de transformation maligne des polypes gastriques.

Dans notre série, ces antécédents familiaux ne sont pas retrouvés.

#### 4.4. Conditions précancéreuses

##### i. Gastrite chronique atrophique et maladie de Biermer

L'origine de la gastrite atrophique est multifactorielle mais généralement associée à une infection par HP. Plus rarement la gastrite atrophique est liée à l'existence d'une maladie de Biermer. Dans tous les cas, cette atrophie gastrique peut évoluer vers une métaplasie intestinale, aboutissant dans 11% des cas au développement d'un cancer gastrique. Chez les patients atteints d'une maladie de Biermer, le risque de cancer gastrique est ainsi augmenté d'un facteur trois. [53]

##### ii. Achlorhydries iatrogènes

La prise au long cours d'histamine, d'inhibiteurs des récepteurs H2 ou d'inhibiteurs de la pompe à protons favorise également le développement d'une gastrite atrophique, mais uniquement en cas d'infection concomitante par HP. De

façon indirecte, ces traitements au long cours peuvent donc favoriser le développement d'un cancer gastrique.

### iii. Maladie de Ménétrier

C'est une affection rare définie par une hyperplasie de l'épithélium supérieure à 2,5 mm des cryptes du corps gastrique avec dilatation kystique des glandes qui peuvent pénétrer dans la sous-muqueuse.

Il existe une association entre gastrite hypertrophique (ou maladie de Ménétrier) et cancer gastrique, décrite chez 10 à 15% des patients porteurs d'une maladie de Ménétrier. [54-55]

### iv. Antécédent de gastrectomie partielle

Le cancer sur moignon gastrique est une complication tardive classique des gastrectomies pour lésion bénigne. Différents critères l'ont défini.

Parmi ceux-ci, le délai d'apparition de 5 ans du CMG depuis la gastrectomie initiale et le caractère bénin de la lésion initiale, sont primordiaux. [13]

Le risque relatif de cancer sur moignon devient significatif après plus de 15 ans d'ancienneté, il serait plus élevé en cas de gastro-entéro-anastomose que d'anastomose gastroduodénale. [56]

Le rôle d'HP qui est retrouvé chez 40% des malades, et l'influence de son éradication sur le risque de cancer n'ont pas été encore précisés. [57]

Dans des séries marocaines, l'étude de Nabil [58] a rapporté un seul cas (soit 0,8 %) d'adénocarcinome sur moignon de gastrectomie après gastrectomie pour ulcère duodéal avec un délai post-opératoire de 6 ans.

L'étude de Salmi [47] a retrouvé 6 cas (soit 2,7 %) et 2 cas ont été rapportés par Gaouzi [18].

Notre étude a retrouvé 1 cas de gastrectomie partielle pour sténose pylorique (Soit 7,1%) avec un délai post-opératoire de 25 ans.



## v. L'ulcère gastrique

L'ulcère gastrique chronique augmente le risque d'adénocarcinome. Le risque relatif de cancer gastrique est de 1,5 à 2 fois plus élevé chez les sujets présentant un ulcère gastrique par rapport à une population témoin. [13]

La majorité des ulcères gastriques (>90%) dont l'aspect macroscopique évoque la bénignité sont vraiment bénins en endoscopie et en histologie et ce n'est que dans 5% des cas que ces ulcères cachent un cancer gastrique.

La surveillance d'un ulcère bénin par la pratique répétée d'une FOGD avec de multiples biopsies au niveau des berges et du fond de l'ulcère permet de détecter des cancers moins agressifs et curables. [59]

## 5. Dépistage

Le dépistage ne se conçoit que si l'affection en cause est fréquente, si l'on dispose d'un test de dépistage et d'un traitement de la lésion précancéreuse en cause ou du cancer débutant ainsi dépisté. Ces critères sont actuellement remplis au Japon, pays dans lequel un dépistage de masse par endoscopie digestive a pu retrouver jusqu'à 16 cancers gastriques pour 1 000 patients asymptomatiques endoscopés avec détection d'une forte proportion (40 %) de cancers gastriques superficiels.

La découverte et le traitement de ces formes superficielles semblent également s'accompagner d'une augmentation de la survie des sujets ainsi pris en charge. Dans un pays à bien plus faible incidence de cancer de l'estomac comme aux États-Unis, la Société américaine d'endoscopie recommande la réalisation d'une endoscopie de dépistage uniquement chez les patients asymptomatiques ayant des antécédents de polype gastrique adénomateux.

La société française d'endoscopie digestive recommande [60] :

- Chez les apparentés au premier degré (parents, frères/sœurs, enfants) d'un patient atteint de cancer de l'estomac qui sont âgés de moins de 40 ans, la recherche de HP par un test respiratoire ou une sérologie ; au-delà de 40 ans, ils doivent avoir une exploration endoscopique de l'estomac (FOGD) afin de rechercher dans le même temps HP et d'éventuelles lésions précancéreuses.
- Un dépistage sélectif chez les patients à haut risque de cancer en vue d'un traitement de l'infection le plus tôt possible avant la survenue des lésions précancéreuses.

Les catégories principales de patients à risque sont :

- Les personnes apparentées au premier degré à un malade ayant eu un cancer de l'estomac ;
- Les patients ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer ou ayant été traités par endoscopie pour une néoplasie gastrique superficielle (mucosectomie ou dissection sous-muqueuse) ;
- Les patients avec une lésion précancéreuse de l'estomac : pan gastrite sévère ou prédominant au niveau du corps de l'estomac, atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale étendues, dysplasie, maladie de Biermer, maladie de Ménétrier ;
- Les patients traités par IPP (inhibiteur de pompe à protons) depuis plus d'un an ;
- Les sujets issus de pays à forte incidence de cancer (pays asiatiques ou pays d'Amérique du Sud) ;
- Les sujets ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (hnpcc/lynch).

Contrôle endoscopique à 3 ans chez les patients présentant des lésions d'atrophie sévère ou de métaplasie intestinale au niveau de tout l'estomac ou de sa partie proximale, un contrôle endoscopique à un an en cas de dysplasie de bas grade et en l'absence de lésion endoscopique visible. En cas de dysplasie de haut grade sans lésion endoscopique visible, il faut une réévaluation endoscopique immédiate avec biopsies multiples et proposer une endoscopie de contrôle à six mois puis tous les ans.

Un contrôle à un an après une résection endoscopique d'un ou de plusieurs polype(s) gastrique(s) adénomateux puis si négatif tous les trois à cinq ans.

Une endoscopie initiale est nécessaire pour rechercher une infection à HP et des lésions précancéreuses au niveau de l'anastomose et du moignon gastrique. En l'absence de lésion, une surveillance ne doit être initiée qu'après un intervalle de 15 à 20 ans.

Une recherche d'une mutation du gène CDH1 doit être réalisée chez un individu atteint dans les situations cliniques suivantes :

- Au moins deux cas de cancers gastriques de type diffus avérés chez des apparentés au premier ou au deuxième degré, dont un cas diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ;
- Au moins trois cas de cancers gastriques de type diffus avérés chez des apparentés au premier ou au deuxième degré quels que soient les âges au diagnostic ;
- Cancer gastrique de type diffus diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ou 40 ans ;
- Association d'un cancer gastrique de type diffus et d'un carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant ou d'un carcinome colorectal à cellules indépendantes chez un même individu ou chez deux apparentés au premier ou au deuxième degré.

## II. Présentation clinique

Le cancer de l'estomac n'est symptomatique qu'à un stade avancé, ce qui explique le diagnostic généralement tardif de cette pathologie.

Les tumeurs débutantes sont habituellement asymptomatiques et rarement détectées en dehors d'une politique de dépistage ciblée.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont une perte de poids et des douleurs épigastriques qui sont non spécifiques du cancer gastrique.

C'est le cas dans notre série où les épigastralgies sont retrouvés chez 78,5% de nos patients (11 cas) et l'amaigrissement chez 42,8%.

Cette perte de poids résulte plus d'une réduction des apports alimentaires liée à une satiété précoce, une anorexie, des nausées et des vomissements, qu'à une augmentation du catabolisme. Ces derniers constituent un signe d'appel chez 35,7% de nos malades.

Un saignement extériorisé par une hématemèse ou un méléna est révélateur d'un cancer gastrique dans 20% des cas. Ceci est observé chez 28,4% de nos patients.

Une anémie par carence martiale témoignant d'un saignement occulte peut aussi être observée. Dans notre étude, ce signe est retrouvé dans 14,2% de nos patients.

L'examen physique reste, lui aussi, peu contributif avant un stade avancé du cancer de l'estomac. Dans notre série, un cas de cancer gastrique (7,1%) a été révélé par une masse épigastrique.

La présence de cette masse palpable indique généralement une extension régionale. Plusieurs études se sont intéressées à la valeur pronostique de ce signe et ont objectivé une forte corrélation avec un taux de survie à 5 ans médiocre (0%-20%) [61].

La présence d'un ganglion sus-claviculaire gauche (de Troisier), d'un nodule

périombilical de carcinose péritonéale (nodule de sœur Marie Joseph), d'ascite ou d'une masse ovarienne (tumeur de Krükenberg) témoigne d'une dissémination métastatique lymphatique ou péritonéale de la tumeur.

Un patient ayant un cancer de l'estomac peut présenter un syndrome paranéoplasique tel qu'un acanthosis nigricans [62], une kératose séborrhéique diffuse [63], une anémie hémolytique microangiopathique [64], une glomérulonéphrite membrano-proliférative [65] ou une dermatomyosite.

### III. Etude paraclinique

#### 1. Examens á visée diagnostique

##### 1.1 Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD)

Une suspicion clinique de cancer gastrique doit faire pratiquer une endoscopie œsogastroduodénale. Associée à des biopsies, l'endoscopie permet le diagnostic dans 95% des cas. [66]

Elle est actuellement recommandée devant toute symptomatologie gastrique.

##### i. Aspect macroscopique des lésions

A l'endoscopie, le cancer gastrique peut apparaître comme :

- Un ulcère ou une masse ressemblant à un polype
- Une tumeur ulcérovégétante et infiltrant dite en lobe d'oreille (fig.34).
- Une tumeur végétante.
- Une zone muqueuse blanche, plate et épaissie appelée « linite plastique »

Cette dernière est plus difficile à reconnaître dans les stades précoces mais généralement et en l'absence de politique de dépistage, les tumeurs sont diagnostiquées à un stade plus évolué.

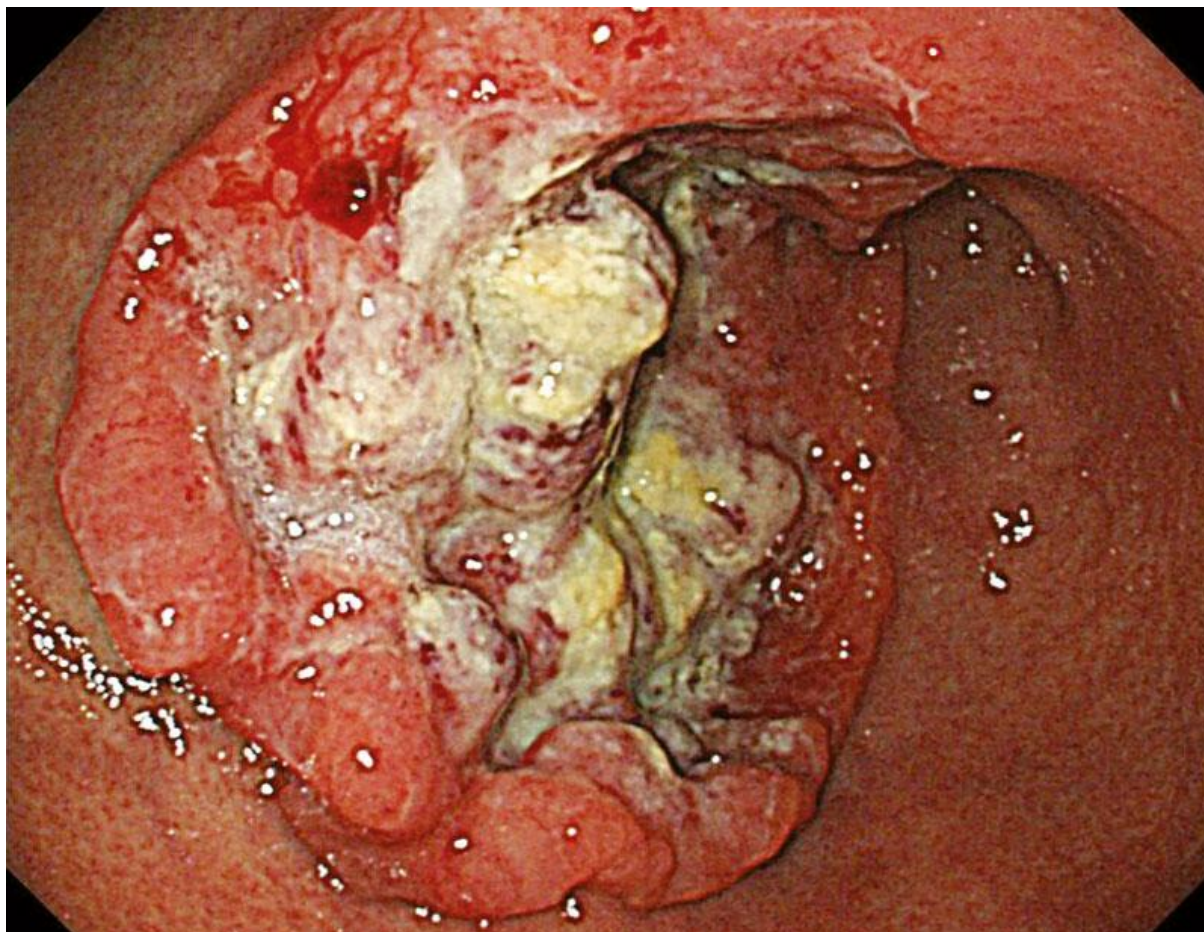


Figure 34: Vue endoscopique d'une tumeur gastrique ulcéro-bourgeonnante.

Quel que soit son aspect, tout ulcère gastrique doit être biopsié. Les biopsies doivent être nombreuses (au moins huit), ce qui permet d'améliorer la précision diagnostique de cet examen, de définir le type histologique et le degré de différenciation de la tumeur, ainsi que rechercher une hyper expression de HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) en immunohistochimie ou en hybridation in situ en fluorescence (FISH).

Elles doivent être effectuées sur les tumeurs en évitant les zones nécrosées ou ulcérées.

Dans le cas particulier des limites, les biopsies muqueuses peuvent être négatives jusqu'à 50% des cas [13].

Dans notre série, l'aspect macroscopique en endoscopie était dominé par la forme ulcéro-bourgeonnante dans 57% des cas.

Cela rejoint ce qui a été trouvé dans d'autres séries marocaines (66% dans la série de Ismaili [67], 74,8% dans la série de Gaouzi [18]) , par contre dans la série de Benhammane [49] l'aspect végétant était plus dominant (35,4 %).

## ii. Le siège des lésions

Les cancers les plus fréquents (60%) sont actuellement les cancers antro-pyloriques responsables d'une sténose pylorique et prennent volontiers l'aspect en lobe d'oreille, c'est le cas aussi dans notre étude où cette localisation représente 50% des cas.

La localisation du cancer est dans 20% au niveau de la petite courbure et dans 20% des cas pour les autres localisations (grande courbure, faces et cardia). [68]

### 1.2 Transit œso-gastro-duodénal (TOGD)

L'opacification par un produit de contraste de l'appareil digestif supérieur permet son analyse morphologique et fonctionnelle. Elle a perdu sa place au profit de l'endoscopie dans le diagnostic de la tumeur gastrique. [13,69] Actuellement son indication est devenue rare, particulièrement dans les tumeurs sténosantes infranchissable par la fibroscopie et dans la linite gastrique.

En effet, Le TOGD a une sensibilité importante supérieure à celle de l'endoscopie dans le diagnostic de la linite gastrique [70]. L'aspect radiologique est caractérisé par l'infiltration et la raideur lui donnant un aspect en « Leather bottle » (fig.35). Il montre une microgastrie avec réduction du diamètre transversal, une rétention sus cardiale de la baryte et une incontinence pylorique.



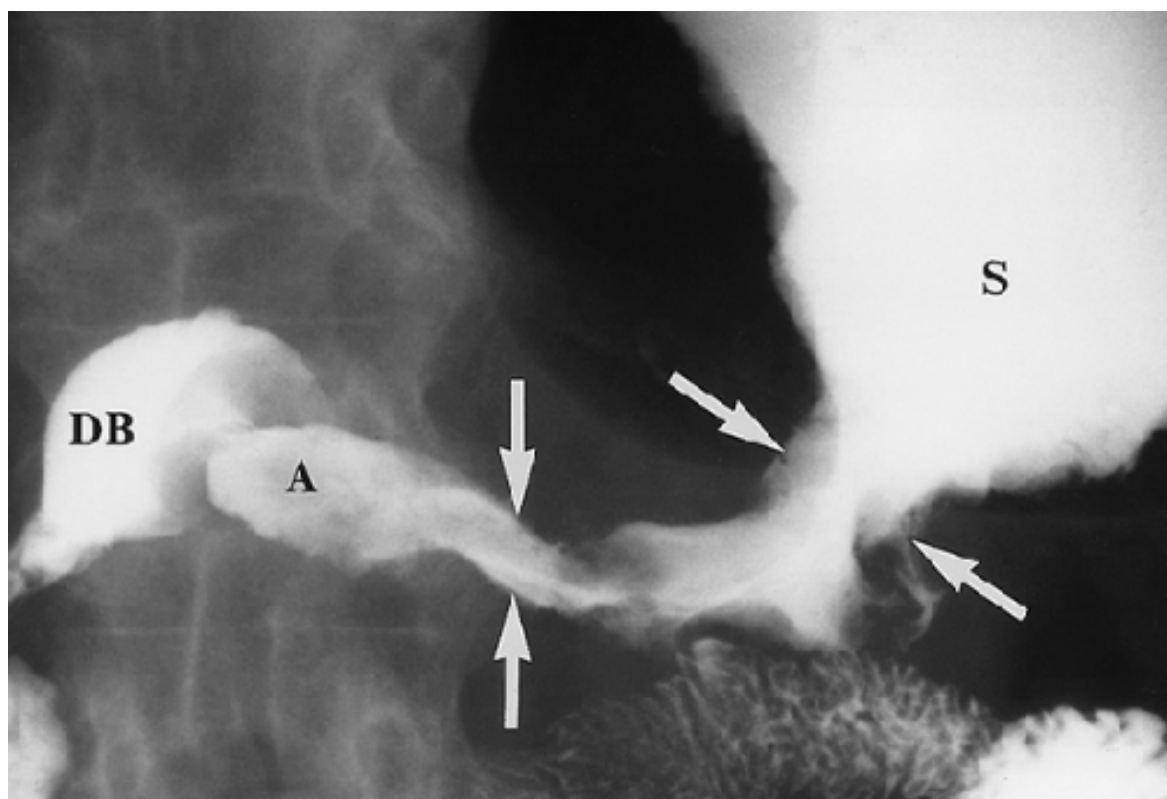


Figure 34: TOGD : Linite gastrique : épaississement des plis gastriques (flèches) au niveau du corps et antre(A) de l'estomac (S), aspect d'estomac en « chaussette ».

DB= Bulbe duodéal.

Cependant, la fréquence des faux négatifs peut atteindre 50% de plus, cet examen ne permet pas de faire un diagnostic histologique et n'est à utiliser que lorsque la fibroscopie n'est pas réalisable [71].

### 1.3 Examens biologiques

#### i. Marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux sérologiques n'ont pas d'intérêt à visée diagnostique. L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et le CA 19- 9 sont élevés respectivement chez 40 et 30% des patients atteints de cancers métastatiques, qui sont peu spécifiques du cancer gastrique. En revanche, ils peuvent être utiles dans le suivi après traitement curateur ou pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie [72].

Les marqueurs tumoraux dans notre étude ont été dosés chez 11 patients dont 3 avaient un taux de CA-19-9 élevé (soit 27,2 %), ACE était normal dans tous les cas.

## ii. Hémogramme sanguin

La numération formule sanguine peut identifier une anémie qui peut être la cause d'un saignement, d'une insuffisance hépatique ou d'une malnutrition.

Dans notre série, l'hémogramme a révélé une anémie hypochrome microcytaire dans 6 cas (soit 42,8%) dont 2 patients avaient une anémie profonde (Hb <7,5g/dl) ayant nécessité une transfusion.

## 2. Bilan d'extension

Une fois le diagnostic de cancer de l'estomac établi, il est nécessaire de réaliser un bilan d'extension précis de la maladie, afin d'opter pour la stratégie thérapeutique la plus adaptée au stade d'évolution du cancer.

Ce bilan comporte un volet clinique et un volet d'exploration paraclinique.

L'examen clinique recherche une adénopathie sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier), un foie métastatique, une ascite ou masse au niveau du Douglas au toucher rectal, signes de carcinose péritonéale.

L'évaluation paraclinique consiste en la réalisation d'un certain nombre d'examens radiologiques s'imposent dans le cadre du bilan d'extension :

- Un scanner thoraco-abomino-pelvien (fig.36) : nécessaire au bilan de respectabilité de la tumeur, il permet d'évaluer principalement l'extension aux organes de voisinage et l'existence de métastases hépatiques ou pulmonaires. Néanmoins, sa faible précision dans l'évaluation de l'extension pariétale de la tumeur (estimée selon les séries entre 51 et 67%) et dans la détection de ganglions métastatiques (sensibilité entre 48% et 91%) justifie la réalisation d'autres examens [73-75].

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est peu sensible pour la détection de petits nodules de carcinose péritonéale, qui sera le plus souvent évoquée en cas d'ascite associée.

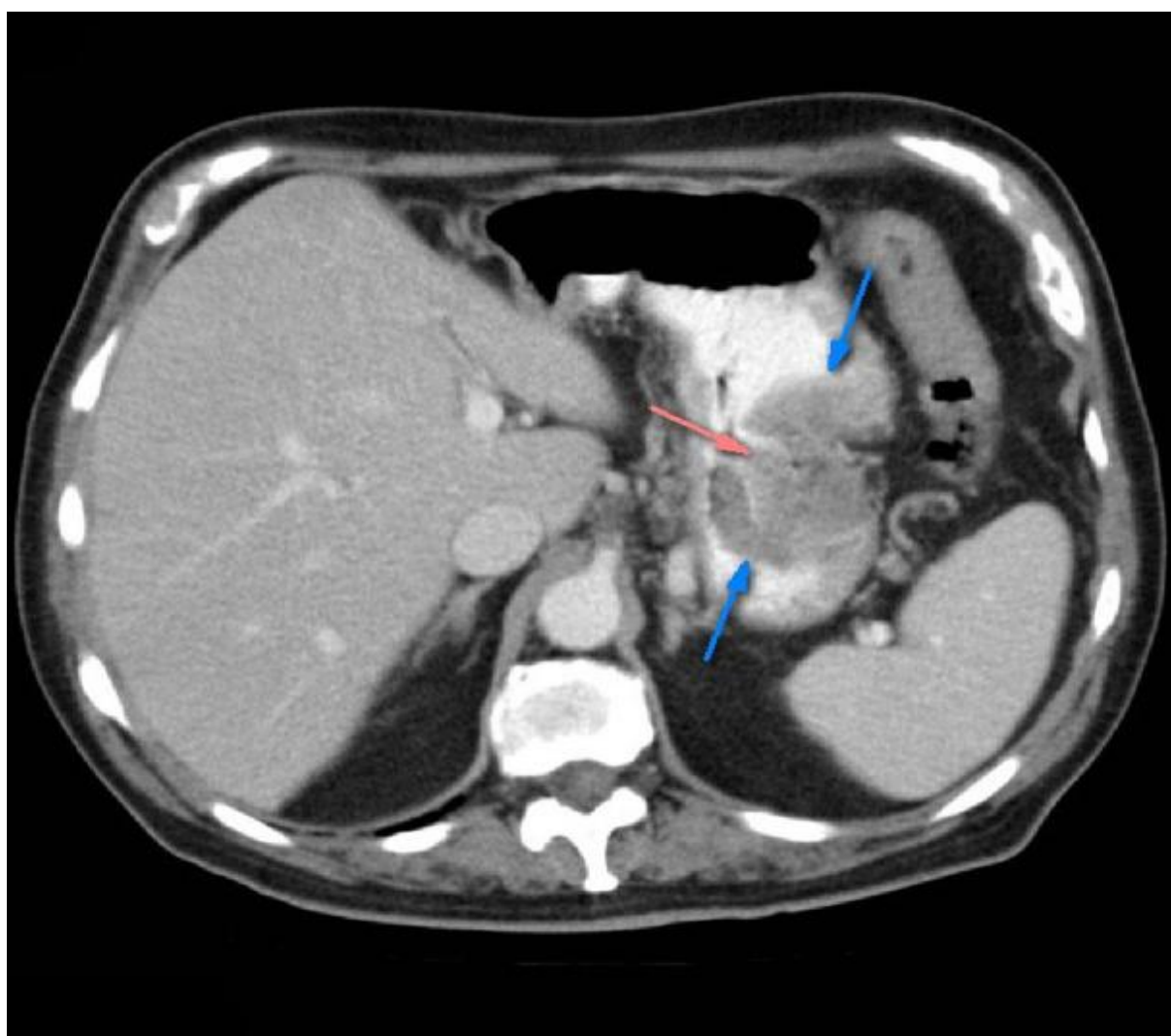


Figure 35: Coupe scanographique axiale C+, temps portal montrant un processus tumoral au niveau de la grande courbure de l'estomac (les flèches bleues montrent les limites tumorales et la rouge le centre ulcéré de la tumeur) avec probable envahissement ganglionnaire au niveau du hile splénique.

- Echo-endoscopie : complète le bilan d'extension obtenu par le scanner (fig.37).

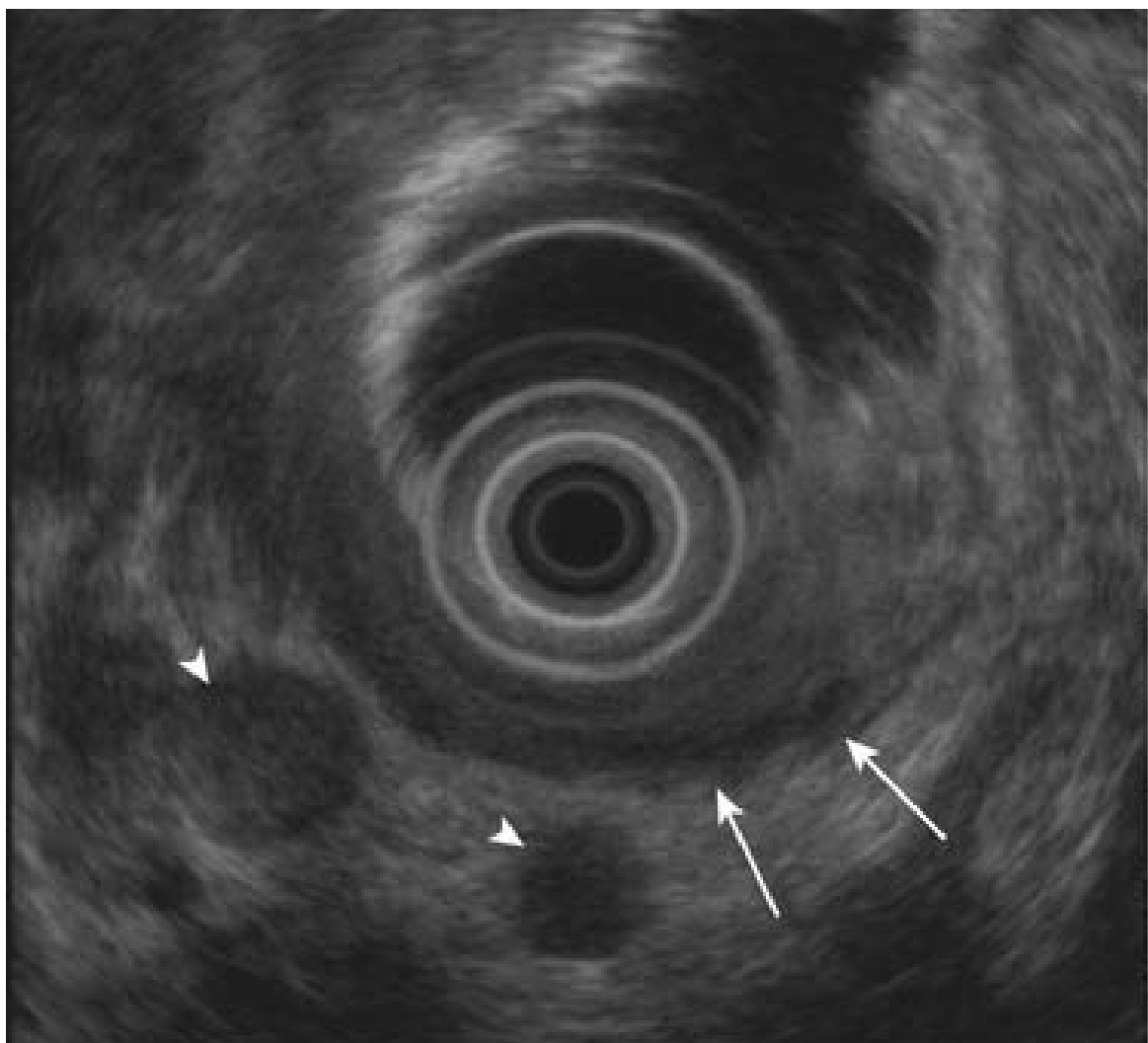


Figure 36: Image d'écho-endoscopie qui montre la perte de l'alternance bandes hypo/hyperéchogènes à cause du cancer gastrique. Les flèches montrent l'infiltration de la séreuse, les têtes de flèches montrent l'infiltration des ganglions péri-gastriques.

Actuellement, elle est la technique la plus performante pour la détermination des extensions pariétales (précision estimée entre 75% et 92%)et ganglionnaires (précision estimée entre 55% et 87%), principaux facteurs pronostiques du cancer gastrique. [76-78]

Toutefois, sa prescription n'est pas systématique si la tumeur est vue au scanner.

Elle est surtout utile en cas de cancer de type diffus et notamment dans les limites où elle peut parfois seule parvenir à poser le diagnostic (infiltration sous muqueuse étendue avec biopsies muqueuses restées négatives). Elle peut être également indiquée pour s'assurer, avant une résection endoscopique par mucoséctomie, du caractère superficiel d'une lésion muqueuse.

Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'une écho-endoscopie.

