

PLAN

INTRODUCTION	7
RAPPEL ANATOMIQUE	10
MATERIELS ET METHODES	28
RESULTATS	31
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	32
1. Fréquence	32
2. Répartition selon le sexe et l'âge	33
2.1. Sexe	33
2.2. Age	34
3. Facteurs de risque	35
3.1. Les lésions précancéreuses	35
3.2. Infection par l'Helicobacter pylori	35
3.3. Habitudes toxiques	36
3.4. Régime alimentaire	36
3.5. Antécédent familial de cancer gastrique	36
II. DONNES CLINIQUES	37
1. Délai de consultation.....	37
2. Symptomatologie révélatrice	38
3. Signes physiques	39
3.1. L'état général	39
3.2. Examen physique	40
III. DONNEES PARACLINIQUES	41
1. Bilan à visée diagnostique	41
2. Bilan d'extension	44
3. Bilan biologique	46
IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	47
1. Traitement endoscopique	47

2. Traitement chirurgical	47
3. Traitement médical :CHIMIOThERAPIE	54
4. Radiothérapie	57
5. Soins palliatives seules	57
V. SURVIE.....	58
1. Survie globale	58
2. La survie en cas du traitement curatif ou palliatif	59
DISCUSSION.....	60
I. EPIDEMIOLOGIE	61
1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE	61
2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE	71
II. DIAGNOSTIC POSITIF	77
1. Etude clinique	77
2. Etude Paraclinique	80
III. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE.....	82
1. ASPECT MACROSCOPIQUE	82
2. ASPECT MICROSCOPIQUE	83
3. L'IMMUNOHISTOCHIMIE	86
IV. BILAN D'EXTENSION	88
1. Scanner thoraco–abdomino–pelvien	88
2. Echo–endoscopie	90
3. Echographie abdominale	90
4. Radiographie pulmonaire	91
5. Imagerie par résonnance magnétique (IRM)	91
6. Tomographie par émission de positrons (TEP)	91
7. Laparoscopie exploratrice	91
V. BILAN PRE–THERAPEUTIQUE.....	93

1. Bilan biologique	93
2. Evaluation pré-thérapeutique	93
VI. TRAITEMENT	95
1. Objectif	95
2. Moyens	96
3. Indications (Recommandations de la TNCD)	132
4. Surveillance	139
VII. PRONOSTIC.....	140
CONCLUSION.....	142
RÉSUMÉS.....	144
ANNEXES.....	148
BIBLIOGRAPHIE.....	155

Liste des abréviations

ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire
ADK	: Adénocarcinome
ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'état général
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
UICC	: Union for International Cancer Control
JRSFG	: Japanese Research Society For Gastric Cancer.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ATCD	: Antécédents
CA 19-9	: Carbohydrate-antigen 19-9
DCF	: Docétaxel +Cisplatine +5FU
EBV	: Epstein Bar Virus
ECF	: 5FU + cisplatine + Epirubicine
ECX	: Xeloda + Cisplatine + Epirubicine
EOX	: Xeloda + Oxaliplatine + Epirubicine
FISH	: Hybridation in situ en fluorescence
FOGD	: Fibroscopie oesogastroduodénale
FOLFIRI	: 5 Fluorouracile + Irinotécan
FOLFOX	: Oxaliplatine +Acide folinique +5Fluorouracile
FU	: 5-Fluoro-uracile
FUFOL	: 5 FU + Acide folinique
GEA	: Gastro-entero-anastomose
GT	: Gastrectomie totale
GP	: Gastrectomie proximale

Gy : Gray

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

INTRODUCTION

Le cancer gastrique est un cancer fréquent occupant le 5^{ème} rang des cancers dans le monde soit 5.7% de tous les cancers [6].

Bien que son incidence soit en diminution à travers le monde, et particulièrement dans les pays industrialisés, il reste un cancer avec un pronostic extrêmement grave étant la 3^{ème} cause de mortalité par cancer dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du foie [6].

Les causes sont multifactorielles, cependant, des progrès récents ont permis d'éclaircir l'étiopathogénie des cancers gastriques en confirmant l'implication de l'*Helicobacter Pylori* (HP) et de démontrer le rôle d'autres facteurs environnementaux [11].

La symptomatologie clinique est très polymorphe et rarement évocatrice, source de retard diagnostique et de prise en charge thérapeutique.

La confirmation diagnostique est posée par l'étude histologique des biopsies. On individualise plusieurs types anatomopathologiques, dont le plus fréquent est l'adénocarcinome, qui représente plus de 90% des cas.

Le recours aux examens radiologiques a beaucoup d'intérêt dans le cadre du bilan d'extension et dans l'orientation thérapeutique alors que la demande des différents marqueurs tumoraux n'a que peu d'importance surtout dans la surveillance de ce cancer.

La chirurgie reste le pilier du traitement pour les stades localisés, avec adjonction de chimiothérapie péri-opératoire, et dans certains cas de radiothérapie.

La chimiothérapie est la base du traitement pour les stades avancés et métastatiques, avec apport majeur des thérapeutiques ciblées, comme les anti HER2, les antiangiogéniques et l'immunothérapie plus récemment.

Le pronostic du cancer gastrique est en général sombre, mais s'est notablement amélioré au cours de ces dernières années, avec une survie à cinq ans

de 10 à 15 %.

L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique-clinique des cancers gastriques et de rapporter l'expérience du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès en matière de prise en charge thérapeutique des cancers gastriques, à travers une étude rétrospective descriptive entre Janvier 2010 et Décembre 2016 concernant une série de 130 patients traités pour un cancer de l'estomac.

RAPPEL

ANATOMIQUE

I. RAPPEL ANATOMIQUE [1, 2, 5]

1. Définition et situation de l'estomac :

Interposé entre l'œsophage et le duodénum, l'estomac constitue la partie la plus dilatée du tractus digestif, et présente une forme de J majuscule (figure 1). Il occupe la loge sous phrénique gauche et l'épigastre.

Cette loge est comprise entre : en haut le diaphragme et le lobe gauche du foie, en bas : le côlon transverse et son méso, en dedans et à droite : la région cœliaque.

Son orifice supérieur, le cardia, se projette à la hauteur de la 2ème vertèbre thoracique, son orifice inférieur, l'orifice pylorique est situé juste à droite de la ligne médiane dans un plan qui passe au niveau du bord inférieur de la 1ère vertèbre lombaire.

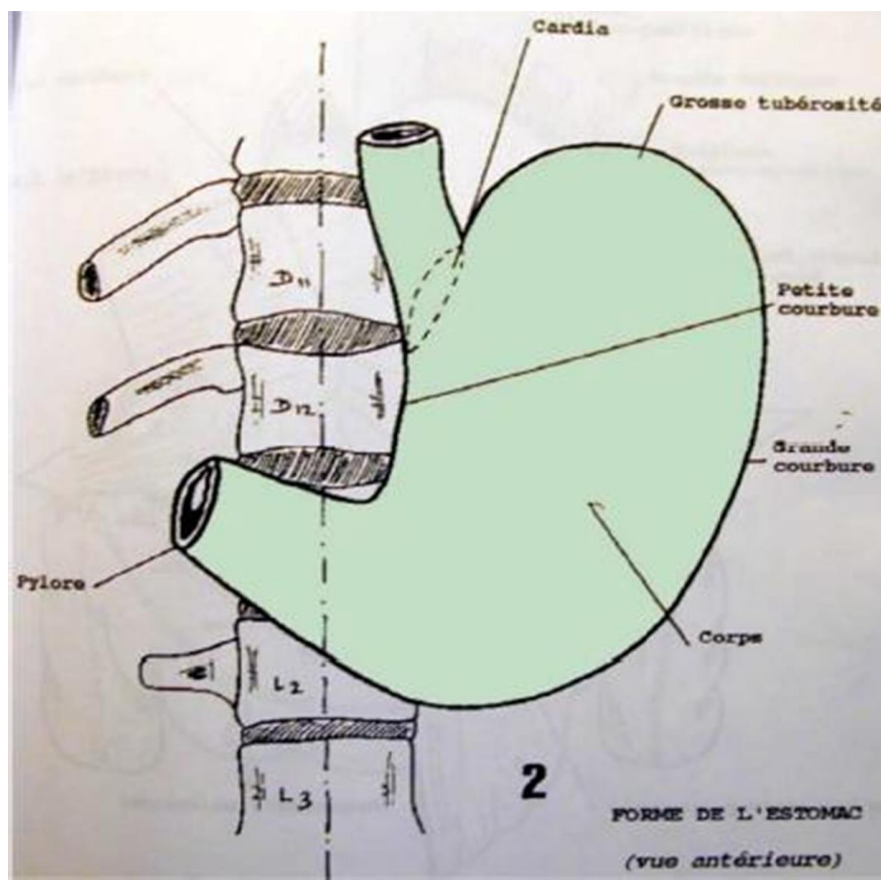


Figure 1 : Forme de l'estomac

II. Configurations et description de l'estomac :

1. 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 antéro-postérieur : 8 à 10 cm
- Capacité : 700 à 2000 ml

2. Configuration extérieure : (Figure 2)

L'estomac comprend :

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

2.1. 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'antra constitue la portion horizontale de l'estomac.

2.2. 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.

2.3. 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.

2.4. Les faces de l'estomac :

Elles sont au nombre de deux la face antéro-supérieure et la face postéro-inférieure.

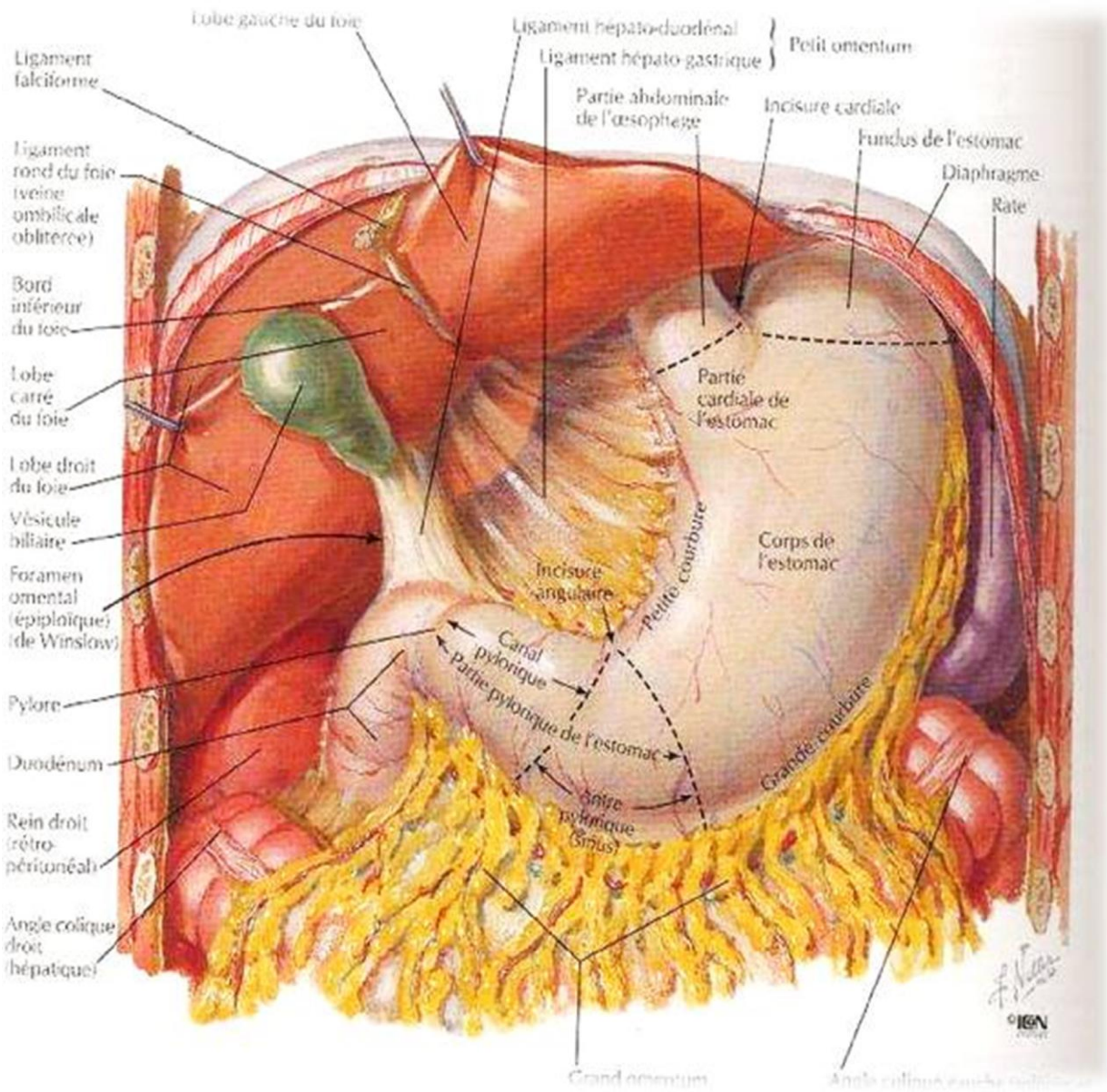


Figure 2 : Configuration externe de l'estomac [3]

3. Structure et configuration intérieure :

La paroi gastrique est composée de quatre couches qui sont, en allant de la superficie vers la lumière gastrique : la séreuse, la musculuse, la sous-muqueuse, la muqueuse.

3.1. La séreuse :

C'est le péritoine viscéral qui recouvre toute la surface extérieure de l'estomac.

3.2. La musculuse :

Elle est composée de trois couches de fibres musculaires lisses :

- La couche externe : formée par des fibres longitudinales.
- La couche moyenne : formée de fibres circulaires, au niveau du pylore, ces fibres s'épaississent et constituent le sphincter pylorique.
- La couche interne : formée de fibres obliques et plexiformes.

3.3. La sous-muqueuse :

Elle est comblée de glandes tubulaires qui atteignent la tunique musculaire.

3.4. La muqueuse :

Sécrétante, parcourue de gros plis. Elle a un grand intérêt endoscopique.

4. Les rapports de l'estomac :

4.1. Face antérieure :

Elle présente deux parties :

- Une partie thoracique ou supérieur qui répond au lobe gauche du foie, au diaphragme et par l'intermédiaire de ce muscle: à la plèvre gauche, la base du poumon gauche et la paroi thoracique.
- Une partie abdominale qui répond :
 - * En haut et à droite au lobe gauche du foie.
 - * En bas et à gauche à la paroi abdominale suivant une zone triangulaire.

4.2. La 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 méso colon transverse.
- En bas avec : la quatrième portion du duodénum, l'angle duodéno-jéjunal et les anses intestinales.

4.3. la grande courbure :

Elle répond :

- Au segment vertical du ligament gastro-phrénique.
- Au ligament ou épiploon gastro-splénique qui unit la grande courbure au hile de la rate et qui contient les branches de l'artère splénique.
- Au ligament gastro-colique qui unit la grande courbure au colon transverse.

4.4. La petite courbure :

Véritable « hile vasculo-nerveux » de l'estomac, elle donne insertion au petit épiploon et par son intermédiaire répond à la région cœliaque de Luschka qui comprend l'aorte abdominale, le tronc cœliaque, et les ganglions lymphatiques préaortiques.

4.5. Extrémité supérieure ou cardia :

Les rapports du cardia s'établissent ainsi :

- En avant :
 - Le nerf vague gauche, les vaisseaux cardio-tubérositaires.
 - Le lobe gauche du foie est fixé au diaphragme par le ligament coronaire gauche.
- En arrière :
 - Le nerf vague droit, l'aorte abdominale
 - Le pilier gauche du diaphragme sépare l'œsophage de l'aorte.

- A gauche ; la grosse tubérosité s'élève au-dessus de l'œsophage en ménageant un angle ouvert vers le haut, l'angle de Hiss.

5. L'extrémité inférieure ou pylore

Elle est située à la hauteur de L1, un peu à droite de la ligne médiane. Elle répond :

- En avant : au lobe carré du foie, le col de la vésicule biliaire et le colon transverse
- En arrière : à l'extrémité droite de l'arrière-cavité des épiploons et par son intermédiaire l'isthme pancréatique,
- En haut : à la pars flaccida du petit épiploon qui l'unit au pédicule hépatique,
- En bas : à l'extrémité droite du ligament gastro-colique qui le relie au côlon transverse.

6. VASCULARISATION DE L'ESTOMAC :

6.1. Vascularisation artérielle : (figure 3)

La chirurgie gastrique, en particulier la chirurgie d'exérèse, implique une bonne connaissance de la vascularisation de l'estomac et de la première portion du duodénum, en général impliquée dans la résection.

L'irrigation artérielle de l'estomac provient du tronc cœliaque et se répartit en quatre pédicules, deux au niveau de la petite courbure et deux au niveau de la grande courbure.

6.2. Vascularisation artérielle de la petite courbure :

- **Artère gastrique gauche** : naît habituellement des cas du tronc cœliaque, parfois directement de l'aorte.

Elle se divise en deux branches, l'une antérieure et l'autre postérieure, qui descendent appliquer le long de la petite courbure. Elle se termine en s'anastomosant

avec les branches terminales de l'artère gastrique droite ou artère pylorique.

L'artère gastrique gauche donne plusieurs branches : une artère hépatique inconstante; des artères cardio-œsophagiennes antérieures et postérieures qui vascularisent le cardia et l'œsophage abdominal.

- **Artère gastrique droite** : naît habituellement de l'artère hépatique propre, plus des artères hépatiques communes, gastroduodénale et hépatique gauche.

Elle rejoint le pylore en donnant une de ses principales branches terminales puis se divise en branches gastriques antérieure et postérieure. Leurs portions terminales s'anastomosent aux terminaisons de l'artère gastrique.

Les artères gastriques droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la petite courbure.

6.3. Vascularisation artérielle de la grande courbure :

- **Artère gastro-épiploïque droite** : provient de la division de l'artère gastroduodénale au bord inférieur du duodénum en artères pancréatico-duodénales inférieures droite et gastro-épiploïque droite. Elle chemine de droite à gauche le long de la grande courbure de l'estomac. Sur son trajet, elle donne des branches aux deux faces de l'estomac et à l'épiploon.
- **Artère gastro-épiploïque gauche** : est une branche de division de l'artère splénique. Elle rejoint la grande courbure de l'estomac à sa partie moyenne, chemine dans le ligament gastro-colique et s'anastomose avec les branches terminales de l'artère gastro-épiploïque droite.

Les artères gastro-épiploïques droite et gauche constituent ainsi l'arc vasculaire de la grande courbure.

- **Vaisseaux courts** : constitués de branches terminales de l'artère splénique. Au nombre de deux à six, ils cheminent du hile splénique à l'estomac par l'épiploon gastro-splénique. L'un d'eux plus volumineux, rejoint la face postérieure de l'estomac et se ramifie de la grosse tubérosité au cardia : il s'agit de l'artère gastrique postérieure ou artère cardio tubérositaire postérieure.

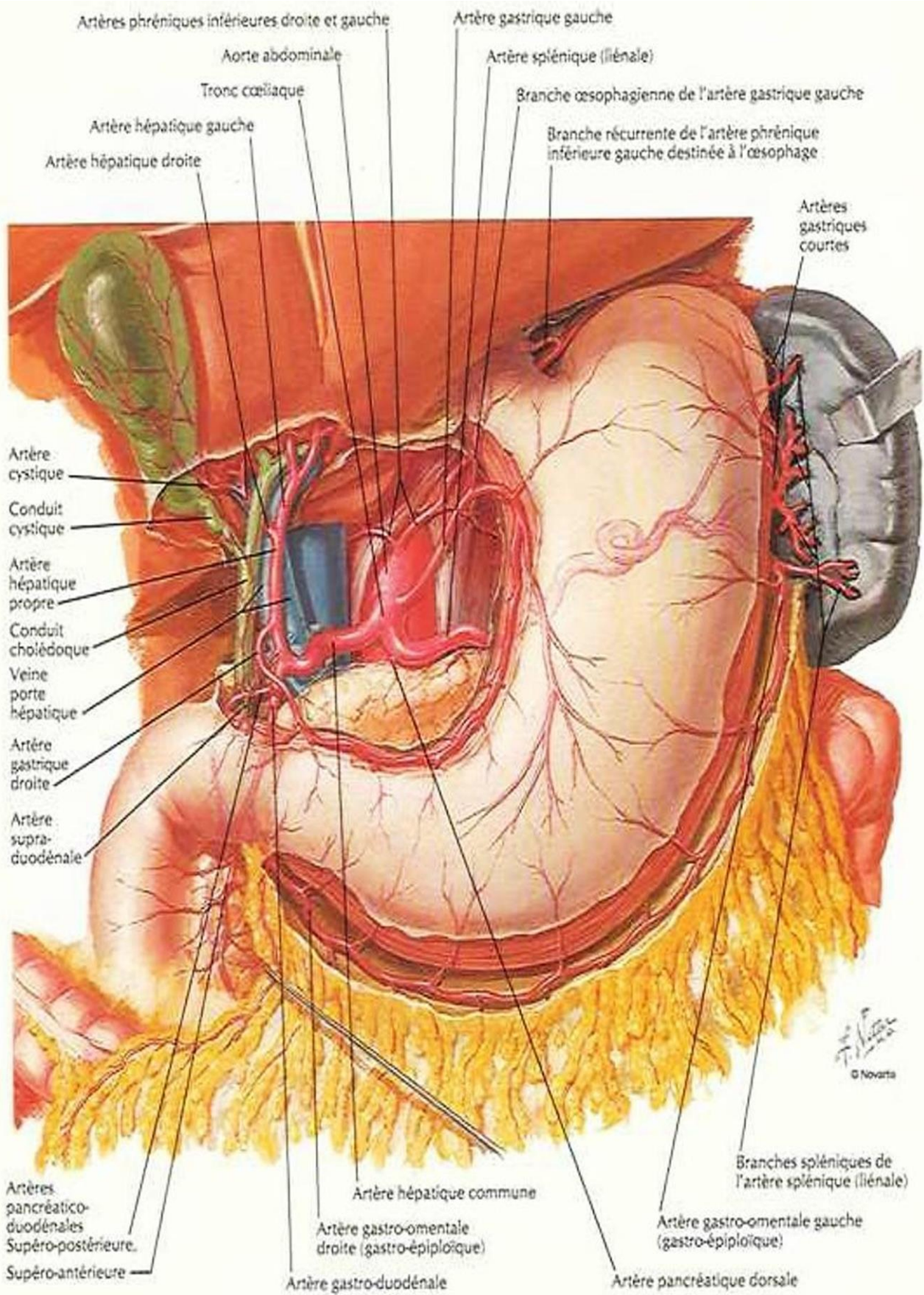


Figure 3 : Vascolarisation artérielle de l'estomac [3]

7. Les veines : (figure 4)

Le système veineux est satellite du réseau artériel, avec une veine pour une artère. Le réseau veineux gastrique droit rejoint directement la veine porte. Le réseau veineux gastro-épiploïque droit rejoint la veine colique supérieure droite pour former le tronc veineux gastro-colique (ou tronc de Henlé) et se jeter dans la veine mésentérique supérieure avant son abouchement à la veine porte. Le réseau veineux gastrique gauche rejoint la veine splénique après son passage dans le ligament gastro-splénique où il est satellite du réseau artériel.

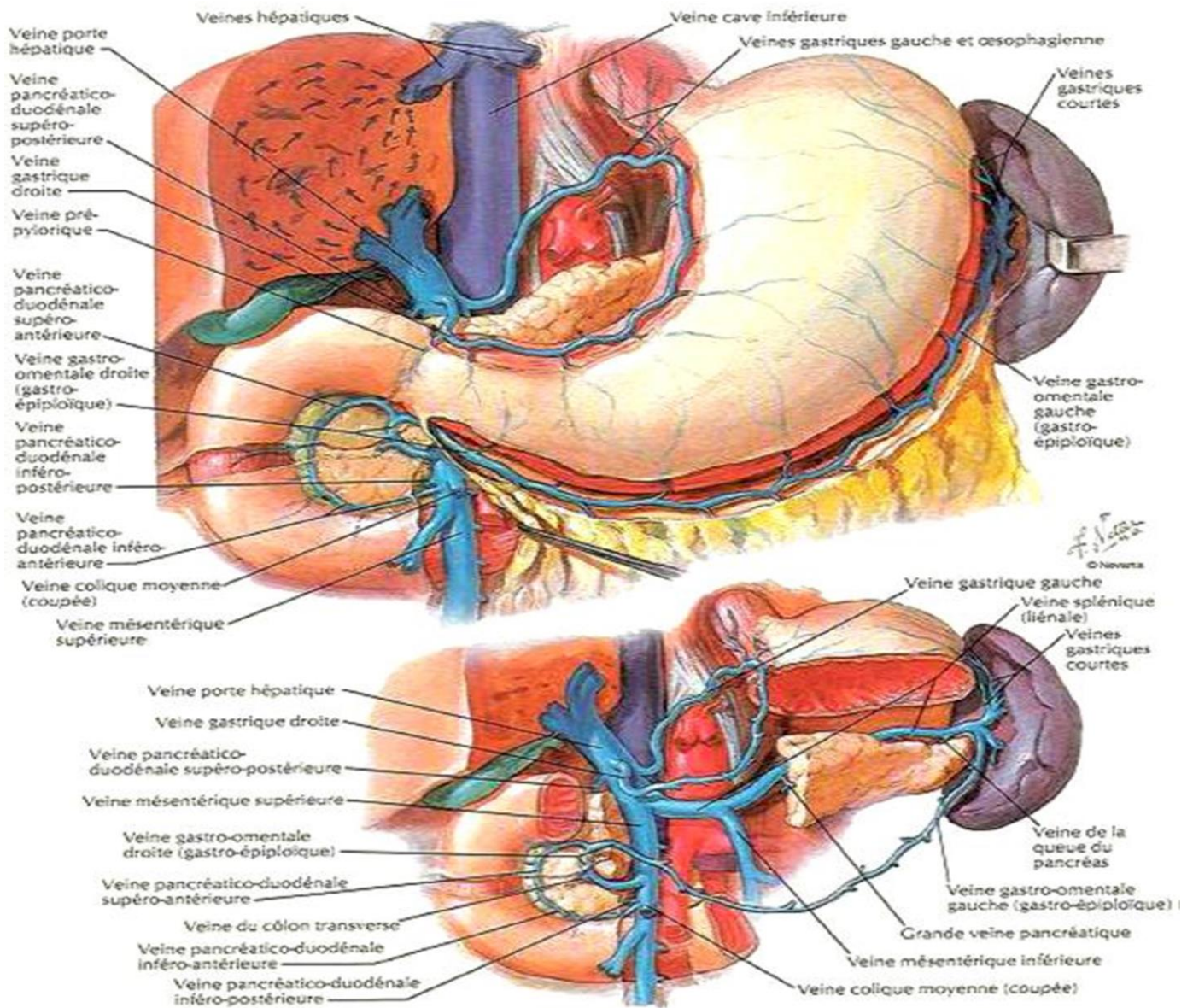


Figure 4 : Vascularisation veineuse de l'estomac [3]

8. Les lymphatiques de l'estomac : (figure 5)

Issus du réseau muqueux, ils se jettent dans le réseau sous-muqueux, puis se drainent dans le réseau sous séreux, dont les collecteurs rejoignent trois chaînes ganglionnaires :

- Chaîne de la coronaire stomachique, draine les lymphatiques des deux tiers médiaux de la portion verticale et le segment adjacent de la portion horizontale.
- Chaîne de l'artère splénique, draine le tiers latéral de la portion verticale jusqu'à la partie moyenne de la grande courbure en bas.
- Chaîne de l'artère hépatique, draine les lymphatiques de la portion pylorique de l'estomac.

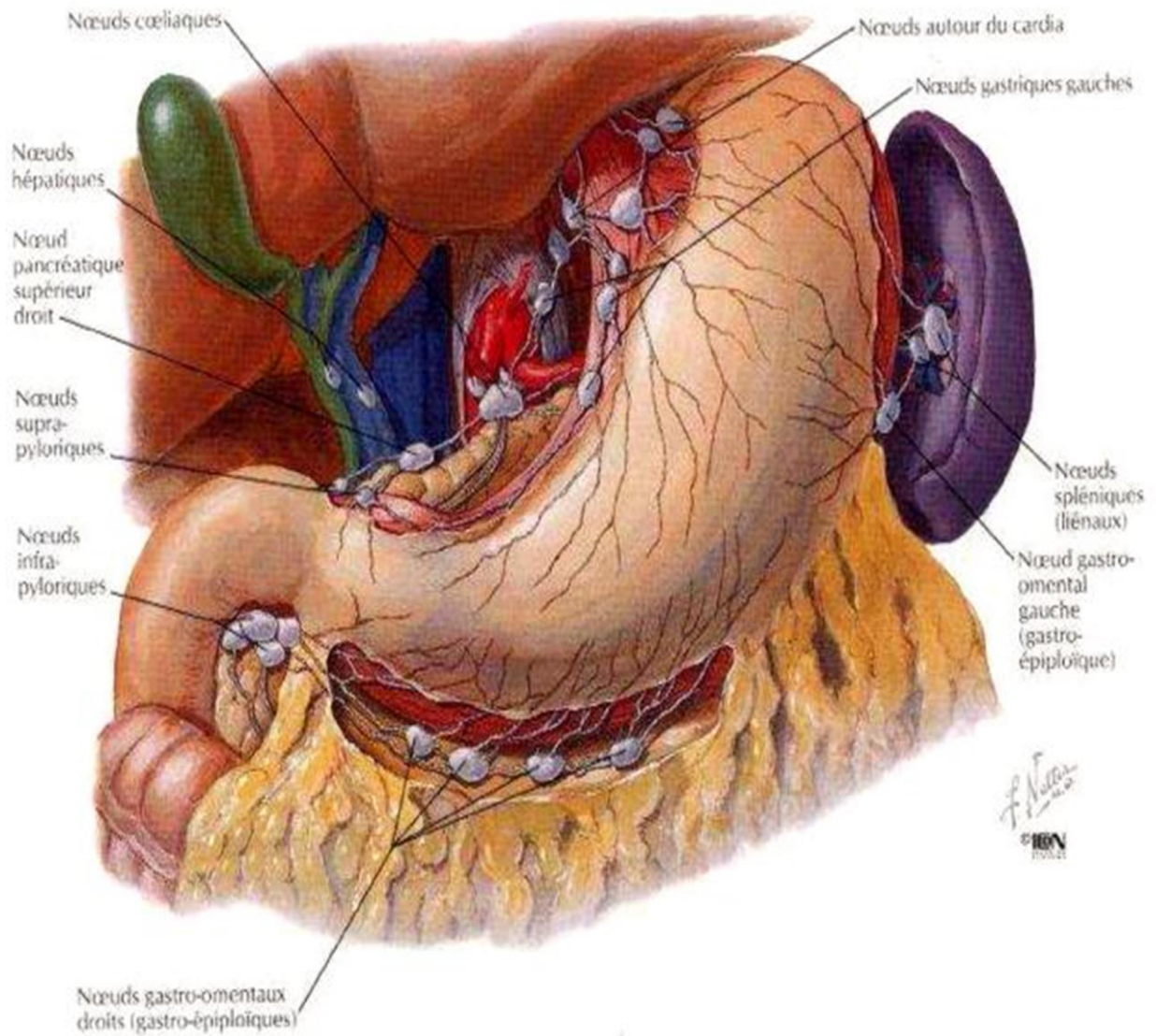


Figure 5 : Drainage lymphatique de l'estomac [3]

Les sites ganglionnaires selon la classification de la JRSGC :

La classification de la Japonaise Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) distingue 16 sites ganglionnaires (figure 6) répartis en quatre groupes de N1 à N4 et modifiés en fonction du siège de la tumeur (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification de la JRSGC en fonction du site tumoral [96]

Siège de la tumeur	N1	N2	N3	N4
Antre	3, 4, 5, 6	1, 7, 8, 9	2,10,11,12,13,14	15, 16
Corps	1, 3, 4, 5, 6	2, 7, 8, 9, 10,11	12, 13, 14	15, 16
Cardia, fundus	1, 2, 3, 4	5, 6, 7,8, 9,10,11	12, 13, 14	15, 16
Estomac total	1, 2, 3, 4, 5, 6	7, 8, 9, 10, 11	12, 13, 14	15, 16

1 –paracardial droit

9–tronc cœliaque

2–paracardial gauche

10–hile splénique

3–petite courbure

11–artère splénique

4–grande courbure

12–artère hépatique propre

5–supra–pylorique

13–retro pancréatique

6–infra–pylorique

14–racine du mésentère

7–coronaire stomachique

15–artère colique moyenne

8–hépatique commune

16–para aortique

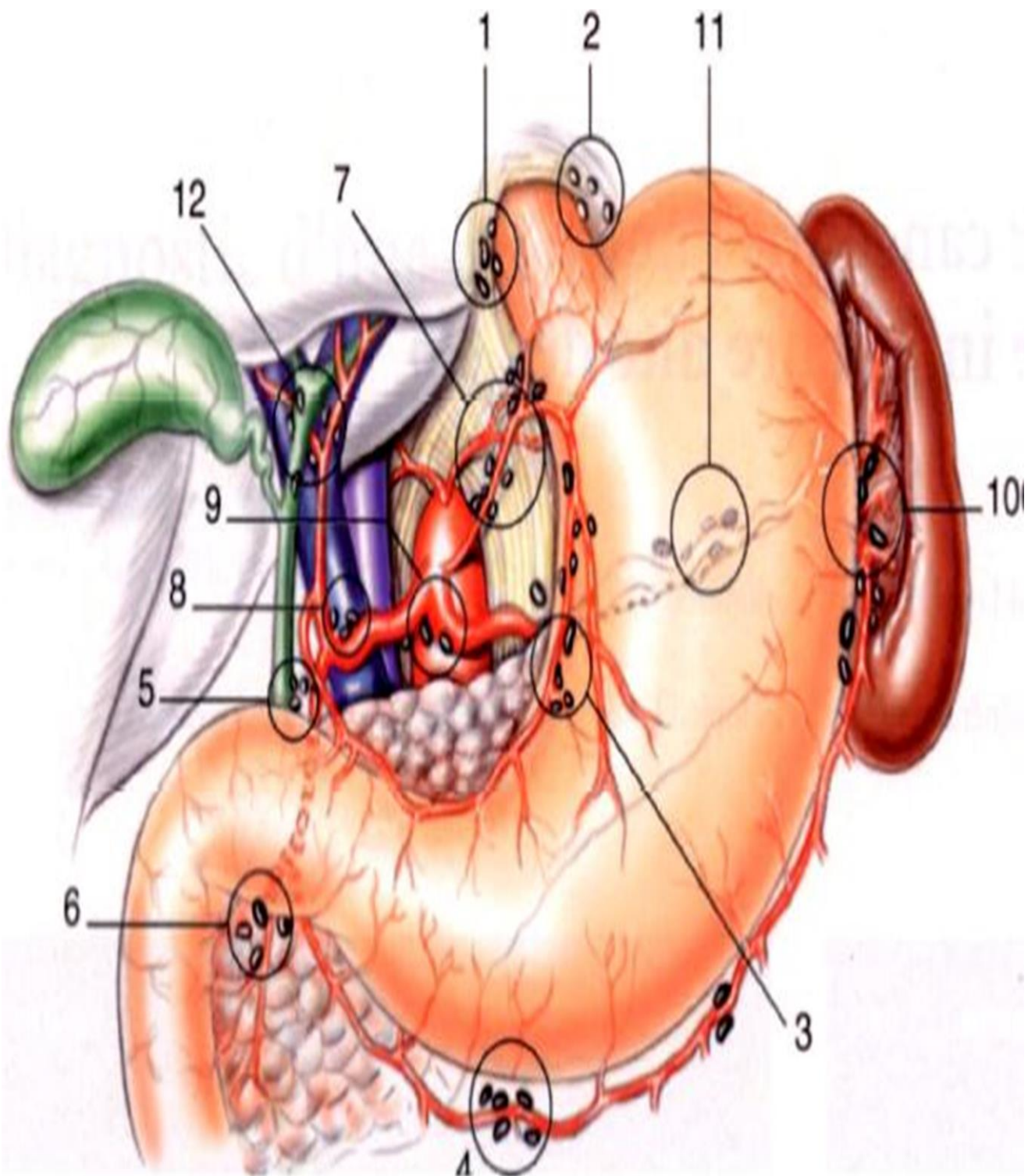


Figure 6 : Représentation des sites de drainage ganglionnaire de l'estomac

Classification japonaise des groupes ganglionnaires [97]

9. 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.

MATERIELS ET METHODES

I. MATÉRIELS D'ÉTUDE :

1. Cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée au service d'oncologie médicale de CHU HASSAN II de Fès .Les malades qui y sont traités proviennent de la ville de FES et des provinces voisines.

2. Type d'étude :

Ce travail est une étude rétrospective descriptive étalée sur 7ans allant de Janvier 2010 à Décembre 2016, concernant une série de 130 patients traités pour ADK gastrique confirmé par un examen histologique.

II. METHODOLOGIE DU TRAVAIL :

1. Collecte de données :

Pour la réalisation de ce travail nous avons consulté :

- Les dossiers médicaux.
- Système d'information « Hosix ».
- Les comptes rendus d'anatomie pathologique.
- Les comptes rendus opératoires.
- Les registres du bloc opératoire.
- Les appels téléphoniques des patientes ou de leurs proches.

2. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude tout les patients suivis au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès, porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac.

3. Critères d'exclusion:

- Les patients ayant une tumeur dont le type histologique est autre que L'adénocarcinome à savoir les tumeurs stromales, lymphomes et tumeurs

endocrines.

- Les patients non pris en charge au service.

4. Méthodes de travail :

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation remplie de façon rétrospective (voire annexe 1).

III. SAISIE DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE :

Les résultats ont été analysés statistiquement grâce à la collaboration du service d'épidémiologie de la faculté de médecine de Fès.

Pour mener à bien ce travail, l'ensemble des données trouvées a été regroupé et numérisé dans un tableau sur le mode Microsoft Excel.

L'ensemble des résultats a été obtenue statiquement par l'utilisation du logiciel IBM SPSS version 20.

