

**UNIVERSITE HASSAN II**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**DE CASABLANCA**

ANNEE : 2006

THESE N°29

**CHIMIOThERAPIE DANS LE CANCER DE L'ESTOMAC**  
*Expérience du COIR : aspects thérapeutiques  
des adénocarcinomes gastriques*

**THESE**

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE..... 2006

PAR

**Mlle. Ilham TOUHAMI**

*Née le 30 Septembre 1979 à Casablanca  
Interne du CHU Ibn Rochd - Casablanca*

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES : CANCER DE L'ESTOMAC – CHIMIOThERAPIE –  
RADIO-CHIMIOThERAPIE – PRONOSTIC

**JURY**

**Mr. A. BENIDER**

*Professeur de Radiothérapie*

**Mme. S. SAHRAOUI**

*Maître de Conférence Agrégée de Radiothérapie*

**Mme. R. ALAOUI**

*Professeur de Gastro-Entérologie*

**Mr. M. AJBAL**

*Maître de Conférence Agrégé de Chirurgie Générale*

**Mme. F. ESSODEGUI**

*Maître de Conférence Agrégée de Radiologie*

} PRESIDENT

} RAPPORTEUR

} JUGES

---

***PLAN***

---

# **PLAN**

	<i>Page</i>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS &amp; METHODES.....</b>	<b>4</b>
<b>I- EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>5</b>
A- FREQUENCE .....	5
B- AGE ET SEXE.....	6
C- FACTEURS DE RISQUE ONCOGENES.....	6
<b>II- ETUDE CLINIQUE .....</b>	<b>6</b>
A- DELAI DE CONSULTATION.....	6
B- SYMPTOMATOLOGIE REVELATRICE.....	7
<b>III- ENDOSCOPIE .....</b>	<b>7</b>
A- SIEGE DE LA TUMEUR.....	7
B- MACROSCOPIE .....	8
<b>IV- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE .....</b>	<b>8</b>
<b>V- CLASSIFICATION.....</b>	<b>9</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>10</b>
<b>I- MOYENS THERAPEUTIQUES.....</b>	<b>11</b>
<b>II- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>11</b>

---

A- PATIENTS OPERES .....	11
1- Chirurgie .....	11
2- Chimiothérapie.....	12
3- Radiothérapie .....	14
4- Association Radio-chimiothérapie (ARCC) .....	15
B- PATIENTS NON OPERES .....	15
1- Chimiothérapie seule.....	15
2- Association Radio-chimiothérapie exclusive .....	15
<b>III- RESULTATS THERAPEUTIQUES .....</b>	<b>16</b>
<b>IV- SURVIE A 5 ANS .....</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>18</b>
<b>I- RAPPELS .....</b>	<b>19</b>
A- ANATOMIE.....	19
B- EPIDEMIOLOGIE .....	32
C- ANATOMIE PATHOLOGIQUE .....	38
D- DIAGNOSTIC .....	52
E- BILAN D'EXTENSION.....	60
<b>II- CLASSIFICATIONS ET FACTEURS PRONOSTIQUES .....</b>	<b>64</b>
A- CLASSIFICATIONS .....	64
B- FACTEURS PRONOSTIQUES .....	66
<b>III- MOYENS THERAPEUTIQUES.....</b>	<b>70</b>
A- CHIRURGIE .....	70
B- CHIMIOETHERAPIE .....	75

---

1- Principes généraux de chimiothérapie.....	76
2- Principaux produits utilisés.....	77
C- RADIOTHERAPIE.....	98
D- ASSOCIATION RADIO-CHIMIOOTHERAPIE (ARC) .....	98
<b>IV- STRATEGIE THERAPEUTIQUE GENERALE .....</b>	<b>101</b>
<b>V- PLACE DE LA CHIMIOOTHERPIE DANS LE TRAITEMENT</b>	
<b>DES CANCERS GASTRIQUES.....</b>	<b>102</b>
A- PROTOCOLES.....	103
1- Monochimiothérapie .....	103
2- Polychimiothérapie .....	108
B- MODALITES DE LA CHIMIOOTHERAPIE.....	122
1- Chimiothérapie adjuvante.....	122
<i>a- Chimiothérapie adjuvante systémique .....</i>	<i>122</i>
<i>b- Chimiothérapie intra-péritonéale et</i>	
<i>chimiohyperthermie intra-péritonéale .....</i>	<i>127</i>
<i>c- Immunochimiothérapie .....</i>	<i>131</i>
2- Chimiothérapie neoadjuvante .....	132
3- Chimiothérapie des cancers gastriques	
métastastiques .....	137
C- PLACE DE LA RADIO-CHIMIOOTHERAPIE DANS	
LES CANCERS DE L'ESTOMAC .....	146
1- Radiothérapie externe.....	147
2- Associations radio-chimiothérapie .....	152
a- Radio-chimiothérapie adjuvante.....	152

---

b- Radio-chimiothérapie néo-adjuvante .....	158
c- Radio-chimiothérapie exclusive .....	160
d- Radiothérapie per-opératoire.....	161
D- INDICATIONS DE LA CHIMIOThERAPIE.....	163
1- Cancers métastatiques .....	164
2- Cancers non métastatiques .....	168
3- Traitement des autres formes cliniques .....	170
a- Cancer du cardia .....	170
b- Linite gastrique.....	170
c- Tumeurs stromales .....	172
<b>VI- NOUVEAUTES ET PERSPECTIVES D'AVENIR DANS</b>	
<b>LE CANCER DE L'ESTOMAC.....</b>	<b>178</b>
A- NOUVEAUTES DANS LE CANCER DE L'ESTOMAC.....	178
B- PERSPECTIVES D'AVENIR DANS LE TRAITEMENT DES	
CANCERS DE L'ESTOMAC .....	183
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>189</b>
<b>RESUMES</b>	
<b>ANNEXES</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	

---

## **ABREVIATIONS**

<b>ACE</b>	: Antigène Carcino-Embryonnaire
<b>ADR</b>	: Adriamycine
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>AF</b>	: Acide folinique
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARC</b>	: Association Radio-Chimiothérapie
<b>ASCO</b>	: American Society Of Clinical Oncology
<b>ATCD</b>	: Antécédent
<b>CCP</b>	: Comité de concertation pluridisciplinaire
<b>CCR</b>	: Résection macroscopique
<b>CDDP</b>	: Cisplatine
<b>CHIP</b>	: Chimiothérapie intra-péritonéale avec hyperthermie
<b>CHT</b>	: Chimiothérapie
<b>Chx</b>	: Chirurgie
<b>CIP</b>	: Chimiothérapie intra-péritonéale
<b>CP</b>	: Carcinose péritonéale
<b>CPT-11</b>	: Irinotécan
<b>DHA</b>	: Déshydratation
<b>EAP</b>	: Etoposide + adriamycine + cisplatine

---

<b>ECF</b>	: 5FU + cisplatine + épiadriamycine
<b>ELF</b>	: 5FU + étoposide + acide folinique
<b>Env</b>	: Environ
<b>EORTC</b>	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>EpiADR</b>	: Epirubicine
<b>FAM</b>	: 5FU + doxorubicine + mitomycine
<b>FAMTX</b>	: 5FU + adriamycine + méthotrexate
<b>FFCD</b>	: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oeso-gastro duodénale
<b>FU</b>	: 5-Fluoro-uracile
<b>FUc</b>	: 5-fluorouracile continu.
<b>FUP</b>	: 5FU + cisplatine
<b>GIST</b>	: Gastro Intestinal Stromal Tumor
<b>Gy</b>	: Gray
<b>HDM</b>	: Histoire de la maladie
<b>HPM</b>	: Hépatomégalie
<b>IEC</b>	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
<b>IM</b>	: Intra – musculaire
<b>IMC</b>	: Index de masse corporel
<b>IP</b>	: Intrapéritonéal
<b>LMC</b>	: Leucémie myéloïde chronique
<b>MeCCNU</b>	: Methyl-CCMU
<b>MMC</b>	: Mitomycine C
<b>MTX</b>	: Méthotrexate

---

<b>NEM</b>	: Néoplasie endocrinienne multiple
<b>NS</b>	: Non significatif
<b>NSE</b>	: Niveau socio-économique
<b>PS</b>	: Performance status
<b>PTXL</b>	: Paclitaxel
<b>Qdv</b>	: Qualité de vie
<b>R0</b>	: Résection complète
<b>R1</b>	: Résection microscopique incomplète
<b>R1</b>	: Résection macroscopique incomplète
<b>RC</b>	: Réponse complète
<b>RO</b>	: Réponse objective
<b>RP</b>	: Réponse partielle
<b>RTH</b>	: Radiothérapie
<b>RTPO</b>	: Radiothérapie per-opératoire
<b>SOR</b>	: Standard ; Options ; Recommandations
<b>SV</b>	: Survie
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TNE</b>	: Tumeurs neuro-endocrines
<b>TOGD</b>	: Transit oeso-gastro duodéal
<b>TXT</b>	: Taxotère
<b>UFT</b>	: Tégafur-uracile.
<b>VASOG</b>	: Veterans Administration Surgical Oncology Group.
<b>VP16</b>	: Etoposide

---

---

# ***INTRODUCTION***

Le cancer de l'estomac est un cancer agressif dont le pronostic est extrêmement grave. Il est caractérisé par une importante disparité géographique. Au Maroc, il représente 3,1% de tous les cancers et 33% des cancers digestifs [3], alors qu'en France, c'est le deuxième cancer digestif loin derrière les cancers colo-rectaux [59].

La gastrite chronique atrophique est la lésion précancéreuse la plus fréquente, et l'infection par *Helicobacter Pylori* est l'un des facteurs étiologiques les plus importants.

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

La confirmation diagnostique est posée sur 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 traitement de base demeure la chirurgie d'exérèse associée à un curage ganglionnaire.

La mise en œuvre de traitements cytotoxiques associés ou non à la radiothérapie en cas de cancer gastrique, relève encore du domaine de l'investigation clinique.

Le but de notre travail est de rapporter l'expérience du Centre d'Oncologie du Centre Hospitalier Ibn Rochd de

Casablanca en matière de prise en charge thérapeutique des carcinomes gastriques à travers une étude rétrospective entre Janvier 1998 et Décembre 2002 ; et de mettre le point sur la place de la chimiothérapie dans les cancers de l'estomac en se basant sur une revue de la littérature.

---

# ***PATIENTS & METHODES***

Etude rétrospective de dossiers de janvier 1998 à décembre 2002 colligeant cent soixante sept cas de carcinome gastrique.

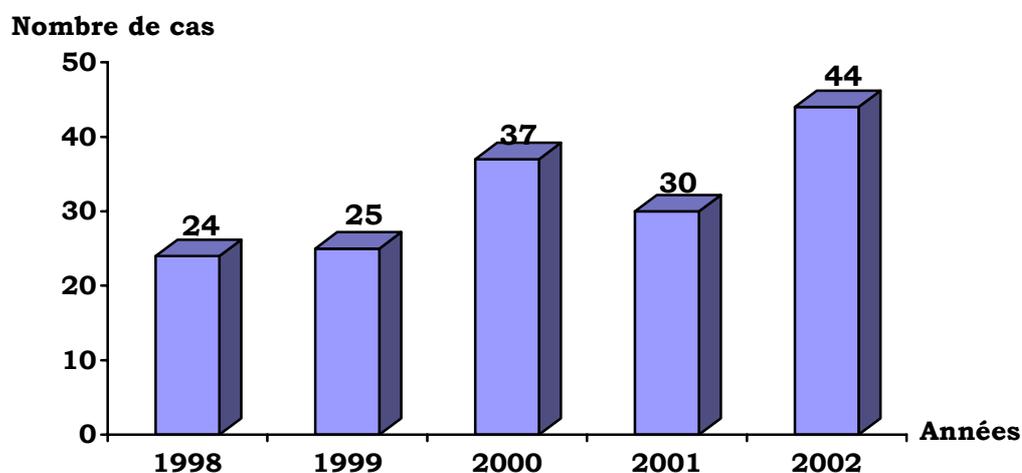
Une fiche d'exploitation (annexe 1) a permis de recueillir les données épidémiologiques ; anatomo-cliniques ; thérapeutiques et évolutives.

## **I- EPIDEMIOLOGIE :**

### **A- FREQUENCE :**

Cent soixante sept cas de carcinomes gastriques ont été traités au Centre d'Oncologie Ibn Rochd (COIR) de Casablanca entre janvier 1998 et décembre 2002.

Durant ces cinq ans, le nombre a été en moyenne de 33 cas ; avec un pic en 2002 de 47 cas (fig. 1).



**Figure 1** : Répartition annuelle des carcinomes gastriques au COIR.

**B- AGE ET SEXE :**

La moyenne d'âge des patients a été de 54 ans ; le plus jeune patient dans notre étude avait 21 ans et le plus âgé 78 ans, avec une prédominance masculine ; le sex-ratio était de 2.

**C- FACTEURS DE RISQUE :**

Sur les cent soixante sept patients colligés ; 26% des cas étaient tabagiques ; 13% des cas avaient une consommation d'alcool ; 7% avaient un antécédent d'ulcère gastrique ; et 4% des cas avaient une alimentation salée.

**II- ETUDE CLINIQUE :**

**A- DELAI DE CONSULTATION :**

Le délai moyen de consultation des patients a été de 14 mois avec des extrêmes de 1 et 48 mois ; 13,5% des cas avaient consulté avant trois mois du début de la symptomatologie ; 18% des cas avaient consulté dans un délai de trois à six mois et 68% des cas avaient consulté à plus de six mois.

**B- SYMPTOMATOLOGIE REVELATRICE :**

Les signes cliniques amenant les patients à consulter ont été de deux ordres plus ou moins entremêlés :

- Généraux ou de retentissement :

Cinquante deux pour cent des cas avaient présenté un amaigrissement important ; 46% avaient un état général altéré et une anorexie était présente chez 16% des cas.

- Fonctionnels :

Le tableau clinique a été dominé par les épigastralgies dans 77% des cas ; des vomissements ont été rapportés dans 49% des cas ; une hémorragie digestive dans 30% des cas et une dysphagie n'était présente que dans 14% des cas.

**III- ENDOSCOPIE :**

**A- SIEGE DE LA TUMEUR :**

Le siège de prédilection tumorale dans notre étude a été fundique dans 41% des cas, les autres localisations sont représentées comme suit (tableau I).

**Tableau I** : Localisation des 167 cas de cancer gastrique.

<b>Localisation</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Fréquence</b>
Corps	68	41%
Antre	55	33%
Cardia	35	21%
Limite	9	5%

**B- MACROSCOPIE :**

L'endoscopie gastrique a objectivé un aspect ulcéré dans 24% des cas ; un aspect bourgeonnant dans 19% des cas ; un aspect ulcéro-bourgeonnant dans 39% des cas ; le cancer était infiltrant dans 14% des cas ; l'aspect a été non précisé dans 4% des cas.

**IV- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :**

La confirmation du diagnostic a reposé sur l'étude anatomopathologique de biopsies faites par fibroscopie digestive qui a conclu à un adénocarcinome dans 94% des cas ; à une limite gastrique dans 4% des cas, et à un carcinome épidermoïde et un sarcome à un taux égal de 1%.

L'analyse anatomopathologique a permis de préciser le grade de l'adénocarcinome en le classant en bien différencié dans 27% des cas ; en moyennement différencié dans 37% des cas ; en peu différencié dans 31% des cas et en indifférencié dans 5% des cas.

## **V- CLASSIFICATION :**

Après le bilan d'extension et selon la classification TNM de L'UICC 1997 (annexe 2) ; 45% des cas étaient classés stade IV ; 6% stade IIIB ; 30% stade IIIA et 8% stade II ; 11% des cas n'ont pas été classés car non opérés.

---

# ***RESULTATS***

## **I- MOYENS THERAPEUTIQUES :**

Le traitement ; à visée curative ; a consisté en une chirurgie seule dans 4 cas ; chirurgie + radiothérapie dans 2 cas ; chirurgie + chimiothérapie dans 24 cas ; chirurgie + radiothérapie + chimiothérapie dans 12 cas ; radiothérapie + chimiothérapie dans 3 cas et en une chimiothérapie seule dans 18 cas .

Quatre vingt patients n'ont pu bénéficier que d'un traitement symptomatique et ont été classés en dehors de toute ressource thérapeutique ; la tumeur gastrique était classée stade IV chez 74 patients ; 28 patients avaient un état général altéré avec un PS supérieur ou égal à 3 ; et 11 patients étaient âgés de plus de 70 ans.

Vingt quatre cas ont été perdus de vue dès la première consultation.

La surveillance des patients était essentiellement clinique et endoscopique, complétée parfois par des examens radiologiques.

## **II- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

### **A- PATIENTS OPERES :**

#### **1- Chirurgie :**

##### **▪ Type :**

Quarante deux patients avaient des cancers considérés

comme résécables et ont ; donc ; bénéficié d'une résection chirurgicale ; complétée par un traitement adjuvant dans 38 cas.

Le type de résection avait consisté en une gastrectomie subtotale dans 18 cas ; une gastrectomie totale dans 15 cas ; une gastrectomie des quatre cinquième dans 7 cas et une gastrectomie polaire inférieure a été réalisée dans 2 cas.

▪ Analyse de la pièce opératoire :

L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire a révélé une taille moyenne de la tumeur de 7 cm avec des extrêmes de 3 et 15 cm, avec une positivité des limites d'exérèse dans 29% des cas.

Le curage ganglionnaire a permis de prélever ; en moyenne ; 11 ganglions avec des extrêmes de 1 et 31 ganglions. Plus de 10 ganglions ont été prélevés dans 45% des cas, moins de 5 ganglions ont été prélevés dans 17% des cas, 5 à 10 ganglions ont été prélevés dans 38% des cas.

Le curage ganglionnaire a révélé un envahissement ganglionnaire dans 48% des cas.

**2- Chimiothérapie :**

Vingt-trois patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante avec 10 patients perdus de vue au cours de la chimiothérapie.

▪ Protocoles :

L'ELF, le FAMTX, le FUFOL, Le FOLFIRI, le 5FU + CDDP ont été les protocoles utilisés en situation adjuvante (tableau II).

---

**Tableau II :** Les protocoles de chimiothérapie utilisés au cours de l'expérience du COIR dans les carcinomes gastriques.

---

<b>ELF</b>	étoposide 100 mg j1-j5 5 FU 750mg à 1g j1-j3 Ac folinique 175 mg j1-j3	chez 9 patients
<b>FAMTX</b>	adriamycine 50 mg j1 Méthotrexate 1g/m <sup>2</sup> j1 1500mg j2 5FU 1g j1 Ac folinique 25 mg per os 24 h après MTX j2, j3, j4	chez 8 patients
<b>FUFOL</b>	5FU 750 mg j1-j5 Ac folinique 25 mg j1-j5	chez 4 patients
<b>FOLFIRI</b>	irinotécan 140 mg j1 5FU 3,5 g en continu sur 22h Ac folinique 100 mg j1	chez 1 patient
<b>5FU+CDDP</b>		chez 1 patient

---

▪ Nombre de cures :

Le nombre de cycles réalisés a été, en moyenne, de quatre cycles avec des extrêmes de 1 et 6 cycles.

▪ Indications :

Vingt trois patients opérés ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante +/- associée à la radiothérapie ; 20 cas avaient un envahissement ganglionnaire et 3 cas avaient des limites d'exérèse positives.

**3- Radiothérapie :**

Quatorze patients ont eu une radiothérapie associée à la chirurgie +/- chimiothérapie.

- L'appareil utilisé a été un appareil à Cobalt 60 délivrant des photos gamma de 1,25 Mev.
- Le volume cible a été l'estomac dans 9 cas ; l'épigastre dans 4 cas et les ganglions lombo-aortiques (D10-L2) dans un cas.
- Les champs d'irradiation ont été au nombre de deux dans 10 cas ; 4 champs dans 3 cas et trois champs dans un seul cas.
- La dose administrée a été de 45 à 50 Gy à raison de 10 Gy par semaine.

**4- Association Radio-chimiothérapie :**

Pour les quatorze cas qui ont bénéficié d'une ARCC ; un envahissement ganglionnaire (N+) a été retrouvé chez 10 patients ; et 4 patients ont eu une résection incomplète.

- La dose administrée a été de 65 Gy à raison de 10 Gy par semaine.

**B- PATIENTS NON OPERES :**

Dans notre série 21 cas n'ont pas été opérés ; 13 cas étaient localement avancés et 8 cas étaient au stade métastatique.

**1- Chimiothérapie seule :**

La chimiothérapie exclusive a été possible chez 18 patients ; dont 12 patients étaient localement avancés et des métastases étaient présentes chez 6 patients.

**2- Association Radio-Chimiothérapie exclusive :**

L'ARCC a été réalisée chez 3 cas : 2 cas étaient localement avancés et un cas était métastatique.

### **III- RESULTATS THERAPEUTIQUES :**

La prise en charge thérapeutique était incomplète chez 28 patients et complète chez 35 patients.

Parmi les 35 patients traités, 15 patients ont été perdus de vue après une première évaluation ; à 3 mois ; qui a conclu à une rémission complète dans 5 cas, une rémission partielle dans un cas, un échec thérapeutique dans 4 cas et une progression de la maladie dans 5 cas.

Vingt patients seulement étaient évaluables avec un recul moyen de 24 mois. Une survie à 2 ans sans maladie a été notée dans 7 cas, une progression de la maladie dans 2 cas, une récurrence dans 4 cas et des métastases dans 7 cas.

Le nombre élevé de patients perdus de vue et la disparité entre les deux groupes traités par chirurgie première et par radiochimiothérapie sans chirurgie ne permet pas d'évaluer la technique thérapeutique dans les 2 groupes.

En effet ; dans le groupe des quarante deux cas traités par chirurgie première, l'apport de la chimiothérapie adjuvante ; reçue dans 36 cas ; ne peut être évaluée. De même ; pour les patients n'ayant pas bénéficié de chirurgie.

Pour les vingt et un patients non opérés et ayant reçu une chimiothérapie et/ou radiothérapie exclusive ; un patient a été en rémission complète ; 4 cas en rémission partielle et un échec et

progression de la maladie ont été observés dans 16 cas ; et ce au terme d'un recul moyen de 5 mois

#### **IV- SURVIE A 5 ANS :**

Au terme d'un recul de 5 ans ; 51 cas (81%) ont été perdus de vue ; 7 cas (11%) ont été en rémission complète dont 5 patients sont vivants et 2 patients décédés. Cinq patients ont eu un échec thérapeutique dont 2 patients sont vivants et 3 décédés ; la cause de décès n'étant pas précisée.

---

# ***DISCUSSION***

**I- RAPPELS :**

**A- ANATOMIE :**

La chirurgie carcinologique de l'estomac nécessite une connaissance parfaite de son anatomie. Cette connaissance est indispensable à la pratique d'une exérèse chirurgicale, et de curage ganglionnaire suffisant [54].

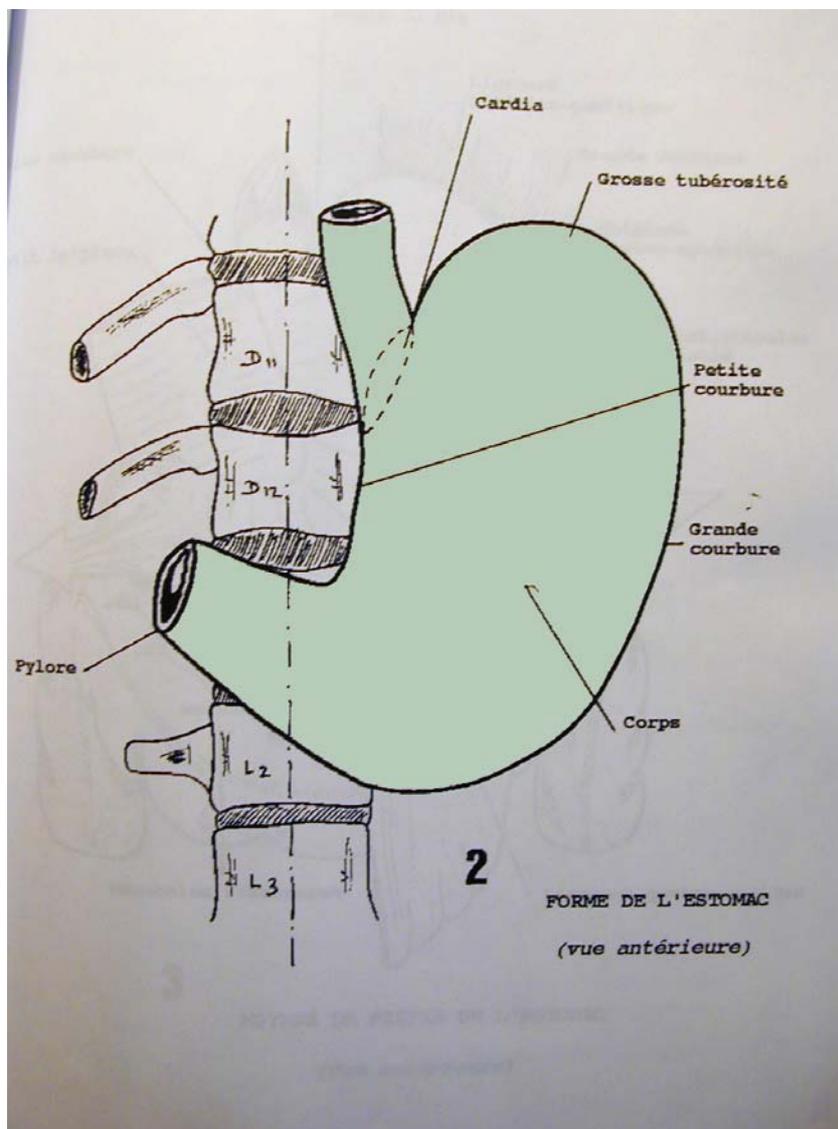
**1- Anatomie descriptive :**

L'estomac est le segment dilaté du tube digestif entre l'œsophage et le duodénum. Il est localisé au sein de l'étage sus-mésocolique au niveau de l'hypochondre gauche et de l'épigastre.

L'estomac peut être divisé en 2 parties (fig. 2, 3):

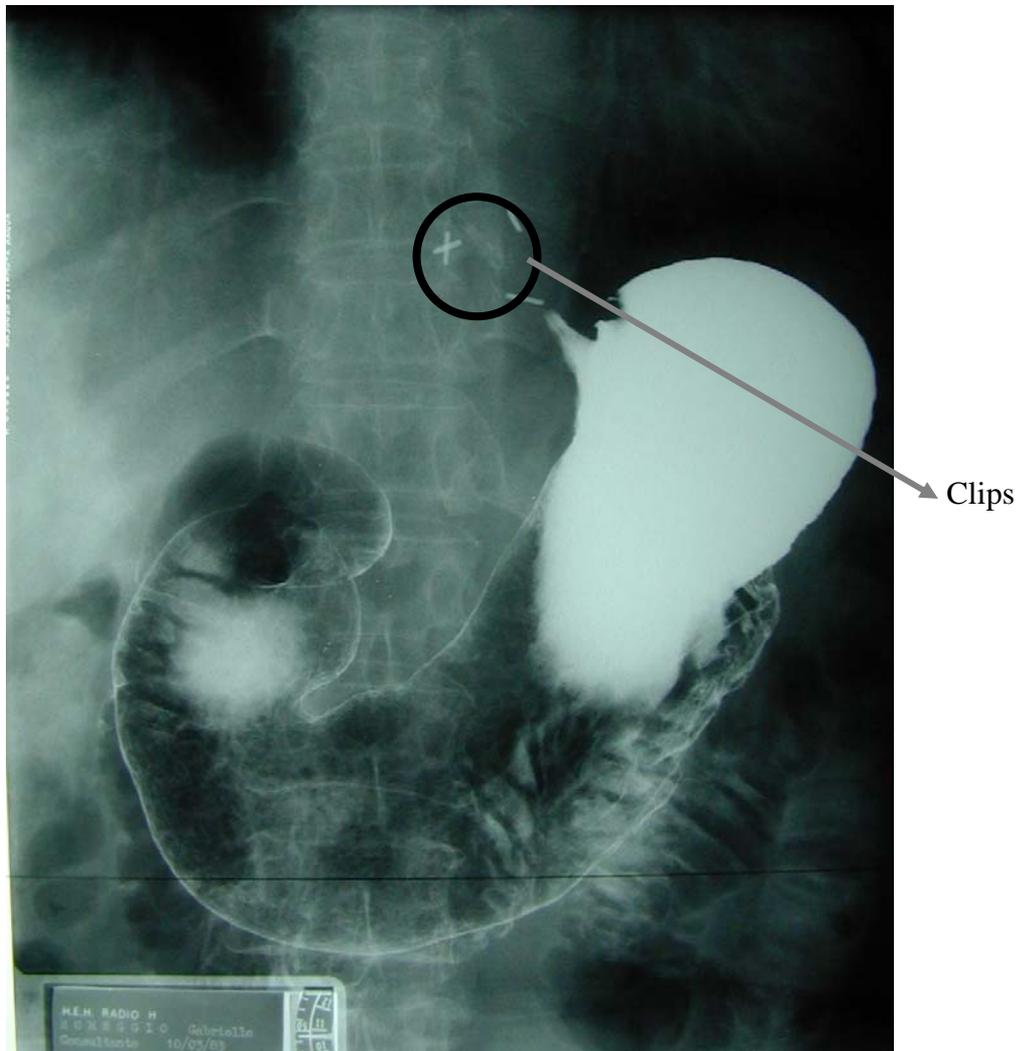
- ◆ La portion verticale : formée par la grosse tubérosité et le corps de l'estomac,
- ◆ La portion horizontale : constituant l'antré, région évacuatrice de l'estomac.

La jonction entre les deux portions forme la petite tubérosité.



**Figure 2** : Forme de l'estomac.

**Réf** : Anatomie, Rapports et Vascularisation de l'estomac  
(cours d'anatomie digestive de l'université de Lyon).



**Figure 3** : Image radiologique d'un estomac normal opacifié avec un produit de contraste.

**Réf** : Anatomie, Rapports et Vascularisation de l'estomac (cours d'anatomie digestive de l'université de Lyon).

**2- Rapports anatomiques :**

***a- Rapports péritonéaux :***

Entouré du péritoine viscéral, qui forme le petit épiploon et le grand épiploon ; la face postérieure de l'estomac limite en avant l'arrière cavité des épiploons.

***b- Rapports avec les organes :***

***b-1- Face antérieure :***

Les 2/3 correspondent à la paroi thoracique en rapport avec le lobe gauche du foie, le diaphragme et la paroi thoracique antérieure.

Le 1/3 inférieur correspond à la paroi abdominale, il est en rapport avec le lobe gauche du foie et muscles grands droits de la paroi abdominale (fig. 4).

**Lobe gauche du foie**



**Figure 4** : Image tomodensitométrique montrant les rapports de la face antérieure de l'estomac.

**Réf** : Anatomie, Rapports et Vascularisation de l'estomac  
(cours d'anatomie digestive de l'université de Lyon).

b-2- Face postérieure :

La face postérieure de la grosse tubérosité répond au diaphragme.

Plus bas, la face postérieure de l'estomac limite l'arrière cavité des épiploons ; à travers elle ; elle répond aux corps du pancréas et à l'artère splénique.

La face postérieure de la partie basse de l'estomac répond au mésocôlon transverse et à ses vaisseaux.

b-3- Grande courbure :

Elle répond de haut en bas au:

- ♦ Ligament phréno-gastrique ;
- ♦ Rate et son pédicule ;
- ♦ Ligament gastro-colique.

b-4- Petite courbure :

Elle est reliée au foie par le petit épiploon, à travers lequel elle répond aux branches de la coronaire stomachique et aux filets du pneumogastrique

b-5- Rapports du cardia :

Le cardia répond aux piliers du diaphragme et en arrière, à l'aorte.

b-6- Rapports du pylore :

En avant : le foie, la vésicule et le côlon transverse.

En arrière : le prolongement de l'arrière cavité des épiploons et la tête du pancréas.

**3- Vascularisation :**

***a- Vascularisation artérielle :*** (fig. 5A)

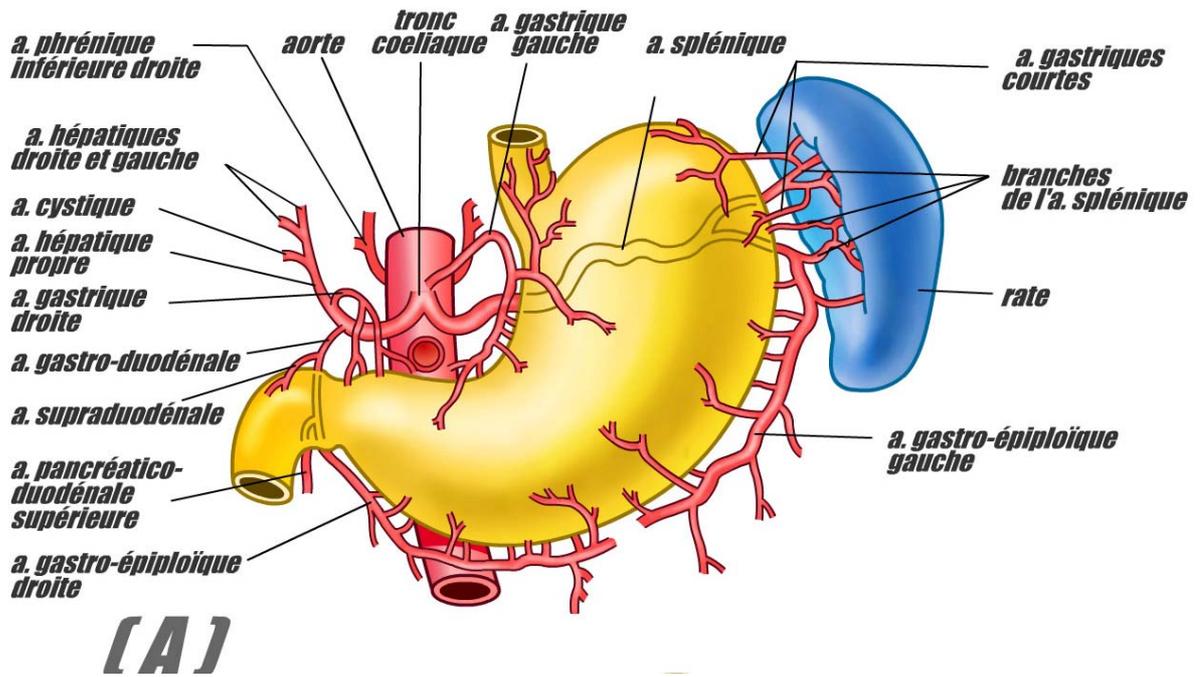
Les artères gastriques sont toutes issues du tronc coeliaque. Elles se regroupent en :

- ♦ Cercle artériel de la petite courbure (issu de la coronaire stomachique et de la pylorique).
- ♦ Cercle artériel de la grande courbure (issu des artères gastro-épiploïques droite et gauche).

La vascularisation gastrique est renforcée par les vaisseaux courts issus de l'artère polaire supérieure de la rate (branche de l'artère splénique).

L'artère coronaire stomachique est l'artère principale de l'estomac.

- ♦ Origine: elle naît du tronc coeliaque.
- ♦ Trajet: son premier segment est court, au contact des ganglions lymphatiques coeliaques. Son deuxième segment est plus long, dessinant une courbe concave en bas, crosse qui délimite le foramen *bursae omentalis*, elle est accompagnée par la veine et la chaîne lymphatique. Son troisième segment terminal est très court à l'union du 1/3 supérieur et des 2/3 inférieurs de la petite courbure.
- ♦ Terminaison: elle se termine en deux branches : une branche antérieure qui se ramifie sur la face antérieure de l'estomac, et une branche postérieure qui chemine dans le bord interne du petit épiploon, au contact de l'estomac. Ces branches vont cheminer tout le long de la petite courbure, formant l'arcade artérielle de la petite courbure, anastomosée avec les branches issues de l'artère hépatique.
- ♦ Collatérales: les artères oeso-cardio-tubérositaires et une inconstante branche pour le foie nommée artère hépatique gauche.



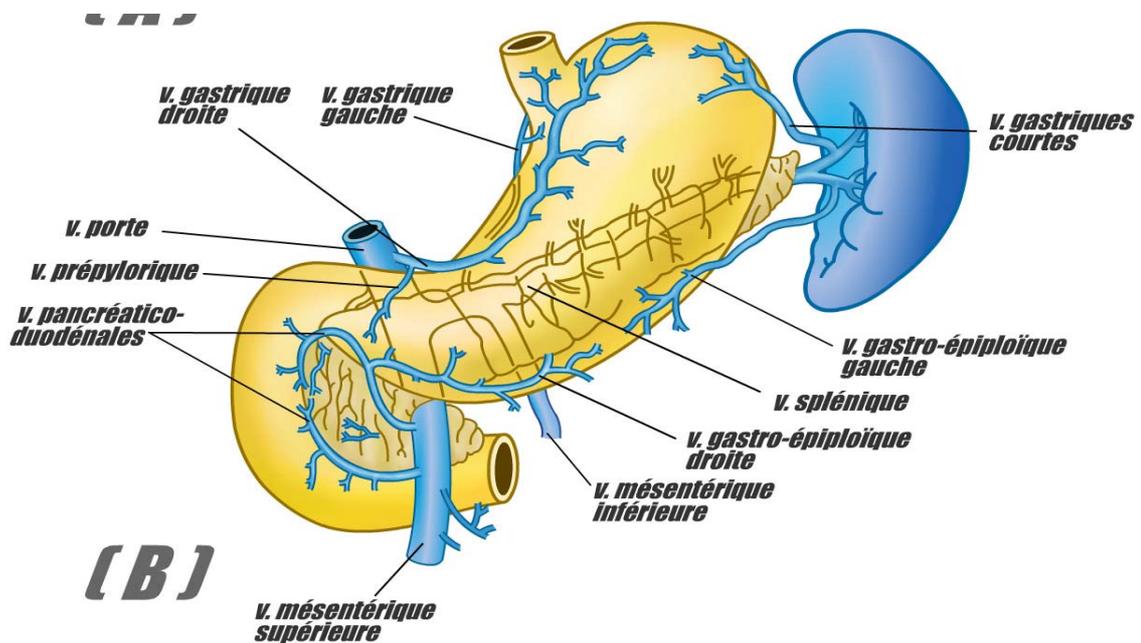
**Figure 5A** : Vascularisation artérielle de l'estomac.