En fonction des résultats obtenus sur les examens précédemment décrits, d'autres examens complémentaires pourront être prescrits :

- Echographie abdomino-pelvienne : l'échographie abdomino-pelvienne participe au bilan d'extension, mais ne doit pas être systématique. Elle permet d'étudier ses rapports avec les organes de voisinage à savoir le pancréas, le colon, la rate, le lobe gauche du foie et rechercher des ADP, des métastases hépatiques et des localisations péritonéales, surtout une ascite qui évoque une carcinose péritonéale [79] et examiner la région pelvienne à la recherche de métastases ovariennes.
- Radiographie du thorax  
Elle fait partie du bilan d'extension à la recherche de métastases pleuro-pulmonaires. Actuellement, le scanner thoracique plus performant est recommandé à la recherche de métastases pulmonaires.
- Imagerie par résonance magnétique : le principal intérêt de l'imagerie par

résonance magnétique (IRM) réside dans son caractère non irradiant et son excellente résolution en contraste, bien supérieure à celle du scanner [80]. Cependant, ses indications restent limitées vu sa durée prolongée, son coût élevé et ses contres indications (clips chirurgicaux intracrâniens, pace-maker et les corps étrangers métalliques intra-oculaires). Elle est peu utilisée dans l'exploration de l'estomac, plus en raison des difficultés d'accès que du fait de sa résolution spatiale modeste comparativement à la TDM et surtout de sa sensibilité aux artefacts de mouvements.

Elle trouve sa place en cas de :

- Suspicion d'un envahissement biliaire qui justifie la réalisation d'une Bili-IRM pour apprécier le niveau lésionnel et le retentissement en amont.
- Détection des métastases non vues à la TDM.
- Contre indication à la TDM.

Aucun de nos malades n'a bénéficié de cet examen.

- La tomographie par émission de positrons (TEP) (fig.38)

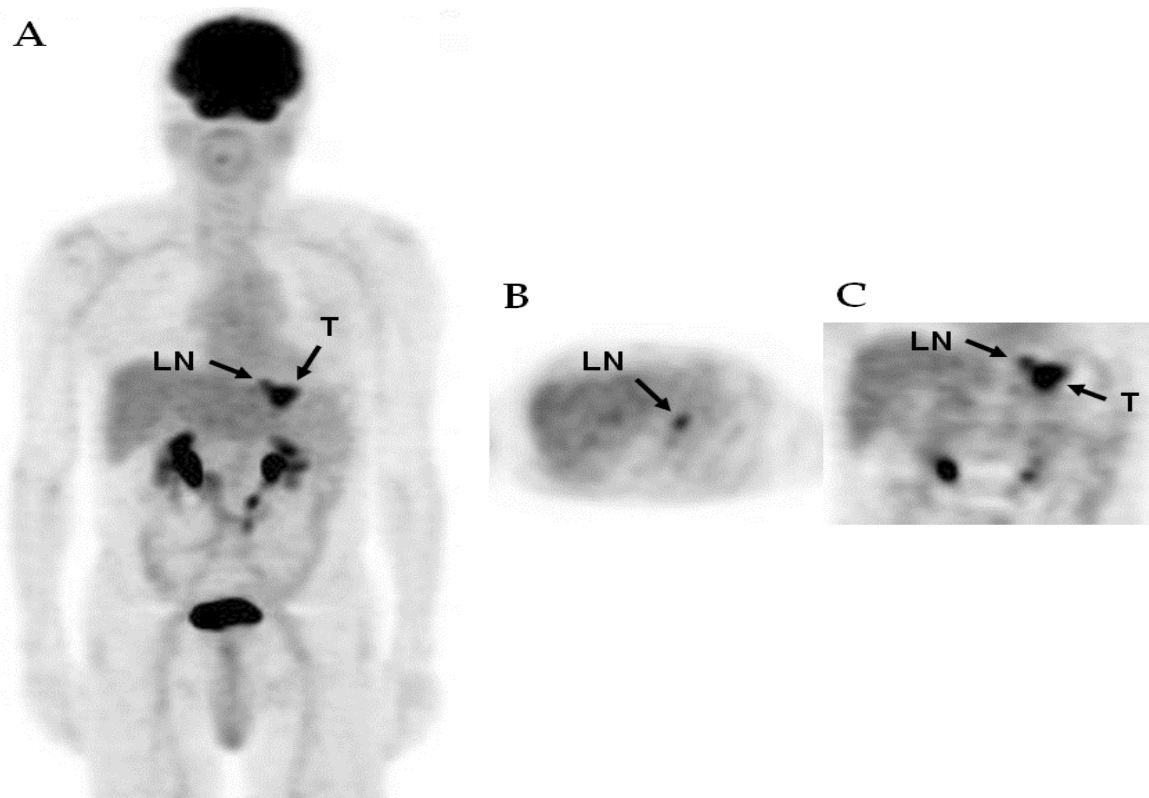


Figure 37: Images de PET scan montrant une tumeur proximale gastrique .A: Projection antérieure de tout le corps. B et C: Transversale et coronale images montrent une prise excessive de produit radioactif (flèches) au niveau de l'estomac et envahissement des ganglions régionaux (LN).

Des études de 2005 [81-82] sur des effectifs de 70 à 80 malades ont mis en évidence des performances médiocres du PET scan concernant le staging du cancer gastrique. Ainsi, si la spécificité de l'envahissement ganglionnaire est supérieure à 90 %, sa sensibilité n'est que de 30 à 40 %, soit inférieure ou égale à celle de la tomodensitométrie, probablement parce qu'elle ne permet pas de différencier la lésion primitive des ganglions de proximité (fig.39).

Rien ne permet donc de justifier le PET scan systématique dans cette indication hors étude.

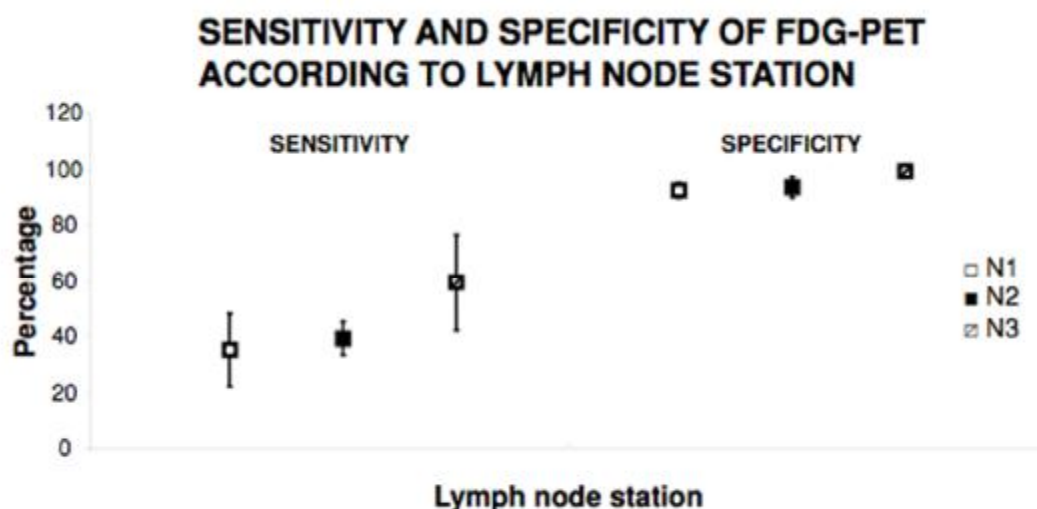


Figure 38: Sensibilité et spécificité du PET scan selon le groupe ganglionnaire.

- Une coelioscopie exploratrice est performée en cas de volumineuse lésion avec des doutes sur une carcinose péritonéale ou des lésions suspectes d'être des métastases hépatiques périphériques.

L'utilisation de la coelioscopie exploratrice dans le bilan d'extension des cancers de l'estomac a permis de diagnostiquer une carcinose péritonéale chez 3% à 37% des patients et des métastases hépatiques chez 2 à 25% des patients [83-84], et a ainsi modifié la prise en charge de ces patients EN diminuant le nombre d'interventions palliatives sans résection et surtout les laparotomies inutiles.

Elle doit être proposée avant toute décision thérapeutique lorsqu'il existe une forte probabilité de carcinose (tumeur volumineuse, altération importante de l'état général) ou un doute à l'imagerie (nodules ascite).



## IV. Anatomie pathologique

Elle joue un rôle important dans la prise en charge des cancers de l'estomac : rôle diagnostique par l'examen des prélèvements biopsiques, et rôle pronostique par la détermination du degré de l'extension tumorale sur la pièce opératoire qui intervient dans la décision d'éventuels traitements complémentaires.

### 1. Les formes macroscopiques

Elles correspondent aux différents aspects endoscopiques avec trois modes possibles de développement tumoral : bourgeonnement, infiltration ou ulcération pouvant réaliser des tumeurs végétantes polyploïdes, des cancers infiltrants comme les limites gastriques, des cancers ulcérimiformes appelés par certains « ulcères malins » et qui se présentent comme des ulcérations à bord taillé à pic, sans bourrelet net, les plis radiés venant au contact de la perte de substance. Dans la plupart des cas, les trois aspects macroscopiques sont associés pour donner le cancer en « lobe d'oreille » ; c'est une vaste ulcération à fond bourgeonnant creusée dans une masse infiltrante et entourée d'un bourrelet irrégulier. [85]

La classification la plus utilisée est celle de Borrmann (fig.40) qui classe les tumeurs en fonction de leur type, protrus ou en dépression, et en fonction de l'infiltration sous-muqueuse.

- Type I : tumeur protruse, extension sous-muqueuse
- Type II : tumeur en dépression sans extension sous-muqueuse.
- Type III : tumeur en dépression avec extension sous-muqueuse limitée.
- Type IV : tumeur en dépression avec extension sous-muqueuse diffuse dans l'estomac.

### Borrmann classification of advanced gastric cancer

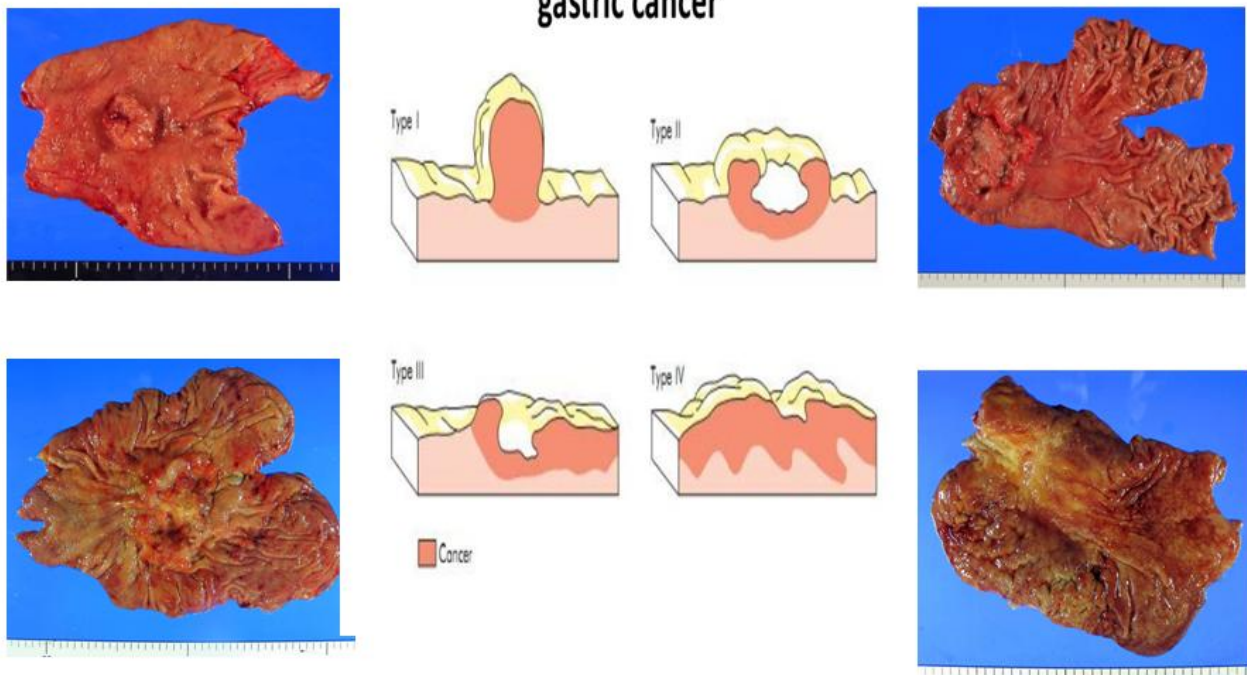


Figure 39: Classification de Borrmann pour les cancers localement évolués

## 2. Les formes histologiques

Les cancers de l'estomac sont, dans environ 90% des cas, des adénocarcinomes développés aux dépens de l'épithélium gastrique. Les autres tumeurs sont des lymphomes, des tumeurs neuroendocrines, des tumeurs stromales et autres sarcomes et enfin des métastases gastriques. D'une façon générale, l'adénocarcinome gastrique est constitué de structures tubulaires, acinaires ou papillaires, tapissées de cellules de type gastrique ou intestinal. Ces cellules produisent du mucus colorable par le bleu alcian ou l'acide périodique Schiff (PAS) ; elles sont parfois peu cohésives et infiltrent la paroi gastrique, en disséquant ses plans d'une façon insidieuse. De nombreuses classifications ont été proposées pour les carcinomes gastriques, basées soit sur des critères purement histocytologiques descriptifs, soit sur des critères de mode d'extension, donc d'évolutivité. [85]

### 2.1 Classification OMS

Cette classification se base sur le degré de différenciation tumorale en trois grades (bien, moyennement ou peu différencié) associées à des données architecturales, permettant ainsi la description de quatre principaux types histologiques :

- L'adénocarcinome papillaire composé de saillies épithéliales digitiformes avec axes fibreux
- L'adénocarcinome tubulé, composé de tubules ramifiés inclus dans un stroma fibreux
- L'adénocarcinome mucineux dont plus de 50% des cellules apparaissent en petits groupes flottants dans des lacs de mucine.
- L'adénocarcinome à cellules indépendantes (ADCI) comportant un contingent majoritaire (plus de 50% de la tumeur) de cellules isolées ou de petits groupes de cellules disséminées dans un stroma particulièrement fibreux et contenant de la mucine en intracytoplasmique.

## 2.2 La classification de Lauren

Cette classification, utilisée depuis 1965, est la plus ancienne et se base à la fois sur des critères histologiques et architecturaux, et sur des critères de mode d'extension . [86]

Elle distingue trois types histologiques différents :

- La forme intestinale qui présente une structure d'adénocarcinome tubulé ou papillaire bien différencié, à architecture compacte, bien limitée en périphérie.
- La forme diffuse caractérisée par des cellules isolées mucosécrétantes, mal limitées en périphérie.
- La forme mixte, regroupant les tumeurs inclassables situées entre les deux formes précédentes.

L'intérêt de ces classifications est toutefois de faire la distinction entre plusieurs types histologiques dont les caractéristiques histologiques, mais également épidémiologiques sont différentes. Henson a ainsi observé que l'incidence spécifique des adénocarcinomes à cellules indépendantes, et dans une moindre mesure les adénocarcinomes de type diffus de Lauren, étaient en augmentation, contrairement à l'incidence globale des adénocarcinomes gastriques, suggérant donc que ces types histologiques auraient des facteurs de risque et une pathogénie distincts. [87]

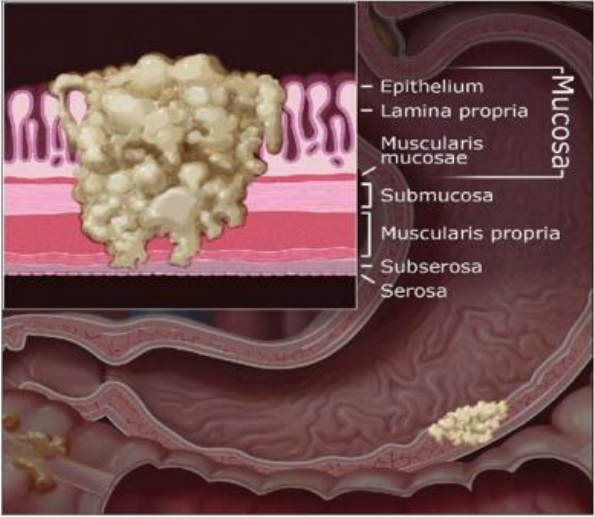
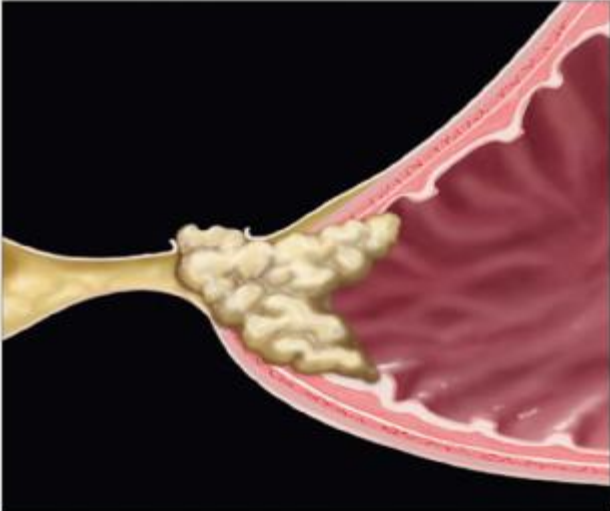
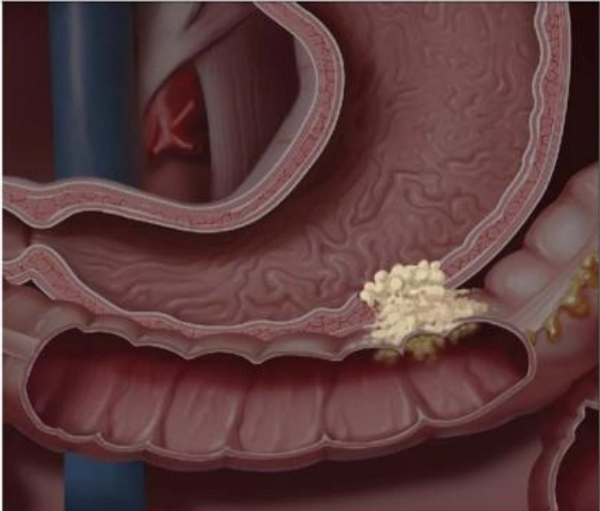
Dans notre série le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome bien différencié représentant 36 %des cas.

## 2.3 Classification TNM

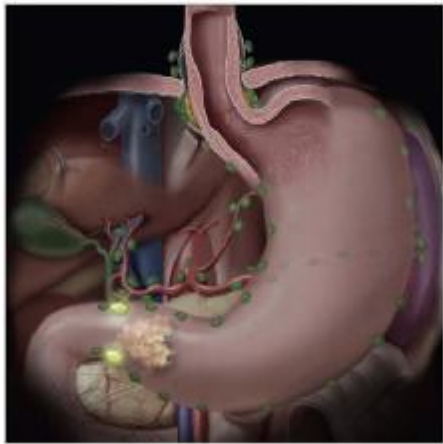


L'analyse histologique de la pièce opératoire permet également l'évaluation de l'extension de la tumeur aux différentes couches de la paroi gastrique, mais aussi à l'extension ganglionnaire et à distance. Cette évaluation est résumée par la classification TNM, dont la septième édition a été publiée en 2009. [23]


Tableau 9: Classification TNM de l'extension tumorale et stadification des adénocarcinomes gastriques (7ème édition)

Tis :Tumeur intra-epitheliale sans invasion de la lamina propria		
T1 : Tumeur limitée a la muqueuse ou a la sous-muqueuse (cancer superficiel)		
T1a	Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse	
T1b	Tumeur envahissant la sous-muqueuse	
T2	Tumeur étendue à la musculature	


<p>T3</p>	<p>Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)</p>	
<p>T4 : Tumeur perforant la séreuse ou envahissant les organes de voisinage</p>		
<p>T4a</p>	<p>Tumeur perforant la séreuse</p>	
<p>T4b</p>	<p>Tumeur envahissant un organe de voisinage (rate, colon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, retropéritoine)</p>	



N0 : Pas d'envahissement ganglionnaire		
Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés		
N1	1 à 2 ganglions régionaux métastatiques	
N2	3 à 6 ganglions régionaux métastatiques	
N3 : + 6 ganglions régionaux métastatiques.		
N3a	7 à 15 ganglions métastatiques	

N3b	+ 15 ganglions métastatiques	
-----	------------------------------	--

M0 : Pas de métastase

M1	Métastase à distance (dont ganglions retro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)	
----	---	---

Stade	TNM
Stade 0	Tis N0 M0
Stade IA	T1 N0 M0
Stade IB	T1N1M0/ T2 N0 M0
Stade IIA	T1N2M0/ T2 N1 M0 /T3 N0 M0
Stade IIB	T1N3M0 /T2 N2 M0/ T3 N1 M0 /T4a N0 M0
Stade IIIA	T2 N3 M0 /T3 N2 M0/T4a N1 M0
Stade IIIB	T3 N3 M0/T4a N2 M0/ T4b N0,N1 M0
Stade IIIC	T4a N3 M0/ T4b N2,N3 M0



## V. Prise en charge thérapeutique

### 1. Objectif

Le cancer gastrique est souvent diagnostiqué lorsqu'il est localement avancé. La gastrectomie, associée à un curage ganglionnaire, est le traitement de référence.

Le but de la chirurgie est d'aboutir à une résection complète sans laisser de résidus macroscopiques ou microscopiques. Elle doit emporter la totalité des tissus néoplasiques grâce à une gastrectomie partielle ou totale éventuellement élargie à des viscères voisins envahis, sans oublier la résection des adénopathies satellites.

Les taux de contrôle et de survie à cinq ans restent cependant faibles, même après une résection chirurgicale complète pour les patients atteints de tumeur classée pT3/pT4 ou envahissant les ganglions en effet le taux de survie à 5 ans, dans cette situation, ne dépasse pas 48 % (6-8). [88-89].

Différentes stratégies thérapeutiques adjuvantes et néo-adjuvantes alors se sont développées afin de diminuer ce risque et d'augmenter la survie globale des patients

Ainsi, il est de plus en plus admis que la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique est devenue résolument pluridisciplinaire. Chaque situation doit donc être évoquée en réunion de concertation pluridisciplinaire avant la prise en charge thérapeutique du malade.

### 2. Moyens

#### 2.1 Traitement chirurgical

##### i. Bilan d'opérabilité

Ce bilan est réalisé dans le but d'évaluer le retentissement du cancer sur l'état général et de compléter l'évaluation physiologique du malade. Ce bilan doit

comprendre :

- Un bilan biologique fait d'un hémogramme sanguin, ionogramme sanguin, fonction rénale (urée -créatinémie), protidémie, glycémie, bilan hépatique, bilan de crase sanguine et groupage.
- Une exploration de la fonction respiratoire (EFR) et radiographie pulmonaire.
- Une exploration de la fonction cardiaque par un électrocardiogramme et une échographie cardiaque.

Les contre-indications opératoires sont représentées par : l'ascite de la carcinose péritonéale, les métastases hépatiques multiples, les métastases extra-abdominales (cutanées, pulmonaires...etc), la présence d'un ganglion de Troisier et les tares viscérales associées ou non à une altération profonde de l'état général. [90]

## ii. Résection gastrique

L'étendue de la résection gastrique dépend principalement de la localisation tumorale et des marges de sécurité. Il faut donc distinguer les cancers gastriques distaux des cancers gastriques proximaux.

Pour les cancers du corps de l'estomac, la gastrectomie totale est la règle afin d'obtenir une résection R0, avec respect des marges de sécurité minimales.

Pour les cancers distaux, c'est-à-dire dont le pôle supérieur est situé à plus de 6 cm de la jonction œsogastrique, deux essais randomisés ont montré l'absence de supériorité de la gastrectomie totale sur la gastrectomie distale des 4/5 en termes de survie, avec une morbi-mortalité postopératoire comparable [91-92] . Par ailleurs, la gastrectomie distale était associée à une meilleure qualité de vie en raison de signes d'intolérance digestive moindres [93-94]. Cette gastrectomie distale doit être réalisée de la petite courbure à la terminaison de l'arcade gastro-épiploïque sur la grande courbure. Concernant la marge inférieure, il n'est pas nécessaire d'élargir l'exérèse au duodénum, le pylore agissant comme barrière mécanique à la progression

tumorale dans les adénocarcinomes gastriques. Dans le cas spécifique des adénocarcinomes à cellules indépendantes, le développement longitudinal et son caractère infiltrant imposent la réalisation d'une gastrectomie totale, y compris pour les tumeurs distales, avec élargissement au duodénum fréquent, le pylore ne constituant pas une barrière efficace dans ce type histologique particulier. [95]

Tableau 10: Résultats des deux essais comparant les gastrectomies totale et partielle (GT: Gastrectomie totale, GD: Gastrectomie distale, \*pas de différence statistiquement significative)

Auteurs (année)	Nombre de patients	Mortalité postopératoire		Survie a 5 ans	
		GT	GD	GT	GD
Gouzi [91]	201	3.3%	3.2%	48%	48%*
Bozzetti [92]	618	2.3%	1.2%	62.4%	65.3%*

Pour les cancers proximaux, une première étude non randomisée portant sur de faibles effectifs avait suggéré qu'une gastrectomie proximale pouvait être préférable à une gastrectomie totale [96]. Une étude plus récente, non randomisée est venue contredire ces résultats, montrant des taux de récurrence significativement supérieurs en cas de gastrectomie proximale, notamment en raison de marges de résection insuffisantes, avec une morbidité postopératoire également supérieure et une qualité de vie inférieure.

Elle a comparé 104 patients traités par une gastrectomie totale (GT) à 43 patients traités par une gastrectomie proximale (GP). Il y a eu 39,5 % de récurrence dans le groupe GP versus 4,8 % dans le groupe GT, alors que les deux groupes de patients étaient comparables. Ce taux élevé de récurrence résultait surtout de marges de résection insuffisantes en cas de GP. Ainsi, les taux de récurrences étaient de respectivement 30 %, 14,5 % et 8,2 % en cas de marges de résection de moins de 1

cm, entre 1 et 2 cm et de plus de 2 cm. Les complications postopératoires étaient aussi plus fréquentes dans le groupe GP (48,8 % versus 14,4 % ;  $p < 0,001$ ), il y a eu enfin 20 sténoses anastomotiques dans le groupe GP en raison de reflux (48 %) versus aucune dans le groupe GT.

Il est donc recommandé, en cas de cancer proximal, de réaliser une gastrectomie totale, aussi bien pour des raisons carcinologiques que de qualité de vie postopératoire.

En ce qui concerne le rétablissement de la continuité : quelle que soit la gastrectomie il n'y a aucun standard pour cela. Celui-ci est laissé au choix du chirurgien [69].

Dans notre série, on note que 29% des patients ont bénéficié d'une gastrectomie totale.

### iii. Étendue du curage ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire est le principal facteur pronostique du cancer gastrique. La survie à 5 ans est de 70 % en l'absence de métastase ganglionnaire (N0), de 30 % en cas de métastase ganglionnaire périgastrique (N1), et de 5 % en cas de métastase ganglionnaire régionale [97-99]. Ainsi, depuis ces trente dernières années, l'étendue du curage ganglionnaire a été un sujet primordial de discussion.

Ø Définitions des curages (figs.41)

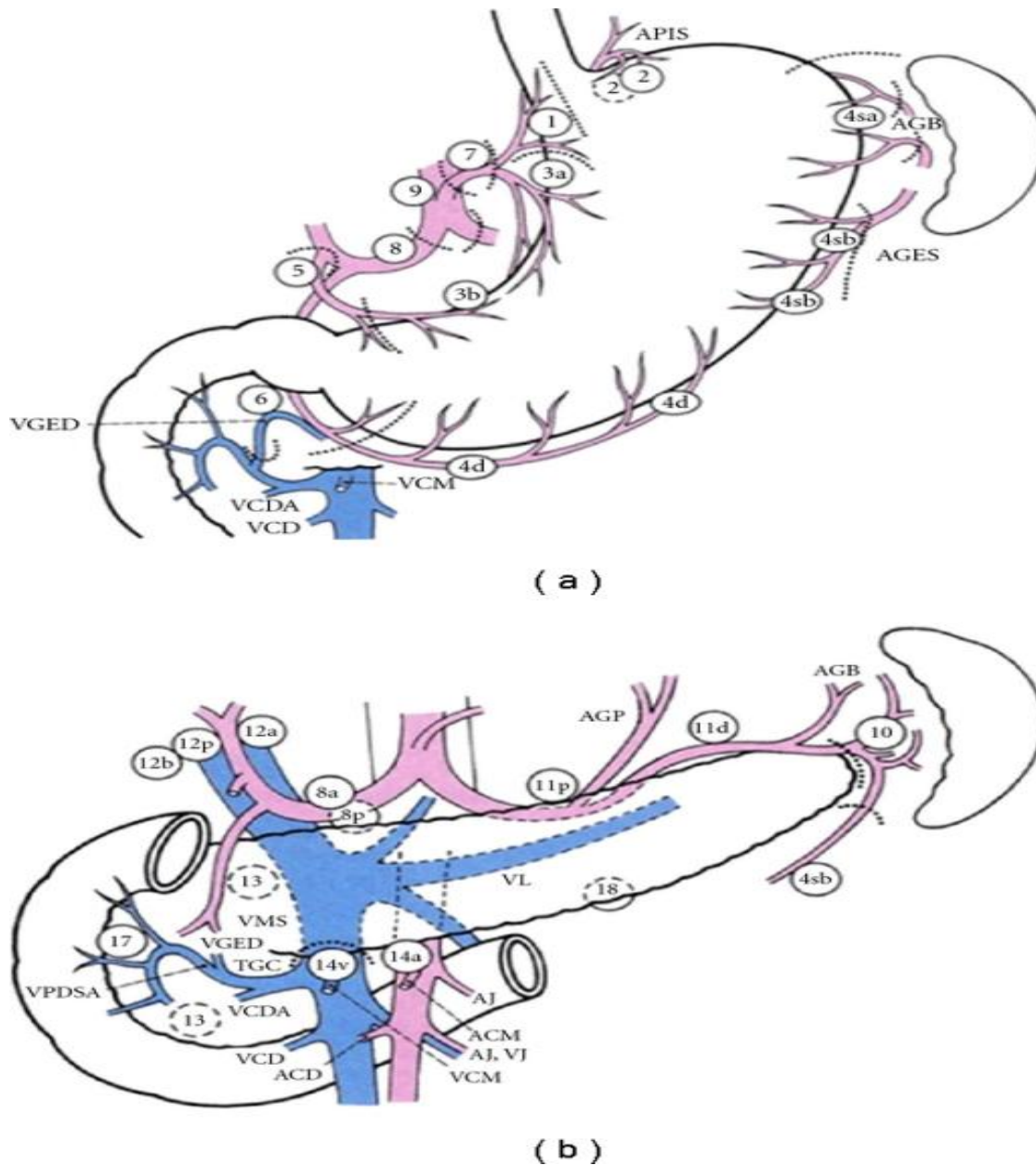


Figure 40: Localisation des relais ganglionnaires selon la classification JRSGC, vue post (a) et vue ant (b)

ACM=A. colique médiane AGB= A. Gastrique courte AGES=A. gastroepiploique gauche AGP=A. gastrique postérieure

AJ=A. jéjunale APIS=A phrénique inférieure gauche TGC=Tronc gastro-colique VCD=V. colique droite VCDA=V. colique accessoire droite VCM=V. colique médiane VGED=V. gastroepiploique droite VJ=V. jéjunale VL=V. splénique.