RESULTATS

I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Fréquence :

De 2010 à 2016 nous avons colligé 130 patients atteints d'adénocarcinome gastrique avec une moyenne de 18 malades par an et des extrêmes allant de 10 à 25 malades par an .

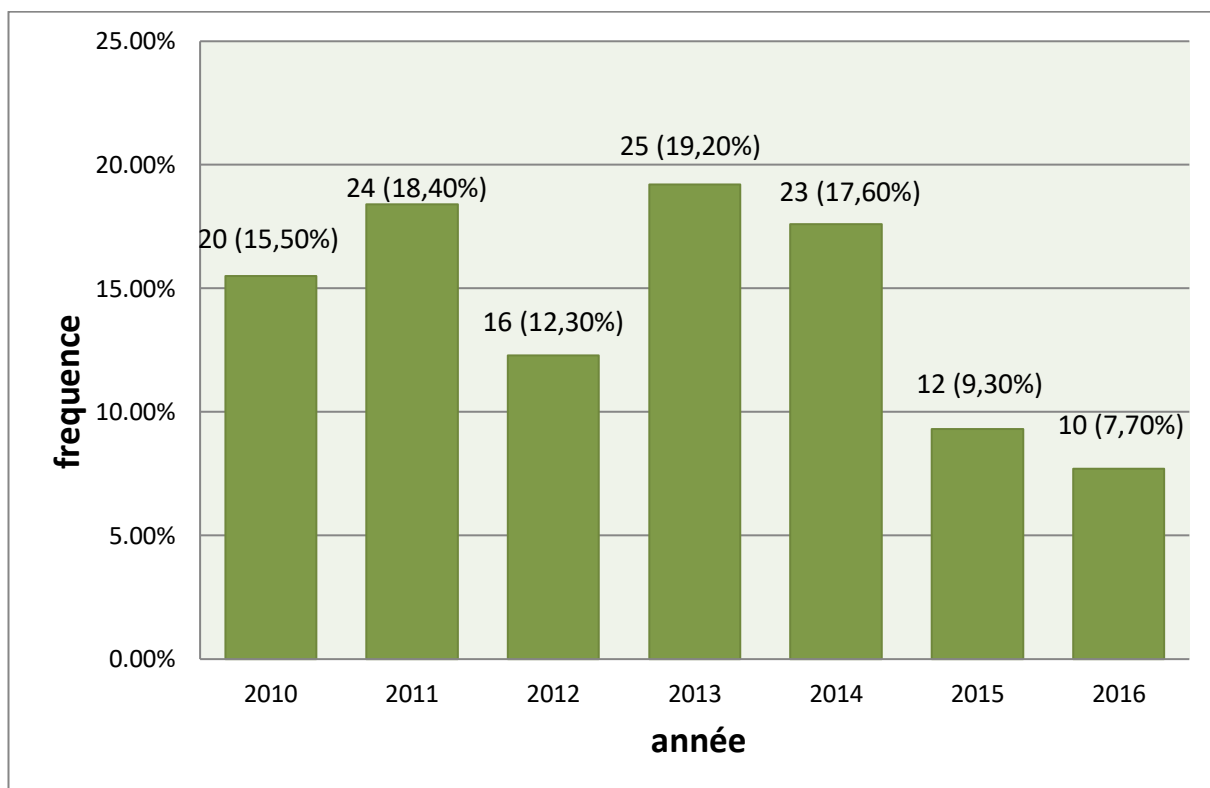


Figure 7 : Répartition des malades selon année de PEC

2. Répartition selon le sexe et l'âge :

2.1. Sexe :

La prédominance masculine est nette. En effet, Parmi les 130 cas colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant la période d'étude, 95 cas sont de sexe masculin soit 73% et 35 cas sont de sexe féminin soit 23% , avec un sex-ratio Homme/Femme de 2.7.

Tableau 2 : Répartition des cas selon le sexe.

Sexe	N	%
Masculin	95	73%
Féminin	35	27%
Total	130	100%

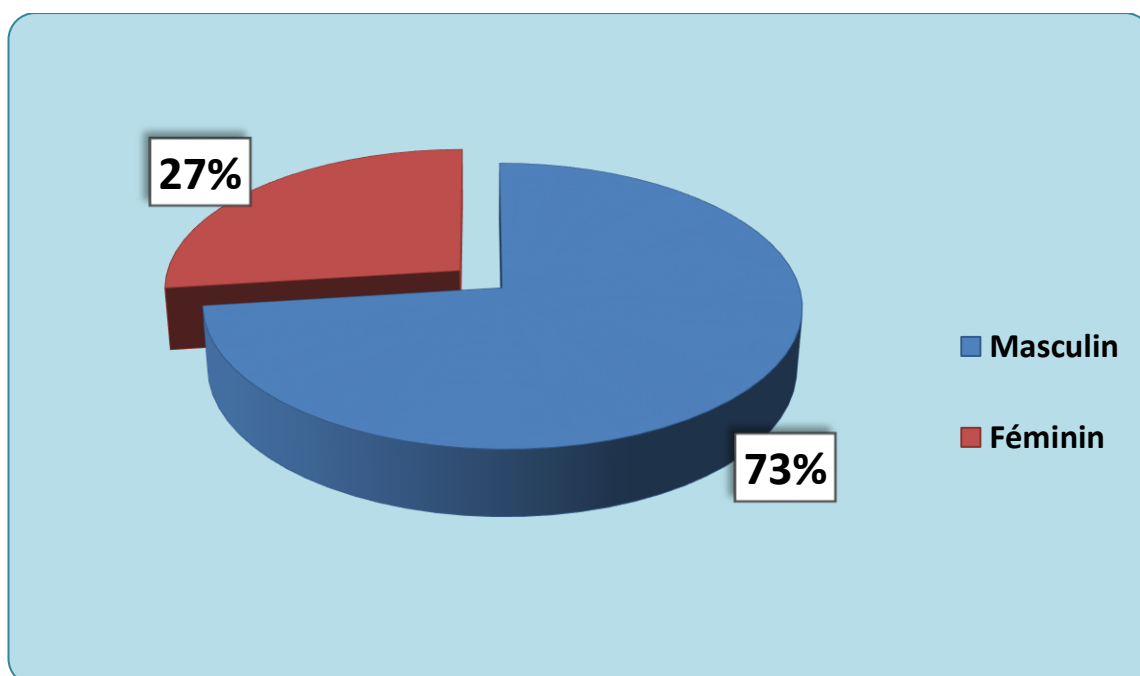


Figure 8 : Répartition selon le sexe.

2.2. Age :

- L'âge moyen de nos patients est de $57.79 \pm 14,59$ ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 22 à 88 ans.
- L'analyse de l'âge de nos patients selon le sexe retrouve que l'âge moyen est plus élevé chez les hommes (58,33 ans) que chez les femmes (56.31 ans).
- La majorité des patients (64) appartient à la tranche d'âge entre 50 et 70 ans.

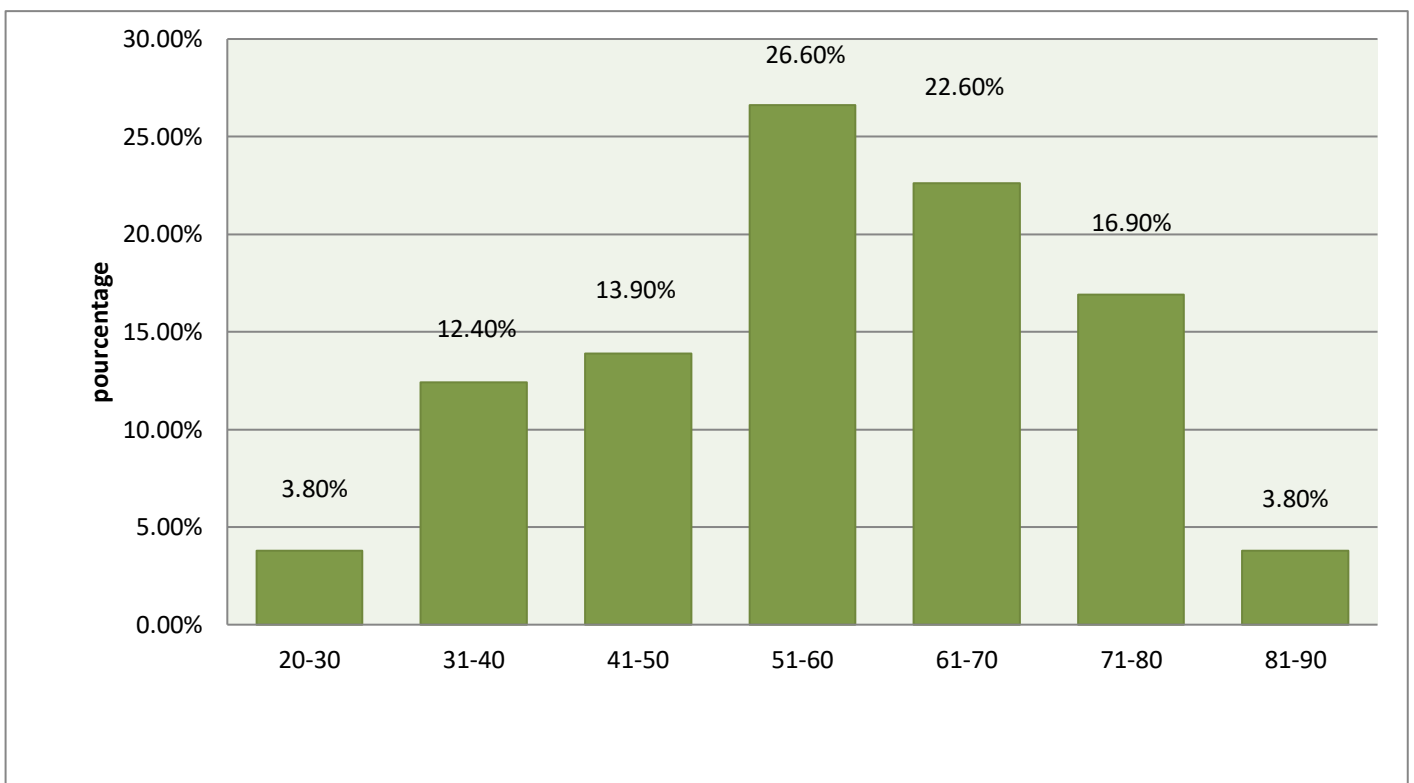
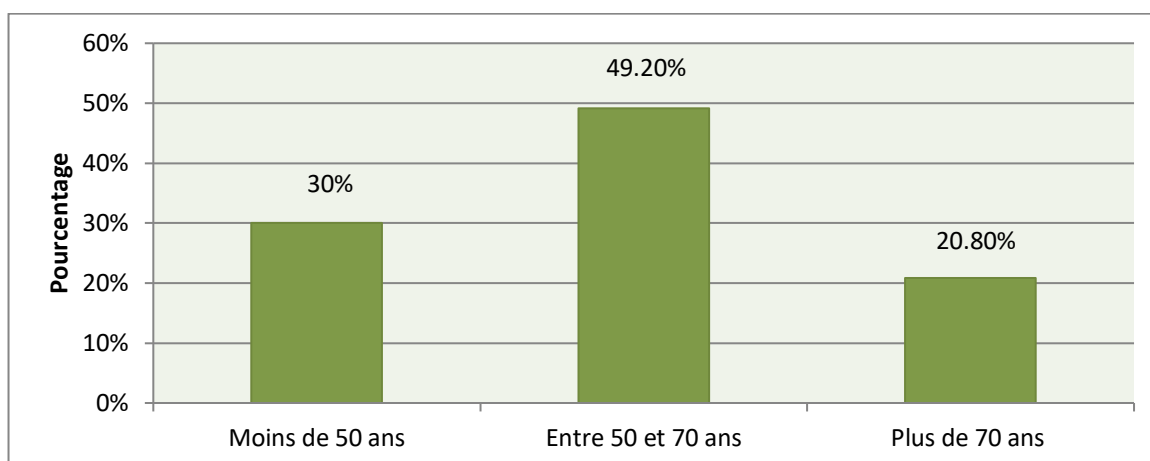


Figure 9 : Répartition de nos malades en fonction de l'âge

Tableau 3 : Répartition des malades en fonction des tranches d'âges

L'âge	Moins de 50ans	Entre 50 et 70ans	Plus de 70ans
nombre	39	64	27
Pourcentage%	30%	49.2%	20.8%

**Figure 10 : Répartition des malades en fonction des tranches d'âge**

3. Facteurs de risque :

3.1. Les lésions précancéreuses :

L'anamnèse a noté la présence d'antécédent d'ulcère gastrique chez 4 cas.

3.2. Infection par l'Helicobacter pylori :

- L'antécédent d'une infection à l'HP n'a pas pu être précisé chez nos patients même pour les patients déjà traités pour une pathologie ulcéreuse (4 cas).
- L'infection par l'HP chez nos malades n'a été détectée qu'au moment du diagnostic du cancer gastrique lors de la fibroscopie oesogastro-duodénale avec étude histologique.

- La recherche a été faite sur pièce de biopsie chez 21 malades seulement et a objectivé :
 - La présence de l'HP sur 16 biopsies soit 76,2 %.
 - L'absence de l'HP sur 5 biopsies soit 23,8 %.

3.3. Habitudes toxiques :

Dans notre série, le nombre de malades ayant des habitudes toxiques est de 45 (soit 34.6%).

- La notion de tabagisme est retrouvée chez 35 malades.
- L'alcoolisme est retrouvé chez 10 malades.

3.4. Régime alimentaire :

Dans notre série, nous n'avons pas pu préciser le régime alimentaire des malades.

3.5. Antécédent familial de cancer gastrique :

3 cas avaient un antécédent familial de cancer gastrique.

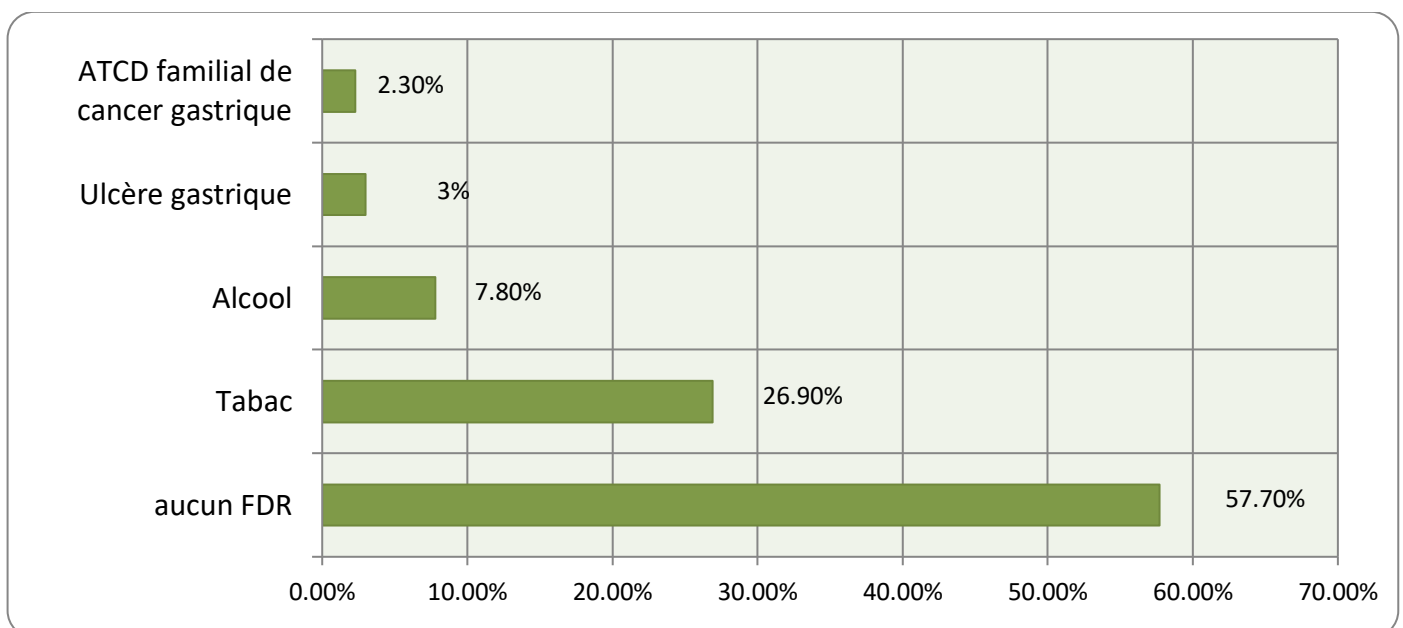


Figure 11 : Pourcentage des facteurs de risque

II. DONNES CLINIQUES :

1. Délai de consultation

Le délai entre les premiers symptômes et la découverte de la maladie a été de plus de six mois chez 48 patients soit 37% et entre un mois et six mois chez 66 patients soit 50.7%.

Tableau 4: Délai d'évolution des signes avant le diagnostic.

Délai de consultation	N	%
Moins de 1 mois	16	12.3%
Entre 1 mois et 6mois	66	50.7%
Plus de 6 mois	48	37%
Total	130	100%

2. Symptomatologie révélatrice :

- Les signes cliniques amenant les patients à consulter ont été de deux ordres:
 - **Généraux ou de retentissement :**
 - Altération de l'état général chez 40 patients soit 30.7%.
 - Amaigrissement chez 18 patients soit 13.8%.
 - Anorexie chez 2 patients soit 1.5%.
 - **Fonctionnels :**
 - Les épigastralgies étaient le signe d'appel le plus fréquemment retrouvé chez 103 malades soit 79.2% des patients de notre série, suivies des vomissements retrouvés chez 49 malades soit 37.6%.
 - Les différents signes cliniques notés dans cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 5) :

Tableau 5 : Signes d'appel retrouvés dans notre série.

	Signe clinique	N	%
Fonctionnels	Epigastralgies	103	79.2%
	Vomissements	49	37.6%
	Hématémèse	21	16.1%
	Mélaena	18	13.8%
	Dysphagie	11	8.4%
Généraux	AEG	40	30.7%
	Amaigrissement	18	13.8%
	Anorexie	2	1.5%

3. Signes physiques :

3.1. L'état général :

Parmi 130 malades :

- 19 malades ont un OMS 0 qui présente 14.6%.
- 81 malades ont un OMS 1 soit 62.4%.
- 20 malades ayant un OMS 2 ce qui présente 15.3%.
- 10 malades ont un OMS 3 soit 7.7%.

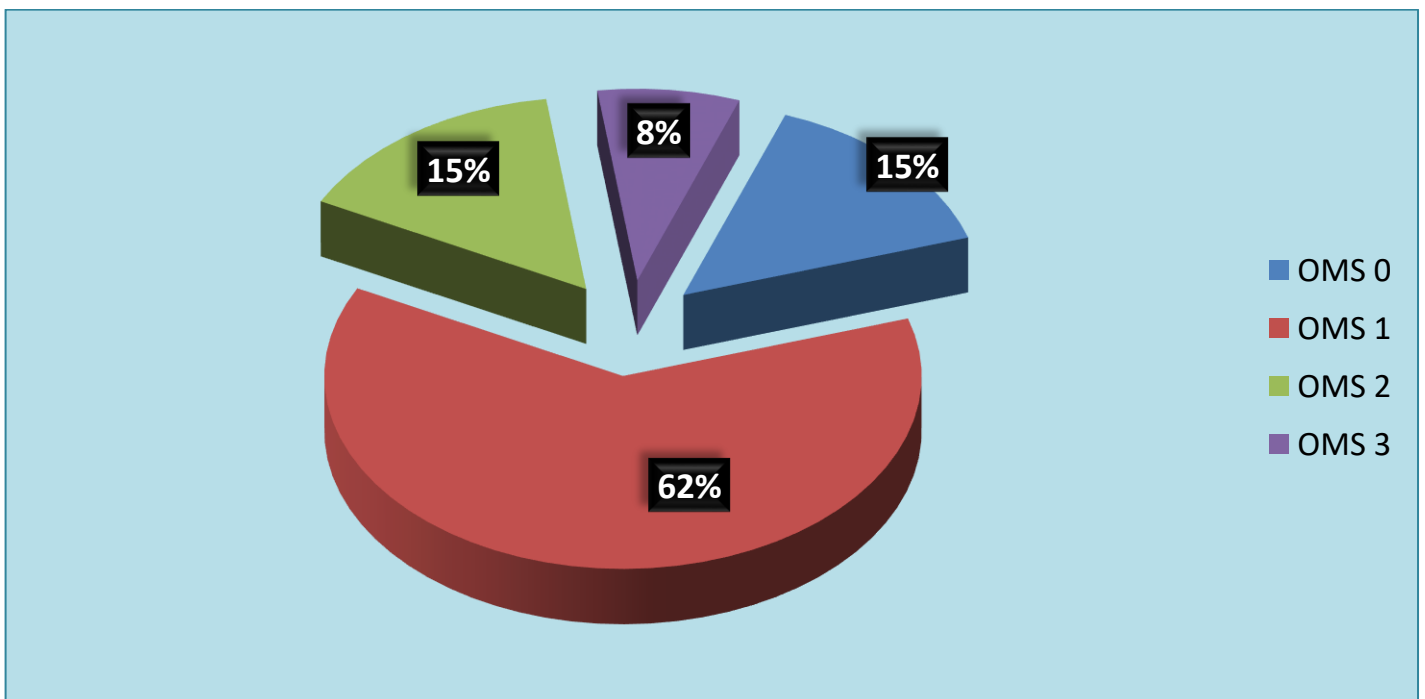


Figure 12 : Répartition des malades en fonction du score de l'OMS

3.2. Examen physique :

L'examen clinique de nos patientes a objectivé les signes physiques résumés dans le tableau suivant.

Tableau 6 : Signes physiques retrouvés dans notre série.

Signe physique	N	%
Sensibilité épigastrique	43	33.1%
Masse épigastrique	14	10.7%
Hépatomégalie	8	6.1%
Ascite	7	5.3%
Ganglion de Troisier	3	2.3%
Examen normal	55	42.5%

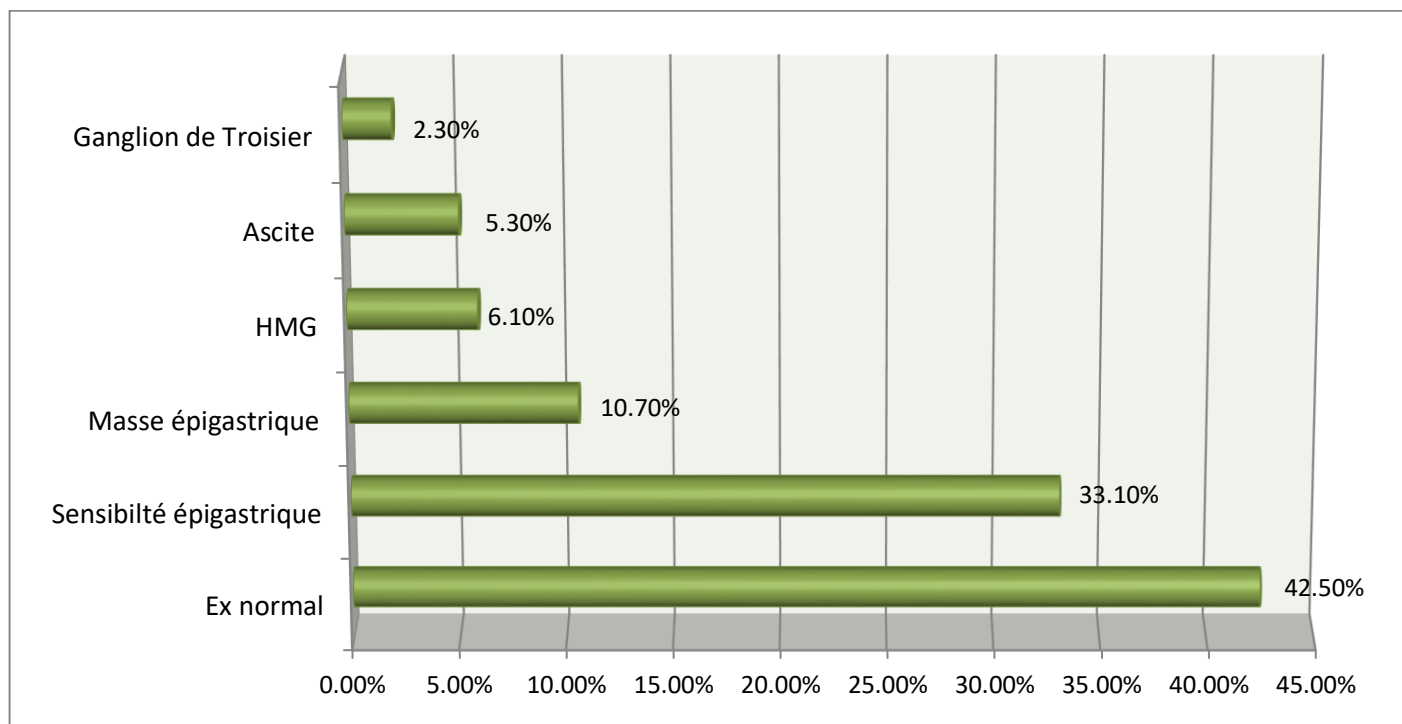


Figure 13 : Répartition de nos malades en fonction de signes physiques

III. DONNEES PARACLINIQUES :

1. Bilan à visée diagnostique :

- **La fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD)**

Elle constitue l'élément principal du diagnostic. Effectuée chez tous nos patients, elle a permis de visualiser la lésion, préciser sa localisation, son aspect macroscopique et de faire des biopsies multiples pour examen anatomopathologique.

1.1. Le siège :

Le siège de prédilection tumorale dans notre série a été antro-pylorique, elle est notée dans 75 cas (soit 57.7%). Les autres localisations sont représentées comme suit (tableau 7).

Tableau 7 : Localisation de la tumeur gastrique.

Siège	N	%
Antro-pylorique	75	57.7%
Fundus	22	16.9%
Cardia	9	6.9%
Grande courbure	9	6.9%
Etendue	8	6.2%
Petite courbure	7	5.4%
TOTAL	130	100%

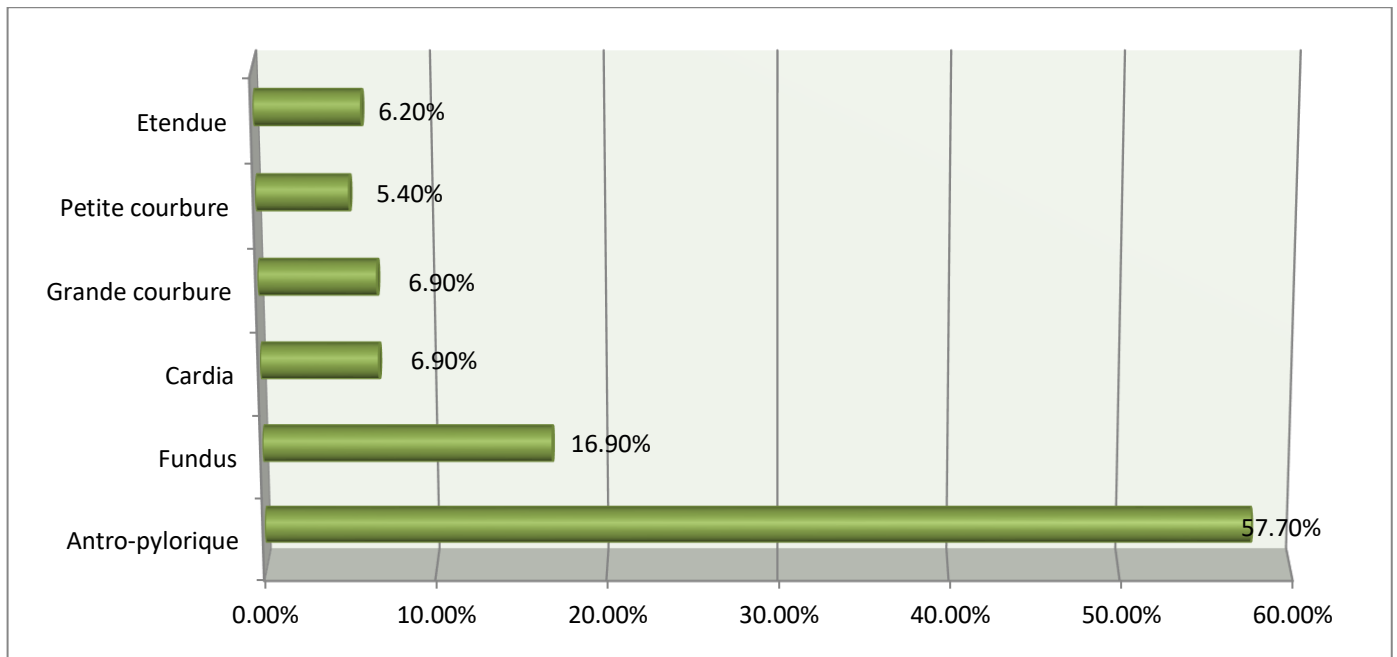


Figure 14 :Siège de la tumeur au FOGD

1.2. Aspect macroscopique de la tumeur :

Il est dominé par l'aspect ulcéro-bourgeonnant dans 59 cas (soit 45.4%).

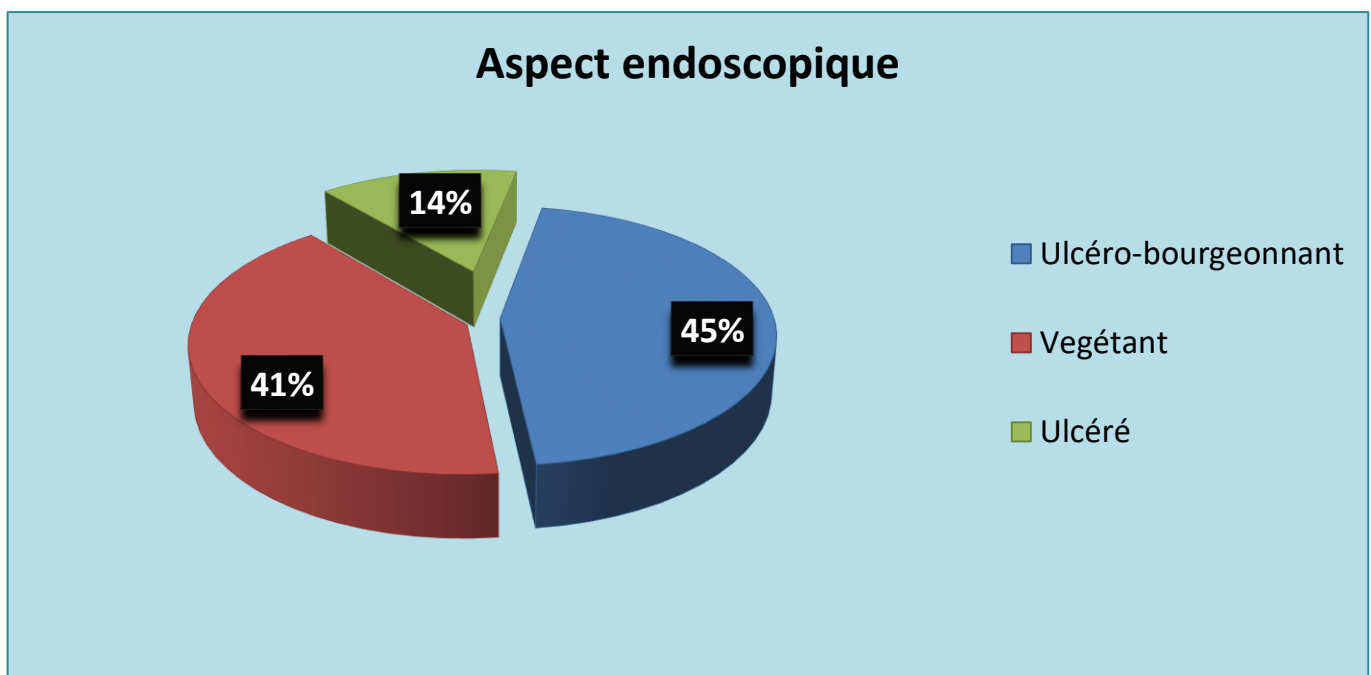


Figure 15 : Aspect endoscopique de la tumeur au FOGD

1.3. la biopsie :

Les résultats de la biopsie, réalisée systématiquement au cours de chaque examen endoscopique, ont retrouvés un adénocarcinome moyennement différencié dans 52 cas soit 40%, un adénocarcinome à cellules indépendantes dans 38 soit 29.3%.

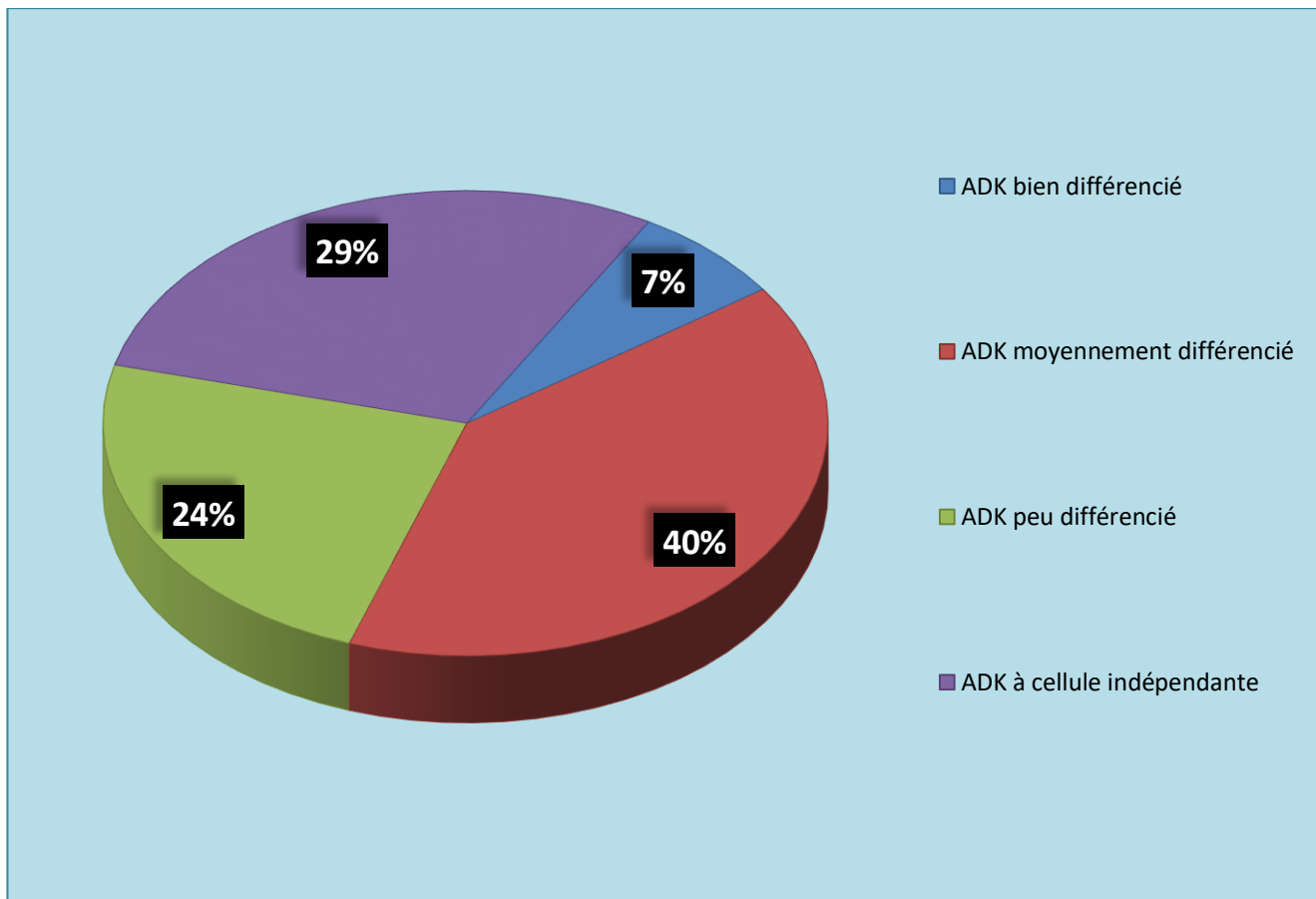


Figure 16 : Fréquence des différents aspects microscopiques de la tumeur

- Parmi les 130 biopsies, la recherche de l'HP n'a été faite que dans 21 cas, elle est revenue positive dans 16 cas (73,9%) et négative dans 5 cas (26,1%).
- Aspect IHC : la recherche de la surexpression de HER2 n'as été faite que chez 10 cas, elle est revenue positive dans 3 cas et négative dans 7cas.

2. Bilan d'extension :

- **Tomodensitométrie thoraco–abdomino–pelvienne :**

La TDM TAP , pratiquée chez tous nos patients, a permis de visualiser la tumeur sous forme d'un processus tumoral tissulaire dans 63 cas et d'un épaissement pariétal dans 67 cas. Les autres anomalies retrouvées dans la TDM sont récapitulées dans le tableau 8.