**Réf** : Cours d'anatomie de la faculté de médecine de Lyon (Ulaval).

**b- Vascularisation veineuse :**

La veine principale de l'estomac est la **veine coronaire stomachique** (fig. 5B): son trajet est similaire à celui de l'artère. Sa terminaison est différente puisqu'elle est tributaire du système porte.

La veine coronaire stomachique participe largement au système anastomotique porto-cave.



**Figure 5B** : Vascularisation veineuse de l'estomac.

**Réf** : Cours d'anatomie de la faculté de médecine de Lyon (Ulaval).

#### **4- Drainage lymphatique :**

Trois territoires sont décrits concernant le drainage lymphatique de l'estomac (fig. 6) :

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

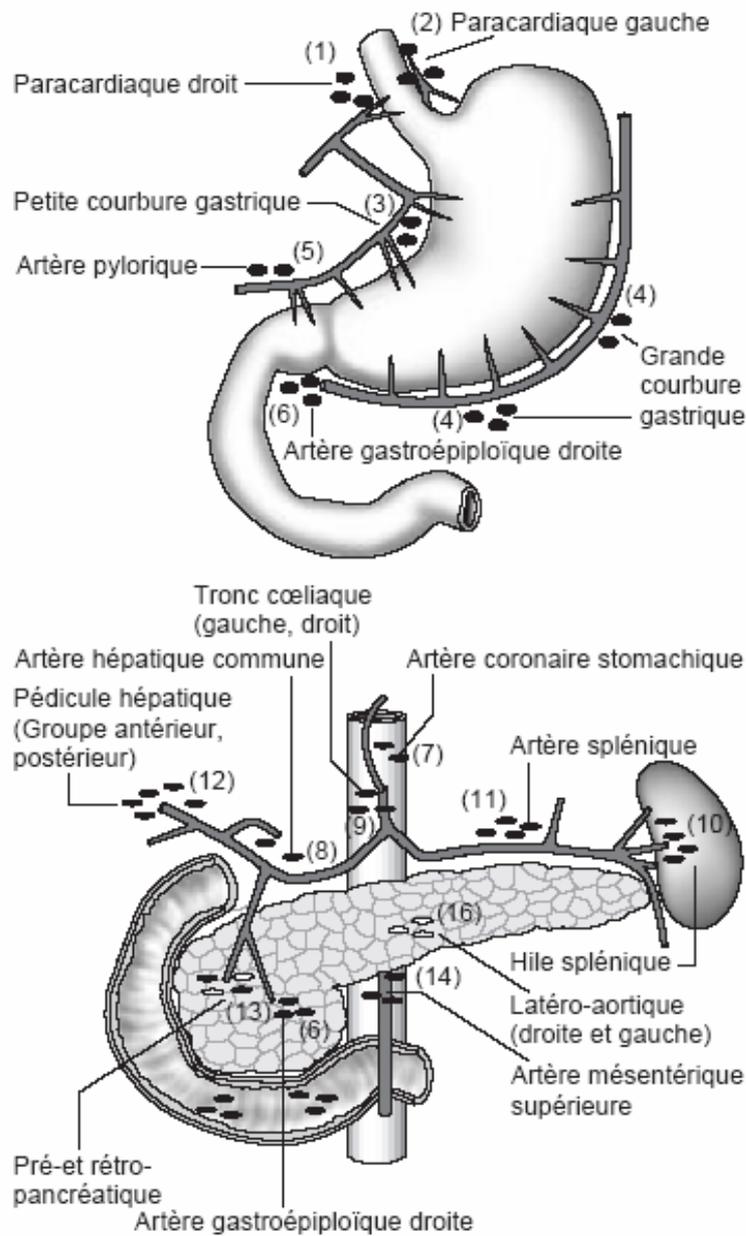
La Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) a défini en 1981 les règles générales de la chirurgie du cancer gastrique en donnant à chaque groupe ganglionnaire ; formant ces 3 territoires ganglionnaires ; une numérotation individuelle [86].

Ils sont au nombre de 16, et sont respectivement :

- ♦ **Groupe 1** : Le groupe cardiaque postérieur,
- ♦ **Groupe 2** : Le groupe cardio tubérositaire gauche,
- ♦ **Groupe 3** : Le groupe ganglionnaire de la petite courbure,
- ♦ **Groupe 4** : Ganglions de la grande courbure,
- ♦ **Groupe 5** : Groupe de l'artère gastro-duodénale et rétropylorique,
- ♦ **Groupe 6** : Groupe sous pylorique et de l'artère gastro-épiploïque droite,
- ♦ **Groupe 7** : Groupe ganglionnaire de la faux de

- la coronaire stomachique,
- ♦ **Groupe 8 et 9** : Groupe de l'artère hépatique,
  - ♦ **Groupe 10 et 11** : Groupe ganglionnaire de la chaîne splénique,
  - ♦ **Groupe 12** : Groupe duodéno-pancréatique,
  - ♦ **Groupe 13** : Groupe ganglionnaire de la face postérieure de la tête du pancréas,
  - ♦ **Groupe 14** : Ganglions du pédicule mésentérique supérieur,
  - ♦ **Groupe 15** : Ganglions para-colique transverse,
  - ♦ **Groupe 16** : Ganglions para-aortiques. (fig. 6).

Ces groupes sont répartis en trois régions qui permettent de définir 3 niveaux de dissection ganglionnaire et qui sont appelés D1, D2, D3. Grossièrement, le niveau de dissection D1 emporte les Groupes ganglionnaires de 1 jusqu'à 6 ; le niveau de dissection D2 emporte les Groupes ganglionnaires de 7 jusqu'à 11 et le niveau de dissection D3 emporte les Groupes ganglionnaires de 12 jusqu'à 16.



**Figure 6** : Numérotation des différents sites ganglionnaires selon la Japanese Research Society for Gastric Cancer, 1981 [8].

## **B- EPIDEMIOLOGIE :**

Depuis 40 ans, de nombreux travaux ont été consacrés à l'épidémiologie du cancer de l'estomac et ont permis d'acquérir de solides bases en épidémiologie descriptive. Ils ont également permis d'améliorer la connaissance de l'histoire naturelle de ce cancer [58].

### **1- Fréquence et variations géographiques :**

Bien qu'en déclin, le cancer de l'estomac reste fréquent [59, 103]. Avec environ 9.000 nouveaux cas par an, le cancer de l'estomac se situe au cinquième rang des cancers en France [26].

Cependant, cette incidence est variable d'un pays à l'autre. Il existe des zones à forte incidence comme le Japon (128 cas/100 000 hab/an) et des zones à faible incidence comme les pays scandinaves et l'Amérique du Sud (24 cas/100 000 hab/an).

En France, les données des registres des cancers, permettent d'estimer à 8700 le nombre de nouveaux cas annuels [59]. En 2001, 21 700 nouveaux cas ont été diagnostiqués aux USA [115]. Au Maroc, le carcinome gastrique représente 3,1% de tous les cancers et 33% des cancers digestifs [73].

## **2- Age et sexe :**

Le cancer de l'estomac est rare avant l'âge de 50 ans. Le risque augmente avec l'âge et plus rapidement chez l'homme que chez la femme [58]. L'âge moyen de survenue de ce cancer est de 60 ans. Une étude réalisée au Maroc sur une série de 1770 cas de cancer gastrique, colligés entre 1980 et 2000 [73], a noté une moyenne d'âge de 51 ans chez l'homme et 48 ans chez la femme. Le sexe ratio est de 2 à 3.

## **3- Facteurs de risque :**

La carcinogénèse gastrique ferait intervenir de nombreux facteurs de risque, certains de ces facteurs agissant à un stade précoce et d'autres à un stade tardif [46].

### ***a- Age et niveau socio-économique :***

Les personnes les plus exposées au cancer de l'estomac sont les hommes âgés de plus de 50 ans, qu'ils soient d'origine urbaine ou rurale. En revanche, l'incidence est plus élevée dans les classes sociales défavorisées [58, 59].

***b- Lésions précancéreuses :***

Un grand nombre de lésions, tumorales et inflammatoires, a été reconnu comme facteur prédisposant :

- ♦ ***La gastrite chronique atrophiante*** : elle se comporte comme un précurseur incontestable du carcinome gastrique [46, 59, 73]. Le risque en est quadruplé quand la gastrite chronique s'associe à une anémie pernicieuse [73].
- ♦ ***L'ulcère gastrique chronique*** : le risque de carcinogénèse sur un ulcère chronique est diversement appréhendé, compte tenu de l'ancienneté des séries mais aussi de la notion même de « l'ulcère transformé » [73]. Le risque de cancer gastrique est multiplié par deux en cas d'ulcère gastrique [3, 59].
- ♦ ***La métaplasie intestinale*** : elle est caractérisée par la transformation de la muqueuse gastrique en des cellules semblables à celles de l'intestin grêle ; elle est souvent associée au cancer de l'estomac. Les études histologiques suggèrent qu'une forme particulière : *la métaplasie*

*intestinale incomplète de type III*, est un indicateur élevé de cancer de l'estomac.

♦ ***L'estomac opéré*** : chez les sujets ayant subi une gastrectomie au-delà de quinze ans, le risque de survenue du cancer gastrique est multiplié par deux [3, 58, 73]. La carcinogenèse sur le moignon gastrique ou l'ulcère anastomotique, est la même que le processus métaplasique anastomotique, et que le processus métaplasique sur gastrite atrophique engendrée par le reflux bilio-pancréatique [3, 73].

♦ ***Les autres lésions précancéreuses*** : polypes adénomateux, maladie de Biermer, Maladie de Ménétrier. Ces pathologies sont à l'origine de 1 à 2% des cancers de l'estomac du fait de leur rareté [46, 59].

***c- Prédispositions génétiques*** :

Sans que cela soit prouvé scientifiquement, il existe toutefois des familles à cancer de l'estomac. Plus encore, des cas de cancer gastrique chez des jumeaux ont été rapportés [3].

***d- Rôle de l'helicobacter pylori (HP) :***

Le rôle de l'HP dans la carcinogenèse gastrique a été bien précisé depuis plus de 10 ans. Cette bactérie provoquerait une gastrite atrophique chez les sujets infectés. Les études sérologiques prospectives avec un suivi moyen de 14 ans, suggèrent que le risque du cancer de l'estomac est 6 fois plus élevé chez les sujets présentant une infection à HP que les cas témoins [3, 58, 59]. Le centre international de la Recherche sur le cancer (IARC) a classé ce germe parmi les carcinogènes gastriques certains [3, 48, 59].

***e- Facteurs environnementaux et alimentaires :***

Ils sont très impliqués dans la genèse du cancer gastrique. En effet, les études portant sur les populations migrantes montrent que les japonais migrant aux USA, conservent le risque du cancer de l'estomac qui existe dans leur pays d'origine. Par contre, ce risque se rapproche de celui du taux d'accueil chez la descendance [3].

Le sel est fortement suspecté à cause de la forte. Plusieurs cas témoins ont fait apparaître que les sujets atteints de cancer de

l'estomac ont une alimentation plus riche en sel que les cas témoins, notamment en aliments salés et fumés [58, 59].

Les nitrites et nitrosamides qui proviennent des eaux et des légumes n'ont pas été incriminés de façon certaine dans la genèse du cancer gastrique [58, 59]. Toutefois, leurs métabolites sont des carcinogènes connus [48]. Ce dernier point demeure pourtant débattu dans la mesure où une étude cohorte néerlandaise récente n'a pas montré de corrélation entre l'ingestion de nitrate ou de nitrites provenant de l'eau, ou des aliments et le cancer de l'estomac [184].

Le tabac et l'alcool ne sont pas des facteurs étiologiques essentiels, mais plusieurs études de cas témoins ou de cohortes suggèrent qu'une forte consommation de ces produits augmente le risque de cancer gastrique [58, 59].

#### **4- Facteurs protecteurs :**

Le rôle protecteur des fruits et légumes est le mieux établi [58, 59]. Le risque est diminué de moitié chez les grands consommateurs de légumes et de fruits par rapport à ceux qui en consomment le moins [59]. Ce rôle protecteur semblerait se faire grâce à la présence de la vitamine C et du Bêta-carotène contenus dans ces produits alimentaires [46]. Pourtant, aucune étude

d'intervention n'a pu à ce jour montrer un quelconque bénéfice d'une supplémentation en vitamine C ou autre anti-oxydant sur le risque de survenue d'un cancer de l'estomac.

### **C- ANATOMIE PATHOLOGIQUE :**

L'anatomie pathologique a un apport important dans la prise en charge du cancer de l'estomac ; elle a un apport diagnostique par le biais des biopsies réalisées lors des endoscopies, et un apport pronostique par le biais de l'étude des pièces d'exérèse chirurgicale [85].

#### **1- Siège de la tumeur :**

Les cancers les plus fréquents (60%) sont actuellement les cancers antro-pyloriques responsables d'une sténose pylorique [14].

Le cancer du cardia (jonction oesogastrique) est responsable de dysphagies précoces. Il a un mauvais pronostic [14].

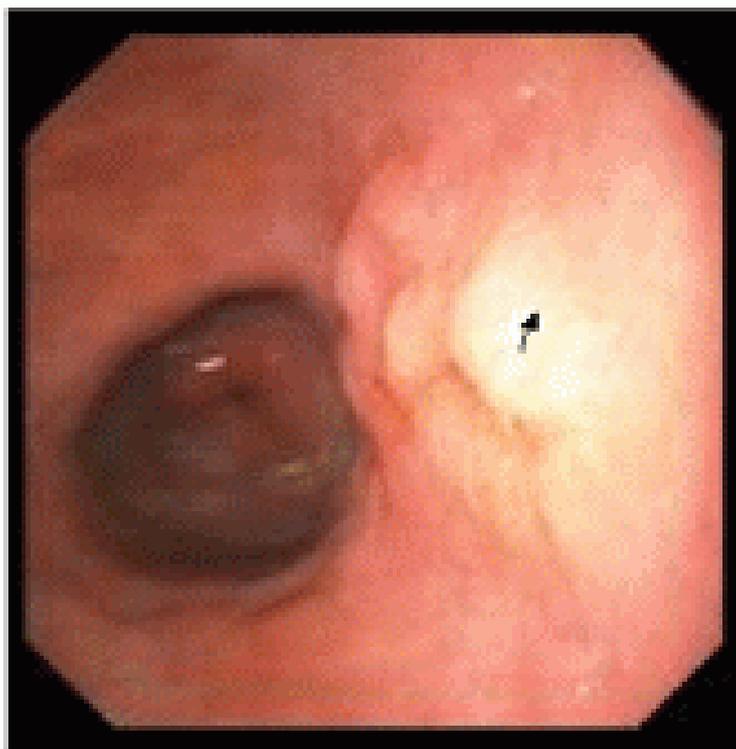
Les formes diffuses sont plus rares.

**2- Aspects macroscopiques :**

Les cancers gastriques sont habituellement invasifs et plus rarement superficiels [8].

***a- Cancers superficiels* : (fig. 7)**

Le cancer superficiel est un sous-groupe présentant un excellent pronostic. Il se définit comme un cancer limité à la muqueuse avec extension possible à la sous muqueuse avec ou sans métastase ganglionnaire. Le cancer superficiel a été clairement individualisé par les japonais en 1962. Il représente dans ce pays, près de 50% des cancers de l'estomac [145]. En France, la fréquence varie entre 10 à 20% [33].



**Figure 7** : Processus tumoral superficiel.

**Réf** : [Atlas d'endoscopie digestive].

Il a été classé en trois types par les auteurs japonais [9] :

- ♦ **Le type I** : Exophytique et correspond au polype cancérisé.
- ♦ **Le type II** : Surélevé, plat ou déprimé.
- ♦ **Le type III**: Excavé, correspond à l'ulcérocancer.

Le cancer superficiel est multifocal dans 10% des cas [145], d'où l'intérêt des biopsies étagées au moindre doute.

### ***b- Cancers invasifs*** :

La classification de BORMANN, bien qu'ancienne, reste en fait la plus utilisée. On distingue 4 types macroscopiques :

- ♦ **Type I** : Végétant.
- ♦ **Type II** : Végétant et ulcéré.
- ♦ **Type III**: Infiltrant et ulcéré.
- ♦ **Type IV** : Infiltrant.

## **3- Aspects microscopiques** :

### ***a- Tumeurs épithéliales*** :

Plus de 90% des cancers de l'estomac sont des adénocarcinomes (ADK) [8].

De nombreuses classifications ont été proposées, les unes basées sur l'aspect histologique donc descriptives ; les autres sur des critères de mode d'extension et donc d'évolutivité [145].

Cependant, il n'est pas évident de pouvoir établir une classification aisément reproductible du fait de la variété architecturale des carcinomes digestifs généralement, et du carcinome gastrique particulièrement [73].

a-1- Classification de l'OMS : [145]

C'est une classification qui repose sur des données cytologiques et architecturales. On distingue :

- ♦ L'adk papillaire ;
- ♦ L'ADK tubule;
- ♦ L'ADK mucineux (ou colloïde muqueux) ;
- ♦ L'ADK à cellules indépendantes.

Basée sur des données morphologiques simples, cette classification internationale pourrait permettre des études multicentriques. Mais elle est d'application parfois difficile en raison de l'association très fréquente de plusieurs types architecturaux au sein de la même tumeur.

a-2- Classification de LAUREN et variante de MULLIGAN :

Cette classification [104], inclut à la fois des critères

histologiques et architecturaux et des critères selon le mode d'extension. Deux formes sont distinguées :

- ♦ La forme intestinale : elle présente la structure d'un adénocarcinome tubulé ou papillaire bien différencié à architecture compacte bien limitée en périphérie.
- ♦ La forme diffuse : est surtout faite de cellules indépendantes muco-sécrétantes. Elle est mal limitée et son pronostic est plus mauvais.
- ♦ La troisième forme rassemble les cas inclassables des 2 formes précédentes. MULLIGAN isole l'adénocarcinome à cellules pyloro-cardiaque et à hautes cellules cylindriques muco-sécrétantes de pronostic intermédiaire.

a-3- Classification de MING : [122]

Elle est basée sur des critères architecturaux et distingue 2 formes :

- ♦ La forme expansive, caractérisée par une architecture massive repoussant les tissus voisins.
- ♦ La forme infiltrante, caractérisée par une infiltration diffuse, très mal limitée à sa périphérie et dissociant les tissus non tumoraux.

a-4- Classification de GOSEKI : [67]

C'est une classification particulièrement intéressante. En 1992, GOSEKI et al. ont introduit un élément nouveau basé sur l'importance de sécrétion de mucus par les cellules tumorales. Il semblerait que ce caractère ait une influence sur le mode d'extension du cancer et les récurrences.

On distingue 4 groupes :

- ♦ Cancers tubulaires pauvres en mucus.
- ♦ Cancers tubulaires riches en mucus.
- ♦ Cancers peu différenciés pauvres en mucus.
- ♦ Cancers peu différenciés riches en mucus.

Dans le groupe 1, l'extension se fait facilement par voie sanguine et en particulier vers le foie alors que, dans le groupe 4 les métastases ganglionnaires, l'envahissement des organes de voisinage et la dissémination péritonéale sont fréquents. Le groupe 3, donnerait des métastases osseuses fréquentes et graves. Cette classification originale a été reprise par 2 articles successifs de l'équipe de DIXON qui ont mis l'accent sur l'intérêt pronostique de cette classification [145]. Il existerait une différence pour la survie à 5 ans entre tumeurs sécrétant le mucus et tumeurs pauvres en mucus. DIXON a également, souligné l'apport de cette classification pour la sélection des patients nécessitant une thérapie adjuvante après résection curative. Enfin, cette classifi-

cation parait la plus reproductible par rapport aux autres classifications (OMS, LAUREN, MING), et donnant un meilleur intérêt histo-pronostique.

***b- Autres types anatomopathologiques : [67]***

- ♦ ***Carcinome adéno-squameux*** : plus fréquent au niveau du cardia, il assure un contingent adénocarcinomateux épidermoïde.
- ♦ ***Carcinome hépatoïde*** : les cellules tumorales ressemblant à des hépatocytes et expriment les alpha-foeto-protéines, son pronostic est défavorable.
- ♦ ***La linite gastrique*** [101] : la définition de la linite plastique est histologique. C'est un ADK peu ou indifférenciée, qui a toujours une composante de cellules atypiques, soit de type anaplasique, soit de type mucipare, appelées cellules "en bague à chaton", mêlées à des éléments inflammatoires envahissant la paroi gastrique jusqu'à la séreuse sans la détruire, au sein d'une intense réaction fibreuse du stroma. Lorsque cette tumeur envahit la totalité de l'estomac, l'aspect macroscopique (fig. 8) est caractéristique transformant la totalité de l'estomac en un tube rigide, à parois épaissies, blanchâtres, indurées. L'envahissement ganglionnaire est

fréquent dans 70 à 80% des cas. Une carcinose péritonéale est associée dans environ un tiers des cas. Chez la femme ; cette lésion s'accompagne fréquemment de métastases ovariennes réalisant un syndrome de Krûkenberg. Le pronostic de cette tumeur est très mauvais. La survie à 5 ans est d'environ 10%.



**Figure 8** : Aspect macroscopique d'une linite gastrique montrant un estomac à muqueuse infiltrée, à parois blanchâtres et épaissies [174].

♦**Tumeurs neuro-endocrines (TNE)** : Elles représentent 5% des carcinoïdes digestifs Macroscopiquement, unique et bien limitée. Elles posent un problème dans leur classification histologique, leur diagnostic histogénétique est difficile. L'utilisation de techniques sophistiquées telle l'immunohistochimie (IHC) permet de distinguer les TNE pures, les tumeurs composites, les tumeurs amphicrines, et de séparer ces TNE des carcinomes indifférenciés et des carcinomes contenant un nombre minoritaire de cellules endocrines [163]. Certaines TNE font partie d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM). La multifocalité et l'association à une hyperplasie des cellules endocrines sont les éléments morphologiques permettant de suspecter l'appartenance à une NEM.

♦**Tumeurs stromales** : Développées à partir de cellules conjonctives. Les tumeurs conjonctives gastriques regroupent un ensemble disparate de tumeurs pour lesquelles il est souvent difficile de trancher entre la bénignité et la malignité [13, 74].

L'OMS distingue les tumeurs différenciées : musculaire lisse, vasculaire, adipeuse, conjonctive commune ou nerveuse ; et les tumeurs indifférenciées ou stromales ; à cellules fusiformes ou à cellules rondes (ou épithéloïdes),

celles-ci correspondent aux léiomyoblastomes (ou léiomyomes épithéloïdes ou tumeurs myéloïdes). Cette classification, simple en théorie l'est beaucoup moins en pratique.

Les tumeurs stromales ou GIST (Gastrointestinal stromal tumors) auraient comme origine les cellules Caja, encore appelées cellules pacemaker [13]. Ces cellules forment un réseau interposé entre les fibres de la musculature et le plexus nerveux du tube digestif, intervenant dans la régulation de la motilité cellulaire.

Le mécanisme de genèse de ces tumeurs aurait le même principe que celui des leucémies myéloïdes ; cette récente découverte a permis de bouleverser le pronostic de ces tumeurs lui faisant bénéficier d'un traitement immunologique [74].

Macroscopiquement, ces tumeurs à développement sous-muqueux soulèvent la muqueuse puis l'ulcère.

Leur évolution est peu lymphoïde. Les métastases ganglionnaires sont rares, l'extension se fait essentiellement par voie hématogène, avec métastases hépatiques, péritonéales et pulmonaires. La survie à 5 ans est de 50% pour les tumeurs stromales à différenciation musculaire, après exérèse chirurgicale complète.

♦ **Les lymphomes gastriques** : Ce sont en règle des lymphomes non-hodgkiniens, développés à partir de cellules lymphoïdes B.

On distingue : [14]

- ♦ Les lymphomes de haut grade de malignité.
- ♦ Les lymphomes de type MALT de bas grade de malignité : le terme MALT pour Mucosa Associated Lymphoïd Tissue a été proposé par Isaacson pour le tissu lymphoïde qui protège la surface de la muqueuse gastro-intestinale. A l'état normal, ce tissu n'existe pas au niveau de l'estomac. Pour que le tissu MALT apparaisse, il faut qu'il y ait une inflammation locale. L'infection à *Hélicobacter pylori* serait à l'origine de ces lymphomes. Ils évoluent lentement et restent longtemps localisés à l'estomac. L'éradication de l'*H. Pylori* est la première étape thérapeutique. Si ce traitement est insuffisant, il faut proposer soit une chimiothérapie, soit une gastrectomie totale, les lésions étant habituellement multacentriques, soit une corticothérapie.

Les ganglions sont fréquemment atteints et l'extension peut se faire de façon régionale, dans les organes de voisinage.

Le diagnostic différentiel avec un carcinome est parfois difficile ; il se fera grâce à l'immuno-histochimie. La chirurgie est rarement proposée en première intention car les lymphomes sont chimiosensibles.

***c- Métastases gastriques :***

Les métastases les plus fréquentes sont celles des cancers du sein, des bronches et du mélanome. Ces métastases peuvent avoir un développement sérieux, avec une extension à toute la paroi, ou se présenter sous forme de métastases intra muqueuses.

Les métastases de mélanome n'ont pas toujours une coloration noirâtre caractéristique, elles ont souvent un aspect bourgeonnant, exophytique et hémorragique [8].

***4- Modalités d'extension :***

L'extension du cancer de l'estomac se fait [133] :

- ♦ ***Par contiguïté*** : il s'agit d'une extension du cancer de l'estomac aux organes de voisinage, le péritoine étant le premier organe envahi. Le cancer peut ensuite s'étendre au pancréas, au foie, au diaphragme...
- ♦ ***Par voie lymphatique*** : le cancer dissémine dans un premier temps aux ganglions de voisinage puis aux

ganglions à distance, et vers les ganglions satellites des vaisseaux de l'estomac qui constituent les trois groupes principaux :

- Le groupe de la gastrique gauche drainant les 2/3 internes de la portion verticale de l'estomac
- Le groupe de l'artère splénique drainant le tiers externe de la portion verticale
- Le groupe de l'artère hépatique drainant la portion horizontale de l'estomac

Les auteurs japonais ont particulièrement étudié les ganglions gastriques dans une optique d'exérèse chirurgicale [86].

♦ ***Par voie sanguine*** : cette extension est responsable des métastases au foie, aux poumons.

Une extension particulière est l'extension aux ovaires (tumeur de Krückerberg).

#### **D- DIAGNOSTIC :**

Les cancers de l'estomac sont le plus souvent diagnostiqués chez des patients symptomatiques, présentant des formes évoluées. Les tumeurs débutantes sont habituellement asymptomatiques et rarement détectées en dehors d'une politique de dépistage ciblée.

**1- Manifestations cliniques :**

Une perte de poids et des douleurs abdominales représentent les symptômes les plus fréquents lors du diagnostic initial. Un antécédent d'ulcère gastrique est retrouvé dans environ un quart des cas. [192] La réduction pondérale résulte plus d'une réduction des apports alimentaires que d'une augmentation du catabolisme, et peut être rapportée à l'anorexie, la nausée, les douleurs abdominales, la sensation de satiété précoce, et/ou la dysphagie. La dysphagie est un symptôme des cancers du cardia ou de la jonction oesogastrique alors que les vomissements surviennent plus fréquemment lorsque la tumeur envahit le pylore.

Un saignement extériorisé par une hématemèse ou un méléna est retrouvé dans 20% des cas. Une anémie par carence martiale témoignant d'un saignement occulte est fréquente. La présence d'une masse abdominale palpable indique généralement une extension régionale [192].

Un syndrome de pseudoachalasia survenant chez un sujet âgé doit faire évoquer la possibilité d'un cancer de la jonction oesogastrique envahissant les plexus d'Auerbach [89].

Les signes d'extension tumorale peuvent représenter les premiers éléments révélateurs : ganglion de Troisier ; carcinose

péritonéale révélée par une ascite ou une occlusion ; métastases hépatiques ou ovariennes (tumeurs de Krükenberg) [8].

À l'inverse, les manifestations systémiques des cancers gastriques sont rarement inaugurales ; il peut s'agir de manifestations cutanées (kératose séborrhéique diffuse, [40] acanthosis nigricans [25], d'anémie hémolytique, de micro-angiopathie ; de néphropathies membranoprolifératives, [191] de syndromes d'hypercoagulation (syndrome de Trousseau) [161].

## **2- Examens paracliniques :**

### ***a- Endoscopie oesogastroduodénale : (fig. 9)***

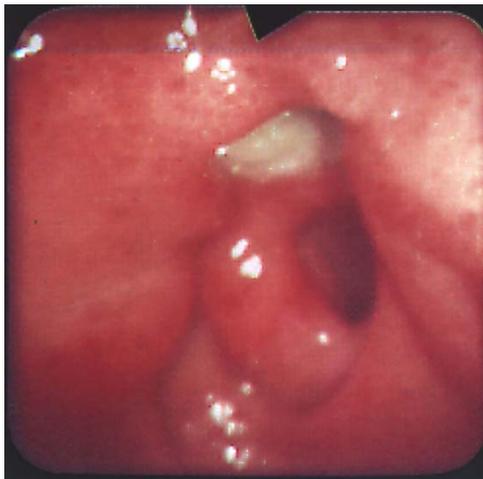
Une suspicion clinique de cancer gastrique doit faire pratiquer une endoscopie oeso-gastro-duodénale. Associée à des biopsies, l'endoscopie permet le diagnostic dans 95% des cas [48].

Les cancers superficiels gastriques ne sont pas aisés à diagnostiquer. Ce sont des tumeurs localisées à la muqueuse ou à la sous-muqueuse, indépendamment de l'envahissement ganglionnaire. Elles peuvent donner à la muqueuse un aspect polypoïde localisé, ou celui d'une induration en plaque, d'une décoloration, d'une dépression, ou d'une ulcération. Un aspect infiltré, rigide diffus est évocateur d'une linite gastrique [8].

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 gastrique doit être biopsier. Les biopsies doivent être multiples ; 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% [70]. Le contrôle endoscopique 8 à 12 semaines après traitement d'un ulcère gastrique est recommandé avec biopsies systématiques des zones non cicatrisées ou des cicatrices visibles. Dans le cas particulier des limites, les biopsies muqueuses peuvent être négatives jusqu' à 50% des cas [8].

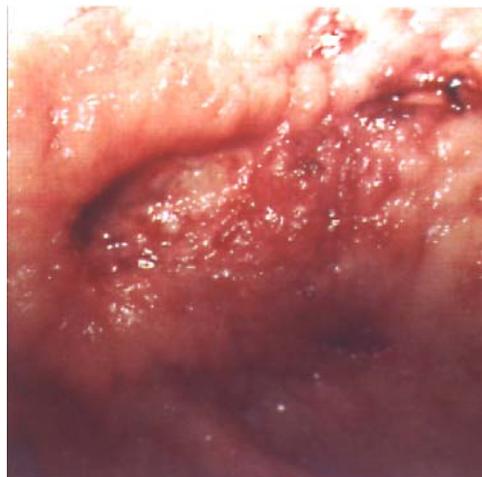
Une macrobiopsie à l'anse ou une biopsie sous échoendoscopie sont parfois nécessaires.



**A**



**B**



**C**

**Figures 9** : Vues endoscopiques de cancer gastrique.

**Réf** : [Atlas d'endoscopie digestive].

**A** : Cancer ulcéré pré pylorique.

**B** : Processus tumoral bourgeonnant au niveau de la petite courbure.

**C** : Cancer infiltratif de la petite courbure.

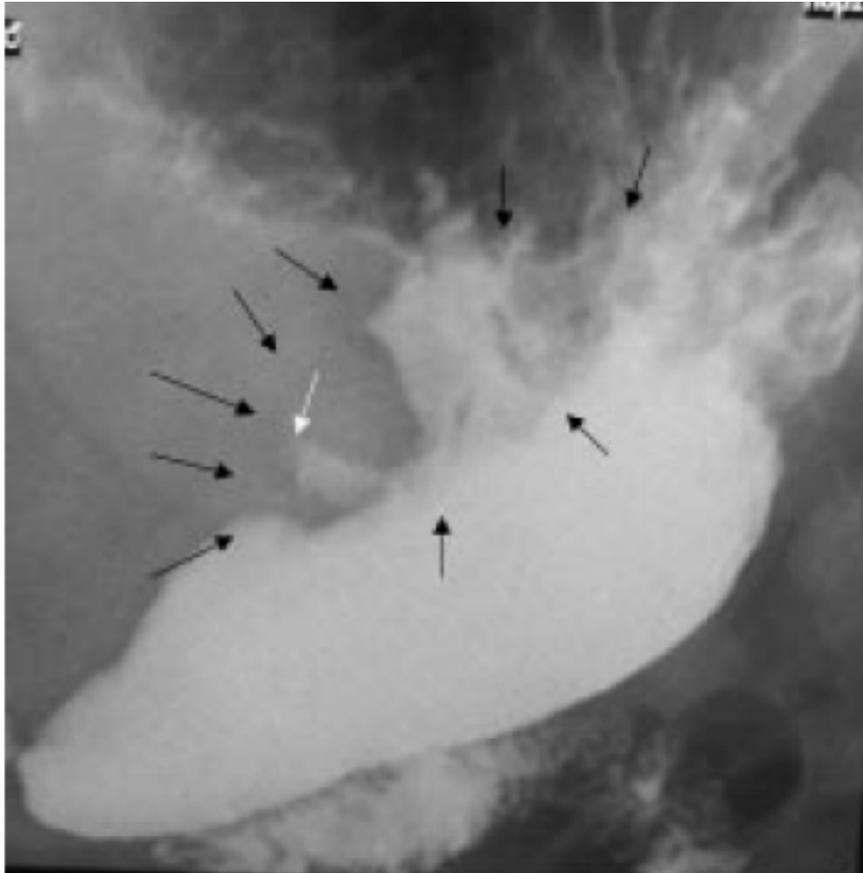
***b- Transit baryté oeso-gastro-duodéнал (TOGD) :***

Il peut identifier à la fois les ulcères malins et les lésions infiltrantes, mais la fréquence des faux négatifs peut atteindre 50% [48] de plus, cet examen ne permet pas de faire un diagnostic histologique. Cependant, cet examen peut mettre en évidence un aspect évocateur de linite (fig. 10) ou préciser les données de l'endoscopie sur l'étendue de la lésion (fig. 11).

L'intérêt du TOGD, pour la radiothérapie, permet de situer et de visualiser le siège et surtout l'étendue de la tumeur ; participant ainsi à la délimitation du volume à irradier.



**Figure 10** : **TOGD** : Linite gastrique : épaissement des plis gastriques (flèche noire), aspect d'estomac en « chaussette » constatait sur toutes les incidences [174].



**Figure 11** : TOGD adénocarcinome gastrique de la petite courbure atteignant l'antré ; lésion volumineuse (flèches noires) ulcérée avec des spicules (flèche blanche) [174].

**c- 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 [144]. En revanche, ils peuvent être utiles dans le suivi après traitement curateur ou pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie.

**E- BILAN D'EXTENSION :**

L'évaluation de l'extension du cancer gastrique comporte un volet clinique et un volet d'exploration paraclinique.

**1- 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.

**2- Examens paracliniques :**

***a- Radiographie thoracique :***

Elle permet de déceler les métastases pulmonaires, qui peuvent être symptomatiques ou infra-cliniques.

***b- Echographie abdominale transpariétale :***

Elle permet de déceler une ascite témoin d'une carcinose péritonéale, une extension aux organes de voisinage, des masses ganglionnaires au niveau du pédicule hépatique, des branches du tronc coeliaque ou des gros vaisseaux (aorte, veine cave), et surtout des métastases hépatiques ou ovariennes [68].

***c- Tomodensitométrie :***

La tomodensitométrie reste un examen très utile pour l'évaluation de l'extension locale et régionale du cancer gastrique (fig. 12).

Pourtant, si cet examen s'avère efficace pour rechercher des métastases viscérales et apprécier l'extension aux organes voisins, il demeure peu sensible et peu spécifique pour juger de l'extension ganglionnaire et péritonéale (en dehors de la présence d'une ascite) ou de l'importance de l'envahissement transpéritonéal [41].



**Figure 12** : Tomodensitométrie abdominale hélicoïdale avec injection de produit de contraste : Carcinose péritonéale avec gâteau épiploïque antérieur (flèche noire) [9].

***d- ECHO-endoscopie (EE) :***

L'EE consiste en l'introduction d'une sonde d'échographie miniature placée à l'extrémité d'un endoscope au cours d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale.

Grâce à ses excellentes performances pour la détermination des extensions pariétales T, et ganglionnaires N ; principaux facteurs pronostiques du cancer gastrique, l'EE s'est imposée comme la meilleure méthode dans ce domaine [12]. La précision diagnostique de cet examen est de l'ordre de 80% dans l'évaluation de l'extension pariétale (T) et de 70% dans l'évaluation ganglionnaire périgastrique [166].

L'EE permet ; en outre ; de faire suspecter une carcinose péritonéale en montrant une petite lame d'ascite et de suivre la régression ou la progression tumorale sous chimiothérapie, contribuant ainsi à la décision thérapeutique [54].