VMS=V. mésentérique supérieure VP=V. porte VPDSA=V. pancréatico-duodénale antéro-supérieure

La Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) [100] a défini en 1981 les règles générales de la chirurgie du cancer gastrique grâce à sa classification ganglionnaire.

Les trois groupes définis correspondent à trois niveaux de dissection ganglionnaire qui sont appelés D1, D2 et D3. Dans le curage D1, les ganglions périgastriques N1 allant du groupe 1 au groupe 6 sont habituellement réséqués. Dans le curage D2, outre les ganglions N1, les ganglions des groupes 7 à 11 (N2) sont emportés de manière complémentaire. Enfin, dans le curage D3, les ganglions N1 et N2 sont réséqués ainsi que les ganglions des groupes 12 à 16 (N3).(fig.42)

Mais il existe des variations du regroupement ganglionnaire selon la localisation du cancer gastrique ; ainsi le groupe ganglionnaire 2 peut être considéré comme N1 pour un cancer proximal, mais est considéré comme N2 pour un cancer distal. C'est le type de résection gastrique à réaliser qui dicte le type du curage ganglionnaire

Tableau 11: Type du curage en fonction du type de gastrectomie , \*Groupes ganglionnaires à réséquer, \*\* Incluant les ganglions médiastinaux inférieurs

Type de gastrectomie	D1*	D2*	D3*
Proximale	Groupes 1 à 4	Groupes 1 à 11	Groupes 1 à 16**
Distale subtotal	Groupes 3 à 6	Groupes 3 à 9	Groupes 1 à 16
Totale	Groupes 1 à 6	Groupes 1 à 11	Groupes 1 à 16

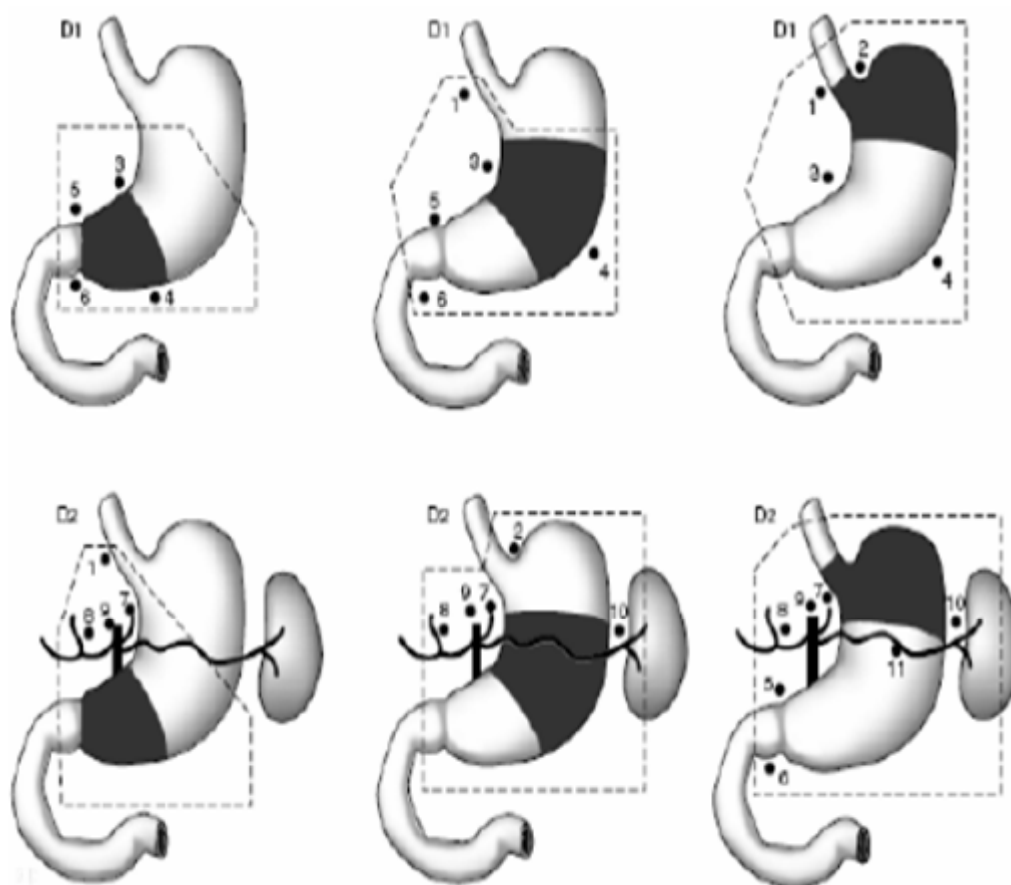


Figure 41: Représentation schématique des curages ganglionnaires de type D1 et D2 en fonction de la localisation de la tumeur de l'estomac.

Les lymphadénectomies systématisées et étendues nécessitent une expertise anatomopathologique [101]. Ainsi il faudrait examiner dans le cas d'un cancer invasif au moins 15 ganglions pour un curage D1 et 25 ganglions pour un curage D2. [102-103]. C'est l'absence de métastase sur des curages réalisés et interprétés selon ces normes qui permettrait de s'assurer du caractère N0 d'une lésion [104-106].

La classification récente de l'UICC, est actuellement adoptée par tout le monde, elle est fondée sur le nombre de ganglions envahis (N1 = 1 à 2 ganglions positifs, N2 = 3 à 6 ganglions positifs et N3 = plus de 16 ganglions positifs) contrairement à l'ancienne version qui se basait uniquement sur le siège de la tumeur. Elle a le mérite de la simplicité et, surtout, elle montre bien qu'il faut prélever un minimum de ganglions pour pouvoir classer correctement une tumeur de l'estomac. [23]

Tableau 12: Comparaison avec la classification japonaise et la classification TNM

N	Classification japonaise 13 <sup>ème</sup> édition	TNM 6 <sup>ème</sup> édition	Classification japonaise 14 <sup>ème</sup> édition
			TNM 6 <sup>ème</sup> édition
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire	Pas d'envahissement ganglionnaire	Pas d'envahissement ganglionnaire
N1	Groupe 1	1 à 6 ganglions régionaux Métastatiques	1 à 2 ganglions régionaux métastatiques
N2	Groupe 2	7 à 15 ganglions régionaux métastatiques	3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
N3	Groupe 3	Plus de 15 ganglions atteints	Plus de 6 ganglions régionaux métastatiques - N3 à : 7 à 15 ganglions métastatiques - N3b : plus de 15 ganglions métastatiques

Le rationnel de cette attitude est fondé pour les équipes japonaises sur :

- les très bons résultats observés après ces curages extensifs avec des survies à 5 ans (selon le stade histologique) supérieures à celles observées en occident ;
- la possibilité d'avoir après ces curages extensifs, un staging précis du cancer gastrique, l'un étant possiblement la résultante de l'autre.

Selon la classification UICC de 2009, le nombre de ganglions minimum à examiner pour permettre une stadification précise du statut ganglionnaire (pN) est estimé à 15. Si moins de 15 ganglions sont examinés, le stade pN peut être sous-estimé, selon le phénomène de migration de stade. Ce phénomène, aussi appelé de Will Roger, serait présent dans 10 à 15 % des cas [106]. En diminuant le nombre de ganglions examinés, la probabilité de retrouver un ganglion métastatique diminue et sous-estime ainsi le stade pN. Des patients ayant un envahissement ganglionnaire



sont alors classés pN0, entraînant une sous-estimation de la survie dans ce stade, il en est de même entre les stades pN1, pN2, et pN3.

Dans notre étude, le nombre de ganglions examinés chez l'ensemble des patients était en moyenne de 13,2, incluant moins de 15 ganglions dans 35,7% des cas.

Une étude récente faite aux Etats-Unis, a évalué l'implication pronostique du nombre de ganglions lymphatique extirpés pendant une gastrectomie pour adénocarcinome de l'estomac sur la survie à long terme. [108]

Il s'agit d'une cohorte d'une série de 742 malades ayant bénéficié d'une résection carcinologique d'adénocarcinome gastrique dans au cours de la période 2000-2012 dans sept différents centres hospitaliers américains, les malades métastatiques et ceux ayant bénéficié d'une résection R2 ont été exclus :

La survie spécifique à la maladie n'était pas sensiblement différente après retrait de  $\geq 15$  contre 7-15 ganglions (Survie à 10 ans: 55% contre 47% ;  $p = 0,53$ ) pour la cohorte entière, mais a été sensiblement amélioré dans le sous-ensemble de patients présentant les stades IA-IIIa (Survie à 10 ans, 74% contre 57% ;  $p = 0,018$ ) ou stade ganglionnaire N0-2 (72% contre 55%,  $p = 0,023$ ).

Enfin et afin de réduire le phénomène de migration de stade ou phénomène de Will Roger, certaines études ont proposé d'évaluer l'envahissement ganglionnaire en calculant le rapport entre le nombre de ganglions métastatiques et le nombre de ganglions examinés [109] ou en calculant l'index de Maruyama (MI) (la somme des pourcentages de ganglions non réséqués, pour les sites ganglionnaires de 1 à 12) [110-112] et donc considère ce ratio (lymph node ratio : LNR) comme un facteur pronostic alternatif surtout en cas d'un nombre minime de ganglions examinés .

La série française de Pierre Emmanuel Robert confirme l'impact du ratio ganglionnaire sur la survie. [113]

Il s'agit d'étude rétrospective et unicentrique dans le service de chirurgie digestive du centre hospitalier régional universitaire de Tours, incluant tous les patients opérés d'une gastrectomie pour cancer entre janvier 2000 et juin 2011.

En effet, le ratio ganglionnaire était le facteur pronostique le plus important de survie globale en analyse multivariée. Il n'est pas influencé, contrairement au stade pN, par le nombre de ganglions examinés et donc par le type de curage ganglionnaire. Le ratio ganglionnaire semble donc avoir un intérêt dans la stadification du pronostic en complément de la classification TNM, notamment chez les patients où la résection ganglionnaire est limitée.

L'étude italienne de Marchet est la plus large à évaluer le ratio ganglionnaire.

[109]

Dans cette série rétrospective multicentrique portant sur 1853 patients, le ratio ganglionnaire avait une valeur pronostique de survie plus importante que le statut pN, indépendant du type de curage et même du nombre de ganglions examinés.

Dans notre étude, Le ratio ganglionnaire correspondait au rapport du nombre de ganglions envahis sur le nombre de ganglions examinés et variait entre 0 et 1 avec une moyenne de 0,33. Les patients ont été répartis en 3 groupes en fonction de la valeur du ratio ganglionnaire : LNR 1 (LNR= 0), LNR 2 ( $0 < \text{LNR} \leq 0,25$ ), et LNR 3 ( $\text{LNR} > 0,25$ ). Ces valeurs limites ont été choisies à partir des données déjà publiées dans de précédentes études [109].

Ø Résultats des études randomisées contrôlées comparant les différents types de curages :

L'étendu du curage D1 (ganglions péri gastriques) versus D2 (ganglions péri gastriques et pédiculaires) est controversée en raison des difficultés de comparaison des résultats entre les essais japonais et les essais occidentaux.

Deux importants essais multicentriques occidentaux ont comparé le curage D1

au curage D2 : l'essai britannique ayant inclus 400 patients [114-115] et l'essai hollandais ayant inclus 721 patients provenant de 80 hôpitaux [116-118]. Les auteurs avaient suivi scrupuleusement les recommandations des auteurs japonais pour le curage, s'aidant parfois d'un collègue japonais présent pour les instruire. Une spléno pancréatectomie gauche (SPC) était réalisée de principe en cas de gastrectomie totale. Ces deux essais ont fait l'objet de la méta-analyse Cochrane. [119].

Dans les essais anglais et hollandais, le curage D2 augmentait la morbidité et la mortalité postopératoires, par rapport au curage D1. La méta-analyse de ces deux essais a confirmé ces résultats en montrant qu'en cas de curage D2, la mortalité était triplée avec risque relatif de 2,93 (IC à 95 % 1,45-3,45).

La « surmortalité » des curages D2 rapportée dans les deux essais est liée pour la majorité des auteurs à la courbe d'apprentissage des chirurgiens participants aux essais. Le nombre de procédures pour dépasser la période d'apprentissage a été évalué à 25 [134], ce qui est bien au-delà du nombre rapporté dans les essais britanniques (32 chirurgiens pour inclure 400 patients soit 12,5 patients par chirurgien en moyenne sur 7 ans) et hollandais (85 chirurgiens sur 80 hôpitaux pendant 4 ans soit une résection par an et par chirurgien).

Les résultats carcinologiques de l'essai britannique ne montraient pas de différence significative en ce qui concernait la survie globale à 5 ans entre les 2 groupes (35% contre 33% ,  $p=0,43$ ). En analyse multivariée, les stades cliniques II et III, un âge élevé, le sexe masculin et l'exérèse de la rate et du pancréas étaient associés de façon indépendante à une survie médiocre. Les résultats de cette étude ne permettent pas d'écarter, toutefois, un possible avantage d'une résection D2 sans spléno pancréatectomie par rapport à une résection D1 standard.

Les résultats à 15 ans de l'essai hollandais , par contre , étaient en faveur du curage D2, permettant de diminuer de manière significative les récurrences

locorégionales et les décès par cancer, comparativement au curage D1, en dépit de l'augmentation de la morbi-mortalité postopératoire, ce qui présume que l'absence d'augmentation de survie en cas de curage étendu par rapport au curage D1 semble liée à la réalisation de la spléno pancréatectomie caudale intégrée au curage D2, responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoires.

Tableau 13: Résultats des deux essais britanniques et hollandais comparant les curages D1 et D2

RCT	Nombre de patients		Morbidité (%)		Mortalité (%)		Survie (%)	
	D1	D2	D1	D2	D1	D2	D1 (SG)	D2 (SG)
Bonenkamp et al [116-118].	380	331	25	43 p < 0.001	4	10 p=0.04	45 (à 5 ans)	47 (à 5 ans) p=0.99
							30 (à 11 ans)	35 (à 11 ans) P=0.53
							21 (à 15 ans)	35 (à 15 ans) p=0.03
Cuschieri et al [114-115]	200	200	28	46 p < 0.001	6.5	13 p=0.04	35 (à 5 ans)	33 (à 15 ans) p=0.43

D'autre part, deux essais randomisés [121-122] ont comparé la morbidité et la mortalité postopératoires ainsi que la survie, selon qu'une splénectomie «de principe » ait été ou non associée au curage ganglionnaire D2 au cours d'une gastrectomie totale, en excluant les patients ayant un envahissement de continuité de la rate et les métastases ganglionnaires, obligeant à la splénectomie.

Dans l'étude de Csendes [121], la morbidité était significativement augmentée en cas de splénectomie (avec curage D2) ( $p=0,04$ ), et dans l'étude de Yu, [122] la morbidité n'était pas significativement modifiée par la splénectomie ( $p=0,142$ ). La mortalité était identique dans les deux essais.

Ces résultats contradictoires n'ont pas pu mettre fin au débat.

En 2011, Yao publie son étude rétrospective [123] et confirme que la splénectomie n'améliore pas la survie. En effet la survie à 5 chez les patients splénectomisés était similaire au groupe sans splénectomie alors que le taux de morbidité postopératoire était significativement élevé dans le groupe avec splénectomie, 27,5% contre seulement 11,5%.

Tableau 14: Essais comparant le curage D2 avec et sans splénectomie . (GT : Gastrectomie totale, S=Splénectomie)

Essais	Comparaison	Nb patients	Morbidité	Survie a 5ans ( $p>0.05$ )
Scendes (1985-1992) [121]	GT	90	39%	36%
	GT+S	97	50%	42%
YU (1995-1999) [122]	GT	103	8%	48%
	GT+S	104	15%	54.8%
Xue Xin Yao (2011) [123]	GT	61	11.5%	41%
	GT+S	51	27.5% ( $p<0.05$ )	39%

L'absence d'augmentation de survie en cas de curage étendu par rapport au curage D1 semble liée à la réalisation de la spléno pancréatectomie caudale intégrée au curage D2, responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoires.

L'analyse des sous-groupes de l'essai hollandais après 15 ans, a montré que lors du curage D2, les patients sans spléno pancréatectomie avaient une survie à 15 ans élevée par rapport au patients avec spléno pancréatectomie (35% versus 22%)

Une étude américaine de cohorte, multicentrique, publiée récemment et issue d'une base de données, a comparé les conséquences de gastrectomie avec curage D1 au curage D2. [124]

Entre la période de 2000 et 2012, 266 patients avaient reçu un curage D1 alors que 461 patients avaient eu un curage D2 et dont la majorité avaient garder leur rate et pancréas (88,3%), c'est à dire un curage D2 modifié.

Les données démographiques entre les 2 groupes étaient presque similaires.

Alors qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la morbidité entre les 2 groupes, la mortalité par contre était élevée dans le groupe ayant reçu un curage D1

(4,9% contre seulement 1,3%,  $p=0,004$ ).

La médiane de survie globale était améliorée chez les patients avec un curage D2 et même après ajuster les prédicteurs de la survie globale, la gastrectomie avec un curage D2 s'est avérée un facteur pronostique significatif dans l'amélioration de la survie. (HR=1,5, IC 95% 1,1-2,0,  $p=0.008$ )

Tableau 15: Résultats de la cohorte américaine comparant le curage D1 et D2 [124]

	Gastrectomie avec curage D1	Gastrectomie avec curage D2 (88,3% sans spléno pancréatectomie)	p
Nombre de patients	266	461	
Mortalité	4,9%	1,3%	0,004
Médiane de survie globale :			
-Stade I	4,7 ans	Non atteinte	0,003
-Stade II	3,6 ans	6,3 ans	0,42
-Stade III	1,3 ans	2,1 ans	0,01

Malgré l'important effectif de l'étude, les auteurs ont rapporté certaines limitations communes aux études rétrospectives, par exemple l'analyse multivariée des facteurs pronostiques indépendants de survie globale n'a pu être réalisée (que 19 patients décédés) ainsi que la sélection biaisée des patients qui dépend de l'expérience du chirurgien, les comorbidités du patient et l'approche thérapeutique utilisée.

Toutefois, l'étude conclut que la gastrectomie avec un curage D2 sans spléno pancréatectomie est la plus performée aux Etats Unis et que son utilisation est sans risque et n'augmente pas la morbidité ni la mortalité périopératoire mais améliore la survie surtout chez les patients traités à un stade précoce.

Actuellement , le curage D2 est recommandé comme procédure standard par : les sociétés japonaise, coréenne , allemande, anglaise , italienne et européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology ESMO) et dans le guide de l'alliance des ESMO-ESSO (European Society of Surgical Oncology)- ESTRO (European Society of Radiotherapy and Oncology) et plus récemment la NCCN (National Comprehensive Cancer Network qui est l'alliance de 27 centres d'oncologie aux états unis ) qui recommande le curage D1+ ou le curage D2 modifié. [125-129]

Dans notre série, le curage ganglionnaire D1,5 était réalisé dans 64 % des cas.

## 2.2 Traitement complémentaire

Malgré une chirurgie carcinologique, permettant l'obtention de marges de résection saines, et la réalisation d'un curage lymphatique étendu, le cancer de l'estomac reste grevé d'un pronostic sombre, avec un taux de récurrence de 40 à 90% et une survie à 5 ans de 20% à 30% en moyenne [12,73].

Les sites de récurrence après une chirurgie curative (R0) ont été étudiés dans deux grandes séries asiatiques comportant plus de 500 patients opérés selon une procédure rigoureuse [130-131]. La récurrence était locorégionale dans 32,5 % des cas, péritonéale dans 45,9 % et hématogène (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 de traitements systémiques et locorégionaux associés à la chirurgie.

Trois stratégies possibles ont été largement étudiées au cours d'études randomisées : la radio-chimiothérapie postopératoire, la chimiothérapie peropératoire et la chimiothérapie postopératoire.

### i. Radio-chimiothérapie concomitante

#### a- La Radio-chimiothérapie postopératoire

En 2001, l'essai Intergroup 0116 (INT-0116) est la première étude contrôlée randomisée, incluant 556 patients opérés d'un cancer de l'estomac, qui a démontré l'intérêt d'une radio-chimiothérapie adjuvante sur la survie globale par rapport à une résection seule. [8]

Les critères d'inclusion à l'essai comprenaient une résection R0 de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne, la présence d'une pénétration totale de la tumeur dans la muscularis propria et/ou atteignant les



ganglions régionaux (y compris les stades IB à IV avec M0 selon les normes émises en 1988 par l'American Joint Committee on Cancer [AJCC]), un score de performance de 0 à 2, une consommation de plus 1 500 kcal/jour, et un état de santé général et des analyses bio- logiques satisfaisants. Une fois le consentement éclairé approuvé par le comité d'éthique obtenu, l'inclusion s'est déroulée entre 20 et 41 jours après l'opération et le traitement a débuté dans les 7 jours ouvrés après l'inclusion.

Les patients ont été assignés par randomisation pour recevoir une chirurgie seule ou une chirurgie suivie d'une radio-chimiothérapie. La radio-chimiothérapie comprenait du fluorouracile en bolus (FU) et de la leucovorine (LV) administrés avant, pendant et après la radiothérapie. L'administration de FU 425 mg/m<sup>2</sup>/j et de LV 20 mg/m<sup>2</sup>/j aux jours 1 à 5 a débuté au jour 1. L'irradiation jusqu'à une dose totale de 45 Gy (1,8 Gy/j, 5 j/semaine, pendant 5 semaines) commençait au jour 28.

Des doses de FU 400 mg/m<sup>2</sup>/j et de LV 20 mg/m<sup>2</sup>/j ont été administrées pendant les quatre premiers jours et les trois derniers jours de la radiothérapie. Un mois après la radiothérapie, deux cycles supplémentaires de FU + LV ont été administrés une fois tous les 28 jours. La radiothérapie ciblait les sites fréquents d'ÉLR comme le lit tumoral, les ganglions régionaux et les anastomoses.

Les types d'échec remplis au moment d'un premier échec et répertorient tous les sites de récurrence et les moyens de détection) ont été classées de la manière suivante : échec local si la tumeur réapparaissait au niveau de l'anastomose chirurgicale, dans l'estomac résiduel ou dans le lit tumoral gastrique ; échec régional si la tumeur réapparaissait au niveau de la cavité péritonéale (y compris le foie, les ganglions lymphatiques intra-abdominaux, et le péritoine) ; et à distance en cas de récurrence en dehors de la cavité péritonéale.

Dans le groupe recevant la radio-chimiothérapie, 182 patients (65 %) ont achevé le traitement proposé, 49 (17 %) ont arrêté le traitement pour cause de toxicité (23

patients sur les 49 avaient reçu 40 Gy), 5 % des patients ont présenté une progression au cours du traitement, 1 % des patients sont décédés pendant le traitement et 4 % ont arrêté le traitement pour d'autres raisons.

Douze pour cent (8 % des patients bénéficiant du traitement ; 4 % des patients bénéficiant des observations) ont refusé de continuer le traitement proposé.

Après un suivi moyen de cinq ans, en comparaison avec la chirurgie seule, la survie globale à cinq ans montrait une amélioration de 11,6 % (40 % versus 28,4 %, respectivement ;  $p < 0,001$ ), et la survie sans rechute était augmentée de 25 % à 31 % ( $p < 0,001$ ) dans le groupe avec radio-chimiothérapie. Une toxicité de grades 3 et 4 (principalement hématologique et gastro-intestinale) est survenue chez 41 % et 32 % des patients, respectivement, dans le groupe radio- chimiothérapie ; trois patients sont décédés des effets toxiques du traitement.

Les auteurs ont conclu qu'une chimiothérapie adjuvante avec 5-FU + acide folinique et une radiothérapie devaient être envisagées pour tous les patients présentant un cancer de l'estomac de risque élevé.

Depuis la publication de ces résultats, la radio-chimiothérapie adjuvante est devenu le traitement de référence des adénocarcinomes gastriques réséqués aux Etats-Unis, bien que de vives critiques aient été émises concernant surtout le curage ganglionnaire, Bien que le type de lymphadénectomie n'ait pas été pas rendu obligatoire par le protocole d'étude, seulement 10 % des patients ont eu une résection D2, 36 % ont eu une résection D1 et 54 % une résection D0. Par conséquent, plus de la moitié des patients ont eu une dissection lymphatique, dans laquelle ont été enlevées moins de (ou aucune des) six stations ganglionnaires lymphatiques habituellement comprises dans la dissection D1, ce qui pourrait expliquer la fréquence des rechutes dans le bras contrôle.

D'autres critiques concernaient la lourdeur du traitement et son intolérance.

Une réévaluation à 10 ans des résultats de l'essai Intergroup 0116 [132] confirme ces résultats, les données sur la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) montrent que la radio-chimiothérapie postopératoire apporte des effets bénéfiques importants et persistants. Les risques relatifs ne variaient pratiquement pas par rapport au rapport initial. Le risque relatif pour la SG (fig. 43A) était de 1,32 (IC à 95 %, 1,10 à 1,60 ;  $P = 0,0046$ ), et le risque relatif pour la SSR (fig. 43B) était de 1,51 (IC à 95 %, 1,25 à 1,83 ;  $p < 0,001$ ). Cependant, l'analyse de sous-groupes de l'étude de Macdonald suggère que la radio-chimiothérapie postopératoire n'est pas efficace chez les femmes avec tumeur à cellules indépendantes.

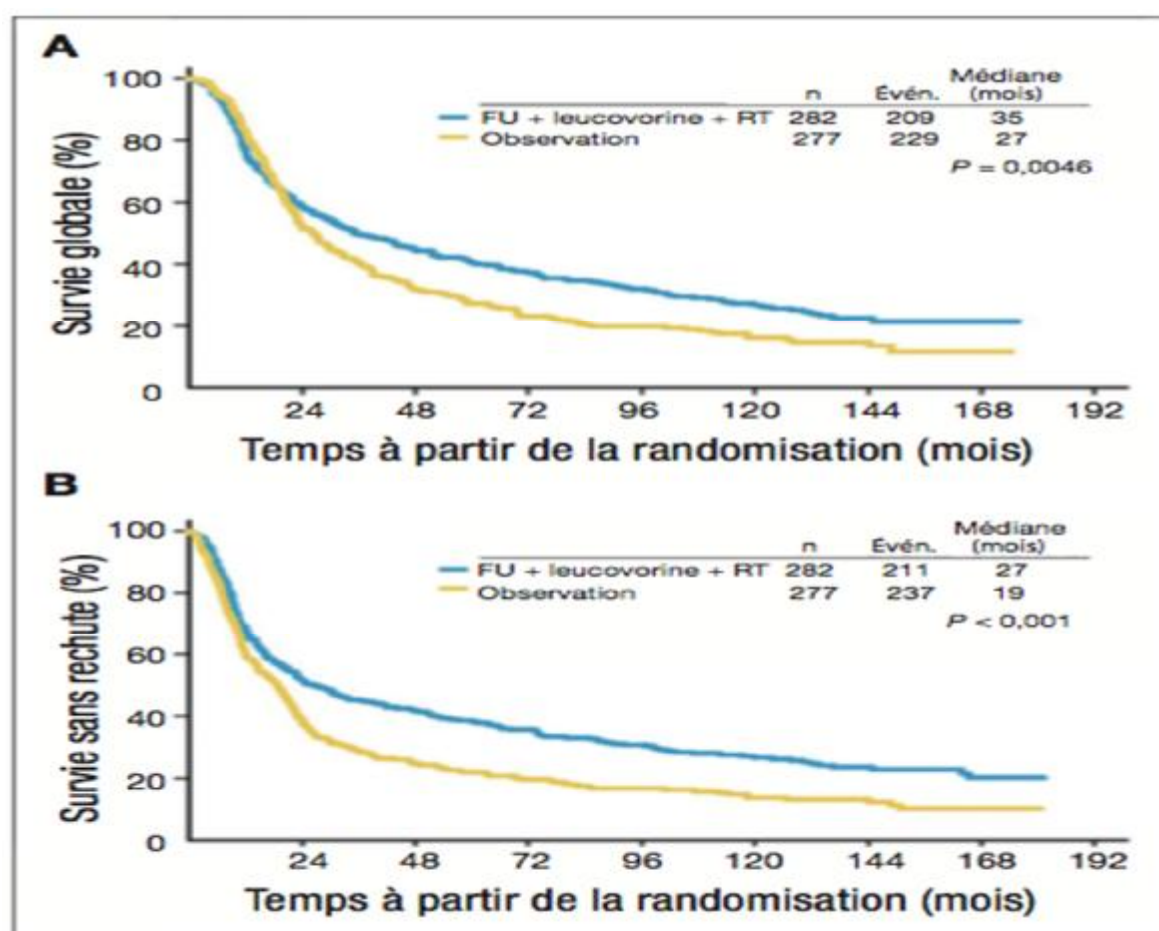


Figure 42: Résultats de l'intergroupe 0116 après 15 de suivi.(A) survie globale par bras; (B) survie sans récurrence par bras. FU, fluorouracile. RT= radiothérapie [132].

Aucune surtoxicité liée au traitement n'a été rapportée pendant le suivi de longue durée. Le tableau présente la liste des tumeurs malignes secondaires. Dans le

bras recevant la radio-chimiothérapie, 21 patients (représentant 25 cancers différents) souffraient de tumeurs malignes secondaires contre huit patients du groupe sous observation ( $p = 0,21$ ).

Tableau 16: Sites des tumeurs secondaires chez les patients traités par radio-chimiothérapie dans l'intergroupe 0116 après 15 ans de suivie [132]

	Site	Nombres de sites tumoraux
Radio-chimiothérapie	Peau :	6
	Mélanome	2
	Colorectal	4
	Sein	1
	Prostate	4
	Hématologique :	3
	Lymphome	2
	Syndrome myélodysplasique	1
	Vessie	3
	Poumon	1
	Bassinnet du rein	1
	Larynx	1
	Tumeur primitive inconnue	1
Contrôle	Peau	2
	Pancréas	2
	Sein	1
	Poumon	1
	Hématologique	1
	Reins	1

En 2005, Kim a publié les résultats d'une étude coréenne comparative non randomisée après chirurgie R0, il a inclus 990 patients [133]. Dans le bras traitement postopératoire la radio-chimiothérapie était réalisée selon les mêmes modalités que dans l'étude américaine et comportait 544 patients.