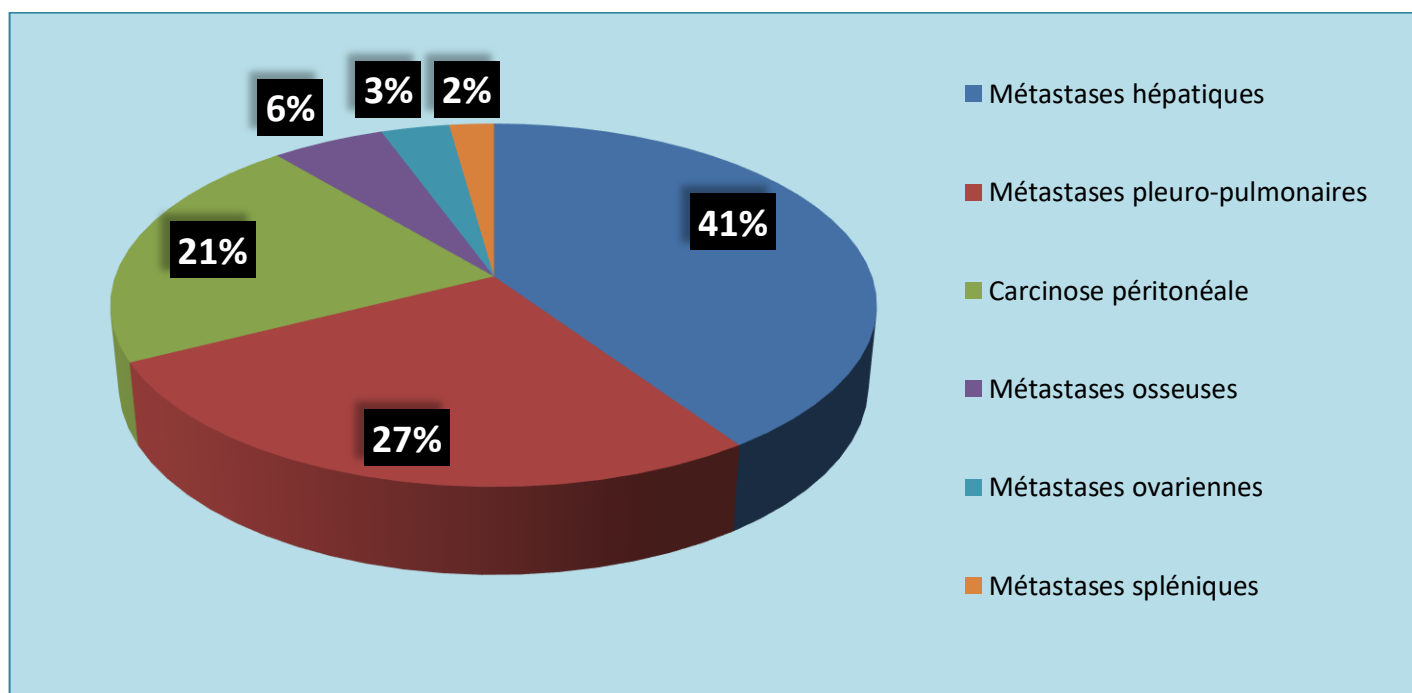
Tableau 8 : Résultats de la TDM TAP.

Résultats de la TDM	N	%
Processus tumoral tissulaire	63	48.5%
Epaissement pariétal	67	51.5%
Adénopathies profondes	64	49.2%
Envahissement par contigüité (extension régionale)	40	30.7%
Ascite	23	17.7%
Carcinose péritonéale	19	14.6%
Métastases hépatiques	36	27.7%
Métastases pleuro–pulmonaire	24	18.5%
Métastases osseuses	5	3.8%
Métastases ovariennes	3	2.3%
Autres métastases	6	4.6%

Tableau 9 : Localisation des adénopathies profondes à la TDM TAP.

Localisation	N	%
Péri-gastrique	21	16.2%
Coelio-mésentérique	17	13.1%
Hilaires hépatiques	6	4.6%
Petit épiploon	5	3.8%
Latéro-aortique et interaortocaves	5	3.8%
Multifocale	10	7.7%
Absence d'ADPs	66	50.8%

Dans notre série la TDM TAP a objectivé que les métastases hépatiques, pulmonaires et la Carcinose péritonéale sont les localisations métastatiques les plus fréquentes retrouvées respectivement dans 36, 24 et 19 cas. D'autres localisations métastatiques moins fréquentes notées dans cette étude sont résumés dans la figure ci-dessous:

**Figure 17 : Différents sièges métastatiques à la TDM TAP.**

3. Bilan biologique :

- **Taux d'hémoglobine (Hb):**

On a noté une anémie chez 52 malades soit 40 % des cas, alors que le reste des patients de la série soit 78 patients (60 %) présentaient un taux d'hémoglobine normal.

- **Les marqueurs tumoraux :**

Les marqueurs tumoraux ont été dosés chez 106 patients de notre série.

Tableau 10 : Les marqueurs tumoraux

Marqueurs tumoraux	Nombre de cas	Normal	Elevé
CA19-9	106	69	37
ACE	106	75	31

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1. Traitement endoscopique :

Un seul patient a bénéficié de la mise en place d'une prothèse.

2. Traitement chirurgical :

Dans notre série 72 patients ont été opérés, soit 55,4 % des cas.

38 patients avaient des tumeurs résécables, contre 34 patients avec des tumeurs non résécables dont 26 cas ont bénéficié d'une chirurgie palliative et 8 cas n'ont subi qu'une laparotomie exploratrice sans geste sur la tumeur vu la dissémination tumorale étendue constatée en per opératoire.

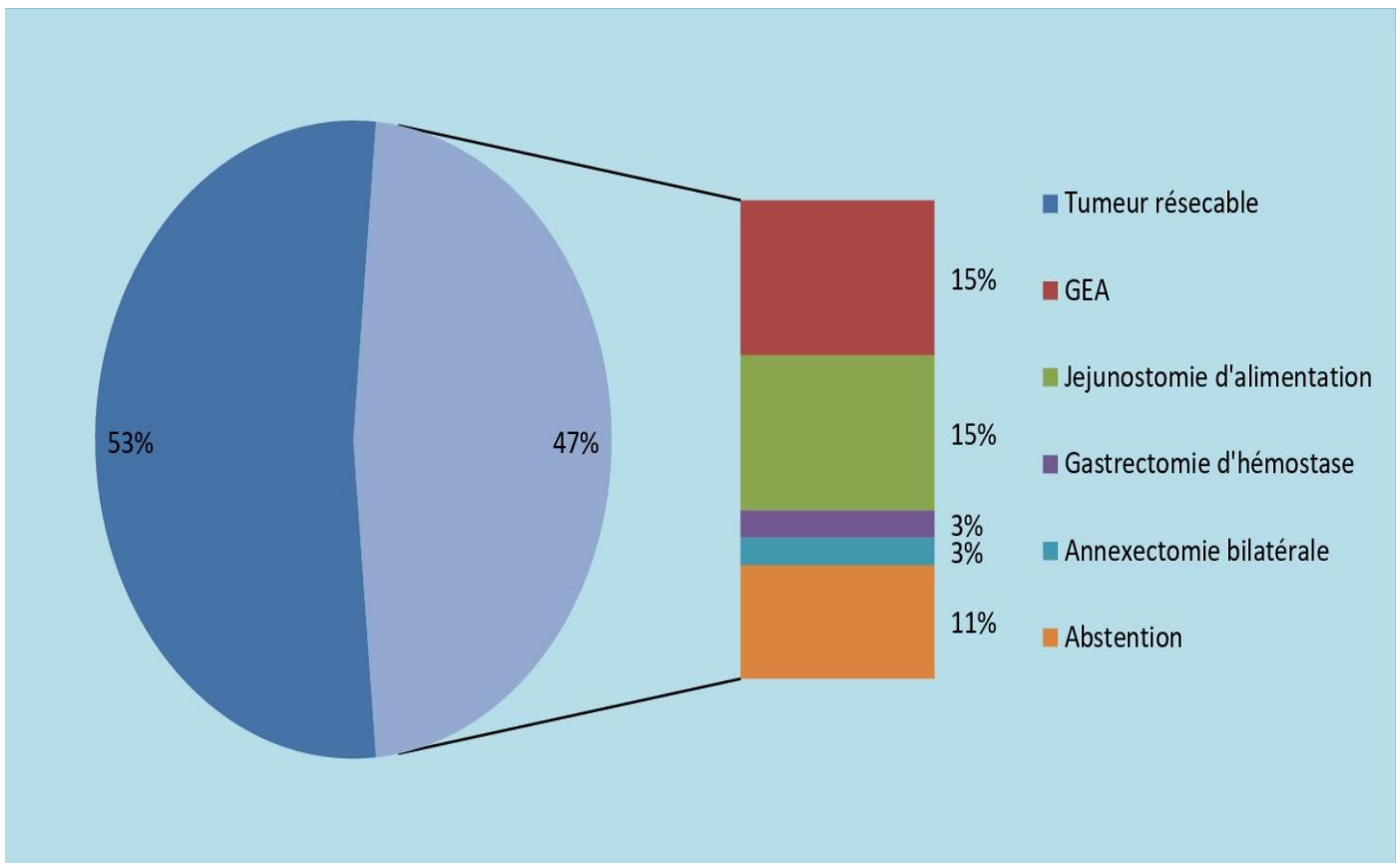


Figure 18 : Résécabilité de la tumeur chez les patients opérés

2.1. Chirurgie curative :

a. Type de résection :

Les 38 résections curatives se répartissaient comme suit :

- Gastrectomie des 4/5 dans 18 cas.
- Gastrectomie totale dans 20 cas.

Tableau 11 : Types de gestes chirurgicaux curatifs réalisés

Type de résection	N	%
Gastrectomie 4/5	18	47.4%
Gastrectomie totale	20	52.6%
TOTAL	38	100%

On note 6 gastrectomies totales élargies associées à une splénectomie dans 4 cas, et avec DPC dans 2 cas.

b. Le rétablissement de continuité :

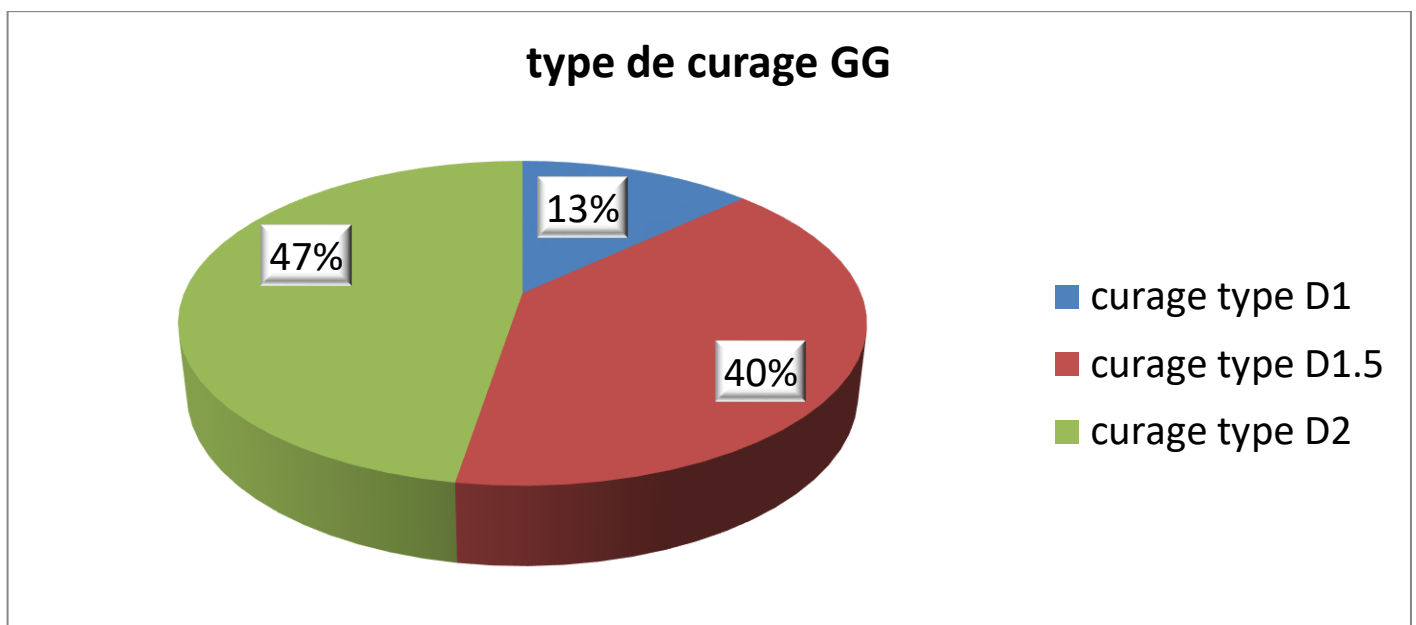
- La gastrectomie totale avec l'anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y faite chez 20 patients soit 52.6%.
- Gastrectomie des 4 /5 avec l'anastomose Gastro-jéjunale faite chez 18 patients soit 47.4% :
 - selon Finsterer a été réalisée chez 11 patients soit 61.1%.
 - sur anse en Y chez 7 patients soit 38.9%.

c. Le curage ganglionnaire :

Les différents types de curage ganglionnaire réalisés chez nos patients sont résumés sur le tableau suivant :

Tableau 12 : Différents types du curage ganglionnaire réalisés

Type de curage	N	%
D1	5	13.1%
D1.5	15	39.5%
D2	18	47.4%

**Figure 19 : Différents types du curage ganglionnaire réalisés.**

d. Données anatomopathologiques de la pièce opératoire :

>> **Caractères histologiques de la tumeur :**

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a révélée la prédominance de l'adénocarcinome moyennement différencié (39.5%) suivie de l'adénocarcinome à cellule indépendantes (28.9%).

Tableau 13 : Aspects microscopiques de la tumeur

Type histologique	N	%
ADK bien différencié	7	18.4%
ADK moyennement différencié	15	39.5%
ADK peu différencié	3	7.9%
ADK à cellule indépendante	13	34.2%

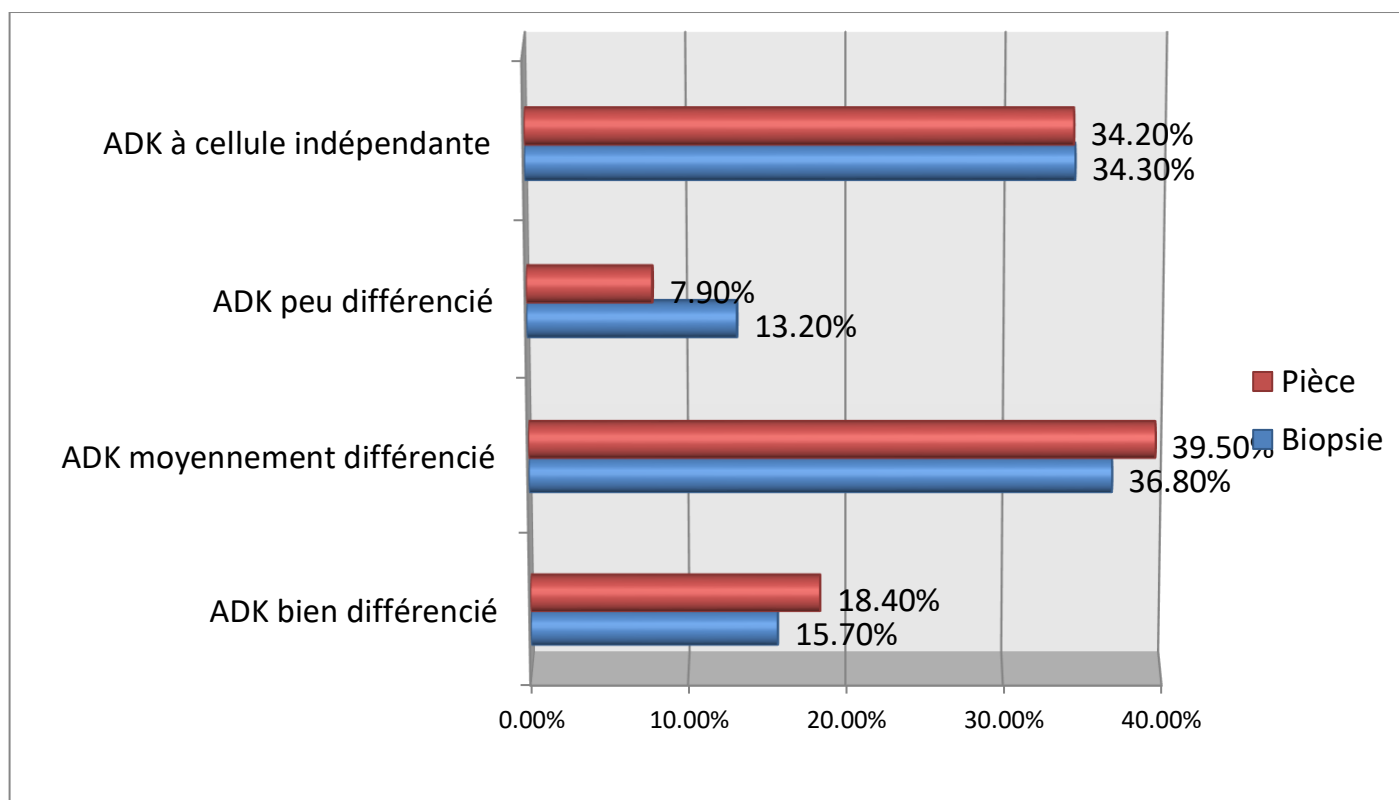


Figure 20 : Comparaison du type histologiques retrouvés après la biopsie et de la pièce opératoire

>> Résultats du curage ganglionnaire :

Le statut ganglionnaire a été étudié chez 38 malades .le nombre des ganglions prélevés varie de 2 à 43 ganglions avec une moyenne de 18,20 ganglions.

Le nombre de ganglions positifs a été de 1 à 20 ganglions avec une moyenne de 4,82.

>> Classification TNM :

Le tableau suivant illustre les résultats retrouvés chez nos patients :

Tableau 14 : Classification pTNM après résection à visée curative

Stade		La classe TNM	N	%
I	A	T1N0M0	2	5.3%
	B	T2N0M0 T1N1M0		
II	A	T3N0M0 T2N1M0 T1N2M0	17	44.7%
	B	T4aN0M0 T3N1M0 T2N2M0		
III	A	T4aN1M0 T3N2M0 T2N3M0	19	50%
	B	T4b N0,N1 M0 T4aN2M0 T3N3M0		
	C	T4aN3M0 T4b N2,N3 M0		
TOTAL			38	100%

>> Les embols vasculaires étaient retrouvées dans 4cas, et l'engainement péri nerveux dans 5cas.

2.2. Chirurgie palliative :

- La chirurgie palliative a été pratiquée chez 26 malades (soit 20%). Elle comprenait :
 - Une jéjunostomie d'alimentation dans 11 cas.
 - Une gastro-entéro-anastomose dans 11 cas.
 - Une gastrectomie d'hémostase dans 2 cas.
 - Annexectomie bilatérale dans 2 cas.
- La laparotomie exportatrice sans geste sur la tumeur a été réalisée chez 8 malades (6,1%) et elle a objectivé :
 - Une carcinose péritonéale avec métastases ovariennes dans 2 cas.
 - Une tumeur non résécable avec carcinose dans 3 cas.
 - Une tumeur localement avancée (le colon + pancréas) avec métastases hépatiques dans un cas.
 - Un gros processus tumoral antral envahissant le pancréas et le pédicule hépatique dans 2 cas.

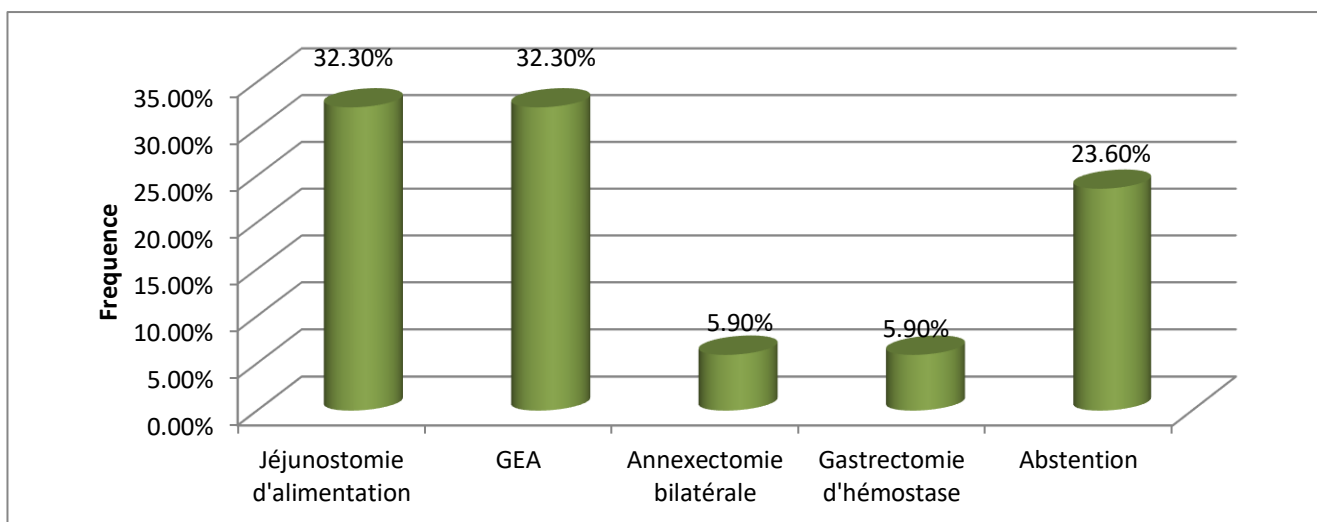


Figure 21 : Différents types de gestes chirurgicaux palliatifs réalisés

AU TOTAL :		N	%
Patients Opérés : 72	Résection	38	29.2%
	Traitements palliatifs	26	20%
	Laparotomie exploratrice	8	6.1%
Patients non opérés		58	44.7%
TOTAL		130	100%

3. Traitement médical :CHIMIOThERAPIE :

La chimiothérapie à visée curative a été réalisé chez 28 patients : en situation adjuvante chez 16 cas et péri-opératoire chez 12 cas.

Pour les patients métastatiques d'emblée, une chimiothérapie palliative a été instaurée chez 65 cas.

3.1. Chimiothérapie à visée curative :

❖ Protocole :

Tableau 15 : Les protocoles de chimiothérapie curative.

Protocole		N	%
Chimiothérapie adjuvante	ECX	5	17.8%
	EOX	4	14.3%
	XELODA seule	2	7.1%
	FUFOL	1	3.8%
	FOLFOX	2	7.1%
	CDDP-5FU	2	7.1%
Chimiothérapie Péri-op	ECX	12	42.8%

❖ Nombre de cures :

Le nombre de cycles réalisés a été en moyenne de 5.36 cycles.

❖ Evolution :

Parmi les patients ayant reçu une chimiothérapie curative, 6 patients ont été perdu de vue et 22 patients ont été évalués pour la réponse au traitement.

L'évaluation a conclu à une rémission complète dans 13 cas, et une rechute chez 9 patients.

3.2. Chimiothérapie à visée palliative :

a. Chimiothérapie 1ère ligne :

➤ Protocole :

Tableau 16 : Les protocoles de chimiothérapie palliative 1ère ligne

Protocole	N	%
ECX	15	23.1%
EOX	13	20%
XELOX	12	18.4%
FOLFOX	10	15.4%
5FU+CDDP	7	10.7%
XELODA seule	5	7.7%
DCF	2	3.1%
ECF	1	1.6%

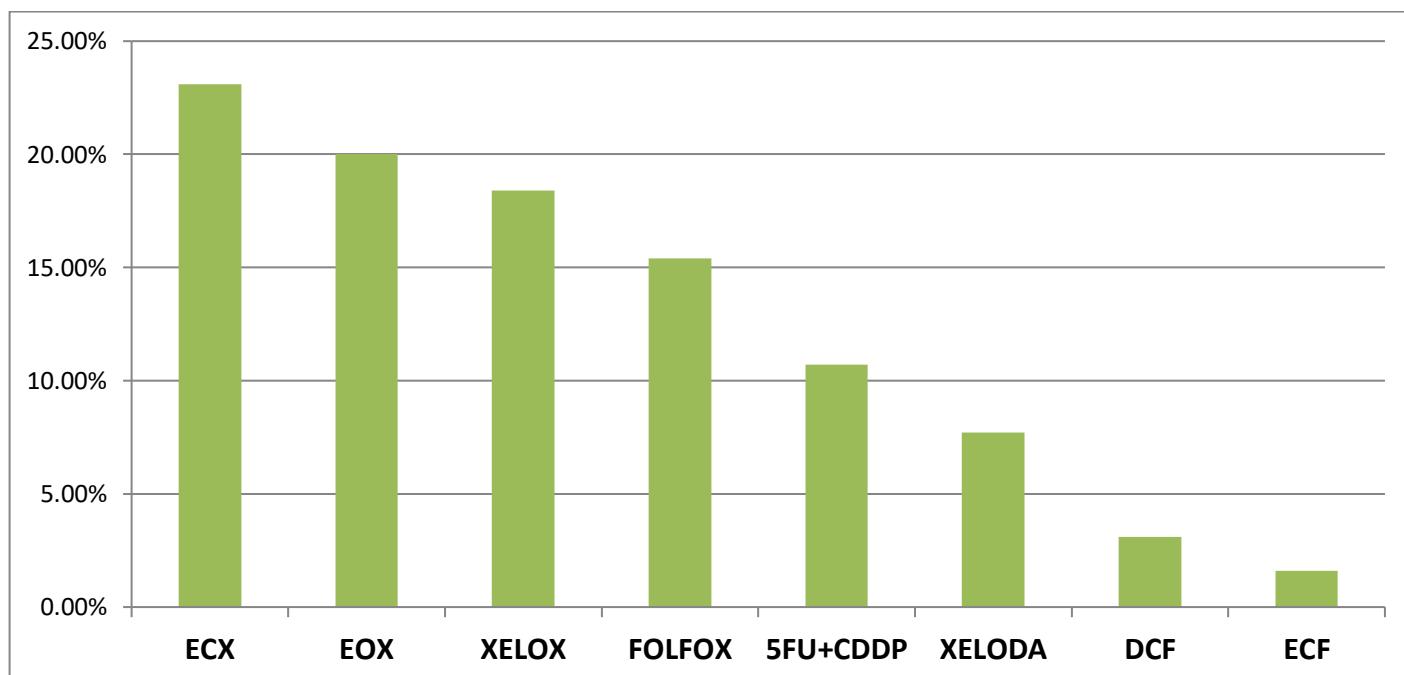


Figure 22 : Protocoles de chimiothérapie palliative

➤ **Nombre de cures :**

Le nombre de cycle de chimiothérapie palliative 1^{ère} ligne a été en moyenne de 4.1 cycles.

➤ **Evolution :**

La réponse au traitement a été évaluée chez 51 patients, le reste des patients ont été perdu de vue au cours du suivi ou ont abandonné la chimiothérapie en raison de la toxicité des médicaments ou par défaut de moyens.

L'évaluation a conclu à une réponse partielle dans 4cas, une stabilité lésionnelle dans 20 cas, et une progression dans 27cas.

b. Chimiothérapie 2ème ligne :

Vingt patients ont bénéficié d'une chimiothérapie 2^{ème} ligne , les protocoles utilisés étaient FOLFIRI (n=7) , Docetaxel(n=5) , Paclitaxel(n=4) , XELIRI(n=2) , Irinotecan(n=2).

c. Chimiothérapie 3ème ligne :

Huit patients ont bénéficié d'une chimiothérapie 3^{ème} ligne , les protocoles utilisés étaient Paclitaxel (n=5) , et Docetaxel (n=3).

4. Radiothérapie :

4.1. Radiothérapie à visée curative :

Dans notre série 10 patients ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante adjuvante type MacDonald.

Le schéma de la radio-chimiothérapie concomitante adjuvante type MacDonald comprenait une cure de FUFOL (5 FU-acide folinique) suivie de la radio-chimiothérapie concomitante (45 Gy + 7 jours de FUFOL) puis de nouveau de 2 cures de FUFOL.

4.2. Radiothérapie à visée palliative :

2cas ont présenté des métastases cérébrales et ils ont bénéficiés d'une radiothérapie palliative sur l'encéphale à la dose de 20Gy.

1patients a bénéficié d'une radiothérapie palliative à visée antalgique pour métastases osseuses.

5. Soins palliatives seules :

Quinze patients ont bénéficié de soins de support seuls vu l'altération de leur état général.

V. SURVIE

1. Survie globale :

D'après la courbe de survie selon Kaplan Meier, la survie globale médiane est estimée à 11 mois :

- à 6 mois la survie totale a été estimée à 65,4%.
- à 12 mois à 31.2%.
- à 2 ans à 13.5%.
- à 3 ans à 6,2%.
- à 4 ans à 3,8%.

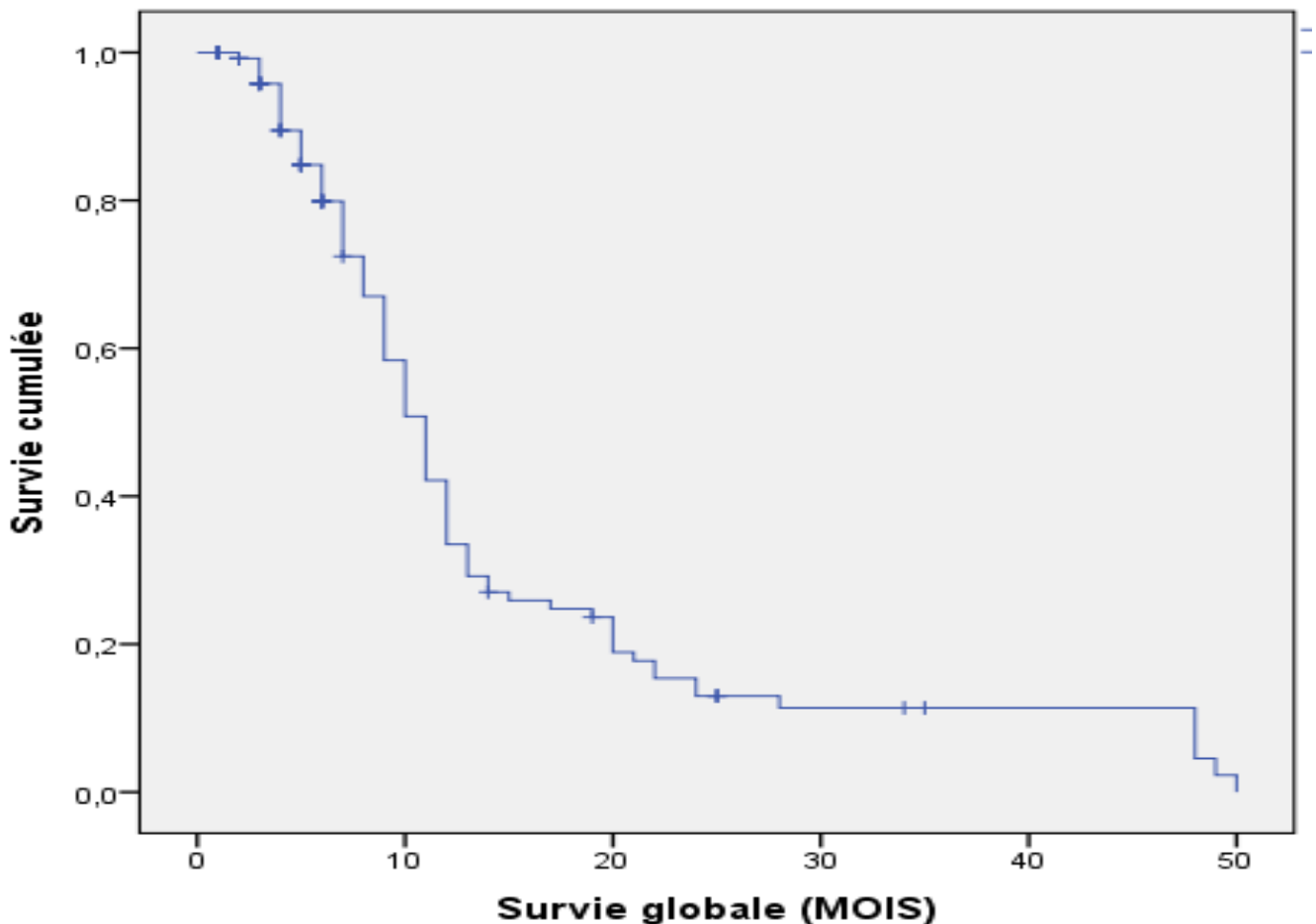


Figure 23 : Courbe de survie globale estimée par la méthode de Kaplan Meier

2. La survie en cas du traitement curatif ou palliatif :

On note, un taux élevé de la survie en cas de traitement curatif par rapport au traitement palliatif.

La médiane de survie en cas de traitement curatif est de 18.13 mois, et 7.75 mois en cas de traitement palliatif.

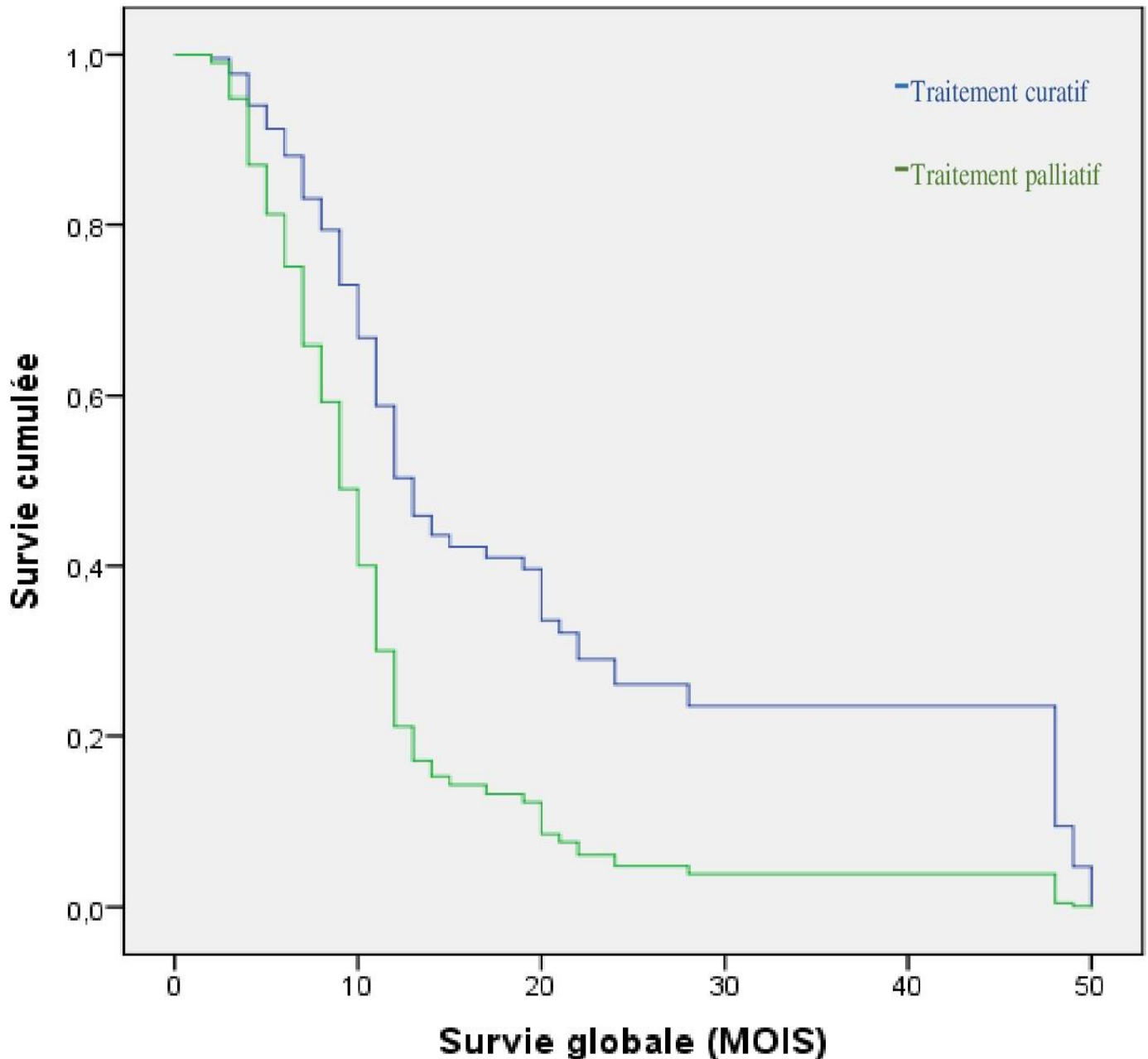


Figure 24 : La survie calculée en cas de traitement curatif ou de traitement palliatif.

DISCUSSION

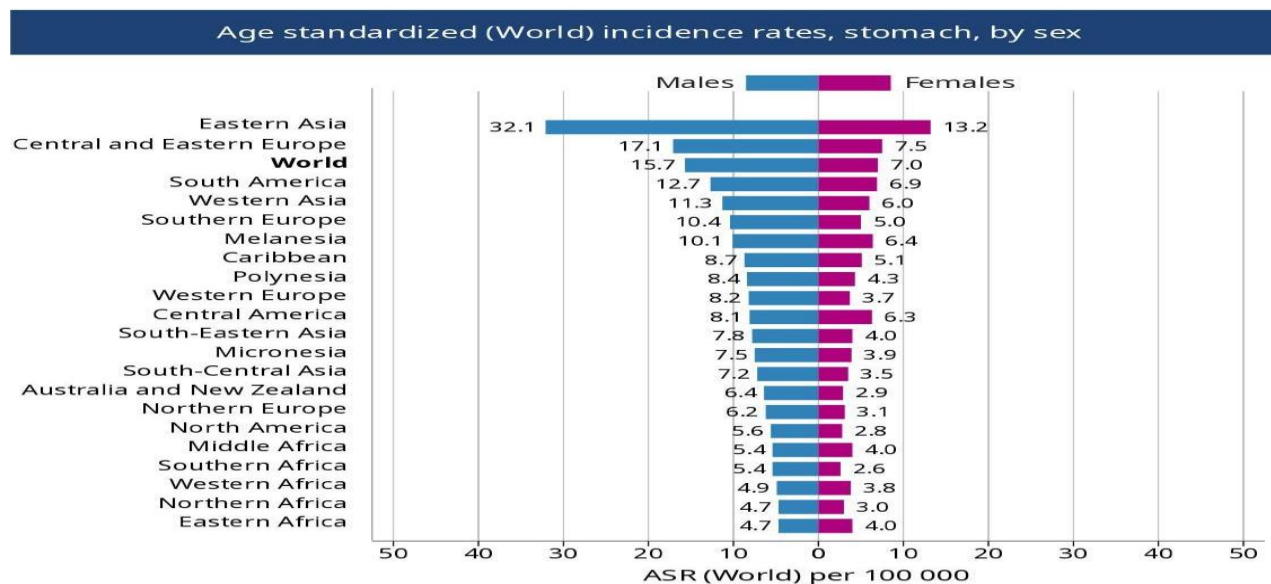
I. EPIDEMIOLOGIE

1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE :

1.1. Fréquence :

En se basant sur les données du GLOBOCAN 2018 [6], le cancer gastrique se situe au cinquième rang des cancers dans le monde après le cancer des poumons, des seins, le cancer colorectal et de la prostate, et est responsable de presque 1.000.000 nouveaux cas en 2018 et environ 783 000 décès (soit un décès sur 12 globalement) ce qui en fait la 3^{ème} cause de décès par cancer.