***e- Laparotomie et coelioscopie :***

Certaines auteurs soulignent enfin l'intérêt d'effectuer une coelioscopie préopératoire afin d'une part d'évaluer l'extirpabilité des grosses tumeurs et d'éviter ainsi des laparotomies inutiles qui ont une mortalité de 10 à 36% et une morbidité de 13 à 23% [140] ; d'autre part, de rechercher des métastases péritonéales

et/ou hépatiques méconnues dont la découverte modifierait l'attitude thérapeutique [60]. Pour certains, les informations apportées par la coelioscopie pourraient modifier la stratégie thérapeutique jusque dans 40% des cas, avec renoncement à la laparotomie exploratrice dans 42% des cas [60].

En pratique courante, le bilan d'opérabilité repose essentiellement sur l'examen clinique, la radiographie de thorax et la tomodensitométrie abdominale. Pourtant, la réséquabilité ne pourra être définitivement affirmée qu'en peropératoire dans la majorité des cas.

## **II- CLASSIFICATIONS ET FACTEURS PRONOSTIQUES :**

### **A- CLASSIFICATIONS :**

Plusieurs systèmes de classifications (types histologiques de l'OMS, degré de différenciation de l'OMS, classifications de Lauren, de Ming ou de Goseki) à visée histopronostique fondées sur la différenciation tumorale ou le mode d'extension de la tumeur dans la paroi gastrique ont été proposés par différents auteurs [138]. La classification sans doute la plus utilisée demeure celle de Lauren. Celle-ci distingue les formes intestinales (ou bien différenciées) des formes diffuses (ou indifférenciées), ces dernières incluant les limites. La valeur pronostique de ces

différentes classifications demeure discutable et fait l'objet de controverses [138, 160].

La classification TNM de l'UICC 1987, réactualisée en 1997 [182], est la classification post-thérapeutique la plus utilisée (annexe 2). Elle prend en compte le nombre de ganglions, à la différence de l'ancienne qui était fondée sur des critères topographiques. L'examen histologique du curage ganglionnaire régional doit porter sur un minimum de 15 ganglions afin qu'une évaluation correcte du statut ganglionnaire puisse être effectuée [182].

La classification post-thérapeutique japonaise des cancers de l'estomac [86] permet, en dehors de sa complexité [56], de prendre en compte le siège des ganglions par rapport à la tumeur et de définir des groupes ganglionnaires de N1 à N4, selon que les adénopathies les plus éloignées intéressent les courbures gastriques (N1), les troncs artériels de l'estomac (N2), les sites inter-aortico-caves (N3) et les sites situés très à distance (N4). Plus récemment, Adachi et al. [2] ont proposé une classification «japonaise simplifiée» tenant compte à la fois des groupes ganglionnaires (ganglions périgastriques, ganglions intermédiaires, ganglions distaux), quelle que soit la situation anatomique de la tumeur primitive, mais également du nombre de ganglions envahis.

**B- FACTEURS PRONOSTIQUES :**

Le pronostic des adénocarcinomes gastriques est mauvais (tableau III).

L'identification des facteurs pronostiques permet de mieux comprendre l'évolution de la maladie et permet de définir les différentes situations cliniques et les stratégies thérapeutiques correspondantes.

---

**Tableau III** : Cancer de l'estomac : Survie à 5 ans [130].

---

<b>Stade UICC</b>	<b>Survie à 5 ans (USA)</b>	<b>Survie à 5 ans (Côte d'Or)</b>	<b>Survie à 5 ans (Japon)</b>
I	50%	IA 81% IB 77%	90%
II	29%	50%	72%
III	13%	IIIA 24% III B 5,6%	44%
IV	3%	5,2%	9%

---

Trois catégories de paramètres à valeur pronostique sont retrouvées : Facteurs liés à la tumeur, facteurs liés au patient et facteurs liés au traitement, regroupées lors du rapport de l'assemblée de la SOR 2004 [171] comme suit :

**1- Age :**

Un âge supérieur à 70 ans a une valeur péjorative sur la survie.

**2- Classification PTNM :**

***a- Extension en profondeur :***

L'extension en profondeur est déterminante ; l'atteinte de la séreuse (T3) et son dépassement sont de mauvais pronostic.

***b- Atteinte ganglionnaire :***

L'atteinte ganglionnaire semble constituer le facteur pronostic essentiel.

La survie à 5 ans passe de 46% pour les N0 (absence d'adénopathies métastatiques), à 13% pour les N+ (présence d'adénopathies métastatiques).

Un ratio ganglions envahis/nombre total prélevé supérieur à 20% a une valeur péjorative sur la survie.

Ce constat doit être tempéré, selon qu'il s'agit d'envahissement des ganglions péritumoraux ou d'envahissement des ganglions distaux et pédiculaires.

***c- Présence de métastases :***

La survie est en moyenne inférieure à 10 mois en présence de métastases. Elle est d'autant plus courte qu'il existe des métastases hépatiques, pulmonaires ou la présence d'une ascite.

***3- Différentiation cellulaire :***

La différenciation cellulaire est un facteur histopathologique à prendre en considération dans le pronostic. Ce dernier est d'autant plus péjoratif :

- ♦ Que la tumeur est moins différenciée
- ♦ Que les cellules sont aneuploïdes (contenu en ADN anormal).

***4- Type de chirurgie (curatrice versus palliative) :***

Une chirurgie palliative a une valeur péjorative sur la survie.

**5- Limites d'exérèse (envahies versus saines) :**

Une marge d'exérèse envahie à une valeur pronostique péjorative sur la survie par rapport à une marge de résection saine avec une médiane de survie de 8 mois *versus* 18 mois dans l'étude de Yu et al.

**6- Présence ou non de résidus en fin d'intervention (caractère R0, R1 ou R2) :**

Une exérèse de type R0 (absence de résidu tumoral histologique) a une valeur positive sur la survie à 10 ans.

Tous ces facteurs pronostiques doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique pluridisciplinaire.

Une valeur pronostique a été mise en évidence pour de nombreux paramètres biologiques. Ils ne sont pas utilisés en pratique courante mais certains pourraient permettre de stratifier les patients dans les essais cliniques.

### **III- MOYENS THERAPEUTIQUES :**

#### **A- CHIRURGIE :**

Le traitement de base du cancer de l'estomac est chirurgical et les cancers considérés comme résécables doivent être opérés. Seulement environ 30 à 40% de l'ensemble des patients ayant un cancer de l'estomac seront effectivement opérés à visée curative [68].

#### **1- Résection curative :**

Après un bilan d'extension n'ayant pas révélé de métastases, la résection chirurgicale complète de la tumeur primitive et des adénopathies régionales constitue la seule possibilité curatrice des cancers gastriques. L'exploration de la cavité abdominale première permet de s'assurer de l'absence de métastases péritonéales notamment dans le cul-de-sac de Douglas et sous les coupes diaphragmatiques ou de métastases hépatiques ou ovariennes. Tout aspect suspect doit être biopsié, avec examen histologique extemporané.

Dans l'étude française réalisée à partir de données de population recueillies entre 1976 et 1995 en Côte-d'Or, le taux de résections curatives était de 44% [130].

Le taux de résection curative a été de 66% dans l'étude menée par le Centre d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca.

## **2- Gastrectomie :**

Le type de résection dépend de la localisation tumorale :

- ♦ ***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 juxtagastriques ainsi que les ganglions coronaires stomachiques. Le rétablissement de la continuité se fait par une anastomose gastrojéjunale. Pour les tumeurs de l'antra, cette intervention procure une survie comparable à celle des gastrectomies totales avec moins de morbidité et de mortalité périopératoires [69]
- ♦ ***La gastrectomie totale*** est destinée aux tumeurs de l'antra remontant sur la portion verticale de la petite courbure, aux tumeurs du fundus ou de la grosse tubérosité ; elle résèque la totalité de l'estomac, la partie libre du premier duodénum, la partie terminale de l'oesophage, le grand épiploon et les chaînes ganglionnaires juxtagastriques, coronaires et hépatiques. Le rétablissement de la continuité est fait sur une anse en Y. Un examen extemporané de la

tranche de section oesophagienne est recommandé en cas de tumeur cardiotubérositaire [8].

- ♦ ***La gastrectomie totale élargie*** permet l'exérèse des ganglions de la chaîne splénique en effectuant une spléno pancréatectomie caudale. Elle est indiquée en cas d'envahissement de la queue du pancréas ; de même que la colectomie transverse en cas d'envahissement macroscopique.

Dans l'étude menée par le Centre d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca, quarante deux patients avaient des cancers considérés comme résécables et ont ; donc ; bénéficié d'une résection chirurgicale. Le type de résection avait consisté en une gastrectomie subtotale dans 43% des cas, une gastrectomie totale dans 36% des cas, une gastrectomie polaire inférieure a été réalisée dans 5% des cas.

### **3- Curage ganglionnaire :**

L'envahissement ganglionnaire étant un facteur pronostique majeur, la qualité du curage ganglionnaire est essentielle à la fois pour la classification de la tumeur et pour la qualité carcinologique de l'exérèse. Les équipes japonaises ont

précisément décrit 16 sites ganglionnaires répartis en quatre groupes (N1, N2, N3, N4).

Trois types de curages ont été décrits, le curage D1 correspond à l'exérèse du groupe N1, le curage D2 correspond à l'exérèse des groupes N1 + N2 et le curage D3 correspond à l'exérèse des groupes N1 + N2 + N3.

La nécessité d'un curage ganglionnaire D2 ou D3 a été débattue. Les travaux japonais sont en faveur d'un curage extensif [116]. Cependant, une étude randomisée a comparé un curage D1 et D3 et retrouvé une survie plus faible ainsi qu'un fort taux de morbidité dans le groupe traité par curage extensif [152]. Deux autres études prospectives randomisées européennes n'ont pas mis en évidence de bénéfice à faire un curage D2 comparé à un curage D1 pour la survie [20, 38]. L'augmentation de la mortalité et de la morbidité périopératoire était en partie liée à la spléno pancréatectomie.

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 [54]. Un minimum de 15 ganglions doit être analysé pour un curage D1 et de 25 ganglions pour un curage D2 [168].

Dans notre étude locale, le curage ganglionnaire a permis de prélever ; en moyenne ; 11 ganglions avec des extrêmes de 1 et 31 ganglions. Plus de 10 ganglions ont été prélevés dans 45% des cas, moins de 5 ganglions ont été prélevés dans 17% des cas, 5 à 10 ganglions ont été prélevés dans 38% des cas.

Le traitement chirurgical doit être suivi des mesures de prophylaxie habituelles. Injection de vitamine B12, 1 mg IM. tous les 3 mois si gastrectomie totale. En cas de splénectomie, vaccination contre le pneumocoque (rappel tous les 5 ans), Haemophilus influenzae B (rappel tous les 3 ans) et méningocoque A et C (rappel tous les 3 ans) ainsi qu'une antibiothérapie par pénicilline V, 1 MUI, 2 fois par jour pendant au moins 2 ans après la splénectomie [129].

#### **4- Résections palliatives :**

Les résections incomplètes avec résidu tumoral macroscopique (R2) ou microscopiques (R1) ont un très mauvais pronostic [8]. Les résidus peuvent être clippés en vue d'une éventuelle radiochimiothérapie postopératoire. En cas de cancer métastatique, il ne paraît pas y avoir de bénéfice de survie à effectuer une gastrectomie [21, 78]. Cependant, une intervention à

visée curatrice doit être discutée s'il existe des métastases hépatiques résécables [150].

Une résection palliative peut être indiquée en cas de tumeur symptomatique sténosante ou hémorragique. Lorsque la tumeur est inextirpable, en cas de tumeur distale sténosante une gastroentérostomie peut être réalisée ou une pose de prothèse [147].

### **B- CHIMIOThERAPIE :**

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. L'arsenal thérapeutique du chimiothérapeute face au cancer gastrique s'est considérablement enrichi ces dernières années, avec l'apparition de nouvelles classes de médicaments cytotoxiques dont l'efficacité est montrée dans les essais de phases II et III. 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 néoadjuvants, et de réduire la masse tumorale chez les malades métastatiques pour augmenter leur survie en cas d'inopérabilité. Même si des progrès incontestables ont été réalisés dans ce domaine ces dernières années, beaucoup reste à faire pour

améliorer le pronostic encore sombre des malades atteints de cancers de l'estomac [174].

Dans notre étude locale, vingt-trois patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie exclusive a été réalisée chez 18 cas, dont 12 patients étaient localement avancés et 6 patients avaient un cancer gastrique métastasé.

### **1- Principes généraux de chimiothérapie :**

Quelques grands principes permettent de mieux comprendre la chimiothérapie anticancéreuse [32] :

- ♦ Dans une tumeur, seules les cellules capables de se reproduire indéfiniment ("les cellules souches") sont dangereuses. Ce sont elles que l'on veut détruire. Les autres cellules, celles qui se multiplient mais ne se reproduisent pas ou pour quelques générations seulement, et celles qui se différencient, aboutissent à un processus de « mort naturelle ».
- ♦ Il n'y a pas de drogues spécifiques aux cellules cancéreuses : tous les médicaments utilisés peuvent être toxiques pour les cellules normales.
- ♦ La plupart des médicaments atteignent la cellule cancéreuse au moment où elle se divise, en faussant le mécanisme délicat de la division cellulaire. Les tumeurs

peu actives seront donc peu touchées. A l'inverse, les tissus sains très actifs (cellules sanguines, muqueuse, peau) seront atteints facilement, et devront donc se régénérer. Toutes les drogues ont une toxicité hématologique plus ou moins forte, et le plus souvent une toxicité non hématologique.

- ◆ Certains médicaments n'agissent qu'à un moment du cycle cellulaire, d'autres sont actifs quel que soit le temps du cycle cellulaire.

## **2- Principaux produits utilisés :**

### ***a- Antimetabolites :***

Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques, première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire. On peut classer ces antimétabolites en deux sous-classes :

- ◆ Les inhibiteurs d'enzymes indispensables, dont le prototype est le méthotrexate ;
- ◆ Les médicaments leurre dont les anti-pyrimidiques.

#### **a-1- Méthotrexate :**

Il inhibe la synthèse de l'acide folinique indispensable pour la synthèse des bases nucléiques (uridine, thymidine), en se combinant à la dihydrofolate réductase.

On peut l'utiliser :

- ◆ Soit à dose standard, seul, (30 à 50 mg/m<sup>2</sup>) ;
- ◆ Soit à fortes doses, pouvant atteindre des doses de l'ordre de plusieurs grammes, en administrant peu après son "contrepoison" l'acide folinique. Une telle technique nécessite l'utilisation de dosages sériques du Méthotrexate.

L'activité du Méthotrexate est très différente selon la dose utilisée.

Il existe maintenant un analogue antifolique du méthotrexate, le raltitrexed, (Tomudex <sup>TM</sup>) [83] dont l'indication principale est constituée par les tumeurs digestives. Son spectre d'efficacité est voisin du 5-fluorouracile. Il est utilisé dans le traitement des cancers colo-rectaux métastatiques inopérables [32].

#### a-2- Antipyrimidiques :

##### ❶ Les fluoropyrimidines :

##### ➤ Le 5-Fluoro-Uracile :

Le 5- FU est l'un des principaux anticancéreux. Appartenant à la famille des antimétabolites ; le 5-FU agit en s'incorporant à la place de l'uracile dans la biosynthèse de l'ARN et de l'ADN qu'il perturbe ; par ailleurs un de ses métabolites le 5 DFUMP en présence d'acide folinique (LEDERFOLIN®, OSFOLATE®, LEUCOVORINE®) ; administré parallèlement ; inhibe la

thymidilate synthétase et la formation de thymidine, nécessaire à la constitution d'ADN normal [129].

Il faut souligner l'intérêt de récentes observations des marqueurs qui peuvent prédire la réponse à la chimiothérapie. La surexpression de la thymidylate synthétase par la tumeur est inversement corrélée avec la réponse au 5-FU et la survie, et un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) majore la toxicité du 5- FU [109].

➤ *Les fluoropyrimidines orales :*

Le 5- FU a une absorption digestive faible car est rapidement catabolisé par la DPD présente dans la muqueuse digestive.

Le Tégafur-Uracile, UFT® et la capécitabine, XELODA®, sont des prodrogues qui après administration par voie orale sont métabolisées dans l'organisme en 5- Fluorouracile, le produit actif qui lui-même est métabolisé en plusieurs métabolites actifs ou inactifs [84].

Les brevets du tégafur ont été déposés en 1969 et il est commercialisé au Japon depuis 1983. L'UFT® et le XELODA®, ont été commercialisés en France en 2001.

↳ **Le Tégafur-Uracile (UFT®) :** [88]

Le tégafur est une prodrogue du 5-FU, associée à un inhibiteur de la DPD, l'uracile : l'association des deux constitue l'UFT®.

L'activation du tégafur en 5-FU se fait en une seule étape (contrairement à celle de la capécitabine) : le CYP2A6 transforme le tégafur en hydroxytégafur qui est instable et se décompose spontanément en 5-FU.

L'URACILE présent dans l'UFT® inhibe ; d'une manière compétitive l'inactivation du 5-FU par la DPD, ce qui « économise » le 5-FU.

L'UFT® se présente sous forme de gélule dosée à 100 mg de tégafur et 224 mg d'uracile.

↳ **La Capécitabine (XELODA®) :**

La capécitabine est un agent de la classe des carbamates de fluoropyrimidine administré par voie orale.

Totalement résistante à la DPD intestinale. A la suite de l'absorption orale, la capécitabine est transformée dans le foie en 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) par la carboxylesterase. La 5'-deoxy-5-fluorocytidine est métabolisée en 5'-deoxy-5-fluorouridine (doxifluridine, 5'-DFUR) par l'activité de la cytidine desaminase, une enzyme présente en concentration plus élevée dans le foie et dans les tumeurs que dans les tissus sains. La doxifluridine est transformée en 5-FU par la thymidine phosphorylase qui est retrouvée en concentration plus élevée dans les tumeurs que dans les tissus sains. Une concentration plus élevée de la molécule active, soit le 5-FU, pourrait alors être

obtenue dans les tumeurs, augmentant ainsi son index thérapeutique [84].

Le XELODA® se présente sous forme de comprimés dosés à 150 et 500 mg.

Une étude randomisée de phase III a démontré que la capécitabine, était plus efficace que le 5-FU dans la réduction des récurrences péritonéales suivant une résection curative d'un cancer de l'estomac. Les courbes de survie et de survie sans maladie étaient plus favorables pour les patients ayant un cancer de l'estomac de stade III ou III b traités avec de la capécitabine que pour ceux traités avec du 5-FU. Les résultats de cette étude suggèrent un intérêt pour la capécitabine dans le traitement du cancer de l'estomac [175].

Au total, ce qui différencie essentiellement le 5-FU, de l'UFT® et de XELODA® est leur mode d'administration, le premier en perfusion intraveineuse les deux autres par voie orale. Si l'on admet que les prodrogues elles mêmes et leurs métabolites précurseurs de 5-FU sont inactifs, et que la seule conséquence est l'économie de 5-FU, ces trois médicaments ; conduisant à des concentrations similaires de 5-FU ; devraient avoir une efficacité et une tolérance du même ordre.

L'avantage de l'UFT® et XELODA® est de permettre une imprégnation prolongée de l'organisme en 5-FU sans perfusion de 5-FU et sans la nécessité d'hospitalisation pour ces perfusions.

La grosse interrogation quant à ces prodrogues du 5-FU reste la compliance au traitement. Quelle sera la modalité de surveillance, en particulier chez les patients âgés ? En effet, toutes les enquêtes ont montré que 20 à 30% des patients ne se rappellent pas s'ils ont pris leur comprimé dans la journée, et probablement 10 à 20% des patients qui ont oublié un jour un médicament double la dose du lendemain (pour tout type de traitement).

Tout le problème du contrôle de la compliance et du contrôle de la toxicité sera posé. Si on diminue le nombre de venues à l'hôpital pour administrer le produit, il faudra trouver un type de visites particulier, visites à domicile ou autre [176].

② *La gemcitabine :*

La gemcitabine (2', 2' difluorodéoxycytidine, dFdC, Gemzar®) est un nouvel agent anticancéreux dont l'avantage est l'excellente tolérance. Elle exerce son effet cytotoxique par deux mécanismes :

- ◆ Inhibition de la ribonucléotide réductase, enzyme clé de la formation des nucléotides nécessaires à la synthèse et à la réparation de l'ADN,
- ◆ Compétition avec la déoxycytidine triphosphate pour l'incorporation dans l'ADN. L'incorporation de la gemcitabine triphosphate (dFdCTP) bloque le

fonctionnement de l'ADN polymérase et par là stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, d'où la mort cellulaire.

Bien tolérée, elle peut être utilisée dans la chimiothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules, des cancers de la vessie, des cancers du sein et dans les cancers digestifs métastatiques [32].

***b- Alkylants :***

Ces substances créent un lien chimique covalent fort, entre elles-mêmes, et un ou plusieurs groupements (carboxy) d'un acide nucléique. Lors de la division cellulaire, le dédoublement des 2 brins d'ADN devient difficile, et surtout, la transcription est arrêtée au niveau de l'agent alkylant, aboutissant à "l'avortement" de la division cellulaire.

On distingue des agents alkylants mono-fonctionnels, c'est-à-dire n'ayant qu'un seul lien chimique avec l'ADN, et les agents bi-fonctionnels qui créent de véritables ponts entre différents secteurs de l'ADN. Du fait de l'existence d'enzymes de réparation de l'ADN, (ligase, endonucléase), les premiers peuvent ne pas entraîner un véritable avortement cellulaire, et au contraire, favoriser l'apparition de l'ADN porteur de malformations, susceptibles de dégénérer secondairement en cancers chimio-induits [32].

↳ **La mitomycine (Amétycine®) :**

La mitomycine est un anti-néoplasique cytotoxique de la famille des antibiotiques, extrait de *stretomyces caesiptosus*. Elle possède un effet alkylant, avec formation d'adduits avec l'ADN. Son action est particulièrement marquée en phase G1 et S.

Plusieurs indications par voie générale lui ont été retenues :

- ◆ Adénocarcinomes de l'estomac (protocole FAM).
- ◆ Adénocarcinomes du pancréas, du côlon, du rectum.
- ◆ Adénocarcinomes du sein (protocole Vindésine-Mitomycine).

b-1- Sels de platine :

Les sels de platine sont des molécules apparentées aux alkylants. Ils entraînent des lésions sur l'ADN en formant des ponts intra-brins bloquant ainsi la réplication cellulaire et causant son apoptose.

Trois sels de platine sont actuellement utilisés en pratique quotidienne :

- ◆ Le cisplatine (Cisplatyl™)
- ◆ Le paraplatine (Carboplatine™)
- ◆ L'oxaliplatine (Eloxatine™)

b-2- Cis-platine :

L'association du cisplatine avec le fluoro-uracile et l'épirubicine a montré des résultats significatifs dans les cancers avancés localement ou métastasés [139].

Il existe une relation entre l'efficacité du cisplatine et le taux de l'ARNm du gène ERCC1 ; les patients démontrant un taux d'ARNm ERCC1 plus haut que la médiane avait une survie médiane significativement plus courte [129].

Une hyperhydratation riche en NaCl favorise son élimination rénale et limite l'instabilité de la molécule et donc la toxicité. Une déshydratation (diurétique, diabète) ou une diminution de la filtration glomérulaire (AINS, IEC) augmentent la toxicité.

b-3- Oxaliplatine :

Dans l'oxaliplatine (Eloxatine®), l'atome de platine est complexé avec un 1, 2 diaminocyclohexane (DACH) et un groupe oxalate.

Il présente un large spectre d'activité cytotoxique *in vitro* et *in vivo* dans les modèles tumoraux animaux.

L'oxaliplatine est parfois efficace, *in vitro* et *in vivo*, dans des lignées résistant au cisplatine.

Le développement clinique de l'oxaliplatine a été inhabituel car son activité en association avec LV5FU a été démontrée dans le cancer colorectal métastatique avant la démonstration formelle de son activité en monothérapie [179].

Peu d'indications sont retenues ; en France ; à l'heure actuelle : traitement en première ligne des cancers colorectaux métastatiques en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique (FOLFOX) et il est probable que d'autres indications viendront compléter celles actuellement autorisées [179].

La posologie habituelle est de 85 mg/m<sup>2</sup>.

### ***c- Inhibiteurs de la Topoisomérase :***

#### ***c-1- Camptothécines :***

Les camptothécines sont des antitopo-isomérase I qui en se fixant à l'ADN double brin, clivent les brins.

#### ***↳ L'irinotécan (Campto®) :***

L'irinotécan est un dérivé hémisynthétique de la camptothécine. Il suit deux voies métaboliques, l'une catabolique, l'autre anabolique. L'irinotécan est aussi une « prodrogue » qui, par la voie anabolique impliquant des carboxylestérases au niveau hépatique et tumoral, donne naissance au SN-38, le plus actif des poisons de topoisomérase I actuellement identifiés [141].

L'irinotécan est devenu un médicament majeur dans le traitement des tumeurs digestives avec comme seule indication actuelle : Les cancers colorectaux avancés, en association avec le 5-FU et l'acide folinique (protocole FOLFIRI) chez les patients naïfs de chimiothérapie, et en monothérapie après un traitement par 5-FU [141]. La posologie habituelle est de 350 mg/m<sup>2</sup> en monochimiothérapie toutes les 3 semaines.

Les essais d'intensification thérapeutique menés ont déterminé une dose de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines en monothérapie et de 260 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours selon un schéma FOLFIRI, mais ont été gênés par la fréquence et gravité des effets secondaires engendrés [141].

c-2- Etoposide (VP-16) :

L'étoposide est un dérivé semi-synthétique de l'épipodophylotoxine faiblement hydrosoluble. Elle inhibe l'entrée en mitose (prophase) des cellules tumorales par action probable sur la topoisomérase II qui est inhibée.

Il est l'un des médicaments les plus utilisés en chimiothérapie cancérologique. Sa toxicité majeure est hématologique.

Des études asiatiques ont démontré que l'étoposide a un effet anti-prolifératif efficace sur les cellules des cancers gastriques [165].

c-3- Anthracyclines :

Le mécanisme supposé est une intercalation entre les brins d'ADN du fait de leur structure plane. Ces molécules ont été testées au cours des chimiothérapies de première génération en matière de cancer de l'estomac (FAM ; FAMTX) [129].

***d- Taxanes*** :

Les taxanes sont des molécules de chimiothérapie qui inhibent le processus de division cellulaire en « gelant » le squelette interne de la cellule, constitué de microtubules. Ces microtubules s'assemblent puis se séparent au cours du cycle de division cellulaire. Les taxanes facilitent leur assemblage puis bloquent leur séparation ; elles empêchent de ce fait la multiplication des cellules cancéreuses et conduit certaines à la mort [32].

Deux drogues existent à l'heure actuelle à la disposition des chimiothérapeutes :

- ◆ Le Paclitaxel (Taxol®)
- ◆ Le Docétaxel (Taxotère®)

d-1- Paclitaxel :

Le Paclitaxel est le premier agent cytotoxique de la classe des taxanes. Son passage dans le liquide d'ascite a justifié son utilisation en intrapéritonéal par des oncologues japonais [99].

d-2- Docetaxel :

Le docétaxel (semi synthétique des taxanes) est déjà indiqué dans le traitement du cancer du sein au stade précoce et métastasé, dans le cancer du poumon forme « non à petites cellules », dans le cancer métastatique de la prostate hormono-résistant, et est aujourd'hui étudié de façon approfondie, tant sur le plan de l'efficacité que sur celui de la tolérance dans les cancers ORL et de l'estomac.

Le taux de réponse du docétaxel dans les cancers gastriques est approximativement de 20% [129].

Des chercheurs américains ont montré que le Flavopiridol-inhibiteur des protéines kinases dépendantes des cyclines en association au docétaxel en potentialiserait l'action « *in vitro* et *in vivo* » sur l'apoptose des cellules cancéreuses gastriques [128].

**3- Complications de la chimiothérapie :** (annexe 3)

Les complications de la chimiothérapie sont fréquentes et nombreuses, elles peuvent être très graves, d'où l'importance du respect des indications et contre-indications en tenant compte :

- Du malade et de ses co-morbidités éventuelles ;
- De la maladie et de son pronostic ;

- Des traitements associés (RTH) ;
- Du rapport efficacité/toxicité.

La chimiothérapie peut provoquer des effets secondaires non systématiques. Nous allons ici lister de manière non exhaustive les effets secondaires le plus souvent observés. Il est essentiel de se souvenir que chaque malade est différent avec sa propre sensibilité au traitement [11].

***a- Effets secondaires communs et non spécifiques : [11]***

***a-1- Effets secondaires gastro-intestinaux :***

***a-1-1- Nausées et vomissements :***

Les nausées et vomissements ne sont pas systématiques « contrairement aux idées reçues ». Généralement ces symptômes, lorsqu'ils surviennent, apparaissent dans les 24 heures qui suivent le début de la chimiothérapie. Des nausées ou vomissements excessifs doivent entraîner une prise en charge rapide car ils peuvent avoir une autre cause que la chimiothérapie (Métastases hépatiques, péritonéales, causes médicamenteuses, morphiniques, RTH associée ...).

*a-1-2- Stomatites :*

Elles sont très douloureuses et d'intensité variable depuis la simple irritation muqueuse jusqu'aux ulcérations. Leur apparition précoce pendant le cycle peut conduire à l'interruption du traitement pour éviter des complications graves ; à prévenir par des bains de bouche bicarbonatés ± amphotéricine B (Fungizone®).

*a-1-3- Diarrhées :*

Elles sont fréquentes avec le 5-FU continu et doivent être traitées activement pour éviter la déshydratation. Elles peuvent être dramatiques avec l'irinotecan (CPT 11) et une prescription préventive est toujours faite avec risque du syndrome de Mallorey-Weiss.

*a-1-4- Déshydratations :*

Elles peuvent être liées aux diarrhées, vomissements, anorexie, et doivent être compensées activement.

a-2- Toxicité Hématologique :

Constante, dose dépendante, avec risque d'anémie, de neutro/thrombopénie avec complications infectieuses et hémorragiques.

a-3- Atteinte de la gamétogenèse :

Les médicaments alkylants sont le groupe de médicaments cytostatiques qui entraînent le plus fréquemment des lésions irréversibles des gonades.

a-4- Syndrome de lyse :

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

a-5- Risque carcinogène :

Il est de très mauvais pronostic : leucémies induites, tumeur des parties molles, 2<sup>ème</sup> cancer.

a-6- Complications immunitaires :

Elles sont responsables d'immuno-dépression avec fréquence et gravité des infections virales.

***b- Effets secondaires spécifiques : [11]***

Les complications spécifiques de la chimiothérapie ne sont pas liées à l'effet cytolytique mais à la nature de la molécule ceci justifie le développement d'analyses mieux tolérées avec efficacité au moins égale.

Ces complications peuvent être de type :

b-1- Toxicité digestive :

- Diarrhées : 5FU, anthracyclines, camptothécine, FAMTX.
- Elévation des transaminases : taxanes, MTX.
- Les nausées et vomissements sont parfois plus spécifiques (CDDP +++).

b-2- Toxicité cardiaque :

- Les anthracyclines conduisent de manière dépendante de la dose cumulative à une insuffisance cardiaque par faiblesse de contraction et dilatation des ventricules. En cas de dose cumulative de 500 g/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou de 900 g/m<sup>2</sup> d'épirubicine, ces lésions cardiaques irréversibles apparaissent chez 1 à 2% des patients.

- Le spasme coronaire n'est observé que depuis l'utilisation de l'infusion continue de 5 FU à fortes doses. Il est rare (1 à 2%) et ne constitue pas une contre-indication formelle en cas d'angor connu pour une prescription à faible dose et à fortiori en bolus. Lorsque le diagnostic est certain l'infusion continue doit être interrompue.

b-3- Toxicité pulmonaire :

A type de pneumopathies interstitielles, de pneumopathies d'hypersensibilité aiguës et réversibles, d'hyper-réactivité bronchique voire d'OAP aigu non cardiogénique. Le méthotrexate, la mitomycine et le BCNU sont le plus souvent incriminés.

b-4- Toxicité rénale :

*b-4-1- Atteinte glomérulaire et tubulaire :*

- Le métal lourd cisplatine peut entraîner des nécroses tubulaires dans les reins. Une hydratation forcée avec taux élevé d'excrétion d'urine (> 100 ml/h) peut éviter la plupart du temps une lésion durable des tubules. La fonction rénale doit être réévaluée avant chaque cycle et l'administration simultanée d'autres substances néphrotoxiques (p.ex. aminoglycosides) doit être évitée.

- Le MTX peut entraîner une nécrose tubulaire aigue à limiter par l'alcalinisation, l'hydratation et l'acide folique comme antidote.

*b-4-2- Syndrome hémolytique*

*urémique :*

La mitomycine peut y être incriminée.

b-5- Complications neuropsychiques :

La neurotoxicité du cisplatine peut également être limitatrice de la dose et se manifeste typiquement par des diminutions de la sensibilité en forme de gants et de chaussettes. Elle est dépendante de la dose et intervient lors de dosage

cumulatif de 400 g/m<sup>2</sup>. L'ototoxicité se manifeste souvent déjà à des doses inférieures (env. 200 g/m<sup>2</sup>) sous la forme de tintements de l'oreille et d'hypoacousie. La symptomatologie peut encore s'aggraver des semaines voire des mois après la fin de la thérapie.

Après l'administration du Paclitaxel, il faut également s'attendre à une neurotoxicité dépendante de la dose.

Les troubles neurologiques provoqués par l'oxaliplatine tels que les dysesthésies et crampes du pharynx interviennent surtout en cas d'exposition au froid (par exemple lors de la déglutition de boissons froides).

Un Syndrome cérébelleux peut s'observer avec le 5-FU.

#### b-6- Toxicité cutanéomuqueuse :

Elle peut se présenter sous forme de :

- photosensibilisation au 5-FU.
- syndrome de Lyell au MTX et à la mitomycine.
- altération des ongles avec le 5-FU, et les taxanes.
- Flu like syndrome : œdème des taxanes (taxotère).
- Allergies : rash, éruption (rôle des solvants associés).

#### b-7- Complications métaboliques :

L'hypomagnésémie peut se rencontrer avec le CDDP.

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

**C- RADIOTHERAPIE :**

Le rôle de la radiothérapie dans les cancers digestifs est assez mal défini. Si son utilité semble bien démontrée dans les cancers du rectum, de l'œsophage et de la marge anale, elle reste moins sûre pour d'autres localisations, en particulier l'estomac [16]. Pourtant, les bases rationnelles justifiant son utilisation sont convaincantes.

La radiothérapie est parfois utilisée comme traitement adjuvant; son rôle sera surtout palliatif, dans les lésions inextirpables, chez des malades dont l'état général est déjà très altéré [105].

Dans l'étude menée par le Centre d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca entre janvier 1998 et décembre 2002 et colligeant 167 cas avec carcinome gastrique; la radiothérapie a été pratiquée dans 27% des cas.

**D- ASSOCIATION RADIO-CHIMIOThERAPIE (ARC) :**

La récurrence tumorale loco-régionale, l'essaimage péritonéal et la survenue de métastases, représentent les principales causes d'échec de la chirurgie et de la progression de la maladie. Dans l'expérience de Gunderson et sosin [17], les interventions de seconde intention après gastrectomie curative montrent que 88%

des récidives étaient intrapéritonéales et surtout ganglionnaires dans la région coeliaque avec des métastases à distance dans moins de 5% des cas.

De nombreuses études ont montré que les échecs locaux étaient directement corrélés avec le degré de l'extension pariétale gastrique et le degré de l'extension ganglionnaire. C'est pourquoi des traitements adjuvants sont proposés, comme la radiothérapie, pour améliorer le contrôle local et la chimiothérapie pour compléter les effets locaux de la radiothérapie et avoir une éventuelle action sur la maladie générale [129]. Il est par ailleurs important de sélectionner les malades sur leur état nutritionnel et en particulier leur apport calorique qui doit être supérieur à 1500 Kcal/j ; la chirurgie gastrique étant une chirurgie lourde [121].

En pratique, les ARC utiles en clinique s'adressent au traitement des tumeurs solides et mettent en œuvre des drogues antitumorales cytotoxiques. Les premiers essais cliniques randomisés ont été publiés au début de la décennie 1990 [176-189]. Ces essais s'étaient montrés assez décevants, avec des toxicités cumulatives nécessitant l'arrêt du traitement et conduisant donc à l'échec thérapeutique. Les essais ultérieurs ont permis de sélectionner les drogues utiles et les protocoles permettant une meilleure maîtrise des toxicités, et de montrer que les ARC apportant un bénéfice sensible sont celles dans lesquelles chaque modalité peut être utilisée à plein dosage. Ainsi l'objectif

majeur de l'association de la chimiothérapie et de la radiothérapie est de bénéficier des effets antitumoraux des deux types de traitement en essayant de ne pas augmenter la toxicité [79].

Les drogues les plus fréquemment utilisées en association concomitante avec la radiothérapie sont le 5- fluorouracile, le cisplatine, l'étoposide et les taxanes [80].

L'avenir pourrait être dans un second temps, l'utilisation de nouvelles drogues (irinotécan par exemple), ou celles de prodrogues orales du 5FU (UFT, capécitabine) comme agents radiosensibilisants au cours de l'association radio-chimiothérapie.

Dans l'étude menée par le Centre d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca entre janvier 1998 et décembre 2002 et colligeant 167 cas avec carcinome gastrique ; le taux d'ARC était de 10.5%.

La prise en charge psychologique de ces malades est bien entendu tout à fait essentielle à chaque étape de leur maladie, de même que le traitement éventuel de la douleur.

#### **IV- STRATEGIE THERAPEUTIQUE GENERALE :**

La prise en charge thérapeutique des cancers de l'estomac est définie selon un référentiel élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire du réseau ONCOLOR (2004) (annexe 4).