Le groupe chirurgie seule était composé de patients sélectionnés pour la radio-chimiothérapie dont l'entourage avait refusé le traitement postopératoire. Dans les deux groupes, l'analyse du statut ganglionnaire a porté sur plus de 25 ganglions chez respectivement 85 et 87 % des patients.

Le taux de rechute et la survie ont été comparés (pendant la même période, 1995-2001) Le bénéfice sur la survie a été du même ordre de grandeur que dans l'étude de Macdonald.

En effet, la radio-chimiothérapie postopératoire prolongeait de façon significative la survie (95,3 mois versus 62,6 mois pour le groupe contrôle ;  $p = 0,02$ ) et la survie sans maladie (75,6 mois versus 52,7 mois pour le groupe contrôle ;  $p = 0,016$ ).

Tableau 17: Les résultats de survie dans l'étude de Kim en fonction des stades TNM

[133]

	Survie globale à 5 ans			Survie sans recidive à 5 ans		
	RCC (+)	RCC (-)	p	RCC (+)	RCC (-)	p
Stage II	78.8%	70.9%	0.0433	76.2%	66.6%	0.0347
Stage IIA	61.6%	43.9%	0.0013	57.6%	42.3%	0.0015
Stage IIB	40.8%	20.5%	0.0045	39.6%	17.5%	0.0056
Stage IV	26.4%	12.1%	0.0147	26.3%	11.3%	0.0246
Total	57.1%	51.0%	0.0198	54.5%	47.9%	0.0161

Plus récemment, Lee J dans l'essai coréen ARTIST (Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors) a comparé une chimiothérapie adjuvante par capécitabine-cisplatine (6cycles) par rapport à 2 cycles de chimiothérapie suivis d'une radio-chimiothérapie concomitante à une chimiothérapie par capécitabine chez 458 patients après une résection gastrique et curage D2. [134]

Il ne retrouve pas de différence significative entre les deux bras.

Toutefois, l'analyse des sous groupes a montré une meilleure survie sans récurrence avec la radio-chimiothérapie chez les patients avec un envahissement ganglionnaire ou chez qui la chirurgie n'a pas été optimale.

La survie sans récurrence à 3 ans, était de 78.2% versus 74.2% dans le bras contrôle P=0.086.

Ainsi qu'en cas des adénocarcinomes de type intestinal et non pour ceux de type diffus de la classification de Lauren.

La survie sans récurrence à 3 ans, était de 94% versus 83% dans le bras contrôle p=0.01

On peut discuter que les résultats négatifs obtenus dans cet essai, sont dus d'une part à la proportion assez élevée des patients avec un stade tumoral précoce dans les deux bras, en effet, 60% des patients avaient un stade IB ou II, d'autre part plus de 60% des patients avaient le type histologique diffus et qui sont plus susceptible à des rechutes précoces et métastases à distance, par comparaison à l'intergroupe O116 où seulement 39% des patients avaient ce type histologique.

Tableau 18: SG et SSR dans l'étude ARTIST en fonction du ratio ganglionnaire et le type histologique. [134]

Variable	Survie sans récurrence			Survie globale		
	HR	IC à 95%	p	HR	IC à 95%	p
Stage	2.83	1.87 à 4.27	<.01	2.82	1.83 à 4.35	<.01
Traitement Lauren classification interaction	2.8	1.03 à 7.63	.04	3.10	1.14 à 8.40	.03
Traitement lymphatique nœud ratio interaction	2.03	1.44 à 2.87	<0.1	1.98	1.38 à 2.83	<.01

Une nouvelle étude (ARTIST II) évaluant une RCT post-opératoire contre une chimiothérapie adjuvante est d'ores et déjà planifiée pour évaluer la radio-chimiothérapie dans le sous-groupe des malades présentant un envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire [135].

Une étude rétrospective marocaine [136], étude de James, étendue entre Janvier 2007 et Décembre 2011 a évalué le pronostic de 34 patients porteurs d'un adénocarcinome gastrique opérés et traités par radio-chimiothérapie adjuvante en technique conformationnelle selon le schéma de Macdonald.

Une chirurgie de type R1 a été réalisée dans 26,5% des cas, et 53% des patients étaient de stade III-IV.

Tous les patients ont reçu une radio-chimiothérapie postopératoire et le traitement a été mené à terme.

Durant le traitement, quatre patients ont présenté une neutropénie de grade III, et dans 3 cas (8,8%) une réduction des doses de chimiothérapie a été fait à la 4ème cure; des troubles digestifs à types de diarrhée, et de vomissement de grade I-II ont été rapporté dans 52,9% des cas probablement du au fait que la radiothérapie réalisée était conformationnelle.

Après un suivi médian de 20 mois, la progression a été rapportée chez 10 patients (29,4%) dont, deux ont présenté des récurrences locorégionales (5,9%), et 8 des métastases à distance (23,5%), avec une survie globale à 5 ans de 35,4%

Le site préférentiel des métastases à distance était dans 17,6% au niveau pulmonaire, 11,8% de carcinose péritonéale, 5,9% de métastases hépatiques, et 2,9% de métastases osseuses. La survie sans progression à 5 ans était de 58,7%

Seule la positivité des marges à eu un impact négatif sur la survie sans récurrence et cette différence était statistiquement significative  $p=0,0001$ .

Tableau 19: Comparaison des cas dans l'étude de James et ceux dans notre étude [136]

Caractéristiques	Etude de James Valeur N (%)	Notre étude Valeur N (%)
Age	50 (47 - 58)	54 (33-68 % )
Sexe: Masculin	24 (70,6%)	10 (71,4 %)
Performance status		
PS 0	10 (29,4%)	8 (57%)
PS 1	24 (70,6%)	6 (43%)
Localisation tumorale		
Antro-pylorique	19 (55,9%)	8 (57%)
Type de chirurgie		
Gastrectomie totale	16 (47,1%)	4 (29%)
Gastrectomie partielle	18 (52,9%)	10 (71%)
Différenciation histologique de l'ADK		
Bien différencié	6 (17,6%)	5 (36%)
Moyennement différencié	16 (47,1%)	4 (28,5%)
Peu différencié	12 (35,3%)	1 (7,1%)
ADCI	—	4 ( 28,5%
Etat des marges		
R0	25 (73,5%)	14 (100%)
R1	9 (26,5%)	0
Curage ganglionnaire		
D0	21 (61,8%)	0
D1	13(38,2%)	4 (28,5%)
pT		
T2	16 (47, 1%)	—
T3	18 (52, 9%)	14 (100%)
pN		
N0	4 (11, 8%)	—
N1	9 (26,5%)	2 (14%)
N2	14 (41, 2%)	3 (21%)
N3	7 (20, 6%)	4 (29%)
Nx	—	5 (36%)



Caractéristiques	Etude de James Valeur N (%)	Notre étude Valeur N (%)
<b>Stades</b>		
IB	1(2, 9%)	0
II	15 (44, 1%)	2 (14,2%)
IIIA	12 (35, 4%)	3 (21,4%)
IIIB	3 (8, 8%)	4 (28,5%)
IV	3 (8, 8%)	0
Imprécis	—	5 (35,7%)
<b>Ratio N + /N total</b>		
< 0,4	25 (73, 5%)	9 (64,2%)
<sup>3</sup> 0,4	9 (26, 5%)	5 (35,7%)
<b>Embole vasculaire</b>		
Oui	13 (38, 2%)	1 (7,1%)

\*Les valeurs sont exprimées en médiane(quartile).

Tableau 20: Comparaison des toxicités de la chimiothérapie et de la radio-chimiothérapie avec les résultats de notre étude [136]

Type de toxicité	Chimiothérapie		Radio-chimiothérapie	
	Etude de James	Notre étude	Etude de James	Notre étude
Epigastralgie			9 (26,5%)	2 (14,2%)
Diarrhée	20 (68,8%)	1 (7,1%)	25 (73,5%)	-
Vomissement	19 (55,9%)	2 (14,2%)	18 (52,9%)	-
Neutropénie	5 (14,7%)	3 (même patient) (7,1%)	3 (8,8%)	-

Afin de réduire la toxicité du protocole de la chimiothérapie utilisée dans l'essai de Macdonald, une étude rétrospective a suggéré le remplacement du FUFOL par le LV5FU2. [137]

Pour cela, vingt-trois malades opérés d'un adénocarcinome gastrique ou du cardia à haut risque de rechute ont reçu une chimiothérapie de type LV5FU2 simplifié et une radiothérapie de 45 grays en 25 fractions et 5 semaines dans le lit opératoire et les adénopathies régionales. Dix-neuf malades ont reçu 2 à 4 cures de chimiothérapie avant la radiothérapie, puis 3 cures concomitantes, puis 4 cures après la radiothérapie ; quatre malades ont reçu seulement 3 cures concomitantes de la radiothérapie.

Le traitement a pu être achevé chez 20 des 23 malades (87 %). Il n'y a eu qu'un seul arrêt de traitement pour toxicité digestive et aucun pour toxicité hématologique. La tolérance du schéma LV5FU2 associé à une radiothérapie a été excellente : une toxicité digestive grade 3 ou 4, une neutropénie grade 3 (4,3 %) et aucun décès pour cause de toxicité.

Tableau 21: Comparaison des résultats entre MacDonald « original » et « modifié » /

(NA= Données manquantes) [137]

Protocole	MacDonald	MacDonald modifié
Nombre de patients	273	23
Période chirurgie – chimiothérapie en jours	NA (27-48)	42.8 (21-71)
Période chirurgie – radiothérapie en jours	NA (50-76)	79.6 (40-180)
Toxicité digestive grades 3-4 (%)	34	13.04 (3/23)
	17	8.6 (2/23)
Toxicité hématologique grades 3-4 (PNN) (%)	89 (33)	1 (4.3)
	148 (54)	1 (4.3)

A noter que dans notre série, la tolérance du traitement était aussi bonne avec des épisodes de neutropénie grade 2 chez un seul cas soit 7 %, un cas de neurotoxicité entraînant l'arrêt du traitement à la 4ème cure soit 7% et une toxicité digestive grade 2 dans uniquement 20% des cas et aucun cas de décès par toxicité du traitement.

Dans l'essai INTERGROUP CALGB 80101, rapporté par Fuchs , des patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne opérés étaient randomisés entre radio-chimiothérapie avec 5-fluorouracile J1-J5 suivi de radiothérapie 45 Gy et 5-fluorouracile concomitant, suivi de 2 cycles de 5-fluorouracile J1-J5 ou radio-chimiothérapie intensifiée avec un cycle de ECF (épirubicine J1, cisplatine à J1 et 5-FU de J1-J21) suivi de radiothérapie associée à du 5-fluorouracile suivi par 2 cycles d'ECF à doses réduites. [138]

Au total, 546 patients ont été inclus. L'objectif principal visait un gain de survie globale. 47% des patients avaient une lésion T1 ou T2 pendant que 48% avaient une lésion T3.

69% des patients ont reçu la totalité du traitement dans le bras ECF contre 75% dans le bras standard. Les toxicités hématologiques de grade 3-4 étaient évidemment supérieures dans le bras ECF. Il n'y avait pas de modification de la survie globale avec une médiane de survie à 36,6 mois dans le bras standard contre 37,7 mois dans le bras intensifié ( $p=0,8$ ).

La survie globale à 3 ans était de 50% dans le bras standard contre 52% dans le bras intensifié. La survie sans maladie n'était pas modifiée également.

Il faut noter que 40 à 50 % des patients avaient moins de 15 ganglions à l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire sans oublier la survenue de 15% de déviations majeures au protocole.

Au total il ne trouve pas d'indications d'intensification de la chimiothérapie lorsqu'elle est donnée en association avec la radiothérapie dans les adénocarcinomes de l'estomac.

Toutefois, une étude turque rétrospective publiée récemment a évalué l'efficacité et la tolérance de la radio-chimiothérapie adjuvante, chez 58 patients qui ont reçu, entre 2007 et 2014, un traitement adjuvant fait de :

cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> , leucovorine 400mg/m<sup>2</sup>, 5-fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> bolus et 5-FU 2400mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue pendant 48 h, tous les 14 jours dans le cadre de prise en charge des adénocarcinomes gastriques [139].

Après les 2 premiers cycles de la chimiothérapie, une radiothérapie adjuvante a été administrée avec perfusion continue concomitante de 5-fluorouracile. Après avoir terminé la dose complète de radiation, les patients ont reçu 4 cycles supplémentaires de chimiothérapie combinée, 81% ont pu terminer leur 6 cycles de chimiothérapie (contre 64% Int-0116, 75% ARTIST)

La moyenne de la durée de suivie était de 31,4 mois .

La survie sans récurrence et la survie globale à 3 ans était de 58,75% et 64,04 % (pour 50 % Int-0116).

D1 était réalisé chez 50% des patients, pas de différence significative n'est retrouvée entre le type de lymphadénectomie (D1 contre D2-D3).

Des effets indésirables nécessitant une réduction de la dose ont été observés chez 31% des patients.

Des effets secondaires habituels de grade 3 et 4 ont été rapportés :

- L'asthénie (18,9%), nausée et vomissements (12%), diarrhée (10,3%) et neutropénie (10,3%),

5 patients (soit 8,6%) ont eu une rechute locale. (2% INT-0116, et régionale : 22%)

23 patients (soit 31%) ont eu des métastases à distance. (Contre 16% INT-0116)

La conclusion de l'essai est que l'addition de la chimiothérapie combinée avec du cisplatine, 5-FU et l'acide folique avant et après chimio-radiothérapie s'est avérée sans risque et effective chez les patients opérés d'un adénocarcinome gastrique.

## b- La radio-chimiothérapie préopératoire

L'intérêt des traitements par radio-chimiothérapie préopératoire est, en particulier, d'augmenter le taux de résection de type R0 et le taux de réponse complète pathologique ; ils améliorent le contrôle locorégional de la maladie mais sont cependant insuffisants pour diminuer les récurrences à distance (métastases). Cette limite a été à l'origine de la stratégie en trois étapes proposée par Ajani avec une induction du traitement par chimiothérapie suivi d'un traitement par radio-chimiothérapie puis un traitement par chirurgie [140-141] ; dans une étude de phase II, la réponse pathologique complète chez 33 patients ayant un adénocarcinome gastrique était de 30 %.

Cette stratégie comportait 2 cycles de chimiothérapie par 5-fluorouracile (200 mg/m<sup>2</sup> IVSE de J1 à J21), acide folinique (20 mg/m<sup>2</sup> IV bolus à J1, J8 et J15) et cisplatine (20 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5), administrés à 28 jours d'intervalle suivis 28 jours après par une radiothérapie 45 Gys en 25 fractions, pendant 5 semaines potentialisée par un traitement par 5-fluorouracile IVSE 300 mg/m<sup>2</sup> 5 jours par semaine administrée de façon concomitante. Les patients étaient ensuite opérés de leur tumeur primaire. Le taux de résection R0 a été de 70 %, le taux de réponse histologique de 54 % avec 30 % de réponse pathologique complète ; la médiane de survie globale observée après un suivi médian de 5 ans était de 34 mois.

Les mêmes auteurs ont évalué, dans un autre essai de phase II, ce même principe de traitement en associant au 5-fluorouracile IVSE 300 mg/m<sup>2</sup> administré pendant la radiothérapie, du paclitaxel à 45 mg/m<sup>2</sup> IV une fois par semaine pendant 5 semaines, chez 49 patients, les taux de résection de type R0 et de réponse pathologique complète ont été respectivement de 77 % et de 26 % et avec un suivi médian de 22 mois, la médiane de survie globale était de 23 mois.

Les avantages potentiels à utiliser un traitement préopératoire ou périopératoire pour les adénocarcinomes œsogastriques résécables sont : le meilleur état des patients autorisant l'administration des traitements dans la grande majorité des cas,

la réduction de la masse tumorale (downstaging/downsizing) susceptible de favoriser l'exérèse complète de la tumeur primaire (R0), de détruire précocement d'éventuelles micrométastases avant la chirurgie et d'évaluer la chimiosensibilité en préopératoire en vue du traitement postopératoire. Les inconvénients potentiels sont, en revanche, un risque de progression de la maladie sous chimiothérapie avant la chirurgie, une augmentation de la morbidité de la chirurgie secondaire à la toxicité de la chimiothérapie, la difficulté de déterminer le stade d'extension précis de la tumeur avant et après traitement préopératoire et la difficulté d'évaluation des marges chirurgicales

Cependant, le concept visant à retarder la chirurgie reste controversé. Les résultats de l'étude rapportée par Fujitani [142] sur la morbi-mortalité de cette stratégie a montré que 15 % des patients ne pouvaient être conduits jusqu'à la chirurgie du fait d'une progression tumorale.

D'autres études rétrospectives ont été publiées dont une étude rétrospective coréenne [143] qui a étudié l'impact de la radio-chimiothérapie néo-adjuvante chez 29 patients avec adénocarcinomes gastriques localement avancés, jugés non résécables et traitée par radio-chimiothérapie concomitante préopératoire entre Novembre 2007 et Janvier 2014. (fig.44)

Parmi les 29 patients, 6 (20,7%) ont reçu une chimiothérapie d'induction avant la radio chimiothérapie néo-adjuvante, les protocoles utilisés étaient les suivants :

- TS-1/Cisplatine (33,3%) ou Docetaxel/Cisplatin/5-FU (66,7%)

Quant à la radio-chimiothérapie pré-opératoire, les protocoles utilisés étaient hétérogènes :

- TS-1/Cisplatine (13/29) ou 5-FU/Cisplatine (31%)

Le taux de la réponse clinique un mois après la chimiothérapie néo-adjuvante était de 44,8% et de 69% (20/29 patients) à la fin du traitement ce qui a permis la résécabilité de la tumeur.

Parmi les 20 patients, 18 d'entre eux (62,1%) ont bénéficié d'une gastrectomie D2.

Le taux de résection R0 était de 94,4% (17/18 patients) et 2 patients (11,1%) ont eu une réponse complète.

La durée médiane du suivi était de 13,5 mois, la survie globale et la survie sans récurrence à 1 an était de 72,4 et 48,9% respectivement sans aucune toxicités grade 3-4 ou mortalités postopératoires n'ont été signalées.

L'étude a conclu que l'utilisation d'une radio-chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une gastrectomie D2 a amélioré le taux de résection R0, qui est un facteur pronostique important, et donc l'amélioration de la survie.

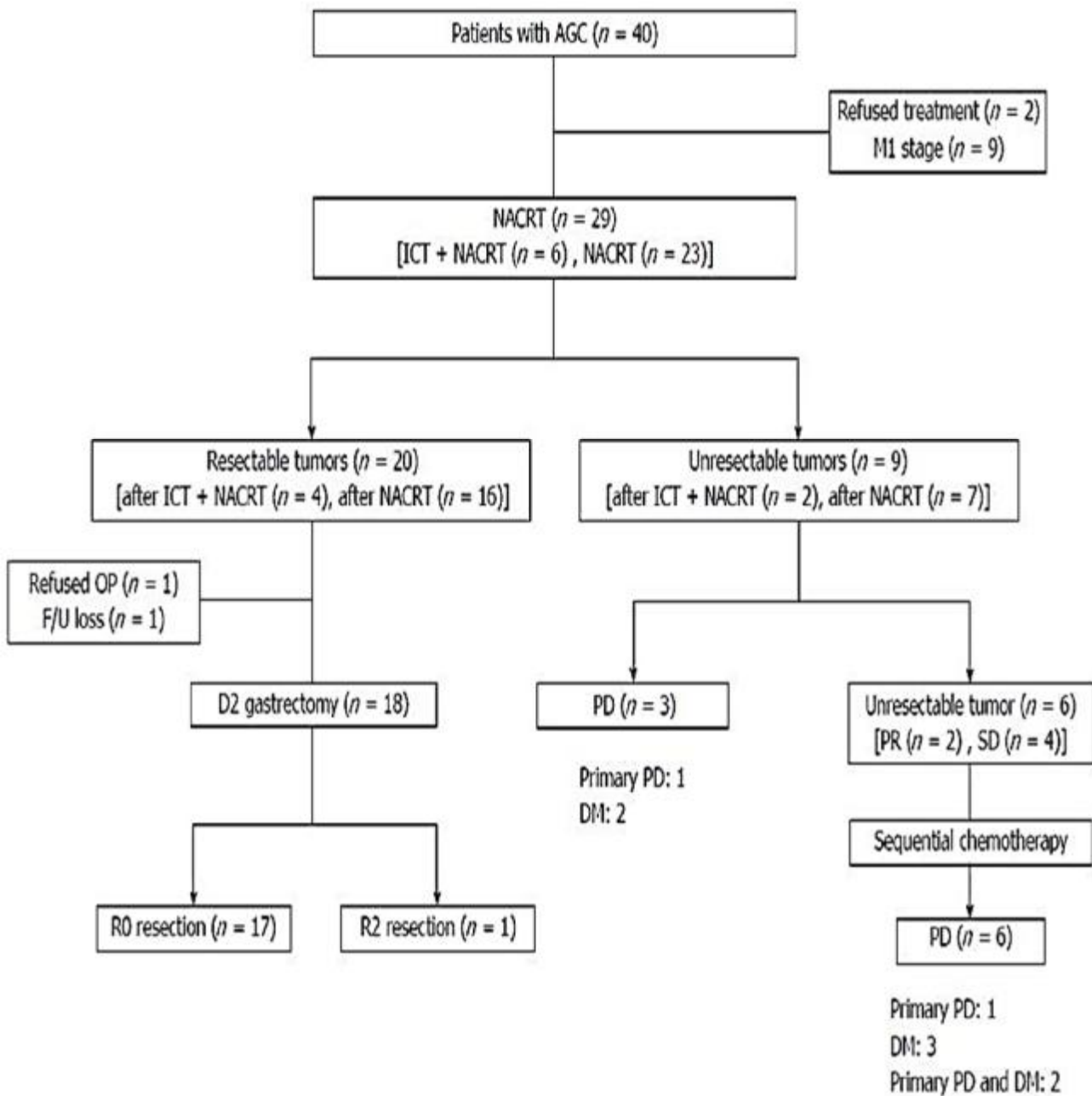


Figure 43: Schéma du protocole utilisé dans l'étude de Kim [161]

AGC : cancer gastric avancé, DM= Métastases à distance, F/U : Suivie , ICT : Chimiothérapie d'induction, NACRT : Radio-chimiothérapie néo-adjuvante, OP= Chirurgie, PD= Progression tumorale, PR= Réponse partielle, SD= Stabilisation tumorale.



Cependant, on peut reprocher à cette étude, le faible effectif ainsi que l'hétérogénéité des protocoles de chimiothérapie utilisés.

Dans l'attente des résultats de l'essai randomisé de phase III TOPGEAR [144] comparant une radio-chimiothérapie préopératoire à une chimiothérapie préopératoire pour le traitement d'un adénocarcinome œsogastrique résécable, la radio-chimiothérapie néo-adjuvante ne doit pas être réalisée hors essai afin de ne pas compromettre la réalisation d'une prise en charge globale optimale.

#### c- Technique de radiothérapie

##### - Technique de radiothérapie et balistique

La position en décubitus dorsal est utilisée avec les bras au-dessus de la tête. La radiothérapie asservie à la respiration peut être utilisée afin de diminuer les marges du volume cible prévisionnel (PTV). Le patient peut être traité à jeun tout en tenant compte de l'aspect nutritionnel. Une coque est réalisée dans les meilleures conditions avant la chirurgie et conservée afin d'effectuer un recalage de la scanographie dosimétrique pré- et postopératoire.

Le volume cible anatomoclinique (CTV) est défini dans les meilleures conditions à partir de la scanographie dosimétrique préopératoire et un recalage d'images effectué avec la scanographie postopératoire peut être fait.

Une modification du volume cible anatomoclinique sur la scanographie postopératoire est réalisée afin d'inclure les anastomoses dans le volume cible anatomoclinique.

La technique a été initialement décrite dès 1983 et les volumes à irradier sur l'analyse des sites de récurrences faite par Gunderson. [145]. La dose est de 45 Gy avec un fractionnement de 1.8 Gy par jour cinq jours par semaine. Le traitement est délivré sur cinq semaines.

### Ø Définition du volume cible anatomoclinique (CTV) [146]

Cette définition s'appuie sur les études documentant les sites de récurrences et les sites d'atteinte ganglionnaire qui est fonction du siège de la tumeur.

Le volume cible anatomoclinique doit donc comprendre l'anastomose œso-jéjunale ou gastro-jéjunale, le moignon gastrique, le lit gastrique reconstruit à partir d'une scanographie préopératoire et les aires de drainage ganglionnaire. Une reconstruction du positionnement de l'estomac avant l'intervention est recommandée si une scanographie dosimétrique préopératoire n'est pas disponible. Idéalement, des clips sont mis en place par le chirurgien afin de délimiter le mieux possible le lit opératoire, le siège initial de la tumeur et les sites à risque de rechute (résidu macroscopique, résection avec adhérences suspectes, groupes ganglionnaires fixés). Le moignon gastrique est visualisé par l'ingestion de baryte de même l'anastomose. Si la scanographie est utilisée pour la définition des volumes cibles, elle a l'avantage de rechercher des signes précoces d'une carcinose ou de métastases hépatiques contre-indiquant la radio-chimiothérapie [147]. Une atteinte du mésentère est recherchée. En effet, l'extension tumorale précoce peut se faire le long des fascias mésentériques (gastrocoliques ou mésocoliques). Ces fascias réalisent de véritables ponts anatomiques entre l'estomac, le pancréas et le colon transverse. Une fixité anormale des anses grêles, une augmentation de la densité du mésentère ou des parois digestives sont des signes à rechercher. Pour la plupart des cancers gastriques, L3 représentera la limite inférieure du volume cible anatomoclinique. Cette limite inférieure permet d'inclure les ganglions n°5, 6, 7, 8, 9, 12.

En résumé, le volume cible anatomoclinique correspond au volume tumoral macroscopique (GTV) et aux volumes suivants :

Quel que soit le siège du cancer gastrique – en dehors des tumeurs du cardia – tout l'estomac est inclus dans le volume cible anatomoclinique avec les anastomoses.

- Pour les adénocarcinomes du fundus et sous cardiaux : estomac et une marge de 3 mm autour, petit épiploon. La moitié de la coupole diaphragmatique gauche est incluse dans le volume cible anatomoclinique. Les ganglions péri-œsophagiens dans le médiastin inférieur sont inclus dans le volume cible anatomoclinique jusqu'à 4 cm sous la carène. Les groupes ganglionnaires 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 sont inclus dans le volume cible anatomoclinique (classification Japonaise). Les autres groupes ganglionnaires sont inclus s'ils sont suspects en écho-endoscopie ou au scanner.
- Pour les adénocarcinomes de la petite courbure ou de la grande courbure : estomac et marge de 3 mm, petit épiploon. Groupes ganglionnaires 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11.
- Pour les adénocarcinomes de l'antra : estomac et marge de 3 mm, petit épiploon. Les groupes ganglionnaires 1 à 16.
- Situations particulières :Les ganglions des territoires 10 et 11 sont inclus dans le volume cible anatomoclinique pour les situations suivantes : tumeur du fundus , atteinte des ganglions paracardiaux droits (groupe 1) des vaisseaux courts de l'estomac (groupe 7), des vaisseaux gastro-épiploïques gauches (territoires 3, 4). Il semble nécessaire d'inclure dans le volume cible anatomoclinique les ganglions para-aortiques si les ganglions coronaires stomachiques sont suspects et si la tumeur est dans le tiers inférieur de l'estomac ou intéresse tout l'estomac, de même pour les tumeurs gastriques supérieures ou égales à 90 mm de grand axe. Pour les tumeurs du tiers supérieur de l'estomac, les ganglions para-aortiques sont inclus s'il existe un doute sur l'atteinte des ganglions de la petite courbure ou des ganglions spléniques. Dans toutes ces situations il existe une corrélation étroite entre ces variables, ce qui implique d'inclure dans le volume cible anatomoclinique les ganglions para-aortiques. Les aires ganglionnaires para-aortiques situées en dessous de l'artère mésentérique inférieure ne sont pas incluses dans le volume à irradier, sauf si doute en imagerie puisqu'ils n'appartiennent pas au curage chirurgical para-aortique [147]. (figs.45-46)

Niveau JGCA	Adénocarcinomes du tiers proximal de l'estomac	Adénocarcinomes du tiers moyen de l'estomac	Adénocarcinomes du tiers distal de l'estomac
110-111-112 péricésophagiens inférieurs	X		
19-20 : diaphragmatique	X	X	
1-2 : paracardiaux		X	
7 : artère gastrique gauche	X	X	X
8a-8p : artère hépatique commune		X	X
9 : artère cœliaque	X	X	X
3 : petite courbure gastrique	X	X	X
11p : artère splénique proximale	X	X	X
11d : artère splénique distale	X	X	
4sa : grande courbure gastrique proximale	X	X	
4sb : artère gastroépiploïque gauche	X	X	
4sd : artère gastroépiploïque droite		X	X
5-6 : supra- et infrapyloriques		X	X
12 : ligament hépatoduodénel et ligament hépatoduodénel (le long de l'artère hépatique et arrière de la veine porte)			X
10 : hile splénique	X	X	
13 et 17 : surfaces postérieure et antérieure de la tête du pancréas			X
18 : bord inférieur du pancréas		X	X

Figure 44: Stations ganglionnaires à inclure dans le volume cible anatomique en fonction de la localisation tumorale initiale selon la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)[148]

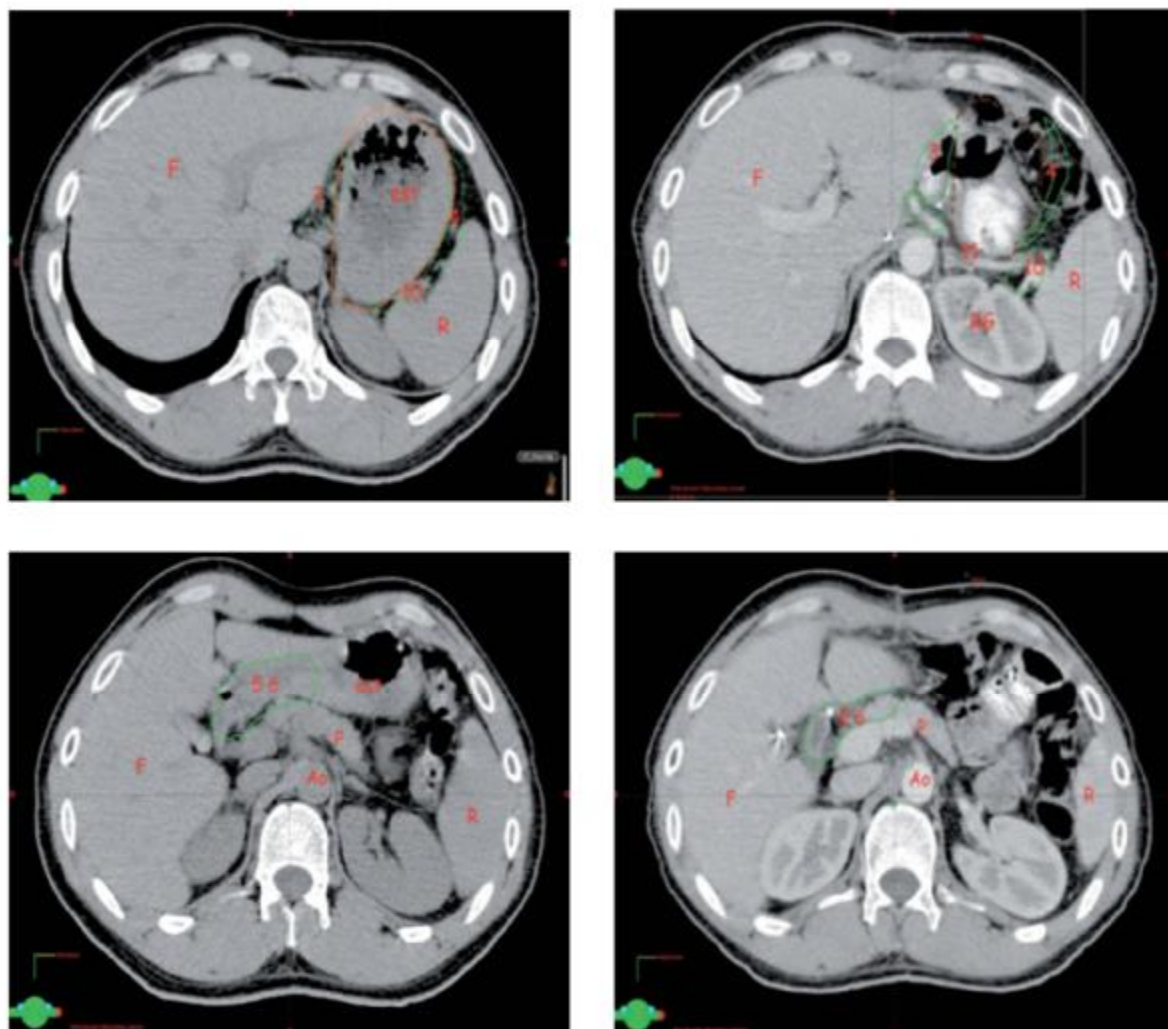


Figure 45: Repositionnement de l'estomac sur la scanographie postopératoire après recalage (pointillé marron) et repérage des territoires ganglionnaires. Coupes avec représentation des territoires 3,4 (petite et grande courbures) 7 (coronaire stomachique), 10, 11 (artère et hile splénique). [146]

#### - Définition du volume cible prévisionnel (PTV, planning target volume)

Le volume cible prévisionnel est créé en accord avec les recommandations des rapports 50 et 62 de l'ICRU [149-151]. Généralement, il s'agit d'une marge de 2 cm autour du volume cible anatomoclinique. Cette marge correspond aux erreurs de positionnement et aux mouvements des organes les uns par rapport aux autres.