Les taux sont 2 fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Chez les hommes, il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et de la principale cause de décès par cancer dans plusieurs pays d'Asie occidentale, notamment l'Iran, le Turkménistan et le Kirghizistan .Les taux d'incidence sont nettement élevés en Asie orientale (par exemple en Mongolie, au Japon et en République de Corée [le pays du monde où les taux sont les plus élevés]), alors que les taux en Amérique du Nord et en Europe du Nord sont généralement faibles et équivalents à ceux observés à travers les régions africaines .



[The Global Cancer Observatory](#) - All Rights Reserved, November, 2018.

Figure 25 : L'incidence du cancer de l'estomac en fonction du sexe

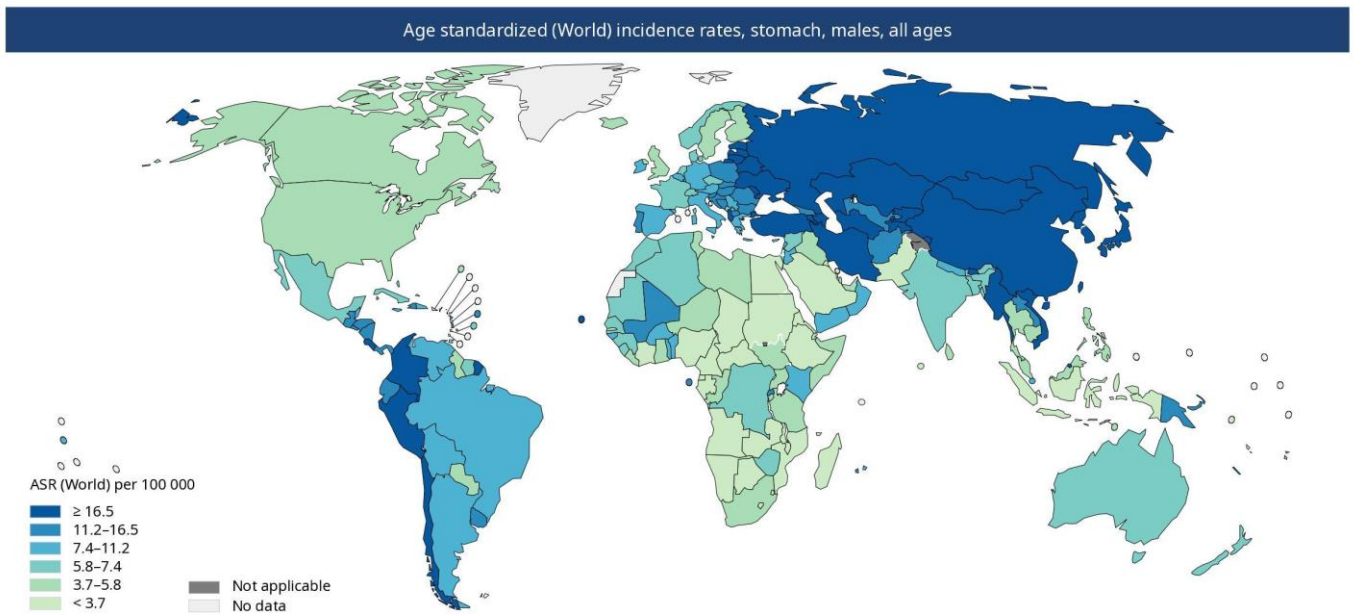


Figure 26 : L'incidence estimée du cancer gastrique chez l'homme selon GLOBOCAN 2018

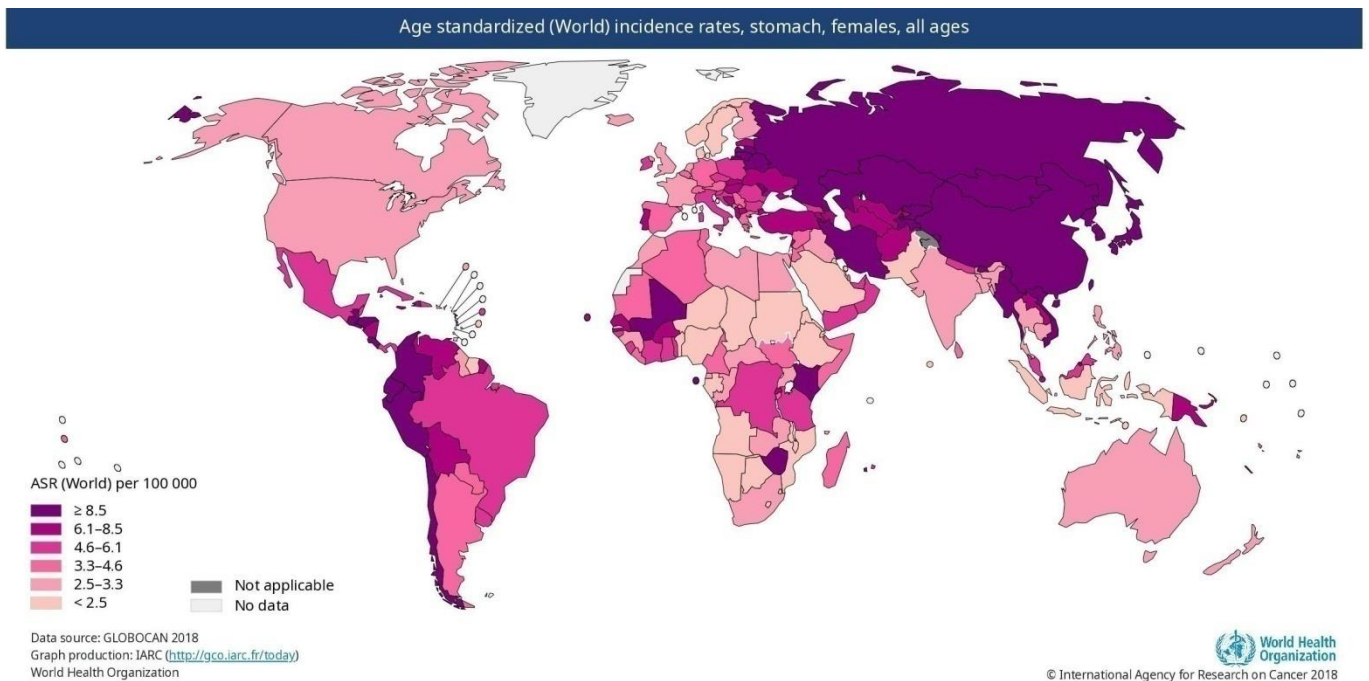


Figure 27 :L'incidence estimée du cancer gastrique chez la femme selon GLOBOCAN 2018

- En Europe [7] ; il occupe le deuxième rang après les cancers colorectaux, il représente 23 % de l'ensemble des cancers, et le nombre de nouveaux cas est estimé à 133 133 en 2018.
- Environ 6 500 nouveaux cas de cancer de l'estomac sont diagnostiqués en France chaque année [8]. Avec 6 557 nouveaux cas estimés en 2018 dont 65 % survenant chez l'homme.

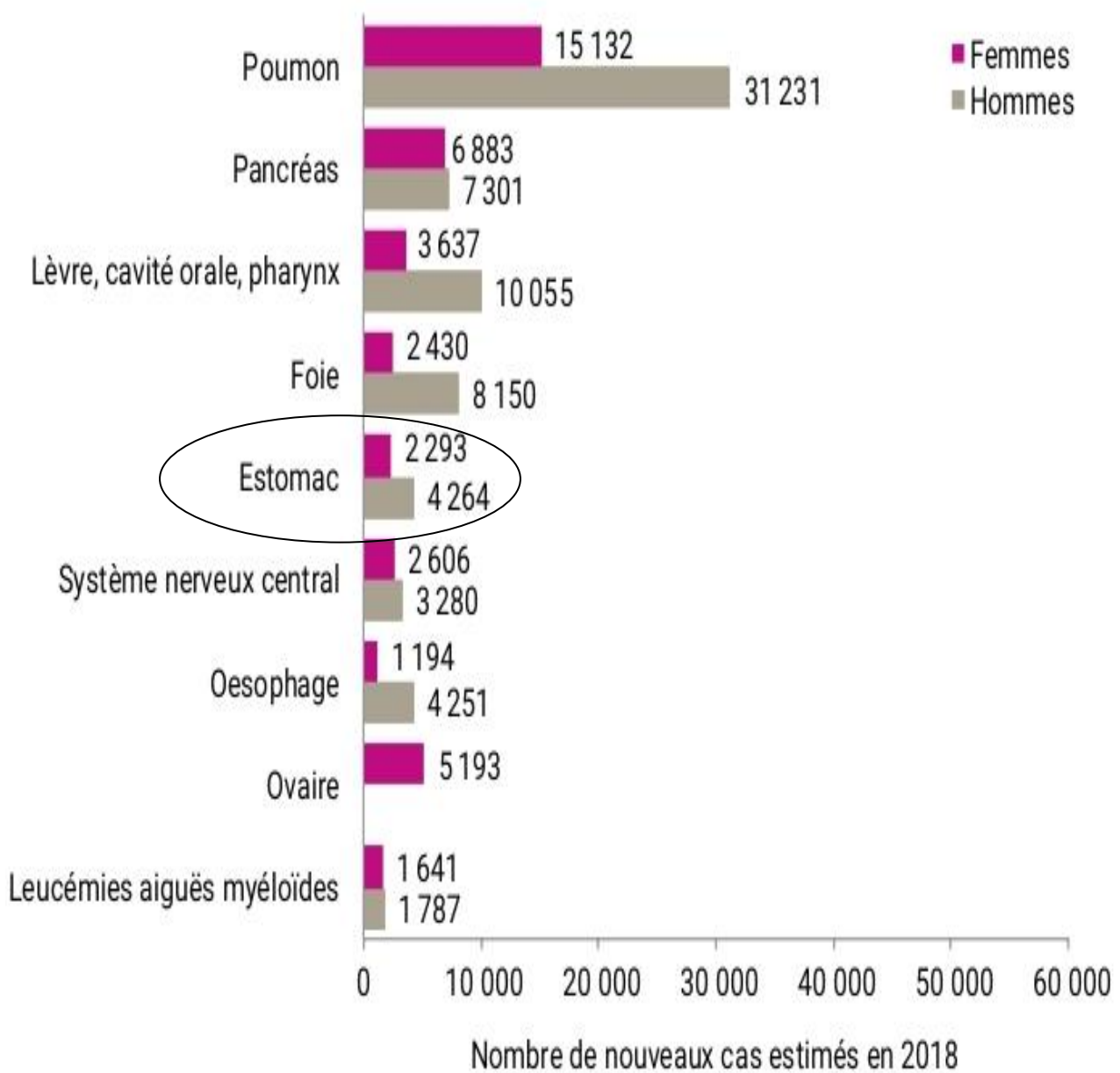


Figure 28 : Incidence des tumeurs solides au pronostic dégradé en 2018 en France

- ❖ Au Maroc, nous ne disposons pas encore de base de données nationale exhaustive sur les cancers permettant une connaissance parfaite de l'épidémiologie des cancers gastriques dans notre pays et une prise en charge précoce et efficace de ce fléau, à l'exception des données du registre de la région de Rabat-Azemmour-Zaïre ayant démarré le 1er octobre 1990 et celles du registre du Grand Casablanca ayant vu le jour en 2004.
- ❖ Le cancer de l'estomac est le cancer digestif le plus fréquent à Rabat aussi bien chez l'homme (5ème rang) que chez la femme (6ème rang). L'incidence du cancer de l'estomac est plus élevée chez le sexe masculin. L'incidence brute est de 6.0 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 3.9 pour 100 000 habitants chez la femme. Dans la quasi-totalité des cas, il s'agit d'un adénocarcinome. Il est souvent diagnostiqué à un stade avancé (stade IV : 60,5%) [9].
- ❖ Selon les résultats du registre des cancers de la région du grand Casablanca 2008-2012, Le cancer de l'estomac représentait 3,4% des cas de l'ensemble des cancers enregistrés entre 2008 et 2012, 2.3% des cas enregistrés chez la femme et 4.8% chez l'homme. La proportion de femmes atteintes représentait 36,7% contre 63,3% des hommes [10].
- ❖ Un total de 822 cas de cancer de l'estomac a été enregistré entre 2008 et 2012, soit une incidence brute de 4,1 pour 100 000 habitants (3,0 chez les femmes contre 5,2 pour 100 000 chez les hommes). Le taux standardisé sur la population Marocaine était de 4,0 pour 100 000 habitants et sur la population Mondiale de 4,9 pour 100 000 habitants.

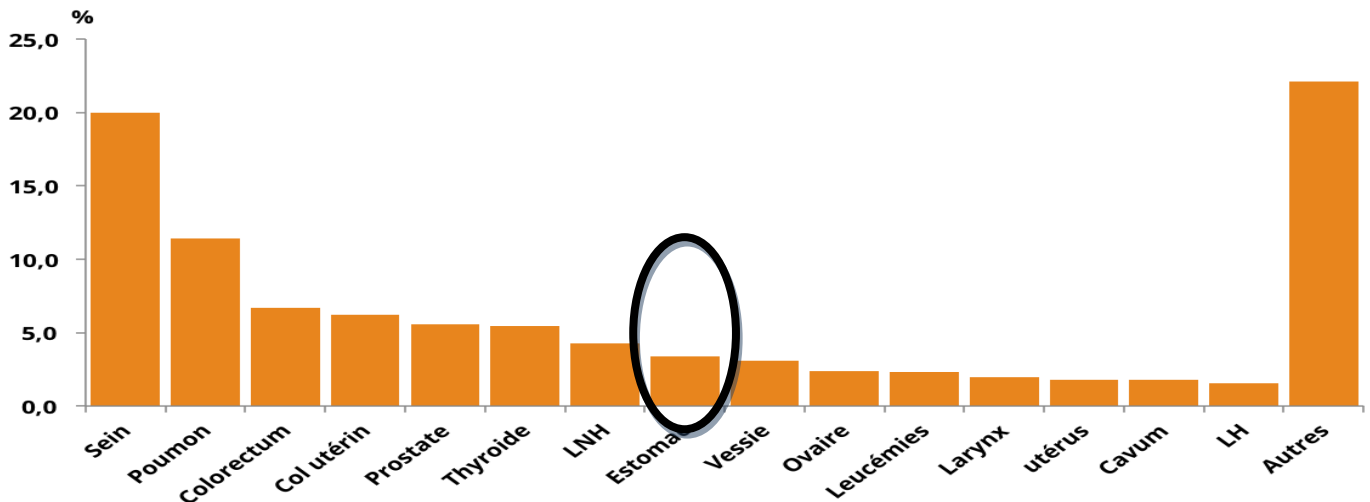


Figure 29 : Les localisations les plus fréquentes (tout sexe confondu), registre des cancers du Grand Casablanca 2008 – 2012.

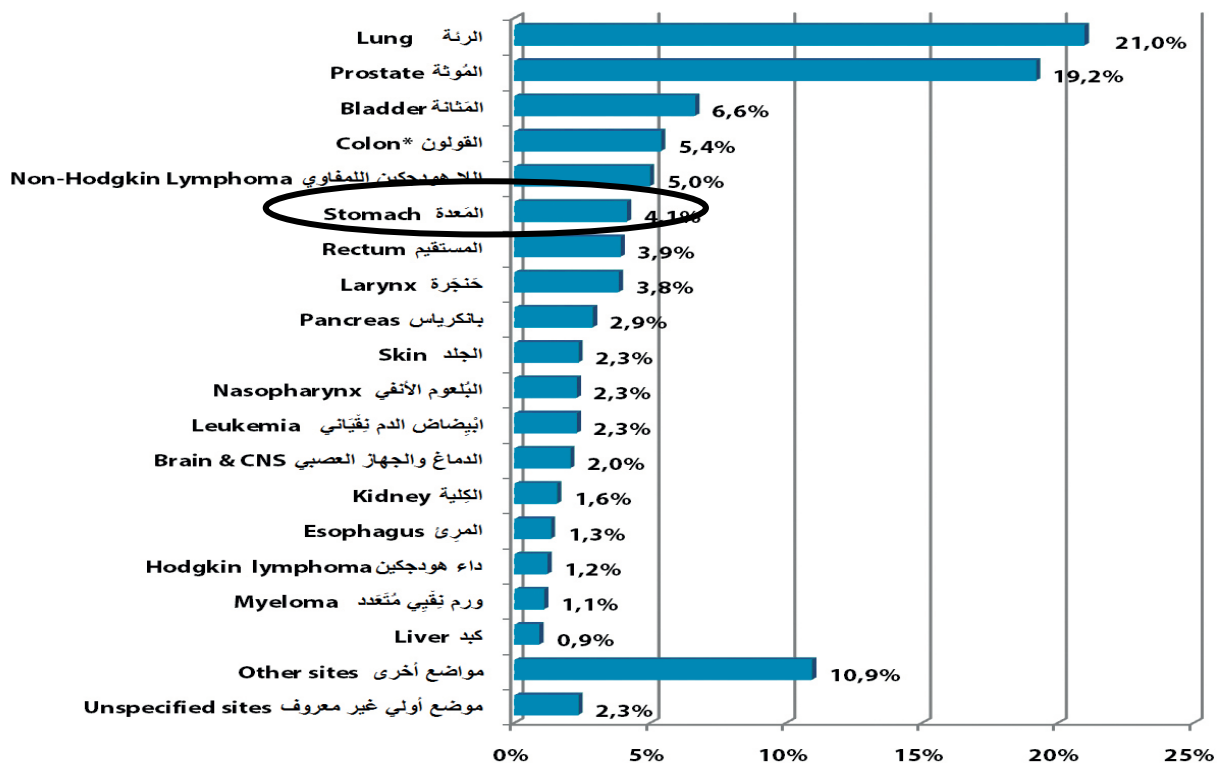


Figure 30: Les localisations les plus fréquentes chez les hommes, Registre des cancers du Rabat 2009–2012

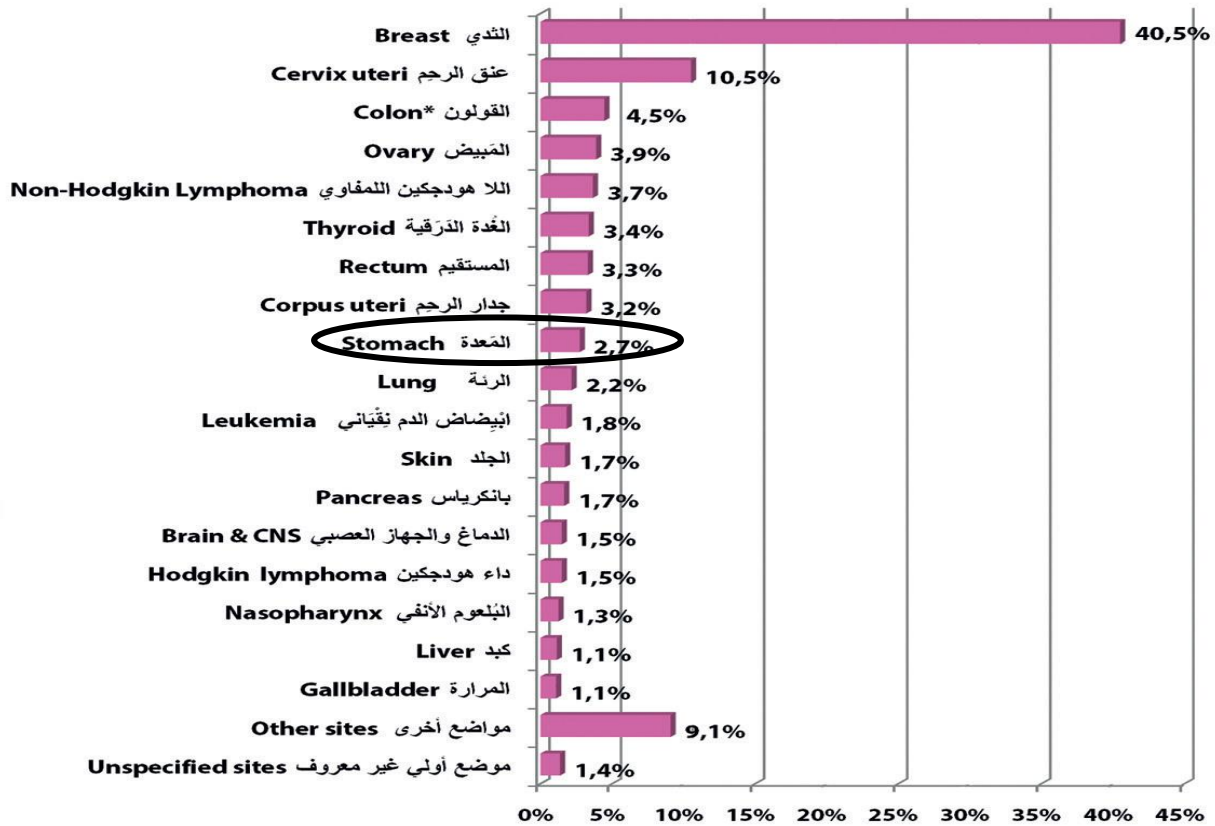


Figure 31 : Les localisations les plus fréquentes chez les femmes, Registre des cancers du Rabat 2009–2012

- ❖ L'incidence du cancer de l'estomac au Maroc reste plus faible que celle dans les pays développés, et se rapproche de celle des pays du Maghreb.

Notre série comporte 130 patients atteints de cancer de l'estomac avec une moyenne de 18 malades par an et des extrêmes allant de 10 à 25 malades par an.

شكل XI-3 Figure
 مُعدَّل الإصابة بسرطان المعدة: مقارنة بين السجلات
 Incidence of stomach cancer: comparison with registries^a

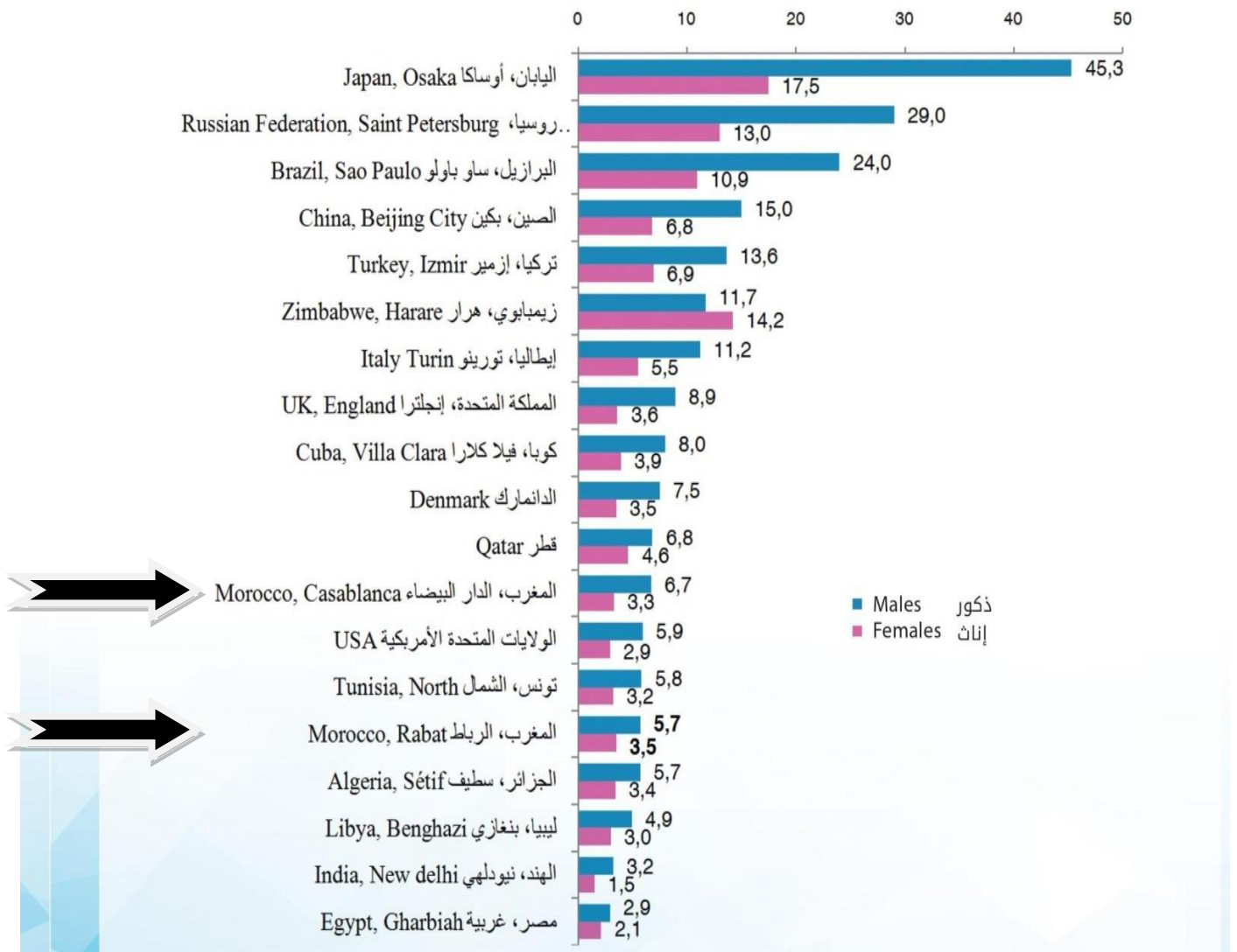


Figure 32 : Incidence du cancer de l'estomac par 100.000 habitants dans différents pays

1.2. Age :

Le cancer de l'estomac survient rarement avant l'âge de 40 ans. L'incidence augmente rapidement au-delà, avec un pic pendant la septième décennie. Les tranches d'âge les plus touchées se situent entre 50 et 70 ans [32].

L'âge moyen de survenue du cancer gastrique est de 65 ans pour les pays où les taux d'incidence sont modérément élevés. Il apparaît environ 10 ans plus tôt, fait explicable vraisemblablement d'un diagnostic plus précoce, dans les pays où l'incidence est forte [12].

Dans notre étude, l'âge moyen de nos malades était de 57,79 ans avec des extrêmes allant de 22 à 88 ans, de plus l'âge de la moitié de nos malades (49,20%) se situait entre 50 et 70 ans.

Ces résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans plusieurs études maghrébines. Par contre, on remarque l'âge relativement jeune de nos patients par rapport aux pays occidentaux, puisque l'âge moyen de survenue est de :

- 56,2 ans à Casablanca (RCRC) [10].
- 56,3 ans en Algérie [126].
- 72 ans chez les hommes et 77 ans chez les femmes en France [127].
- 70 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes aux USA (New jersey) [128].

1.3. Sexe :

Le cancer de l'estomac est plus fréquent chez l'homme, dans toutes les régions du monde avec un sex-ratio variant de 1,3 à 2,5 [129].

Dans notre étude, le cancer gastrique survenait chez l'homme dans 73 % avec un sexe ratio H/F de 2,7. Ce chiffre se rapproche de celui retrouvé dans plusieurs études

Tableau 17 : Sexe ratio Homme/Femme : Comparaison entre différents pays

Pays	Sexe ratio
Japan [130]	1.5-3
Lyon [131]	1.4
USA [128]	1.3
Tunisie [132]	1.45
L'Algérie [126]	1.6
Maroc (Casablanca) [10]	2.4
Notre série	2.7

1.4. Mortalité :

Le cancer gastrique est la 3ème cause de mortalité par cancer dans le monde, après le cancer de poumon et le cancer de foie, en 2018, le nombre absolu de décès par cancer gastrique était estimé à 782,685 soit 8,2% du total par la base de données Globocan 2018 [6].

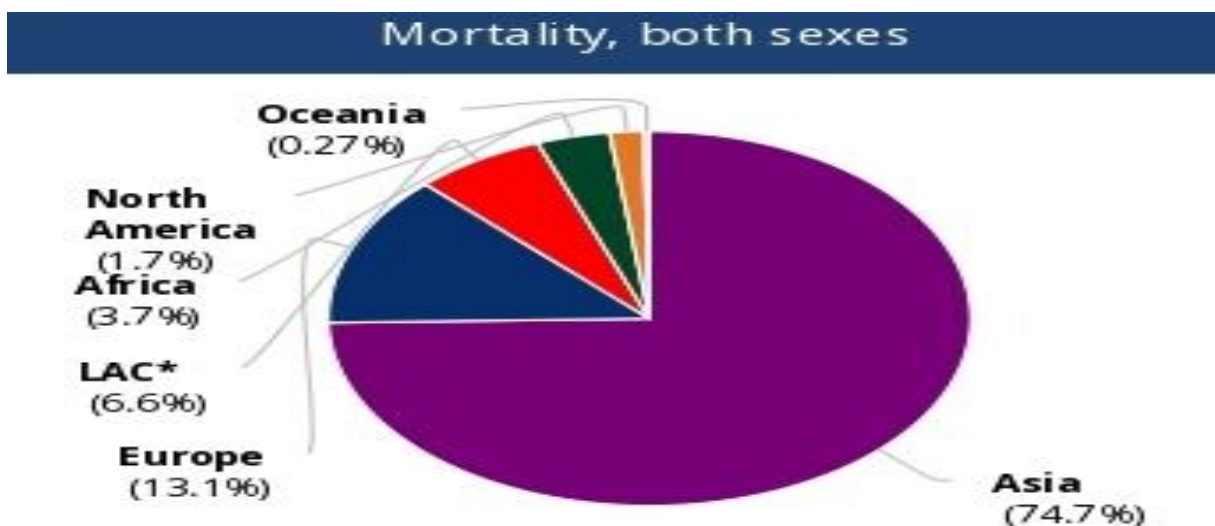


Figure 33 : Estimation de la mortalité par cancer gastrique dans le monde par la base de données Globocan 2018 [6].

Au Maroc, les seules statistiques disponibles sont celles relevées par l'OMS (Globocan 2018) qui souligne que le cancer gastrique est la 6ème cause de mortalité par cancer (1 668 décès soit 5.70%) [6]. Cependant ces chiffres sont à interpréter avec prudence en raison de l'absence d'un registre national de cancer dans notre pays.

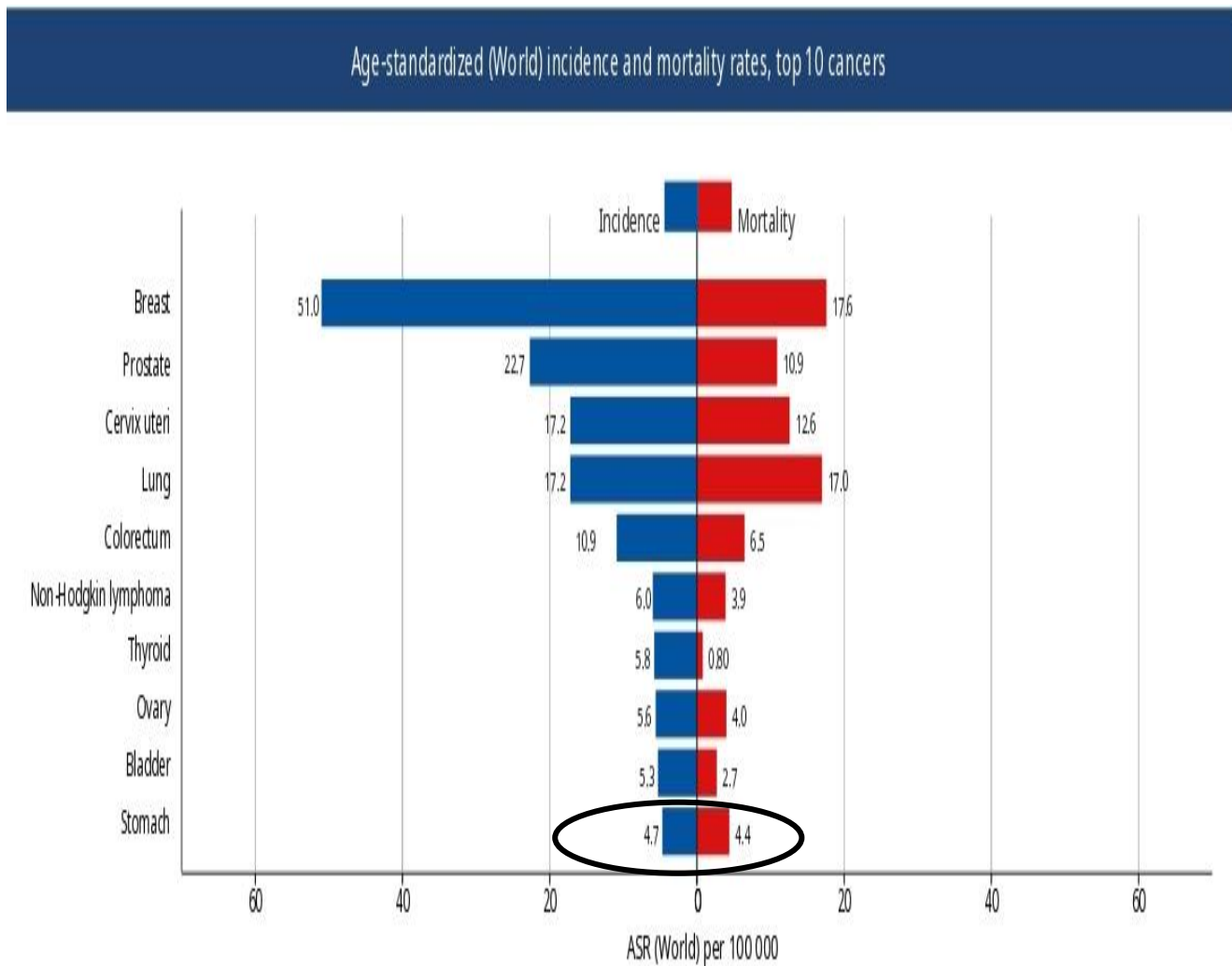


Figure 34 : Estimation de la mortalité par cancer gastrique au Maroc par la base de données Globocan 2018 [6].

2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE :

Devant des variations aussi importantes de l'incidence du cancer gastrique, différents facteurs carcinogènes ont été incriminés. Les principaux sont : l'infection à *Helicobacter pylori*, les facteurs alimentaires, socio-économiques et génétiques.

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

Les facteurs de risque :

2.1. Helicobacter Pylori :

Helicobacter pylori est un bacille mobile à Gram négatif, de forme hélicoïdale, micro-aérophile. Cette bactérie a été isolée pour la première fois en 1982.

Son habitat est la muqueuse gastrique de l'homme et sa survie en milieu acide dans l'estomac est possible grâce à l'uréase qu'elle produit qui hydrolyse l'urée présente dans l'environnement gastrique, permettant une production d'ammoniac et de carbonate.

L'homme est le réservoir d'Hp. Après ingestion de la bactérie (transmission par les selles ou la salive d'un sujet infecté) l'estomac est le premier site où se niche Hp créant différentes formes de gastrites qui n'aboutissent pas toutes au cancer.

L'évolution de la maladie gastrique est très lente (plusieurs années) après la contamination de la muqueuse gastrique par Hp mais l'apparition de gastrite entraîne une modification de la muqueuse pouvant aller jusqu'à la dysplasie, ceci constituant un point de non-retour (figure 37).

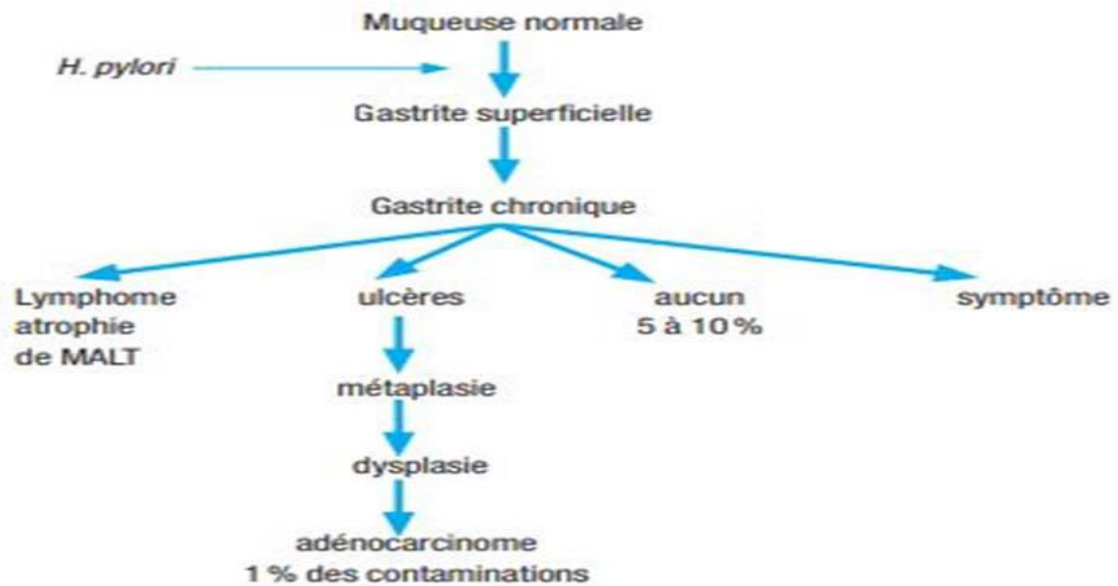


Figure 35 : Histoire naturelle de l'infection à *Helicobacter pylori*

De nombreux travaux ont été consacrés à la caractérisation des facteurs de virulence de l'Hp et à leurs implications pathogéniques. Différentes protéines ont été caractérisées dont l'oncoprotéine CagA qui est exprimée chez 60 à 70 % des souches de l'Hp. Cette protéine est codée par un gène appartenant à l'îlot de pathogénicité CagA.

Des études cliniques ont montré que la présence de la protéine CagA est corrélée à l'évolutivité de la gastrite, à l'atrophie gastrique et au cancer. La protéine CagA, par l'intermédiaire d'une réponse immunitaire accrue, favoriserait des mutations génomiques. Par ailleurs, cette protéine, en modifiant les voies de signalisation médullaire, est un élément essentiel de la transformation cellulaire [16].