## **V- PLACE DE LA CHIMIOThERPIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS GASTRIQUES :**

Si la place du traitement chirurgical en matière d'adénocarcinome de l'estomac est bien établie, celle du traitement dit non chirurgical ne l'est pas d'une manière formelle. Cependant, la survie à 10 ans des adénocarcinomes gastriques réséqués à visée curative, mais avec envahissement ganglionnaire ou tumeur envahissant la musculature, est inférieure à 40%. Plus de la moitié des rechutes surviennent de façon locorégionale [120], chose qui pourrait justifier entre autre la place des traitements adjuvants. L'utilisation des traitements médicaux essentiellement chimiothérapeutiques a enregistré de réels succès ces dernières années [117]. Contrairement à l'attitude japonaise, où l'indication de la chimiothérapie postopératoire en situation adjuvante est un fait quasiment établi, les essais européens et même américains possèdent pour la plupart un bras contrôle préconisant une surveillance simple dans cette indication [117]. Les récents progrès sont contemporains à l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules de chimiothérapie d'abord utilisées en cancérologie colique puis, petit à petit, essayées au cours de phase II dans les autres localisations tumorales digestives notamment gastrique [118].

Ce champ de recherche est encore très productif, avec le développement de nombreux analogues de médicaments anciens dont le bénéfice est lié à :

- ♦ La modalité d'administration, la voie orale supplante la voie parentérale (Capécitabine orale, prodrogue du fluorouracile injectable) [18] ;
- ♦ Une efficacité et une toxicité différentes par rapport au médicament référent (Oxaliplatine active sur les tumeurs digestives et sans toxicité rénale, différente du Cis Platine) [135] ;
- ♦ De nouveaux antimétabolites ayant une activité thérapeutique originale (Gemcitabine).

#### **A- PROTOCOLES :**

##### **1- Monochimiothérapie :**

L'efficacité des monochimiothérapies a été testée dans de nombreuses études de phase II, avec des taux de réponse (pourcentage de malades ayant une réduction de leur masse tumorale d'au moins 50% pour une durée minimale de 4 semaines) compris entre 8 et 35%. Ces études de phase II ont pour la plupart inclus un nombre limité de patients et l'interprétation des résultats est rendue délicate d'une étude à l'autre du fait de

l'hétérogénéité des malades (âge, stade, traitement antérieur) [174].

Les réponses observées avec une monochimiothérapie sont habituellement brèves, de trois à six mois [24, 52].

La plupart des drogues utilisées ont été testées à un stade avancé (tumeur inopérable, métastatique ou en rechute). Les drogues les plus récentes sont étudiées dans des conditions méthodologiques beaucoup plus strictes que les plus anciennes : patients métastatiques, taux de réponse après 4 semaines, réponses évaluées selon les critères de l'OMS. Ainsi les taux de réponse obtenus avec ces molécules sont interprétés avec plus de confiance que les taux de réponse obtenus avec les molécules anciennes (tableau IV).

---

**Tableau IV** : Mono chimiothérapies dans les cancers gastriques  
(Essais de phase II).

---

<b>Produit</b>	<b>Taux de réponse</b>	<b>Durée de réponse en mois</b>
ADR	20%	6,5
FU	22%	5
CDDP	25%	6
MMC	30%	-
CPT11	18%	2
PTXL	17 - 34%	4
TXT	20 - 24%	4-7
UFT	11 - 27%	4
Etoposide	8 - 13%	-

---

*ASCO 2000*

Le 5-FU permet environ 22% de réponse au prix d'une toxicité modérée [129].

La mitomycine C a une efficacité variable allant de 15 à 35% selon les études [129]. Un gain significatif en survie est démontré dans une étude espagnole [57] : la survie à 5 ans était de 76% dans le groupe traité *versus* 30% dans le bras comportant la chirurgie seule. Les autres études fondées sur l'usage de la mitomycine n'ont pu confirmer ces résultats optimistes.

Le cisplatine se distingue des autres drogues avec une efficacité légèrement supérieure, de l'ordre de 25% en taux de réponse, mais surtout par une durée de réponse plus prolongée, supérieure à 6 mois [102].

L'étoposide a une activité modeste avec des taux de réponse variant de 8 à 13% [174].

Le carboplatine, la gemcitabine, et l'idarubicine ont une efficacité minime ou nulle [129].

Les nitroso-urées (BCNU et méthyl-CCNU), dont l'emploi est gêné par leurs propriétés mutagènes et en particulier leur risque de leucémie, ont comme dans le cancer du côlon été abandonnées [129].

Des études portant sur l'efficacité et l'innocuité de la capécitabine en monothérapie dans le cancer de l'estomac métastatique, avancé ou récidivant ont été menées avec des données probantes de l'American Society of Clinical Oncology

(ASCO) de niveau IV (preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas). Dans une étude de phase II la capécitabine a induit un taux de réponse globale de 19 à 28%. Le traitement est bien toléré à l'exception de toxicités hématologiques de grade 3 rapportées chez 24% des patients. Les taux de réponse sont modestes. La survie médiane, soit entre 8 et 9 mois, est de l'ordre de celle rapportée avec le 5-FU (7, 3 mois) [96].

La combinaison orale d'uracile et de tégafur (UFT) a montré une équivalence au FUFOL classique avec un taux de réponse globale de 27% [149].

De nouveaux agents tels que le paclitaxel, les inhibiteurs des métalloprotéinases (MMP) tels que le MARIMASTAT sont en cours d'évaluation dans des études de phase II et III [129].

Une autre approche pour accroître l'efficacité d'un agent anticancéreux est la modulation par l'intermédiaire d'une autre molécule (active ou inactive dans le cancer de l'estomac) qui va augmenter l'efficacité de la drogue initiale en augmentant la cytotoxicité et/ou en modifiant la cinétique de la drogue administrée. L'association 5-Fluoro-uracile /acide Folinique est l'exemple même de l'association d'un agent anticancéreux (le 5-FU) à un modulateur (l'acide folinique). Elle permet de doubler le taux de réponse observé par le 5-FU seul utilisée à la

même dose et au même rythme ; cependant l'efficacité de cette association est faible dans les formes métastasées [129].

L'utilisation de monochimiothérapies est aujourd'hui réservée ; en pratique courante ; aux patients atteints de cancers gastriques inopérables, en deuxième ou troisième ligne de traitement, après échappement à des protocoles de polychimiothérapie et ayant encore un état général satisfaisant (indice de performance de l'organisation mondiale de la santé OMS inférieur à 3). Chez ces patients, les perfusions continues de 5-FU ou la mitomycine C en perfusion longue toutes les 3 semaines peuvent encore trouver une indication [129].

L'évaluation de l'efficacité de nouveaux agents anticancéreux sur le cancer gastrique justifie, par ailleurs, l'utilisation de monochimiothérapie dans cette affection dans le cadre d'essais de phase II [177].

Il est à rappeler, que pour l'instant, aucune monothérapie ne démontre un impact sur la survie [129].

## **2- Polychimiothérapie :**

L'association chimiothérapique emploie plusieurs substances (souvent de trois à six). Ces substances sont choisies en fonction de leur mécanisme d'action qui doit être différent afin de limiter l'apparition de résistances croisées sans additionner les

effets toxiques : chaque produit peut ainsi être utilisé à sa dose optimale sans augmentation du risque [32].

Devant les résultats modestes obtenus avec la monochimiothérapie, il paraissait logique d'associer plusieurs drogues efficaces. De très nombreux essais de phase II et III ont été réalisés pour sélectionner des associations chimiothérapeutiques efficaces (annexe 5).

Plusieurs combinaisons de drogues ont été testées (tableaux V et VI).

- ♦ FAM, EAP, FAMTX, FUP, FEP, ECF, ELF, PELF, FLAP, MCF, FOLFOX
- ♦ TXT-FU, TXT-FU-CDDP, TXT-CPT11, CPT11-CDDP, CPT11-5 FU- AF (ou Folfiri), PLTXL-FU, PTXL-FU-CDDP.

Les taux de réponse sont élevés s'associant toutefois à une morbidité et une mortalité importantes.

---

**Tableau V** : Sélection de polychimiothérapies dans les cancers gastriques (essais de phase II) [174].

<b>Polychimiothérapie (réf.)</b>	<b>Nombre de malades évaluables</b>	<b>Réponses objectives (%)</b>	<b>Survie médiane (mois)</b>
Avec CDDP			
EAP	67	64	9
ECF	128	71	8,2
FUP	83	43	9
PELF	85	43	8,1
TC	48	56	9
CPT11-CDDP	44	48	9
Paclitaxel-5 FU-CDDP	41	51	6,5
ECT	24	38	9,9
MCF	290	39	8,8
Sans CDDP			
FAMTX	67	33	6
ELF	33	48	10,5
Paclitaxel-5 FU	29	65	12
5 FU-AF-MMC	30	37	7

**Tableau VI** : Principales polychimiothérapies testées dans le cancer de l'estomac (essais de phase II ou essais de phase III) [174].

<b>Références</b>	<b>Schéma thérapeutique</b>	<b>Nombre de patients évaluable</b>	<b>Reponses (%)</b>	<b>Survie médiane (mois)</b>
Kovach 1974	5 FU + BCNU (1)	34	41	-
Mac Donald 1980	5 FU + ADRIA + MMC (FAM) (1)	62	40	8-10
Cullian 1985	5 FU	51	18	NS
	5 FU + ADRIA	49	27	
	5 FU + ADRIA + MMC (FAM)	51	38	
			NS	
WILLS 1991	FAM	105	9	6,7
	FAMTX	107	41	9,7
			P<0,001	P<0,001
Kim 1993	5 FU	94	26	7
	5 FU + ADRIA + MMC (FAM)	98	25	7
	5 FU + CDDP (P-FU)	103	51	8
			p < 0,01	NS
Vanhoefer 2000	VP16 + 5FU + AF (ELF)	399	9	7,2
	CDDP + 5 FU (P-FU)		20	7,2
	5 FU + ADRIA + MTX (FAMTEX)		12	6,7
WEBB 1999	EPI + CDDP + S FU (ECF)	274	46	8,7
	5 FU + ADRIA + MTX (FAMTX)		21	6,1
			p = 0,00003	p = 0,0005
Cocconi 1994	5 FU + ADRIA + MMC (FAM)	52	5,6	5,6
	CDDP + 5 FU + EPI + AP (P-ELF)	85	46	8,1
			p = 0,0001	NS
Murad 1999	FU paclitaxel (1)	29	65	12
Boku 1999	CDDP – CPT (1)	44	48	9

Les polychimiothérapies utilisées dans l'étude menée par le Centre d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca entre janvier 1998 et décembre 2002 sont représentées dans le tableau ci-dessous (tableau VII).

---

**Tableau VII** : Principaux protocoles utilisés au cour de l'expérience du COIR.

---

<b>ELF</b>	étoposide 100 mg j1-j5 5 FU 750mg à 1g j1-j3 Ac folinique 175 mg j1-j3	chez 9 patients
<b>FAMTX</b>	adriamycine 50 mg j1 Méthotrexate 1g/m <sup>2</sup> j1 1500mg j2 5FU 1g j1 Ac folinique 25 mg per os 24 h après MTX j2, j3, j4	chez 8 patients
<b>FUFOL</b>	5FU 750 mg j1-j5 Ac folinique 25 mg j1-j5	chez 4 patients
<b>FOLFIRI</b>	irinotécan 140 mg j1 5FU 3,5 g en continu sur 22h Ac folinique 100 mg j1	chez 1 patient
<b>5FU+CDDP</b>		chez 1 patient

---

Jusqu'en 1980, les taux de réponse aux polychimiothérapies dans le cancer gastrique ne dépassaient que rarement 35% et ces réponses n'étaient pas toujours évaluées selon les critères de l'OMS. De plus, les taux de réponse complète étaient nuls. L'association la plus utilisée était alors le 5FU-BNCU, car une étude avait montré une efficacité supérieure de cette association par rapport au 5-FU seul [97] en terme de réponse tumorale (41 *versus* 29%), mais cette supériorité n'existait pas pour la survie et n'a jamais été confirmée par la suite.

A partir de 1980, de nouvelles associations ont été testées, avec des résultats qui semblaient plus intéressants :

- ♦ Un protocole fondé sur l'utilisation de la Doxorubicine a été introduit chez les patients atteints de cancer gastrique avancé. Ce régime consistait en l'association de 5-FU, Doxorubicine et Mitomycine C (FAM). L'étude initiale rapportée par Mac Donald donnait un taux moyen de réponse objective de 40%, avec cependant peu de réponses complètes et une médiane de survie médiocre de l'ordre de 8 à 10 mois [113].

Des études ultérieures ont montré une toxicité hématologique importante et des taux de réponse nettement inférieurs (9 à 27%). Elles ont de ce fait abandonné ce protocole [24].

Dans les années 1985, des tentatives d'amélioration du schéma FAM ont évalué l'intérêt de remplacer la mitomycine C par le métyl-CCNU (FAMe), sans effet net sur les résultats dans l'étude randomisée du Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) [178]. Il en est de même pour le remplacement de l'adriamycine par l'épiadriamycine (FEM).

L'adjonction d'acide folinique a permis d'obtenir 45% de réponse au prix d'une toxicité élevée et avec peu de réponse complète.

L'introduction du cisplatine en association au 5-FU et à l'adriamycine (FAP) n'a pas modifié les taux de réponse (environ 40%), mais la qualité de ces réponses a semblé meilleure, avec environ 10% de réponse complète et des médianes de survie de l'ordre de 10 mois [174].

Jusqu'à la publication d'une étude de l'EORTC comparative, le protocole FAM a été considéré comme le protocole de référence.

- ◆ Plus récemment, l'association de cisplatine et de 5-FU en perfusion continue ; de 5 jours ; (FUP) a montré une efficacité supérieure à celle observée avec le 5-FU seul et le protocole FAM, avec une augmentation significative de la survie sans progression tumorale mais sans effet net sur la survie globale [94].

De nombreux essais ont été réalisés pour améliorer l'efficacité et la tolérance de l'association FUP ; l'association

hebdomadaire de 5-FU à fortes doses administré en perfusion de 24 heures associé à l'acide folinique et combiné toutes les 2 semaines au cisplatine, a donné des résultats très encourageants en terme de réponse (73% de réponse), mais avec une toxicité peu diminuée [187].

- ♦ Une polychimiothérapie plus « lourde » et toxique, associant l'étoposide, l'adriamycine et le cisplatine (EAP) a été initialement rapportée comme très active en terme de réponse (57% dont 15% de réponse complète). Les études ultérieures n'ont cependant pas confirmé ces résultats favorables, montrant de plus une toxicité inacceptable : 4 décès toxiques dans un essai randomisé comparant ce protocole au FAMTX (5FU-adriamycine-méthotrexate) [91].

Ce schéma a donc été remplacé par un protocole *à priori* moins toxique associant 5-FU, étoposide, acide folinique (ELF), afin d'éviter les toxicités cardiaque de l'adriamycine et rénale du cisplatine qui rendaient l'utilisation de l'EAP impossible chez de nombreux patients âgés de plus de 60 ans. Dans leur publication initiale, les auteurs allemands rapportaient, avec ce protocole ELF ; 53% de réponse dont 12% de réponse complète [195], mais ces taux élevés n'ont jamais été confirmés par la suite ; et l'essai de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) n'a retrouvé que 9% de réponses avec ce protocole [186].

♦ Le protocole FAMTX caractérisé par l'adjonction de méthotrexate à fortes doses au 5 Fluoro-uracile et à l'adriamycine, avec rattrapage par l'acide folinique à la 24 heure, est le premier protocole qui a amélioré de façon significative la survie des patients ayant un adénocarcinome gastrique évolué [24]. Ce protocole a permis d'obtenir, dans un essai de phase II monocentrique, 63% de réponse dont 7% de réponse complète. Son efficacité a été démontrée dans un essai randomisé mené par l'EORTC, qui a comparé le FAMTX au FAM et qui a montré une toxicité moindre, un taux de RO significativement augmenté et une médiane de survie plus de 14 semaines en faveur du FAMTX [197]. Cette association est cependant délicate à utiliser en routine. Le remplacement de l'adriamycine par l'épiadriamycine (protocole FEMTX) n'améliore pas l'efficacité du protocole FAMTX, et l'adjonction du cisplatine au protocole FAMTX n'augmente pas sensiblement le taux de réponse [190]. Bien qu'étant possiblement cliniquement supérieur et largement utilisé, ce régime FAMTX n'est pas sans toxicité hématologique.

La valeur relative des protocoles FUP, FAMTX et ELF a été comparée dans un essai randomisé ; les résultats n'ont pas montré de différence pour les taux de réponse qui étaient

décevants, inférieurs à 25% et la survie des patients qui était limitée, et non différente selon les bras thérapeutiques [186]. Cet essai a montré de manière surprenante que ces protocoles récents avaient une plus faible activité lorsqu'ils étaient donnés dans le cadre d'études de phase III multicentriques à des patients moins sélectionnés que dans les essais de phase II.

De nouveaux protocoles ont continué à être développés. L'emploi du 5-FU administré en perfusion intra-veineuse continue, associé au cisplatine et à l'épiadriamycine (ECF), a donné dans une étude initiale, un taux très élevé de réponse (82%) au prix d'une toxicité faible [36].

C'est en 1997, que l'équipe du Royal Marsden ; à Londres ; a publié un essai randomisé comparant l'ECF au FAMTX. Le protocole ECF était supérieur en termes de taux de réponse, de survie globale et de survie sans progression, une survie à 2 ans supérieure (14% *versus* 5%) et une meilleure qualité de vie à 24 semaines [194]. Les toxicités étaient équivalentes mais différentes ; hématologique et infectieuse pour le FAMTX, digestive avec l'ECF. Cette étude semble avoir mis un terme à l'utilisation de FAMTX ; certes efficace ; mais de réalisation difficile dans des centres peu expérimentés (sauvetage par l'acide Folinique avec dosage de la méthotrexatémie et alcalinisation des urines) [194].

On reproche cependant à cette étude de mélanger des cancers localement évolués et des cancers métastatiques n'ayant

pas le même pronostic et des cancers de l'estomac et des cancers du cardia et du bas œsophage n'ayant pas la même chimiosensibilité, d'imposer au patient une perfusion continue, et la médiane de survie qui est de 9 mois *versus* 20 mois dans le cancer du côlon [162].

Les résultats optimistes de ce schéma ont été confirmés dans une étude de Phase III qui a comparé l'ECF à l'association mitomycine-CF aussi active mais moins bien tolérée. La chimiothérapie de type MCF a entraîné un déclin significatif de la qualité de vie. Les différences ont surtout été marquées pour les domaines physique, psychologique, cognitif, et pour la fatigue [36].

Ces constatations ont conduit un certain nombre d'experts à considérer la combinaison cisplatine-5FU éventuellement associée à l'Epirubicine comme un protocole de référence.

Une autre étude a montré que le protocole 5FU-acide folinique-épiadriamycine-CDDP (P-ELF) était supérieur au protocole FAM au prix d'une hématotoxicité importante [30].

Plusieurs équipes ont rapporté l'intérêt d'une combinaison plus simple de 5FU en perfusion continue « sur 5 jours » et du cisplatine. Les phases II publiées utilisant ce protocole rapportent des taux de RO très satisfaisants, voisins de 48% [156]. Par ailleurs, une étude phase III comparant les protocoles FAMTX et FUP au 5-FU seul, montrait une augmentation de la survie dans le bras FUP sans effet significatif sur la survie globale [94].

Afin d'améliorer les résultats et la tolérance des polychimiothérapies dans cette affection, plusieurs études de phase II récentes ont évalué de nouvelles associations, en améliorant les schémas thérapeutiques à base de drogues classiques ou en introduisant de nouvelles drogues avec des résultats prometteurs. Ainsi pour « limiter » la toxicité gastro-intestinale du FUP (5 FU-cisplatine) ; un nouveau schéma LV5FU2 type de Gramont a été utilisé [22].

Dans un rapport de l'ASCO 2001, il a été tenté de remplacer les perfusions continues de 5-FU du protocole de référence ECF par de la capécitabine, épiadryamicine et cisplatine. La dose recommandée de capécitabine était de 1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour ce qui permet d'espérer une meilleure qualité de vie des patients, la toxicité de ce protocole semble modérée prédominant sur les polynucléaires.

L'association de 5-FU et de paclitaxel a donné des résultats prometteurs, avec 65% en terme de taux de réponse RO et 24% de réponse complète et une survie médiane de 12 mois [47]. Il en est de même pour l'association de Cisplatine et d'Irinotécan, qui a permis 14% de RO chez des patients, avec une survie médiane de 9 mois, au prix cependant d'une toxicité hématologique importante [19].

D'autres nouvelles associations ont été testées, telle que l'association taxol-carboplatine-UFT. Toutes sont relativement

actives, avec un taux de réponse qui se situe autour de 50%, des tolérances qui sont acceptables et des schémas qui s'éloignent un peu des schémas habituels, à ceci près qu'il y a également des schémas d'association 5-FU-campto-platine qui apparaissent et qui seront testés contre l'ECF qui est un standard anglais [151].

Malgré ces résultats modestes, il est logique de proposer une chimiothérapie aux patients ayant un état général conservé, en raison des résultats de trois essais randomisés récents qui ont comparé un traitement limité aux soins de confort et une chimiothérapie (tableau VIII). Deux de ces essais utilisaient une chimiothérapie relativement toxique et aujourd'hui considérée comme obsolète : le FAMTX [131] ou le FEMTX [148]. Ces deux essais, sont tout à fait concordants, la chimiothérapie, quoique relativement toxique, permet d'espérer une survie à 1 an de 40% environ, alors qu'elle est quasi nulle dans le groupe contrôle, et la médiane de survie est plus que triplée par la chimiothérapie. Le troisième a utilisé le protocole ELF avec des résultats similaires, bien que la différence de survie globale n'ait pas été significative [66].

---

**Tableau VIII** : Chimiothérapie versus traitement symptomatique dans les cancers gastriques métastatiques [66].

---

<b>Référence</b>	<b>Traitement</b>	<b>Nombre de malades</b>	<b>Survie médiane (mois)</b>	<b>P</b>
Murad, 1993	FAMTX	30	9	0.001
	Traitement symptomatique	10	3	
Pyrhonen, 1995	FAMTX	21	12	<0.0006
	Traitement symptomatique			
Scheuthauer, 1995	ECF	18	7.5	0.05
	Traitement symptomatique	19	9	
Glimelius, 1997	ELF ou 5FU-AF	31	8	<0.003
	Traitement symptomatique	30	5	

---

**B- MODALITES DE LA CHIMIOTHERAPIE :**

**1- Chimiothérapie adjuvante :**

Dans les cancers gastriques, une chimiothérapie additionnelle est considérée comme adjuvante si une résection R0 (résection macroscopique de la maladie avec marges saines sans métastase à distance apparente) est réalisée.

Celle-ci concerne donc les patients ayant bénéficié d'une résection gastrique curative R0 mais présentant des facteurs de risque de récurrence élevés (séreuse envahie et/ou envahissement ganglionnaire: T> 3 et/ou N>1) [47].

Dans notre série locale 23 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante avec 10 patients perdus de vue au cours de la chimiothérapie.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante ; 20 cas avaient un envahissement ganglionnaire et 3 cas avaient des limites d'exérèse positives.

**a- Chimiothérapie adjuvante systémique :**

L'un des premiers essais a été conduit par le Veteran Administration Surgical Oncology Group (VASOG); les patients étaient randomisés entre chirurgie seule et chirurgie + 5 Fluorodéoxyuridine (5Fud R), aucun bénéfice en survie n'a pu être démontré. Par la suite les agents tels que la mitomycine C, les nitrososurées (BCNU et méchyl-CCNU) ou encore la doxorubicine ont été testés seuls ou en combinaison (tableau IX).

**Tableau IX :** Etudes montrant un bénéfice en survie en matière de chimiothérapie adjuvante.

<b>Etude</b>	<b>Stade</b>	<b>Traitement</b>	<b>Nbre de patients</b>	<b>% de survie</b>	<b>P-valeur</b>	<b>Commentaires</b>
LAMANAGE et NAKAZATO	I-IV RO	MMC Chirurgie seule	242 283	68 à 5 ans 53 à 5 ans	0,05	Résultats non rapportés par la même équipe dans une autre étude
GRAU et al	T1N1-N2 T2-3NX	MMC Chirurgie seule	68 66	41 à 5 ans 26 à 5 ans	< 0,025	Petit nombre de patients
GITSG	T1-4NXMO RO	MeCCNU + 5FU Chirurgie seule	71 71	NS NS	< 0,03	Résultats non reproduits par des études menées par VASOG et ECOG
NERI et al.	T1-3 N1-2	Epirubicin + 5 FU + AF Chirurgie seule	55 48	25 à 3 ans 13 à 3 ans	< 0,01	Petit nombre de patients
GRAU et al.	T1-2, T2-3NX	MMC MMC + uracile + Tegafur	45 40	44 à 5 ans 67 à 5 ans	0,04	Petit nombre de patients. Groupe contrôlé inapproprié
HAGIWARA et al	T3-4NXMO	IP carbone-absorbed cisplatine Chirurgie seule	24 25	69 à 3 ans 27 à 3 ans	< 0,05	Petit nombre de patients. Etude australienne montrant une morbi-mortalité importante sans bénéfice de survie
KIM et al.	III	MMC+5-FU+Ara-C+OK-432 Chirurgie seule	74 64	45 à 5 ans 23 à 5 ans	< 0,05	Petit nombre de patients. Etude similaire n'a pas montré de bénéfice
KIM et al	III	MMC+5-FU+Ara-C+OK-432 MMC + 5FU Chirurgie seule	159 77 94	45 à 5 ans 30 à 5 ans 24 à 5 ans	NP	Etude ayant besoin de confirmation
MAC DONALD et al.	IB-IV	5FU+FA ; 5FU+FA+RT ; 5-FU + FA x 2 Chirurgie seule	281 275	52 à 3 ans 41 à 3 ans	0,03	Nombre et groupe contrôlé appropriés. Protocole pouvant être considéré comme standard

Cur Oncol Rep 2002 ; 4 :222-228.

Si l'on s'en tient aux vingt dernières années, on peut recenser plus d'une vingtaine d'études randomisées ayant étudié l'impact de la chimiothérapie adjuvante (tableau X) administrée par voie orale ou intraveineuse [92-63]. Rares sont les études s'étant tout à la fois révélées positives et exemptes de critiques. La grande majorité d'entre elles n'ayant pas été élaborées pour détecter un éventuel effet positif de faible ampleur. En 1993, une méta analyse incluant 11 essais randomisés comparant la chimiothérapie adjuvante à la chirurgie seule a été publiée par un groupe hollandais et s'est révélée négative, le traitement post-opératoire n'améliorant pas la survie des patients résequés curativement [82]. Critiquée en raison d'insuffisances méthodologiques et de sa non exhaustivité, cette étude a été réanalysée à partir des données disponibles et s'est révélée marginalement positive [143-81]. Plusieurs essais randomisés récents évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante se sont révélés négatifs. L'étude de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) ne montre pas de différence entre le bras traité par 5-FU et CDDP et le bras contrôle [50]. Enfin une étude italienne a évalué, la chimiothérapie suivante : Deux cycles d'EAP suivies par 2 cycles de 5 FU-acide folinique *versus* chirurgie seule. Il n'existe pas de différence de survie globale entre les groupes, et deux décès toxiques sont observés dans le bras chimiothérapie. La chimiothérapie pourrait cependant avoir un

intérêt chez les 100 patients ayant plus de sept ganglions envahis ; la survie à 5 ans étant de 42% dans le groupe chimiothérapie *versus* 22% dans le groupe chirurgie seule [45].

**Tableau X** : Résultats des essais randomisés récents comparant chirurgie + chimiothérapie *versus* chirurgie seule dans le cancer de l'estomac opérable [83].

Référence	Schéma thérapeutique	Nombre de patients	Survie à 5 ans
Schlag 1987	Chirurgie 5-FU + BCNU <i>versus</i> chirurgie seule	103	NS
Coombes 1990, Lise M 1995, Mc Donald 1995	Chirurgie puis 5-FU + ADRIA + MMC <i>versus</i> chirurgie seule	281 176 314	NS NS, p = 0.04 T3, T4 NS, p = 0.02 délai récidive
Nakajima 1999	Chirurgie puis 5-FU + MMC puis UFT <i>versus</i> chirurgie seule (cancers T2, T2 seulement)	288 291	85.8% 82.9% NS
Di Bartolomeo 200	EAP deux cycles puis Fu-Fol deux cycles <i>versus</i> chirurgie seule	137 137	52% NS 48%
Ducreux 2000	Chirurgie puis 5-FU + CDDP <i>versus</i> chirurgie seule	128 133	48% 42% NS

Le meilleur moment pour commencer un traitement adjuvant après la chirurgie est controversé, mais plusieurs arguments plaident en faveur d'un traitement très précoce. En effet ; le risque d'implantation de cellules tumorales dans la cavité péritonéale pendant la chirurgie semble ; en effet ; très important [140].

Deux essais espagnols ont évalué la mitomycine C en traitement adjuvant des cancers gastriques. La première [7-71] étude conclue à un bénéfice de survie pour le bras traité par mitomycine C avec des taux de survie de 40% *versus* 25% pour les patients traités par chirurgie seule ( $p < 0,025$ ), avec un suivi médian de 105 mois. La seconde étude compare deux chimiothérapies adjuvantes (mitomycine seule ou associée à du Ftorafur) avec un bénéfice de survie dans le bras associant les deux drogues, en particulier pour les patients ayant un cancer gastrique de stade IB et II et sans envahissement ganglionnaire (suivi à 5 ans 67% *versus* 44%) [72]. Ces études sont ; néanmoins ; critiquées sur le plan méthodologique et les toxicités de grade III et IV sont non négligeables.

Le choix des protocoles thérapeutiques testés dans les essais cliniques déjà réalisés ou en cours repose principalement sur l'histoire naturelle des adénocarcinomes gastriques et sur l'efficacité des traitements éprouvés en situation évoluée [129].

**b- Chimiothérapie intra-péritonéale (cip) et  
chimiohyperthermie intra-péritonéale (chip) :**

La récurrence intra-abdominale représente un problème essentiel dans le cancer de l'estomac. En effet la majorité des patients atteints de cancer de l'estomac avancé décède du fait d'une récurrence péritonéale.

Conceptuellement, cette approche thérapeutique doit permettre à la chimiothérapie d'éradiquer les micrométastases intrapéritonéales. Plusieurs techniques ont été développées. La chimiothérapie intrapéritonéale en postopératoire immédiat consiste en des irrigations péritonéales de chimiothérapie dans les jours suivant la chirurgie. La chimiohyperthermie intrapéritonéale consiste en une perfusion péritonéale de chimiothérapie dans les suites immédiates de l'exérèse afin d'éviter que des dépôts de fibrine ne protègent les cellules tumorales disséminées. La chimiothérapie est instillée à une température supra physiologique afin de potentialiser son action, la procédure est effectuée sous anesthésie et nécessite un contrôle complexe de la température et de la circulation des fluides pour baigner la totalité de la cavité péritonéale [173].

L'administration de la CIP couplée ou non à une hyperthermie (CHIP), a été testée dans des populations de patients à haut risque de récurrence abdominale. Les métastases peuvent être localisées au niveau du foie, de l'ovaire (tumeur de Krukenberg), dans les culs de sac péritonéaux prérectaux et post-vésicaux et autour de l'ombilic (ganglion de Sister Joseph). Ces constatations ont conduit à un concept de la chimiothérapie intra-péritonéale délivrant de hautes doses de chimiothérapie dans la cavité abdominale. Sugarbaker a étudié particulièrement cette technique dans le cancer du côlon. Plusieurs études en Europe de l'ouest [164] et au Japon [77] (tableau XI) ont été réalisées par l'administration de Cisplatine, mitomycine et 5-FU en intra-péritonéal après une chirurgie curative. Les résultats globaux ont cependant été assez décevants et les traitements non dénués d'effets secondaires ; la combinaison de 5 FU-cisplatine peut « par exemple » être à l'origine d'une péritonite sclérosante.

Dans une étude de phase II menée par Crooks [34] elle était associée à une chimiothérapie intra-veineuse et montrait la faisabilité de la méthode, et aussi des taux de survie intéressants. En revanche ; une étude menée récemment par Wansik qui a utilisée de la mitomycine C en chimiothérapie intra-péritonéale a retrouvé une morbidité augmentée en post-opératoire sans bénéfice sur la survie (129).

L'hétérogénéité des populations étudiées et le petit nombre de patients inclus dans la plupart des études peuvent expliquer, les résultats peu convaincants de cette thérapeutique sur les récurrences péritonéales. Un autre biais de ces études peut résulter de l'inclusion de patients atteints de métastases péritonéales de petite taille [129].

Si la chimiothérapie intrapéritonéale, contrairement aux espérances initiales, [77], ne semble ni réduire le risque de rechute, ni accroître la survie des patients [201-153], il semble en être autrement pour la chimiohyperthermie intrapéritonéale, puisqu'un essai japonais récent randomisant 141 patients atteints de cancer de l'estomac en chirurgie associée à une CHIP et chirurgie seule démontre une réduction significative de la récurrence péritonéale et un bénéfice en survie dans le bras contenant les deux thérapeutiques [62].

Le risque d'effets secondaires, tel qu'un sepsis intra-abdominal ou le saignement ne peut être balancé que par des gains significatifs en survie [129].

La lourdeur de mise en œuvre du traitement, conjuguée à l'absence d'étude de confirmation, proscrivent pour l'heure l'utilisation de la chimiohyperthermie en dehors d'une étude clinique.

---

**Tableau XI** : Principaux essais de chimiothérapie intrapéritonéale [201].

---

<b>Essai</b>	<b>Chimio intra-péritonéale</b>	<b>Effectif</b>	<b>Survie à 5 ans (%)</b>
Hamazoe R, 1994	Chir + CHIP	82	64
T3-T4	Chir		52
Sautner T, 1994	Chir + CDDP	67	17 mois
Stade III-IV	Chir		16 mois
Yu W, 1998	Chir + MMC +	248	39
stade I-IV	5FU Chir		29
			Stade III : 49* vs 18
Rosen HR, 1998	Chir + Mito +	91	sur-mortalité post-op
T3-4	particule de carbone Chir		
Fujimoto S, 1999	Chir + CHIP	141	76 *
T3-4	Chir		58

---

**c- Immunochimiothérapie :**

Une grande diversité de composés (extraits mycosiques et bactériens, divers produits de synthèse...) à l'activité supposée immunomodulatrice a été associée à la chimiothérapie des cancers gastriques dans différents essais randomisés [63], pour la plupart japonais. La plupart de ces essais mettent en évidence des gains modestes lors d'analyses de sous-groupes, ce qui est méthodologiquement discutable. Quelques uns ont, néanmoins montré que l'immunochimiothérapie pouvait comparativement à la chimiothérapie apporter un bénéfice de survie [63-163]. Les études les plus remarquables montrant une augmentation significative de la survie sont celles qui ont concerné l'administration d'une préparation orale d'extraits de *streptococcus pyogenes* (PSK) en association avec de la mitomycine C peropératoire et du 5-FU oral postopératoire et qui reste cependant un des traitement de référence après résection d'un cancer gastrique [163]. Pourtant l'intérêt de ces travaux est régulièrement remis en cause en raison de l'absence de groupe témoin traité par chirurgie exclusive et au motif sans doute plus discutable de la publication quasi exclusive de ces travaux dans des revues japonaises.

Cependant une étude randomisée danoise a utilisée, la cimétidine à action immunomodulatrice connue à raison de

400mg deux fois par jour en postopératoire pendant deux ans entraînant une augmentation juste significative de la survie du groupe traité par rapport à un groupe recevant le placebo [181]. Mais les patients dans cette étude, ont été très hétérogènes avec des tumeurs de stades très différents. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans l'étude de Wotherspoon [198] qui lui, a testé la ranitidine connue pour être moins immunomodulatrice que la cimétidine.

De nombreux essais cliniques ont été menés jusqu'à ce jour, dont aucun n'est jugé assez probant pour recommander un traitement adjuvant en routine. Il n'existe donc à ce jour pas d'argument pour proposer une chimiothérapie adjuvante seule aux patients atteints de cancers gastriques ayant bénéficié d'une chirurgie complète carcinologiquement. Les essais futurs évaluant de nouveaux protocoles de polychimiothérapie contenant des drogues récentes permettront peut-être de changer cette réalité.

## **2- Chimiothérapie néoadjuvante :**

Une autre possibilité afin d'améliorer le pronostic du cancer de l'estomac est l'application d'une chimiothérapie avant la chirurgie : chimiothérapie néo-adjuvante ; dont le but est

d'améliorer le taux de résecabilité d'une part et la survie d'autre part [174].

Cette stratégie offre plusieurs avantages théoriques et démontre déjà un bénéfice clinique dans les cancers rectaux et dans les cancers de l'œsophage lorsqu'elle est associée à la radiothérapie [174].

Il s'agit ici, en délivrant une chimiothérapie préopératoire chez des patients porteurs d'un cancer d'évolution purement locale et *a priori* résecable, d'augmenter le taux de résections curatives en entraînant une sous classification de la tumeur primitive, de traiter précocement les micrométastases infracliniques et permettre d'espérer pouvoir accroître la survie de ces patients. De façon pragmatique, cette approche permet également de sélectionner les tumeurs chimiosensibles susceptibles d'être à nouveau traitées par chimiothérapie après la gastrectomie. Très peu d'études ont été consacrées à ce sujet [112-157], certaines ayant associé au traitement préopératoire une chimiothérapie postopératoire systémique. Deux études [188-196] datant de plus de 10 ans ; testant respectivement l'association EAP et 5-FU + MTX à fortes doses avaient rapporté un bénéfice de ce type de traitement chez les patients atteints de cancer gastrique inextirpable (tableau XII). Dans une étude portant sur des tumeurs un peu moins avancées localement, mais tout de même volumineuses (diamètre maximal tumoral supérieur à 5 cm ou

tumeur infiltrante du cardia, et/ou présence d'images d'adénopathies coeliaques de plus de 2 cm à la tomographie), un bénéfice de la chimiothérapie de type 5-FU + cisplatine selon un schéma conventionnel est retrouvé, sans toxicité majeure [158].