Les déplacements médians des organes critiques sont de 6 mm dans un axe crânio-caudal et 2 mm dans les autres directions.

Wysocka a recommandé une marge crânio-caudale de 1 cm et une marge de 5 mm dans les autres axes avec une approche individuelle pour les patients avec une grande amplitude respiratoire. [152]

Caudry a proposé de réduire également cette marge à 10 mm sous condition d'un contrôle rigoureux de la mise en place des patients (contention, laser, décubitus dorsal, imagerie portale) [153]. La radiothérapie asservie à la respiration doit également limiter les marges du volume cible prévisionnel à 10 mm dans l'axe crânio-caudal et 5 mm dans les autres.

#### - Contrôle du positionnement sous l'appareil de traitement

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé au minimum par imagerie portale ou embarquée de basse énergie visualisant les structures osseuses, ou au mieux à l'aide d'une tomographie conique ou d'une scanographie de haute énergie, qui permet d'évaluer la position du moignon gastrique ou l'anastomose œso-jéjunale ou gastro-jéjunale et des aires ganglionnaires.

Les données disponibles dans la littérature ne sont pas encore assez matures pour recommander une stratégie de vérification plutôt qu'une autre (en temps réel, ou en temps différé). Aucun protocole de correction en fonction de seuils consensuels n'est actuellement défini.

La fréquence des vérifications est au minimum une image de contrôle à j1 du

traitement pour chacun des faisceaux d'irradiation puis une fois par semaine. Les images de vérifications des faisceaux ou les images orthogonales (antéropostérieure à 0° ou 180° et latérale à 90° ou 270°) doivent être revues par l'oncologue radiothérapeute référent.

- Définition des organes à risque

Les organes sains sont à délimiter en totalité sur l'ensemble des coupes (fig.47).

Les poumons, les reins, le foie, le cœur et la moelle épinière sont délimités et définis comme organe à risque. Des recommandations ont été faites dont celles issues du groupe de l'European Organization on Research and Treatment of Cancer (EORTC) en situation préopératoire.

La dose maximale à la moelle ne doit pas dépasser 45 Gy.

Le pourcentage de volume pulmonaire total recevant 20 Gy ou plus (V20) est idéalement inférieur ou égal à 30 %.

Le foie représente également un organe critique. Le volume hépatique recevant 30 Gy ou plus (V30) est inférieur à 30 % ; la dose moyenne au foie inférieur à 21 Gy. Si des faisceaux latéraux sont utilisés, ils apportent une dose limitée  $\leq 20$  Gy. L'analyse de l'essai de Macdonald suggérait que 60 % du foie ne devaient pas recevoir plus de 30 Gy.

Le rein gauche est rarement épargné notamment si la tumeur siège sur la grande courbure. Il faut s'assurer de la fonctionnalité relative des deux reins au mieux avec une scintigraphie rénale au  $^{99m}\text{Tc}$ -dimercapto-succinyl Acid (DMSA). La fonction de chaque rein est alors mieux appréciée et permet d'objectiver une hypertrophie rénale compensatrice, de mesurer la clairance séparée de la créatinine pour chaque rein. La fonction rénale doit donc être connue avec précision surtout chez les patients à risque (diabète, hypertension artérielle, terrain vasculaire...). La toxicité aiguë ou tardive potentielle de la radiothérapie est ainsi mieux appréhendée

chez les patients à risque (hypertension artérielle, diabète, population âgée en rappelant que 50 % des patients opérés ont plus de 70 ans). Dewitt a montré que l'irradiation de la totalité d'un rein diminuait la fonction glomérulaire et tubulaire de 60 % mais la clairance de la créatinine ne diminuait que de 20 % [154]. Pour Smalley, la toxicité rénale est rare quand les trois quarts d'un rein sont conservés ou quand en termes de volume l'équivalent d'un rein est exclu du volume de radiothérapie [132]. De même, l'irradiation de la moitié d'un rein semble préserver la fonction rénale. La clairance de la créatinine semble diminuée de moitié quand plus de la moitié d'un rein est irradiée, quelle que soit la dose.

Pour un rein, 70 % de ce rein reçoit moins de 20 Gy ( $V_{20} < 70\%$ ). Trente pour cent du rein controlatéral reçoivent moins de 20 Gy ( $V_{20} < 30\%$ ).

Moins de 30 % du cœur recevront 40 Gy.

Pour l'intestin grêle, pour Caudry, la limite est fixée à 45 Gy dans 25 % du volume total.



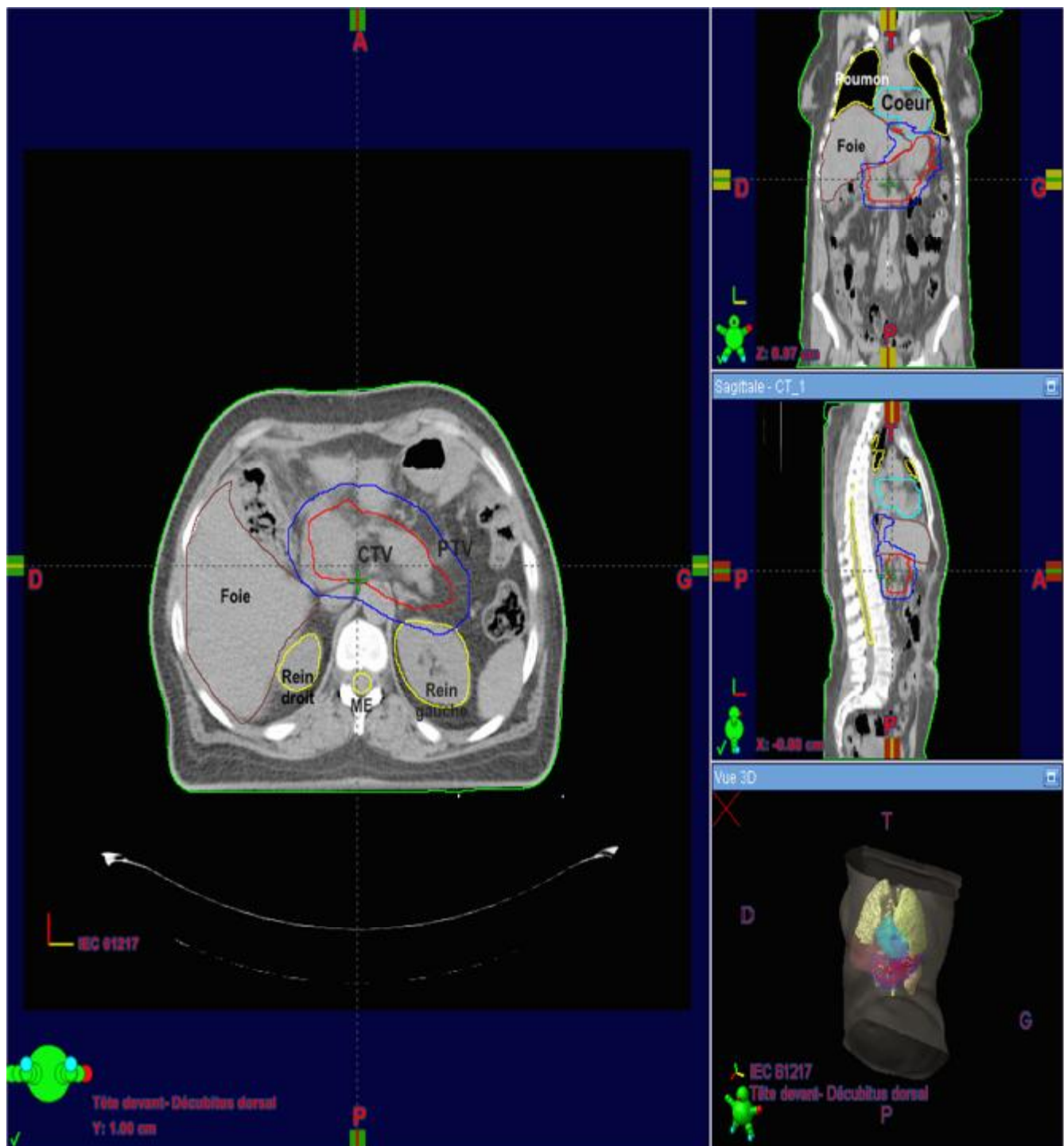


Figure 46: Délimitation du volume cible anatomoclinique (CTV: en rouge). Le volume cible prévisionnel (PTV : en bleu).

-Dosimétrie [191] (fig.48)

Un plan de traitement en trois dimensions est réalisé avec correction des inhomogénéités. Le plan de traitement doit être conforme aux recommandations des rapports 50 et 62 de l'international commission on radiation units and measurements (ICRU). Les histogrammes dose-volume de chaque volume sont réalisés. Quatre vingt quinze pour cent du volume cible prévisionnel reçoit plus de 95 % de la dose prescrite.

Les inhomogénéités de dose seront acceptées avec un intervalle compris entre pour les points chauds +7 % de la dose prescrite et les points froids -5 % (volume de calcul inférieur à 1.8 cm<sup>3</sup>).

La dose quotidienne prescrite est de 1,8 au point de référence. Les doses rapportées doivent inclure : la dose au point de référence, la dose maximale en un point du volume cible prévisionnel, la dose minimale et la dose moyenne délivrée au volume cible prévisionnel.

Un accélérateur linéaire de particules délivrant des photons X d'au moins 6 MV est utilisé.



Accélérateur linéaire, service de radiothérapie de l'hôpital d'oncologie,  
CHU HASSAN II , Fès

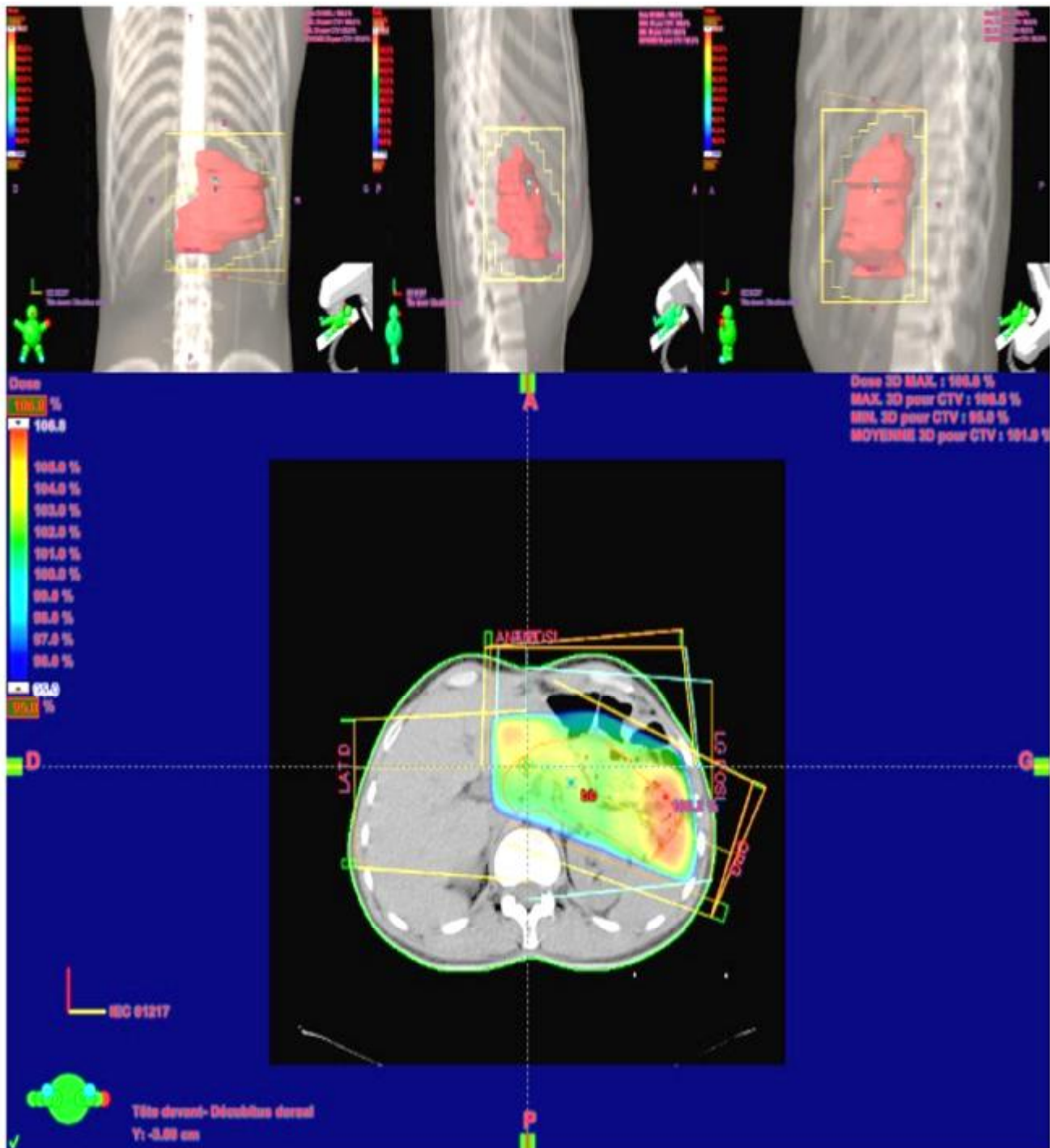


Figure 47 : Dosimétrie avec dose maximale respectée (106,8%)

### -Toxicité aiguë

Le statut nutritionnel des patients opérés d'un cancer gastrique reste un problème majeur [155]. Quatre-vingts pour cent des patients atteints d'un cancer du tractus digestif supérieur ont perdu du poids et cette perte sera aggravée par les traitements mis en route (chimiothérapie, radiothérapie...) [156]. La perte de poids a lieu souvent avant la chirurgie et est révélatrice de la maladie dans 62 % des cas. Cette perte de poids s'aggrave fréquemment après la chirurgie. Trente pour cent des patients recevant une radio-chimiothérapie adjuvante après gastrectomie souffriront d'une toxicité digestive de grade 3 ou 4 (majorées par la chimiothérapie et les opiacées) contribuant à l'aggravation de la perte de poids déjà présente. Un suivi nutritionnel régulier est indispensable et comporte au minimum un calcul de l'indice de masse corporel, du Nutritional Risk Index (NRI) à partir de l'albumine et une consultation de diététique afin de calculer et adapter la ration calorique prise par le patient.

### -Place de la radiothérapie de conformation balistique

Elle apporte probablement un bénéfice non négligeable dans la diminution des effets secondaires digestifs et une meilleure protection des organes critiques (reins, foie, intestin). L'utilisation de techniques multifaisceaux permet de diminuer significativement la toxicité. Vingt-deux pour cent des patients souffraient d'une toxicité grade 4 si une technique à deux faisceaux était utilisée contre 4 % pour une technique à au moins quatre faisceaux ( $p = 0,045$ ). L'optimisation des plans de traitement apportée par la radiothérapie conformationnelle doit permettre également d'améliorer la couverture du volume cible, la distribution de dose par rapport aux organes critiques définis (foie, reins, intestin, duodénum). Une technique à quatre ou cinq faisceaux semble améliorer la balistique en diminuant la toxicité en améliorant le facteur de conformation (pourcentage du volume cible prévisionnel recevant une

dose 45 Gy), la protection des tissus sains (rapport du volume de tissu sain recevant une dose 45 Gy sur le volume de l'isodose 45 Gy). Une standardisation de la balistique à quatre ou cinq faisceaux a été proposée. Une technique à quatre faisceaux orthogonaux peut être utilisée ou mieux une technique à cinq faisceaux avec certaines variabilités incitant à proposer deux types de balistique standardisés. [157]

Dans ce contexte, quelques études ont étudié l'impact de l'IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy), radiothérapie conformationnelle et en modulation d'intensité, en situation adjuvante.

Ringash a comparé la radiothérapie en 3D à l'IMRT réalisée chez 20 patients, a démontré une meilleure couverture du volume cible avec l'IMRT dans 86% des cas, avec amélioration de l'épargne de moelle (74%), les reins (69%), foie (71%) et le cœur (69%). [158]

Une autre étude dosimétrique comparant la radiothérapie en 3D à l'IMRT a démontré un bénéfice modeste de l'IMRT, celle-ci pouvant toutefois épargner plus particulièrement les reins. [159]

Une étude clinique avec un suivi court, portant sur 60 patients dont 33 ont été traités par IMRT, semblait montrer un avantage significatif en termes de survie globale en faveur de l'IMRT. Le seul résultat à retenir est l'absence de toxicité rénale significative de grade > 2 [160]

Minn a aussi comparé les 2 techniques chez 55 patients avec adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique traités par radio-chimiothérapie postopératoire : 26 avec radiothérapie 3D et 31 avec IMRT. [161]

La survie globale à 2 ans pour la radiothérapie 3D contre l'IMRT était de 51% et 65% respectivement ( $p=0.5$ )

4 rechutes locorégionales ont été enregistrées que ce soit chez les patients traités par 3D (15%) ou les patients traités par IMRT (13%)

Les toxicités gastro-intestinales grade de 2 ou plus étaient enregistrés dans les 2 bras mais un recours à des pauses de traitement était nécessaire lors d'un traitement par radiothérapie 3D (3 contre 0).

La médiane du taux de la créatinémie avant et après la radiothérapie n'était pas modifiée dans la IMRT alors qu'il augmentait en post traitement par radiothérapie 3D de 0,80 mg/dl à 1.0 mg/dl. (p=0,02)

#### d- Chimiothérapie Concomitante

-Molécules utilisées et protocoles de radio-chimiothérapie postopératoire :

---> 5-Fluorouracile/acide folinique

-Le 5-FU (5-Fluorouracile) appartient à la famille des antimétabolites, c'est un analogue des pyrimidines. [162,163] Il se transforme en deux métabolites :

- L'un s'incorpore dans l'acide ribonucléique (ARN) en se substituant à la base uracile, ce qui en altère la fonction et empêche la synthèse des protéines cellulaires.
- L'autre inhibe la thymidilate synthétase, une enzyme essentielle à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), plus précisément à la synthèse de la base thymine de l'ADN. Ce dernier mécanisme serait le plus important pour expliquer l'activité antitumorale du 5-FU.

Le 5-FU se présente sous forme d'ampoule injectable à 250 mg, 500 mg, et 1 000 mg.

Le LV stabilise le lien entre le métabolite du 5-FU et la thymidilate synthétase, ce qui intensifie le pouvoir cytotoxique du 5-FU [164]

Deux modes d'administration de la combinaison 5FU/LV ont été utilisés, soit en bolus soit en perfusion continue. L'option d'administrer le 5-FU en perfusion continue vise à augmenter la dose tolérable délivrée au patient et à accroître l'exposition des cellules cancéreuses à cette molécule de courte demi-vie.

-Protocole initial : Radio-chimiothérapie avec FUFOL Mayo Clinic (Mac Donald)

Une cure de chimiothérapie FUFOL Mayo Clinic 5-Fluorouracile : 425 mg/m<sup>2</sup>/j IV bolus de J1 à J5 Acide folinique : 20 mg/m<sup>2</sup>/j IV bolus de J1 à J5 1 cycle suivi d'une Radio-chimiothérapie de J29 à J63 45 Gy : 1,8 Gy/Fr ; 5 Fr/sem

Acide folinique : 20 mg/m<sup>2</sup>/j IV

5-Fluorouracile : 400 mg/m<sup>2</sup>/j IV (chimiothérapie les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie)

☐ mois de pause

☑ cures de chimiothérapie FUFOL Mayo Clinic ensuite à 28 jours d'intervalle.

Les 5 cycles de FUFOL peuvent être remplacés par 9 cures de LV5FU2. LV5FU2 :

Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide L-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 heures dans 250 ml de G5% à J1.

Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 minutes dans 100 ml de G5% à J1. 5FU 1200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable. A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

-Radio-chimiothérapie avec LV5FU2 simplifiée :

Acide folinique : 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide L folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans

250 mL de glucose 5 % à J1 puis 5-Fluorouracile en bolus de 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min à J1 puis 5-Fluorouracile : 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h de J1 à J2

Reprise du cycle à J15.

2 à 4 cures avant la radiothérapie

3 cures pendant la radiothérapie (semaine 1, 3, 5)

1 cure après la radiothérapie.

-Effets secondaires de la chimiothérapie :

è Effets secondaires communs et non spécifiques :



- Asthénie, dans notre étude cet effet a été signalé deux fois grade 1 et grade 3.
- Les troubles digestifs tels que :

- Les nausées et vomissements ne sont pas systématiques.

Dans notre série, cela a été signalé dans deux patients avec un grade 2 à chaque fois et qui étaient améliorés à l'aide d'un traitement symptomatique.

- Les stomatites sont très douloureuses et d'intensité variable depuis la simple irritation muqueuse jusqu'aux ulcérations, à prévenir par des bains de bouche bicarbonatés.
- Les diarrhées sont fréquentes avec le 5-FU et doivent être traitées activement pour éviter la déshydratation.

Dans notre série, un seul patient a présenté une diarrhée grade 2.

- Les déshydratations peuvent être liées aux diarrhées, vomissements, anorexie, et doivent être compensées activement.

- La Toxicité Hématologique : constante, dose dépendante, avec risque d'anémie, de neutropénie et thrombopénie avec complications infectieuses et hémorragiques.

Un cas de neutropénie persistante, grade 3, a été signalé chez un patient de notre étude, cela avait comme conséquence un retard de la clôture de son traitement.

L'immunodépression avec fréquence et gravité des infections virales.

- L'atteinte de la gamétogenèse : les médicaments alkylants sont le groupe de médicaments cytostatiques qui entraînent le plus fréquemment des lésions irréversibles des gonades.

- Le syndrome de lyse tumorale comprenant l'hyperuricémie, l'hyperkaliémie, l'hyperphosphorémie ou l'hypocalcémie.

⇒ Effets secondaires spécifiques : [165]

Les effets secondaires spécifiques de la chimiothérapie ne sont pas liés à l'effet

cytolytique mais à la nature de la molécule du 5FU.

Ces effets secondaires peuvent être de type :

- Toxicité digestive avec les nausées et vomissements, observés surtout avec les perfusions de courtes durées (bolus). Lors de l'administration en perfusion continue, des épisodes de mucite et de diarrhée sont fréquents
- Des complications cardiaques à type d'ischémie myocardique sont possibles quel que soit le type de perfusion, plus fréquentes semble-t-il lors de perfusions continues.
- Neurotoxicité et ototoxicité : un syndrome cérébelleux est décrit après l'utilisation de 5-FU le plus souvent réversible.

Dans notre série cet effet indésirable a été noté une fois ce qui a entraîné l'arrêt du 5FU.

- Toxicité cutanéomuqueuse elle peut se présenter sous forme de : photosensibilisation, altération des ongles, alopecie, syndrome main-pied.

La fréquence et la gravité de certains effets secondaires de la chimiothérapie imposent au praticien un suivi et une surveillance attentive pendant et après le traitement sous réserve d'une bonne évaluation clinique et biologique avant l'administration d'un cycle de chimiothérapie.

## ii. Chimiothérapie néo-adjuvante et périopératoire

En Europe, la chimiothérapie périopératoire est devenue le standard depuis 2005 et la publication de l'essai MAGIC [166] . Cette étude contrôlée, randomisée a ,en effet, démontré un bénéfice à la réalisation de trois cycles de chimiothérapie préopératoire et trois cycles de chimiothérapie postopératoire par epirubicine, cisplatine et fluorouracile par rapport à une chirurgie seule (Survie à 5 ans de 36% versus 23% ;  $p=0,009$ ). Ces résultats ont été par la suite confirmés par l'étude française FNCLCC94012-FFCD970375, avec l'utilisation d'une chimiothérapie par

cisplatine et fluorouracile. [185]

La combinaison de la chimiothérapie pré- et post-opératoire est bénéfique chez les patients atteints d'un cancer gastrique localement avancé, mais moins de 50 % de ceux-ci sont aptes à recevoir une chimiothérapie post-opératoire.

L'intérêt de la chimiothérapie préopératoire seule a été évalué dans un essai de phase III (essai randomisé 40954 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer -EORTC) [167] suivant des critères stricts pour la stadification préopératoire et la résection chirurgicale. Le faible taux de recrutement a mis fin à l'étude après la randomisation de 144 patients (72/72) ; 52,8 % des patients avaient une tumeur localisée au tiers proximal de l'estomac, incluant l'adénocarcinome œsogastrique. Le taux de résection R0 de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) a été de 81,9 % après la chimiothérapie néo-adjuvante, contre 66,7 % avec la chirurgie seule ( $p = 0,036$ ). Les métastases ganglionnaires ont été plus nombreuses dans le groupe chirurgie seule que dans le groupe chimiothérapie néo-adjuvante (76,5 % versus 61,4 % ;  $p = 0,018$ ). Les complications post-opératoires ont été plus fréquentes dans le bras du traitement néo-adjuvant (27,1 % versus 16,2 % ;  $p = 0,09$ ). Après une durée médiane de suivi de 4,4 ans et 67 décès, aucun bénéfice n'a pu être démontré en termes de survie (risque relatif, 0,84 ; IC à 95 %, 0,52 à 1,35 ;  $p = 0,466$ ).

è Comparaison de la chimiothérapie périopératoire avec la radio-chimiothérapie post-opératoire :

Les deux études occidentales de l'Intergroupe 0116 et MAGIC ont changé la pratique clinique en ce qui concerne le traitement des adénocarcinomes gastriques résécables.

En se basant sur leurs résultats positifs, une nouvelle question se pose en ce qui concerne le bénéfice de la radio-chimiothérapie adjuvante par rapport à une

chimiothérapie adjuvante chez les patients traités par chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chirurgie oncologique.

La comparaison des deux études est presque impossible et cela à cause des différences du design des études et des critères d'inclusion.

En effet pour pouvoir le faire, ces deux protocoles doivent être comparés d'une manière randomisée et prospective, pour cela une étude a été mise en place.

Il s'agit de l'étude de phase III CRITICS (chemoradiotherapy after induction chemotherapy in cancer of the stomach) et dont les premiers résultats ont été dévoilés au congrès de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) lors de sa 18<sup>ème</sup> édition. [168]

CRITICS a porté sur 788 patients avec cancer gastrique résécable de stade Ib-IVa qui ont tous reçu une chimiothérapie préopératoire de 3 cycles comportant de l'épirubicine, un dérivé platine et du capécitabine. Les patients ont ensuite été randomisés en deux groupes : l'un a poursuivi avec 3 cycles de la même chimiothérapie et l'autre a reçu une radiothérapie, à raison de 45 Gy en 25 fractions, plus une chimiothérapie combinant paclitaxel hebdomadaire et capécitabine. Après un suivi de 50 mois, 405 patients sont décédés.

La survie à 5 ans était similaire dans les deux groupes (40,8 % et 40,9 %) avec une tolérance différente : plus d'effets secondaires de type hématologique dans le groupe chimiothérapie et de type gastro-intestinal dans le groupe radio-chimiothérapie.

A noter que l'adhérence était globalement faible avec seulement 52 % et 47 % respectivement des patients qui ont bénéficié du traitement dans sa totalité.

Reste à apprécier si certaines sous-populations sont plus susceptibles de bénéficier de l'une ou l'autre de ces stratégies.

Tableau 22: Comparaison des essais cliniques : INTERGROUP 0116 , MAGIC et CRITICS.