Dans notre étude, la recherche de l'H. pylori n'a été faite que chez 21 malades et a objectivé la présence de l'H. pylori sur 16 biopsies soit 73,9 %, et l'absence de l'H. pylori sur 5 biopsies soit 26,1 %.

2.2. Les facteurs alimentaires :

Le mode d'alimentation est un facteur de risque du cancer de l'estomac surtout pour le type intestinal [17].

Une consommation excessive d'aliments riches en sel, de viandes ou poissons fumés favorise l'apparition du cancer gastrique [18].

Le sel à l'état brut contient un taux élevé de nitrates, sa consommation importante serait associée à une diminution de l'acidité gastrique et à une grande fréquence d'atrophie gastrique, créant ainsi un milieu propice pour le développement de l'*Helicobacter Pylori* [19].

Les nitrites ont été également impliqués selon des données épidémiologiques [20].

Ces derniers proviennent essentiellement des nitrites alimentaires contenus en quantité importante, soit du fait des procédés de fabrication (salaisons, fumaisons, conserves), soit en raison de la conversion de nitrate en nitrite par les bactéries colonisant l'estomac (en particulier HP). Ainsi, la consommation importante d'aliments salés et l'infection par l'HP interagissent synergiquement.

Dans notre série, nous n'avons pas pu préciser le régime alimentaire des malades.

2.3. Les facteurs génétiques :

La présence de facteurs génétiques influençant le risque individuel de développer un cancer est démontré. Environ 10% des malades ont des antécédents familiaux de cancers gastriques. En cas d'atteinte d'un parent de premier degré, le risque de cancer serait multiplié par 2 ou 3 [21].

Parmi les formes familiales de cancers gastriques, les cancers héréditaires, c'est-à-dire secondaires à la mutation constitutionnelle d'un gène, sont rares. Parmi eux, on distingue les cancers héréditaires de type diffus, entité de description récente, et les syndromes héréditaires dominés par le risque de cancer intestinal [22].

Les cancers héréditaires de type diffus sont secondaires à une mutation constitutionnelle du gène CDH1 qui code pour la E-cadhérine, protéine impliquée

dans l'adhésion cellulaire, c'est donc un gène suppresseur de la tumeur [23].

Parmi les syndromes héréditaires associés au cancer gastrique et qui sont dominés par le risque de cancer intestinal, on cite le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), la polypose adénomateuse rectocolique familiale, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Peutz-Jeghers et la polypose juvénile. Dans ces cas, une surveillance endoscopique paraît nécessaire [22].

Dans notre série, la présence d'un antécédent familial de cancer gastrique a été retrouvée chez 3 patients.

2.4. Les habitudes toxiques :

Le tabagisme a été prouvé comme facteur de risque de survenue de cancer gastrique, il était classé par l'agence internationale de recherche des cancers (IARC) comme carcinogène du groupe 1 au niveau gastrique.

Les patients infectés par HP et fumeurs auraient 2,3 fois plus de risque de développer un cancer gastrique que les patients infectés mais non fumeurs.

La relation entre consommation d'alcool a été explorée par plusieurs études qui ne permettent pas d'établir clairement que l'alcool soit un facteur de risque pour ce cancer [27 ; 28].

Dans notre série, 26,90% de nos patients étaient tabagiques et 7,80% étaient alcooliques.

2.5. Ebstein-Barr Virus :

Le cancer gastrique associé au virus d'Epstein-Barr (EBVaGC) constitue environ 10% des carcinomes gastriques. Dans le monde entier, la plupart des individus est infecté par l'EBV pendant l'enfance, donnant 75 000-90 000 personnes chaque année.

Une meilleure compréhension de l'épidémiologie des cancers gastriques liés à l'EBV et d'autres co-variables environnementales faciliteront la prévention et axeront les efforts.

Plusieurs facteurs contribuent à la cancérogenèse, y compris les gènes tumoraux d'hyperméthylation, les changements inflammatoires de la muqueuse gastrique, l'évasion immunitaire par EBV et les changements dans les voies du cycle cellulaire.

Les caractéristiques moléculaires de l'EBVaGC, telles que la surexpression programmée du ligand de la mort 1 (PD-L1), soulignent l'importance d'utilisation de l'EBV en tant que biomarqueur pour la réponse à l'immunothérapie, afin de développer un traitement ciblé.

Plusieurs études ont montré les avantages de l'immunothérapie dans les cancers EBV positif, et des essais cliniques ont étudié l'impact des inhibiteurs de point de contrôle dans EBVaGC [30].

2.6. La gastrectomie partielle pour affection bénigne :

Un antécédent de gastrectomie partielle pour lésion bénigne est considéré comme un facteur de risque d'adénocarcinome gastrique. Ce risque semble augmenter avec le temps pour atteindre 2 à 8 fois celui de la population générale

15 ans après la gastrectomie. il serait lié aux lésions induites par le reflux biliaire sur une hypochlorydrie liée à la résection gastrique [31, 32].

2.7. L'ulcère gastrique :

La prévalence du cancer gastrique au cours de l'évolution d'un ulcère chronique gastrique varie de 1% à 8%, la dégénérescence survient en bordure de l'ulcère sur des lésions de gastrite chronique atrophique, très fréquemment associés à l'ulcère gastrique. Ce risque justifie la réalisation systématique de biopsies multiples lors de la surveillance endoscopique des ulcères gastriques [34 ,35 ,36].

Dans notre série, l'antécédent d'ulcère gastrique a été retrouvé chez 4 patients.

2.8. La maladie de ménétrier :

Caractérisée par une hyperplasie de l'épithélium supérieure à 2,5 mm des cryptes du corps gastrique avec dilatation kystique des glandes.

La maladie de Ménétrier régresse parfois spontanément mais elle peut se compliquer de cancer. Ce risque de cancérisation y est diversement apprécié allant jusqu'à 14,3% [31 ,34].

2.9. Polypes gastriques :

Les polypes de l'estomac sont le plus fréquemment des polypes hyperplasiques qui comportent une dégénérescence maligne dans 3 % des cas.

Les polypes adénomateux, plus rares, sont plus fréquemment le siège d'une dégénérescence [32, 33].

Tableau 18 : Récapitulatif des facteurs de risques d'adénocarcinome gastrique

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

II. DIAGNOSTIC POSITIF

1. Etude clinique :

La symptomatologie clinique du cancer gastrique est très polymorphe et rarement évocatrice d'où le retard du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique.

1.1. Délai de consultation :

C'est le délai écoulé entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic du cancer, il est différent d'une série à une autre.

Ce délai est allongé car la maladie évolue en silence, la plupart des patients ne présentant aucun symptôme qu'aux stades plus avancés.

Dans notre série, Le délai diagnostique a été entre 1 mois et 6 mois chez 50.7% de nos patients.

Le retard de consultation peut être expliqué par l'évolution discrète de la maladie au stade précoce, l'automédication et la difficulté d'accès aux structures médicales spécialisées et aux examens radiologiques et endoscopiques.

1.2. Signes d'appel :

Le diagnostic clinique du cancer de l'estomac est souvent tardif, du fait de l'absence de signes cliniques spécifiques. Le premier signe est les épigastralgies, associées ou non à une altération de l'état général. Les autres symptômes peuvent être des nausées, des vomissements évoquant un cancer distal (antro-pylorique) ou des hémorragies digestives. La dysphagie oriente vers un cancer du cardia. La fièvre persistante et la présence de phlébites peuvent être les témoins d'un syndrome paranéoplasique [74].

1. Epigastralgies : C'est le symptôme révélateur dans 79.2% des cas de nos malades.

2. **Amaigrissement** : Il est tardif et fréquent, n'est présent au début que dans 13.7% des cas de notre série. Il est souvent associé à une anorexie.
3. **Vomissements** : Ils apparaissent tardivement, ils sont l'apanage des cancers orificiels (cancer du cardia et antro-pylorique). Ils constituent un signe d'appel chez 37.6% de nos malades.
4. **Hémorragie digestive** : Le saignement peut être extériorisé
5. (hématémèse et/ou méléna), c'est le cas de 19.9 % de nos patients, ou bien il s'agit d'un saignement occulte responsable d'un syndrome anémique.
6. **Dysphagie** : elle se voit essentiellement dans les cancers proximaux (cancer de la jonction oeso-cardio-tubérositaire), retrouvée chez 8.4% de nos malades.

Tableau 19 : Données cliniques des différentes séries (en %).

Signe d'appel	Wanebo (USA) [38]	Karamoko (Mali) [39]	Notre série
Epigastralgies	51	58.2	79.2
Vomissements	34	60.78	37.6
AEG	61	16.3	30.7
Hématémèse	20	5.5	16.1

1.3. Signes physiques :

L'examen clinique est le plus souvent pauvre mais doit s'attacher à rechercher une masse épigastrique, des signes de dissémination tumorale comme une hépatomégalie, un ganglion de Troisier, une ascite, un ictère et une carcinose péritonéale par le toucher rectal. L'extension péritonéale peut aussi se manifester par une masse périombilicale ou ovarienne (tumeur de Krukenberg).

Tableau 20 : Données de l'examen clinique des différentes séries (en %).

Signe physique	Meyers (USA) [40]	Notre série
Sensibilité épigastrique	-	33.1
Masse épigastrique	17	10.7
Ascite	3	5.3
Hépatosplénomégalie	13	6.1
Métastase ganglionnaire	4	2.3

Les résultats des différents signes cliniques dans notre série sont inférieurs à ceux retrouvés dans la série de Meyers.

2. Etude Paraclinique :

La fibroscopie œsogastroduodénale :

Tous les symptômes restent non spécifiques et toute suspicion clinique de cancer gastrique doit faire pratiquer une endoscopie œsogastroduodénale associée à des biopsies, l'endoscopie permet le diagnostic dans 95 % des cas. [32]

Dans notre série cette dernière a été réalisée et a permis de faire le diagnostic chez tous nos patients.

Généralement, en l'absence de politique de dépistage, les tumeurs sont diagnostiquées à un stade plus évolué. L'endoscopie permet d'évaluer la taille, la localisation et l'extension de la tumeur. La biopsie est le temps essentiel du diagnostic.

Quel que soit son aspect, tout ulcère le protocole de biopsie devant comprendre au minimum 8 biopsies, portant sur le fond et surtout sur les berges, réparties sur tout le pourtour de la lésion.[41]

En effet, une biopsie isolée possède une sensibilité de 70% pour le diagnostic de cancer gastrique, alors que la pratique de sept biopsies de la marge et de la base de l'ulcère augmente la sensibilité à 98% [42].

2.1. Siège :

Les cancers gastriques siègent le plus fréquemment au niveau de la région antro-pylorique qui représente 60% des localisations. Ce pourcentage rejoint celui de notre série qui est de 57.7%, et celui de Lyon (52%) [43].

2.2. Aspect macroscopique :

Elles correspondent aux différents aspects endoscopiques.

Trois modes de développement sont possibles : bourgeonnement, infiltration ou ulcération. Assez rarement, l'un d'eux prédomine pour réaliser des tumeurs

végétantes polypoïdes, des cancers infiltrants comme les limites plastiques, des cancers ulcérimorphes appelés par certains <ulcères malins> et qui se présentent comme des ulcérations à bords 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 creusé dans une masse infiltrante et entouré d'un bourrelet irrégulier.

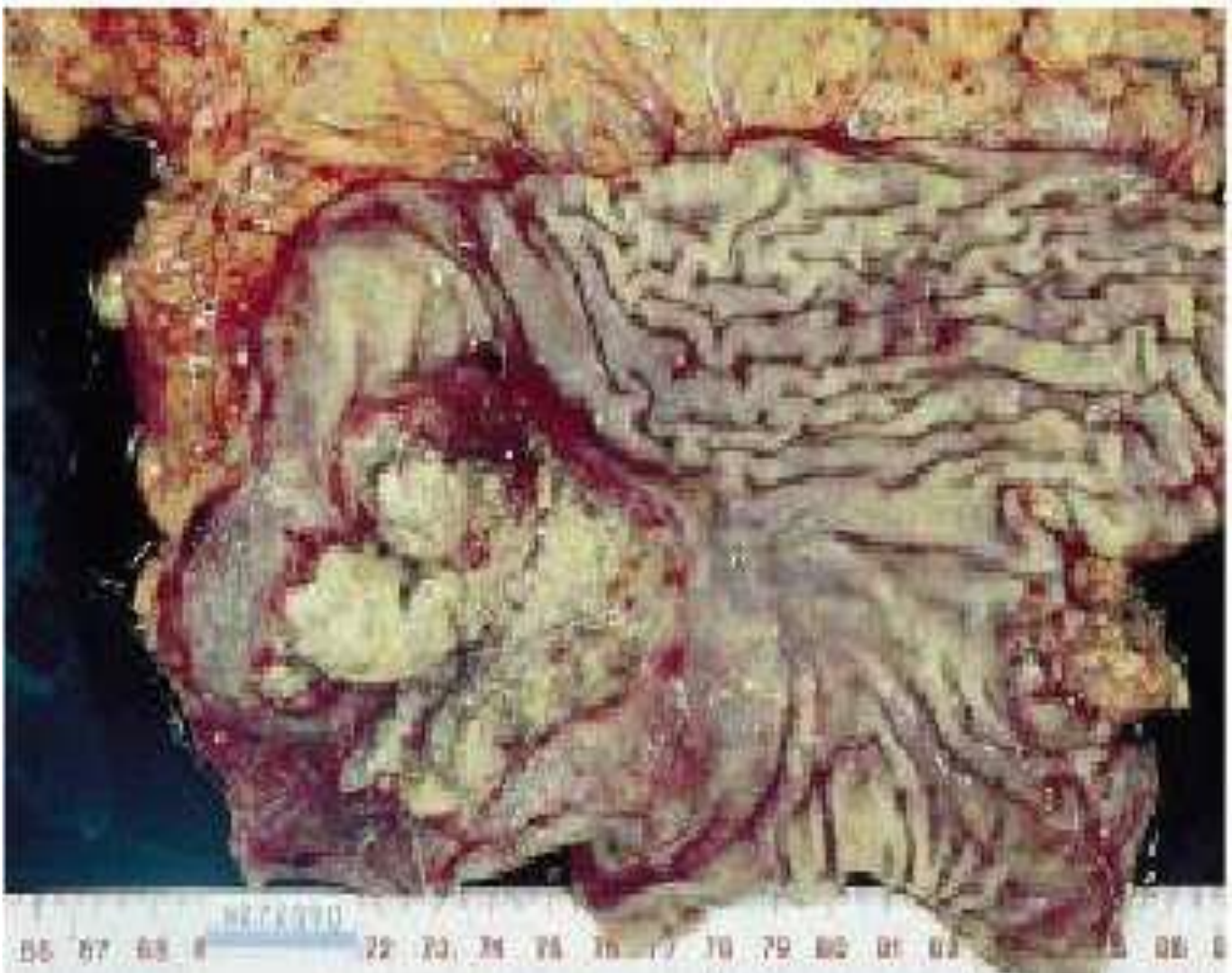


Figure 36 : Aspect macroscopique de la forme en lobe d'oreille [34]

Dans notre série, ces formes associées ont constitué 45,4% des cas. Dans la série du service d'oncologie médicale à Oujda, elles représentaient 35,04% [13].

III. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

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

L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquent avec un pourcentage de 90%. [32]

1. ASPECT MACROSCOPIQUE :

- La classification la plus utilisée est celle de BORRMAN : [34]
 - Forme ulcéreuse : c'est une ulcération avec des contours irréguliers.
 - Forme végétante : c'est une masse polyploïde sessile ulcérée en surface.
 - Forme infiltrante : l'aspect type de cette forme est la linite gastrique, l'infiltration transforme l'estomac en un tube irrégulier et rigide.
 - Forme ulcéro- végétante : c'est la forme la plus fréquente, représentée par une vaste ulcération entourée de bourrelet végétant.

Borrmann classification of advanced gastric cancer

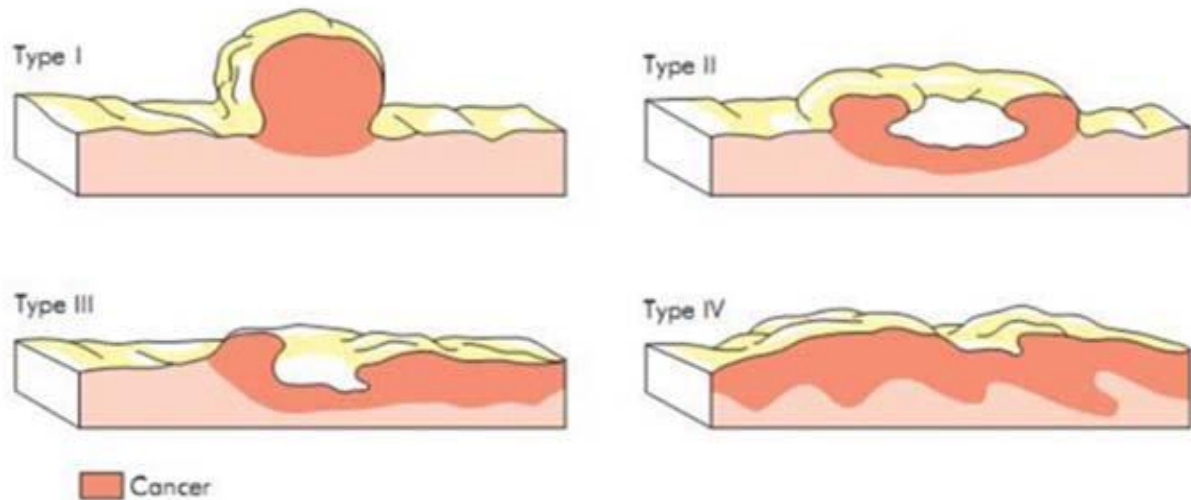


Figure 37 : Classification de Borrmann

2. ASPECT MICROSCOPIQUE :

Il existe une multitude de classification des adénocarcinomes gastrique :

a. Classification OMS :

- ADK papillaire, composé de saillies épithéliales digitiformes avec axe fibreux.
- ADK tubulé, composé de tubules ramifiés inclus dans un stroma fibreux.
- ADK mucineux, dont les cellules apparaissent en petits groupes flottant dans des lacs de mucine.
- ADK à cellules indépendantes en « bague à chaton ».

b. Classification de Lauren : [34]

C'est la classification la plus utilisée, elle inclut à la fois des critères histologiques et architecturaux et des critères de mode d'extension

- La forme intestinale bien différenciée caractérisée par des cellules néoplasiques formant des structures glandulaires.
- La forme diffuse caractérisée par une prolifération cellulaire en amas non organisés, infiltrant de façon diffuse le mur gastrique et donc le pronostic est plus mauvais.

Tableau 21 : Classifications des adénocarcinomes gastriques

<p>Lauren1965</p> <ul style="list-style-type: none"> -intestinal -diffuse
<p>Ming1977</p> <ul style="list-style-type: none"> -expansif -infiltrant
<p>OMS1990</p> <ul style="list-style-type: none"> -papillaire -tubulé -mucineux -à cellules indépendantes
<p>Coseski1992</p> <ul style="list-style-type: none"> -riches en tubes, pauvre en mucus intracytoplasmique. -riches en tubes, et en mucus intracytoplasmique. -pauvres en tubes et en mucus intracytoplasmique. -pauvres en tubes et riches en mucus intracytoplasmique.

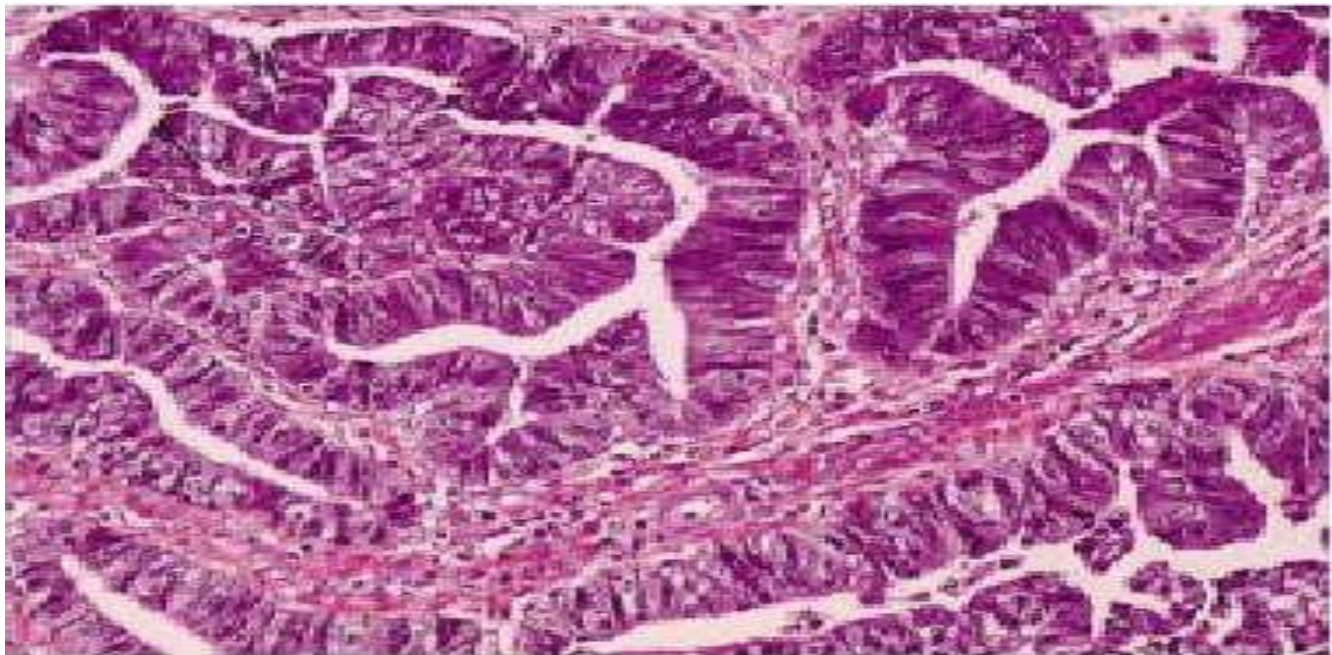


Figure 38 : Adénocarcinome bien différencié tubulopapillaire de type intestinal selon la classification de Lauren (HPS ··200) [34]

La forme diffuse (33%) est surtout faite de cellules indépendantes mucosécrétantes, elle est mal limitée et son pronostic est plus mauvais.

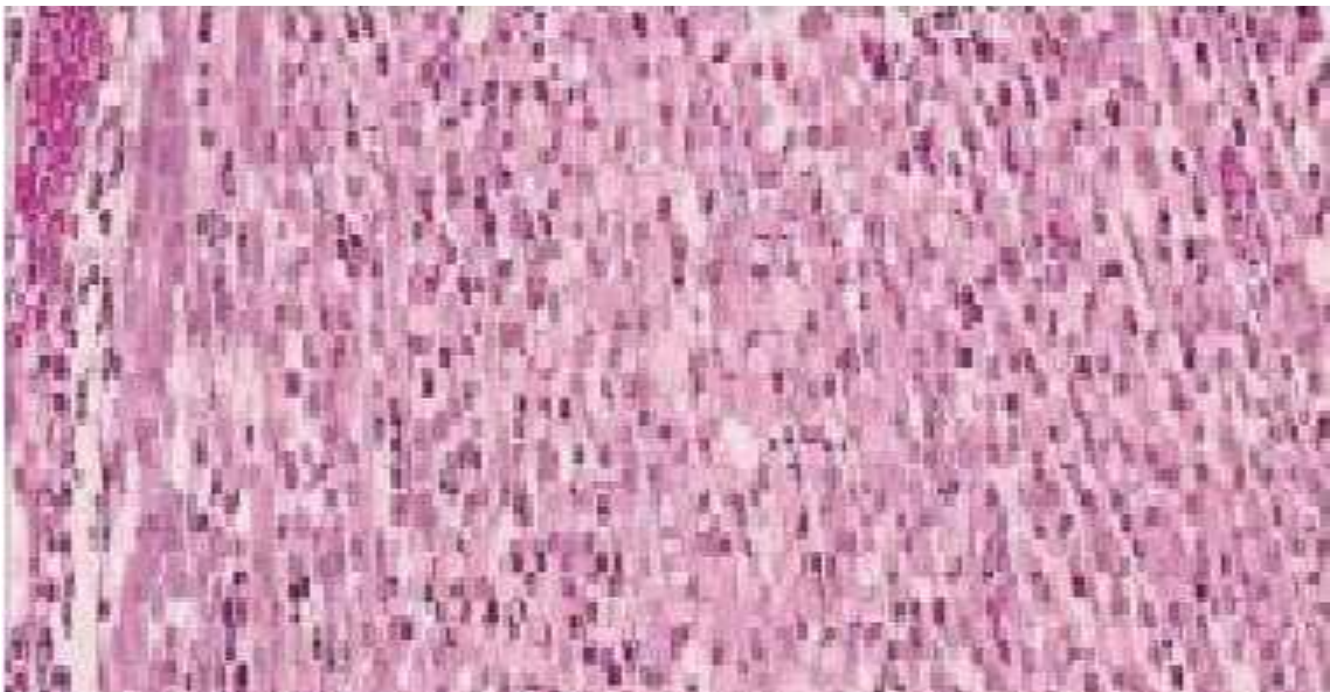


Figure 39 : Adénocarcinome de type diffus selon la classification de Lauren : nombreuses cellules tumorales isolées en « bague à chaton », mêlées à des plasmocytes. Glande fundique normale à gauche (HPS ··200) [34]

L'étude de différenciation des adénocarcinomes dans notre étude et dans 2 autres études a révélée ce qui suit (tableau 22) :

Tableau 22 : Comparaison du degré de différenciation des adénocarcinomes(%)

Etudes	ADK bien différencié	ADK moyennement différencié	ADK peu différencié	ADK à cellule indépendante
Etude de Lyon [43]	26.6	20	53.4	-
Etude d'Oujda [13]	17.48	36.89	9.71	12.62
Notre série	6.9	40	23.8	29.3

Dans notre série, l'adénocarcinome moyennement différencié est le plus fréquent représentant 40 % des cas.

3. L'IMMUNOHISTOCHIMIE :

La recherche d'une surexpression de l'HER2 en immunohistochimie : C'est une protéine de la famille des récepteurs de l'EGF dont la surexpression (moins de 20% des cancers gastrique) permet la prescription d'une thérapie ciblée (Trastuzumab) et donc présage un meilleur pronostique a l'instar de ce qui s'est passe il y a quelques années, dans les cancers du sein [50].

Dans notre série, la recherche de la surexpression de l'HER2 n'a été faite que dans 10 cas.

La recherche de MSI : Des études rétrospectives et des essais prospectifs limités ont montré des différences entre les cancers gastriques à stabilité microsatellite et ceux avec instabilité, principalement en ce qui concerne les caractéristiques cliniques et pathologiques, mais également en ce qui concerne le microenvironnement immunologique, corrélation avec la valeur pronostique, et réponses au traitement.

Les données émergentes attribuent à l'instabilité des microsatellites une signification pronostique favorable.

La forte immunogénicité et l'expression généralisée des ligands du point de contrôle immunitaire rendent le sous-type d'instabilité des microsatellites plus vulnérable à l'approche immunothérapeutique [141].

IV. 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.

Cette évaluation 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. Un certain nombre d'examen radiologiques s'imposent dans le cadre du bilan d'extension:

1. Scanner thoraco-abdomino-pelvien :

La TDM est réalisée après opacification digestive haute, avec remplissage satisfaisant de l'estomac et injection intraveineuse de produit de contraste.

La TDM reste l'examen du choix pour la recherche des adénopathies situées en dehors du champ d'exploration de l'échoendoscopie, ainsi que les métastases hépatiques, surrénaliennes, pulmonaires, ovariennes et la carcinose péritonéale.

Il est aussi utile pour le bilan de resecabilité et il peut être utile pour le centrage d'une radiothérapie postopératoire. Ses performances pour préciser l'extension ganglionnaire et pariétale sont inférieures à celles de l'échoendoscopie [45].

L'aspect du cancer gastrique en TDM est variable. Le plus souvent il s'agit d'un épaississement focal de la paroi gastrique qui peut être associé à une masse intraluminaire exophytique [46].

Dans notre étude, la TDM a révélé une carcinose péritonéale dans 14,6% des cas, des métastases hépatiques dans 27.7% des cas et des adénopathies dans 49.2% des cas, un envahissement des organes de voisinage dans 30.7% des cas.

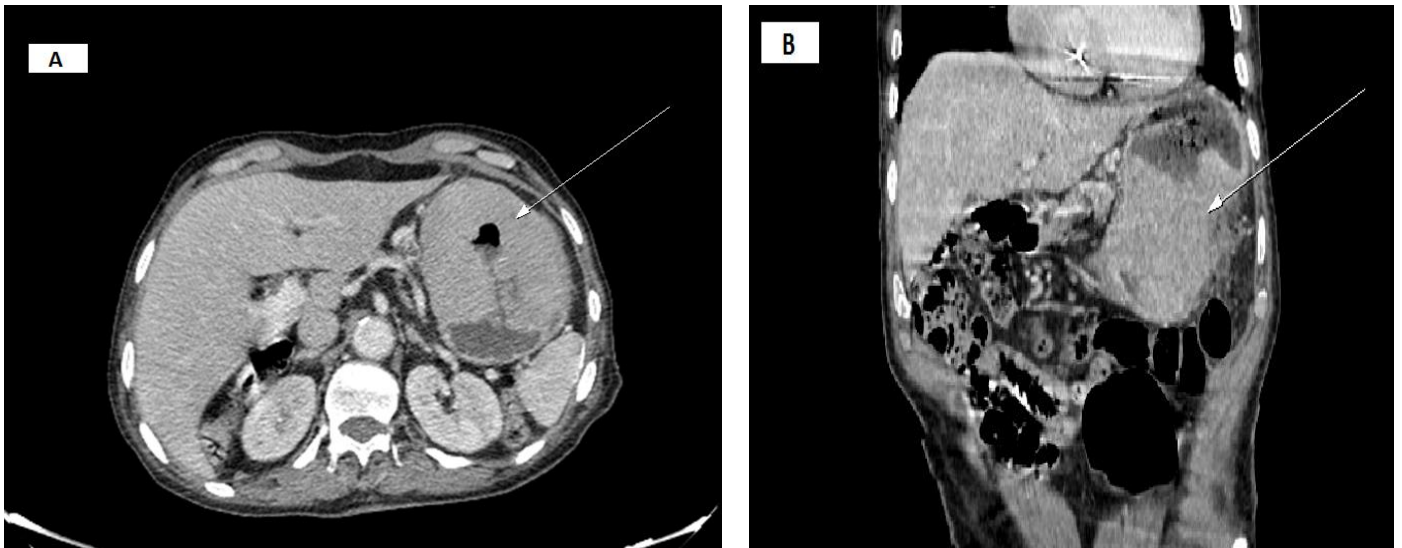


Figure 40 : Coupe scannographique axiale (A) , coronal (B) montrant un processus tumoral gastrique antropylorique avec infiltration de la graisse péri gastrique et extension locorégionale (colon transverse).

(Service de Radiologie CHU HASSAN II FES)



Figure 41 : Coupe scannographique axiale montrant un épaissement tumorale de la paroi gastrique (A) , avec localisations secondaires ganglionnaires péri gastriques (B) .

(Service de Radiologie CHU HASSAN II FES)

Tableau 23 : Degré de l'extension métastatique retrouvé dans les différentes séries (%)

	Série d'Oujda	Série de Marrakech	Notre série
Envahissement locorégional	3.85	40	30.7
Adénopathies profondes	77.88	40	49.2
Métastases	53.84	27.19	40
Carcinose péritonéale	22.11	13.3	14.6

2. Echo-endoscopie:

L'écho-endoscopie est la technique la plus performante à l'heure actuelle pour la détermination de T et N de la classification TNM avec une concordance pTNM de 85 à 88%. Elle permet de visualiser les cinq couches de la paroi gastrique comme une alternance de zones hyper et hypoéchogènes.

Selon Dihler, la sensibilité de l'écho-endoscopie pour la détermination de N est de l'ordre de 66% tous stades confondus, alors que d'autres travaux ont montré une corrélation de 78% entre les données de l'écho-endoscopie et les résultats anatomopathologiques post-chirurgicaux concernant N. L'ascite est détectée avec une sensibilité de 100% [32 ,45].

3. Echographie abdominale:

L'échographie participe au bilan d'extension, mais ne doit pas être systématique (avis d'experts). Elle permet de rechercher des adénopathies autour des repères vasculaires, des métastases hépatiques, une ascite, une carcinose péritonéale et des métastases ovariennes [45, 47].

4. Radiographie pulmonaire :

Elle fait partie du bilan d'extension à la recherche de métastases pleuropulmonaires. Actuellement, le scanner thoracique plus performant est recommandé à la recherche de métastases pulmonaires.

5. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est plus performante que le scanner hélicoïdal dynamique en matière de la stadification de la tumeur [45 ; 48] . Celle-ci est précisée dans 88 % pour l'IRM et dans 66 à 73 % pour le scanner hélicoïdal dynamique. Cependant, ses indications restent limitées vu la durée prolongée de cet examen et son coût élevé, 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.
- Contre indication à la TDM.
- Pour caractériser les lésions hépatiques suspectes au scanner.

6. Tomographie par émission de positrons (TEP) :

Le PET scan a aussi montré son efficacité dans la prédiction de la réponse clinique chez les patients atteints de cancer gastrique. La classification de ces tumeurs utilisant le PET scan peut être meilleure, même chez les patients avec un cancer localement avancé et qui peuvent bénéficier d'une résection curative [133].

7. Laparoscopie exploratrice :

La laparoscopie permet une exploration visuelle directe de la cavité abdominale.

Elle est proposée par certains comme un examen indispensable au bilan d'extension avant une résection à visée curatrice. Les meilleurs résultats sont obtenus dans la recherche de micrométastases péritonéales (valeur diagnostique supérieure à

90%) et de petites métastases hépatiques de surface. Cet examen permet d'éviter une laparotomie inutile jusqu'à 38 % des patients [32].

En conclusion

Dans notre contexte, et afin d'éviter des examens coûteux et inutile, quels examens privilégier ?

La FOGD couplée a des biopsies multiples reste l'examen de référence pour le diagnostic positif des cancers de l'estomac localement avancés, elle doit être réalisée chez tout patient âgé de plus de 50ans, chez qui la symptomatologie est suspecte.

Une fois le diagnostic positif établi, une TDM thoraco-abdominopelvienne devra être réalisée afin de classer la tumeur et de rechercher des métastases à distance.

Cependant devant la non concordance des données de la TDM avec les résultats préopératoires, la laparoscopie reste un outil indispensable dans le bilan d'extension permettant d'éviter les inconvénients (séjour hospitalier, morbi-mortalité opératoire) de la laparotomie exploratrice.

L'échographie abdominale et la radio du poumon constituent une alternative chez certains patients afin d'éviter un retard de prise en charge.

V. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

1. Bilan biologique :

1.1. 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 [49]. En revanche, ils peuvent être utiles dans le suivi après traitement curateur ou pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie.

Notre étude a révélée l'élévation du CA19-9 dans 34.9% et ACE dans 29.2%.

1.2. Hémogramme :

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

Elle est souvent hypochrome microcytaire.

Dans notre série, l'hémogramme a révélé une anémie chez 53 malades (40.8%).

Résultat proche à celle retrouvée à Oujda (50.5%).

2. Evaluation pré-thérapeutique :

- état général (échelle OMS ou Karnofsky),
- Score G8 si plus de 70 ans
- onco-gériatrique (si âge > 70 ans et score G8 < 14/17)
- nutritionnelle (pourcentage d'amaigrissement, bilan biologique comportant protidémie et albuminémie)
- cardiologique (ECG, échocardiographie), si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée
- pulmonaire (EFR) en fonction du terrain si une chirurgie avec thoracotomie est envisagée
- rénale (clairance de la créatinine) [64].

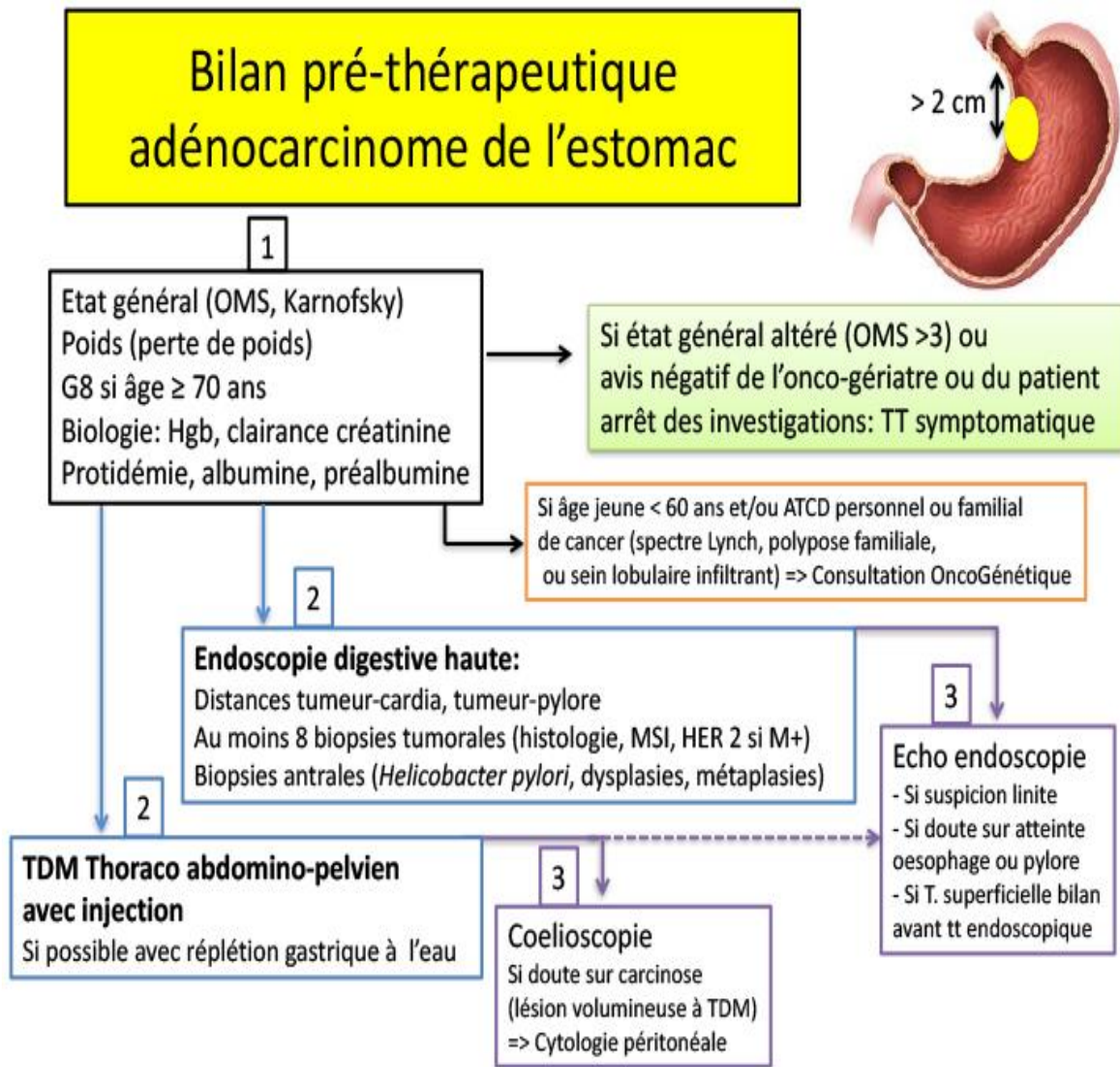


Figure 42 : Le bilan pré-thérapeutique

VI. TRAITEMENT

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) [51, 52].