**Tableau XII** : Sélection d'études de chimiothérapie néo adjuvante.

<b>ESSAI</b>	<b>Chimiothérapie préopératoire</b>	<b>Effectif</b>	<b>Réponse objective</b>	<b>Type RO</b>	<b>Médiane de service</b>
			%		
VERSCHUEREN 1998	5FU + FATX (à fortes doses)	-	-	41%	-
WILKE (1989)	Etoposide + doxencicine + CDDP	34	70%	15 patients parmi 23 rondeurs	-
ROU GIER (1994)	5FU + cisplatine	30	-	77%	16 mois

Cur Oncol Rep 2002 ; 4 : 222-228.

Enfin, certains auteurs traitent prospectivement par une chimiothérapie néo-adjuvante tous leurs patients ayant des tumeurs gastriques, à l'exception des tumeurs superficielles.

Trois études ; par les mêmes auteurs ; ont évalué les associations 5 FU-étoposide-cisplatine, adriamycine-cisplatine et 5FU-cisplatine-interféron, en traitement ; néo-adjuvant ; sur des séries comprenant entre 20 et 30 patients, avec des taux de résecabilité ; respectivement ; de 77,90 et 79% [4-6]. Dans la dernière étude, 73% des patients sont vivants à 16 mois ce qui apparaît prometteur. Mais ces études ne sont pas comparatives et l'absence de groupe contrôle rend l'analyse difficile en terme de bénéfice pour les patients.

Plusieurs études randomisées ont comparé l'administration d'une chimiothérapie préopératoire à la chirurgie d'emblée. Une étude randomisée hollandaise incluant 56 patients a évalué la protocole FAMTX en néo-adjuvant : 45% des patients traités par chimiothérapie ont progressé rapidement et n'ont donc pas reçu donc pas la totalité du traitement préopératoire, le taux de résecabilité été supérieur dans le bras chirurgie d'emblée et la survie n'été pas différente entre les groupes [170], et c'est ce qui a fait clore prématurément cet essai.

Dans une autre étude, les patients ont reçu deux cures de chimiothérapie préopératoire associant cisplatine-étoposide -5FU avec un taux significativement plus élevé de résection dans le bras chimiothérapie préopératoire et une moindre infiltration des tumeurs ; cependant ; sans différence significative de survie entre les deux groupes [90].

Certains essais récents ont pu combiner une chimiothérapie néo-adjuvante avec une chimiothérapie intra-péritonéale. Dans l'étude de phase II de Kelsen et al. 3 cycles de FAMTX étaient délivrés en préopératoire. Après résection complète ; les patients ont reçu une chimiothérapie intra-péritonéale comportant du 5-FU et du cisplatine de façon concomitante à une injection intraveineuse de 5-FU. Une sous-classification de la tumeur a été observée chez 51% des patients et une résection curative a été possible chez 61% d'entre eux [92].

Enfin, une étude menée chez des patients ayant des tumeurs classées T4 lors du bilan préthérapeutique a rapporté des résultats globalement négatifs avec cependant une augmentation de la survie pour le sous-groupe de patient ayant pu bénéficier d'une résection complète RO de leur tumeur après une chimiothérapie préopératoire par rapport à ceux qui ne l'ont pas eue [199].

D'autres études randomisées sont cependant nécessaires pour préciser la place de la chimiothérapie néo-adjuvante dans les tumeurs localement avancées de l'estomac.

L'écho endoscopie gastrique pourrait jouer un rôle important dans la sélection des patients qui devraient recevoir un traitement préopératoire en les classant en stades ultrasonores (usT, usN). Il a été montré que les tumeurs classées usT3-usT4 ont effectivement

un très mauvais pronostic comparé à celui des tumeurs classées UsT1-UsT2 [174].

Au total, la chimiothérapie néo-adjuvante a un intérêt certain lorsque les tumeurs sont clairement inextirpables, car dans 30 à 40% des cas elle permet, en cas de bonne réponse, une résection secondaire [75]. En revanche, en cas de tumeurs extirpables, seuls les essais en cours permettront d'en définir le bénéfice et les bonnes indications [174].

### **3- Chimiothérapie des cancers gastriques métastatiques :**

L'utilité de la chimiothérapie des adénocarcinomes gastriques métastatiques est admise depuis les publications d'essais cliniques démontrant le bénéfice d'une chimiothérapie par rapport à une simple surveillance [131] ou à une vitaminothérapie [148].

En revanche, il n'y a pas de consensus quant à la meilleure chimiothérapie à proposer à ces malades. En effet, les chimiothérapies les plus actives en terme de réponse tumorale ou de prolongation de la durée de survie ne sont pas forcément celles qui préservent ou améliorent le plus la qualité de vie [174]. Il y a donc souvent un compromis à trouver, et le traitement doit tenir compte des caractéristiques individuelles de chaque malade, en

particulier de son âge, de son état général, de l'existence de facteurs pathologiques associés, de l'existence de symptômes en rapport avec la progression tumorale et la rapidité d'évolution apparente du cancer.

Un grand nombre de cytotoxiques possèdent une activité antitumorale (diminution du volume des masses tumorales) vis à vis des cancers gastriques évolués avec des taux de réponse en monothérapie variant de 10 à 30% et des durées médianes de réponse n'excédant pas 8 mois dans les meilleurs des cas. Les molécules les plus actives sont : le cisplatine, l'UFT, les taxanes et l'irinotécan [95-136]. Les taux de réponse de plus de 20% attribués au 5FU, à l'adriamycine [31] sont à examiner avec précaution, tant les contraintes liées aux études cliniques (critères de mesure des cibles, confirmation des réponses, précision de l'imagerie médicale) ont évolué depuis les années 1970.

Les années 1980 ont vu apparaître ; avec l'arrivée du cisplatine (CDDP) ; un nombre croissant de nouvelles associations cytotoxiques [98-146] à l'efficacité accrue qui, progressivement pour certaines d'entre elles, se sont comparées les unes aux autres dans des essais randomisés (tableau XIII) [94-154-197].

**Tableau XIII** : Polychimiothérapie dans les cancers gastriques métastatiques : Sélection des principaux essais de phase III [79].

<b>Auteurs</b>	<b>Protocole</b>	<b>Nombre</b>	<b>Réponses objectives</b>	<b>Survie médiane</b>	<b>Commentaires</b>
Wils	FAM	105	9	6,7	FAMTX :
	FAMTX	107	41*	9,7	Association difficile à utiliser en routine
Kim	5-FU FAM	94	26	7,5	Pas différence significative sur la survie globale pour le FUP
	FUP	98	25	7,2	
		103	51*	9,2 (NS)	
Vanhofer	ELF	132	9	7,2	Aucune différence de réponse ou de survie n'été retrouvée entre les trois traitements
	FUP	134	20	7,2	
	FAMTX	133	12(NS)	6,7(NS)	
Waters	FAMTX	116	21	6,1	Une perfusion prolongée du 5-FU limite pour, certains, l'utilisation du protocole ECF.
	ECF	121	46*	8,7*	

\*P&lt;0,001

La première avancée dans ce domaine est sans doute la publication de l'essai de l'EORTC montrant la supériorité en terme de survie du protocole FAMTX par rapport au protocole « historique » FAM [197]. Récemment, ce protocole FAMTX, devenu pour l'EORTC le traitement standard des cancers de l'estomac métastatiques, a été comparé à des associations cytotoxiques [186] développées en France (FUP : 5FU continu et CDDP) [98] et en Allemagne (ELF : 5 FU, VP 16 et acide folinique) [195].

Enfin l'avancée la plus probante et récente en matière de chimiothérapie des cancers gastriques avancés est certainement due à l'association ECF : épi-adriamycine, CDDP et 5-FU (en perfusion intraveineuse continue prolongée) comparée au FAMTX [193-194]. Le protocole ECF s'est révélé supérieur au FAMTX avec une moindre toxicité hématologique [194].

Actuellement, le protocole ECF apparaît ; en France ; comme le protocole de référence en matière de traitement des cancers gastriques métastatiques [194]. Le remplacement du 5-FU continu par le raltitrexed peut se concevoir [53], alors que l'intérêt des dérivés oraux du 5-FU n'est pas encore parfaitement établi [15].

L'apparition de protocoles de polychimiothérapies plus efficaces a, de fait, réactivé les projets visant à apprécier l'impact réel de la chimiothérapie sur la survie en la comparant au traitement symptomatique. Les quatre études ayant comparé la chimiothérapie au traitement symptomatique révèlent que la

survie des patients traités par chimiothérapie est significativement améliorée, avec une médiane de survie s'allongeant de 3 à 9 mois selon les études [66-131].

La toxicité de ces protocoles et la difficulté de leur administration sont loin d'être négligeables, cependant ; dans un grand nombre de cas ; le bénéfice clinique lié à l'administration de la chimiothérapie (levée d'une obstruction digestive, diminution d'une hépatalgie ou d'une dyspnée par exemple) est suffisamment important pour admettre les effets secondaires du traitement. Cependant, la rechute est constante après quelques mois de rémission, et la médiane de survie (période après laquelle la moitié des malades sont décédés) dépasse rarement 9 mois [142].

La qualité de vie (Qdv) est un critère majeur de l'évaluation bénéfice/risque de la chimiothérapie en situation palliative. Dans cette optique ; la FFCD a mené « entre janvier 1999 et septembre 2001 » un essai randomisé de phase II ; en première ligne dans les adénocarcinomes gastriques métastatiques ; en 3 bras : LV5 FU2 (bras A), LV5FU2-cisplatine (bras B) et LV5FU2-irinotécan (bras C). Pour cet essai, la Qdv est mesurée par un indicateur validé en oncologie digestive (QLQ-C30) constitué de 15 scores : 1 de santé globale, 5 d'aptitude fonctionnelle, 8 de symptômes et 1 de problèmes financiers. Cet indicateur permet d'évaluer au mieux le rapport bénéfice/risque, de sélectionner le meilleur bras et d'optimiser la mesure de Qdv pour un essai de phase III. Les

résultats de cet essai montrent que l'association LV5FU2-irinotécan (irinotécan + 5-FU + acide folinique) a une meilleure efficacité et tolérance que les schémas LV5FU2 ou LV5 FU2-cisplatine (où le cisplatine est donné en 2 perfusions, 2 fois par mois) [19-23].

Les douleurs avaient été plus particulièrement étudiées par Pyrhönen [149] qui conclue à un meilleur contrôle des douleurs chez les patients traités par chimiothérapie.

Des études de plus en plus nombreuses s'intéressent à la chimiothérapie de deuxième ligne des tumeurs gastriques :

- L'association irinotecan + cisplatine a donné 68% de réponse chez 16 patients évaluables [49].
- L'association docetaxel-épirubicine, évaluée au cours d'une études de phase II [107] ; a permis d'obtenir un taux de RO de 21%, un contrôle tumoral chez 47% et un effet symptomatique chez plus de 50% des patients. La toxicité hématologique peut être contrôlée par l'adaptation des doses et/ou l'administration de facteurs de croissance. Cette association mérite d'être évaluée en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.

Les associations LV5FU et oxaliplatine (FOLFOX) et LV5FU et irinotecan (FOLFIRI) sont actuellement les polychmiothérapies (validées par des études de phase III) les plus efficaces (taux de réponses, survie sans progression et survie globale). Des essais de

phase II et III sont en cours pour déterminer la meilleure séquence d'utilisation de ces associations. Le FOLFOX 6 (OXA 100 mg/m<sup>2</sup> IV 2h et AF 400mg/m<sup>2</sup> IV 2h puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus puis 5FU 3mg/m<sup>2</sup> IV perfusion continue sur 46 heures) est ; dans une étude de phase II ; considéré comme un traitement efficace et bien toléré des cancers gastriques métastatiques. L'efficacité de l'association LV5FU et oxaliplatine permet dans certains cas une chirurgie d'exérèse des métastases chez des patients pour qui ce geste ne paraissait pas possible initialement. En deuxième ligne ; dans les cancers du côlon métastatiques ; après progression sous LV5FU, l'association LV5FU et oxaliplatine a montré une efficacité supérieure à l'oxaliplatine utilisée en monothérapie [123].

Enfin, l'évolution métastatique ne doit pas faire renoncer à l'exérèse palliative de la tumeur primitive chez un patient présentant des complications locales (hémorragie, obstruction...) [142].

**Cas particulier :** Chimiothérapie des carcinoses péritonéales dans les cancers de l'estomac :

La carcinose péritonéale (CP) est encore considérée par bon nombre d'oncologues comme une maladie avancée au pronostic extrêmement sombre et pour laquelle seule une approche palliative est envisagée.

La fréquence de survenue de ces carcinoses dans les cancers de l'estomac est importante [108] et leur pronostic ne dépasse pas 6 mois avec une survie médiane de 1 mois [29]. Actuellement bien que la chimiothérapie systémique reste le traitement standard de la CP, elle doit être considérée comme un traitement palliatif dans la mesure où la CP récidive chez tous les patients [44].

En 1988, Sugarbaker [173] a développé un nouveau concept original dans l'approche thérapeutique de la C. P : associer une chirurgie de cytoréduction (exérèse chirurgicale quasi complète des lésions péritonéales macroscopiques) à une chimiothérapie intra-péritonéale (CIP) administrée dès la fin de l'intervention pour traiter la dissémination microscopique résiduelle. Cette approche a permis d'obtenir des résultats encourageants, notamment dans le pseudomyxome péritonéal. Quelques années plus tard, Sugarbaker a ajouté l'hyperthermie à la CIP afin d'accroître son effet cytotoxique. Depuis ; plusieurs séries cliniques ont rapporté l'intérêt de la CHIP dans le traitement de la CP d'origine digestive, avec des survies prolongées et des « guérisons » chez des patients sélectionnés.

Quarante neuf patients atteints d'adénocarcinome de l'estomac avec carcinose péritonéale ont été inclus dans un protocole thérapeutique associant péritonectomie et CHIP [61] (circuit fermé, température d'entrée supérieure à 44 C pendant 90 min, utilisation du cavitherme, mitomycine C à la dose de

10mg/l de perfusat) et les résultats sont comme suit :

- Avec un suivi médian de 10, 3 mois ; la mortalité à 30 jours était de 4% et la morbidité de 30%.
- Cinq patients ont bénéficié d'une résection macroscopiquement complète (CCR-0), 20 d'une résection de type CCR-1 (résidus tumoraux de moins de 5 mm) et 24 d'une résection de type CCR-2 (résidus tumoraux de plus de 5 mm).
- Vingt patients ont reçu une chimiothérapie systémique postopératoire et 9 ont reçu une radiothérapie postopératoire.
- La médiane de survie était de 21,3 mois pour les patients CCR-0 ou CCR-1, et de 6.1 mois pour les CCR-2. Six patients ont eu des survies longues (2 > 3 ans et 4 > 5 ans) et quatre patients (CCR-0) sont encore en vie à 140, 108, 107 et 104 mois.

Deux facteurs prédictifs de la survie sont individualisés en analyse multivariée : la présence d'une ascite en préopératoire ( $p=0.004$ ) et l'importance (CCR) de la péritonectomie ( $P<0.001$ ).

En conclusion, l'association thérapeutique « péritonectomie-CHIP » réalisée par des équipes expérimentées, peut permettre d'espérer des survies prolongées chez des patients très sélectionnés (bon état général, tumeur primitive résécable,

carcinose résecable), au prix d'une morbidité postopératoire relativement importante [65].

**C- PLACE DE LA RADIO-CHIMIOThERAPIE DANS LES  
CANCERS DE L'ESTOMAC :**

Le cancer de l'estomac est diagnostiqué le plus souvent à un stade avancé (stade II ou III).

La radiochimiothérapie post-opératoire associant 5-fluorouracile, acide folinique et une radiothérapie de 45 Gy augmente significativement la durée de vie sans récurrence et la durée de vie globale dans une étude randomisée contre la chirurgie seule. Le débat porte sur l'indication de la radiochimiothérapie postopératoire qui est consensuelle en cas de curage ganglionnaire insuffisant (D0) et discuté en cas du curage D1 [10]. Plus récemment, une étude asiatique avait retrouvé, pour une même combinaison, un bénéfice de survie en cas de traitement néo-adjuvant [202].

### **1- Radiothérapie externe :**

Les bases rationnelles justifiant l'utilisation de la radiothérapie dans les cancers gastriques sont convaincantes puisque la récurrence locale ; seule ou combinée à un processus métastatique ; survient chez pratiquement tous les patients [17].

La revue des études randomisées sur ce sujet n'a pas permis de démontrer un effet bénéfique de la radiothérapie. Des problèmes de méthodologie dans la réalisation de ces études pourraient expliquer l'impossibilité d'identifier cet effet : les séries sont trop petites, les traitements non standardisés dans une même étude et la population des malades est inhomogène. Des études prospectives bien conçues paraissent indispensables [17]. Cependant ; dans les exérèses palliatives (lésions inextirpables); l'irradiation conduit à une survie de 50 à 74% à 1an et de 20 à 35% à 2 ans [105].

Dans l'étude menée par le Centre d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca, la radiothérapie externe a été utilisée chez 14 patients associée à la chirurgie +/- chimiothérapie.

***a- Préparation du traitement: (106)***

a-1- Volume cible : (fig. 13)

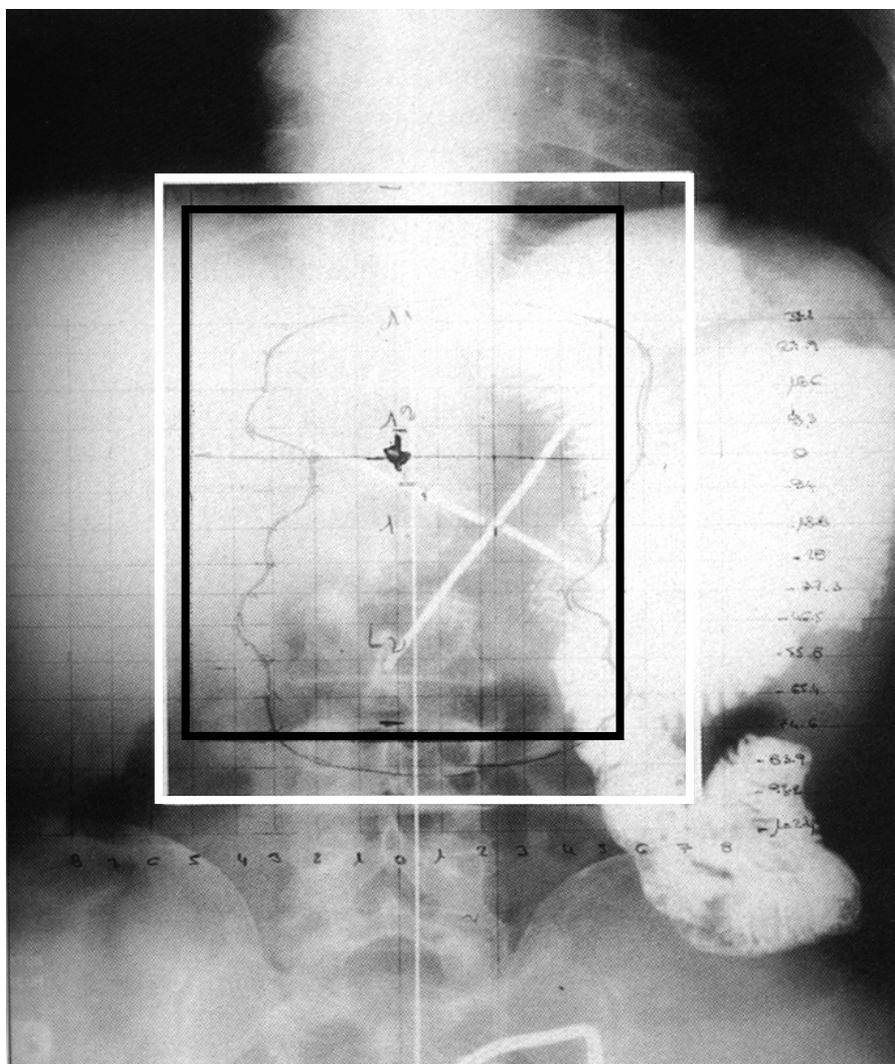
Le volume cible doit englober la lésion et les premiers relais ganglionnaires, d'où une complexité accrue par la présence de nombreux organes critiques de voisinage.

L'estomac étant en place, les limites du volume cible seront:

- Supérieure, 2 cm au dessus du cardia opacifié (correspondant au disque vertébral D10-D11) ;
- Latérale droite, 3 à 4 cm en dehors des corps vertébraux ;
- Latérale gauche, 2 cm au delà de la grosse tubérosité opacifiée, limite suffisante pour inclure la chaîne splénique ;
- Inférieure, le disque L3-L4;
- Postérieure, le bord antérieur des corps vertébraux ;
- Antérieure, 2 cm en avant de l'estomac opacifié.

En cas d'irradiation post-opératoire, les limites du volume cible devront tenir compte des données préopératoires (transit oeso-gastro-duodéal, coupes scannographiques).

Un deuxième volume cible, interne au premier, peut être défini et correspond soit à la seule lésion, repérée radiographiquement, pour les patients non opérés, soit à un reliquat ou au lit tumoral repéré par des clips en cas d'irradiation post-opératoire.



**Figure 13** : Simulation de l'irradiation d'un cancer de l'estomac [105].

a-2- Organes critiques :

Certains organes doivent être pris en compte de par leur proximité avec les volumes cibles : les reins, le foie, le cœur, l'intestin grêle et la moelle épinière [121]. Les champs d'irradiation devront être adaptés individuellement selon la localisation des organes radiosensibles. En général, des champs opposés postérieur et antérieur sont utilisés avec une protection partielle pour les reins et le foie selon la localisation tumorale.

Le rein gauche est rarement épargné, notamment si la tumeur siège sur la grande courbure.

Pour une dose supérieure à 45 Gy, la moelle épinière devrait également être protégée.

Souvent, une combinaison de trois ou quatre champs pourrait permettre une meilleure distribution de la dose [17].

a-3- Prise des contours anatomiques :

La position de traitement est le décubitus dorsal, tête droite, bras relevés, mains sur la tête. Les repères cutanés plombés sont placés sur la peau : en avant, 5 cm sous l'appendice xyphoïde ; latéralement, dans le même plan transversal à 10 cm du plan de la table.

L'opacification barytée de l'estomac est réalisée, de même qu'un repérage rénal par urographie intra-veineuse.

a-4- Plan de traitement :

L'irradiation sera effectuée par rayons X de haute énergie. La technique la plus simple et la mieux adaptée comporte 2 faisceaux fixes opposés antérieur et postérieur, isocentriques, de 15 cm x 18 cm environ, apportant chacun la moitié de la dose. Ils permettent une irradiation homogène du volume cible. La mise en place de protection vis-à-vis de la moitié inférieure du rein gauche, de la base pulmonaire gauche, du foie et de la partie inféro-interne du rein droit est nécessaire.

***b- Dose :***

Il est recommandé de limiter la dose/séance à 1,80 Gy, soit 9 Gy hebdomadaire pour 5 séances avec une première série de 50 Gy. Un complément de 10 à 15 Gy selon les mêmes modalités peut être apporté sur le volume réduit [105].

***c- Conduite de l'irradiation :***

Amaigrissement et dénutrition constituent pour les malades porteurs de lésions gastriques des risques importants lors de l'irradiation ; d'où l'intérêt d'une prise en charge nutritionnelle spécifique dès le début du traitement, associée à un traitement anti-émétique [105].

**d- Complications de la radiothérapie :**

Au troubles généraux (asthénie, anorexie, amaigrissement) et digestifs hauts (nausées, vomissements) peuvent s'ajouter de la diarrhée, une leucopénie (essentiellement en cas de chimiothérapie antérieure ou simultanée). Hémorragie ou perforation aigue sont exceptionnelles mais doivent être mentionnées.

Les éventuelles complications, de type néphropathie, doivent être évitées en protégeant totalement 1 rein et en ne dépassant pas 20 Gy en 5 semaines en cas d'irradiation des 2 rein.

**2- Associations radio-chimiothérapie :**

**a- Radio-chimiothérapie adjuvante :**

Les deux études les plus anciennes [43-125] ayant étudié l'impact de la radiothérapie adjuvante ; la plupart du temps associé à la chimiothérapie [43-114] ; n'ont concerné qu'un faible nombre de patients (62 au maximum) et seule l'une d'entre elles [125] montre un bénéfice de survie à 5 ans pour les malades traités par radio-chimiothérapie concomitante (tableau XIV). Les études de phase III montrent que la radiothérapie effectuée en postopératoire a un intérêt modeste mais statistiquement significatif sur la survie des malades atteints de cancer de la

jonction oesogastrique [47]. De petites séries suggèrent également que la survie est améliorée après radiothérapie associée ou non à la chimiothérapie par le fluoro-uracile [180].

Cependant, le reproche majeur que l'on peut faire à ces études adjuvantes est que ; selon les séries ; de 10 à 45% des patients n'ont bénéficié que d'une résection palliative. Les traitements sont peu standardisés, en particulier pour la radiothérapie ; dans une même étude, ils pouvaient être modifiés, rendant difficile l'interprétation de ces résultats.

**Tableau XIV** : Principales études testant la radio-chimiothérapie en situation adjuvante [121].

<b>Auteurs</b>	<b>Nombre</b>	<b>Schémas</b>	<b>Survie médiane</b>	<b>Récidive locale</b>
Dentetal	66	chx	(SV3)	38%
		Chx+RTH +5-FU		28%
				[P : NS]
Moertel	62*	chx	(SV5)	4%
		chx+RTH +5-FU		20%
				[P < 0,05]
Allum et al	436	chx	(SV5) 20%	57%
		chx+RTH	12%	31%
		chx+FAM	19%	35%
				[P : NS]

\* Patients atteints de tumeurs de très mauvais pronostic : tumeurs T4, localisation au niveau du cardia, limite plastique.

L'étude de Mac Donald et al. conduite depuis 1991 ; a évalué l'efficacité de l'association radio-chimiothérapie chez des malades opérés pour un cancer de l'estomac : 603 patients opérés d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique et à haut risque de récurrence (T3 et T4 quel que soit N ou N+ quel que soit T) sont inclus ; dont 47 patients sont non éligibles ; les 556 patients sont randomisés en deux bras, chirurgie seule ou chirurgie suivie d'une radiochimiothérapie selon le protocole « Mac Donald » [114].

Le traitement adjuvant consiste dans un premier temps en un cycle de FUFOL Mayo clinic en bolus avant la radiothérapie suivi d'une association : Radiothérapie fractionnée et chimiothérapie par du FUFOL. Le protocole est comme suit :

**Un cycle de FUFOL FAIBLE :**

- leucovorine 20mg/m<sup>2</sup>/jour J<sub>1</sub> à J<sub>5</sub>.
- 5FU 425 mg/m<sup>2</sup>/jour J<sub>1</sub> à J<sub>5</sub>.

**Début 28 jours plus tard de la radiochimiothérapie :**

- 45 Gy (1,8 Gy/j, 5 jours par semaines pendant 5 semaines).
- Acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup>/jour et 5-FU 400mg/m<sup>2</sup>/jour les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie.

**Un mois après la fin de la radiothérapie :**

- 2 cycles de FUFOL faible, tous les 28 jours.

Les survies sans progression et globale sont significativement améliorées dans le bras radio-chimiothérapie.

La médiane de survie sans progression est de 19 mois *versus* 30 mois. La médiane globale de survie est de 27 mois dans le groupe chirurgie comparée à 36 mois dans le groupe chirurgie plus traitement combiné.

Un pour cent de décès liés à la toxicité de l'association radio-chimiothérapie est observé ; 41% des patients présentant une toxicité de grade 3 (hématologique et gastro-intestinale principalement) et 32% une toxicité de grade 4 [114].

Cette étude souffre cependant d'un handicap majeur, à savoir que 54% des patients ont un curage ganglionnaire moins étendu qu'un curage D1 [114]. Ainsi au regard des standards chirurgicaux actuels on peut tout au plus estimer qu'un tel traitement améliore la survie sans rechute d'une population de patients n'ayant pu bénéficier d'une chirurgie. Cette impression se confirme quand on met en parallèle la survie à 3 ans (SV3= 50%) des patients traités par radio-chimiothérapie dans cette étude avec celle des patients traités par chirurgie exclusive (mais curage D1 au minimum) dans les séries purement chirurgicales hollandaise (SV3=56%) [20] et anglaise (SV3= 55%) [38]. Il est donc plus judicieux d'optimiser les actes chirurgicaux avant d'adopter cette stratégie comme un standard thérapeutique [47].

Les résultats de l'essai intergroupe américain ont ; désormais ; fait changer aux Etats-Unis les standards thérapeutiques en situation adjuvante dans le cancer de l'estomac. Tous les patients à haut risque de rechute (T3 et T4 quel que soit N ou N\* quel soit T) ou n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie optimale (curage non D1), se voient ; en réunion multidisciplinaire ; proposer un traitement par association radio-chimiothérapie type Mac Donald [114]. Seuls pourront être traités les patients en bon état général, et avec une reprise alimentaire correcte, l'association radio-chimiothérapie risquant sinon, de majorer les effets néfastes de la gastrectomie en termes nutritionnels.

Par ailleurs, les données récentes issues de la chimiothérapie du cancer colorectal montrent la supériorité des schémas infusionnels de 5-FU (type LV5FU2) par rapport aux schémas de 5FU bolus américain en terme de toxicité. Le protocole LV5FU2 associe :

- Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou 1 - folinique ou leucovorine 200 mg/m<sup>2</sup> en 2 heures ;
- Puis 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min suivi de 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 heures (tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures - 2 mois).

Et afin d'améliorer la tolérance du schéma de l'association radio-chimiothérapie «Mac Donald » ; une étude multicentrique rétrospective [39] a remplacé, dans l'association radio-chimiothérapie postopératoire ; le protocole FUFOL par le protocole LV5FU2 simplifié.

Au terme de cette étude multicentrique ; la tolérance de l'association LV5FU2 - Radiothérapie paraît meilleure que celle du schéma Nord-américain utilisant le FUFOL Mayo Clinic : aucune toxicité digestive grade 3 ou 4 contre 33% (p= 0,006), 7% de toxicité hématologique grade 3 ou 4 contre 54% (p= 0,001) et aucun arrêt pour toxicité hématologique ou digestive sévère contre 17% [39].

***b- Radiochimiothérapie néo adjuvante :***

Comme dans beaucoup d'autres localisations, l'association radiochimiothérapie préopératoire, dans les cancers de l'estomac; connaît un intérêt croissant, et pourrait permettre d'éviter la morbidité de traitements post-opératoires réalisés chez les malades fragilisés, dont l'état nutritionnel postopératoire contre-indiquerait pour certains la radiochimiothérapie adjuvante [47].

L'étude de Shchepotin [167] comporte 293 malades randomisés entre une chirurgie seule et une chirurgie précédée d'une radiothérapie ou une radiothérapie associée à une hyperthermie. La radiothérapie préopératoire est de 20 Gy, administrée en fractions de 5 Gy. Un avantage de survie de 21% à 5 ans est mis en évidence uniquement pour le traitement associant radiothérapie préopératoire et hyperthermie.

Une étude de phase I-II [155], incluant 19 patients, évalue la dose optimale de radiothérapie externe (31,2 - 38,4 Gy « dose recommandée » et 45,6 Gy) associée à 2 cycles de chimiothérapie (2 cycles J1-J21 à base de 5-FU 800mg/m<sup>2</sup> ; leucovorine 60 mg et CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>). Un patient est en réponse histologique complète et 8 patients (44%) en réponse partielle majeure (reliquat < 1cm<sup>2</sup>). Le taux de survie sans récurrence à 3 ans est de 50%.

Les séries récentes évaluant la radiothérapie préopératoire associée à la radiothérapie peropératoire [111] n'ont pas été retenues par les SOR.

Dans la littérature, il n'a pas été identifié d'essais randomisés de phase III comparant la chirurgie seule à la chirurgie précédée de radiochimiothérapie.

Pour les tumeurs du cardia, l'approche néo-adjuvante a été beaucoup plus utilisée, probablement par analogie avec les cancers épidermoïdes de l'œsophage où l'intérêt de la radiothérapie préopératoire ; associée ou non à la chimiothérapie ;

est justifiée compte tenu de l'expérience développée dans les cancers épidermoïdes [17].

**c- Radiochimiothérapie exclusive :**

L'association de chimiothérapie et de radiothérapie a surtout été utilisée pour des tumeurs inextirpables ou en cas de résection incomplète [8].

Dans l'étude randomisée princeps de la Mayo Clinic, publiée en 1969, comparant la radiothérapie seule à l'association 5FU-radiothérapie pour des cancers gastriques inextirpables, la survie moyenne des malades traités par l'association est significativement supérieure à celle des malades traités par radiothérapie seule (13 *versus* 6 mois) [126]. Une étude ultérieure n'a pas confirmé ce bénéfice en ajoutant le méthyl-CCNU, mais les quelques survivants à long terme dans ce travail sont tous dans le groupe traité par l'association radio-chimiothérapie [178].

Plus récemment, une étude portant sur 29 patients ayant un adénocarcinome du cardia traités par radiothérapie (54 à 60 Gy) associée à une chimiothérapie par 5-FU et cisplatine ; 19 patients présentent une réponse endoscopique complète, 15 de ces patients sont opérés et la pièce d'exérèse est stérilisée chez 6 d'entre eux [64].

Il y a donc quelques indications de radiochimiothérapie exclusive dans les cancers gastriques qui semblent d'autant plus licites que le siège de la tumeur se rapproche de l'œsophage où ce type de traitement est couramment utilisé dans les formes localement avancées [9].

***d- Radiothérapie per-opératoire :***

La radiothérapie per-opératoire (RTPO) permet de délivrer une dose unique à une masse tumorale résiduelle pendant la procédure chirurgicale. Cette technique permet de réduire considérablement le risque d'irradiation des structures normales qui sont déplacées en dehors du champ d'irradiation. Elle implique qu'il n'existe aucune métastase à distance, que la tumeur primitive soit enlevée et que tout le tissu tumoral résiduel soit bien compris dans le champ d'irradiation [17].

Cette approche est surtout développée par les Japonais. Des études non randomisées semblent indiquer qu'un bénéfice en survie est surtout perceptible pour les tumeurs de stade III ou IV. La dose de radiothérapie délivrée en une fois est en moyenne de 20 Gy [1].

Cent patients sont randomisés ; dans une étude publiée par le National Cancer Institute ; entre une chirurgie associée à une radiothérapie per-opératoire (20 Gy) *versus* une chirurgie seule pour les stades I et II et une chirurgie associée à une radiothérapie

externe conventionnelle (50 Gy) pour les stades III et IV [169]. La survie médiane est de 25 mois pour le groupe RTPO et de 21 mois pour le groupe avec chirurgie et radiothérapie externe conventionnelle, le taux de récurrences locales est significativement abaissé dans le bras avec RTPO, soit 44% de récurrences locales *versus* 92% pour la radiothérapie externe ( $< 0,0001$ ).

La RTPO est un concept tout à fait intéressant : les études réalisées sont purement indicatives. Il s'agit néanmoins d'une analyse de sous-groupes dont on ne peut tirer des arguments formels. Par ailleurs, les études randomisées comportent peu de malades : leurs résultats ne permettent donc pas de recommander cette approche en routine [17].

➤ Concernant notre expérience locale la prise en charge thérapeutique des 167 patients inclus a été complète chez 53 patients : 15 patients ont été perdus de vue après une première évaluation ; à 3 mois ; qui a conclu à une rémission complète dans 5 cas, une rémission partielle dans un cas, un échec thérapeutique dans 4 cas et une progression de la maladie dans 5 cas.

Vingt patients seulement étaient évaluables au bout de 4 mois ; une survie à 2 ans sans maladie a été notée dans 7 cas, une progression de la maladie dans 2 cas, une récurrence dans 4 cas et des métastases dans 7 cas.

Le nombre élevé de patients perdus de vue et la disparité entre les deux groupes traités par chirurgie première et par chimio-radiothérapie sans chirurgie ne permet pas d'évaluer la technique thérapeutique dans les 2 groupes.

En effet, dans le groupe des quarante deux cas traités par chirurgie première, l'apport de la chimiothérapie adjuvante ; reçue dans 36 cas ; ne peut être évaluée. De même ; pour les patients n'ayant pas bénéficié de chirurgie.

Pour les vingt et un patients non opérés et ayant reçu une chimiothérapie et/ou radiothérapie exclusive ; un patient a été en rémission complète ; quatre cas en rémission partielle et un échec et progression de la maladie ont été observés chez 16 patients et ce au terme d'un recul moyen de 5 mois.

Concernant la survie à 5 ans, 51 patients ont été perdus de vue ; 7 patients ont été en rémission complète dont 5 patients vivants et 2 décédés et 5 patients ont eu un échec thérapeutique dont 2 vivants et 3 décédés

#### **D- INDICATIONS DE LA CHIMIOThERAPIE :**

Les indications de la chimiothérapie dépendent de:

- l'opérabilité du malade (état général, pathologie cardio-respiratoire associée ...) ;
- du stade TNM de la tumeur.

### **1- Cancers métastatiques :**

Comme pour tous les cancers digestifs avancés, le principal médicament anticancéreux utilisé reste le 5-Fluoro-uracile avec des taux de réponse objective (RO) aux alentours de 20%. Les autres molécules donnant des taux de RO objective comparables sont la mitomycine C, l'adriamycine et le cisplatine. Cependant, le caractère ancien de certaines études doit rendre prudent dans l'interprétation de ces résultats compte tenu de la moindre précision dans l'évaluation de la réponse tumorale [SOR 2003].