[132,166,168]

	<b>Intergroupe 0116 [132]</b>	<b>MAGIC [166]</b>	<b>CRITICS [168]</b>
<b>Générale</b>			
<b>Période de recrutement</b>	1991-1998	1994-2002	2007-2015
<b>Nombre de patients</b>	556	503	788
<b>Randomisation</b>	Après chirurgie R0	Après diagnostic (avant tout traitement)	Après diagnostic (avant tout traitement)
<b>Inclusion</b>			
<b>Histologique</b>	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome
<b>Localisation</b>	Jonction œso-gastrique/ Estomac	1/3 inférieur de l'œsophage/ Jonction œso-gastrique/ Estomac	Jonction œso-gastrique/ Estomac
<b>Stade</b>	IB-IV (M0)	II-IV (M0)	IB-IVà (M0)
<b>Thérapie néo-adjuvante</b>			
<b>Traitement préopératoire</b>	Non appliqué	A: ECF (3 cycles) B: rien	A: ECC/EOC (3 cycles) B: ECC/EOC (3 cycles)
<b>Clôture du traitement</b>	Non appliqué	86%	84%
<b>Chirurgie</b>			
<b>Chirurgie</b>	Gastrectomie D0: 54% Gastrectomie D1: 36% Gastrectomie D2: 10%	Œsophagogastrectomie : 23% Gastrectomie D1: 19% Gastrectomie D2: 40% Inconnu ou non curative: 18%	D2
<b>Résection R0</b>	100%	A: 69% B: 66,4%	
<b>Thérapie adjuvante</b>			
<b>Traitement adjuvant</b>	A: 5-FU/LV/RT (45 Gy) B: Rien	A: ECF ( 3 cycles) B: Rien	A: CC/ RT (45 Gy) B: ECC/EOC (3 cycles)
<b>Clôture du traitement</b>	64%	42%	A: 47% B: 52%
<b>Résultats</b>			
<b>Objectif</b>	Survie Globale	Survie Globale	Survie Globale
<b>Premiers résultats (bras expérimental versus bras contrôle)</b>	A: SG à 5 ans à 42% B: SG à 5 ans à 25%	A: SG à 5 ans à 36% B:SG à 5 ans à 23%	A: SG à 5 ans à 40,9% B: SG à 5 ans à 40,8%

A: Bras expérimental , B: Bras contrôle , 5-FU: 5-Fluoro-uracil ,LV: Leucovorine ,RT: Radiothérapie ( toujours 25 x 1,8 Gy en 5 semaines ),CC: capecitabine/cisplatine  
ECC: epirubicine/cisplatine/capecitabine,EOC: epirubicine/oxaliplatine/capecitabine  
SG: Survie globale.Résection D1+ : résection des ganglions 1-9 et 11, au minimum 15 ganglions réséquées, sans splénectomie.R0: absence de résidu tumoral histologique

### iii. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante dans l'estomac reste largement controversée, plus de vingt essais randomisés méthodologiquement fort critiquables car ils se sont révélés négatifs pour la plupart des chirurgies R1 et R2 avec des chirurgies et des protocoles de chimiothérapie inhomogènes. Plus de 25 essais randomisés et 6 méta-analyses publiés ont comparé chirurgie seule et chirurgie + chimiothérapie avec des résultats controversés et négatifs pour la plupart.

La dernière méta-analyse publiée en 2010 du GASTRIC group publié dans le JAMA [169], et qui a inclus aussi bien des essais européens, américains et asiatiques, a démontré un bénéfice absolu en survie globale de 4%, certes minime mais significatif.

Chez les asiatiques, Sakuramoto a publié dans le NEJM en 2007 une phase III randomisée de chimiothérapie adjuvante par S1 contre surveillance et qui a permis une augmentation de la survie globale avec une survie à 5ans de 71,7 % dans le bras S1 versus 61,1 % dans le bras contrôle, soit une réduction relative du risque de décès de 32 % (HR = 0,68 [IC 95 %, 0,52-0,87], p = 0,003) et la survie sans récurrence (HR = 0,62 [IC 95 %, 0,50-0,77], p < 0,001) par rapport à la chirurgie seule. [170]

L'étude CLASSIC (Corée, Chine et Taïwan) vient conforter ce standard asiatique et qui a comparé l'efficacité d'un traitement adjuvant à base de capécitabine et oxaliplatine (XELOX) après résection type D2 dans les stades II et III d'un cancer gastrique à une chirurgie seule [171]. Après un suivi de 34 mois ses résultats furent comme suit :

- Survie sans récurrence à 3 ans : 74% (chirurgie plus chimiothérapie) contre 59% pour le groupe chirurgie seule, P<0,0001
- Survie globale à 3 ans : 83% versus 78%, P <0,0001
- Survie globale à 5 ans : 78% dans le groupe XELOX versus 69% dans le groupe chirurgie seule ; p=0.002

Tableau 23: Récapitulatif des principales études portant sur le traitement adjuvant, néoadjuvant ou périopératoire des adénocarcinomes gastriques

Essai	Année	Patients	Bras traitement	Bras contrôle	Effets sur la survie	Hazard Ratio
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>						
<b>ACTS-GS (S-1)</b>	2007	Japon : CG stade II-IIIb après gastrectomie D2 et plus (N=1059)	Chimiothérapie adjuvante : S-1 adjuvant	Chirurgie seule (Gastrectomie D2)	SG à 5ans à : 71,7% versus 61,1% (contrôle) SSR à 5 ans : 65,4% versus 53,1% (contrôle)	HR de décès, 0,669 b (IC à 95% [0,540-0,828]) HR de récurrence, 0,653 (IC à 95% [0,537-0,793])
<b>CLASSIC</b>	2012	Corée/Chine/Taiwan : CG stade II-IIIb après gastrectomie D2 et résection R0 (N=1,035)	Chimiothérapie adjuvante : Capecitabine adjuvant + Oxalplatine ( 8cycles de 21 jours)	Chirurgie seule (Gastrectomie D2)	SG à 5ans : 78% versus 69% (contrôle) SSR à 5 ans à : 68% versus 53% (contrôle)	HR de décès, 0,66 (IC à 95% [0,51-085] P=.0015 b) HR de récurrence, 0,58 (IC à 95% [0,47-0,72] P<.0001 b )
<b>CRT postopératoire</b>						
<b>INT-0116</b>	2001	Etats-Unis : ADK gastrique ou de la JGE stade IB-IV (M0) après chirurgie curative (N=556)	CRT postopératoire : 1 Cycle de 5-FU + LV, radio-chimiothérapie avec 5-FU +LV (45 Gy en 25 fractions) puis 2 cycles supplémentaires de 5-FU + LV	Chirurgie seule (Gastrectomie D2 recommandée )	Survie globale à 3 ans à : 50% versus 41% (contrôle) SSR à 3 ans : 48% versus 31% (contrôle)	HR de décès à 10 ans : 1,32 (IC à 95% [1,10-1,60] P=.0046 b) HR de survie sans récurrence à 10 ans, 1,51 (IC à 95% [1,25-1,83] P<.001 b)
<b>CALGB</b>	2011	Etats-Unis : ADK gastrique ou de la JGE, résection en bloc avec des marges saines. (N=546)	CRT postopératoire : 1 cycle de ECF, radio-chimiothérapie avec 5-FU en perfusion continue (45Gy en 25 fractions) Puis 2 autres cycles d'ECF atténuée	CRT postopératoire Protocol de Macdonald	SG à 5ans à : 44% versus 41% (contrôle) SSR à 5 ans : 38% versus 35%	HR de décès (ECF) 1,03 (IC à 95% [0,8-1,34] p= 0.8) HR de récurrence (ECF), 1,00 (IC à 95%, [0,79-1,27], p= 0.99)
<b>ARTIST</b>	2012	Asie : CG stade IB-IV (M0) après chirurgie curative R0 avec lymphadénectomie D2 (N=458)	CRT postopératoire : 2 cycles de XP , Radio-chimiothérapie avec capecitabine , puis 2 cycles supplémentaires de XP	Chimiothérapie adjuvante seule : 6 cycles de XP	SSR à 3 ans à : 78,2 % versus 74,2% (contrôle) Sous groupe de nodules lymphatiques positifs : SSR à 3 ans : 77,6% versus 72,3% (contrôle) Mise à jour après 7 ans de suivie : Sous groupe de ganglions positifs : 76% versus 72% (contrôle) SG à 5 ans : 75% versus 73% (contrôle)	p=0.0862 p=0.0365 b (ganglions positifs) Mise à jour du HR de récurrence, 0,740 (IC à 95% [0,520-1,050] p=.0922) Mise à jour du HR de décès, 1,130 (IC à 95% [0,775-1,647] ,P=.5272)

Chimiothérapie périopérative et préopérative						
MAGIC	2006	-Europe et Angleterre : CG au début, puis inclusion du 1/3 inférieur de l'œsophage et de la JGE stade II ou plus (M0)  (N=503)	Chimiothérapie périopératoire : 3 cycles de ECF préopératoire, chirurgie, 3 cycles postopératoires de ECF	Chirurgie seule (lymphadénectomie étendue, mais approximativement 43% des deux bras avaient une chirurgie D2)	SGa5ans à : 36,4% versus 23,0% (contrôle)	HR de décès, 0,75 (IC à 95% [0,60-0,93] P=.009 b)  HR de progression, 0,66 (IC à 95% [0,53-0,811], P<.001 b)
EORTC	2010	Europe : ADK gastrique et de la JGE puis inclusion du CG (N=224)	Chimiothérapie préopératoire : 2 x cycles de 48 jours de cisplatine, 5-FU + LV avant la chirurgie	Chirurgie seule (Lymphadénectomi e D2 recommandée )	Survie globale à 2 ans à : 72,7% versus 69,9% (contrôle)	HR de décès, 0,84 (IC à 95% [0,52- 1,35], P=.466)  HR de progression, 0,76 (IC à 95% [0,49-1,16], p=.20)
FNCLCC/FF CD	2011	France : ADK du 1/3 inférieur de l'œsophage ou la JGE, après inclusion de CG (N=224)	Chimiothérapie périopératoire : 2-3 cycles préopératoires de cisplatine + perfusion de 5- FU, chirurgie, ensuite 3-4 cycles postopératoires de cisplatine et perfusion de 5- FU (Total de 6 cycles)	Chirurgie seule (Lymphadénectomi e D2 recommandée )	SGa5ans à : 38% versus 24 % (contrôle)  SSR à 5 ans : 34% versus 19% (contrôle)	HR de décès, 0,69 (IC à 95% [0,50-0,95], P=.02 b)  HR de progression, 0,65 (IC à 95% [0,48-0,89], P=.003 b)

a Première date de point.

b Statistiquement significatif

ADK = Adénocarcinome ; 5-FU =Fluororacil ; ACTS-GC = Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer ; ARTIST= Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Tumors ; CALGB= Cancer and Leukemia Group B ; CRT = Chimioradiothérapie ; D2= Lymphadénectomie étendue ; SG= Survie Globale ; SSR= Survie sans récurrence/ progression ; ECF= Epirubicin, Cisplatine, 5-FU ; EORTC= European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; FFCD= Fédération Francophone de Cancérologie Digestive ; FNCLCC= Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer ; CG= Cancer Gastric, JGE= Jonction gastroœsophagienne , HR= Hazard Ratio ; LV= Leucovorine ; MAGIC= Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy, S-1 = Tegafur, Gimeracil, Oteracil ; XP= Capecitabine, Cisplatine.



#### iv. Chimiothérapie intrapéritonéale

La récurrence intra-abdominale représente un problème essentiel dans le cancer de l'estomac. En effet, la majorité des patients atteints de cancer de l'estomac avancé décèdent du fait d'une récurrence péritonéale. Les métastases peuvent être localisées au niveau de l'ovaire (tumeur de Krukenberg), dans les culs-de-sac péritonéaux prérectaux et post-vésicaux et autour de l'ombilic (ganglion de Sister Joseph). Ces constatations ont conduit à un concept de chimiothérapie intrapéritonéale délivrant de hautes doses de chimiothérapie dans la cavité abdominale.

Dans le passé, le cisplatine, la mitomycine ou le 5-FU ont été couramment utilisés dans ce but. L'utilisation du cisplatine par voie intrapéritonéale n'a pas montré de bénéfice concernant la survie. Les résultats pour la survie avec la mitomycine étaient discutables, car un des trois essais randomisés retrouvait un bénéfice pour les patients recevant un traitement péritonéal ; cependant, la petite taille de l'échantillon se révélait un handicap pour l'interprétation de l'étude. [172]

Yu [173] a présenté sa conclusion sur le plus grand essai dans ce contexte. Deux cent quarante-huit patients ont été randomisés entre un traitement intrapéritonéal (mitomycine et 5-FU) et une observation seule. Le bras intrapéritonéal a présenté des taux de morbidité et de mortalité supérieurs, et n'a pas montré une amélioration significative des résultats thérapeutiques (survie globale, 38,7 % versus 29,3 % pour le bras contrôle ;  $p = 0,219$ ).

Une méta-analyse a examiné 13 rapports randomisés contrôlés, comparant la chirurgie avec versus sans chimiothérapie adjuvante intrapéritonéale. [174]

Seule la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale intraopératoire, avec ou sans chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire, après résection de cancer de l'estomac était associée à une amélioration de la survie globale (RR = 0,45, IC 95 %, 0,29-0,68,  $p = 0,0002$  ; RR = 0,60, IC 95 %, 0,43-0,83,  $p = 0,002$  ; respectivement).

Cependant, la chimiothérapie intrapéritonéale était aussi associée à une augmentation du risque d'abcès intra-abdominal et de neutropénie. De ce fait, la chimiothérapie intrapéritonéale n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques.

## VI. Facteurs pronostiques

Bien que les stratégies thérapeutiques aient évoluées depuis plus de 10 ans, le pronostic des adénocarcinomes gastriques reste sombre avec un taux de survie globale à 5 ans de 25% tous stades confondus [20]. Cependant ce taux de survie varie grandement en fonction de certains facteurs pronostiques dont l'influence sur la survie diffère selon les études. Ces facteurs pronostiques peuvent être liés au patient, au traitement et/ou à la tumeur.

Le seul facteur lié au patient, communément retenu dans les différentes études comme pouvant influencer la survie globale, est l'âge du patient. Un âge avancé (dont le cut-off varie de 60 à 70 ans selon les études) est ainsi reconnu comme pouvant impacter de façon négative la survie globale, et dans une moindre mesure la survie sans récurrence, des patients atteints de cancer gastrique.

Récemment une méta-analyse chinoise a décrit l'index de nutrition comme facteur pronostic, en effet la survie des patients, les complications post-opératoires et les caractéristiques clinico-pathologiques étaient significativement influencées par l'index de nutrition. Mais un index nutritionnel bas n'était pas significativement prédictif du mauvais pronostic dans les stades IV de la tumeur gastrique. [175]

Concernant les facteurs pronostiques liés au traitement, différentes variables ont été évoquées comme pouvant influencer la survie globale : le type de curage ganglionnaire, le rapport entre le nombre de ganglions métastatiques et le nombre de ganglions prélevés, le type de gastrectomie réalisée. Toutefois, le principal facteur pronostic lié au traitement reste la radicalité de la résection chirurgicale, des

marges de résection envahies microscopiquement (résection R1) ou macroscopiquement (résection R2) étant très péjorative sur la survie globale.

Enfin, les caractéristiques propres de la tumeur peuvent aussi influencer le pronostic des patients ayant un adénocarcinome de l'estomac. Le principal facteur pronostique lié à la lésion reste le stade TNM, résumant à lui seul le degré d'extension pariétale mais aussi l'extension ganglionnaire et à distance de la tumeur cependant dans notre étude le nombre de ganglions nécessaires pour une stadification était insuffisant dans 36% des cas.

L'influence du type histologique sur la survie globale reste, quant à elle, controversée.

Une étude rétrospective marocaine , portant sur 112 cas d'adénocarcinome gastrique colligés au service de chirurgie viscérale B du centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès a essayé d'élucider les facteurs pronostiques indépendants de survie et a conclu qu'il existe un certains nombres de paramètres chirurgicaux et anatomopathologiques identifiés qui sont pourvoyeurs d'une survie sensiblement moindre au reste de la population, ces paramètres sont le ratio ganglionnaire, le stade pN, l'engainement péri-nerveux, le stade pTNM et le type histologique adénocarcinomes à cellules indépendantes. [67]

## 1. Adénocarcinomes à cellules indépendantes (ADCI), un facteur péjoratif indépendant ?

En Asie, où le diagnostic du cancer de l'estomac se fait généralement à un stade précoce, le type histologique ADCI a un pronostic favorable dans les adénocarcinomes gastriques superficiels par rapport aux autres types histologiques.

Ceci est dû à sa survenue chez des patients jeunes, un faible taux d'envahissement ganglionnaires et faible diffusion intrapariétale.

Cependant, quand il s'agit d'un adénocarcinome invasif, la valeur pronostique du type histologique reste controversée mais plus décrite comme péjorative.

Cela fut suggéré pour la première fois dans des études rétrospectives mais sans distinction entre les types diffus. [167-177]

Deux études rétrospectives avec plus de 3500 patients ayant un adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes ont montré une survie à 5 ans sensiblement diminuée par rapport aux autres types histologiques. [178-179]

D'autres études avec un plus faible effectif retrouvaient que les ADCI n'étaient pas un facteur pronostic indépendant dans leurs analyses multivariées [180-182].

Contrairement à l'étude de Piessen, publiée en 2009 dans « Annals of Surgery » qui est une étude cas-témoin portant sur 159 patients, appariés selon l'âge, le sexe, le score ASA, la localisation tumorale, et le stade pTNM. Les ADCI réséqués avaient plus souvent une récurrence péritonéale et un envahissement ganglionnaire. Dans cette étude, la présence d'un ADCI était un facteur indépendant péjoratif de survie [95].

Tableau 24: Résultats de l'essai de Piessen étudiant la récurrence tumorale des adénocarcinomes gastriques en fonction du type histologique ADCI et non ADCI.

[98]

	ADCI vs Non-ADCI	Significativité
Carcinose péritonéale	Plus fréquente	p=0.013
Envahissement ganglionnaire	Plus important	p<0.001
Résection R0	Moindre	p=0.019
Récidives	Plus précoces	p=0.058
Médiane de survie	Plus faible 20 vs 36 mois	p=0.019

En 2012, Taghavi publie une étude de cohorte avec un très grand effectif pour analyser le pronostic des ADCI. Ce travail réalisé par à partir d'une base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) regroupant 17 registres de cancérologie, soit 10 246 patients suivis pour adénocarcinome de l'estomac entre 2004 et 2007, ne trouve aucune association entre le type histologique ADCI et une moindre survie, que ce soit en analyse univariée ou en analyse multivariée. [183]

Cette étude rétrospective de registre portant sur un grand nombre de cas ne prend malheureusement pas en compte la nouvelle classification des ADCI et ne précise pas le contingent de cellules indépendantes afin de préciser réellement le pronostic des ADCI.

Si l'étude de Tagavhi n'identifie pas la présence de cellules indépendantes dans les tumeurs gastriques comme un critère de mauvais pronostic, elle met en évidence une plus grande agressivité tumorale avec une plus grande proportion de stade avancé. Un ADCI à un stade tumoral égal et avec un curage ganglionnaire équivalent aura plus fréquemment un envahissement lymphatique et une résection chirurgicale incomplète que l'adénocarcinome gastrique.

En 2014 , Voron Thibault confirme la valeur pronostique péjorative du type histologique ADCI sur la survie globale ( $p=0,041$ ), qui persiste en analyse multivariée après ajustement sur les autres principaux facteurs de risque de mortalité que sont la dénutrition, l'aspect de linite, la radicalité de la résection, l'extension tumorale intrapariétale (stade pT), l'envahissement ganglionnaire (stade pN) et la présence de métastases à distance et cela en se basant sur l'analyse d'une large cohorte multicentrique de 1799 patients, opérés à visée curative d'un cancer de l'estomac entre Janvier 1997 et Mars 2010. [183]

## 2. Une résistance à la chimiothérapie ?

À ce jour, aucune étude n'a spécifiquement évalué la chimiosensibilité des cellules indépendantes. Plusieurs données concernant les ADCI et extraites des études sur les adénocarcinomes gastriques suggèrent une chimiorésistance. En effet, deux études identifiant spécifiquement les vrais ADCI ont retrouvé un taux de réponse aux chimiothérapies étudiées plus faible dans les ADCI que dans l'adénocarcinome gastrique (65 versus 16 % [137] et 83 versus 22 % [184]).

Ces résultats ne sont extraits que d'analyses de sous-groupes sur de petits effectifs de moins de 30 patients et doivent donc être confirmés à plus grande échelle. Néanmoins, l'hypothèse évoquée de cette chimiorésistance serait la présence de la vacuole de mucus intra-cytoplasmique qui diminuerait l'effet cytotoxique et cytostatique de la chimiothérapie. [95]

Plus récemment, une étude rétrospective multicentrique française regroupant 924 cas d'ADCI a comparé la chimiothérapie périopératoire et la chirurgie première. [95]

Messenger observait une absence de bénéfice de la chimiothérapie sur le taux de résection R0 en raison de l'absence d'une réponse tumorale permettant un «

downstaging » ou un « down-sizing » de la tumeur et des adénopathies lymphatiques afin d'augmenter le taux de résection R0 ni de bénéfique sur la survie.

En effet , Messenger retrouve ainsi une survie à deux ans de 26 % dans le groupe chirurgie première versus 24 % dans le groupe chimiothérapie puis chirurgie. Au contraire, la chimiothérapie périopératoire est considérée, selon cette étude, comme facteur pronostic indépendant de faible survie. ( $p=0,042$ ), expliqué par la toxicité du traitement néoadjuvant. (fig.49)

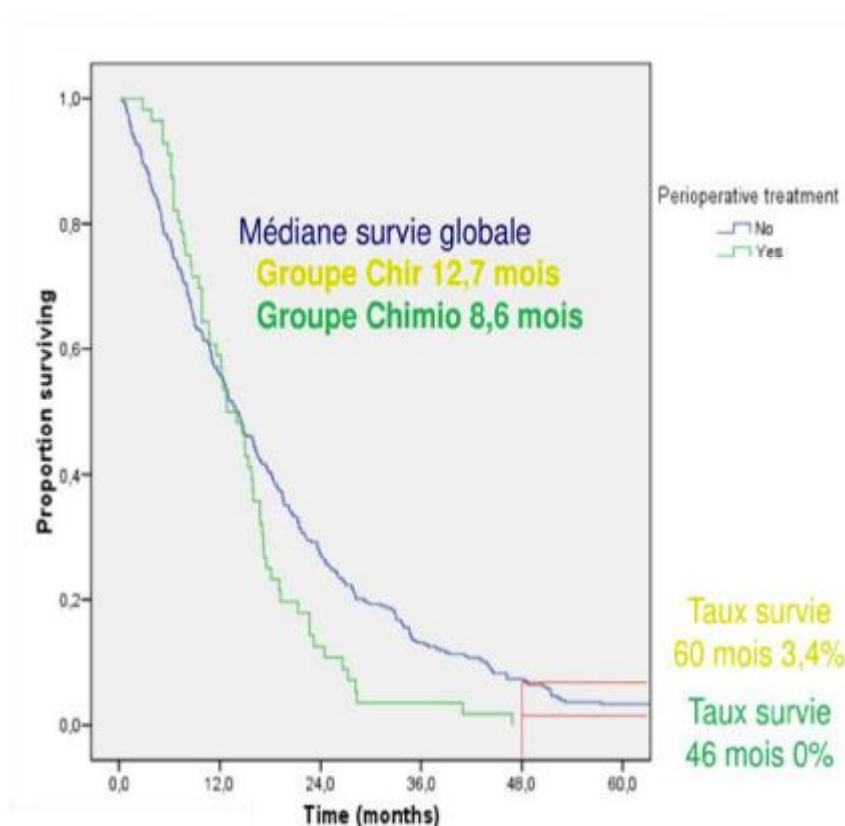


Figure 48 : Etude française multicentrique ( 18 centres), rétrospective de 01/1997 à 12/2009 ; étude 2 groupes : CHIR (n=753) VERSUS CT péri-op (n=171). Dr M

Messenger SFCD 2010

Cette étude présente certains biais, notamment de sélection, avec un choix de traitement laissé à la discrétion de l'investigateur. Il existait également une hétérogénéité des chimiothérapies proposées. En revanche, il est intéressant de noter dans cet essai, des taux équivalents de résection dans les deux groupes (95 % versus 93 %) suggérant que la chimiothérapie néo-adjuvante dans cette indication ne diminuait pas le taux de résection.

Dans l'étude française de Voron Thibault [183], il a été rapporté que la chimiothérapie périopératoire ne semble influencer la survie que chez les patients présentant un adénocarcinome non ADCl (de façon péjorative pour la chimio préopératoire et bénéfique pour la chimiothérapie post-opératoire) et donc la chimiothérapie préopératoire était sans effet, surtout pas péjoratif, comme avait suggéré Messanger dans son étude.

Ces données intéressantes plaident pour une moindre voire non-efficacité de la chimiothérapie dans l'ADCl.

Pour cela et afin de déterminer au mieux la sensibilité des ADCl à la chimiothérapie pré- et postopératoire, une étude prospective randomisée multicentrique (ADCl002 Study) a été initiée par le groupe FREGAT [185] (fig.50).

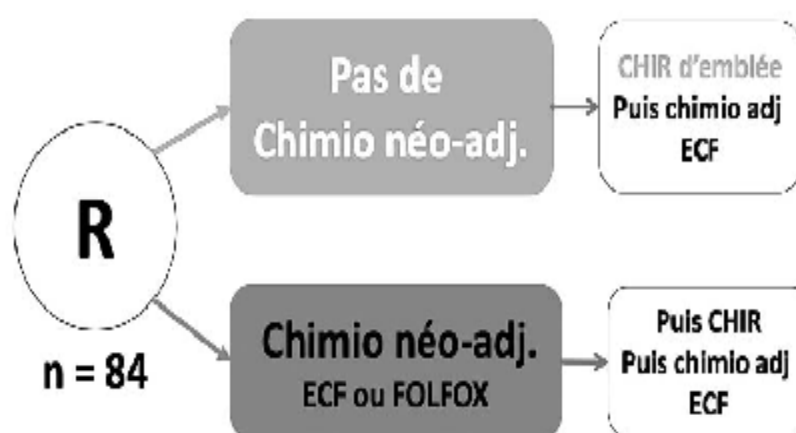


## ADCI : FFCD 1103

Estomac résécable M0, à cellules indépendantes (ADCI)

### Phase II / III

Intérêt de la chimio péri-op pour les cancers gastriques ADCI



Objectif I : Survie globale à 2 ans

Figure 49 : Distribution des bras dans l'étude ADCI001 et thérapies utilisées .

## VII. Nouveaux horizons

Récemment, plusieurs équipes ont étudié les anomalies moléculaires d'un certain nombre de tumeurs pour essayer de dégager des classifications moléculaires dans le but de pouvoir proposer des prises en charge adaptées aux différents types moléculaires. L'équipe du Cancer Genoma Atlas Research Network (CGARN) a repris les tissus tumoraux de 295 patients ayant un adénocarcinome gastrique et naïfs de tout traitement (ni chimiothérapie ni radiothérapie) [186] .

Des prélèvements de muqueuse gastrique non tumorale et des prélèvements sanguins pour isolement d'ADN ont également été réalisés. Ils ont ainsi pu distinguer 4 groupes de tumeurs en fonction des voies dérégulées au sein de la tumeur : tumeurs riches en charge virale d'EBV : hyperméthylation étendue de promoteurs de l'ADN ; en rapport avec un déficit du système MMR avec taux de mutations élevé et/ou hyperméthylations dont celle du promoteur de MLH1 ; 2 autres groupes, l'un avec tumeur avec génome stable et l'autre avec génome instable.

(fig.51)

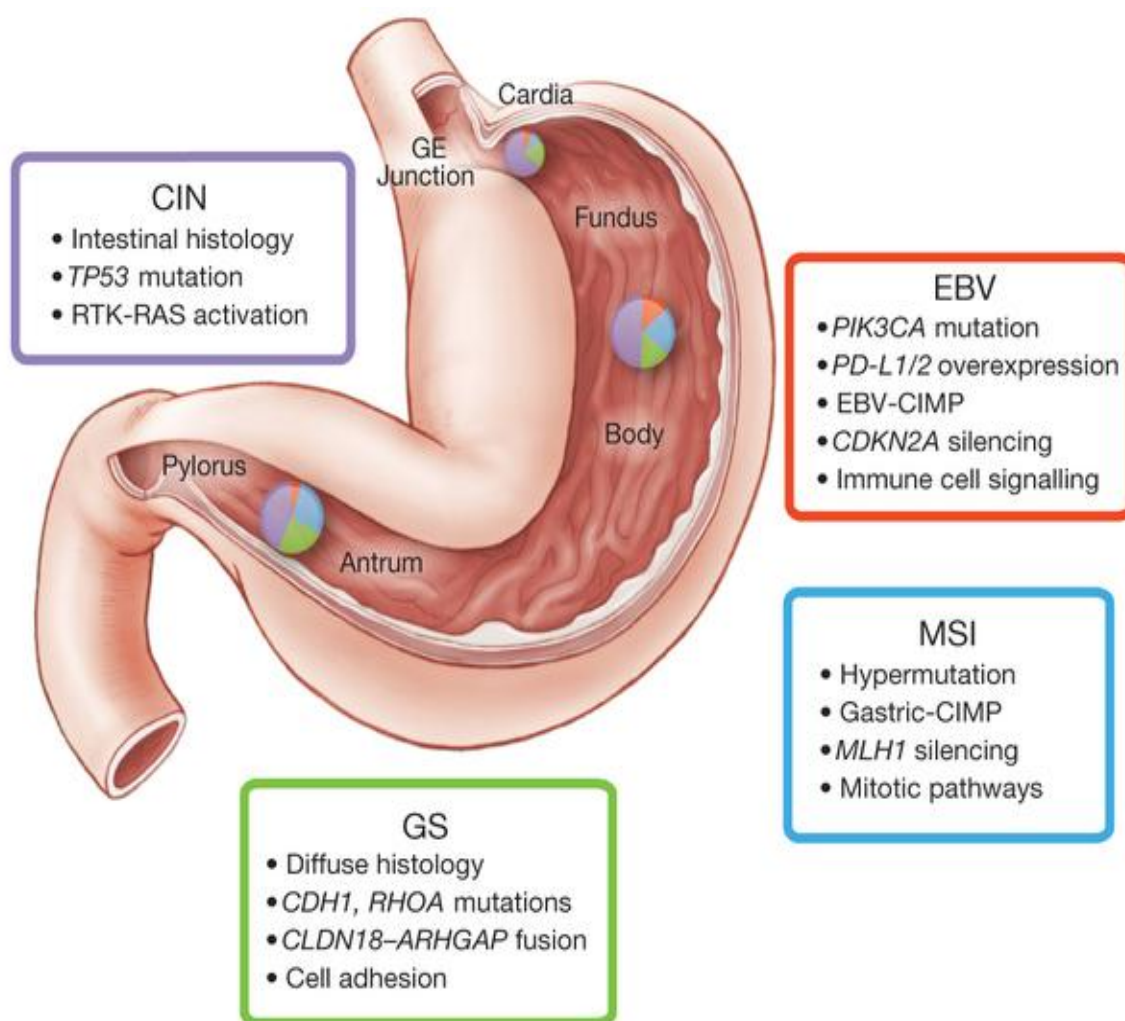


Figure 50 : Classification moléculaire proposée par Cancer Genome Atlas Research Network (CGAR) [186]

Au total, cette classification semble refléter des mécanismes de cancérogenèse différents et des dérégulations de voies de signalisation différentes. Les différences de survie entre les sous-groupes n'ont pas été étudiées dans cette étude.