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 du cancer gastrique est devenue résolument pluridisciplinaire. Chaque situation doit donc être évoquée en réunion de concertation pluridisciplinaire avant la prise en charge thérapeutique du malade.

1. Objectifs :

- Dans les stades localisés : SSR et SG avec une séquence thérapeutique optimale, minimum de complications et bonne gestion des effets secondaires.
- Dans les stades disséminés : tenter de ralentir l'évolution de la maladie tout en préservant au maximum la qualité de vie.

2. Moyens :

2.1. Traitement chirurgical :

2.1.1. Chirurgie curative :

La prise en charge chirurgicale des cancers gastriques repose, comme pour la plupart des cancers, sur l'obtention d'une résection R0, c'est-à-dire macroscopiquement et microscopiquement complète. Une résection R1, avec envahissement microscopique des marges de résection est associée à une diminution de 50 % de survie [53, 54]. L'obtention d'une résection R0 est liée à l'étendue de la gastrectomie (dépendant elle-même des marges de sécurité à respecter selon le type histologique), à l'examen extemporané des tranches de section, et à l'élargissement de l'exérèse aux organes de voisinage.

Il est recommandé, pour les adénocarcinomes gastriques, une marge de sécurité supérieure de 5 à 6 cm et inférieure de 2 à 3 cm.

Ces marges permettent d'obtenir le plus souvent une résection R0. Ces marges sont à étendre en cas d'adénocarcinome à cellules indépendantes, type histologique particulier composé de cellules indifférenciées en bague à chaton, dont l'extension longitudinale et le caractère infiltrant sont connus, à l'origine d'un taux élevé de résections non R0 [55].

a. 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.

❖ Les cancers gastriques distaux :**Principes :**

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 [56,57]. Par ailleurs, la gastrectomie distale était associée à une meilleure qualité de vie en raison de signes d'intolérance digestive moindres [58,59]. Cette gastrectomie distale doit être réalisée de la petite courbure à la terminaison de l'arcade gastroépiploïque 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.

Technique chirurgicale :

La gastrectomie polaire inférieure est adaptée aux tumeurs distales ; elle résèque les deux tiers ou 4/5 de l'estomac, la partie mobile du premier duodénum, le tablier épiploïque et les aires ganglionnaires juxta gastriques ainsi que les ganglions coronaires stomachiques. Le rétablissement de la continuité se fait par une anastomose gastrojéjunale après fermeture du moignon duodénal, soit par une anse en oméga (Intervention de Finsterer) ou préférentiellement par une anse en Y.

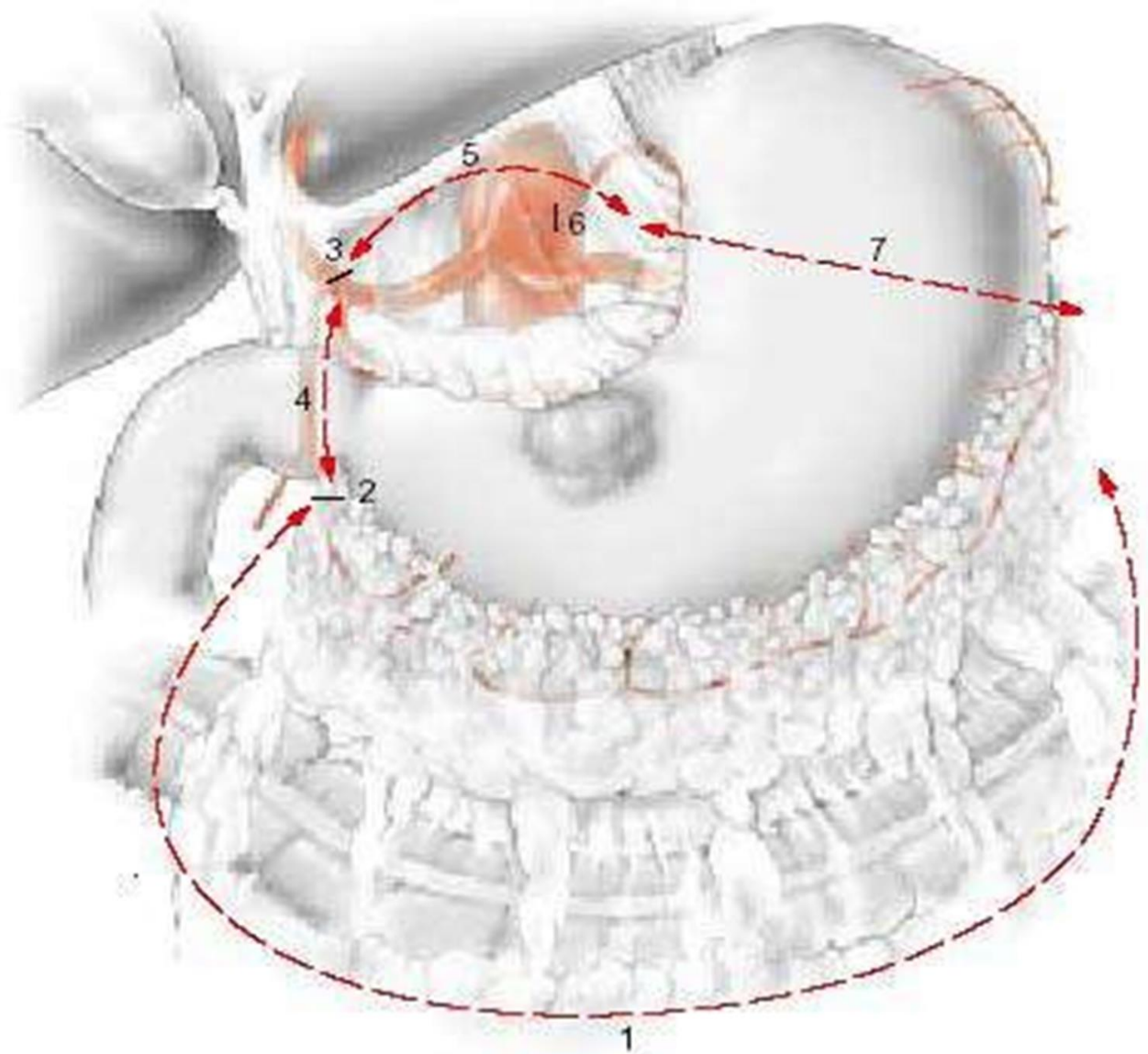


Figure 43 : Principes de la gastrectomie polaire inférieure [60] :

1. décollement coloépiploïque ;
2. section de l'artère gastroépiploïque droite ;
3. section de l'artère gastrique droite ;
4. section du duodénum ;
5. dissection du petit épiploon ;
6. section de l'artère gastrique gauche ;
7. section de l'estomac [60].

Selon la littérature, la gastrectomie polaire inférieure vient en 1^{er} lieu, ce qui est adapté à une localisation antropylorique plus fréquente.

Dans notre série, 18 malades soit 47,40 % ont bénéficié d'une GPI. Dans la série de Lyon, la GPI a été réalisée dans 44,9% des cas.

❖ les cancers gastriques proximaux :

Principes :

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 [61]. Une étude plus récente, non randomisée, mais portant sur plus de 100 patients, 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 [62]. 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.

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 [63].

Techniques chirurgicale :

La gastrectomie totale est destinée aux tumeurs localisées aux tiers moyen et supérieur de l'estomac, ainsi qu'aux tumeurs diffuses. Elle résèque la totalité de l'estomac, la partie libre du premier duodénum, la partie terminale de l'œsophage, les petits et grands épiploons, et les chaînes ganglionnaires juxta gastriques, coronaires et hépatiques. Le rétablissement de la continuité est fait sur une anse en Y.

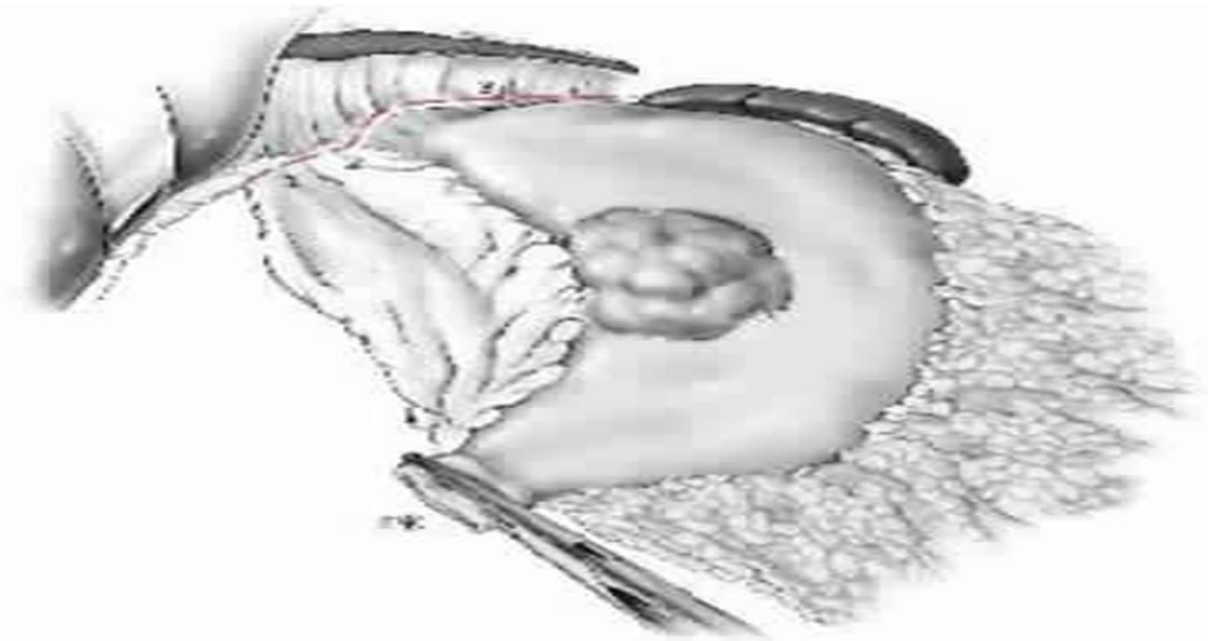


Figure 44 : Dissection du pilier droit du hiatus œsophagien [58]

1=section de la pars condensa, 2=libération du pilier droit du diaphragme,
3=Ouverture du péritoine péri œsophagien antérieur.

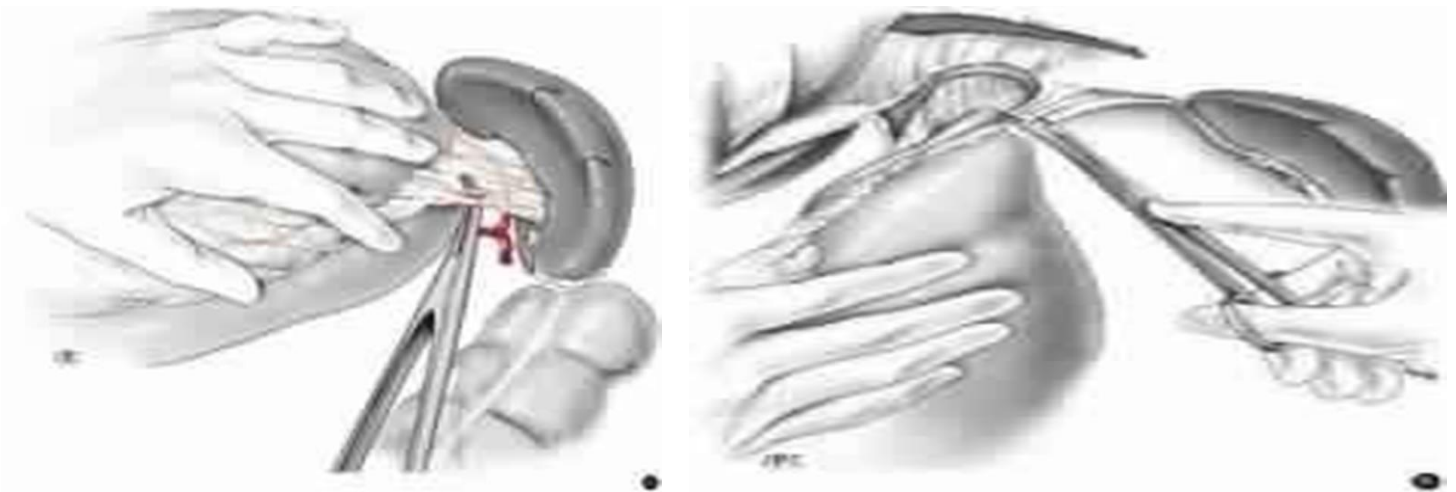


Figure 45 : Dissection du bord gauche du hiatus œsophagien [58]

A=Libération de la face postérieure de la grosse tubérosité.
B=Dissection du pilier gauche du diaphragme.

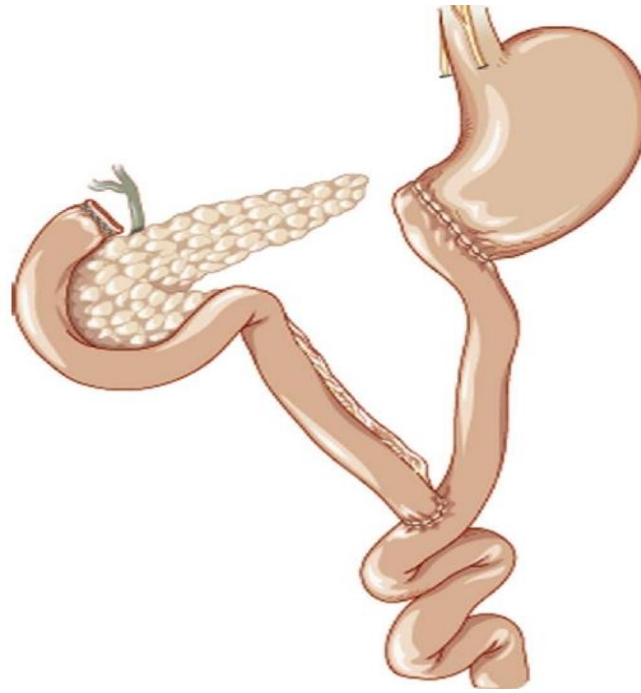
Dans notre série, la gastrectomie totale a été réalisée chez 20 malades, soit 52,60 % des cas. Dans la série de Lyon, elle a été réalisée dans 26,7% des cas.

b. Le rétablissement de la continuité :

Après gastrectomie des 4/5, la continuité digestive peut être rétablie en réalisant une anastomose gastroduodénale (Billroth I), une anastomose gastrojéjunale termino-latérale sur une anse en oméga (Billroth II) ou une anastomose gastro-jéjunale sur anse en Y.

La reconstruction par anastomose gastroduodénale selon Billroth I est la seule à rétablir un circuit digestif physiologique. Elle garde de nos jours peu d'indications car la localisation même de l'anastomose rend une fistule à ce niveau particulièrement grave, retardant la réalimentation et aggravant la dénutrition.

Une étude récente, a comparée l'anse en Y et le montage Billroth II (Intervention de Finsterer) avec le recul le plus important (12 à 21 ans), ne retrouvait pas de différence de morbidité postopératoire entre les 2 groupes, mais les résultats fonctionnels et endoscopiques [60-61, 62,63] en termes de reflux duodénogastrique et duodéno-gastro-œsophagien étaient très nettement en faveur de l'anse en Y [64].



**Figure 46: Anastomose gastrojéjunale Sur une partie de la tranche gastrique
(Feinsterer) [99]**

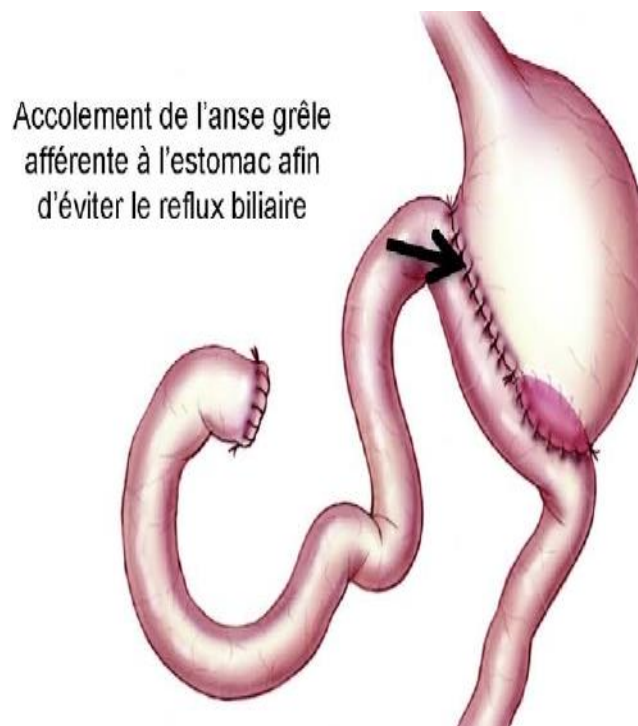


Figure 47 : Anastomose gastrojéjunale sur anse montée en Y [99]

Après gastrectomie totale, la continuité digestive peut être rétablie par une anastomose oesojéjunale sur anse en Y (selon Roux), en utilisant une anse grêle interposée pédiculée avec ou sans réservoir.

L'anse montée en Y est de réalisation la plus rapide et la plus simple. Tout au plus, l'adjonction d'un réservoir à une anse montée en Y permettrait des prises alimentaires unitaires plus importantes qu'en l'absence de réservoir, notamment dans les premières années, mais sans avantage démontré sur la reprise pondérale des patients. Le bénéfice sur la qualité de vie à long terme est suggéré par plusieurs études et notamment la plus récente [65].

Dans la série de GLEHEN [43], 57,3% des patients bénéficiant d'une gastrectomie subtotale ont bénéficiés d'un rétablissement de continuité par l'anastomose de Finsterer. Des résultats qui rejoignent celles de notre série (61,10%).

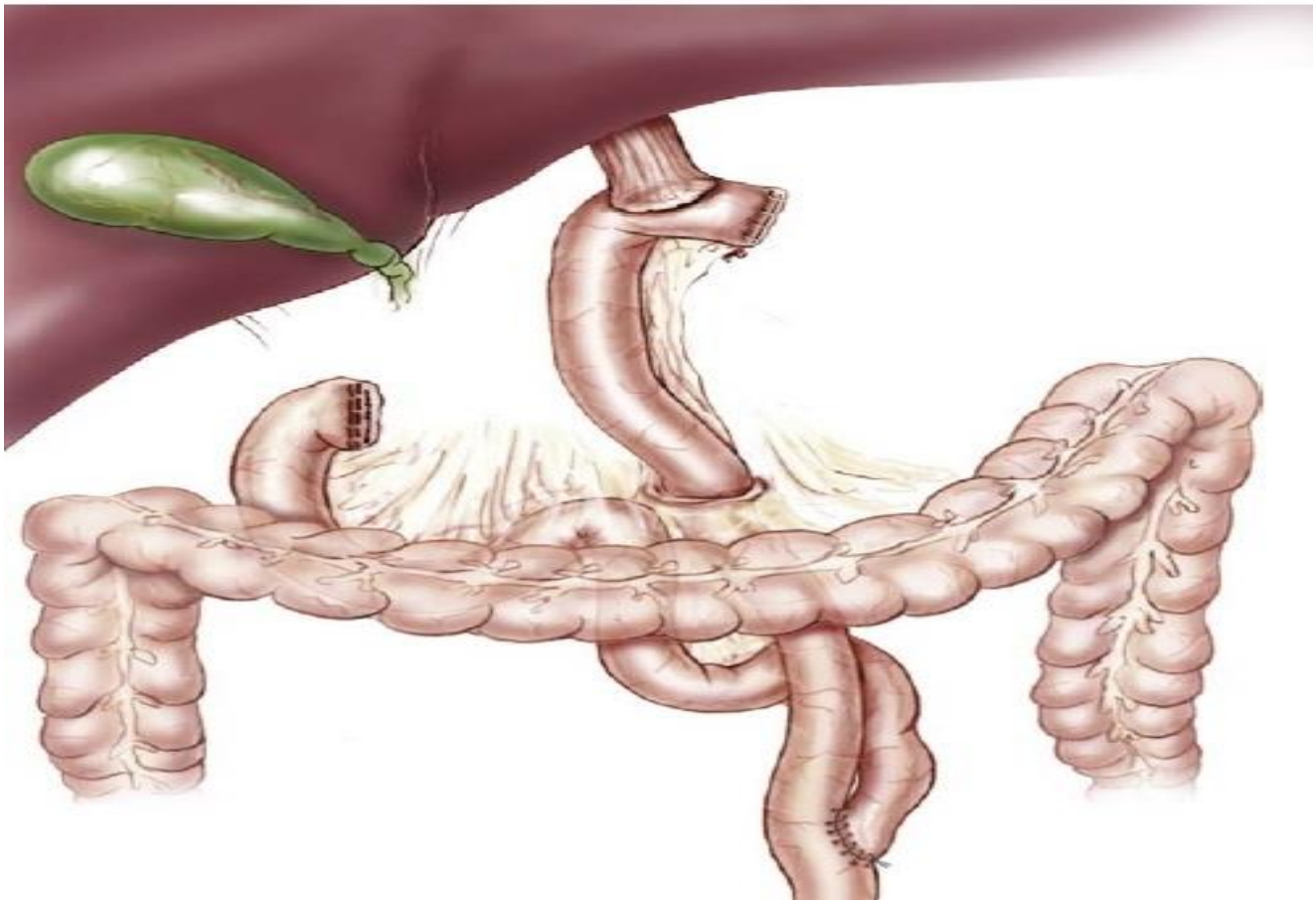


Figure 48 : Anastomose Oesojéjunale transmésocolique manuelle sur anse montée en Y [99]

Dans la série de GLEHEN [40] 63,9% des patients bénéficiant d'une gastrectomie totale, le rétablissement de continuité s'est fait par l'anastomose oesojéjunale sur anse en Y.

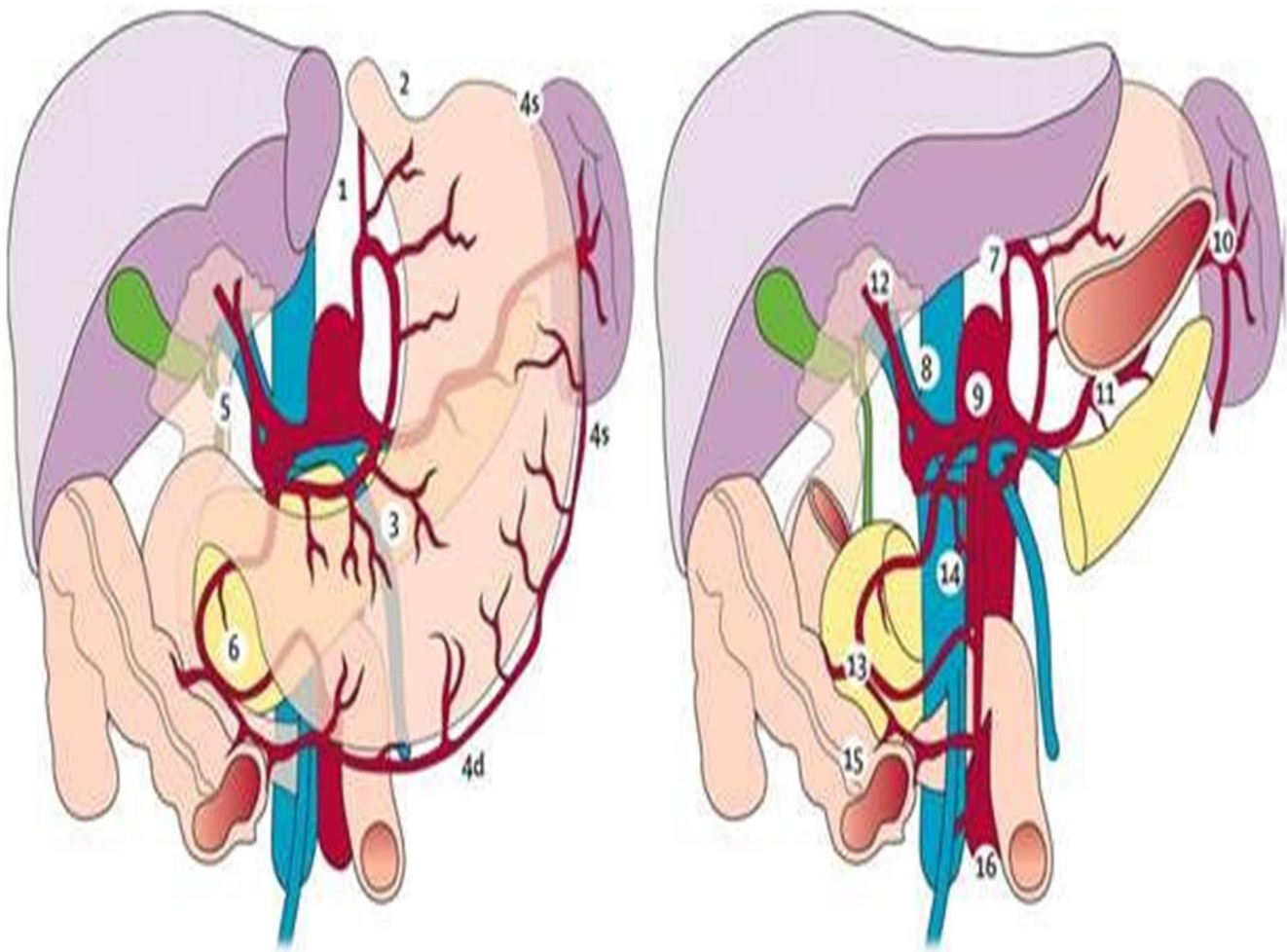
Dans notre série l'anastomose oesojéjunale sur anse en Y est le seul mode de rétablissement de continuité utilisé après la gastrectomie totale qui a été pratiquée chez 52.60 %.

c. Le curage ganglionnaire :

Seize groupes ganglionnaires gastriques ont été individualisés [65]. Les groupes 1 à 6, représentant les ganglions périgastriques, correspondent au premier relais (N1) ; les groupes 7 à 11 au deuxième relais (N2) ; et les groupes 12 à 16 au troisième relais (N3).

Trois niveaux de dissection ganglionnaire, appelés « D1, D2 et D3 » ont ainsi été définis, correspondant aux trois relais ganglionnaires décrits ci-dessus mais dépendant également de la localisation tumorale. Ainsi, en cas de gastrectomie polaire supérieure, le curage D1 correspond aux groupes 1 à 4, le curage D2 aux groupes 1 à 4 et 7 à 11. En cas de gastrectomie distale, le curage D1 correspond aux groupes 3 à 6, le curage D2 aux groupes 3 à 9.

Enfin, en cas de gastrectomie totale, le curage D1 correspond aux groupes 1 à 6, le curage D2 aux groupes 1 à 11. Le curage D3 correspond toujours à l'exérèse des groupes 12 à 16, en plus de ceux du curage D2 correspondant à chaque localisation tumorale.



1 para cardiaque droite

2 para cardiaque gauche

3 petite courbure

4 grande courbure

5 supra pyloriques

6 sous pylorique

7 artère coronaire stomachique

8 artère hépatique commune

9 tronc cœliaque

10 hile splénique

11 artère splénique

12 pédicule hépatique

13 rétros pancréatiques

14 racine du mésentère

15 colica média

16 latéro aortique

Figure 49 : Distribution anatomique des relais ganglionnaires de l'estomac selon la JRSGC [66].

Tableau 24 : Variation des groupes ganglionnaires selon la localisation tumorale

Groupe ganglionnaire	Tumeur diffuse	Tumeur du tiers inférieur	Tumeur du tiers moyen	Tumeur du tiers supérieur
N1	1 à 6	3 à 6	1 ; 3 à 6	1 à 4
N2	7 à 11	1 ; 7 à 9	2 ; 7 à 11	5 à 11
N3	12 à 16	2 ; 10 à 14	12 à 16	12 à 16

Les différents types de curage ganglionnaire D1, D2 et D3 ont été comparés dans des essais contrôlés en termes de morbi-mortalité, de récurrence et de survie. Il est nécessaire de réaliser l'exérèse d'au moins 15 ganglions pour un curage D1 [67,68,69-70], et 25 pour un curage D2 [67,68,69] afin de pouvoir affirmer le caractère N0 de la tumeur [70-71].

La nécessité d'un curage ganglionnaire D2 ou D3 a été débattue. Les auteurs japonais prônent un curage très étendu avec des résultats immédiats et tardifs impressionnant non confirmés par les études randomisées conduites en Europe comparant les curages D1 et D2.

L'augmentation de la mortalité et de la morbidité périopératoires était en partie liée à la spléno pancréatectomie caudale. Ce type d'exérèse particulièrement lourd devrait s'adresser à des patients bien sélectionnés. La tendance est aujourd'hui de privilégier un curage plus limité sans pancréatectomie et même plus récemment sans splénectomie, ce qui préviendrait la survenue des principales complications périopératoires de la gastrectomie sans altérer la survie des patients.

Les recommandations actuelles chez un patient en bon état général, sont de pratiquer un curage D2 sans splénectomie sauf en cas d'adénopathies de l'artère splénique ou de cancer de la grosse tubérosité atteignant la séreuse. En cas de mauvais état général ou de cancer superficiel ou avancé (stade I ou IV), un curage

plus limité est licite.

La lymphadénectomie D1, 5 correspond à une lymphadénectomie D2 sans réalisation du curage du hile et de l'artère splénique (relais 10 et 11). Dans notre série, il n'a pas été réalisé de splénectomie ou de spléno pancréatectomie systématique. On réalise donc en cas de gastrectomie totale avec lymphadénectomie D 1,5 l'exérèse des relais ganglionnaires 1 à 9.

Dans notre série, D2 est le curage le plus pratiqué selon les comptes-rendus opératoires (18 cas) soit 47.40 %, ce qui raccorde avec les recommandations sus décrites.

2.1.2. Chirurgie palliative :

La chirurgie palliative peut être indiquée en cas de tumeur symptomatique sténosante ou hémorragique. Elle est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importante (54% et 6%, respectivement) ce qui nécessite de restreindre ses indications aux patients présentant des symptômes sévères [72].

De manière générale, les règles oncologiques de l'exérèse palliative sont : le respect d'une marge de sécurité même minime sur les tissus avoisinants et l'inutilité du curage ganglionnaire sauf s'il a pour but d'améliorer la clairance locale [73].

Lorsque la tumeur est inextirpable, et en cas de tumeur distale sténosante, une gastro-entéro-anastomose peut être réalisée sinon une pose de prothèse ou bien une jéjunostomie d'alimentation [74].

Dans notre série, le taux de chirurgie palliative de la tumeur est de 20 %, il est supérieur à celui de Takemoto Y [75] au Japon (0%) du fait du taux élevé de cancers métastatiques dans notre série. Une dérivation a été réalisée dans 32,35 % de nos cas et a permis aux malades une alimentation normale et un arrêt des vomissements.

2.1.3. Méthode opératoire :

Concernant la méthode opératoire chirurgicale en matière de cancer gastrique, il semblerait que la gastrectomie coelioscopique pourrait être envisageable avec les mêmes résultats en matière de durée d'hospitalisation et de mortalité post-opératoire.

Cependant, il faut noter que les réinterventions chirurgicales et le taux de complications sévères, s'avèrent beaucoup plus prononcés pour la coelioscopie (26% versus 6% pour la chirurgie ouverte) et ce, selon les résultats de l'étude récente datant de l'année 2018 faite par X. Rod et D. Fuks [76].

2.2. Traitement endoscopique [77,80] :

La mucosectomie endoscopique (ME) est une technique relativement récente.

Elle a été surtout développée au Japon au début des années 80. La place de la mucosectomie endoscopique au niveau de l'estomac est difficile à définir. De nombreuses variantes techniques ont été publiées mais toutes ont pour but la résection par voie endoscopique de la muqueuse et de la sous-muqueuse de la paroi digestive.

Les deux problèmes majeurs de cette nouvelle technique de traitement « mini-invasif » sont :

- le diagnostic de tumeur superficielle,
- la place de la mucosectomie endoscopique par rapport à la chirurgie.
- Les différentes étapes de la mucosectomie endoscopique sont :
 - le repérage de la lésion et de ses limites : intérêt majeur des colorations,
 - le marquage des marges de résection avec un infundibulotome,
 - l'injection sous muqueuse de sérum physiologique en débutant l'injection au pôle inférieur de la lésion,
 - l'aspiration-résection de la lésion en utilisant du courant de section pur,

- la récupération de tous les fragments et reconstitution de la lésion sur une plaque de liège.

Aucune étude randomisée ou synthèse méthodique de la littérature sur la place de la mucosectomie endoscopique par rapport à la chirurgie n'ont été retrouvées. Les études disponibles sont des séries rétrospectives japonaises [78, 79] qui montrent l'absence de différence entre chirurgie et mucosectomie endoscopie pour la survie des patients. Le taux de complication de cette technique est relativement faible et la complication peut être quasi toujours prise en charge endoscopiquement.

Le traitement endoscopique par mucosectomie est le traitement de première intention en cas de cancer gastrique superficiel au Japon. La mucosectomie constitue le traitement de choix de la dysplasie de haut grade ou de carcinome in situ chez des patients à risques opératoires. En revanche, chez un patient jeune la chirurgie d'exérèse reste l'intervention standard.

Les traitements endoscopiques palliatifs (prothèses, destruction laser ou Argon) sont possibles sur les formes non opérables (accord d'experts).

2.3. Chimiothérapie :

Même si la chirurgie garde une place centrale dans la prise en charge thérapeutique des cancers de l'estomac, l'efficacité de la chimiothérapie permet dans certains cas d'améliorer le pronostic des malades non opérables. Les principaux buts de la chimiothérapie sont d'améliorer les résultats de la chirurgie à visée curative grâce à l'optimisation des traitements adjuvants et néo adjuvants, et de réduire la masse tumorale chez les malades ayant des métastases pour augmenter leur survie en cas d'inopérabilité [81].

a. Chimiothérapie néoadjuvante et péri-opératoire :

La chirurgie, la plus invasive qui soit avec lymphadenectomie ne permet en aucun cas d'augmenter à elle seule les taux de survie en matière de cancer gastrique avancé ; amenant ainsi à un recours très fréquent à la chimiothérapie néo-adjuvante.

Plusieurs études dans ce sens ont été menées, dont nous rapportons la plus récente datant de 2018 qui fut une méta-analyse de C. Federico sur 2001 patients. Les résultats étaient comme suit : la chimiothérapie néo-adjuvante réduit la mortalité du cancer gastrique dans ses stades avancés sans pour autant réduire la morbidité et les suites péri-opératoires qui restent à des taux assez considérables [82].

En Europe, la chimiothérapie péri-opératoire est devenue le standard depuis 2005 et la publication de l'essai MAGIC [83]. Cette étude contrôlée et randomisée a en effet démontré un bénéfice à la réalisation de trois cycles de chimiothérapie pré-opératoire et de trois cycles de chimiothérapie post-opératoire par épirubicine, cisplatine et Fluorouracile et ce 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 d'Ychou et al, avec l'utilisation d'une chimiothérapie par cisplatine et fluorouracile [84].

Il est communément admis que la combinaison de la chimiothérapie pré et post opératoire soit bénéfique chez les patients atteints d'un cancer gastrique localement avancé. Cependant, moins de 50% de ceux-ci sont aptes à recevoir une chimiothérapie post opératoire. Dans la série de Cunningham et al, seulement 42% des patients ont pu compléter la chimiothérapie en post opératoire, ceci était essentiellement dû à l'évolution rapide de la tumeur et à l'apparition de complications post opératoires [83].

En Espagne, plusieurs études ont tenté de déterminer la reproductibilité de la chimiothérapie péri opératoire dans la prise en charge des cancers gastriques en se

basant sur la survie globale des patients. Les résultats étaient en faveur de la supériorité de la chimiothérapie à la chirurgie seule, en termes d'allongement de la survie [85].

L'étude de Bringeland a porté sur une cohorte de patients suivis entre les années 2000 et 2011 pour tumeur gastrique résécable. La chimiothérapie n'a été introduite en tant qu'alternative thérapeutique qu'en 2007 et n'a été administrée qu'aux patients de moins de 75 ans. Moins de la moitié des patients ont pu compléter les six cycles programmés, mais aucun impact négatif sur la morbidité ou la mortalité en post opératoire n'était évident. Un taux de réponse tumorale définitive de 43% a été objectivé, mais la progression de certaines tumeurs localement avancées vers une maladie métastatique a contribué à une réduction de l'ensemble du taux de résécabilité plutôt qu'à une amélioration de celui-ci. Un suivi des patients traités par chirurgie seule versus chimiothérapie péri opératoire a révélé que la chimiothérapie n'avait pas de bénéfice à long terme sur la survie globale [86].