D'autres produits comme les nitrosourées ou l'étoposide pourraient aussi avoir une certaine activité à un degré moindre. En revanche, le carboplatine ; dérivé du cisplatine ; largement utilisé dans les cancers ovariens, n'a ici aucune efficacité comparable au cisplatine et donc aucune place [SOR 2003].

Parmi les nouvelles molécules ; les taxanes ; en association au cisplatine et/ou 5-FU ; donnent plus de 50% de RO avec une survie de plus de 9 mois au prix d'une toxicité hématologique importante [129].

L'irinotécan donne, en monothérapie, des taux de RO entre 25 et 43% dans 3 études de phases II menées au Japon [49].

La place du ratitrexed et de l'oxaliplatine est aussi en cours d'évaluation, alors que la gemcitabine n'a ici aucune efficacité.

Au Japon, le standard thérapeutique en matière de chimiothérapie palliative des cancers gastriques est le 5-FU (ou son prodrogue S1) qui trouve aussi ses indications comme seule chimiothérapie possible chez les sujets âgés, sujets avec état général altéré, et les cas où les sels de platine et l'épirubicine sont contre-indiqués [100].

Le protocole ECF est actuellement considéré ; par une minorité d'européens et de canadiens ; comme protocole de référence, standard rejeté par la majorité [129] en raison de :

- La nécessité d'une perfusion au long cours astreignante de 5-FU.
- La survie de 9 mois trop modeste pour un standard.
- Le biais dans l'essai ECF *versus* FAMTX.

La combinaison classique du 5-FU au cisplatine (FUP) est aussi considérée comme chimiothérapie de référence dans les cancers gastriques avancés. Cette association est évaluée dans des essais de phase II [158] et III [186]. L'EORTC rapporte un essai concluant à l'efficacité du FUP par rapport au FAMTX.

Les essais coréens montrent que l'ECF ne bénéficie pas d'avantage par rapport au FUP en terme de réponse, de survie et de toxicité [93].

Devant la sévérité de la toxicité du FUP et tout particulièrement la toxicité gastro-intestinale, le cisplatine est

administré à des doses fractionnées dans un nouveau protocole : le LV5FU2-P où le cisplatine est donné en 2 perfusions de 50 mg/m<sup>2</sup> deux fois par mois. Les récents résultats montrent que le LV5FU2-P est actif et efficace dans les cancers gastriques avancés avec une moindre toxicité en comparaison avec la classique association 5FU-cisplatine. Sa version comprenant l'association LV5FU2 - irinotécan (FOLFIRI) (annexe 6) ; semble être aussi efficace et ; peut être ; plus acceptable par les patients (5-FU en bolus). Des essais phase II-III au cours d'études ultérieures sont indispensables pour confirmer ces résultats [124].

D'autres alternatives de schémas moins toxiques sont proposées :

- ◆ Le protocole HLFP (LV5FU2 + Hydroxyurée + cisplatine à 80 mg/m<sup>2</sup> tous les 28 jours) est actif avec un taux de RO de 62% et une médiane de survie de 11 mois mais une sévère toxicité est fréquente avec cette dose de cisplatine [110].
- ◆ Le schéma AIO-P montre, lors d'un essai randomisé de phase II, une importante efficacité (37% de RO avec une médiane de survie de 9,7 mois) avec une faible incidence de toxicité sévère [129].
- ◆ L'association 5-FU-acide folinique-étoposide (ELF) est un autre protocole de référence selon les SOR.

L'association 5FU-adriamycine-méthotrexate ou FAMTX n'est plus un protocole de référence pour l'EORTC car il n'est pas supérieur au 5 FU-cisplatine et à l'ELF et il est moins efficace que l'ECF.

Au final, les experts du groupe de travail des SOR 2003 s'accordent pour penser qu'une polychimiothérapie doit être proposée chez les patients en bon état général (OMS : 0 ou OMS : 1) et que le schéma impose cependant au patient une perfusion continue sur plusieurs semaines. Le protocole ECF est le seul à avoir fait la preuve (dans deux études randomisées de phase III) d'une amélioration de la qualité de vie par rapport à un autre protocole de chimiothérapie.

Même si un certain cap en terme d'efficacité anti-tumorale avec les polychimiothérapies les plus récentes semble être dépassé, notamment le protocole ECF, les médianes de survie de toutes ces études de phase III sont encore faibles, comprises au mieux entre 7 et 10 mois. On peut donc se poser encore la question de la place d'une chimiothérapie peu toxique à base de 5FU-AF par rapport à des protocoles plus contraignants à base de 5-FU continu et de cisplatine.

Enfin, il reste à découvrir d'autres schémas utilisant de nouveaux médicaments anticancéreux et permettant des alternatives efficaces en deuxième ligne de chimiothérapie pour espérer allonger un peu la survie courte de ces patients.

**2- Cancers non métastatiques :**

***a- Patients opérables :***

*a-1- Cancers gastriques résécables :*

*a-1-1- Traitement néoadjuvants :*

Les cancers résécables doivent être opérés sans chimiothérapie (standard de la SOR 2004). Néanmoins une association radio-chimiothérapie ou chimiothérapie néoadjuvantes dans les cancers gastriques résécables mais localement avancés et/ou infiltrants, restent débattues.

*a-1-2- Traitements adjuvants après  
exérèse chirurgicale :*

L'examen d'au moins 15 ganglions est nécessaire à l'évaluation du statut ganglionnaire (UICC 1997), y compris pour classer un malade pN0 ; lorsque moins de 15 ganglions sont analysés, la maladie est classée pNX.

En cas de curage < D1 (moins de 15 ganglions examinés) et chez des patients T3 et/ou N+, la radiochimiothérapie peut être proposée chez les patients non dénutris selon les modalités de l'essai de MacDonald (standard de la SOR 2004).

Cependant, devant une chirurgie avec curage D1 ou D2 et avec un envahissement ganglionnaire majeur (N2 ou N3), une radiochimiothérapie adjuvante peut être proposée, chez des patients non dénutris (option de la SOR 2004).

a-2- Cancer gastrique non résécable :

La non résécabilité de la tumeur peut être prouvée par la laparotomie ou définie par le bilan extensif (TDM, laparoscopie etc...).

Pour des tumeurs inextirpables, une chimiothérapie par LV5FU2-CDDP ou ECF ou radiochimiothérapie puis réintervention pour résection éventuelle si réponse « second look » peuvent être proposées (recommandations de la SOR 2003).

**b- Patients non opérables à cancer gastrique résécable** :

Une chimiothérapie par LV5FU2-CDDP, ECF ou radiochimiothérapie peut être proposée si l'état du patient le permet (recommandations de la SOR 2003).

**3- Traitement des autres formes cliniques :**

***a- Cancer du cardia :***

Les adénocarcinomes du cardia ont une incidence en augmentation dans les pays occidentaux. Leur position anatomique à la jonction œsogastrique fait que, dans les essais thérapeutiques, ils sont regroupés parfois avec les adénocarcinomes œsophagiens et parfois avec les adénocarcinomes gastriques mais rarement individualisés. En cas de tumeur réséquable, le bénéfice de la chimiothérapie n'est pas clairement établi. Des essais thérapeutiques précisant la place respective de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de la chirurgie sont nécessaires. En cas de tumeur localisée non réséquable, l'association radiochimiothérapie est supérieure à la radiothérapie seule. En cas de tumeur métastatique, le traitement par chimiothérapie rejoint celui des adénocarcinomes gastriques métastatiques [9].

***b- Linite gastrique :***

La linite gastrique est une forme très particulière de cancer gastrique. Son diagnostic reposait jusque-là essentiellement sur des arguments morphologiques de prise en masse de l'estomac par

une tumeur infiltrante avec histologie compatible : stroma fibreux et présence de cellules en bague à chaton. Le diagnostic est maintenant facilité par l'échoendoscopie qui met en évidence un épaissement de la paroi gastrique aux dépens de la sous-muqueuse. L'échoendoscopie permet de préciser le concept de linite localisée qui est jusque là exceptionnel et évoqué après diagnostic fortuit la tumeur. Par rapport à l'adénocarcinome gastrique dans sa forme habituelle, il apparaît que la linite n'a en commun que la localisation à l'estomac. L'épidémiologie de la linite gastrique est spécifique avec une moyenne d'âge de survenue nettement inférieure. Sa physiopathologie est inconnue mais ne semble pas impliquer l'*Helicobacter pylori*. Son mode d'extension se distingue également des autres cancers de l'estomac avec une grande fréquence de l'atteinte péritonéale et des ovaires alors que le foie est plus rarement touché. Son pronostic est plus mauvais que celui de l'adénocarcinome gastrique habituel. Malgré de fréquentes extensions vers l'œsophage, le duodénum, la gastrectomie totale reste le traitement de référence lorsqu'il n'y a pas d'extension métastatique. Aucun traitement adjuvant n'a fait la preuve d'une quelconque efficacité après résection complète. En cas de métastases, il a été constaté que cette tumeur est peu chimiosensible. Peu d'essais précisent cependant spécifiquement le taux de réponses au sein du sous-groupe des linites gastriques.

Dans une expérience unicentrique, la chimiothérapie par perfusion continue de 5FU + épi-adriamycine + cisplatine (protocole ECF) s'est révélée plutôt moins toxique et plus efficace que les protocoles standard type 5FU + cisplatine [101].

***c- Tumeurs stromales :***

Les tumeurs Stromales ou GIST (Gastrointestinal stromal tumors) sont des tumeurs non épithéliales, développées aux dépens du tissu conjonctif de la paroi des organes du tube digestif. Elles sont indifférenciées, ne pouvant être rattachées à une origine musculaire lisse, schwannienne ou fibroblastique. L'origine précise de ces tumeurs pourrait être les cellules interstitielles de Cajal.

En fait, il est difficile d'établir un diagnostic histologique formel, même avec l'apport de l'immunohistochimie qui peut cependant distinguer certaines entités, notamment grâce aux marqueurs de type CD 117 et CD 34 [74].

Des progrès actuels, concernant le traitement de ces sarcomes ; jusqu'à présent ; considérés comme des tumeurs agressives et résistantes à la chimiothérapie classique, ont transformé le traitement de cette maladie. La compréhension d'un processus moléculaire de cancérogenèse et l'application d'un traitement utilisé en hématologie dans les leucémies myéloïdes

chroniques (du fait de la similitude entre les mécanismes moléculaires lors de la genèse de cette leucémie et ceux des GIST) a été appliquée et a transformé ainsi le traitement [13].

c-1- Diagnostic des GIST, cellules de Cajal et c-Kit :

IL s'agit d'une nouvelle approche du diagnostic de ces tumeurs, fondée sur plusieurs études récentes. Il apparaît des similitudes immunohistochimiques et ultrastructurales entre les cellules de ce type de tumeurs et les cellules de Cajal.

Les cellules interstitielles de Cajal, encore appelées cellules pacemaker, forment un réseau interposé entre les fibres de la musculature et les plexus nerveux du tube digestif, intervenant dans la régulation de la motilité cellulaire. Les cellules de Cajal ont la caractéristique commune d'exprimer ; le gene c-kit.

Le gène c-kit ; caractéristique des GIST ; est localisé sur le bras long du chromosome 4, il code pour un récepteur ayant l'activité enzymatique de type tyrosine kinase, c'est la protéine c-Wt qui en est responsable, visualisée par la technique immunohistochimique et appelée CD 117.

La tyrosine kinase provoque des processus cellulaires aboutissant à la croissance et la multiplication des cellules. Ce

proto-oncogène a un rôle dans le développement des cellules hématopoïétiques ainsi que, dans les cellules de Cajal [74].

c-2- Nouvelle cible thérapeutique :

Le c-kit est une nouvelle cible thérapeutique spécifique pour ces tumeurs.

Une protéine tyrosine kinase est particulièrement impliquée dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), qui résulte de la transformation cancéreuse d'une cellule hématopoïétique. L'origine de cette maladie est liée à un gène suractivé par translocation chromosomique dont le résultat est une protéine tyrosine kinase hyperactivée, celle-ci étant à l'origine de cette leucémie. La découverte d'un inhibiteur de cette protéine : l'imatinib ; permet d'obtenir des rémissions dans la LMC, et également de modifier le traitement de cette maladie ; la greffe de moelle n'étant alors plus proposée comme traitement curatif d'emblée.

Bien qu'elles semblent différentes, les LMC et GIST peuvent être rapprochées car elles ont en commun une activation accrue des activités enzymatiques de type protéine kinase. Cette hyperactivité enzymatique protéine kinase permet à la cellule de se développer et se diviser de façon anormale.

Dans les GIST, il n'existe pas de translocation chromosomique, à l'origine de l'activation du gène de protéine kinase, mais une mutation du gène protéine kinase lui-même.

Cette mutation aboutit au même résultat qu'une translocation activant le gène et provoque une activation constitutionnelle du récepteur. Les tumeurs de type GIST porteuses d'une mutation de c- kit sont le plus souvent de haut grade, caractérisées par de fréquentes rechutes et un plus mauvais pronostic que les tumeurs sans mutation de c- kit.

Ainsi une nouvelle cible du traitement est identifiée. Ceci signifie des traitements plus spécifiques et moins toxiques. La logique de ce traitement est ici un mécanisme moléculaire particulier à l'origine du désordre cellulaire [74].

### c-3- Résultats de l'Iapatinib (Gleavec ®) :

La révolution est née lors de la publication d'un cas clinique. Il s'agissait d'un patient finlandais atteint d'une tumeur stromale gastro-intestinale métastatique. Il a été obtenu une réponse complète rapide grâce à un traitement par Iapatinib ou Gleavec quotidiennement pendant plus de 12 mois. Ce médicament était utilisé dans la LMC. L'obtention d'un tel résultat a transformé le traitement de cette tumeur [133].

Le Gleavec®, a été officiellement présenté au congrès de l'ASCO en 2001, grâce à deux études internationales s'intéressant au traitement des patients atteints de GIST c-kit+ :

- Au cours de la première étude, présentée par Van Oosterom, comprenant 36 patients atteints de tumeurs GIST (c-kit positives). 25 des 36 patients avaient des réponses tumorales partielles ; une régression de la masse tumorale de plus de 50% était observée chez 13 d'entre eux ;
- La seconde étude américaine s'intéressait également au traitement des tumeurs de type GIST ; mais cherchait de plus à déterminer la dose optimale entre 400 et 600 mg. De façon semblable à l'étude précédente, 89% des patients ont bénéficié du traitement avec autant d'amélioration subjective rapide, soit 59% des réponses objectives documentées (correspondant aux diminutions de la masse totale ou de plus de la moitié de sa surface), 68% à 600 mg et 50% à 400 mg, (différence non significative) et 29% de stabilisation tumorale. Seuls 11% des patients ont eu une évolution de leur tumeur sous traitement. Aucun des patients n'a eu une évolution de sa tumeur sous traitement.

c-4- Limites du traitement :

▫ Effets secondaires :

Les effets secondaires les plus communs apparaissent modestes, ils disparaissent généralement au-delà de huit semaines de traitement, et sont représentés par des nausées et vomissements, une éruption, des oedèmes (particulièrement périorbitaires) et une conjonctivite. Les toxicités hématologiques de type aplasique sont rares, bien que des anémies soient observées. Des saignements intratumoraux ou digestifs ont été observés chez moins de 5% des patients.

▫ Résistance au traitement :

La résistance au traitement, peut être soit primaire initiale, soit secondaire à l'introduction d'un traitement. Pour les résistances primaires, d'emblée observées, elles ne concernent que 10% des patients. Le type de mutation du gène c-kit est l'un des mécanismes sous-tendant cette résistance. Il semble apparaître des résistances secondaires, reprogression après réponse initiale, mais elles sont pour l'instant limitées. Ce type de résistance n'a concerné ; dans une étude américano-finlandaise ; que 18% des 147 patients inclus et a ; ainsi ; permis l'AMM du produit aux Etats-Unis

Le statut mutationnel semble influencer la survie sans progression, significativement plus longue chez les patients présentant une mutation de l'exon 11.

En pratique la mutation de l'exon 11 de c-kit est la plus fréquente, elle est aussi associée à un meilleur pronostic, étant responsable d'une plus grande sensibilité au traitement et de moins de résistances.

## **VI- NOUVEAUTÉS ET PERSPECTIVES D'AVENIR**

### **DANS LE CANCER DE L'ESTOMAC :**

#### **A- NOUVEAUTÉS DANS LE CANCER DE L'ESTOMAC :**

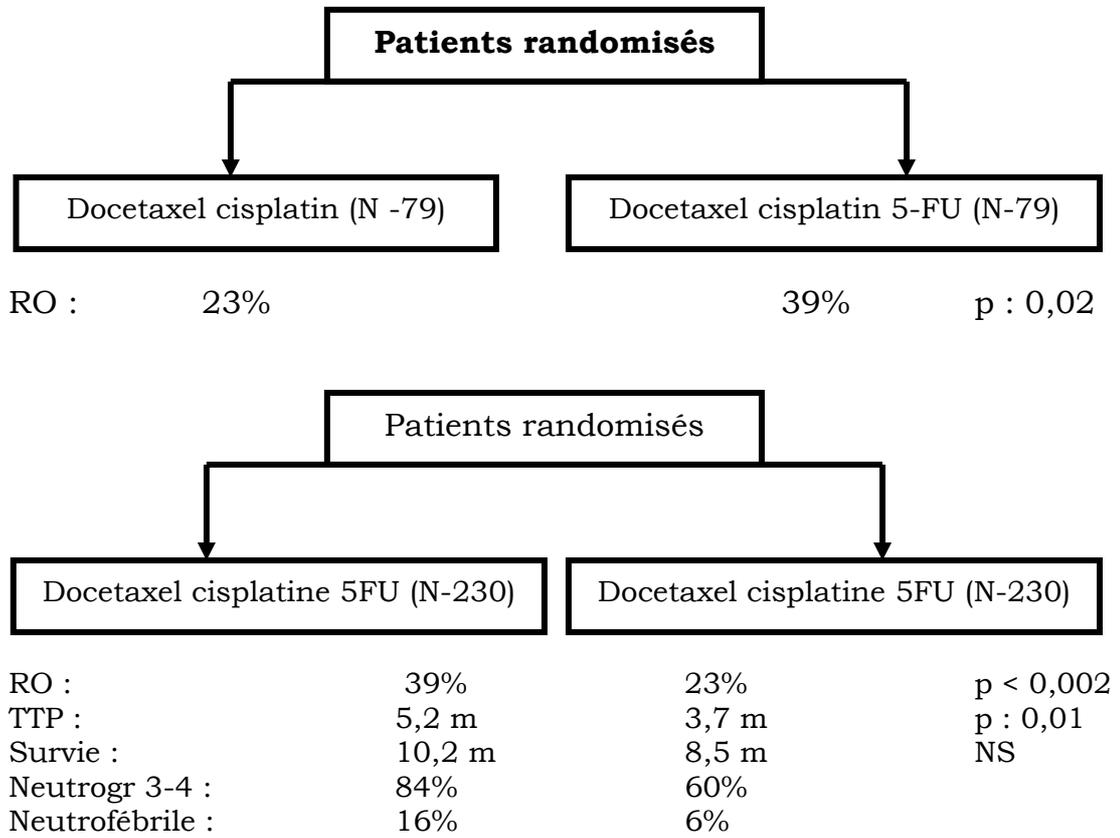
Les nouveautés dans le domaine du traitement des cancers de l'estomac viennent des dernières présentations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO 2003) :

- La grande nouveauté attendue a été la présentation des résultats du grand essai britannique MAGIC ; randomisant 503 patients ; atteints de cancer de l'estomac ; entre chirurgie d'emblée et chirurgie précédée de 3 cycles de 21 jours de : 5-FU en perfusion continue, cisplatine, épi-adriamycine. Dans ce bras, la chimiothérapie était également suivie en post-opératoire de 3 cycles de la même chimiothérapie ; si elle n'avait pas été trop toxique et si l'état clinique du patient le permettait. Le nombre de décès postopératoires a été de

l'ordre de 6%, identique dans les deux bras. Le pourcentage de résections à but curatif a été supérieur dans le bras chimiothérapie (79% *versus* 63%) avec une sous-classification de la tumeur qui mesurait en moyenne 2 cm de moins après chimiothérapie. Il y avait une différence de survie sans récurrence ( $p = 0,002$ ) ; en revanche, la survie à 2 ans était marginalement supérieure dans le bras chimiothérapie (48% *versus* 40%) sans que cela atteigne la significativité [37]. Il n'y a donc pas encore d'indication de chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer de l'estomac.

- En ce qui concerne la situation des cancers métastasés, là encore, des informations intéressantes ont été présentées sans qu'elles aient une influence directe sur la pratique clinique. L'analyse préliminaire d'un grand essai multicentrique américain comparant le docetaxel-5FU-cisplatine (DCF) au 5FU-cisplatine (CF) et mené chez 463 patients a été présenté (fig. 14).

Le pourcentage de réponses était supérieur dans le bras (DCF) (39% *versus* 23%). Le temps jusqu'à progression était également supérieur (5,2 *versus* 3,7 mois), sans différence sur la survie globale. Le pourcentage de décès toxiques n'a pas été différent mais la triple chimiothérapie était toxique avec 84% de neutropénies sévères [5].



**Figure 14** : Etude de phase II comparant l'association Docetaxel-cisplatine et Docetaxel-cisplatine-5-FU dans les cancers gastriques métastasés.

Ajani, ASCO 2003

Des résultats ont également été présentés concernant l'utilisation de l'irinotécan dans les cancers gastriques métastasés. L'essai FFCD 9803 randomisait le LV5FU2 *versus* le LV5FU2-cisplatine *versus* le LV5FU2-irinotécan. Cet essai était une phase II randomisée exploratoire avant d'envisager une étude de phase III. La combinaison LV5FU2-irinotécan s'est révélée très supérieure avec un pourcentage de réponses de 40% *versus* 27% pour le LV5FU2-cisplatine, 13% pour le LV5FU2. La supériorité de ce bras ; LV5FU2-irinotécan apparaissait également en termes de survie sans progression : 6,7 *versus* 3,7 mois dans le bras LV5FU2-cisplatine, la survie globale paraissant également meilleure avec l'irinotécan [23]. La comparaison directe inter-bras n'est pas possible dans cet essai de phase II randomisé qui concluait cependant nettement à l'intérêt de tester ce bras LV5FU2-irinotécan dans une phase III ultérieure.

L'autre avancée en matière de chimiothérapie des cancers gastriques viendra sans doute de l'étude MOSAIC, essai international randomisé de phase III réalisé à grande échelle, et portant sur 2246 patients atteints d'un cancer du colon inclus dans 148 centres.

L'essai MOSAIC repose sur l'hypothèse que le protocole de chimiothérapie à base d'oxaliplatine, qui est le traitement habituel

des patients porteurs d'un cancer du côlon métastatique à un stade avancé, devrait également être bénéfique chez les patients dont la maladie en est encore à un stade précoce et chez lesquels une exérèse de la tumeur primitive est pratiquée. L'objectif principal de l'essai est de montrer la supériorité d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine par rapport au protocole classique 5-FU-LV administré seul, le critère d'évaluation principal étant la survie sans rechute à 3 ans. Après un suivi médian de 37 mois, la survie sans rechute à 3 ans est de 72,9% dans le bras 5FU-LV et de 78,2% dans le bras oxaliplatine-5FU-LV.

Les données de l'essai MOSAIC représentent une avancée supplémentaire significative dans la prise en charge globale du cancer du côlon. Les données démontrent sans équivoque que l'oxaliplatine est un agent actif en situation adjuvante, et laissent penser que les chimiothérapies à base d'oxaliplatine devraient devenir un traitement de référence [42].

L'oxaliplatine a été le point de rencontre de plusieurs essais en rapport avec le traitement des cancers gastriques avancés, dont les résultats ont été présentés au cours de l'ASCO 2004 :

- Une étude italienne, a montré que l'association de l'oxaliplatine au protocole de base 5FU-LV chez des patients avec cancer gastrique avancé ou métastatique donne un taux de réponse « complète ou partielle » de 48,6% avec une toxicité tolérable [27].

- Un essai chinois de phase II a évalué le bénéfice d'une chirurgie combinée à l'oxaliplatine-5-FU-LV en situation néoadjuvante et adjuvante chez des patients avec cancers gastriques avancés. Une réduction tumorale de plus de 50% a été observée chez 46,7% ; une stabilité de la maladie chez 40% et une résection RO curative était possible chez 7 patients sur les 15 patients évalués. La toxicité a été bien tolérée [87].
- Un autre essai chinois de phase II a évalué l'efficacité et la sécurité de la combinaison de l'oxaliplatine au protocole ELF. Un taux de réponse complète ou partielle a été de 51%, avec une stabilité de la maladie chez 28% et une progression de la maladie chez 21%. La médiane de survie était de 8,2 mois [137].

**B- PERSPECTIVES D'AVENIR DANS LE TRAITEMENT DES  
CANCERS DE L'ESTOMAC :**

Les recherches en biologie du cancer ont montré que le développement tumoral ne se réduit pas à une simple multiplication anarchique et incontrôlée de cellules néoplasiques mais qu'il dépend également de nombreuses interactions entre ces cellules et les éléments tissulaires de l'hôte. La modification de la matrice extracellulaire est ainsi une étape importante, non

seulement nécessaire à l'invasion par les cellules tumorales mais aussi à leur prolifération. Elle permet aussi la formation de néo-vaisseaux qui favorisent la croissance tumorale et, par la suite, représentent le point de départ des cellules cancéreuses migrant à travers leur paroi pour donner naissance à des sites métastatiques. Parallèlement au développement de drogues cytotoxiques de plus en plus performantes, l'invasion, l'angiogenèse et la dissémination métastatique sont devenues de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le ciblage des thérapeutiques est une des principales voies de recherche pour les cancers digestifs ; et le cancer colorectal en particulier. Le développement de nouveaux médicaments ciblant des phénomènes biologiques identifiés et spécifiques des cancers est en pleine expansion. Il s'agit du domaine le plus actif dans l'industrie pharmaceutique et le monde académique. Les chercheurs essaient ; par exemple ; de produire des anticorps s'attaquant spécifiquement à la tumeur ou aux composants qui favorisent sa croissance. Cette approche peut venir en complément de l'acte chirurgical ou pour les cas de cancer récidivant ou avec métastases.

Le ciblage thérapeutique peut passer par une ou plusieurs des étapes suivantes :

↳ **Assécher les tumeurs en bloquant l'angiogenèse :**

L'angiogenèse est un phénomène indispensable à la croissance tumorale et à l'apparition des métastases. Les facteurs de croissance ; libérés par les cellules tumorales ; stimulent l'angiogenèse. Les recherches visent donc à bloquer ce processus de vascularisation pour priver la tumeur des substances nécessaires à son développement. Plusieurs molécules sont en évaluation ; notamment dans le traitement des cancers colorectaux avancés. L'une d'elles, le bevacizumab ou Avastin®, et un anticorps monoclonal qui se lie sur le récepteur du facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires [203], et est utilisé en association avec une chimiothérapie (irinotécan, cisplatine) [134].

↳ **Empêcher l'action des facteurs de croissance :**

Certains cancers s'accompagnent d'une production anormalement élevée d'un facteur de croissance qui favorise la prolifération cellulaire : l'EGF (Epidermal Growth Factor). Des essais cliniques sont en cours pour tester l'effet thérapeutique d'anticorps qui empêchent cette molécule d'agir. Le cetuximab, un anticorps monoclonal dont l'activité est basée sur ce principe, a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'union européenne sous le nom d'Erbitux®. Son indication ; amenée à s'élargir ; concerne les cancers colorectaux métastasés n'ayant pas répondu à une chimiothérapie standard et dont les

cellules tumorales portent le récepteur à l'EGF à leur surface (nécessité d'une analyse immunohistochimique de la tumeur par les anatomo-pathologistes).

### ↳ **Thérapie moléculaire multi-cibles**

Du principe de l'inhibition simultanée de plusieurs étapes de la progression cancéreuse ; telles que la croissance tumorale, la prolifération des cellules cancéreuses et leur caractère invasif, la dissémination métastatique et l'angiogenèse ; naît le concept de thérapie moléculaire multi-ciblées et les métalloprotéases matricielles en représentent l'exemple type.

Les métalloprotéases matricielles constituent une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire mais aussi de protéines non matricielles, ces protéases jouent un rôle important dans le blocage de plusieurs étapes de la progression cancéreuse [115].

Plusieurs inhibiteurs synthétiques ont ainsi été développés et ont montré une efficacité thérapeutique au stade expérimental dont la sunitinib malate ou « sutent » ; molécule hautement sélective qui a fait l'objet d'un essai clinique dont les résultats ont été dévoilés en Mai 2005 à la conférence annuelle de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). En bloquant à la fois la formation des vaisseaux sanguins nourrissant la tumeur et les signaux permettant aux cellules cancéreuses de se reproduire,

« sunitinib » frappe simultanément plusieurs mécanismes clés du développement du cancer.

Les résultats de cet essai clinique ; conduit sur 300 malades souffrant de tumeurs malignes gastro-intestinales devenues résistantes au Gleevec, ont montré que le « sunitinib » a bloqué pendant 6,3 mois la progression des tumeurs et augmenté la survie des malades d'environ 50% comparativement à ceux traités avec un placebo [47].

↳ **La thérapie génique:**

La thérapie génique est une approche thérapeutique fondée sur la possibilité de transférer et de faire exprimer des séquences codantes d'ADN au sein du noyau cellulaire afin d'obtenir un effet thérapeutique. Initialement conçue pour traiter les maladies génétiques, le champ d'application de la thérapie génique s'étend aujourd'hui aux maladies acquises et en particulier aux pathologies tumorales. Les tumeurs représentent en effet près des deux tiers des indications parmi les 636 protocoles de thérapie génique déjà réalisés ou encore en cours à travers le monde.

Pour la réalisation d'une thérapie génique, c'est-à-dire le transfert d'un gène à une cellule cible, trois éléments fondamentaux doivent être définis :

- La cellule cible ;
- Le gène d'intérêt qui doit être cloné ;
- Le vecteur, véritable moyen de transport du gène.

Des chercheurs américains ont tenté cette approche sur des métastases hépatiques de cancer du côlon au cours d'un essai dit de « faisabilité ». Un essai incluant un plus grand nombre de patients reste nécessaire pour connaître les réels effets thérapeutiques de cette approche [106].

↳ **Adapter le traitement au profil génétique des tumeurs**

**"traitement à la carte" :**

De nombreux travaux de recherche visent à identifier l'ensemble des gènes impliqués dans les cancers. Pour cela, il faut analyser le "profil génétique" de cellules tumorales provenant du plus grand nombre possible de patients. En plus de repérer les gènes de prédisposition, ces résultats pourraient permettre d'affiner la chimiothérapie en l'adaptant au profil génétique de chaque tumeur. Mieux ciblé, le traitement sera vraisemblablement plus efficace et mieux toléré.

Concernant le cancer colorectal ; une étude récente a montré que les patients qui ont un cancer colorectal et qui sont porteurs d'une modification génétique particulière : une variante de la MTHFR ; réagissent mieux à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine que les non-porteurs du gène. Ainsi, il faudrait identifier les patients porteurs de cette variante génétique de la MTHFR et leur administrer la chimiothérapie appropriée [106].

---

# ***CONCLUSION***

Aujourd'hui, le pronostic global du cancer de l'estomac demeure sévère.

Bien qu'un quart de ces patients soit opéré en intention curative, le taux de récurrence postopératoire est extrêmement élevé. Cette vision pessimiste est particulièrement vraie aux Etats-Unis et en Europe de l'ouest. Au Japon, le programme de dépistage semble déboucher sur une détection plus précoce et un meilleur pronostic.

Il existe donc un besoin urgent d'essais bien dessinés avant d'évaluer le rôle des autres modalités thérapeutiques dans l'amélioration de la survie de ces patients.

Ni la chimiothérapie adjuvante, ni la chimiothérapie néo-adjuvante ne peuvent encore être considérées comme un standard de traitement chez ces patients.

La majorité des patients demeure incurable au moment du diagnostic ou lorsque la récurrence survient.

En situation métastatique, la chimiothérapie systémique est le traitement de choix.

Après trois décennies d'essais thérapeutiques, aucun des protocoles de chimiothérapie courants ne peut être considéré comme standard, bien qu'un taux de réponse satisfaisant soit obtenu ; aucun impact important sur la survie n'est démontré.

Les réponses sont habituellement de courte durée et la toxicité des combinaisons reste inacceptable.

Le protocole ECF ou la combinaison de 5-FU et de cisplatine sont cependant considérés comme des options de traitement standard pour les tumeurs avancées.

En situation métastatique ; de larges essais de nouvelles combinaisons incluant des drogues telles que l'irinotécan, le paclitaxel, le docetaxel demeure une urgente nécessité. Certaines de ces nouvelles combinaisons sont actuellement en cours d'évaluation dans des études de phase III.

De nouveaux marqueurs pronostiques et thérapeutiques pourraient jouer un rôle important dans la prise en charge et la sélection de ces patients.

Ce mauvais pronostic global et l'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes gastriques font de la thérapeutique du cancer de l'estomac un important « *challenge* ».

Quelle chimio, pour quel malade, pour quel objectif?  
*Un traitement à la carte ?*

*Drogues?*

*Stratégie?*

*Associations?*

*Age?*

*Etat général?*

*Espoir de résécabilité?*

*Efficacité?*

*Qualité de survie?*

---

***XV- RESUMES***

## **RESUME**

Le cancer de l'estomac est un cancer agressif avec une importante disparité géographique. En effet ; au Maroc, le cancer gastrique représente 3,1% des cancers digestifs (T BH), alors qu'en France ; c'est le second des cancers digestifs, loin derrière les cancers colo-rectaux.

Il se caractérise par la sévérité de son pronostic, avec une survie globale à 5ans d'environ 15%

Même si la chirurgie garde une place centrale dans la prise en charge thérapeutique des cancers gastriques, l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie permet dans certains cas d'améliorer le pronostic des malades non opérables.

L'arsenal thérapeutique du chimiothérapeute face au cancer de l'estomac s'est considérablement enrichi ces dernières années, avec l'apparition de nouvelles classes de médicaments cytotoxiques (irinotécan, oxaliplatine...) dont l'efficacité est montrée dans les essais de phase II et III.

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 néoadjuvants, et de réduire la masse tumorale chez les malades métastatiques pour augmenter leur survie en cas d'inopérabilité.

Ceci implique directement une collaboration étroite entre médecins et chirurgiens pour suivre les patients ayant un cancer de l'estomac.

De nouvelles modalités thérapeutiques directement conséquentes des progrès en biologie moléculaire sont actuellement en cours de développement et semblent très prometteuses. Ces thérapeutiques ciblées, la néoangiogenèse permettent d'améliorer l'efficacité des chimiothérapies actuelles, de restaurer la chimiosensibilité de certaines tumeurs et leur place en adjuvant semble prometteuse car ils pourraient éviter le développement des métastases dormantes.

Même si des progrès incontestables ont été réalisés dans ce domaine ces dernières années, beaucoup reste à faire pour améliorer le pronostic encore sombre des malades atteints de cancers de l'estomac.

Le but de notre travail est de mettre le point sur la place de la chimiothérapie dans la prise en charge thérapeutique des cancers gastriques.

Et de rapporter l'expérience du Centre d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca menée entre janvier 1998 et décembre 2002 en matière des carcinomes gastriques chez 167 cas.

## **SUMMARY**

The stomach cancer is aggressive cancer with great geographic disparity. In deed, in Morocco, the gastric cancer represents 3,1% of the digestive cancer (TBH), whereas in France, it is the second among the digestive cancers, very for after the gravity of its prognosis with a total survival until 5 years of about 15% (JLE).

Even if the surgery keeps a basic place in the therapeutic management of the gastric cancers, the effectiveness of the chemotherapy and the radiotherapy permits in some cases to improve the prognosis of the non operable patients.

The therapeutic material of the chemotherapist in the treatment of the stomach cancer improved considerably these last years with appearance of new classes of cytotoxic medicines (irinotecan, oxaliplatine...) that the effectiveness is proved in the trials of phase II and III.

The main proposes of the chemotherapy are to improve the results of the curative surgery by the optimization of the adjuvant and neoadjuvant treatments and to reduce the tumoral mass in the metastatic patients to increase the survival in the case of inoperability, this implicates directly a marrow collaboration

between doctors and surgeons to follow the patients with stomach cancer.

New therapeutic modalities directly consequences of progress in molecular biology are now in developing phase and seen to be promising as they may ovoid the development of sleeping metastases.

Even if indisputable progresses have been realized in this domain these last years, lot of things are necessary to improve the prognosis that is still dark of the patients who suffer from the stomach cancers.

The purpose of our study is to emphasize the place of chemotherapy in the therapeutic management of the gastric cancers.

And to present the experience of the center of oncology the hospital Ibn Rochd of Casablanca concerning the treatment of gastric carcinomas. The research was a retrospective study between january 1998 and decembre 2002 of 167 patients.

## ملخص

إن سرطان المعدة سرطان باضع دي تنوع جغرافي مهم. فعلا، بالمغرب فإن سرطان الجهاز الهضمي يمثل 3,1% من سرطانات الجهاز الهضمي (TBH)، في حين أن في فرنسا، فهو يحتل المركز الثاني بين سرطانات الجهاز الهضمي، بعيد جدا عن سرطانات القولون والمستقيم. و يتميز بخطورة مآله مع بقيا عامة على قيد الحياة تبلغ 5 سنوات (15%) JLE.

حتى و إن لازالت الجراحة تحتل مكانة هامة في التكفل بعلاج سرطانات الجهاز الهضمي، فإن فعالية المعالجة الكيميائية و المعالجة بالأشعة تمكن في بعض الحالات من تحسين مآل المرضى الغير خاضعين للعملية الجراحية.