Pourtant la mise en évidence de sous-groupes de patients potentiellement sensibles à ces traitements est nécessaire. L'établissement de classifications moléculaires permet de caractériser les profils de tumeurs de manière plus précise et de dégager des sous-groupes de patients parmi lesquels les réponses aux traitements seraient plus élevées, rendant ces traitements plus acceptables notamment d'un point de vue économique. Ces classifications demandent à être confirmées et validées par d'autres études et seront sans nul doute des facteurs de stratification ou de sélection

dans les essais cliniques futurs pour valider leur utilité dans la prédiction de la sensibilité aux traitements de manière prospective. (fig.52)

Tableau 25: Classification moléculaire des adénocarcinomes gastriques proposée par CGARG

EBV (8,8%)	MSI-high (21.7%)	Génomiquement stables (GS) (19.7%)	Instabilité chromosomique (CIN) (49.8%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Prévalence chez les hommes (81%)</li> <li>-Plus fréquemment localisées dans le fundus ou le corps de l'estomac (62 %)</li> <li>-Type histologique intestinal dans 75 % des cas.</li> <li>-Fréquentes mutations de PIK3CA</li> <li>-Amplifications de JAK2 et ErbB2</li> <li>-Présence notable de cellules immunitaires (donc un rationnel à tester des inhibiteurs de checkpoints immunitaires dans ces formes tumorales )</li> <li>-Surexpression PD-L1/PDL2 (suggérant un intérêt potentiel à tester des inhibiteurs de ces molécules dans ces tumeurs.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Patients âgés (médiane d'âge de 72 ans)</li> <li>- Femmes (56 %)</li> <li>-Corps ou antre</li> <li>-Type intestinal</li> <li>-Fréquentes mutations (PIK3CA, ErbB3, ErbB2, EGFR)</li> <li>-Altérations communes dans les gènes CMH classe I dont la bêta-2microglobuline et HLA-B (relation possible avec une diminution du système de présentation de l'antigène)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Patients jeunes (âge médian 59 ans)</li> <li>-Type diffus (70 % )</li> <li>-Pas de prédominance de localisation anatomique.</li> <li>-Mutations RAS et gènes d'adhésion et intégrines (mutation et fusion de CLDN18 et ARHGAP26)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Patients âgés (âge médian 68 ans)</li> <li>-Type intestinal (80%)</li> <li>-Pas de localisation anatomique prédominante.</li> <li>-Mutations p53</li> <li>-Amplifications des récepteurs de tyrosine kinases et de VEGFA (intéressante pour une éventuelle utilisation des anti-angiogéniques)</li> <li>-Amplifications fréquentes de médiateurs du cycle cellulaire (CCNE1, CCND1 et CDK6).</li> </ul>

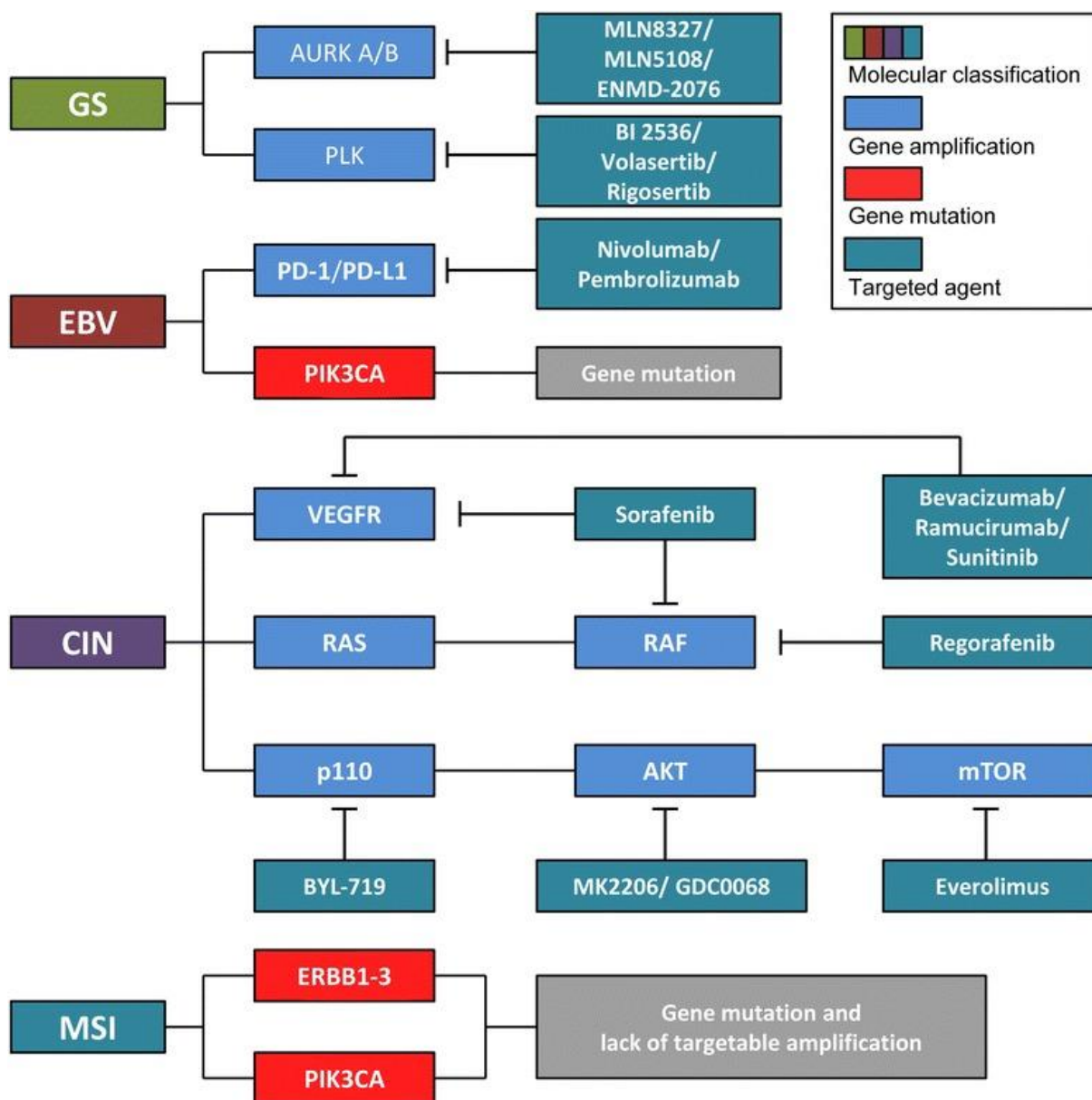


Figure 51 : Implication de la classification moléculaire des adénocarcinomes gastriques dans le traitement . [187]

## VIII. Surveillance post thérapeutique

Aucune étude n'a montré qu'une surveillance des cancers gastriques réséqués pouvait induire chez les patients surveillés un quelconque bénéfice en terme de survie. L'objectif de cette surveillance devrait être de pouvoir détecter une récurrence asymptomatique isolée (souvent d'origine ganglionnaire) susceptible de pouvoir bénéficier d'une exérèse. Tout autre découverte indiquerait préférentiellement une prise en charge par chimiothérapie.

Cas d'un patient de notre série où la récurrence a été découverte à un stade symptomatique et fut adressée pour chimiothérapie palliative.

La surveillance ne s'adressera donc qu'à des patients dont l'âge ou l'état général permettent un traitement en cas de récurrence. Cette surveillance dont la fréquence n'est pas consensuelle se fait par : [69]

- Un examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans puis une fois par an comportant la recherche de signes de récurrence potentielle et de signes de dénutrition qui peuvent imposer un avis spécialisé.
- Une échographie abdominale tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans et un cliché thoracique de face tous les ans pendant 5 ans. Ces 2 dernières propositions peuvent être remplacées par un scanner spiralé thoraco-abdominal tous les 6 mois pendant 5 ans puis surveillance clinique et échographie abdominale.
- En cas de gastrectomie partielle la surveillance du moignon gastrique doit débuter 10 ans après la chirurgie et comporter une endoscopie digestive haute tous les 2 ans avec biopsies systématiques (accord professionnel)
- Surveillance des récurrences péri-anastomotiques (après gastrectomie totale) par échoendoscopie chez des malades sélectionnés à haut risque de récurrence anastomotique (ex : marge envahie et traitée par radiothérapie).

- Un bilan biologique : la possibilité d'anémie post-gastrectomie totale justifie la surveillance de la numération formule une fois par an.

Si splénectomie :

- Vaccinations (si pas réalisées en préopératoire): Pneumo 23 avec rappel tous les 5 ans, Méningococcique A + C avec rappel tous les 3 ans, Haemophilus Influenzae b (Act-Hib) avec rappel tous les 3 ans, Grippe avec rappel tous les ans.
- Antibio prophylaxie par Oracilline® 1 comprimé à 1M UI matin et soir le plus longtemps possible et au moins 2 ans (à vie si bonne tolérance). Pas d'antibio prophylaxie recommandée pour les malades allergiques aux bêtalactamines. Conseils classiques aux splénectomisés (antibio prophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé ...).
- Un traitement par Vitamine B12 administrée par voie intramusculaire (1mg tous les 3 mois à 12 mois) est nécessaire en cas de gastrectomie totale.

# PERSPECTIVES



Sur la base des résultats de notre étude et à la lumière de l'analyse bibliographique, il nous paraît indispensable de :

- 1- Mettre en place un véritable registre des cancers régional et national afin de pouvoir apprécier de façon exhaustive le profil épidémiologique du cancer gastrique.
- 2- Définir une population à haut risque de cancer gastrique chez qui une surveillance endoscopique pourrait être proposée.
- 3- Etablir une stratégie d'éradication sélective de l'infection à l'HP plus précoce et mieux ciblée.
- 4- Mener des études prospectives permettant d'apprécier l'épidémiologie réelle de l'infection à HP au Maroc et son implication dans la genèse des cancers gastriques.
- 5- Standardiser le geste chirurgical qui doit répondre aux règles de la chirurgie oncologique,
- 6- Standardiser les protocoles de lecture des pièces opératoire cela passant par : la généralisation de l'examen extemporané qui peut influencer sur le pronostic ultérieur du patient et par la généralisation de la pratique de l'immunohistochimie à la recherche de l'HER2.
- 7- Instaurer un système de suivi médical des patients atteints du cancer de l'estomac afin d'évaluer la survie.
- 8- Généraliser la couverture sanitaire pour faciliter l'accès aux soins chez les couches sociales défavorisées.
- 9- Il est certain que ce travail ne peut refléter tous les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques et que d'autres études prospectives doivent venir palier à toutes les difficultés qu'on a rencontré durant cette enquête, tel que le manque de certaines données , cependant nous pouvons offrir aux futurs chercheurs une série importante et ancienne du cancer de l'estomac, qui pourra faire l'objet de plusieurs comparaisons afin d'améliorer la prise en charge globale de cette affection.

# CONCLUSION

Le traitement à but curatif de l'adénocarcinome gastrique évolue en optimisant à la fois les traitements chirurgicaux et les traitements complémentaires. La radio-chimiothérapie a été évaluée dans un large essai contrôlé qui a montré une amélioration significative des taux de survie globale et de survie sans récurrence après une gastrectomie pour des cancers de stade IB-IV. Cependant, le protocole de chimiothérapie était responsable de nombreuses toxicités digestives et hématologiques de grade III-IV.

Bien que notre étude ait un effectif très faible, ce protocole est réalisable dans notre institut avec une assez bonne tolérance, et sans interruption du traitement ; les décès étaient soit en rapport avec des récurrences locorégionales ou des métastases sans identification de facteur pronostic de récurrence.

Un examen anatomopathologique d'un nombre suffisant de ganglions ou l'utilisation du ratio ganglionnaire pourraient être utilisés dans de futurs essais pour sélectionner les patients ayant le même pronostic de façon plus précise en réduisant le phénomène de migration de stade.

Ainsi un effet positif du traitement pourrait se dévoiler dans un sous groupe alors que les résultats sont négatifs dans un autre.

Rappelons que les principaux points faibles de notre étude sont représentés par l'analyse rétrospective, le faible effectif des patients et la courte durée du suivi.

# RESUMES

## Résumé :

Le cancer de l'estomac représente le quatrième cancer dans le monde avec un peu moins d'un million de cas par an mais la deuxième cause de décès par cancer. Plus de 90% des cancers de l'estomac sont des adénocarcinomes.

Sa progression est lente ce qui explique son retard diagnostique et donc une diminution des chances de survie.

La chirurgie reste le seul traitement potentiellement curatif du cancer gastrique et même dans ce cas, la survie à 5 ans dans les cas avancés ne dépasse pas 30% à cause du risque important de récurrence locorégionales et à distance, c'est pour cela que plusieurs études ont essayé de développer des traitements adjuvants.

L'objectif de notre travail est d'évaluer le rôle d'une radio-chimiothérapie concomitante selon le protocole de Macdonald dans la diminution du risque de récurrence locorégionale, l'amélioration du pronostic sévère des adénocarcinomes gastriques localement avancés et d'étudier la sécurité du traitement en ce qui concerne la survenue des effets secondaires et leur tolérance.

Et cela par une étude rétrospective regroupant 14 cas d'adénocarcinome gastrique colligés au service de radiothérapie de l'hôpital d'oncologie au sein du centre universitaire hospitalier Hassan II de Fès entre Janvier 2012 et Décembre 2015 et de la comparer avec la littérature.

Nos patients se répartissent en 10 hommes (70.8%), et 4 femmes (29.2%) avec un âge moyen de découverte de 54 ans avec des extrêmes de 33ans et 68 ans.

Une gastrectomie partielle 4/5 éme était réalisée dans 71% des cas, alors que le type de curage ganglionnaire pratiqué était majoritairement un curage étendu D1,5 dans 64,2% des cas contre 28,5% de curage D1.

Le nombre de ganglions examinés était en moyenne de 13,5 alors que le

nombre de ganglions positifs était en moyenne 4,8.

Le stade III est le stade majoritaire dans notre étude (50%) alors que dans 35,7% des cas le stade était imprécis à cause de l'insuffisance des ganglions extirpés lors de l'analyse histologique.

85% de l'ensemble des cas ont réussi à achever leurs traitements, un cas de neutropénie a été enregistré et une toxicité digestive était observée dans 3 cas.

Parmi les 14 patients, un est décédé avant la fin du traitement adjuvant alors qu'un autre a décidé de ne pas le continuer.

Lors de la période de suivi, dont la date point est Septembre 2016, 3 cas de récurrence ont été notés et le taux de survie jusqu'à ce point est de 65% avec une médiane de survie de 15,5 mois.

## Abstract:

Stomach cancer is frequent; 755.000 new cases are reported each year worldwide.

Despite of the decline of its incidence in the world, its prognosis is still severe because of it's late diagnosis.

More than 90% of cancers of the stomach are adenocarcinomas. The surgery is the only potentially curative treatment of gastric cancer and even when it can be performed, survival at 5 years is less than 30 % in the advanced stages because of r disease relapse.

Thus, many studies tried to find better adjuvant treatment modalities for resected gastric cancer patients.

The aim of our work is to evaluate the place of adjuvant chemoradiotherapy, Macdonald regimen, in the reduction of locoregional recurrence, improvement of the poor prognosis, study the safety and tolerance of such regimen in the treatment of advanced gastric carcinoma and compare the results with literature.

Through this retrospective study carrying on 14 cases of resected gastric adenocarcinoma gathered at the radiotherapy department of the oncological hospital over a period going from January 2012 to December 2015, we note that:

Our patients were divided to 10 males (70.8 %), and 4 females (29.2 %), the average age at diagnosis was at 54 ranging from 33 to 68 years old.

The curative gastrectomy type carried out was the partial gastrectomy with 71% whereas the most practised lymphadenectomy was an extended lymphadenectomy D1,5 in 64,2% of the cases versus 28,5% of D1 lymphadenectomy.

The average lymph node number examined was 13,5 lymph nodes while the average of invaded lymph nodes was 4,8.

Stages III of the disease were most common (50%) whereas 35.7% of stages were

not determined correctly because of insufficient examined lymph nodes.

Treatment was achieved in 85% of cases, one case of neutropenia was noted and 3 cases of gastrointestinal toxicity were reported.

Of the 14 patients in our study, 1 patient died before the end of treatment and one other decided to not finish it.

Our endpoint of the follow-up was September 2016, 3 patients had recurrence, the median of overall survival is 15,5 months and survival rate at this point is 65%.



## مطنى :

يعتد رطن المطلق رطل رابع في جليع نحلل الم عمل قلة ليلا عن م ليونج القند نويوالك نلسب بله ثا نل لوفيات بالسرطان كثر من 90 في المئة من حالات سرطان المعدة هي عبارة عن رام غدية. يكون تشا رلسر رطل نحلل لي بطي نأما يوي تشهين أ خوبالتا لي قليل من فطرش فاء.

تعطج راحة العلاج ثالي الوحي سرطان المعدة حتى في حاله نسبة الحيلة لمدة 5 سنوات تقل عن 30% لم رضيا لم راحل المتقدمة من الم ضو ذلك بسبب الاحتمال الكبير لعلته كاسة موضعي اوجه ليل ذلك مجموعة من الدراسات اهتمت بتطوير العلاجات المساعدة.

الهدف من لانه ذا في قديم همية العلاج لتكملي لإشعاعي ثلاثي الأبعاد الصاد بل علاج كيميائي جسد بروتوكول ما كود نال في التخفيض من نسبة الانتكاس والتحسن من المآل السرطاني المحتوي المتقدم موضعيا وكذلك الترفع على سلامة هذا العلاج من حيث نسبة ودرجة الأعرط الجانبية.

وهذا من خلال دراسة استعادية حول 14 سرطان معدي غدية مستهدفة بغوش فاني، صدرت بصيغة الإشعاع بمستشفى فليانك لوجيبا للملا كوش فاني الجامعي الحسلي ثاني فليس بين اير 2012 إلى غاي قنير 2015 ننتها بالأدبيات. نرلوح سنالم رضيا ما بين 33 و68 مة، حيث بلغ متوسط العمر 54 مة، وتوزعوا بين 10 رجال (70.8%) و4 نساء (29.2%).

كوش سرطان المعدة الخبيث 44% كثرته ثيلا نسبة 71% بين ماكن نوع سرطان الغلظيم فولية افي البلاست سرطان الموسع ض1،5 في 64،2% قابل 28،5% ماست سرطان المعدة الموسعة ض1.

وكن العدد الاجمالي للغلظيم فولية مستهدفة في المتوسط 3،2 بين ماكن عد الغلظيم فولية رطانية في المتوسط 4،8.

شك لظلم رحالة الة من الم ضلأ كثرشوعا بنسبة 50% بين الم تحنص فتقوية في 35،7% لكن عد العقد اليم فولية مستهدفة تغير كف خلال التحليل النسيجي.

تمكن 85% من مجموع حالات المستكمال العلاج وسجلت الة نقل خلايا المتعدلة درجة 2 لظن رابات هضمية عند ثلاث حالات.

من بين 14 مريض، توفي مريض واحد قبل نهاء علاجها لتكملي، كما امتنع خر عزائم له.

خلال فترة المتابعة التي وقفت عثت نير 2016، سجلت 3 حالات انتكاس كانتسبالي قاء حتىه ذال نقطة 65% بمعدل 5،5 شهرا.

# ANNEXES

**Fiche d'exploitation des patients ayant un cancer gastrique dans le but de répondre à :  
Intérêt de la radio-chimiothérapie concomitante dans le traitement des adénocarcinomes  
gastriques.  
Etude rétrospective.**

**Instructions de remplissage**

- Tous les patients vus dans le centre entre Janvier 2012 et Décembre 2015 doivent être inclus (Période de 4 ans).
- Porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac.
- Réséqués et ayant reçu un traitement par radio-chimiothérapie concomitante adjuvante ( Protocole de MacDonald)
- Des données précises et complètes sont nécessaires pour une analyse de qualité.
- Cocher la réponse juste.
- En cas de donnée non précisée, mettre NP.
- L'ensemble de la fiche papier doit être complété, au stylo à bille, soit pages recto-verso.
- Les classifications à utiliser sont détaillées dans les annexes du texte long.

**Partie 1 : Données pré thérapeutiques**

Nom centre : **Service de Radiothérapie**

Numéro patient / IP :

• **Identification du patient**

3 premières lettres Nom :    3 premières lettres Prénom :

Sexe Homme - 1 / Femme - 2 :   Date de naissance (jj/mm/aaaa) :

Symptômes révélateurs :

ATCD personnel

de cancer  
digestif :

Oui  Non

ATCD familiaux de cancer digestif :

Oui  Non

Préciser en clair (Type histologique, année,  
traitement) :

Préciser en clair ((Localisation, type  
histologique, âge au diagnostic) :

ATCD personnel de :

Tabagisme chronique	Ulcère gastrique	Gastrectomie	Gastrite atrophie	Autres Si oui, Préciser
------------------------	------------------	--------------	-------------------	-------------------------------

**• Localisation**

Estomac (Au-delà de 45 cm des arcades dentaires)

Antre	Petite courbure	Grande courbure	Fundus	Pylore	Pangastrique
-------	-----------------	-----------------	--------	--------	--------------

**• Au moment du diagnostic**

-Date de la première consultation (jj/mm/aaaa) : | | | | | | | | | |

-Score OMS 0, 1, 2, 3 ou 4 : | | | | | Score ASA 1, 2, 3, 4 ou 5 : | | | | |

-% perte de poids (rapport de la perte de poids sur le poids initial en kg) :

" De 0 à 10%     De 11 à 15%     De 16 à 20%     Plus de 20%

**Marqueurs**

-ACE (Normale < 10) en µg/L : | | | | | Ca 19.9 (Normale < 37) en ku/L : | | | | |

**• Classification tumorale préthérapeutique :**

cTNM (en échocoscopie ou à défaut en TDM)

T	N	M
---	---	---

**• Biopsie préthérapeutique** Date jj/mm/aaaa : | | | | |

**Partie 2 : Traitement**

2.1. Traitement néoadjuvant     Oui     Non    (si non : passer à la question 2.2)

Radiothérapie     Oui     Non    Dose de radiothérapie (Gy) : | | | | |

Chimiothérapie     Oui     Non    Nombre de cycles : | | | | |

Protocole de chimiothérapie en clair :

Date de début jj/mm/aaaa : | | | | |    Date de fin jj/mm/aaaa : | | | | |

Tolérance (cf. classification NCI-CTCAE Version 2):

Oui	Non
-----	-----

- Bonne (toutes les toxicités sont de grade I ou II)

- Mauvaise : au moins une toxicité de grade III ou IV  
Si oui préciser : 

Oui	Non
-----	-----

Bilan post traitement néoadjuvant

TDM :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Echo :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Date :	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Date :	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Réponse complète	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Réponse complète	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Régression $\geq 30\%$	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Régression $\geq 30\%$	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Stabilisation (Régression $<30\%$ Ou augmentation $<20\%$ )	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Stabilisation (Régression $<30\%$ Ou augmentation $<20\%$ )	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Progression (Augmentation $\geq 20\%$ )	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Progression (Augmentation $>20\%$ )	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Biopsies endoscopiques :

Date :

Positives :  Oui  Non

2.2. Chirurgie

»»» (Joindre une copie du compte rendu opératoire) + + +

Date de la chirurgie (jj/mm/aaa) :

Lieu de la chirurgie :

-Gastrectomie  Totale  Partielle

-Curage  Oui  Non

Si oui, étendue (D0, D1, D1.5, D2, D3)

- Complications précoces ( $<$  à 30 jours)

Morbidité chirurgicale  Oui  Non  Morbidité médicale  Oui  Non

Clavier I : Complications mineures, de résolution rapide et/ou spontanée

Préciser :

Clavier II : Complications mettant potentiellement en jeu le pronostic vital et nécessitant :  
2a un traitement médical

2b un traitement chirurgical ou une procédure thérapeutique invasive

Préciser :

Clavier III : Complications responsables d'une invalidité ou nécessitant une résection d'organe

Préciser :

Clavier IV : Complication entraînant le décès.

Préciser

- Complications tardives (>30 et < 60 jours) :

Morbidité chirurgicale  Oui  Non  Morbidité médicale  Oui  Non

Préciser :

Clavier I : Complications mineures, de résolution rapide et/ou spontanée

Préciser :

Clavier II : Complications mettant potentiellement en jeu le pronostic vital et nécessitant :  
2a un traitement médical

2b un traitement chirurgical ou une procédure thérapeutique invasive

Préciser :

Clavier III : Complications responsables d'une invalidité ou nécessitant une résection d'organe

Préciser :

Clavier IV : Complication entraînant le décès.

Préciser

### 2.3. Traitement adjuvant

Radiothérapie  Oui  Non  Dose de radiothérapie (Gy) :

Chimiothérapie  Oui  Non  Nombre de cycles :

Protocole de chimiothérapie :

Date de début jj/mm/aaaa :       Date de fin jj/mm/aaaa :

Tolérance (cf. classification NCI-CTCAE Version 2):

- Bonne (toutes les toxicités sont de grade I ou II)

Oui  Non

- Mauvaise : au moins une toxicité de grade III ou IV

Préciser :

Oui  Non

**Partie 3 : Anatomopathologie**

pT		pN		pM	
----	--	----	--	----	--

Classification OMS 2000 :

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Adénocarcinome tubuleux           | <input type="checkbox"/> Carcinome épidermoïde        |
| <input type="checkbox"/> Adénocarcinome papillaire         | <input type="checkbox"/> Carcinome à petites cellules |
| <input type="checkbox"/> Adénocarcinome muqueux            | <input type="checkbox"/> Carcinome indifférencié      |
| <input type="checkbox"/> ADCI (cellules en bague à chaton) | <input type="checkbox"/> Autre                        |
| <input type="checkbox"/> Carcinome adéno-squameux          |   |

»»» NB : Joindre une copie du compte rendu d'anatomopathologie +++

**Partie 4 Suivi : Récupérer absolument des dernières nouvelles précises datant de moins de 6 mois.**

Date dernières nouvelles (jj/mm/aaaa) :

Poursuite évolutive  
Récidive  Oui  Non

Si oui, date (jj/mm/aaaa) :

Site de première récurrence :

-Locorégionale  
(Récidive anastomotique ou sur site opératoire)  Oui  Non

-À distance  Oui  Non

Métastase hépatique	Autres sites extra abdominaux		Adénopathies à distance

-Péritonéale :  Oui  Non

-Mixte  Oui  Non

-Préciser le type de traitement en première ligne, doses, durée :

-Passage à une 2ème ligne

Préciser type de traitement, doses, durée :

-Passage à une 3ème ligne

Préciser type de traitement, doses, durée :

Décès : Date décès (jj/mm/aaaa) : | | | | |

Décès dû au cancer

Décès intercurrent

Si décès intercurrent, préciser :



***Annexe 2 : Classification anatomopathologique UICC TNM 2009 (7<sup>e</sup> édition)***

<b>T</b>	<b>Tumeur primitive</b>
Tis	Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria
T1	Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (= cancer superficiel)
	T1a Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse
	T1b Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur étendue à la musculuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse
T4	
	T4a Tumeur perforant la séreuse
	T4b Tumeur envahissant un organe de voisinage
<b>N</b>	<b>Adénopathies régionales</b>
Nx	Ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire
N1	1 à 2 ganglions régionaux métastatiques
N2	3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
N3	Plus de 6 ganglions régionaux métastatiques
	N3a 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques
	N3b Plus de 15 ganglions régionaux métastatiques
<b>M</b>	<b>Métastases à distance</b>
M0	Pas de métastase
M1	Métastase à distance
<b>Stade</b>	<b>TNM</b>
Stade 0	Tis N0 M0
Stade IA	T1 N0 M0
Stade IB	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Stade IIA	T1 N2 M0
	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Stade IIB	T1 N3 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T4a N0 M0
Stade IIIA	T2 N3 M0
	T3 N2 M0
	T4a N1 M0
Stade IIIB	T3 N3 M0
	T4a N2 M0
	T4b N0,N1 M0
Stade IIIC	T4a N3 M0
	T4b N2,N3 M0
Stade IV	Tous T, Tous N, M1

***Indice de performance ou Performance Status (PS) Echelle de l'OMS (Annexe 3)***

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
1	Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
2	Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
3	Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

**Annexe 4 : Classification CTCAE (Common Terminology Criteria For Adverse Events) :**

Grade 1	Léger, asymptomatique ou symptômes légers, diagnostic à l'examen clinique uniquement, ne nécessitant pas de traitement
Grade 2	Modère, nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital, indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation, invalidant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès lié à l'événement indésirable.

### Critères d'évaluation de la toxicité CTC/NCI 3.0

Toxicité hématologique					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hémoglobine (g/dL)	<LLN - 10	<10 - 8.0	<8.0 - 6.5	<6.5	décès
Leucocytes ( $10^3/mm^3$ )	<LLN - 3.0	<3,0 - 2.0	<2.0 - 1.0	<1.0	décès
Neutrophiles ( $10^3/mm^3$ )	<LLN - 1.5	<1.5 - 1.0	<1.0 - 0.5	<0.5	décès
Plaquettes ( $10^3/mm^3$ )	<LLN - 75	<75 - 50	<50 - 25	<25	décès

Toxicité digestive					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit	\ de l'alimentation orale sans perte de poids ni déshydratation	\ des aliments et des liquides oraux réhydratation $\geq$ 24h	Pronostic vital en jeu	Décès
Vomissements	1 épisode/24h	2 à 5 épisodes /24h réhydratation IV < 24h	$\geq$ 6 épisodes/24h réhydratation IV $\geq$ 24h	Pronostic vital en jeu	Décès
Diarrhée	$\nearrow$ <4 selles/J	$\nearrow$ de 4 à 6 selles/j	$\nearrow$ >7 selles/j	Collapsus	Décès
Stomatite	Douleur et érythème	Erythème et ulcération alimentation solide possible	Symptômes et alimentation solide ou liquide impossible	Symptômes et pronostic vital en jeu	Décès

Toxicité neurologique					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Neuropathie périphérique	Paresthésies et/ou baisse des ROT	Paresthésies sévères et/ou affaiblissement modéré	Paresthésies intolérables et/ou \ importantes de la force motrice	Paralysie	Décès

Toxicité métabolique					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Bilirubine	>ULN – 1.5xULN	> 1.5 – 3.0xULN	>3.0 – 10xULN	>10xULN	–
Transaminases	>ULN – 2.5xULN	>2.5 – 5.0xULN	>5 – 20xULN	>20xULN	–
Phosphatases alcalines	>ULN – 2.5xULN	>2.5 – 5.0xULN	>5.0 – 20xULN	>20xULN	–
Créatinine sg	>ULN – 1.5xULN	>1.5 – 3.0xULN	>3.0 – 6.0xULN	>6.0xULN	Décès
Protéinurie	1+ (<3g/l)	2ou3+ (3-10g/l)	4+ (>10g/l)	Syndrome néphrotique	Décès

Autres toxicités					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hémorragies	Légère	Modérée	Moyenne	Sévère et pronostic vital en jeu	Décès
HTA	Asymptomatique et /de >20 mmHg (diastolique) ou	Symptomatique et / >20 mmHg	Nécessite plus d'un anti HTA	Pronostic vital en jeu	Décès

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Torre, L. A., et al. (2015). Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 65: 87-108.
- [2] Institut national des cancers (INCa) " La situation du cancer en France en 2012.".
- [3] Guerbaoui M "Le cancer au Maroc : Epidémiologie descriptive de 1950 à 1980." Cancer de l'estomac.
- [4] Benhamiche-Bouvier, C. F., Dancourt V, Faivre J,, "Épidémiologie des cancers du tube digestif. ." Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9-000-C-16 ; 2001.
- [5] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994, 61:1-241.
- [6] Michel P.: Gastric cancer. Treatment in 2008. Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 649-652
- [7] Landry, J., et al. (1990). "Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys 19(6): 1357-1362.
- [8] Macdonald, J. S., et al. (2001). "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction." New England Journal of Medicine 345(10): 725-730.
- [9] Lahlaidi Anatomie topographique de l'estomac volume II, l'abdomen.
- [10] H Netter MD. Frank: Atlas d'anatomie humaine Vol (2),2001.
- [11] Scaux. Gastrectomies pour cancer : principes généraux, anatomie Mutter, Mare-vasculaire, anatomie lymphatique, curages. EMC, techniques chirurgicales (A, 2001-330-Appareil digestif ,40
- [12] Association Japanese Gastric Cancer: Japanese classification of gastric carcinoma-2nd English edition-. Gastric cancer 1998, 1(1):10-24.