L'étude récente comparant l'ECF selon les modalités publiées dans l'étude initiale à l'association 5 FU, Oxaliplatine, Docétaxel (FLOT, 4 cures) pré et postopératoire montre une supériorité du schéma FLOT sur la réponse histologique complète (16%versus 6%), la survie sans récurrence (30 versus 18 mois) et la survie globale (50 versus 35 mois soit 45% versus 36% de survie à 5 ans, dans une population de patients avec tumeur avancée (81% de T 3/T4, 80% N+) et dont 25% avait plus de 70 ans [134]. L'analyse des sous-groupes suggère le bénéfice pour les petites tumeurs, les tumeurs sans envahissement ganglionnaire et les tumeurs à cellules indépendantes [134]. Dans l'étude FLOT, la chirurgie était réalisée selon les standards de qualité actuelle (curage D2).

Dans notre étude, douze patients ont eu une chimiothérapie péri-opératoire avec le protocole ECX vu que l'étude FLOT n'a été publiée qu'après la fin de

recrutement de nos patients.

b. Chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante dans le cancer de 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 dans le JAMA [87], a inclus aussi bien des essais européens, américains et asiatiques, a permis de démontrer un bénéfice absolu en survie globale de 4%, certes minime mais significative.

L'étude CLASSIC (Corée, Chine et Taïwan) vient conforter ce standard asiatique comparant 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 [88]. 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 $p = 0.002$.

c. Radio-chimiothérapie concomitante :

L'intérêt de la radio-chimiothérapie comme traitement locorégional a été mis en évidence dans plusieurs études.

L'objectif d'un traitement adjuvant par radio-chimiothérapie est d'améliorer le taux de contrôle local mais aussi la survie.

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 [89]. Les patients ont été assignés par randomisation pour recevoir une chirurgie seule ou une chirurgie suivie d'une radio-chimiothérapie. La radiochimiothérapie comprenait du fluorouracile en bolus (FU) et de la leucovorine (LV) administrés avant, pendant et après la radiothérapie. 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 radiochimiothérapie.

Une toxicité des grades 3 et 4 (principalement hématologique et gastrointestinale) est survenue chez 41 % et 32 % respectivement des patients, 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, la lourdeur du traitement et le risque d'intolérance.

L'analyse multivariée réalisée secondairement sur la population de l'essai par Hundahl et al [90] n'a pas retrouvé d'interaction entre l'effet favorable du traitement adjuvant et le type de curage ganglionnaire. Une étude comparative non randomisée coréenne, après chirurgie R0, a inclus 990 patients dont 85 % avaient eu un curage

D2. Au niveau du bras traitement post-opératoire, la radio chimiothérapie était réalisée selon les mêmes modalités que dans l'étude américaine. Le bénéfice sur la survie a été du même ordre de grandeur que dans l'étude de MacDonald [91]. L'analyse des sous-groupes de l'étude de MacDonald, présentée à l'ASCO 2009, a montré que la radio chimiothérapie post-opératoire n'était pas efficace en cas de tumeurs à cellules indépendantes [92].

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 [93].

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

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

On peut discuter que les résultats négatifs obtenus dans cet essai, sont dus d'une part au nombre assez élevé des patients avec un stade tumoral précoce dans les deux bras, car 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 sont plus prônes à des rechutes précoces et aux métastases à distance, en comparaison avec l'intergroupe 0116 où seulement 39% des patients présentaient ce type histologique.

Comparaison entre la chimiothérapie périopératoire et la radiochimiothérapie 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 posa 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 18ème édition [94].

CRITICS a porté sur 788 patients avec cancer gastrique résécable de stade Ib-IVa qui ont tous reçu une chimiothérapie pré-opératoire de 3 cycles comportant de l'épirubicine, un dérivé platine et du capécitabine. Les patients ont été randomisés ensuite 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 radiochimiothérapie.

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

Tableau 25 : Comparaison des essais cliniques : INTERGROUPE 0116, MAGIC et CRITICS [94]

	Intergroupe 0116 [92]	MAGIC [83]	CRITICS [94]
Générale			
Période de recrutement	1991-1998	1994-2002	2007-2015
Nombre de patients	556	503	788
Randomisation	Après chirurgie R0	Après diagnostic (avant tout traitement)	Après diagnostic (avant tout traitement)
Inclusion			
Histologique	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome
Localisation	Jonction oeso-gastrique/Estomac	1/3 inférieure de l'œsophage /Jonction oeso-gastrique/Estomac	Jonction oeso-gastrique/Estomac
Stade	IB-IV(M0)	II-IV(M0)	IB-IV à (M0)
Thérapie néo-adjuvante			
Traitement pré-opératoire	Non appliqué	A : ECF (3 cycles) B : rien	A : ECC/EOC (3 cycles) B : ECC/EOC (3 cycles)
Clôture du traitement	Non appliqué	86 %	84%
Chirurgie			
Chirurgie	Gastrectomie D0: 54% Gastrectomie D1: 36% Gastrectomie D2: 10%	Œsophagogastrectomie : 23% Gastrectomie D1 :19% Gastrectomie D2 :40% Inconnu ou non curative : 18%	D2
Réséction R0	100%	A : 69% B : 66,4%	
Thérapie adjuvante			
Traitement adjuvant	A: 5-FU7LV/RT (45 Gy) B: Rien	A: ECF (3 Cycles) B: Rien	A: CC/RT (45 GY) B: ECC/EOC (3 Cycles)
Clôture du traitement	64%	42%	A : 47% B : 52%
Résultats			
Objectif	Survie Globale	Survie Globale	Survie Globale
Premiers résultats (bras expérimental versus bras contrôle)	A : SG à 5 ans à 42% B : SG à 5ans 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:capécitabine/cisplatine

ECC: épirubicine/ cisplatine/ capécitabine, EOC: épirubicine/ oxaliplatine/ capécitabine

SG: Survie globale.Réséction D1+ : résection des ganglions 1-9 et 11, au minimum 15 ganglions reséquées, sans splénectomie. R0: absence de résidu tumoral histologique.

d. Chimiothérapie palliative :

Lorsque la tumeur gastrique est localement avancée et inopérable ou métastatique, les options de traitement deviennent alors plus limitées, comprenant principalement une chimiothérapie palliative ou des soins de confort.

Si une chimiothérapie est envisagée, elle permet non seulement d'améliorer la survie mais aussi et surtout d'améliorer la qualité de vie.

Plusieurs triplets à base de platine ont démontré une bonne efficacité que ce soit une combinaison de cisplatine, d'épirubicine et de 5-FU (ECF) ou des schémas utilisant des molécules plus récentes comme, le docétaxel (Taxotere) combiné au cisplatine et au 5-FU (TCF). Malheureusement, malgré des taux de réponse encourageants (37-45%), la survie médiane avoisine les neuf mois (8,9-9,2 mois). Le triplet TCF a été récemment comparé au doublet cisplatine et 5-FU (CF): au prix d'une toxicité hématologique supérieure, le triplet a permis d'obtenir non seulement une survie médiane meilleure, mais aussi le maintien plus long d'une qualité de vie acceptable.

L'oxaliplatine représente une alternative au cisplatine. Une étude récemment publiée montre au moins une équivalence de l'oxaliplatine par rapport au cisplatine en association avec de l'épirubicine et une fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine). L'association la plus prometteuse testée dans cette étude de phase III semble bien être l'épirubicine, l'oxaliplatine et le Xeloda (EOX) avec une survie médiane de 11,2 mois.

Bien que ces triplets à base de platine soient efficaces, il ne faut néanmoins pas négliger leurs toxicités spécialement dans un contexte palliatif. L'association du 5-FU à de l'irinotécan donc une alternative aux triplets cités ci-dessus, particulièrement chez des patients avec un état général diminué [95].

Le FOLFIRI testé dans l'essai de phase II randomisée FFCD 9803 (FOLFIRI versus LV5FU2–cisplatine versus LV5FU2) est mieux toléré que le LV5FU2–cisplatine ; les résultats en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale étaient en faveur du FOLFIRI [135]. D'autres études randomisées n'ont pas montré de différence en faveur de l'irinotécan [136 ,137]. La qualité de vie pendant la chimiothérapie est significativement moins détériorée avec l'irinotécan qu'avec le 5FU–cisplatine (Curran 2009). L'étude FFCD 0307 comparant les séquences de première et deuxième ligne FOLFIRI–ECX et ECX–FOLFIRI a montré que le temps jusqu'à échec du traitement était supérieur avec le FOLFIRI en première intention (Guimbaud 2014). Ce critère de jugement prenait en compte l'échec par progression mais aussi par arrêt pour toxicité. L'irinotécan n'a pas l'AMM dans cette indication. En seconde ligne, l'irinotécan en monothérapie améliore significativement la durée de vie par rapport aux soins de support seul, dans une étude de phase III [139].

Le docétaxel en monothérapie à 75 mg/m² a été évalué en seconde ligne dans une étude de phase III contre soins de support (Ford 2014). Avec 36 % des patients qui ont réalisé les 6 cycles de docétaxel, il existait une différence significative en survie globale pour le bras chimiothérapie avec une médiane de survie globale à 5,2 versus 3,6 mois (HR 0,67 ; p=0,01). Le paclitaxel hebdomadaire en monothérapie est utilisé au Japon en raison de son bon rapport efficacité –toxicité [138].

D'après les données de l'essai TAGS de phase III, TAS–102 (trifluridine / tipiracil; Lonsurf) a été approuvé par la FDA pour le traitement de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro–oesophagienne métastatique précédemment traité par chimiothérapie comprenant une fluoropyrimidine, un platine, un taxane ou un irinotécan et, le cas échéant, une thérapie ciblée HER2 / neu.

Les résultats de l'essai ont montré que le TAS-102 réduisait le risque de décès d'environ un tiers par rapport au placebo chez les patients présentant un cancer gastrique lourdement prétraité.¹ L'essai TAGS a également montré des améliorations de la survie sans progression et du contrôle de la maladie, et a démontré un profil de tolérance gérable.

e. Chimiothérapie intra-péritonéale :

La carcinose péritonéale est l'une des principales complications de l'adénocarcinome gastrique, elle se rencontre chez 30 % des cas. Dans notre série, elle est observée dans 14.60 % des malades.

Les carcinoses péritonéales gastriques ne doivent plus être considérées comme un stade terminal. L'association d'une chirurgie de cytoréduction complète des lésions de carcinose à une chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire (en particulier, une chimiohyperthermie intrapéritonéale) permet d'envisager un traitement curatif et des survies de longues durées. Cette association thérapeutique est recommandée pour des patients sélectionnés au sein de centres experts (carcinoses résécables, carcinoses limitées, âge physiologique inférieur à 65 ans). La réalisation de chimiohyperthermie intrapéritonéale prophylactique doit être évaluée au sein de groupe à risque de développement de carcinose péritonéale (cancers gastriques localement évolués, cytologies péritonéales positives) [100].

2.4 Thérapies ciblées :

Encouragées par les bénéfices des chimiothérapies combinées à des anticorps anti-VEGF (bévacizumab) et anti-EGFR (cetuximab) dans le cancer colorectal, plusieurs études de phase II ont vu le jour en associant avec du docétaxel, de l'oxaliplatine et/ou de l'irinotécan dans l'adénocarcinome gastrique métastatique. Ces études ont montré des résultats encourageants avec des taux de réponses

comparables, avoisinant 65% (bévacizumab ou cétuximab) et des survies moyennes atteignant jusqu'à 12,6 mois pour le bévacizumab et légèrement inférieures pour le cétuximab (9,5 mois). Ces résultats prometteurs demandent toutefois à être confirmés par des études randomisées à plus grande échelle [95].

Depuis 2010, l'intérêt du trastuzumab dans les cancers gastriques HER2 positif (15–25%) a été confirmé par une grande étude de phase III [50] qui a montré un bénéfice en survie globale de près de trois mois.

Dans notre série, la recherche de la surexpression de HER 2 n'a été réalisée que chez 10 patients, elle est revenue positive dans 3 cas.

Aucun de nos patients n'a bénéficié de traitement par la trastuzumab.

a. Anti-HER2 :**❖ Trastuzumab :**

L'étude de phase III ToGA a montré que l'association 5FU (ou capécitabine) – cisplatine–trastuzumab, (Herceptin[®], inhibiteur de HER2) augmentait la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule (5FU (ou capécitabine) –cisplatine) avec 13,8 contre 11,1 mois (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,60–0,91 ; p=0,0046) [101] .Le bénéfice est plus important quand la tumeur exprime fortement HER2 en IHC (IHC 3+) ou en hybridation in situ (FISH+ et IHC 2+). Trois études rétrospectives de faibles effectifs ont évalué le remplacement du cisplatine par l'oxaliplatine. Les résultats ne semblent pas altérer l'efficacité [102 ,103 ,104].

❖ Pertuzumab :

Le pertuzumab associé au trastuzumab et à la chimiothérapie n'a pas montré d'efficacité supérieure au traitement trastuzumab plus chimiothérapie dans une étude de phase III [105].

❖ Lapatinib :

Le lapatinib, un inhibiteur tyrosine kinase anti HER1 et HER2, n'a pas montré en phase III son efficacité en association avec la chimiothérapie en première ou deuxième ligne de traitement [106].

b. Anti-EGFR :**❖ Cetuximab :**

Après 3 études randomisées négatives, l'utilisation des anti EGFR n'est pas indiquée [107, 108] .Dans ces études les mutations de RAS n'ont pas été recherchées dans l'adénocarcinome de l'estomac.

c. Anti-VEGF :**❖ Ramucirumab :**

Le ramucirumab a montré une efficacité dans deux études de phase III en deuxième ligne thérapeutique. En monothérapie versus placebo, il a démontré son efficacité sur la survie globale avec une survie globale médiane de 5,2 contre 3,8 mois (HR 0,77 ; IC 95% 0,603–0,998 ; p=0,047) [109]. Le ramucirumab a également montré son efficacité en association au paclitaxel versus paclitaxel monothérapie avec une survie globale médiane de 9,6 contre 7,4 mois, p=0,017 [110].

❖ Bevacizumab :

Le bevacizumab associé 5FU–cisplatine n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale en première ligne métastatique [111]. Bien que AVAGAST n'ait pas atteint son objectif principal, l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie était associé à une augmentation significative de la survie sans progression et du taux de réponse global dans le traitement de première intention du cancer gastrique avancé.

❖ Apatinib :

Une étude asiatique a montré l'efficacité d'un inhibiteur de tyrosine kinase anti VEGFr (Apatinib) en phase III [112]. Les données de cette étude montrent que le traitement par apatinib améliore significativement la SG et la SSP avec un profil de sécurité acceptable chez les patients atteints d'un cancer gastrique avancé réfractaire à deux lignes ou plus de chimiothérapie antérieure.

d. Anti-c-MET :

Les études ne montrent pas de bénéfice en faveur d'un traitement par inhibiteur de c-MET [113, 114,115].

2.5 Immunothérapie :

a. **Le nivolumab** (anti PD1) a été évalué dans l'étude asiatique ATTRACTION 02.

Chez des patients progressant après deux lignes de chimiothérapie, le traitement était randomisé entre nivolumab et placebo. La durée médiane de survie globale était respectivement de 5,32 et 4,14 mois (HR 0,61 IC95% 0,50–0,75) démontrant une différence statistiquement significative en faveur de l'anti PD1 [116].

b. **Le pembrolizumab** (anti PD1) a été évalué dans 3 cohortes non randomisées Les résultats montrent des résultats encourageant en première ligne [117].

Le pembrolizumab a été testé chez les patients présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé ou métastatique récurrent dont les tumeurs expriment PD-L1 après progression de la maladie après ou au moins deux traitements systémiques antérieurs, y compris une chimiothérapie contenant de la fluoropyrimidine et du platine et, le cas échéant, un traitement ciblé avec HER2 / neu.

L'approbation du pembrolizumab est basée sur les résultats de KEYNOTE 059 (NCT02335411), qui a inclus 259 patients présentant un adénocarcinome gastrique Parmi les 259 patients, 55% (n = 143) avaient des tumeurs exprimant le statut PD-L1 et le statut soit microsatellite stable (MSS), soit instabilité microsatellite indéterminée (MSI), soit réparation de mismatch réparation (MMR).

Pour les 143 patients présentant des tumeurs exprimant PD-L1 et qui étaient soit MSS ou dont le statut MSI ou dMMR était inconnu, le taux de réponse objective était de 13,3% (IC à 95%: 8,2, 20,0); 1,4% avaient des réponses complètes et 11,9% des réponses partielles. Parmi les 19 patients ayant répondu, la durée de la réponse variait de 2,8 à 19,4 mois, 11 patients (58%) ayant une durée de réponse de 6 mois ou plus et 5 patients (26%) ayant une durée de réponse de 12 mois ou plus.

Parmi les 259 patients inclus dans KEYNOTE 059, 7 (3%) avaient des tumeurs dont le score MSI était élevé. Des réponses ont été observées chez 4 de ces 7 patients (ORR 57%), avec une réponse complète. La durée de la réponse allait de 5,3 mois à plus de 14,1 mois.

L'essai randomisé de phase III KEYNOTE-062 atteint son critère d'évaluation principal, montrant que, chez les patients atteints d'un cancer, le traitement initial par le pembrolizumab entraînait une survie globale non défavorable par rapport au traitement par chimiothérapie standard. De plus, le pembrolizumab a montré une amélioration cliniquement significative de la survie globale chez les patients atteints de tumeurs présentant des niveaux élevés d'expression de PD-L1. À 2 ans, 39% des patients ayant reçu le pembrolizumab seul étaient en vie, contre 22% des personnes ayant reçu une chimiothérapie standard. L'étude a également évalué le traitement combiné au pembrolizumab et une chimiothérapie standard, et a révélé que ce schéma n'améliorait pas la survie par rapport à la chimiothérapie seule. Ces résultats ont été présentés par Taberero et al lors de la réunion annuelle de l'ASCO en 2019 [140].

2.6 Soins de support :

La représentation sociale du cancer demeure associée à la mort, à la douleur, à l'impuissance et à l'incertitude quant à l'avenir. Des épisodes dépressifs peuvent survenir à l'annonce du diagnostic, à l'arrêt du traitement, lors d'une récurrence. Les effets indésirables de la chimiothérapie surtout chez le sujet jeune peuvent favoriser l'émergence d'épisodes dépressifs, dans un contexte de l'handicap physique et de restriction des activités et/ou des relations sociales, dans un contexte de douleur chronique et de fin de vie.

La prise en charge psychologique de ces malades passe par une connaissance du ressenti du patient et de l'impact du cancer sur la vie quotidienne sans oublier une meilleure information et des explications adaptées.

Certes, l'annonce du diagnostic est un véritable traumatisme, mais lorsque les soins sont terminés, le patient doit retrouver sa vie. C'est ensuite que commence le véritable travail de deuil de cette vie avant le cancer, une période où la personne a le plus besoin de soutien. Retrouver la continuité de sa vie, l'estime de soi et le plaisir de vivre est un travail long, qui nécessite l'aide d'un professionnel.

La prise en charge médicale et psychologique s'inscrit dans le cadre d'une approche multidisciplinaire de la maladie, qui repose sur une bonne articulation entre soignants psychiatres, somaticiens. Cette articulation a pour objectif d'échanger des informations, de permettre aux soignants d'exprimer et de gérer leurs propres difficultés, de permettre au patient de recevoir une information aussi pertinente que possible à propos de sa maladie et de son pronostic, et d'élaborer une stratégie thérapeutique commune.

❖ Prise en charge de la douleur :

L'organisation mondiale de la santé (OMS), a établi une échelle d'emploi des antalgiques selon l'intensité de la douleur évaluée. L'international Association for the Study of Pain (IASP) préconise les opioïdes, d'emblées, pour toute douleur par excès de nociception supérieur à 6 sur l'Echelle Visuelle Antalgique (EVA).

Tableau 26 : Escalade des antalgiques selon le schéma de l'OMS.

Palier III			Morphiniques majeurs (morphine) +/- coantalgiques
Palier II		Morphiniques mineurs (codéine) +/- coantalgiques	
Palier I	Aspirine , Paracetamol , AINS+/- coantalgiques		

❖ Nutrition :

Une surveillance étroite de l'état nutritionnel est recommandée chez les patients qui ont :

- ❖ Une perte de poids significative : (Perte de poids de 5% sur 1 mois précédent ou de 10% sur 6 mois) ; et / ou

- ❖ Difficulté à avaler en raison de la douleur ou de la tumeur avant le traitement.

Tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des risques nutritionnels et doivent recevoir des conseils en nutrition d'un diététiste et / ou d'un traitement mis en accusation au moyen de diverses interventions nutritionnelles, telles que l'alimentation par sonde ou support de nutrition par voie intraveineuse (mais uniquement si le support entéral n'est pas réalisable).

L'évaluation fonctionnelle avant et après le traitement, y compris l'état nutritionnel, doit être effectuée à l'aide d'outils d'évaluation subjectifs et objectifs. Tous les patients devraient recevoir des conseils diététiques au début du traitement, en particulier avec les traitements basés sur la radiothérapie. Les suivis réguliers avec la diététiste doivent être poursuivis au moins jusqu'à ce que le patient ait atteint un niveau de référence nutritionnellement stable après le traitement. Pour certains patients présentant des problèmes nutritionnels chroniques, ce suivi doit être permanent.

❖ Agents modulateurs de l'os :

Le remodelage osseux est un processus dynamique et cellulaire par lequel la matrice osseuse minéralisée est constamment résorbée et reformée, de sorte à assurer tout au long de la vie trois fonctions majeures : l'adaptation de la géométrie et de la masse osseuses aux contraintes de la croissance, de la locomotion et de l'exercice ; la réparation des micro-dommages intra-osseux ainsi que l'homéostasie calcique pour laquelle le squelette sert de réservoir. Dans les conditions normales, le remodelage osseux maintient un bilan minéral neutre, à savoir que la quantité d'os reformé équivaut à la quantité d'os soustrait par résorption. Néanmoins, cet équilibre peut être modifié à la faveur d'un gain net de masse osseuse. Ces traitements incluant les biphosphonates et le denosumab sont un traitement standard en cas de

métastases osseuses.

2.7 Gestion de toxicité liée à la chimiothérapie :

Les toxicités des chimiothérapies sont multiples et très variables selon les classes thérapeutiques employées. De plus, les risques de toxicités augmentent avec le poly chimiothérapies et certains effets secondaires sont souvent inacceptables par le patient. Les toxicités aiguës mettent parfois en jeu le pronostic vital.

a. Toxicité hématologique :

❖ Anémie et transfusion :

La plupart des chimiothérapies entraîne à la longue une anémie, en général normocytaire, parfois macrocytaire (cisplatine notamment), dont la correction peut nécessiter des transfusions.

❖ Thrombopénie et transfusions plaquettaires :

Certains antimétabolites ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes (détécène, carboplatine). En général, on connaît le moment de survenue de ces thrombopénies, et on fera pratiquer les numérations sanguines de façon à détecter suffisamment tôt l'hypoplaquettose dangereuse.

❖ La leucopénie :

La leucopénie n'est pas en soi un problème majeur, si elle est de courte durée. Il faut éviter les possibilités de contaminations externes ou internes (visiteurs, enfants, propreté, etc.).

La survenue d'une fièvre constitue, par contre, une urgence. Elle doit faire pratiquer une numération formule sanguine, et s'il existe une leucopénie faire proposer une hospitalisation rapide pour éviter les chocs septiques rapidement irréversibles.

b. Toxicité digestive :

Les agents cytotoxiques affectent très souvent le système gastro-intestinal pouvant contribuer à un amaigrissement et une cachexie du patient. L'anorexie, survenant au cours du cancer et souvent aggravé par le traitement, est la principale cause de morbidité et de mortalité des patients. (208)

❖ Constipation :

Elle est souvent dû aux traitements associés tel que les morphiniques et les antiémétiques.

❖ Diarrhées :

Éliminer une étiologie infectieuse (parasitaire, fongique) et carcinomateuse. Les diarrhées peuvent être précoces (dans les 25 heures suivant le traitement) ou tardives et conduire à une hydratation majeure source de mortalité.

❖ Mucites :

Cette complication engendre : Douleurs, Problèmes nutritionnels, Risque d'hospitalisation intercurrente en cas d'aphagie, Surcroît d'infection systémique par destruction de la barrière muqueuse.

Traitement préventif :

- Prescriptions de bains de bouches par bicarbonates de sodium 14/000 et d'amphotéricine B suspension 3 à 6 fois par jour après chaque repas.

c. Toxicité rénale :

L'administration de certaines chimiothérapies peuvent induire des tubulopathies. Les sels de platines, l'ifosfamide, le méthotrexate à haute dose, les nitrosourées peuvent provoquer des insuffisances rénales aiguës ou chroniques. La cisplatine peut provoquer une insuffisance rénale aiguë anurique par tubulopathie (nécrose contournés distaux et collecteurs) dans les 24 heures après son administration pour des doses > 50mg/m².

d. Ototoxicité :

L'administration de certaines chimiothérapies peuvent induire des tubulopathies. Les sels de platines, l'ifosfamide, le méthotrexate à haute dose, les nitrosourées peuvent provoquer des insuffisances rénales aiguës ou chroniques. La cisplatine peut provoquer une insuffisance rénale aiguë anurique par tubulopathie (nécrose contournés distaux et collecteurs) dans les 24 heures après son administration pour des doses > 50mg/m². Cisplatine, vincristine, moutardes azotées, vinblastine, carboplatine, bléomycine ont été décrits comme ototoxiques. – Le cisplatine est le produit antinéoplasique le plus ototoxique. La surdité est irréversible et s'accompagne d'acouphènes transitoires ou permanents. Pour les autres produits, des cas isolés d'acouphènes et de baisse d'audition ont été rapportés.

e. Alopécie :

Le degré d'alopecie est variable et directement dépendant de la drogue cytotoxique utilisée, de sa demi-vie et de son mode d'utilisation, bolus ou continue.
(208)

Les chimiothérapies induisant une alopecie sévère : Cyclophosphamide, Ifosfamide, 5FU, daunorubicine, doxorubicine, bléomycine, vindésine

Alopecie modérée : vinblastine, étoposide, hydroxyurée.

Traitements préventifs : Avertir et prévenir les patients de cette complication difficile du point de vue psychologique, social et familial, proposer aux patients de couper ses cheveux pour éviter les chutes par plaques inesthétique, une nutrition équilibrée essentielle, l'ajout de vitamine E ou d'autres suppléments est inutile.

f. La toxicité pulmonaire :

Certaines chimiothérapies provoquent une hypersensibilité des poumons responsable de pathologies respiratoires peuvent apparaître on aiguë, comme le

syndrome de détresse et les pneumonies, ou à long terme, comme la fibrose pulmonaire, et les maladies pulmonaires restrictive ou obstructive.

Les chimiothérapies induisant une toxicité pulmonaire : bléomycine, Carmustine, lomustine, busulfan ...

La prise en charge de ces troubles consiste en : l'arrêt du tabac, la planification des activités suivies de périodes de repos. Avec utilisation de certains médicaments en fonction de la pathologie respiratoire induite, comme les corticostéroïdes, les bronchodilatateurs, les expectorants, les antibiotiques, l'oxygénothérapie...

g. La neurotoxicité :

La neuropathie périphérique représente la majorité des atteintes neurologiques liées à la toxicité des chimiothérapies. Elle se présente sous la forme d'une polynévrite distale à prédominance sensitive ou sensitivo-motrice. Elles sont dose-dépendante et sont régressives à l'arrêt du traitement.

Les médicaments responsables de cette toxicité sont : vincristine, Les taxanes : le paclitaxel, Les sels de platine, Cisplatine...

Pour le traitement on propose une vitaminothérapie B et des médicaments spécifiques, comme des antiépileptiques.

3. Indications (Recommandations de la TNCD) :

3.1. Traitement des formes localisées :

Traitement de l'adénocarcinome gastrique non linitique chez un patient opérable non métastatique (TDM TAP¹)

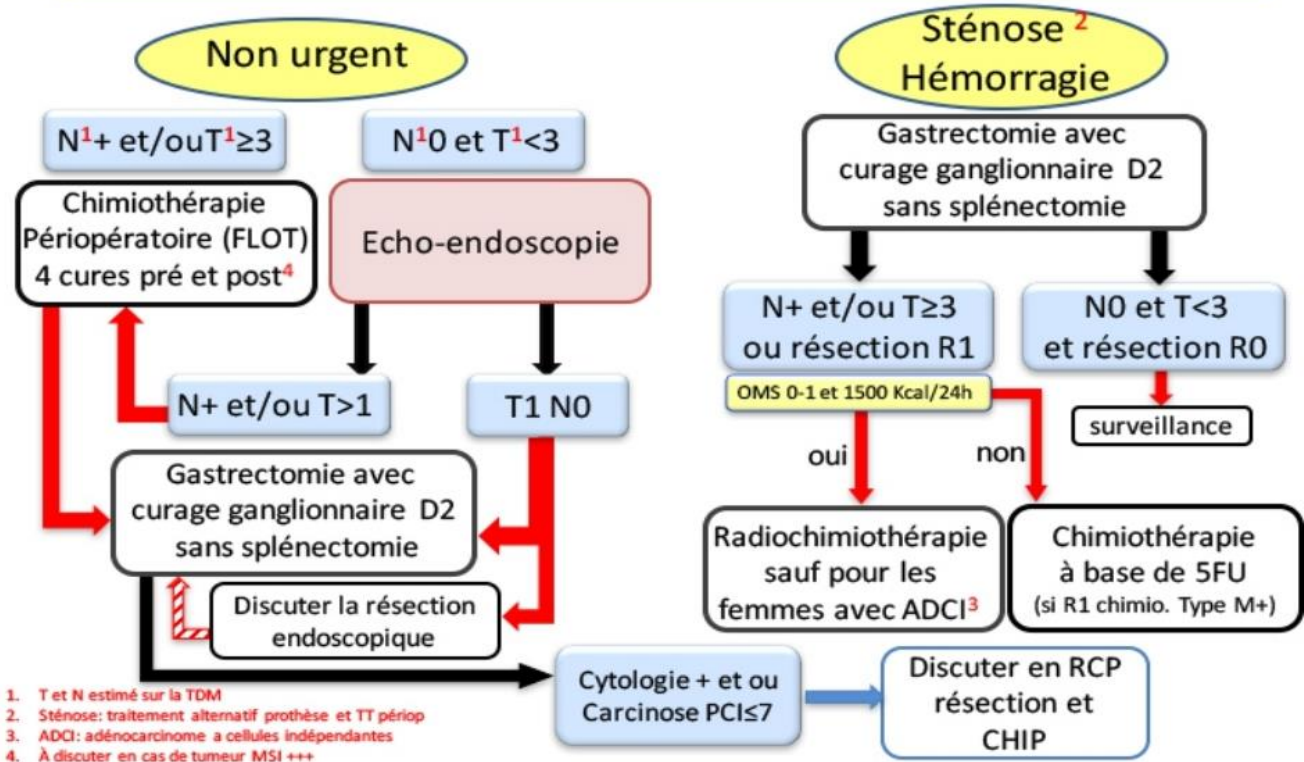


Figure 50 : Les recommandations de traitement des formes localisées.

Le dossier du malade devrait être discuté avant tout traitement, ce dernier comporte deux volets :

a. Volet chirurgical :

La résection chirurgicale : La HAS recommande l'administration pendant les 7 jours préopératoire d'ORAL IMPACT® avant toute chirurgie digestive majeure quel que soit l'état nutritionnel du patient.

L'étendue de l'exérèse pour les cancers de l'antré non linitique, une gastrectomie des 4/5 est la référence. La ligne de section va du bord droit de la jonction oeso-gastrique sur la petite courbure à la terminaison de l'arcade gastro-épiploïque sur la grande courbure. La marge de sécurité macroscopique in situ doit

être au moins de 5 centimètres :

- Pour les limites antrales, la gastrectomie totale est le traitement de référence. La marge de résection duodénale doit être de 1 centimètre sur pièce fraîche.
- Pour les cancers proximaux, la gastrectomie totale est préférable à la gastrectomie polaire supérieure.
- Pour les cancers du corps gastrique, la gastrectomie totale est l'intervention de référence
- Pour le curage ganglionnaire des cancers de la grosse tubérosité suspects d'être T3 ou T4, une splénectomie doit être discutée.

Le rétablissement de la continuité : quelle que soit la gastrectomie il n'y a aucun standard de rétablissement de continuité. Celui-ci est laissé au choix du chirurgien. Le statut nutritionnel des malades traités pour cancer gastrique doit être amélioré ou préservé pendant toute la prise en charge. Une alimentation entérale par sonde ou jéjunostomie est préférable à la nutrition parentérale, qui n'est envisageable que dans la période péri-opératoire.

b. Volet médical :

°Référence :

- ❖ La chimiothérapie péri-opératoire doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à IA quel que soit le type histologique. La seule exception à discuter est le cas des tumeurs MSI+ .
- ❖ La chimiothérapie de référence est 4 cures de FLOT pré et postopératoire (Docétaxel, Oxaliplatine, Ac folinique et 5FU continu sur 24h).
- ❖ Une radiochimiothérapie postopératoire doit être proposée aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie préopératoire si la tumeur est de stade II ou III et que l'état général et nutritionnel le

permet. Le cas des tumeurs T3N0 (stade IIA) doit être discuté car le risque de récurrence est plus faible que pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire. Elle n'est pas recommandée chez les femmes avec cancer à cellules indépendantes.

°Alternative :

- ❖ En cas de contre-indication au docétaxel, la chimiothérapie périopératoire peut être ECF (3 cures pré et postopératoire) ou 5FU- cisplatine (2 cures pré et post opératoire) .Les protocoles ECX ou LV5FU2-cisplatine peuvent remplacer les schémas originaux. Si le LV5FU2-cisplatine remplace le 5FU-cisplatine, le nombre de cures est modifié : deux cures de 5FU-cisplatine correspondent à 4 cures de LV5FU2-cisplatine. La chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX).
- ❖ Une radiochimiothérapie postopératoire doit être discutée au cas par cas pour les malades non traités en préopératoire, présentant un envahissement ganglionnaire N1 après un curage ganglionnaire D1 ou D2, selon l'état général et nutritionnel du malade, en prenant en compte son avis après information .La radiochimiothérapie n'est pas recommandée chez les femmes avec un cancer à cellules indépendantes. La chimiothérapie par FUFOL du protocole MacDonald (McDonald 2001) peut être remplacée par LV5FU2.
- ❖ Une chimiothérapie post-opératoire à base 5FU (LV5FU2) chez les patients non traités en pré-opératoire. La durée proposée est de 6 mois. La chimiothérapie peut associer LV5FU2 (ou capécitabine) et oxaliplatine (FOLFOX, XELOX).

c. Cas particulier de la limite :

- Chirurgie : la gastrectomie doit être totale avec analyse extemporanée des tranches de section oesophagienne et duodénale.
- Les indications de la chimiothérapie péri-opératoire adjuvante sont les mêmes, à stade égal, que pour les autres histologies.

3.2. Traitement des formes localement évoluées ≥ T3 et métastatiques :

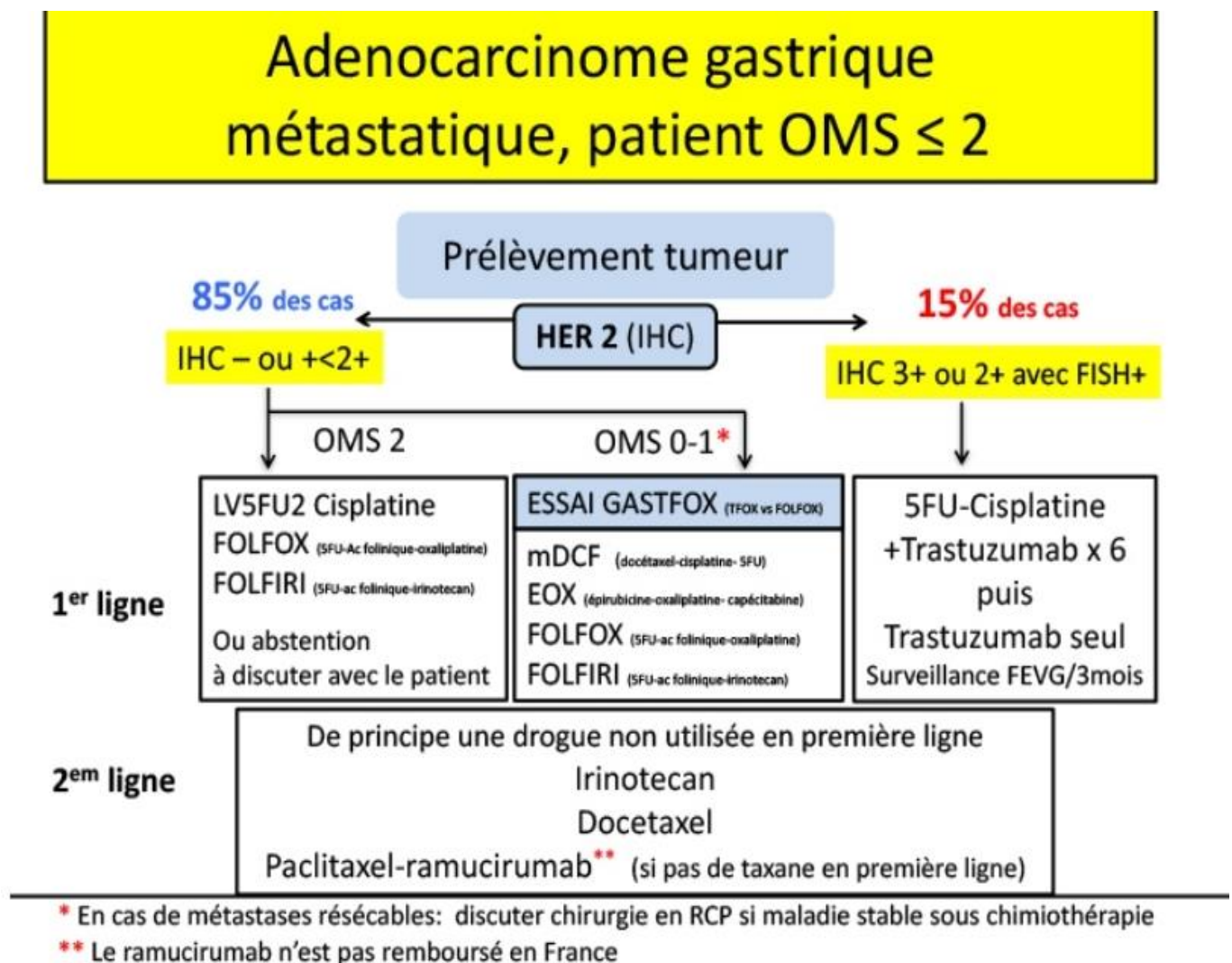


Figure 51 : Les recommandations de traitement des formes avancées.

a. Volet chirurgical :

L'exérèse dans les cancers envahissant les organes de voisinage doit être monobloc sans dissection ni rupture de la pièce. Pour les cancers localement évolués, de résection macroscopiquement incomplète, les résidus macroscopiques doivent être clippés pour faciliter une éventuelle irradiation post-opératoire.