إن أدوات العلاج عند المعالج بالمواد الكيميائية في مواجهة سرطان المعدة عرفت تطورا كبيرا خلال السنوات الأخيرة مع ظهور أنواع جديدة من الأدوية سامة الخلايا (ايرنيوتيكان، اوكساليلباتين) حيث تثبت فعاليتها في اختيارات المرحلة II و III.

أهم أهداف المعالجة الكيميائية تتمثل في تحسين نتائج الجراحة الشفائية و ذلك بتقنين العلاجات المساعدة و المساعدة المستحدثة و تقليص الكتلة الورمية عند المرضى مع و جود أنبثاثات و ذلك للزيادة في بقاءهم على الحياة في الحالات الغير قابلة لإجراء عملية جراحية. وهذا يتطلب مباشرة تعاونا وثيقا بين الأطباء و الجراحين و ذلك لتتبع المرضى المصابين بسرطان المعدة.

طرق جديدة للعلاج ناتجة مباشرة عن تطور البيولوجيا الجزيئية في نمو و يظهر أنها واعدة. هذه العلاجات الموجهة ضد التكون الوعائي تمكن من تحسين فعالية المعالجات الكيميائية الحالية، إصباح التحسس للمواد الكيميائية لبعض الأورام و مكانتها كمساعدية تظهر واعدة حيث أنه يمكن أن تجنب تطور الإنبثاث الكامنة.

بالرغم من أن التطورات النهائية ينبغي أن تنجز في هذا المجال خلال السنوات الأخيرة فهناك كثير ينبغي فعله لتحسين المآل الذي لازال سيئا. إن الهدف من هذه الدراسة تحديد مكانة المعالجة الكيميائية في التكفل بعلاج سرطانات الجهاز الهضمي و تقديم الدراسة التي قادها مركز الأنكولوجيا بالمستشفى الجامعي ابن رشد بالدار البيضاء و الممتدة من يناير 1998 إلى دجنبر 2002 بخصوص 167 حالة سرطان المعدة.

---

## ***XVI- ANNEXES***

**Annexe 1 :**

**FICHE D'EXPLOITATION**

**N° CB :**

**Identité :**

Nom	<input type="checkbox"/>	Profession	<input type="checkbox"/>
Prénom	<input type="checkbox"/>	Origine géographique	<input type="checkbox"/>
Age	<input type="checkbox"/>	Couverture sociale	<input type="checkbox"/>
Sexe	<input type="checkbox"/>	NSE	<input type="checkbox"/>

**ATCD :**

Médicaux :

-Tare	<input type="checkbox"/>	Alcool	<input type="checkbox"/>	Alimentation	<input type="checkbox"/>
-Tabac	<input type="checkbox"/>	Anémie	<input type="checkbox"/>	Ulcère gastrique	<input type="checkbox"/>
-Géophagie	<input type="checkbox"/>				

Chirurgicaux :

Familiaux :

**HDM :**

Début (délai de consultation en mois).....

Signes cliniques révélateurs :

-Douleur épigastrique	<input type="checkbox"/>	Inconfort épigastrique	<input type="checkbox"/>
-----------------------	--------------------------	------------------------	--------------------------

- Hémorragie digestive       Nausées et vomissements   
-Anorexie       Amaigrissement %       AEG   
-Ganglion de troisièr

**Examen clinique :**

- PS       IMC   
-DHA       Pli cutané   
-Abdomen :  
    \* Masse palpable : taille   
    \* HPM   
    \* Ascite   
-Adénopathie (s) sus claviculaire (s)   
-Autres

**Diagnostic positif :**

FOGD :

- Localisation/Arcade dentaire et jonction oesogastrique  
    < 2 cm       = 2 cm       > 2 cm

TDM thoraco-abdominale :

- Etendue   
-Extension aux organes de voisinages   
-Foie : (nombre de métastases et siège)

TOGD :

Coelioscopie et laparotomie exploratrice :

**Analyse anatomopathologique :**

Type histologique.....

Helicobacter Pylori

**Bilan d'extension :**

Clinique :

-Adénopathies sus claviculaires

Echographie abdominale :

-Taille  Adénopathies

-Extension aux organes de voisinage

-Foie : (nombre de métastases et siège)

TDM thoraco-abdominale :

-Etendue

-Extension aux organes de voisinages

-Foie : (nombre de métastases et siège)

Radio pulmonaire :

-Métastases : Pleurales  Parenchymateuses

ACE

Laparotomie Oui  Non

-Résultat :

\*Tumeur extirpable

\*Tumeur non extirpable

**Classification :**

.....  
**Traitement :**

**Chirurgie 1<sup>ère</sup>**

-Gastrectomie :

\*Subtotale  Totale  Totale élargie

-Curage ganglionnaire : D1  D2  D3

-Palliative :

-Etude anatomo-pathologique : pièce opératoire + curage

\*Type histologique.....

\*Classification TNM.....

\*Limite : Proximale :.....Distale :.....

**Radiothérapie**

Appareil.....Volume cible.....

Dose.....Complément.....

**Association Radio-Chimiothérapie**

Pré-opératoire  Post-opératoire

**Chimiothérapie**

Protocole.....Dose.....

Nombre cycles.....

Adjuvant  néoadjuvant

Seule  ARC

**Traitement palliatif**.....

**Réponse thérapeutique :**

- Rémission complète
- Echec thérapeutique ou progression

**Evolution :**

**Récidive**

- Délai  Siège  Traitement
- Evolution

**Métastases**

- Date  Siège
- Traitement  Evolution

**Recul**

- Date 1ere consultation.....
- Date dernière consultation.....

**Etat lors de la dernière consultation :**

- RC  Echec thérapeutique
- Récidive  Métastases

**Annexe 2** : Classification tumor-nodes-metastases (TNM) des  
cancers de l'estomac

(Union internationale contre le cancer, 1997) [183].

---

**Tumeur primitive (T)**

Tis : intra-épithéliale

T1 : atteinte du chorion ou de la sous-muqueuse

T2 : atteinte de la musculuse ou de la sous-séreuse

T3 : atteinte de la séreuse

T4 : atteinte d'un organe de voisinage

**Adénopathies régionales (N)**

Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés

N0 : pas de métastase ganglionnaire

N1 : 1 à 6 ganglions métastatiques régionaux envahis

N2 : 7 à 15 ganglions métastatiques régionaux envahis

N3 : plus de 15 ganglions métastatiques régionaux envahis

**Métastases à distance (M)**

Mx : inconnu

M0 : pas de métastase

M1 : métastase à distance (dont ganglions sus-claviculaires)

**Stades**

Stade 0	Tis	N0	M0	
Stade IA	T1	N0	M0	
Stade IB	T1	N1	M0	T2 N0 M0
Stade II	T1	N2	M0	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Stade IIIA	T2	N2	M0	T3 N1 M0 T4 N0 M0
Stade IIIB	T3	N2	M0	
Stade IV	T4	N1-2-3-	M0	T-2-3 N3 M0 Tous T tous N
M1				

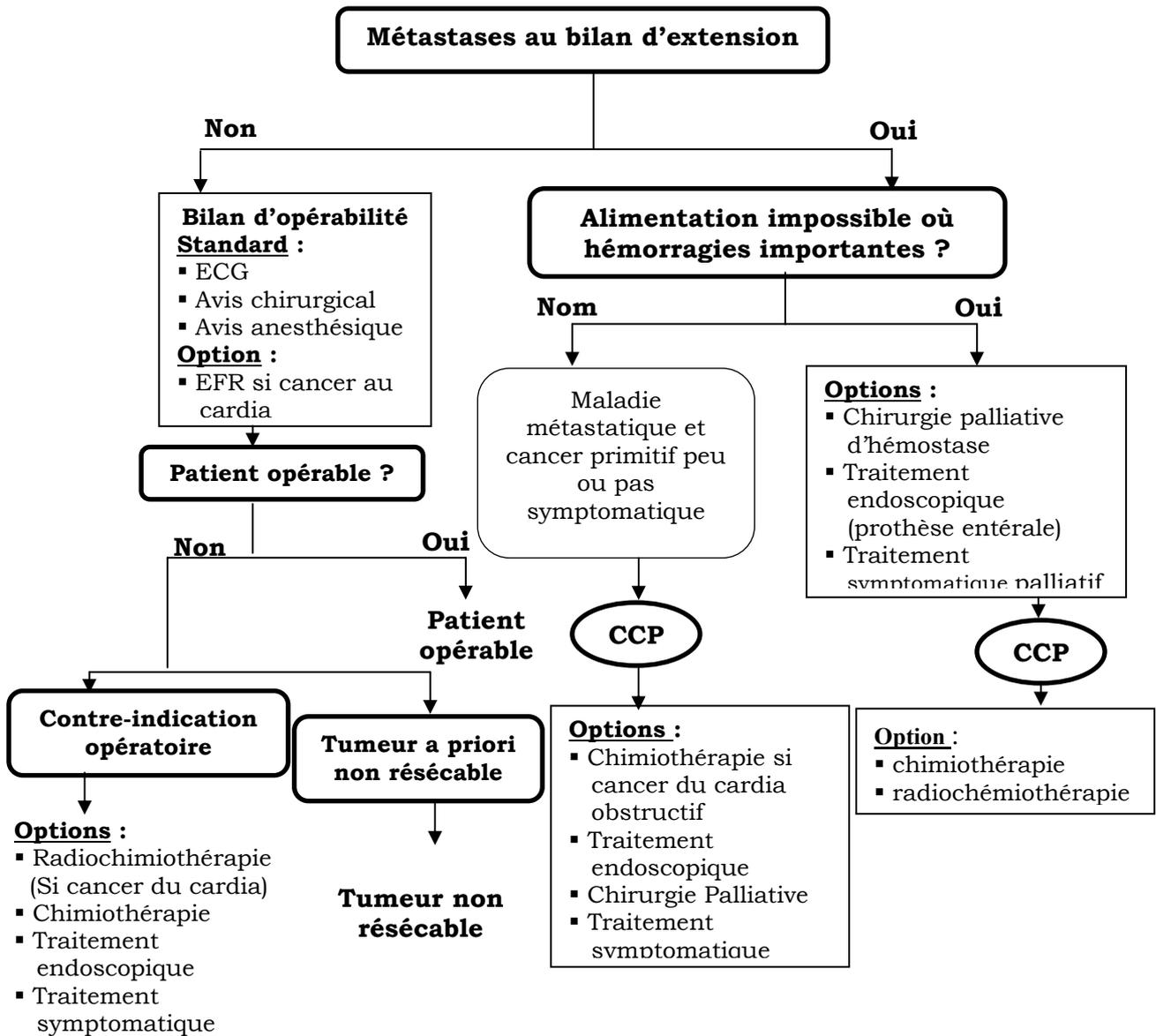
---

### **Annexe 3** : Profils d'effets secondaires des groupes de cytostatiques les plus importants.

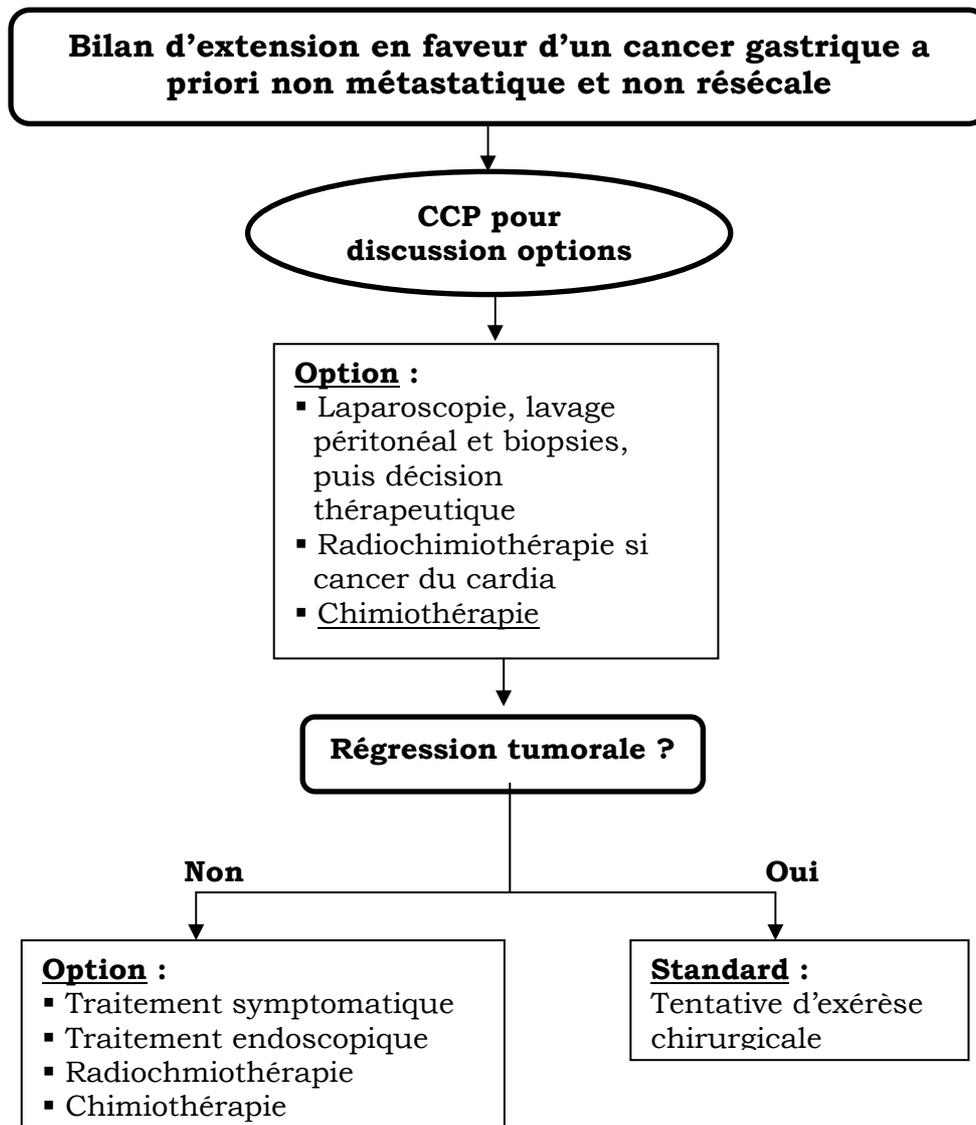
	Myelotoxicité	Effets secondaires gastrointestinaux	Alopécie	Particularités
<b>Antimétabolites</b>				
Méthotrexate	+	Mucosite ++	(+)	Adaptation de la dose en cas de insuffisance rénale/excrétions Leucovorin-Rescue Hépatotoxicité
5-Fluorouracil Bolus avec Leucovorine En continu	++ +	Mucosite/Diarrhée ++ ++	(+)	Renforcement de l'action avec Leucovorin  Conjonctivite En prise continue syndrome des pieds et des mains
Capécitabine	(+)	Mucosite/Diarrhée ++	(+)	syndrome des pieds et des mains
Gemcitabine	++ (bien contrôlable en prise hebdomadaire)	-	(+)	Fièvre Exanthème Œdèmes des chevilles (cumulatifs) Augmentation des enzymes hépatiques
<b>Médicaments alkylants</b>				
Cyclophosphamide	++	Nausée/vomiss. ++	à dosage élevé	Cystite hémorragique (protection: hydratation + Mesna!)
Melphalan (per os)	++ (Nadir tard.!)	Nausée +	(+)	Rarement fibrose pulmonaire
<b>Liaisons de platine</b>				
Cisplatine	++ (Anémie!)	Nausée / vomissements +++	(+)	Néphrotoxicité (hydratation i.v.) Neurotoxicité Ototoxicité
Carboplatine	+++	Nausée/vomiss. ++	(+)	Néphrotoxicité nettement inférieure au cisplatine
<b>Vincaalcaloïdes</b>				
Vincristin	(+)	(+)	-	Neurotoxicité! +++
Vinorelbin	++ (bien contrôlable en prise hebdomadaire)	+	(+)	Neurotoxicité ++
Taxane	+++	++	+++	Réaction d'hypersensibilité Neurotoxicité Exanthème/modif. des ongles Œdèmes (Docetaxel) Cardiotoxicité (Paclitaxel)
<b>Inhibiteurs de la topoisomérase</b>				
Anthracyclines	+++	++	+++	Cardiotoxicité (cumulative)
Etoposid (VP-16)	+++	+	+++	
Irinotecan	++	Diarrhée +++ (Irisque létal)	+++	
+ faible, ++ moyen(ne), +++ fort(e) L'intensité et la durée des effets secondaires dépend d'une part de la dose et d'autre part de facteurs individuels du patient.				

Annexes 4 :

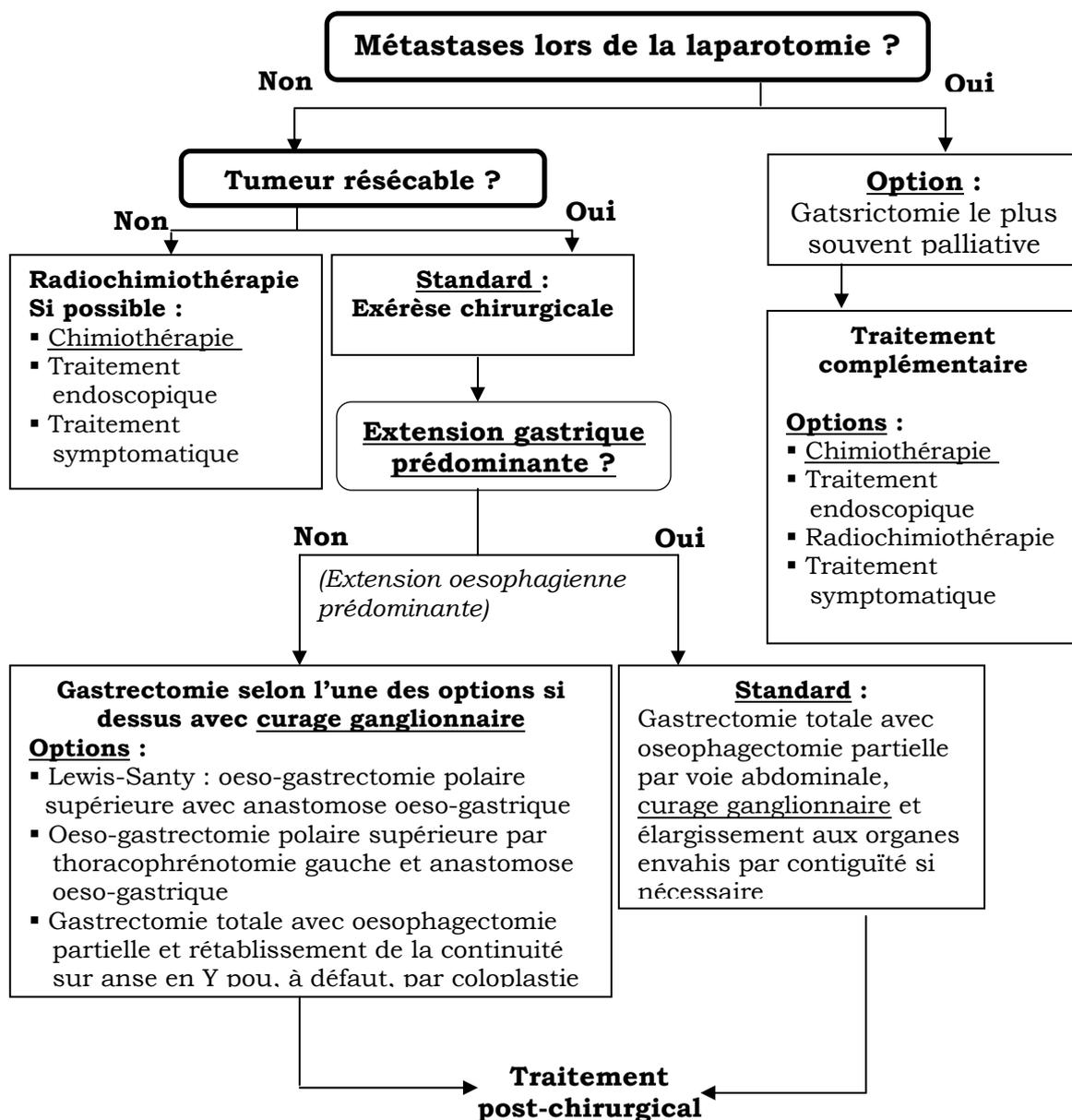
**STRATEGIE THERAPEUTIQUE GENERALE DU RESEAU  
ONCOLOR 2004**



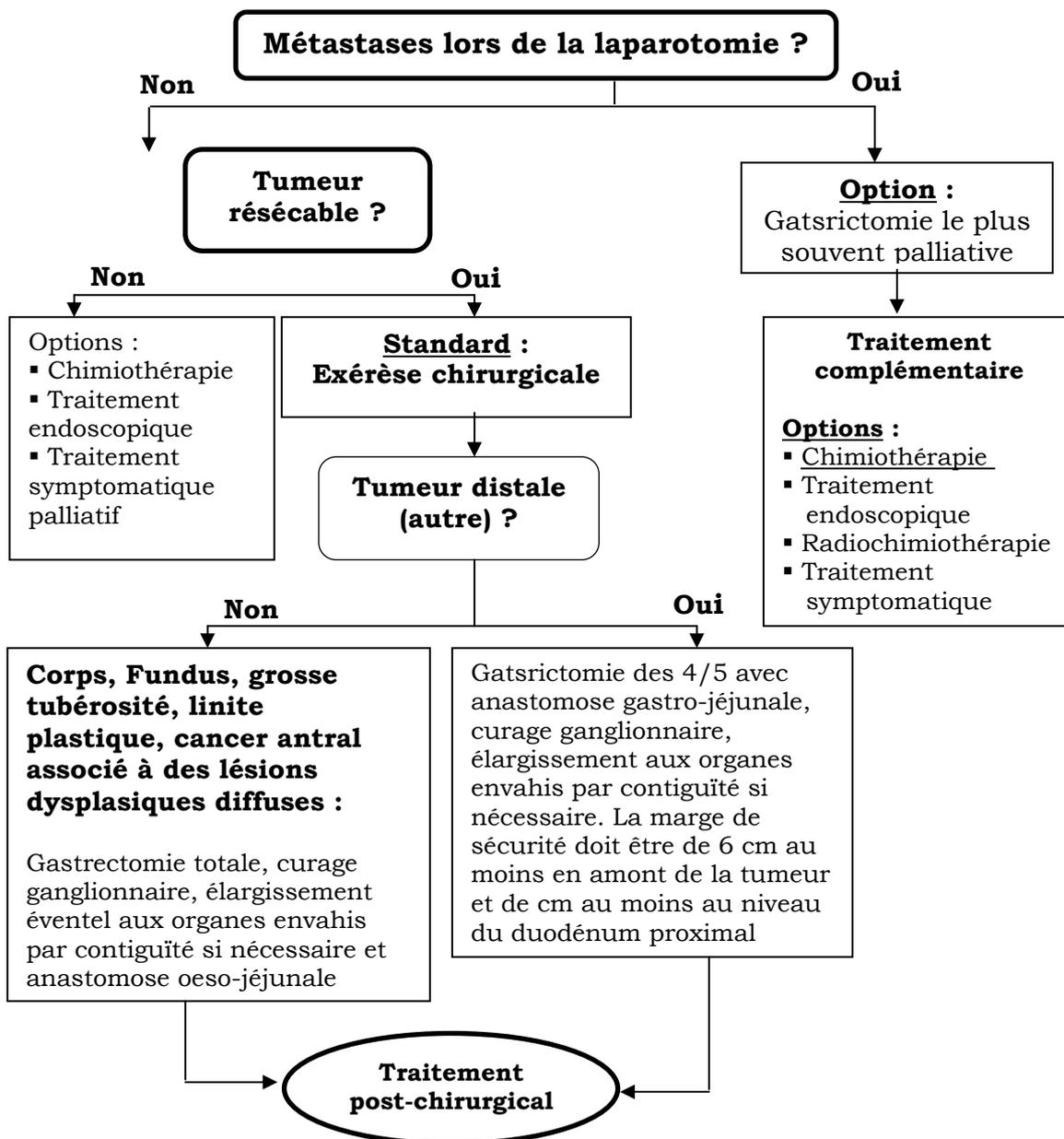
## TUMEUR NON METASTATIQUE ET NON RESECABLE



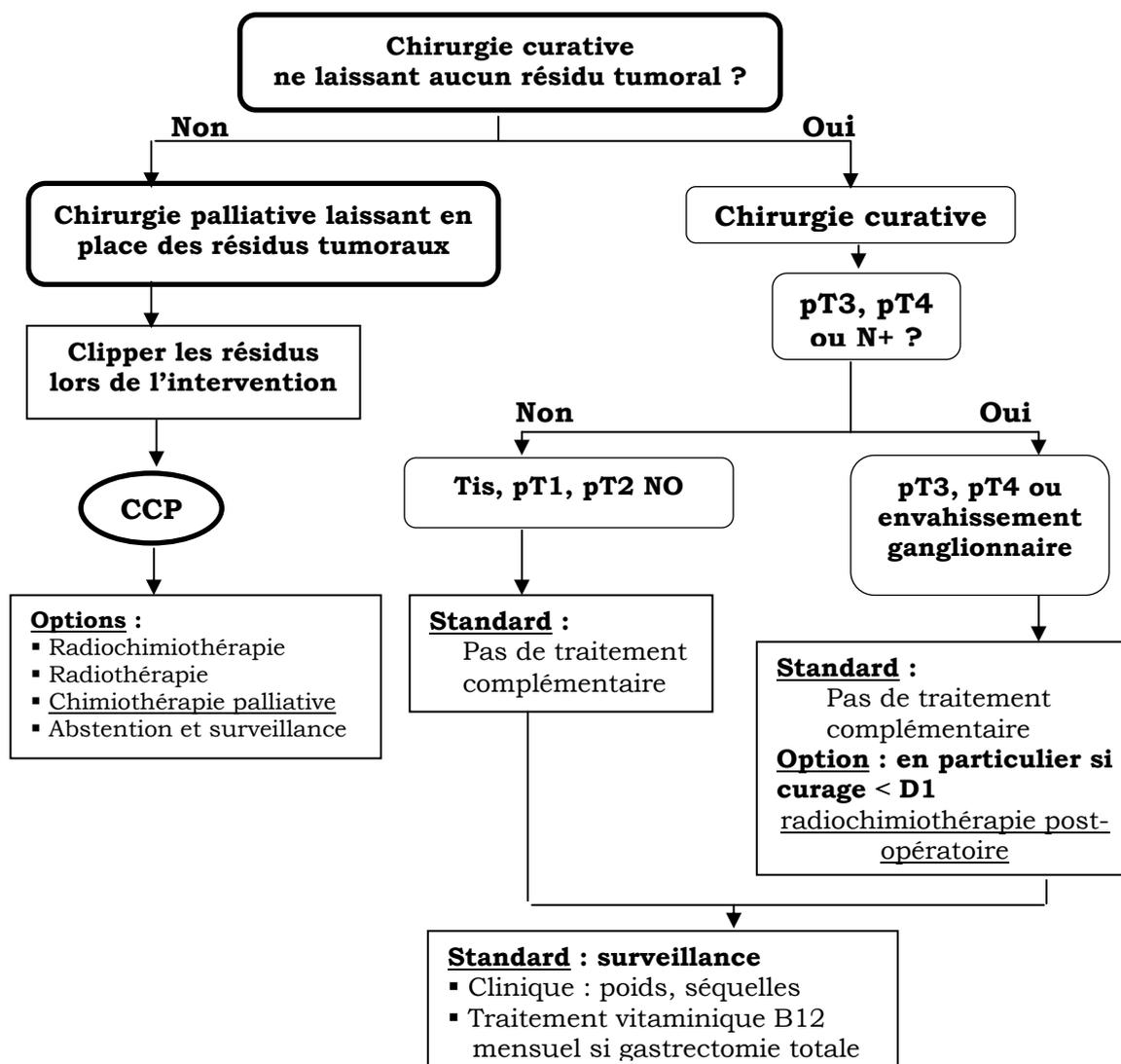
## CANCER DU CARDIA



**TOUTES LOCALISATIONS (SAUF CARDIA)**



## TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES



**Annexe 5** : Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés  
(emc ADC).

**ECF**

Épirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> + cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 j + 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup>/j en intraveineuse continue au long cours pendant 20 semaines.

**ELF**

Étoposide 120 mg/m<sup>2</sup>/j puis acide folinique 300 mg/m<sup>2</sup>/j puis 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 10 min dans 100 ml de glucose 5 % de j1 à j3 tous les 21 jours.

**FUP**

5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue de j1 à j5 ; cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en 1 h à j1 ou j2, tous les 28 jours.

**LV5FU2-P**

j1 : acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> en 2 h puis 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus, puis 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 24 h. j2 idem à j1. Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> en 1 h à j1 ou j2 du LV5FU2. Tous les 14 jours.

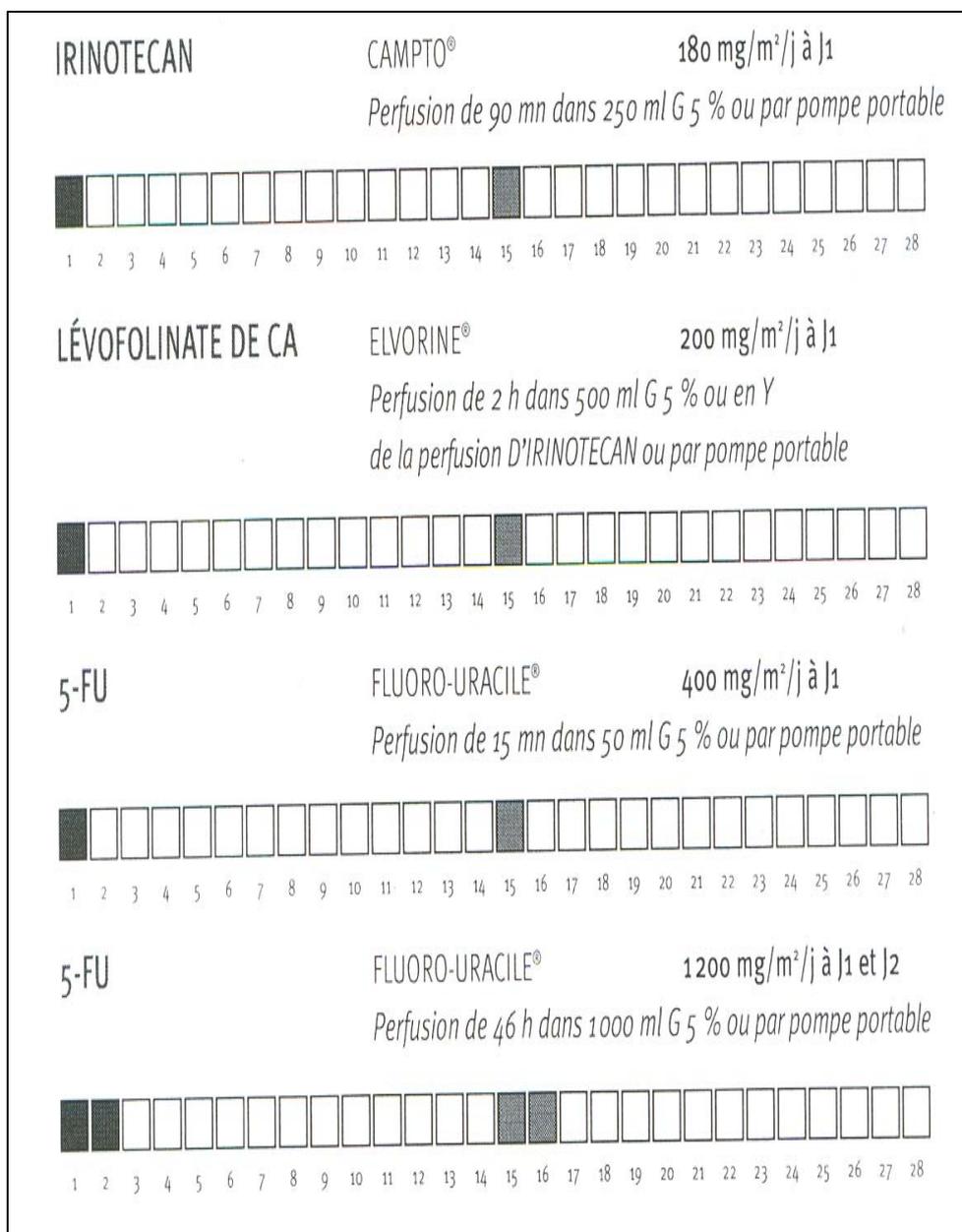
**HLFP**

Hydroxyurée 1,5 à 2 g/j per os à j1-j2-j3. j1 : acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> en 2 h puis 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus, puis 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 24 h. j2 idem à j1. Tous les 14 jours. Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> en 1 h à j3 tous les 28 jours.

**Radiochimiothérapie postopératoire**

Un cycle de FUFOL faible : 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>/j, acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 j. Puis 45 Gy (1,8 Gy/j) associés à deux cycles de FUFOL faible modifié (5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>/j et acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup>/j) pendant les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie. Un mois après la fin de la radiochimiothérapie : deux cycles de FUFOL faible standard (comme avant la radiochimiothérapie) espacés de 1 mois

**Annexe 6 : FOLFIRI.**



DOUILLART  
Lancet.2000 ; 355 (9209) :1041-7

---

# ***BIBLIOGRAPHIE***

---

- 1- ABE M., TAKAHASHI M., YABUMOTO E., ADACHI H., YOSHII M., MORI K.**

Clinical experiences with intraoperative radiotherapy of locally advanced cancers.

*Cancer, ; 45 : 40-5, 1980*

- 2- ADACHI Y., SUEMATSU T., SHIRAISHI N., TANIMURA H., MORIMOTO A., KITANO S.**

Perigastric lymph node status as a prognostic indicator in patients with gastric cancer.

*Br. J. Surg. ; 85 : 1281-4 ,1998*

- 3- AISSE L., FADIL A., ZEROUALI O. N.**

Epidémiologie du cancer de l'estomac.

*Les Cahiers du Médecin ; 50 : 6-7 ,2002*

- 4- AJANI J.A., OTA D.M., JESSUP J.M. et al.**

Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy.

*Cancer; 68 : 1501-1506 , 1991*

---

- 5- AJANI J.A., VAN CUTSEM E., MOISEYENKO V. et al.**  
Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V325).  
*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2003 22 : page 249, (abstr 999)*
- 6- AJANI JA., MANSFIELD PF., DUMAS P. et al.**  
All chemotherapy preoperatively with cisplatin, 5-FU and intertferon in patient with potentially resectable gastric carcinoma. [abstract].  
*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.; 15 : 208, 1996*
- 7- ALCOBENDAS F., MILLA A., ESTAPE J., CURTO J., PERA C.**  
Mitomycin Cas an adjuvant in resected gastric cancer.  
*Ann. Surg.; 198 : 13-17, 1983*
- 8- APARICIO M., YACOUB P., KARILA-COHEN E., RENE.**  
Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement.  
*Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9-027-A-10*
-

**9- APARICIO THOMAS.**

Chimiothérapie des cancers du cardia.

*Hepato-Gastrol., Novembre 2003, 10 (6)*

**10- ARTRU P.**

Actualités en cancérologie digestive : radiochimiothérapie  
des cancers gastriques

*Revue Française de Gastro-Entérologie 2002 ; 359 :42-43.*

**11- AVALLON.**

Conduite d'une chimiothérapie : Pb pratiques et  
surveillance.

*Médecine générale et cancérologie (1997) –speeding*

**12- BADRE W., BELLEBAH A., CHERKAOUI A.**

Aspects endoscopiques des cancers gastriques.

*Les Cahiers du Médecin. 2002, 50 : 10 - 12.*

**13- BARRIER A., HUIGUIER M. et al.**

Tumeurs gastriques conjonctives. Résultats d'une étude  
multicentrique.

*Chirurgie, 1999 ; 124 : 494 - 502.*

---

**14- BENHAMOU Y.**

Cancer de l'estomac.

*Gastro-Entérologie. Editions ESTEM et MEDLINE . 1998 :95-104.*

**15- BERNABE R., REINA J., SALVADOR, CHAVES M., RODRIGUES A., NOGUER M. et al.**

Epirubicin, cisplatin and Uft (ECU) : a less toxic regimen in the treatment of advanced gastric cancer.

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2000 ; 19 : A1207*

**16- BLEIBERG H., JEZIORSKY K., HENDLISZ A., GERARD B.**

Place de la radiothérapie dans les cancers de l'estomac.

*Bulletin du Cancer, Septembre 1997, 84 (9): 913-6, Synthèses.*

**17- BLEIBERG H., JEZIORSKY K., HENDLISZ A., GERARD B., GUNDERSON LL., SOSIN H.**

Adenocarcinoma of stomach : areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic looks) : clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy.

*Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 1982 ; 8 : 1-11*

---

- 18- BLESCH K.S., GIESCHKE R., TSUKAMOTO Y., REIGNER B.G., BURGER H.U., STEIMER J.L.**

Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic and physiologically based pharmacokinetic modeling in new drug development: the capecitabine experience.

*Invest. New Drugs*, 2003, 21 (2), p. 195.

- 19- BOKU N., OHTSU A., SHIMADA Y. et al.**

Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer.

*J. Clin. Oncol.*, 1999 ; 17 : 319-323

- 20- BONENKAMP J.J., HERMANS J., SASAKO M., VAN DE VELDE C.J.**

Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group trial.

*N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 908-914.

- 21- BONENKAMP J.J., SASAKO M., HERMANS J., VAN DE VELDE C.J.**

Tumor load and surgical palliation in gastric cancer.

*Hepatogastroenterology*, 2001; 48: 1219-1221.

---

**22- BONNETAIN F., BOUCHE O., RAOULT JL et al.**

Etude de la qualité de vie dans un essai randomisé de phase II évaluant le LV5FU2, LV5FU2-cisplatine ou LV5FU2-irinotécan dans les adénocarcinomes gastriques métastatiques (AGM).

*Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) ;  
Avril 2004*

**23- BOUCHE O., RAOUL J. L., GIOVANINI M., ETIENNE P. DIJON, France et al.**

Randomized phase II trial of LV5FU2, LV5FU2-cisplatinum or LV5FU2-irinotecan in patients (pts) with metastatic gastric or cardial adenocarcinoma (MGA): Final results of study FFCD 9803.

*Proc Am Soc Clin Oncol 22: page 258, 2003 (abstr 1033)*

**24- BREZAULT C.**

Chimiothérapies du cancer de l'estomac.

*Sem. Hop. Paris 1999 ; 75 ; no 17-18, 500-504.*

**25- BROWN J., WINKELMANN RK.**

Acanthosis nigricans: a study of 90 cases.

*Medicine, 1968; 47 : 33-515.*

---

**26- Cancer de l'estomac.**

*Compte rendu de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Septembre 1999*

**27- CAVANNA L., ZANIBONI A., ARTIOLI F., LAZZARRO A., RIZZI A. et al.**

Oxaliplatin (OXA), 5-Fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with advanced or metastatic gastric cancer.  
*ASCO 2004 (abstract 4068)*

**28- Chimiothérapie des cancers de l'estomac:**

Encyclopédie de la fondation québécoise du cancer. 1800 ; 363

**29- CHU D.Z., LANG N.P., THOMPSON C., OSTEEEN P.K., WESTBROOK K.C.**

Peritoneal carcinomatosis in non gynecologic malignancies: a prospective study of prognosis factors.  
*Cancer, 1989; 44:1476-80.*

**30- COCCONI G., BELLA M., ZIRONI S. et al.**

Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin combination versus PELF chemotherapy in advanced gastric cancer: a prospective randomized trial of the Italian oncology group for clinical research.  
*J. Clin. Oncol., 1994 ; 12 : 2687-2693*

---

**31- COMIS RL., CARTER SK.**

A review of chemotherapy in gastric cancer.  
*Cancer* ,1974 ; 34 : 1576-86.

**32- CONROY T.**

Principes et indications de la chimiothérapie anticancéreuse.  
*Traitement des cancers : la chimiothérapie- Question ECN n°*  
*141*

**33- COUILLOT C ET al.**

Les cancers superficiels de l'estomac : évolution de leurs caractéristiques sur une période de 20 ans dans une population.  
*Gastroentérol. Clin. Biol.* 1998 ; 22 : 13 – 18.

**34- CROOKES P., LIECHMAN C., LIEHMAN L., et al.**

*Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy. Cancer*, 1997; 253 : 2061- 2067.

**35- CULLINAN S., MOERTEL C., FLEMING T. et al.**

A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma.  
*JAMA* 1985 ; 253:2061- 2067

---

**36- CUNNINGHAM D., MANSI J., FORD HT., NASH AT., MENZIES-GOW N.**

Epirubicin, cisplatin and 5-FU (ECF) is highly effective in advanced gastric cancer.

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1991 ; 10 -36*

**37- CUNNINGHAM D., ALLUM W. , WEEDEN S et al.**

Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: A randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971).

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2003 22 : page 249, (abstr 998)*

**38- CUSCHIERI A., WEEDEN S., FIELDING J., BANCEWICZ J., CRAVEN J., JOYPAUL V. et al.**

Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group.

*Br. J. Cancer, 1999; 79 : 1522-1530.*

**39- DAHAN L., ATLAN D., MITRY E., ROUGIER P., BOUCHE O., RIES P., RICHARD K. et al.**

Radiochimiothérapie après gastrectomie pour cancer: peut-on réduire la toxicité du schéma de MAC DONALD en utilisant le protocole LV5FU2 simplifié ? Résultats préliminaires chez 14 patients.

*Gastro-entérologie Clinique & Biologique 2003, 27, HS1, 0399-8320.*

---

**40- DANTZIG PI.**

Sign of Leser-Trelat.

*Arch. Dermatol.*, 1973; 108 : 700. -701

**41- DAVIES J., CHALMERS AG., SUE-LING HM., MAY J.,  
MILLER GV., MARTIN IG., JOHNSTON D.**

Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma : a comparison with histopathological staging.

*Gut.* 1997 ; 41 : 314-9.

**42- DE GRAMONT, BANZI A., NAVARRO A.M. et al.**

Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer : Results of the International Randomized MOSAIC Trial.

*ASCO 2003 (abstract)*

**43- DENT DM., WERNER ID., NOVIS B., CHERVETON P.,  
BRICE P.**

Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma.

*Cancer*, 1979 ; 44 : 385-91.

**44- DETROZ.**

Traitement des carcinoses péritonéales par chimiohyperthermie intra-péritonéale: justifications physiopathologique de la CHIP.

*Journées francophones de Pathologie Digestive 2001.* JFPD P 126.

---

- 45- DI BARTOLOMEO M., BAJETTA E., BORDOGNA G. et al.**  
Improved adjuvant therapy outcome in resected gastric cancer patients according to node involvement. 5 years results of a randomised study by the Italian trials in medical oncology group. [abstract].  
*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2000 ; 19 : 934A.*
- 46- DIEUMEGARD B.**  
Epidémiologie des cancers de l'estomac.  
*Sem.. Hop., Paris 1999 ; 75 : no 17-18 :489-492.*
- 47- DOMINGUEZ S., ADENIS A.**  
Les cancers de l'estomac.  
*Bulletin du Cancer:Synthèses, Novembre 2001, 88 (11) : 1105-18,*
- 48- DOOLEY CP., LARSONAW, STACENH, RENNER IG., VALENZUELA JE., ELIASOPH J. et al.**  
Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study.  
*Ann. Intern. Med. 1984; 101 : 538-545.*
- 49- DUCREUX M., KÖHNE CH., THUSS-PATIENCE P. et al.**  
Traitement par CPT-11 des cancers gastriques avancés. Un essai de phase II. [abstract]. *Gastroentérol.*  
*Clin. Biol., 2000 ; 24 : A178*
-

**50- DUCREUX M., NORDLINGER B., YCHOU M. et al.**

Resected gastric adenocarcinoma: randomized trial of adjuvant chemotherapy with 5-FU-cisplatin (FUP). Final results of the FFCD 88-01 trial. [abstract].

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2000 ; 19 : 241*

**51- DUCREUX MICHEL.**

*Quoi de neuf en cancérologie digestive à l'ASCO en 2005 ?*

*Eurocancer 2005*

**52- DUFOUR P.**

Chimiothérapie des cancers de l'estomac.

*Monographies de l'association Française de chirurgie : Le cancer de l'estomac 1998 ;ed Arnette :193-203.*

**53- EATOCK MM., ANTHONY DA., EL-ABASSI M., WILSON P., PAUL J., SMITH M. et al.**

A dose-finding study of raltitrexed (tomudex) with cisplatin and epirubicin in advanced gastro-oesophageal adenocarcinoma.

*Br. J. Cancer ,2000 ; 82 : 1925-31.*

**54- EL BOUIHI M.**

Actualités thérapeutiques des cancers de l'estomac.

*Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine.2004*

---

**55- ELIAS D.**

Reflections and proposals for the worldwide standardization of lymphadenectomy for gastric carcinoma.

*J. Surg. Oncol.*, 1999; 71: 120-122.

**56- ELIAS D.**

Technique chirurgicale des curages ganglionnaires étendus (de type R2 et R3) pour adénocarcinomes gastriques.

*Ann. Chir.* 1995; 49 : 13-20.

**57- ESTAPE J., GRAU J., ALCOBENDAS F. et al.**

MMC as an adjuvant treatment to resected gastric cancer : a 10 year follow-up.

*Ann. Surg.* 1991, 213 : 219-221

**58- FAIVRE J., BENHAMICHE A.M.**

Epidémiologie et étiologie des tumeurs gastriques malignes.

*Rev. Prat. (Paris)* 1997 ; 47 : 833-836.

**59- FAIVRE J., SCHAFFER P., LIABEUF A.**

Epidémiologie du cancer de l'estomac.

*Monographies de l'Association Française de Chirurgie : Le cancer de l'estomac* 1998 ; ed Anette : 1-15.

---

- 60- FEUSSNER H., OMOTE K., FINK U., WALKER SJ., SIEWERT JR.**

Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma.

*Endoscopy*, 1999 ; 31 : 342-7.

- 61- FRANÇOIS Y., GRANDCLEMENT E. et al.**

Chimiohyperthermie intrapéritonéale avec MMC dans les cancers de l'estomac avec carcinosepéritonéale.

*J. Chir.*, 1997, 134 ( 5-6) : 237-242.

- 62- FUJIMOTO S., TAKAHASHI M., MUTOU T., KOBAYASHI K., TOYOSAWA T.**

Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma.

*Cancer*, 1999 ; 85 : 529-34.

- 63- FUKUSHIMA M.**

Adjuvant therapy of gastric cancer : the Japanese experience.

*Sem. Oncol.*, 1996, 23 : 369-78.

- 64- GILL P.G., JAMIESON G.G., DENHAM J. et al.**

Treatment of adenocarcinoma of the cardia with synchronous chemotherapy and radiotherapy.

*Br. J. Surg.*, 1990 ; 77 : 1020-1023

---

- 65- GILLY F.N., GLEHEN O., SAYAG BEAUJARD A.C., FRANÇOIS Y.**

Péritonectomies-CHIP dans les carcinoses péritonéales d'origine gastrique.

*Arch. Surg., 2004.*

- 66- GLIMELIUS B., EKSTRÖM K., HOFFMAN K., GRAF W., SJÖDEN PO., HAGLUND U. et al.**

Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer.

*Ann. Oncol., 1997, 8 : 163-8.*

- 67- GOSEKI N. et al.**

Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type : new histological classification of gastric carcinoma.

*Gut, 1992 ; 33 :606-12.*

- 68- GOUZI J.L. et al.**

Acquisitions récentes dans le traitement chirurgical curatif du cancer de l'estomac.

*Ann. Chir., 1999 ; 53 : 874-882.*

---

- 69- 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; 209: 162-16650

- 70- 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.

- 71- GRAU JJ., ESTAPE J., ALCOBENDAS F., PERA C., DANIELS M., TERES J.**

Positive results of adjuvant mitomycin-C in resected gastric cancer: a randomised trial on 134 patients.

*Eur. J. Cancer*, 1993 ; 29A : 340-342.

- 72- GRAU JJ., ESTAPE J., FUSTER J., FILELLA X., VISA J., TERES J.**

Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin plus ftorafur versus mitomycin alone in resected locally advanced gastric cancer.

*J. Clin. Oncol.*, 1998 ;16 : 1036-1039

---

**73- GUERBAOUI M.**

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

**74- GUETZ G.**

Enfin un traitement efficace dans les sarcomes digestifs  
indifférenciés.  
*J. Chir. 2002 ; 139 : 268 -273.*

**75- GUNDERSON LL., SOSIN H.**

Adenocarcinoma of stomach : areas of failure in a  
reoperation series (second or symptomatic looks) :  
clinicopathologic correlation and implications for adjuvant  
therapy.  
*Int J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 1982 ; 8 : 1-11.*

**76- HAGIWARA A., TAKAHASHI T., KOJIMA O., SAWAI K.,  
YAMAGUCHI T., YAMANE T. et al.**

Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against  
peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet,*  
*1992 ; 339 : 629-1.*

**77- HAMAZOE R., MAETA M., KAIBARA N.**

Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention  
recurrence of gastric cancer.  
*Cancer, 1994, 73 : 2048-2052.*

---

- 78- HANAZAKI K., SODEYAMA H., MOCHIZUKI Y., IGARASHI J., YOKOYAMA S., SODE Y. et al.**

Palliative gastrectomy for advanced gastric cancer.

*Hepatogastroenterology*, 2001; 48: 285-289.

- 79- HARFSTROM L., JANUNGER KG., GLIMELIUS B.**

Chemotherapy in gastric cancer : A review and updated meta-analysis .

*Eur J Surg* 168 : 597-608,2002

- 80- HENNEQUIN C., FAVAUDON V.**

Les associations chimio-radiothérapeutiques.

*Eur. J. Cancer*, 2002,38, p . 223.

- 81- HERMANS J., BONENKAMP JJ.**

Meta-analysis of adjuvant chemotherapy in gastric cancer : a critical reappraisal (in reply).

*J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, 879-80.

- 82- HERMANS J., BONENKAMP JJ., BOON MC., BUNT AMG., OHYAMA S., SASAKO M., et al.**

Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer : meta-analysis of randomized trials.

*J. Clin. Oncol.*, 1993 ; 11 : 1441-7.

---

**83- HERON J.F.**

Faculté de Médecine de Caen – France. Cancérologie générale - 19/12/2003.

*Polycopié – Chapitre 9 - page : 1-34*

**84- HOFF P.M.**

The evolution of fluoropyrimidine therapy : from intravenous to oral.

*Oncologist., 2001 ; 6 Suppl 4 : 3-11.*

**85- IRAKI A. et al.**

Rôle du pathologiste dans la prise en charge du carcinome gastrique.

*Les Cahiers du Médecin. 2002 ; 50 :20-22 .*

**86- Japanese Research Society for Gastric Cancer.**

The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology.

*Jpn. J. Surg., 1981 ; 11 : 127-39.*

**87- JI J.F., YU Z., ZHONG X.N., WU X.J., BU Z.D., et al.**

Oxaliplatin-based regimen as neoadjuvant chemotherapy for chinese patients with advanced gastric cancer : Preliminary results of a phase II study.

*ASCO 2004 (abstract 4184)*

---

**88- JONES R.**

Oral uracil-tegafur : an alternative to intravenous 5-Fluorouracil ?

*Expert Opin. Pharmacother.*, 2001 Sep ;2 (9) :1495-505.

**89- KAHRILAS P.J., KISHK SM., HELM J.F., DODDS W.J., HARIG J.M., HOGAN W.J.**

Comparison of pseudoachalasia and achalasia.

*Am. J. Med.*, 1987; 82: 439-44669.

**90- KANG YK., CHOI D.W., IM YH. et al.**

A phase III randomised comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer. [abstract].

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1996 ; 15 : 215

**91- KELSEN D., ATIQ AT., SALTZ L. et al.**

FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer.

*J. Clin. Oncol.*, 1992 ; 10 : 541-548.

**92- KELSEN D.P.**

Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer.

*Sem. Onc.*, 1996 ; 23 : 379-89.

---

**93- KIM T., CHOI S., AHN J. et al.**

A prospective randomized phase III trial of 5-fluorouracil and cisplatin (FP) versus epirubicin, cisplatin, and 5-FU (ECF) in the treatment of patients with previously untreated advanced gastric cancer (AGC).

*Eur. J. Cancer, 2001 ; 37 (Suppl 6) :314*

**94- KIM NK, PARK YS., HEODS, SUHC, KIMSY, PARK KC.**

A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer.

*Cancer, 1993 ; 71 : 3813-381.*

**95- KÖHNE CH., THUSS-PATIENCE P., CATANE R., KLEIN H., PERETZ T., PREUSSER P., et al.**

Final results of a phase II trial of CPT-11 in patients with advanced gastric cancer.

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1999 ; 18 : A993.*

**96- KOIZUMI W., SAIGENJI K., UJIIE S., TERASHIMA M., SAKATA Y., TAGUCHI T.**

A pilot phase 2 study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer.

*Oncology, 2003; 64 (3) : 232-6*

---

**97- KOVACH J.S., MOERTEL C.G., SCHUTT A.J.**

A control study of combined 1, 3bis-(2-chloroethyl) 1-nitrosourea and 5-FU therapy for advanced gastric and pancreatic cancer.

*Cancer* 1974 ; 33 : 563-567

**98- KRETZSCHMAR A., REICHARDT P., THUSS-PATIENCE PC., HOHENBERGER P., BENTER T., DÖRKEN B. et al.**

Weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil plus folinic acid in combination with mitomycin C for the treatment of advanced gastric cancer.

*Oncology*, 2000 ; 59 : 14-7.

**99- KURIYAMA H., NONAKA T., SAWATARI T., TSUBOI H., AKANUMA M., HATA Y.**

Dept. of Internal Medicine Chigasaki Municipal Hospital. A case of advanced gastric cancer with peritoneal dissemination effectively treated by combined chemotherapy of paclitaxel (TXL) and TS-1.

*Gan To Kagaku Ryoho*. 2005 May;32 (5) : 663-5.

**100- La chimiothérapie palliative des cancers de l'estomac.**

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie :

*Journées francophones de Pathologie Digestive* 2001.

---

**101- La linite : une forme particulière de cancer gastrique.**

*Hépto-Gastro Juillet -Août 2000, 7 (4)*

**102- LACAVE A.J., WILS J., DIZA RUBIO P.**

Phase II study of cisplatin (CDDP) in chemotherapy resistant carcinoma of the stomach.

*Cancer Chem. Pharm. 1985 ; 14 : 39*

**103- LASSER P.H.**

Tumeurs de l'estomac.

*Rev. Prat., 2002 ; 52 :869-875.*

**104- LAUREN P.**

The two histologic main types of gastric carcinoma : diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification.

*Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1965 ; 64 : 31-49.*

**105- LE BOURGEOIS J.P.**

Cancers de l'estomac.

*Radiothérapie oncologique . Ed Hermann 1992 ;383-386.*

**106- Le succès d'une chimiothérapie est lié à la génétique.**

*(Tiré de Centre universitaire de santé McGill, 7 mai 2003)*

---

**107- LECOMTE T., LOUVET C., ANDRE T., YCHOU M.,  
GAMELIN E., MOUSSEAU M., CAROLA E., DE GRAMONT A.**

L'association docetaxel-epirubicine en 2<sup>eme</sup> ligne de chimiothérapie pour des patients atteints d'un cancer gastrique avancé : Résultats préliminaires d'une étude de phase II.

*Oncologist 2003 ; 7*

**108- LITSUKA Y., KANESHIMA S., TANIDA O., TAKEUSHI,  
KODA S.**

Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer.

*Cancer 1979; 1476-80.*

**109- LITZ H.; LEICHMANN C.; DANABERG et al.**

Thymidilate synthase Mrna level in adenocarcinoma of the stomach : A predictor for primary response and overall survival.

*J Clin Oncol 14:176-182, 1996*

**110- LOUVET C., CARRAT F., MAL F. et al.**

Prognostic factor analysis in advanced gastric cancer patients treated with hydroxyurea, leucovorin, 5-FU , and cisplatin (HLFP regimen).

*Cancer Invest, 2003 ; 21 :14-20.*

---

**111- LOWY A.M., FEIG BW., JANJAN N., RICH TA., PISTERS PW., AJANI JA. et al.**

A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer [Comment in: *Ann Surg Oncol.* 2001Jul;8(6):482-3. PMID: 11456047].

*Ann. Surg. Oncol., 2001;8 (6) : 519-24.*

**112- LOWY AM., MANSFIELD PF., LEACH SD., PAZDUR R., DUMAS P., AJANI JA.**

Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer.

*Ann. Surg., 1999 ; 229 : 303-8.*

**113- MAC DONALD J.S, WOOLEY P.V., SMYTHE T. et al.**

5 - Fluoro – Uracile, adriamycin and mitomycin C treatment of advanced gastric cancer.

*Cancer, 1979; 44:42-7.*

**114- MAC DONALD J.S., SMALLEY SR., BENEDETTI J., HUNDAHI S.A., ESTES N.C. et al.**

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

*N. Engl. J. Med., 2001; 345: 725-30*

---

**115- MANISH A., SHAH M. D.**

Recent developments in the treatment of gastric carcinoma.  
*Current Oncology Report, 2002, 4 : 193-201.*

**116- MARUYAMA K., SASAKO M., KINOSHITA T., SANO T.,  
KATAI H., HADA M. et al.**

Should systematic lymph node dissection be recommended  
for gastric cancer?  
*Eur. J. Cancer, 1998; 34: 1480-1489.*

**117- METGES J.P, LABAT J.P, GOUEROU H.**

Traitement adjuvant des cancers de l'estomac. Que proposer  
et à qui ?  
*Revue Française de Gastro-Entérologie 1998 ;34 (1) : 19-21*

**118- METGES J.P.**

Que retenir de l'année 2000: œsophage – estomac ?.  
*Revue Française de Gastro-Entérologie 2001 ; 354: 14-17.*

**119- MICHEL P., DI FIORE F.**

Le traitement adjuvant du cancer de l'estomac.  
*Hépatogastro, Mars-avril 2005, 12 (2) : 135-41, Mini-revue.*

---

**120- MILLIKAN K.W., SILVERSTEIN J., HART V., BLAIR K.,  
BINES S., ROBERTS J.L. et al.**

A 15-year review of esophagectomy for carcinoma of the  
esophagus and cardia.

*Arch. Surg.*, 1995;130 : 617-24.

**121- MINEUR L., LACAINE F., YCHOU M., BOSSET J.F.,  
DABAN A.**

Chimioradiothérapie dans le traitement adjuvant des  
adénocarcinomes gastriques : réelle avancée ?.

*Cancer/Radiother* 6 (2002) Suppl 1 : 13s-23s

**122- MING S.C.**

Gastric carcinoma. A pathobiological classification.

*Cancer*, 1977 ; 39 : 2475-85.

**123- MITRY E., ARTRU P., LOUVET C., ANDRE T., DE  
GRAMONT A.**

Etude de phase II évaluant l'association d'oxaliplatine et de  
5FU + Acide Folinique (FOLFOX 6) en traitement de  
première ligne des cancers gastriques avancés ou  
métastatiques.

*Gastroentérologie clinique et biologique* 2001; 25, HS1, 0399-  
8320.

---

**124- MITRY E., TAIB J., ARTRU P., VAILLANT J N., ROUGIER P. et al.**

Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma.

*Annals of Oncology 15: 765-769, 2004*

**125- MOERTEL C.G., CHILDS D.S., O'FALLON J.R., HALLBROOCK M.A., SCHUTT A.J., REITEMEIR R.J.**

Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma.

*J. Clin. Oncol., 1984 ; 2 : 1249-55.*

**126- MOERTEL C.G., CHILDS D.S., REITEMEIER R.J., COLBY M.Y., HOLBROOK MA.**

Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer.

*Lancet 1969 ; 2 : 865-867 . Gastro-entérologie Chimiothérapie des cancers du tractus digestif haut 9-120-A-309*

**127- MOLLOY RG., MCCOURTNEY JS., ANDERSON JR.**

Laparoscopy in the management of patients with cancer of the gastric cardia and oesophagus.

*Br. J. Surg., 1995 ; 82 : 352-4.*

---

**128- MOTWANI M., RIZZO C., SIROTNAK F., et al.**

Flavopiridol enhances the effect of docetaxel in vitro and in vivo in human gastric cancer cells.

*Mol. Cancer Ther.*, 2003 Jun ; 2 (6) :549-55

**129- MOVERE J.F., MORNER F., PICCART M., NABHOTZ J.M.**

Thérapeutique du cancer.

*Springer-Verlag France 2001.*

**130- MSIKA S., BENHAMICHE AM., RAT P., FAIVRE J.**

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

*Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2000 ; 24 : 649-55.

**131- MURAD A., SANTIAGO F., PETROIANU A., ROCHA P., RODRIGUES M., RAUSH M.**

Modified therapy with 5-fluoro- uracile, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer.

*Cancer*, 1993;72:37-41.

**132- MURTHY S., GOLSHCHMIDT R., RAO L. et al.**

The influence of surgical trauma on experimental metastasis.

*Cancer*, 1989;64:2035-44

---

**133- National Cancer Institute :** Phase II study of Iapatinib in patients with locally advanced or metastatic gastric cancer : SWOG-S0413

**134- National Cancer Institute :** Phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma  
<http://www.nci.nih.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx>.

**135- O'DWYER P.J., JOHNSON S.W.**

Current status of oxaliplatin in colorectal cancer.  
*Semin. Oncol.*, 2003, 30 (3 suppl. 6)

**136- O'CONNELL.**

Current status of chemotherapy for advanced pancreatic and gastric cancer.  
*J. Clin. Oncol.*, 1985 ; 3 : 1032-9.

**137- PAN H.M., ZHU N.F., JIN W., ZHENG Y. et al.**

A phase II study of oxaliplatin with ELF regimen in patients with advanced gastric cancer.  
*ASCO 2004 (4206)*

---

**138 - Paraf F.**

Une nouvelle classification histologique des cancers de l'estomac. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; 19 : 858-9.

**139-** Perfusion continue de 5-FU et de cisplatine à dose faible en association avec l'épirubicine dans les cancers avancés localement ou métastasés.

*J. Clin. Oncol.*, 1997 ; 15 :3313-319. (BIAM 1 ) p 99

**140- PERROT L., CHAMPAULT G.**

Quoi de neuf dans le cancer de l'estomac ?

*J. Chir.*, 1998 ; 135 : 148- 154.

**141- Pharmacogénétique et Pharmacogénomique.**

*John Libbey Eurotext*, 2004, pp. 155-157.

**142- PIEDBOIS P., LEVY E.**

Traitements non chirurgicaux des cancers de l'estomac.

*Rev. Prat.*; 1997 47 (8) : 859-862.

**143- PIGNON JP., DUCREUX M., ROUGIER P.**

Meta-analysis of adjuvant chemotherapy in gastric cancer : a critical reappraisal.

*J. Clin. Oncol.*, 1994 ; 12 : 877-8.

---

**144 - Posner MR, Mayer RJ.**

The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies.

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

**145- POTET F., FLEJOU F.**

Adénocarcinome de l'estomac : anatomie pathologique.

*Monographies de l'Association Française de Chirurgie :*

*Le Cancer de l'Estomac. 1998 ; ed Arnette : 17-39.*

**146- PREUSSER P., WILKE H., ACHTERRATH W., FINK U.,  
LENAZ L., HEINICKE A., et al.**

Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer.

*J. Clin. Oncol., 1989 ; 7 : 1310-7.*

**147- PROFILI S., MELONI GB., BIFULCO V., CONTI M., FEO  
CF., CANALIS GC.**

Self-expandable metal stents in the treatment of antropyloric and/or duodenal strictures.

*Acta Radiol., 2001; 42: 176-180.*

**148- PYRHÖNEN S., KUITUNEN T., NYANDOTO P., KOURI M.**

Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer.

*Br. J. Cancer, 1995 ; 71 : 587-591*

---

**149- RAVAUD A., BORNER M., SHELLENS J.H. et al.**

UFT and oral calcium folinate as first line chemotherapy for metastatic gastric cancer.

*Gastric Cancer Oncology Huntingt, 1999, 13 : 61-63*

**150- Recommandation de la Fédération francophone de  
oncologie digestive Fédération francophone de  
oncologie digestive.**

Que faire devant un cancer digestif en 2003.

*Gastroentérol. Clin. Biol., 2003; 26: 1140-1164.*

**151- Recommandations de la SOR dans la prise en charge des  
patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac.**

*Janvier 2004.*

**152- ROBERTSON CS., CHUNG SC., WOODS SD., GRIFFIN SM.,  
RAIMES SA., LAU JT. et al.**

A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer.

*Ann. Surg., 1994; 220: 176-182.*

---

**153- ROSEN H., JATZKO G., REPSE S., POTRC S., NEUDORFER H., SANDBICHLER P., et al.**

Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer : results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology.

*J. Clin. Oncol.*, 1998 ; 16 : 2733-8.

**154- ROSS P., CUNNINGHAM D., SCARFFE H., NICOLSON M., SEYMOUR M., HARPER P. et al.**

Results of a randomised trial comparing ECF with MCF in advanced oesophagogastric cancer.

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1999 ; 18 : A1042.

**155- ROTH A.D., ALLAL A.S., BRUNDLER M.A., DE PEYER R., MERMILLOD B., MOREL P. et al.**

Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study.

*Ann. Oncol.* 2003; 14 (1) :110-5.

**156- ROUGIER P., DUCREUX M., MAHJOUBI M. et al.**

Efficacy of combined 5-FU and cisplatinum in advanced gastric cacinomas . A phase II trial with prognostic factor analysis.

*Eur. J. Cancer*, 1994

---

**157- ROUGIER P., LASSER P., DUCREUX M., MAHJOUBI M.,  
BOGNEL C., ELIAS D.**

Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer.

*Ann. Oncol.*, 1994, 5 (suppl. 3) : S59-68.

**158- ROUGIER P., MAHJOUBI M., LASSER P. et al.**

Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. Phase II trial with combined continuous intravenous 5-fluorouracil and bolus cisplatinum.

*Eur. J. Cancer*, 1994 ; 30A : 1269-1275

**159- ROUGIER P., OLIVEIRA J., DUCREUX M., THEODORE C.,  
AZAB M., DROZ JP.**

Efficacité des chimiothérapies et des associations chimio-radiothérapeutiques dans les adénocarcinomes gastriques.

*Bull Cancer* 1989 ;76 (9) : 1007-20.

**160- ROY P., PIARD F., DUSSEYRE-GUION L., MARTIN L.,  
MICHIELS-MARZAIS D., FAIVRE J.**

Prognostic comparison of the pathological classifications of gastric cancer : a population-based study.

*Histopathology*, 1998 ; 33 : 304-10.

---

**161- SACK GHJR., LEVIN J., BELL WR.**

Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features.

*Medicine* 1977; 56 : 1-37.

**162- SAINT-ANDRA J.P et al.**

Histopathologie des tumeurs neuro-endocrines.

*Annales d'Endocrinologie*, 1997 ; 52 (2) : 101.

**163- SAJI S., NAKAZATO H., KOIKE A., OGAWA N., SAKAMOTO J.**

Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer.

*Lancet*, 1994 ; 343 : 1122-6.

**164- SAUTNER T., HOLBAUER F., DEPISH D. et al.**

Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long term survival after surgery for gastric cancer.

*J. Clin. Oncol.*, 1994, 12:970-974. (34) p 134

**165- SCOVASSI A.L., PELLEGATA NS., RANZANI GN.**

Effects of topoisomerase II inhibitors on gastric cancer cells characterized by different genetic lesions.

*2001 Jul-Aug; 21 (4A) : 2803-8.*

---

- 166- SENDLER A., DITTLER HJ., FEUSSNER H., NEKARDA H., BOLLSCHWEILER E., FINK U., et al.**

Preoperative staging of gastric cancer as precondition for multimodal treatment.

*World J. Surg.*, 1995; 19 : 501-8.

- 167- SHCHEPOTIN I.B., EVANS S.R., CHORNY V. et al.**

Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma.

*Surg. Oncol.*, 1994 ; 3 : 37-44.

- 168- SIEWERT JR., KESTLMEIER R., BUSCH R., BOTTCHEK K., RODER JD., MULLER J. et al.**

Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases.

*Br. J. Surg.*, 1996; 83: 1144-1147.

- 169- SINDELAR W.F., KINSELLA T.J., TEPPER J.E. et al.**

Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach.

*Am. J. Surg.*, 1993 ; 165 : 178-87.

---

**170- SONGUN I., KEIZER HJ., HERMANS J. et al.**

Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG).

*Eur. J. Cancer, 1999 ; 35 : 558-562*

**171- SOR** : Standards, Options et recommandations. Prise en charge thérapeutique des adémocarcinome de l'estomac. Bulltin du synthèse 1 ; Octobre 2005.

**172- STEEL G. G.**

*Radiother. Oncol., 1988, 11, p.31.*

**173- SUGARBAKER P.**

Peritonectomy procedures.

*Ann. Surg., 1995; 221 : 29-42.*

**174- TAEIB J., BOIGE V., DUCREUX M.**

Chimiothérapie des cancers du tractus digestif haut.

*Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9-120-A-30*

**175- TAKIGUCHI N., NAKAJIMA N., SAITOH N., FUJIMOTO.**

A phase III randomized study comparing oral doxifluridine and oral 5-Fluoro-uracil after curative resection of gastric cancer.

*Int. J. Oncol., 2000 ;16 (5) :1021-7.*

---

**176- TANAKA F.**

The history , mechanism and clinical use of oral 5-Fluorouracil derivative chemotherapeutic agents.

*Curr. Pharm. Biotechnol., 2000 Sep ; 1 (2) :137-64.*

**177- TANNOCK I F.**

*Radiother. Oncol., 1989, 16, p.83.*

**178- The gastrointestinal tumor study group.**

A comparative clinical assessment of combination chemotherapy in the management of advanced gastric carcinoma.

*Cancer, 1982 ; 49 : 1362-1366*

**179- THIERRY A., LOUVET C., DE GRAMONT**

Oxaliplatine en association au 5-Fluoro-uracile et à l'acide folinique dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

*Bulletin du Cancer, Août 2001, 88 ( 7) :20-5..*

**180- THIERRY PICHE.**

Radiochimiothérapie adjuvante dans les cancers de l'estomac.

*Hépto-Gastro. Janvier – février 2002, 9 (1).*

---

**181- TONNESEN H., KNIGGE U. et al.**

Effect of cimetidine on survival after gastric cancer.

*Lancet*, 1988 ; ii : 990-992. 230 p 137

**182- TREVOR L., MANN B., LIM L.**

Adjuvant Therapy in Gastric Cancer.

*J Clin Oncol* , 23(25) : 6220-6232.

**183- UICC.**

TNM : classifications des tumeurs malignes.

*Sobin LH, Wittekind C, eds, Wiley-Liss Inc, 1997.*

**184- VAN LOON A.J.M. et al.**

In take of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer : a prospective cohort study.

*Br. J. Cancer*, 1998, 78 : 129-35.

**185- VANHOEFER U., HARSTRICK A., WILKE H. et al.**

Phase II study of docetaxel (D) as salvage chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

*Eur. J. Cancer*, 1999 ; 35 (suppl 4) : S145.

---

**186- VANHOEFER U., ROUGIER P., WILKE H. et al.**

Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus estoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer. A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group.

*J. Clin. Oncol.*, 2000 ; 18 : 2648-2657(25)

**187- VANHOEFER U., WILKE H., FINK U. et al.**

Weekly 24 h 00 infusion of high-dose FU (HD-FU) plus folinic acid (FA) plus biweekly cisplatin (C) or HD-FU/FA/C plus epirubicin, in locally advanced or metastatic advanced gastric cancer. [abstract].

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995; 14 : 197A

**188- VERSCHUEREN RJ., WILLEMSE PH., SLEIJFER DT., MULDER NH.**

Combined chemotherapeutic surgical approach of locally advanced gastric cancer. [abstract].

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1988 ; 7 : 93A

**189- VOKES E.E. WEICHSELBAUM R.R.**

*J. Clin. Oncol.*, 1990, 8, p. 911.

---

**190- WAGENER D.J., WILS J., CONROY T.**

Phase II trial with FEMTX-P in advanced gastric cancer.  
[abstract].

*Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1992 ; 11 :

**191- WAKASHIN M., WAKASHIN Y., IESATO K., UEDA S.,  
MORI Y., TSUCHIDA H. et al.**

Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An  
immunologic study in three patients.

*Gastroenterology*, 1980; 78 : 749-756. 155 P 54

**192- WANEBO HJ., KENNEDY B.J., CHMIEL J., STEELE  
G.J.R., WINCHESTER D., OSTEEEN R.**

Cancer of the stomach. A patient care study by the American  
College of Surgeons.

*Ann. Surg.*, 1993; 218: 583-592.

**193- WATERS JS., NORMAN A., CUNNINGHAM D., SCARFFE  
JH., WEBB A., HARPER P. et al.**

Long-term survival after epirubicin, cisplatin and  
fluorouracil for gastric cancer : results of a randomized trial.

*Br J Cancer*, 1999 ; 80 : 269-72.

---

- 194- WEBB A., CUNNINGHAM D., SCARFFE J.H., HARPER P., NORMAN A., JOFFEE J.K. et al.**

Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil *versus* fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced oesophagogastric cancer.

*J. Clin. Oncol.*, 1997 ; 15 : 261-77.

- 195- WILKE H., PREUSSER P., FINK U., ACHTERRATH W., LENA Z L., STAHL M. et al.**

High dose folinic acid/etoposide/5-fluorouracil in advanced gastric cancer-a phase II study in elderly patients or patients with cardiac risk.

*Invest. New Drugs*, 1990 ; 8 : 65-70

- 196- WILKE H., PREUSSER P., FINK U., GUNZER U., MEYER H.J., MEYER J. et al.**

Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin.

*J. Clin. Oncol.*, 1989 ; 7 : 1318-1326.

---

**197- WILS J., KLEIN H., WAGENER DJT., BLEIBERG H., REIS H., KORSTEN F. et al.**

Sequential high-dose of methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin. A step ahead in the treatment of advanced gastric cancer : a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group.

*J. Clin. Oncol.*, 1991 ; 9 : 827-31.

**198- WOTHERSPOON H., KIM W., et al.**

Randomized controlled trial of an H2 receptor antagonist in gastric cancer.

*Br. J. Surg.*, 1997 ; 184 : 611-617.

**199- YONEMURA Y., SAWA TK., MATSUKI N., KINOSHITA K. et al.**

Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer.

*World J. Surg.*, 1993 ; 17 : 256-262

**200- YOO CH., NOH SH., SHIN DW., CHOI SH., MIN JS.**

Recurrence following curative resection for gastric carcinoma.

*Br. J. Surg.*, 2000; 87: 236-242.

---

**201- YU W., WHANG I., SUH I., AVERBACH A., CHANG D.,  
SUGARBAKER PH.**

Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as adjuvant to resectable gastric cancer.

*Ann. Surg.*, 2000 ; 228 : 347-54.

**202- ZHANG Z.X. et al.**

Randomised clinical trial of the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia. Report on 370 patients.

*Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1998; 42:929-34.

**203 – ZAMBON A., SHINKARUK S.,BAYLE M. et al.**

Endothelial cell growth factor (VEGF) an emerging target for cancer chemotherapy .

*Curr Med Chem Anti-Cancer Agents* 3:95-117,2003

---