- [13] Aparicio T., Yacoub M., Karila-Cohen P., René E.: Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement. EMC - Chirurgie 2004, 1(1):47-66.
- [14] Registre des cancers de Rabat 2005.
- [15] Registre des cancers de la région du grand casablanca 2005-2007.
- [16] Mellouki.I, Laazar.N, Benyachou.B, Aqodad.N, Ibrahimi.A: Epidémiologie du cancer gastrique: expérience d'un centre hospitalier marocain. Pan African Medical Journal 2014, 17(1).
- [17] Mellouki.I, Laazar.N, Benyachou.B, Aqodad.N, Ibrahimi.A: Epidémiologie du cancer gastrique: expérience d'un centre hospitalier marocain. Pan African Medical Journal 2014, 17(1).
- [18] M. Gaouzi: Le traitement chirurgical du cancer de l'estomac ,  
Num de thèse :115/15. Université Cadi Ayyad Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech 2015.
- [19] Pisani Paola, Parkin D Maxwell, Bray Freddie, Ferlay Jacques: Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. International journal of cancer 1999, 83(1):18-29.
- [20] De Angelis Roberta, Sant Milena, Coleman Michel P, Francisci Silvia, Baili Paolo et al: Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. The lancet oncology 2014, 15(1):23-34.
- [21] Lambert.R: Épidémiologie du cancer gastrique dans le monde. 2010.
- [22] Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM: Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. European journal of cancer 1997, 33(7):1075-1107.
- [23] The seventh edition of the TNM classification Annales de pathologie 2010.

- [24] K. Ben Abdellah, S. Belamaalem, A. Khadmaoui, A. Qyou, H. Ouazzani et al: Profil épidémiologique des Adénocarcinome gastrique: Etude rétrospective. *International Journal of Innovation and Applied Studies* 2016, 16(3):482.
- [25] Smith, B. L., et al. (2015). "Incidence of Gastric Cancer in Marrakech and Casablanca, Morocco." *Journal of cancer epidemiology* 2015.
- [26] Conteduca, V., Sansonno, D., Lauletta, G., Russi, S., Ingravallo, G., Dammacco, F."H. pylori infection and gastric cancer: State of the art (Review)". *International Journal of Oncology* 42.1 (2013): 5-18. Traduit
- [27] Marshall, B. and J. R. Warren (1984). "Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration." *The Lancet* 323(8390): 1311-1315.
- [28] The EUROGAST Study Group (1993). "An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer." *The Lancet* 341(8857): 1359-1363.
- [29] Parsonnet, J., et al. (1991). "Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma." *New England Journal of Medicine* 325(16): 1127-1131.
- [30] Nomura, A., et al. (1990). "A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption." *Cancer research* 50(3): 627-631.
- [31] Group, C. C. (2001). "Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts." *Gut* 49(3): 347-353.
- [32] Yamaoka, Y., et al. (2008). "Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between Helicobacter pylori strains." *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 47(12): 1077.
- [33] Huang, J. Q., et al. (2003). "Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer." *Gastroenterology* 125(6): 1636-1644.



- [34] Rhead, J. L., et al. (2007). "A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer." Gastroenterology 133(3): 926-936.
- [35] Palli, D. (2000). "Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence." Journal of gastroenterology 35.
- [36] P. Correa, W. Haenszel, C. Cuello, S. Tannenbaum, .M Archer: A model for gastric cancer epidemiology. The Lancet 1975, 306(7924):58-60.
- [37] Nagini, S. (2012). "Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention." World J Gastrointest Oncol 4(7): 156-169.
- [38] Wang Xiao-Qin, Terry Paul D, Yan Hong: Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. World J Gastroenterol 2009, 15(18):2204-2213.
- [39] Fox James G, Dangler Charles A, Taylor Nancy S, King Amy, Koh Theodore J et al: High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. Cancer research 1999, 59(19):4823-4828.
- [40] La Vecchia C, Negri E, d'Avanzo B, Franceschi S: Electric refrigerator use and gastric cancer risk. British journal of cancer 1990, 62(1):136.
- [41] Chen Honglei, Tucker Katherine L, Graubard Barry I, Heineman Ellen F, Markin Rodney S et al: Nutrient intakes and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach. Nutrition and cancer 2002, 42(1):33-40.
- [42] Serafini Mauro, Bellocco Rino, Wolk Alicja, Ekström Anna Mia: Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. Gastroenterology 2002, 123(4):985-991.

- [43] Serafini Mauro, Jakszyn Paula, Luján-Barroso Leila, Agudo Antonio, Bas Bueno-de-Mesquita H et al: Dietary total antioxidant capacity and gastric cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *International Journal of Cancer* 2012, 131(4):E544-E554.
- [44] You Wei-cheng, Zhang Lian, Gail Mitchell H, Chang Yun-sheng, Liu Wei-dong et al: Gastric dysplasia and gastric cancer: *Helicobacter pylori*, serum vitamin C, and other risk factors. *Journal of the National Cancer Institute* 2000, 92(19):1607-1612.
- [45] Haenszel William, Kurihara Minoru: Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *Journal of the National Cancer Institute* 1968, 40(1):43-68.
- [46] González Carlos A, Pera Guillem, Agudo Antonio, Palli Domenico, Krogh Vittorio et al: Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer* 2003, 107(4):629-634.
- [47] J Salmi Elkhazraji: Profil épidémiologique des cancers gastriques: a propos de 215 cas, Thèse Num 166/95. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca 1995.
- [48] M Elouarda: Adénocarcinomes gastriques: étude épidémiologique, diagnostique et thérapeutique: Thèse Num: 184/93. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat 1993.
- [49] H. Benhammane: Profil épidémiologique du cancer gastrique : à propos de 113 cas. Thèse Num: 73/08. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès 2008.
- [50] Nomura Abraham, Grove John S, Stemmermann Grant N, Severson Richard K: A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. *Cancer Research* 1990, 50(3):627-631.

- [51] Zanghieri Gianni, Gregorio Carmela Di, Sacchetti Carla, Fante Rossella, Sassatelli Romano et al: Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990, 66(9):2047-2051.
- [52] Vasen HF, Wijnen Juul Th, Menko Fred H, Kleibeuker Jan H, Taal Babs G et al: Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996, 110(4):1020-1027.
- [53] Hsing Ann W, Hansson Lars-Erik, McLaughlin Joseph K, Nyren Olle, Blot William J et al: Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993, 71(3):745-750.
- [54] De la Riva S Munoz-Navas M, Sola J. : Gastric carcinogenesis. 96(4): 265-276 2004.
- [55] Roseau G, Leport J, Cerf M: Malignant degeneration of Menetrier disease. In: *Annales de gastroenterologie et d'hepatologie*: 1987; 1987: 247-249.
- [56] Tersmette Anne C, Offerhaus G Johan A, Tersmette Kasper WF, Giardiello Francis M, Moore G William et al: Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer research* 1990, 50(20):6486-6489.
- [57] Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JWL: The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002, 50(3):378-381.
- [58] Nabil A: Profil épidémiologique, clinique et endoscopique des adénocarcinomes de l'estomac. Thèse Num:24. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca 1995.
- [59] Campbell Peter T, Sloan Margaret, Kreiger Nancy: Dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *American journal of epidemiology* 2008, 167(3):295-304.

- [60] Chollet R., Létard, J., Vaillant, E. et al. : Prévention du cancer de l'estomac. *Acta Endoscopica* 2014 , 44:219-222, Springer.
- [61] Maconi Giovanni, Manes Gianpiero, Porro Gabriele Bianchi: Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World journal of gastroenterology* 2008, 14(8):1149.
- [62] Brown J, Winkelmann RK: Acanthosis nigricans: A study of 90 cases. *Medicine* 1968, 47(1):33-52.
- [63] Rampen Frans HJ, Schwengle Lilly EM: The sign of Leser-Trélat: does it exist? *Journal of the American Academy of Dermatology* 1989, 21(1):50-55.
- [64] ANTMAN KAREN HAMM, SKARIN ARTHUR T, MAYER ROBERT J, HARGREAVES HILARY K, CANELLOS GEORGE P: Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine* 1979, 58(5):377-384.
- [65] Wakashin Masafumi, Wakashin Yoko, Iesato Kenji, Ueda Shiro, Mori Yoshio et al: Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980, 78(4):749-756.
- [66] Tatsuta Masaharu, Iishi Hiroyasu, Okuda Shigeru, Oshima Akira, Taniguchi Haruo: Prospective evaluation of diagnostic accuracy of gastrofiberscopic biopsy in diagnosis of gastric cancer. *Cancer* 1989, 63(7):1415-1420.
- [67] Ismaili M. Adénocarcinome gastrique et curage ganglionnaire a propos de 112 cas , Thèse N° 050 /16 Faculté de médecine et de pharmacie de Fès 2016.
- [68] Cancer de l'estomac. *Gastro-Entérologie* 1998, Editions ESTEM et MEDLINE,95-104.
- [69] Fédération Francophone de Cancérologie Digestive : Cancer de l'estomac Le Thesaurus National de cancerologie digestive 27/10/2015.

- [70] Low VH, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I, Herlinger H. Diagnosis of gastric carcinoma: sensitivity of double-contrast barium studies. *Am J Roentgenol* 1994;162:329-34
- [71] Kim SH, Han JK, Yoon CJ, et al. Gastric adenoma with atypical appearance: findings on double-contrast barium study with histopathologic correlation. *Abdom Imaging* 2000;25:124-8
- [72] Posner Marshall R, Mayer Robert J: The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Hematology/oncology clinics of North America* 1994, 8(3):533-553.
- [73] Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, Zeitz M, Felsenberg D et al: Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993, 34(5):604-610.
- [74] Minami Manabu, Kawauchi N, Itai Y, Niki T, Sasaki Y: Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of T staging with dynamic CT. *Radiology* 1992, 185(1):173-178.
- [75] Cho June-Sik, Kim Jong-Kun, Rho Seung-Moo, Lee Heon-Young, Jeong Hyun-Yong et al: Preoperative assessment of gastric carcinoma: value of two-phase dynamic CT with mechanical iv. injection of contrast material. *AJR American journal of roentgenology* 1994, 163(1):69-75.
- [76] Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Winawer SJ et al: Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991, 181(2):426-432.
- [77] Cardoso Roberta, Coburn Natalie, Seevaratnam Rajini, Sutradhar Rinku, Lourenco Laercio Gomes et al: A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012, 15(1):19-26.

- [78] Akahoshi K, Misawa T, Fujishima H, Chijiwa Y, Maruoka A et al: Preoperative evaluation of gastric cancer by endoscopic ultrasound. *Gut* 1991, 32(5):479-482.
- [79] Oliva L, Derchi LE, Biggi E, Cicio GR: Echographie du tube digestif. *JEMU Journal d'échographie et de médecine ultra-sonore* 1986, 7(3):137-144.
- [80] Paley MR, Ros Pablo R: MRI of the gastrointestinal tract. *European radiology* 1997, 7(9):1387-1397.
- [81] Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, Pruijt JFM, Bosscha K: FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2009, 35(5):449-455.
- [82] Kim Seok-Ki, Kang Keon Wook, Lee Jong Seok, Kim Hark Kyun, Chang Hee Jin et al: Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006, 33(2):148-155.
- [83] Burke Edmund C, Karpeh MS, Conlon Kevin C, Brennan Murray F: Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Annals of surgery* 1997, 225(3):262.
- [84] Muntean Valentin, Mihailov Anca, Iancu Cornel, Toganel Razvan, Fabian Ovidiu et al: Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009, 18(2):189-195.
- [85] Mourra.N Fléjou JF: Cancer de l'estomac: anatomie pathologique. . EMC, Gastro entérologie, 9-027-A-05 2001.
- [86] Lauren Pekka: The two histological main types of gastric carcinoma, an attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965, 64:31-49.

- [87] Henson Donald Earl, Dittus Christopher, Younes Mamoun, Nguyen Hong, Albores-Saavedra Jorge: Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2004, 128(7):765-770.
- [88] Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Beretta E, Bozzetti F et al: Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Annals of oncology* 2002, 13(2):299-307.
- [89] Bouche O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M 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). *Annals of Oncology* 2005, 16(9):1488-1497.
- [90] Msika S, Kianmanesh R: Le traitement du cancer gastrique. *Chirurgie* 1999, 124(5):560-567.
- [91] Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y et al: Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Annals of surgery* 1989, 209(2):162.
- [92] Bozzetti Federico, Marubini Ettore, Bonfanti Giuliano, Miceli Rosalba, Piano Chiara et al: Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Annals of surgery* 1999, 230(2):170.
- [93] Pedrazzani Corrado, Marrelli Daniele, Rampone Bernardino, De Stefano Alfonso, Corso Giovanni et al: Postoperative complications and functional results after subtotal gastrectomy with Billroth II reconstruction for primary gastric cancer. *Digestive diseases and sciences* 2007, 52(8):1757-1763.

- [94] Huang BJ, Lu C, Xu HM, Xu YY, Chen JQ: [Retrospective analysis of extended gastrectomy and lymphadenectomy in early gastric cancer patients]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi= Chinese journal of gastrointestinal surgery* 2007, 10(3):221-225.
- [95] Piessen Guillaume, Messager Mathieu, Leteurtre Emmanuelle, Jean-Pierre Triboulet, Mariette Christophe: Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Annals of surgery* 2009, 250(6):878-887.
- [96] Shiraishi Norio, Adachi Yosuke, Kitano Seigo, Kakisako Kenji, Inomata Masafumi et al: Clinical outcome of proximal versus total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World journal of surgery* 2002, 26(9):1150-1154.
- [97] Siewert Jörg Rüdiger, Böttcher Knut, Stein Hubert J, Roder Jürgen D: Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of surgery* 1998, 228(4):449.
- [98] Bozzetti Federico, Bonfanti G, Morabito A, Bufalino R, Menotti V et al: A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1986, 162(3):229-234.
- [99] Dicken Bryan J, Bigam David L, Cass Carol, Mackey John R, Joy Anil A et al: Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of surgery* 2005, 241(1):27-39.
- [100] Cancer Japanese Research Society for Stomach: General rules for gastric cancer study in surgery and pathology. *Japanese Journal of Surgery*, 16:127-39 1981.
- [101] Noda N, Sasako M, Yamaguchi N, Nakanishi Y: Ignoring small lymph nodes can be a major cause of staging error in gastric cancer. *British journal of surgery* 1998, 85(6):831-834.



- [102] Wittekind Christian, Compton Carolyn C, Greene Frederick L, Sobin Leslie H: TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002, 94(9):2511-2516.
- [103] Bouvier Anne-Marie, Haas Olivier, Piard Françoise, Roinot Philippe, Bonithon-Kopp Claire et al: How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? *Cancer* 2002, 94(11):2862-2866.
- [104] Keller Egon, Stützer H, Heitmann Kai, Bauer Peter, Gebbensleben Brigitte et al: Lymph node staging in 872 patients with carcinoma of the stomach and the presumed benefit of lymphadenectomy. German Stomach Cancer TNM Study Group. *Journal of the American College of Surgeons* 1994, 178(1):38-46.
- [105] Bunt AM, Hermans J, Smit VT, Van de Velde CJ, Fleuren GJ et al: Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *Journal of Clinical Oncology* 1995, 13(1):19-25.
- [106] Feinstein Alvan R, Sosin Daniel M, Wells Carolyn K: The Will Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *New England Journal of Medicine* 1985, 312(25):1604-1608.
- [107] Lasser Philippe: Curages ganglionnaires dans le cancer de l'estomac. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2004, 11(5):353-362.
- [108] Gholami Sepideh, Janson Lucas, Worhunsky David J, Tran Thuy B, Squires Malcolm Hart et al: Number of lymph nodes removed and survival after gastric cancer resection: An analysis from the US Gastric Cancer Collaborative. *Journal of the American College of Surgeons* 2015, 221(2):291-299.

- [109] Marchet Alberto, Mocellin Simone, Ambrosi Alessandro, Morgagni Paolo, Garcea Domenico et al: The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Annals of surgery* 2007, 245(4):543-552.
- [110] Maruyama K: Quantitative statistical studies on lymph node metastasis of gastric carcinoma with references to its relationship with primary lesion and prognosis. *J Jpn Surg Soc* 1981, 82:612-621.
- [111] Maruyama K Gunven P, Okabayashi K et al: Lymph node metastases for gastric cancer: General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* ;210:596-601 1989.
- [112] Peeters KCMJ, Hundahl SA, Kranenbarg E Klein, Hartgrink H, Van De Velde CJH: Low Maruyama index surgery for gastric cancer: blinded reanalysis of the Dutch D1-D2 trial. *World journal of surgery* 2005, 29(12):1576-1584.
- [113] Robert Pierre-Emmanuel: Gastrectomie pour adénocarcinome gastrique (influence de l'étendue de la lymphadénectomie). 2012.
- [114] Cuschieri Alfred, Joypaul V, Fayers P, Cook P, Fielding J et al: Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *The Lancet* 1996, 347(9007):995-999.
- [115] Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, term -rvival after D1 and D2 resections for gastric cancer: longFayers P. Patient su operative Group. *Br J -results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co .30-Cancer* 1999; 79: 1522

- [116] Bonenkamp JJ, Bunt AMG, van de Velde CJ, et al. Lymphadenectomy for gastric cancer. A prospective randomized trial in the Netherlands. *Surg Oncol Clin North Am* 1993; 2: 443-58.
- Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-8.
- [118] Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al; Dutch Gastric Cancer Group. Node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14. -Extended lymph
- [119] McCulloch Peter, Nita Marcelo Eidi, Kazi Hussain, Gama-Rodrigues Joaquin: Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *The Cochrane Library* 2003.
- [120] Parikh D, Johnson M, Chagla L, Lowe D, McCulloch P: D2 gastrectomy: lessons from a prospective audit of the learning curve. *British journal of surgery* 1996, 83(11):1595-1599.
- [121] Csendes Attila, Burdiles Patricio, Rojas Jorge, Braghetto Italo, Diaz Juan Carlo et al: A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002, 131(4):401-407.
- [122] Yu W, Choi GS, Chung HY: Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *British journal of surgery* 2006, 93(5):559-563.

- [123] Yao Xue Xin, Sah BIRENDRA KUMAR, Yan Min, Chen Ming Min, Zhu ZHENG GANG: Radical gastrectomy with combined splenectomy: unnecessary. Hepato-gastroenterology 2010, 58(107-108):1067-1070.
- [124] Optimal extent of lymphadenectomy in Randle RW, Swords DS, Levine EA, et al. institution study of the U.S. Gastric Cancer -gastric adenocarcinoma: a seven .755-113:750;2016 J Clin Oncol Collaborative.
- [125] Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric carcinoma,3rd English edition. Gastric Cancer 14: 101-112 [PMID: 21573743 2011.
- [126] Lee Jun Haeng, Kim Jae G, Jung Hye-Kyung, Kim Jung Hoon, Jeong Woo Kyoung et al: Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: an evidence-based approach. Journal of gastric cancer 2014, 14(2):87-104.
- [127] Meyer HJ, Hölscher AH, Lordick F, Messmann H, Mönig S et al: [Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma]. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen 2012, 83(1):31-37.
- [128] Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut 2011; 1472-1449 :60
- [129] Verlato G, Roviello F, Marchet A, Giacomuzzi S, Marrelli D et al: Indexes of surgical quality in gastric cancer surgery: experience of an Italian network. Annals of surgical oncology 2009, 16(3):594-602.
- [130] Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y et al: Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. British journal of surgery 2000, 87(3):353-357.
- [131] Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. British journal of surgery 2000 ; 87 : 236-242.

- [132] Smalley Stephen R, Benedetti Jacqueline K, Haller Daniel G, Hundahl Scott A, Estes Norman C et al: Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(19):2327-2333.
- [133] Kim Sung, Lim Do Hoon, Lee Jeeyun, Kang Won Ki, MacDonald John S 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. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2005, 63(5):1279-1285.
- [134] Lee Jeeyun, Lim Do Hoon, Kim Sung, Park Se Hoon, Park Joon Oh et al: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *Journal of clinical oncology* 2012, 30(3):268-273.
- [135] ARTIST- II: Clinical- Trials.gov identifier: NCT0176146.
- [136] James Laurianne, Dossou Sepos, Bellfiq Sarah, Irigo Joëlle, Ogandaga Etienne et al: Radio-chimiothérapie adjuvante des adénocarcinomes gastriques: à propos de 34 cas et d'une revue de la littérature. *The Pan African Medical Journal* 2014, 19.
- [137] Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant J-N et al: Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Annals of oncology* 2004, 15(5):765-769.

- [138] Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. : Postoperative adjuvant chemotherapy with epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *J Clin Oncol* ;29:4003 2011.
- [139] Kocar Muharrem, Telli Ferhat, Sonmez Berkant, Kocar Hande: Adjuvant chemoradiotherapy combined with cisplatin, 5-fluorouracil and folinic acid for locally advanced gastric cancer. *Journal of Oncological Science* 2016, 2(1):12-15.
- [140] Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW et al: Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2004, 22(14):2774-2780.
- [141] Ajani Jaffer A, Winter Kathryn, Okawara Gordon S, Donohue John H, Pisters Peter WT et al: Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *Journal of clinical oncology* 2006, 24(24):3953-3958.
- [142] Fujitani Kazumasa, Ajani Jaffer A, Crane Christopher H, Feig Barry W, Pisters Peter W et al: Impact of induction chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy on operative morbidity and mortality in patients with locoregional adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *Annals of Surgical Oncology* 2007, 14(7):2010-2017.
- [143] Kim Mi Sun, Lim Joon Seok, Hyung Woo Jin, Lee Yong Chan, Rha Sun Young et al: Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy in locally advanced gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG* 2015, 21(9):2711-2718.

- [144] Leong Trevor, Smithers B. Mark, Michael Michael, Gebiski Val, Boussioutas Alex et al: TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC Cancer* 2015, 15(1):532. ACTRN12609000035224
- [145] Gundersen LL, Hoskins B, Cohen A, Kaufman S, Wood W, Carey R. Comorbidity treatment of gastric cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1983;9:75-965;1983:9
- [146] L. Mineur et al. / *Cancer/Radiothérapie* 14 Suppl. 1 (2010) S84-S93
- [147] Cooper C Jeffrey B, Silverman PM, Federle MP: *Comput Assist Tomogr* 10:62-6 1986.
- [148] Créhange G, Huguet F, Quero L, N'Guyen TV, Mirabel X et al: Radiothérapie des cancers de l'œsophage, du cardia et de l'estomac. *Cancer/Radiothérapie* 2016, 20:S161-S168.
- [149] (ICRU). International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. . Oxford University Press 1999.
- [150] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, recording and reporting photon beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report 83. *J ICRU* 2010;10:1-106.
- [151] Matzinger Oscar, Gerber Erich, Bernstein Zvi, Maingon Philippe, Haustermans Karin et al: EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiotherapy and Oncology* 2009, 92(2):164-175.

- [152] Wysocka Barbara, Kassam Zahra, Lockwood Gina, Brierley James, Dawson Laura A et al: Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2010, 77(1):53-59.
- [153] Caudry M, Ratoanina JL, Escarmant P, Maire JP: [Target volume in radiotherapy of gastric adenocarcinoma]. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2001, 5(5):523-533.
- [154] Dewit L, Anninga JK, Hoefnagel CA, Nooijen WJ: Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 1990, 19(4):977-983.
- [155] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale: Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte. . Conférence de consensus 1994.
- [156] M Larkin: hwarting the dwindling progression of cachexia. *Lancet* ;351:1336 1998.
- [157] Mineur L Chastel D, Garcia R, N Molinari, Reboul F. : Standardisation d'une ballistique à quatre faisceaux ou cinq faisceaux dans le traitement des cancers gastriques par irradiation en situation pré ou postopératoire. *Cancer radiothérapie* , 10:501 2006.
- [158] Ringash Jolie, Perkins Greg, Brierley James, Lockwood Gina, Islam Mohammad et al: IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2005, 63(3):732-738.



- [159] Alani Shlomo, Soyfer Viacheslav, Strauss Natan, Schifter Dan, Corn Benjamin W: Limited advantages of intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2009, 74(2):562-566.
- [160] Boda-Heggemann Judit, Hofheinz Ralf-Dieter, Weiss Christel, Mennemeyer Philipp, Mai Sabine K et al: Combined adjuvant radiochemotherapy with IMRT/XELOX improves outcome with low renal toxicity in gastric cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2009, 75(4):1187-1195.
- [161] Minn A Yuriko, Hsu Annie, La Trang, Kunz Pamela, Fisher George A et al: Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Cancer* 2010, 116(16):3943-3952.
- [162] Medina PJ Davis LE.: Colorectal cancer, Dipro JT, rédacteurs. *Pharmacothérapie ; a pathologic approach*. New York : McGraw-Hill p2383-2419 2005.
- [163] Kummar S, Noronha V, Chu E: Antimetabolites. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 2005, 1:358-374.
- [164] Libutti Steven K, Saltz Leonard B, Willett Christopher G: Cancer of the colon. DeVita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 2011:1084-1126.
- [165] 5-fluorouracile : données sur le métabolisme et place actuelle dans le traitement des cancers digestifs. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Vol 26, N° 1 - pp 38-47 2002.
- [166] Cunningham David, Allum William H, Stenning Sally P, Thompson Jeremy N, Van de Velde Cornelis JH et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine* 2006, 355(1):11-20.

- [167] Bouche O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M 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). *Annals of Oncology* 2005, 16(9):1488-1497.
- [168] co Verheij M et: A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. . ESMO 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer (Barcelone) : 29 juin – 2 juillet 2016
- [169] Paoletti Xavier, Oba Koji, Burzykowski Tomasz, Michiels Stefan, Ohashi Yasuo et al: Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Jama* 2010, 303(17):1729-1737.
- [170] Sakuramoto Shinichi, Sasako Mitsuru, Yamaguchi Toshiharu, Kinoshita Taira, Fujii Masashi et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *New England Journal of Medicine* 2007, 357(18):1810-1820.
- [171] Bang Yung-Jue, Kim Young-Woo, Yang Han-Kwang, Chung Hyun Cheol, Park Young-Kyu et al: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2012, 379(9813):315-321.
- [172] Sugarbaker Paul H, Yu Wansik, Yonemura Yutaka: Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. In: *Seminars in surgical oncology: 2003: Wiley Online Library; 2003: 233-248.*
- [173] Yu Wansik, Whang Ilwoo, Chung Ho Young, Averbach Andrew, Sugarbaker Paul H: Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World journal of surgery* 2001, 25(8):985-990.

- [174] Yan TD Black D, Sugarbaker PH et al. : A systematic review and meta- analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. . Ann Surg Oncol 14: 2702-13 Review , 2007.
- [175] Yang Yuchong, Gao Peng, Song Yongxi, Sun Jingxu, Chen Xiaowan et al: The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: a meta-analysis. European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2016.
- [176] Cunningham Steven C, Kamangar Farin, Kim Min P, Hammoud Sommer, Haque Raqeeb et al: Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. Journal of Gastrointestinal Surgery 2005, 9(5):718-725.
- [177] Kunz Pamela L, Gubens Matthew, Fisher George A, Ford James M, Lichtensztajn Daphne Y et al: Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study. Journal of Clinical Oncology 2012:JCO. 2011.2035. 8028.
- [178] Kim J-P, Kim S-C, Yang H-K: Prognostic significance of signet ring cell carcinoma of the stomach. Surgical oncology 1994, 3(4):221-227.
- [179] Li Chen, Kim Sungsoo, Lai Ji Fu, Hyung Woo Jin, Choi Won Hyuk et al: Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. Oncology 2007, 72(1-2):64-68.
- [180] Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y et al: Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. British journal of surgery 2004, 91(10):1319-1324.
- [181] Kim Dong Yi, Park Young Kyu, Joo Jae Kyoon, Ryu Seong Yeob, Kim Young Jin et al: Clinicopathological characteristics of signet ring cell carcinoma of the stomach. ANZ journal of surgery 2004, 74(12):1060-1064.

- [182] Yokota Takashi, Kunii Yasuo, Teshima Shin, Yamada Yasuo, Saito Toshihiro et al: Signet ring cell carcinoma of the stomach: a clinicopathological comparison with the other histological types. *The Tohoku journal of experimental medicine* 1998, 186(2):121-130.
- [183] Taghavi Sharven, Jayarajan Senthil N, Davey Adam, Willis Alliric I: Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(28):3493-3498.
- [183] Voron Thibault: Les adénocarcinomes à cellules indépendantes: une entité particulière au sein des cancers gastriques? N° de thèse 174/14. Faculté de médecine Paris Descartes 2014.
- [184] Takiuchi H Hirata I, Kawabe S, Egashira Y, Katsu K. : Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor can predict response to 5-fluorouracil and cisplatin in patients with gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* ;7:841-6 2000.
- [185] clinicaltrials.gov :NCT01717924109 ADCI002 Study
- [186] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513: 202-9.
- [187]Chen, Tao, Xiao-Yue Xu, and Ping-Hong Zhou. "Emerging Molecular Classifications and Therapeutic Implications for Gastric Cancer." *Chinese Journal of Cancer* 35 (2016): 49. PMC. Web. 22 Oct. 2016.