La chirurgie palliative de l'estomac ne doit s'envisager, en réunion de concertation pluridisciplinaire, que pour les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez des malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois). La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible. Dans les autres cas les traitements endoscopiques et/ou médicaux doivent être discutés.

La résection des métastases hépatiques doit être discutée au cas par cas selon les possibilités techniques, le bilan des lésions, l'état général du malade et uniquement si toutes les métastases sont résecables. Si le malade est laparotomisé (ou en cas de laparoscopie diagnostique), un contrôle anatomopathologique est indispensable pour les métastases non résecables. Les métastases ovariennes doivent être reséquées si une gastrectomie est réalisée.

b. Volet médical :**▪ En première intention :**

Le choix de la chimiothérapie est fonction de l'âge, de l'état général du patient et du statut HER de la tumeur. L'administration des schémas ayant l'AMM ou validés par des études doit être privilégiée et peut donc être proposée en première intention :

- Cas des tumeurs avec surexpression de HER2 :
- 5FU-cisplatine-trastuzumab (ou capecitabine-cisplatine-trastuzumab) si sur expression de HER2 (IHC 3+ / IHC2+ et FISH+ ou SISH+) avec une surveillance de la FEVG par échographie tous les 3 mois.

- Tumeurs sans hyperexpression de HER2 :
- ECF La capecitabine (Xeloda®) peut remplacer le 5FU en perfusion continue : protocole ECC. L'oxaliplatine (protocole EOX) peut remplacer le cisplatine.
- DCF : la prescription de G-CSF est recommandée en raison de l'hématotoxicité potentielle de cette chimiothérapie, à réserver aux patients en bon état général.
- 5FU-cisplatine
- Cas particuliers :

L'adénocarcinome gastrique localement avancé non résécable : le diagnostic de non résécabilité doit être fait soit après une première laparotomie soit après bilan pré thérapeutique complet ou laparoscopie : chimiothérapie palliative de première ligne avec 2e look en cas de réponse objective.

En cas de carcinose péritonéale, la péritonectomie avec chimio-hyperthermie intra péritonéale (CHIP) est à réserver aux centres experts. Cette procédure lourde et non encore standardisée est réservée à des malades sélectionnés en bon état général, chez qui la carcinose est macroscopiquement résécable.

La résection des métastases hépatiques et de la tumeur primitive, si elle est en place, doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état général et des données de l'imagerie qui doit comporter un scanner spiralé thoraco-abdominal. Elle ne doit être proposée que si :

- Les arguments radiologiques permettent d'espérer qu'elle soit complète,
- La maladie métastatique est contrôlée par la chimiothérapie (réponse ou stabilité).

En cas de tumeur primitive symptomatique, le traitement le plus efficace est la gastrectomie. En cas de contre-indication opératoire on peut proposer la radiothérapie ou le plasma argon pour les hémorragies et les prothèses pour les

obstructions.

En cas de cancers incomplètement réséqués non métastatiques, il faudrait discuter une radiothérapie ou une radiochimiothérapie si l'état général le permet (OMS < 3) sur des résidus macroscopiques clippés ou visibles sur le scanner post-opératoire ou en fonction du compte rendu anatomopathologique pour les résidus microscopiques.

❖ **En 2^{ème} ligne :**

Aucune étude n'a été menée dans le but de prouver l'utilité d'une chimiothérapie de deuxième ligne. Cependant, l'étude FFCD 0307 montre la bonne tolérance et la faisabilité d'une chimiothérapie de deuxième ligne par FOLFIRI ou ECX (epirubicine, cisplatine, Xeloda®).

Ramucirumab seul ou en association avec paclitaxel

Immunothérapie au delà de la 2^{ème} ligne.

Chimiothérapie TAS102 au delà de la 2^{ème} ligne.

4. Surveillance :

- Les récurrences des cancers gastriques opérés surviennent essentiellement dans les 2 ans suivant l'intervention.
- Elles sont essentiellement intra-abdominales, péritonéales ou locorégionales.
- Surveillance après traitement curatif :
- Examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans puis une fois par an.
- Une échographie abdominale tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans.
- un cliché thoracique de face tous les ans pendant 3 ans.
- Ces 2 dernières propositions peuvent être remplacées par un scanner spiralé thoracoabdominal tous les 6 mois pendant 3 ans puis surveillance clinique et échographie abdominale comme décrit ci-dessus.
- 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.
- Surveillance des récurrences péri-anastomotiques (après gastrectomie totale) par écho endoscopie chez des malades sélectionnés à haut risque de récurrence anastomotique (ex : marge envahie et traitée par radiothérapie).
- Après traitement palliatif : pas de recommandations, en fonction des signes cliniques.

VII. PRONOSTIC

Le pronostic des adénocarcinomes gastriques est mauvais. Le stade de la maladie au moment du diagnostic est le principal facteur pronostique. Au Japon, un dépistage de masse organisé justifié par l'incidence élevée des cancers gastriques permet d'obtenir un diagnostic précoce et en conséquence un bien meilleur pronostic global du cancer gastrique.¹⁶³ Dans les essais randomisés occidentaux récents incluant les patients ayant bénéficié d'une chirurgie sans résidu tumoral microscopique (R0), la survie à 5 ans varie de 17 %, 47 % à 48 %.

Les facteurs de mauvais pronostic les plus importants après résection chirurgicale sont :

L'âge : Une étude faite par J.Hallen et al [124] en 2017, ayant le but d'évaluer l'association entre l'âge avancé et la morbidité et la mortalité après gastrectomie pour cancer gastrique.

Cette étude incluait 4215 gastrectomie, 60,6% sont âgées de plus de 65 ans. La morbidité augmente avec l'âge 16,3% (<65 ans) à 24,1 (>80 ans).

L'âge croissant est indépendamment associé à la morbidité RR = 1,32 (76–80 ans) et

RR= 1,49 (>80 ans). Un modèle prédictif de la morbidité inclus l'âge, le sexe, IMC, procédure chirurgicale et comorbidité.

En comparaison aux <65 ans, le risque de morbidité augmente de 18,6% (75–80 ans) et 27,5% (>80 ans), pour le pire scénario de gastrectomie totale et de 11,6 % et 17,2% pour gastrectomie subtotale.

Pour le meilleur scénario ces chiffres sont 5,1% et 7,6% pour total, et 11,5 et 17,1 pour subtotale.

On pourrait conclure donc, l'âge au-delà de 75 ans est indépendamment

associé à une morbidité accrue après gastrectomie pour cancer. Cette augmentation est modulée par les caractéristiques préopératoires.

- La présence d'un résidu tumoral macro- (R2) ou microscopique (R1)
- La découverte de métastases.
- La présence de ganglions envahis, le ratio ganglions envahis/nombre total prélevé (> 20 %),
- Le degré d'invasion transpariétale (T3-T4),
- La taille tumorale (> 4 cm)

Enfin, la présence de cellules néoplasiques ainsi qu'un taux élevé d'ACE dans le liquide de lavage péritonéal¹ sont des éléments prédictifs de la survenue de récurrence péritonéale et de mauvais pronostic pour la survie. [125].

CONCLUSION

Au terme de notre étude, on peut en ressortir quelques points intéressants :

- Bien que son incidence ait diminué au cours des deux dernières décennies, le cancer gastrique représente encore de nos jours un sérieux problème de santé publique mondiale. Au Maroc, il se situe au deuxième rang de l'ensemble des cancers digestifs après les cancers colo-rectaux.
- L'âge moyen de survenue est situé aux alentours de 55 ans dans les séries marocaines et de 58 ans dans la notre mais il reste inférieur des moyennes observées en Europe (70 ans).
- L'analyse du sexe a objectivé une nette prédominance masculine montrant ainsi une bonne corrélation avec les autres séries mondiales.
- Malgré le caractère relativement précoce du délai de consultation de nos malades, le diagnostic est souvent posé à un stade tardif avec une recrudescence des formes métastatiques ce qui explique l'absence des cancers superficiels dans notre série et que le taux de résecabilité soit faible.
- Contrairement aux autres séries où prédominent les adénocarcinomes bien différenciés, les formes moyennement différenciées sont les plus fréquentes dans notre série.
- L'intervention chirurgicale bien codifiée, comprenant un curage ganglionnaire étendu, a permis une résection R0. L'apport des traitements complémentaires et, en particulier, la chimiothérapie doit permettre d'améliorer la survie dans les années à venir.
- L'absence d'une politique de surveillance dans notre pays rend difficile l'appréciation du pronostic du cancer gastrique.
- Une meilleure prise en charge de ce cancer ne peut se concevoir que par la mise en place d'un registre de cancers régional et national et une approche multidisciplinaire.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Le cancer de l'estomac est fréquent avec environ 952.000 nouveaux cas par an dans le monde. Malgré la diminution de son incidence dans le monde, il reste de pronostic sévère. Le but de notre travail était de décrire le profil épidémio-clinique, thérapeutique et pronostiques des cancers gastriques au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès à travers une série de 130 cas.

L'âge moyen de découverte était de 57.79 (22-88), avec une nette prédominance masculine (sexe ratio de 2,7).

La symptomatologie clinique a été dominée par les épigastalgies (79.20%) et les vomissements (37.60%). Le signe physique le plus retrouvé à l'examen clinique était la sensibilité épigastrique avec un pourcentage de 33.10 %. Le diagnostic de cancer gastrique a été confirmé par la fibroscopie et la biopsie chez tous les malades.

La nature histologique de la tumeur a été déterminée à partir des biopsies endoscopiques.

La tumeur gastrique était le plus souvent de siège antro-pylorique (57.70%), d'aspect ulcéro-bourgeonnant (45.40%). Il s'agissait d'adénocarcinome moyennement différencié dans 52 cas (40%).

Le bilan d'extension a retrouvé des métastases à distance 40% des cas et une maladie localement avancée dans 30.7% des cas.

Les patients avec maladie localisée (29.2%) ont bénéficié de chirurgie curative. La chimiothérapie adjuvante a été reçue dans 12.30% et la chimiothérapie périopératoire dans 9.20% à base d'ECX.

La chimiothérapie a été utilisée comme traitement palliatif dans 50% des cas.

La comparaison de nos résultats à ceux de la littérature nous a permis de conclure que nos malades ont été diagnostiqués à un stade avancé de la maladie. Donc l'amélioration du pronostic du cancer gastrique nécessite une prévention primaire et un diagnostic précoce impliquant une surveillance étroite des personnes à haut risque.

Abstract

Stomach cancer is common with around 952,000 new cases a year worldwide. Despite the decrease of its incidence in the world, it remains of severe prognosis. The aim of our work was to describe the epidemio-clinical and therapeutic profile of gastric cancers in the medical oncology department of Hassan II University Hospital of Fez and to collect the prognostic and evolutionary features of gastric cancers through a series of 130 cases.

Our patients are divided into 95 men (73%), and 35 women (27%) with a sex ratio of 2.7. The average age of discovery is 57.79 (22–88).

The clinical symptomatology was dominated by epigastric pain (79.20%) and vomiting (37.60%). The physical examination found an epigastric sensitivity in 33.1% of cases. The diagnosis of gastric cancer has been confirmed by fibroscopy and biopsy in our patients.

The gastric tumor was antro-pyloric in 57.70% of cases, ulcerative appearance in 45.40%. It was moderately differentiated adenocarcinoma in 40%.

The staging showed distant metastases in 40% and locally advanced disease in 30.7%.

29.2% of cases with localized disease underwent surgery, and chemotherapy was administered in adjuvant setting in 12.30% and as perioperative treatment in 9.20% based on ECX regimen.

Palliative chemotherapy was administered as palliative treatment in 50% and 11.50% of patients received only base supportive care.

Comparing our results with those of literature, we concluded that we have more patients with advanced stages which impact negatively the prognosis. Therefore, improving the prognosis of gastric cancer requires primary prevention in addition to early diagnosis, that implies a close monitoring of high-risk individuals.

ملخص

يعتبر سرطان المعدة من الأمراض المنتشرة إذ تبلغ نسبة الإصابة به حوالي 952000 حالة جديدة سنويا في جميع أنحاء العالم. و رغم انخفاض نسبة وقوعه فهو يبقى ذا مال خطير. ان الهدف من هذه الدراسة التي قمنا بها هو وصف الجانب الوبائي والسريري والعلاجي لسرطان المعدة بمصلحة الأورام الطبية بمستشفى الحسن الثاني بفاس , لقد تم تحصيل 130 حالة.

وينقسم مرضانا إلى 95 رجلا (73%) ، و 35 امرأة (27%) مع نسبة الجنس 2.7

و متوسط عمر التشخيص هو (88_22) 57.76

سيطر على الأعراض السريرية من آلام شرسوفي (79.20 %) والقيء (37.60 %).

وجد الفحص البدني حساسية شرسوفي في 33.1%. تم تأكيد تشخيص سرطان المعدة بواسطة المنظار و عن طريق الخزعة اللتي اجريت لجميع المرضى .

وقد أظهرت الفحوص امتداد المرض للكبد في 27.7% حالة و اجتياحه للأعضاء المجاورة

في 30.7% .

تم استخدام العلاج الكيميائي كعلاج ملطف في 50% كمساعد علاجي في 12.30%

وكعلاج للجراحة في 9.20% .

في دراستنا كانت المعطيات الوبائية النسيجية السريرية و العلاجية قابلة للمقارنة مع الأدب

إلا ان التشخيص يبقى في مراحل متأخرة مما يعقد الرئابة في وقت لاحق . تجدر الإشارة إلى أن

معدل البقاء خلال التشخيص المبكر يصل الى 90 % التي تجعل من اللازم مراقبة المرضى ذوي

الخطر الكبير وكذا منهجية الفحص بالمنظار في انتظار لقاح ضد هيليكوبابكتوبوري هذا بالإضافة

للفحص الشامل ذو المصادقية لتحسين تشخيص الإصابة بسرطان المعدة.

ANNEXES

Fiche d'exploitation

Identité:

IP:

N° dossier :

Nom:

Age:

Sexe: masculin

féminin

Tel :

Facteurs de risque et lésions précancéreuses :

Habitudes toxiques: Tabac Alcool

ATCD personnel d'ADK gastrique

ATCD personnel d'autre cancer:

ATCD familial d'ADK gastrique:

ATCD familial d'autre:

Hélicobacter pylori: oui non

Lésions précancéreuses:

Gastrite atrophique Dysplasie

Ulcère gastrique Polype gastrique

Métablasie intestinale Maladie de ménétrier

Gastrectomie partielle Maladie de Biermer

Les habitudes alimentaires : Régime riche en fibre: oui non

Régime trop salé : oui non

Diagnostic:*Motif de consultation:*Douleur Épigastrique Reflux gastro-oesophagie Hématémèse Vomissement Amaigrissement Méléna Dysphagie Anorexie AEG Absence de signes:

Autres:

*Examen physique:*Normal: Sensibilité épigastrique: Masse épigastrique: Hépatomégalie: Ascite: Ganglion de troisier:

Autres :

Etat général: OMS

FOGD:

- Siège:*
- Antro-pylorique:
- Petite courbure:
- Fundus:
- Cardia
- Grande courbure:
- Etendue:
- Aspect:*
- ulcéreux:
- Bourgeonnant:
- Ulcéro-bourgeonnant :

Type histologique:

- Adénocarcinome
- Bien différencié
- Moyennement différencié
- Peu différencié
- A cellule indépendante
- Présence d'HP
- oui non
- IHC : HER2
- positif négatif

Bilan d'extension:

- Tomodensitométrie abdomino-pelvienne:*
- oui non
- Epaississement pariétal de l'estomac:
- Processus gastrique:
- Carcinose péritonéale:
- ADP profondes:
- Métastases hépatiques:
- Epanchement péritonéal:
- Envahissement locorégional:

-Engainement périnerveux: oui non

>>Palliative :

*Gastrectomie palliative / d'hémostase

*Gastro-entéro-anastomose

*Dérivations biliaires

*Jéjunostomie d'alimentation

>>Laparotomie/cœlioscopie exploratrice sans geste: oui non

Traitement endoscopique :

>>Curatif : *mucosectomie

>>palliatif : * prothèse * destruction par laser ou Argon

Radiothérapie :

>>Curative *adjuvante *RCC :

>>Palliative :

Traitement médical :

CHIMIOThERAPIE

>>Curative :

-Type de chimiothérapie : *Néo adjuvante *Adjuvante *Péri-op

-Protocole :

-Nombre de cycles :

-Tolérance:

>>Palliative :

-1ère ligne :

*protocole:

*nombre de cycles :.....

*tolérance :

-2eme ligne :.....

-3eme ligne :.....

THERAPIES CIBLEES

Trastuzumab : oui non

Evolution :

-Rémission

-Réponse partielle

-Stabilité

-Progression

-Perdu de vue

SURVIE :.....mois

BIBLIOGRAPHIE

1– Rouvière H. Delmas A.

Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle 14ème édition.

Paris. Masson, 1997.

2– Lahlaïdi.

Anatomie topographique de l'estomac. p : 125–135.

3– Netter MD. Frank H.

Atlas d'anatomie humaine. Vol (2), 2001.

4– Cours d'anatomie digestive de l'université de Lyon

Anatomie, Rapports et Vascularisation de l'estomac.

5– JEAN MARC CHEVALIER.

Anatomie Tome I : Estomac–page 179–Médecine Sciences Flammarion.

6–Global Cancer Statistics 2018

GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries

7–V. Catalano, R. Labianca.

Gastric cancer Critical Reviews in Oncology–Hématology, 54(2005) 209–241/Cancer incidence and mortality in the European Union. European Journal of Cancer, Vol. 33, No 7 (1997), 1075–1107.

8–Les cancers en France, l'essentiel des faits et chiffres / Édition 2019. Institut national de cancer.**9– Registre des cancers de Rabat 2009–2012.****10– Registre des cancers de la région de Casablanca 2008–2012.****11–FAIVRE J., BENHAMICHE A.M.**

Epidémiologie et étiologie des tumeurs gastriques malignes.Rev. Prat. (Paris) 1997.

12– GUERBAOUI M.

Le cancer au Maroc ; épidémiologie descriptive.Ed personnelle 2000.

**13–PROFIL ÉPIDÉMIO–CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS GASTRIQUES
DANS LARÉGION ORIENTALE**

(A propos de 120 cas), thèse Oujda 2014

**14–LE CANCER DE L’ESTOMAC LOCALEMENT AVANCÉ : PROBLÈMES DE PRISE EN
CHARGE**

(A PROPOS DE 55 CAS), thèse Rabat 2015

15– Le traitement chirurgical du cancer de l’estomac

(A propos de 150 cas) , thèse Marrakech 2015

16–CHANTAL BERTHOLOM : Professeur de microbiologie

D’après une communication de P. Lehours, Bordeaux, France.

Congrès national de la SFM, 9–11 octobre 2017 – Paris

17–Fenoglio–preiser C, Carneiro F, Correa P et al.

Gastric carcinoma. Pathology and genetics of tumours of the digestive system, 2000, vol. 1, p. 35–52.

18– Strumylaitė L, Žickute J, Dudzevicius JE et al.

Salt–preserved foods and risk of gastric cancer.

Medicina, 2006, vol. 42, no 2, p. 164–170.

19–Campos F, Carrasquilla G, Koriyama C et al.

Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia.

World Journal of Gastroenterology: WJG, 2006, vol. 12, no 36, p. 5772.

20– Jakszyn P, Gonzalez CA.

Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic Review of the epidemiological evidence.

World journal of gastroenterology: WJG, 2006, vol. 12, no 27, p. 4296.

21– Mitry E. Épidémiologie, registres, dépistage.

Les cancers digestifs, 2006, p. 13–22.

22– Bretagne JF, Corbinais S, Garin L et al.

Les cancers gastriques familiaux.

Hépto–Gastro & Oncologie Digestive, 2003, vol. 10, no 4, p. 247–255.

23– Brezault–Bonnet C, Dominguez–Tinajero S.

Cancer de l'estomac et du cardia.

Les cancers digestifs, 2006, p. 109–127.

24– P. Canedo, José Carlos Machado.

Prédisposition génétique au cancer gastrique, Acta Endoscopica Volume 37
– N°2 – 2007.

25– Lambert R, Hainaut P.

Epidemiology of oesophago–gastric cancer. Best Practice and Research
Clinical Gastroenterology. Vol 21, No: 6, p: 921–945, 2007.

26– You WC, Li JY, Zhang L, Jin ML, Chang YS, Ma JL, Pan KF.

Etiology and prevention of gastric cancer: A population study in high risk
area of china. Chinese Journal of Digestive Disease (2005) 6, 149–154.

27– Nishino Y, Inoue M, Tsuji I et al.

Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review
epidemiologic evidence among the Japanese population.

Japanese journal of clinical oncology, 2006, vol. 36, no 12, p. 800–807.

28– Shimazu T, Tsuji I, Inoue M et al.

Alcohol drinking and gastric cancer risk: an evaluation based on a
systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese
population.

Japanese journal of clinical oncology, 2008, vol. 38, no 1, p. 8–25.

29– Barstad B, Sorensen TIA, Tjonneland A et al.

Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer.

European journal of cancer prevention, 2005, vol. 14, no 3, p. 239–243.

30–Nassem M, Barzi A, Brezden–Masley C et al.

Outlooks on Epstein–Barr Virus Associated Gastric Cancer.

Cancer treatment reviews, 2018.

31– M.GUERBAOUI, Cancer de l'estomac. Le cancer au Maroc :

Epidémiologie descriptive de 1950 à 1980.

32– T APARICIO, M YACOUB, P KARILA–COHEN, E RENE.

Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement.

EMC–Chirurgie 1(2004) 47–66.

33– C.FENOGLIO–PREISER, F.CARNEIRO, P.CORREA, P.GUILFORD

Gastric carcinoma. Pathology and Genetics Tumors of the digestive system 2003; 39–52.

34– N MOURRA, JF FLEJOU.Cancer de l'estomac :

Anatomie pathologique.

EMC gastro–entérologie.9–027–A–05.

35– Le cancer superficiel de l'estomac à propos de huit cas.

Thèse de médecine Rabat année 2002, n°362.

36– SALMI EL KHAZRAJI

Profil épidémiologique des cancers gastriques (A propos de 215 cas) Thèse de médecine Casablanca année 1995, n°166.

37–JEAN–CHARLES DELCHIER

Les lésions précancéreuses gastriques : Quelle prévention? Gastroenterol

Clin Biol 2004 ; 28 :D172-177

38- Wanebo HJ1, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Cancer of the stomach.

A patient care study by the American College of Surgeons.

Jr, Winchester D, Osteen R.

39- Karamoko Diallo

Etude épidémiologique et anatomoclinique des cancers de l'estomac : a propos de 55 cas

40- W C Meyers, R J Damiano, Jr, F S Rotolo, and R W Postlethwait

Adenocarcinoma of the stomach. Changing patterns over the last 4 decades.

41- Heresbach, D., Napoléon, B., & Delchier, J. C. (2009). Indications des biopsies digestives au cours de la fibroscopie ou du dépistage des néoplasies oesogastroduodénales. *Acta Endoscopica*, 39, 274

42- GRAHAM DY., SCHWARTZ J.T., CAIN G.D., GYORKEY F.

Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of oesophageal and gastric carcinoma.

Gastroenterology, 1982; 82: 228-231

43- Glehen O, Traverse-glehen A, Peyrat P, Francois Y, Gerard J et al.

L'adénocarcinome de l'estomac. Evolution du traitement chirurgical dans une série de 350 cas.

Annales de chirurgie 2000; 8(12): 744-751.

44-Andriulli A, Recchia S, De Angelis C, Mazzucco D, Berti E,ArrigoniAet al.

Endoscopic Ultrasonographic evaluation of patients with biopsy negative gastric linitis *Gastica.Gastrointest Endosc* 1990; 36: 611-615.

45- Kazerouni F, Zins M, Sibert A, Menu Y.

Bilan preoperatoire du cancer gastrique.

Radiodiagnostic IV - Appareil digestif [33-120-A-20].

46– Aube C, Ridereau–Zin C, Croquet P, Pessaux P.

Imagerie en coupe de l'estomac et du duodenum.

Journal de radiologie, 2004, vol. 85, no 4, p. 503–514.

47– Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.

Thesaurus de cancérologie digestive francophone, version 2007.

48– Antony Axon

Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology (2006) vol 20, No 4 p : 697–708.

49–Posner MR, Mayer

The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies.

Hematol Oncol Clin North Am 1994; 8: 533–553

50–Penault–Llorca, F., Chenard, M. P., Bouche, O., Emile, J. F., Bibeau, F., Metges, J. P Monges, G. (2011, April).

[HER2 and gastric cancer. Recommendations for clinical practice in 2011].

In Annales de pathologie (Vol. 31, No. 2, pp. 78–87).

51–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.

52– 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).

53– Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ.Surgical treatment of gastric cancer: 15–year follow–up results of the randomised

nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010 May;11(5):439–49.

54– Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Shia LT, Whang–Peng J. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2004 Mar;91(3):283–7.

55– Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006 Apr;7(4):309–15.

56–Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989 Feb;209(2):162–6.

57–Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five–year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999 Aug;230(2):170–8.

58–Pedrazzani C, Marrelli D, Rampone B, De Stefano A, Corso G, Fotia G, et al. Postoperative complications and functional results after subtotal gastrectomy with Billroth II Reconstruction for primary gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2007 Aug;52(8):1757–63.

59–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* 2007 May;10(3):221–5.

60–D MUTTER, J MARESCAUX. Gastrectomie pour cancer. EMC

Techniques chirurgicales – Appareil digestif 2001 40–330–B, 16 p.

61–Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S, Kakisako K, Inomata M, Yasuda

K.Clinical outcome of proximal versus total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 2002 ep;26(9):1150.

62–Kim JH, Park SS, Kim J, Boo YJ, Kim SJ, Mok YJ, et al.

Surgical outcomes for gastric cancer in the upper third of the stomach.*World J Surg* 2006.

63–Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, Triboulet JP, Mariette C.

Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009 Dec; 250(6):878–87.

64–Csendes A, Burgos AM, Smok G, Burdiles P, Braghetto I, Diaz JC.

Latest results (12–21 years) of a prospective randomized study comparing Billroth II and Roux–en–Y anastomosis after a partial gastrectomy plus vagotomy in patients with duodenal ulcers. *Ann Surg* 2009 Feb;249(2):189–94

65–Fein M, Fuchs KH, Thalheimer A, Freys SM, Heimbucher J,

Thiede A. Long– term benefits of Roux–en–Y pouch reconstruction after total gastrectomy: a randomized trial. *Ann Surg* 2008.

66–The Japanese Research Society for Gastric Cancer, Kajitani T.

The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 1981; 11:127–139.

67–Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink

U.Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 2001 Sep;234(3):360–7; discussion 8–9.

68–Siewert JR, Feith M, Stein HJ.

Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago–gastric junction: relevance of a topographic–anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005 Jun 1;90(3):139– 46; discussion 46.

69–Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ.

Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 1993 Aug;80(8):1015–8.

70–Noda N, Sasako M, Yamaguchi N, Nakanishi Y.

Ignoring small lymph nodes can be a major cause of staging error in gastric cancer. *Br J Surg* 1998 Jun;85(6):831–4.

71–Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK.

The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985 Jun 20;312(25):1604.

72– Swan R, Thomas J.

Current role of surgical therapy in gastric cancer.
World J Gastroenterol 2006 January; 12(3): 372–379.

73–Msika S, Kianmanesh R.

Le traitement du cancer gastrique.
Chirurgie 1999; 124: 560–567.

74– Profiu S, Meloni GB, Bifulco V, Conti M, Feo CF, Canalis GC.

Self–expandable metal stents in the treatment of antro–pyloric and/or duodenal strictures.
Acta Radiol., 2001; 42: 176–180.

75–TAKEMOTO Y.

Clinicopathological features of early gastric cancer: results of 100 cases from a rural general hospital. *The European journal of surgery* 2003; 165 (4): 319-325.

76–Rod X, Fuks D, Macovei R, Levard H, Ferraz JM, Denet C et al.

Comparaison entre gastrectomie ouverte et coelioscopique dans le cancer gastrique : Une étude rétrospective monocentrique.

Journal de Chirurgie Viscérale (2018).

77–Marc YCHOU, Guillaume GORY–DELABAERE, Pierre BLANC.

Recommandations pour la pratique clinique. Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac, cancers du cardia, autres types histologiques exclus (évaluation des thérapeutiques).

78–Takekoshi T, Baba Y, Ota H, Kato Y, Yanagisawa A, Takagi K, et al.

Endoscopic resection of early gastric carcinoma : results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 1994 ; 26 : 352–8.

79–Tada M, Tokiyama H, Nakamura H, Yanai H, Olita K.

Résection endoscopique dans le cancer gastrique précoce. *Acta Endoscopica* 1998 ; 28 : 87–95.

80–MOVERE J.F., MORNER F., PICCART M., NABHOTZ J.M.

Thérapeutique du cancer.

Springer–Verlag France 2001.

81–Taieb J, Boige V, Ducreux M.

Chimiothérapie des cancers du tractus digestif haut.

Encyclopedie Medico–Chirurgicale 9–120–A–30.

82– Federico C, Matteo N, Giulia M, Marco C, Andrea C, Stefano C et al.

Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago–gastric cancer.

Meta- analysis of randomized trials.

International Journal of Surgery (2018).

83–Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH et al.

Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.

New England Journal of Medicine 2006, 355(1):11–20.

84–Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G et al.

Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial.

J Clin Oncol 2011;29:1715–21.

85– Espinoza CL, López–Mozos F, Martí–Obiol R, Garces–Albir M, Ortega–Serrano J

“Magic” of our gastric cancer results on perioperative chemotherapy.

World J Gastrointest Pathophysiol 2016 August 15; 7(3): 283–287 ISSN 2150–5330.

86–Bringeland EA, Wasmuth HH, Fougner R, Mjønes P and Grønbech JE.

Impact of perioperative chemotherapy on oncological outcomes after gastric cancer surgery.

BJs 2014 ; 101 : 1712–1720.

87–Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y et al.

Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a metaanalysis.

Jama 2010.303(17):1729–1737.

88– Yung–Jue B, Young–Woo K, Han–Kwang Y, Hyun Cheol C, Young–Kyu P 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.

89– Macdonald JS et al.

"Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction."

New England Journal of Medicine (2001). 345(10): 725–730.

90–Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T.

Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of under treatment.

Ann Surg Oncol 2002;9: 278–86.

91– Kim S, Lim DH, Lee J, Ki Kang W, MacDonald JS, Park CH 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.

92–Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, Haller D, Hundhal S, Jessup J et al.

Chemoradiation of resected gastric cancer : A 10–year follow–up of the phase III trial INT0116(SWOG9008).

J Clin Oncol 2009 ; 27 (suppl) abstr 4515.

93–Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO 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.

94–Dikken JL, Van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, Lind PA, Putter H, Jansen EP et al.

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.

95-Bohanes P, Roth AD, Huber O.

Cancer gastrique, une prise en charge multidisciplinaire.
Revue Med Suisse 2009 ; 5 : 1569-75.

96-Arnaud D. Roth

Curative treatment of gastric cancer: Towards a multidisciplinary approach.
Critical Review in Oncology/Hematology, (2003) 46, 59-100.

97-L. Mineura et al.

Cancer de l'estomac.
Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S84-S93.

98-S.Allal, A.Ajana, FZ.Gueddari, I.Nassar

Département de radiologie médicale, Hôpital Avicenne, Rabat Maroc.

99- PIESSEN, G., TRIBOULET, J.-P., et MARIETTE, C.

Rétablissement de continuité après gastrectomie: quelle technique?. Journal de Chirurgie Viscérale, 2010, vol. 147, no 5, p. 342-353.

100-E. Cotte et al.

Chimiohyperthermie intrapéritonéale dans le traitement des carcinomes péritonéaux d'origine gastrique. Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 653-658.

101- Yung-Jue Bang,* Eric Van Cutsem,* Andrea Feyereislova.

Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone

for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial

102– Ryu MH, Yoo C, Kim JG, Ryoo BY, Park YS.

Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer.

103– Soularue É, Cohen R, Tournigand C, Zaanan A.

Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients : a retrospective study.

104– Jifang Gong, Tianshu Liu, Qingxia Fan, Li Bai

Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial.

105– Taberner J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A

Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study.

106– Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM

Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial.

107– Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G

Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised,

open-label phase 3 trial.

108– Tom Waddell, Ian Chau, David Cunningham, David Gonzalez.

Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial.

109– Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R

Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial.

110– Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G

Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.

111– Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A

Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study.

112– Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, Liu W,

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction.

113–Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al Batran SE, Ilson DH et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo controlled trial of rilotumumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients with advanced MET-positive gastric or gastroesophageal junction cancer: RILOMET-1 study. J Clin Oncol 2015;33 (suppl; abstr 4000)

114– Manish A. Shah, MD; Yung–Jue Bang, MD; Florian Lordick.

Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2–Negative, MET–Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma

The METGastric Randomized Clinical Trial

115– Malka D, Castan F, Francois E, Bouche O, Bennouna J, Ghiringhelli F et al.

FOLFOX alone or combined to rilotumumab or panitumumab as first–line treatment in patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma: an open–label, randomized phase II trial (PRODIGE 17 ACCORD 20 MEGA). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl;abstr 4013)

116– Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K.

Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro–oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO–4538–12, ATTRACTION–2): a randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 trial.

117– LBA28_PR – Wainberg ZA, *et al.*

KEYNOTE–059 Update : Efficacy and Safety of Pembrolizumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric or Gastroesophageal (G/GEJ) cancer.

118– Scoazec, J. Y., & Sabourin, J. C. (2010, February). 2010:

The seventh edition of the TNM classification. In *Annales de pathologie* (Vol. 30, No. 1, pp. 2–6).

119– In, H., Solsky, I., Palis, B., Langdon–Embry, M., Ajani, J., & Sano, T. (2017).

Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Annals of surgical oncology*, 24(12), 3683–3691.

120–Meyer C, Perraud V, Rohr S, De Manzini N, Thiry LC.

Le traitement chirurgical de l'adénocarcinome de l'estomac : évolution de 1969 à 1994. À propos de 261 cas. J Chir 1995 ; 11 : 423–9.

121–Hundahl SA, Menck HR, Mansour EG, Winchester DP.

The national cancer data base report on gastric carcinoma. Cancer 1997.

122– Gunderson LL, Sosin H.

Adenocarcinoma of the stomach areas of failure in reoperation series. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982 ; 8 : 1–11.

123– Simon Msika (1) (2), Anne–Marie Benhamiche (1), Patrick Rat (1), Jean Faivre

Pronostic à long terme du cancer gastrique dans la population de Côte-d'Or.

124– Hallet, J., Hamilton, T. D., Mahar, A. L., Nathens, A. B., Haas, B., Law, C. H . Coburn, N. G. (2017).

Morbidité après gastrectomie pour cancer gastrique: est-ce que l'âge importe? Résultats de l'analyse multicentrique American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS–NSQIP). Journal de Chirurgie Viscérale, 154, 9.

125– Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, et al.

Atrophic gastritis and stomach cancer risk: cross-sectional analyses. Jpn J Cancer Res 1992; 83: 1041–6

126– Hammouda D, Bouhadeb A.

Cancer de l'estomac.

Registre des tumeurs d'Alger année 2004.

127– Launoy G.

Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.

IARC Scientifique Publication 1999.

128–Niu X, Burger S, Pawlish K, Van Loon S, Kohler B.

Cancer Incidence and Mortality in New Jersey, 2001–2005.

New Jersey Department of Health and Senior Services, Cancer Epidemiology Services.

129–Neugut AI, Hayek M, Howe G.

Epidemiology of gastric cancer.

Semin. Oncol 2006.

130– Inove M, Tsugane S.

Epidemiology of gastric cancer in Japan.

Postgraduate Medical Journal, 2005, vol. 8, no 957, p.419–424.

131– Hill C, Doyon F.

La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950.

Bulletin du cancer, 2005, vol. 92, no 1, p. 7–11.

132–Abid N, Khabir A, Khanfir A, Frikha M et al.

Intérêt de l'étude de la sur-expression de Her-2 dans les adénocarcinomes gastrique: à

propos de 100 cas.

Annales de pathologie, Elsevier Masson, 2012.p. S164.

133–Markus M, Orestis L, Gockel I, Galle P, Lang H.

Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers.

World Journal of Gastroenterology: WJG, 2008, vol. 14, no 24, p. 3773.

134–Salah–Eddin Al–Batran, Nils Homann, Harald Schmalenberg, Hans–Georg Kopp, Georg Martin Haag,

Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil

or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial.

135–Bouché O, Raoul JF, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G et al.

Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319–28

136–Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A et al.

Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009 ;10:1063–9

137–Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C et al.

Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450–7

138–Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T et al.

Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438–44

139–Thuss–Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K et al.

Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer– A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (AIO). Eur J Cancer 2011;47:2306

140–Fashoyin–Aje L , Donoghue M , Chen H , He K , Veeraraghavan J , Goldberg KB , Keegan P , McKee AE , Pazdur R

2019 ASCO: KEYNOTE–062: Pembrolizumab avec ou sans chimiothérapie vs chimiothérapie dans un adénocarcinome gastrique avancé ou GEJ

141–Margherita Ratti, Andrea Lampis, Jens C. Hahne, Rodolfo Passalacqua, and Nicola Valeri

Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches