



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° :185

# La prise en charge thérapeutique du cancer gastrique : expérience du centre d'oncologie hématologie CHU Mohamed VI Marrakech

## THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/06/2018

PAR

**Mme. Fatima Ezzahra NADER**

Née le 12 Août 1990 à Beni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

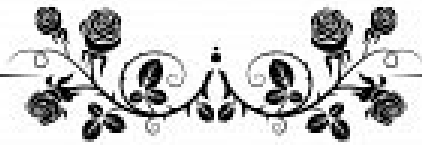
## MOTS-CLES :

Cancer gastrique, Pronostic, Prise en charge

## JURY

Mr.	<b>A.LOUZI</b> Professeur de chirurgie générale	PRESIDENT
Mme.	<b>R.BELBARAKA</b> Professeur agrégée d'oncologie	RAPPORTEUR
Mme.	<b>M.KHOUCHANI</b> Professeur agrégée de radiothérapie	} JUGES
Mr.	<b>A.FAKHRI</b> Professeur agrégé d'anatomie pathologique	
Mr.	<b>R.EL BARNI</b> Professeur agrégé de chirurgie générale	

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ  
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي  
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝  
صدق الله العظيم



# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





**LISTE DES  
PROFESSEURS**

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAÏR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire

BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie

EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



# DEDICACES

## *À Allah*

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, Le tout puissant,  
Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que  
j'étais, Ce que je suis et ce que je serais InchaAllah.  
Soumission, louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde.*



*À ma très chère Mère : MERYEM Aarid*

*Ma vie, ma joie, ma fierté, et mon âme*

*Tu représentes pour moi, la source de tendresse et de douceur.*

*Aucun hommage ne saura transmettre à sa juste valeur: l'amour et le  
respect que je porte pour toi.*

*J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les  
malheurs passés. Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car  
j'aurais encore besoin de ton amour.*

*Tes prières ont été d'un grand soutien tout au long de mes études.*

*Je te dédie ce travail, qui a pu voir le jour grâce à tes efforts, tes conseils et  
tes encouragements.*

*Je prie le DIEU tout puissant pour qu'il te protège du mal, te procure une  
longue vie en bonne santé, pleine de bonheur afin que je puisse te rendre un  
minimum de ce que je te dois.*

*Je t'aime maman.*

***A MON CHER PÈRE: MOHAMED Nader***

*Tu m'as élevée dans l'honneur, la droiture et la dignité  
Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes  
espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.*

*Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que tu as  
consentis pour mon éducation et mon bien être.*

*Puisse Dieu le tout puissant, te procurer santé, bonheur et longue vie.*

***A mon très cher mari Abdellatif Machti***

*Depuis que le destin nous a réunis, tu as toujours été avec moi, par ton  
cœur et ton esprit, rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers  
toi, ma considération pour les sacrifices consentis pour atteindre mes  
objectifs. En ce jour j'espère réaliser cher mari un de tes rêves, sachant que  
tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as  
donnée et fait pour moi. Puisse Dieu, tout puissant, te préserver du mal, te  
combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie afin que je puisse te  
combler à mon tour.*

***À mes chères sœurs***

***Bouchra Nader, Siham Nader***

***Et à mon chère frère***

***Abdellatif Nader***

*L'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite.  
Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui  
nous unissent.*

*Puisse Dieu vous préserver et vous procure tout le bonheur et la prospérité  
et vous aide à réaliser tous vos rêves.*

*A ma très chère tante Marya El Hassani*

*Vous qui étiez toujours quelque part à mes côtés,  
Vous qui me soufflez des mots d'espoir et d'amour et de tendresse,  
Vous qui me donnez à chaque fois le courage de continuer mon chemin,  
C'est par vos actes et vos paroles*

*A ma très chère tante Naima Aarid*

*Je tiens à vous remercier pour votre soutien et votre présence, vous avez su  
m'accompagner dans chaque étape de ma vie. Que dieu vous aide à réaliser  
tous vos  
vœux,*

*A TOUTE LA FAMILLE NADER, AARID et MACHTI*

*Je souhaite que cette thèse vous apporte la joie de voir aboutir vos espoirs  
et j'espère ne jamais vous décevoir*

*A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS  
AARID MOHA ET FATIMA AAZAZ  
ET MA BELLE MÈRE : FATIMA BOURAYA*

*Puisse vos âmes reposer en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de  
sa sainte miséricorde et vous accueille au paradis.*

*A mes chères amies*

*Nafidi Meryem, Saraa Moussaoui, Souad Oubaha, Zahra Ouaatou  
Chaque instant en votre présence à mes côtés se transformait spontanément  
en un agréable souvenir.*

*Vous étiez toujours là à mes côtés dans les moments les plus difficiles de  
toute ma vie –chacun à sa manière- vous continuez à me prouver chaque  
instant que j'ai des vrais frères et sœurs sur lesquelles je peux toujours  
compter.*



**REMERCIEMENT**

*A mon maître et président de thèse  
Pr. ABDELOUAHED LOUZI  
Professeur de l'enseignement supérieur en chirurgie générale  
CHU Mohamed VI Marrakech*

*Je suis très sensible à l'honneur et au privilège que vous m'accordez en acceptant aimablement de présider le jury de notre thèse.  
Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'études et de vos conseils pour ce projet.  
Veuillez chère maitre, trouver dans ce travail, le témoignage de notre profond respect et de notre haute estime.*

*À notre maître et rapporteur de thèse : Pr. Rhizlane Belbarak  
Professeur agrégé et chef du service d'oncologie médicale au centre  
d'oncologie hématologie, CHU Mohamed VI de Marrakech*

*Ces quelques mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction, pour vous témoigner ma profonde reconnaissance de m'avoir confié ce travail, pour tout ce que vous m'avez appris, pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de cette thèse avec une grande rigueur et perspicacité. Votre compétence, votre dynamisme, votre sympathie et votre rigueur ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.*

*À notre maître et juge de thèse  
Pr. MOUNA KHOUCHANI  
Professeur agrégée de Radiothérapie  
CHU Mohamed VI de Marrakech*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.  
Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse ainsi que votre compréhension.  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande attention et notre profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse  
Pr. Anass Fakhri  
Professeur agrégé en anatomie pathologique  
CHU Mohamed VI Marrakech*


*Je suis particulièrement touchée par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration. Permettez-moi, chère maître de vous exprimer mon profond respect et ma haute considération.*

*A notre maître et juge de thèse  
Pr. Rachid El Barni  
Professeur agrégé en chirurgie générale  
Hôpital Militaire Avicenne -Marrakech*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.  
Nous apprécions en vous aussi bien la compétence pratique que la simplicité et la sympathie.  
Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et notre grand respect.*

*A Docteur I. Lalya Professeur de Radiothérapie à l'Hôpital militaire  
Merci pour tout ce que vous avez fait. Merci d'avoir été si patient avec moi et de m'avoir aidé dans les moments les plus difficiles. J'espère être digne de votre confiance, et je vous prie, cher Maître, d'accepter ma profonde reconnaissance et ma haute considération.*

*A tout le personnel du service d'oncologie au CHU Mohamed VI Marrakech*

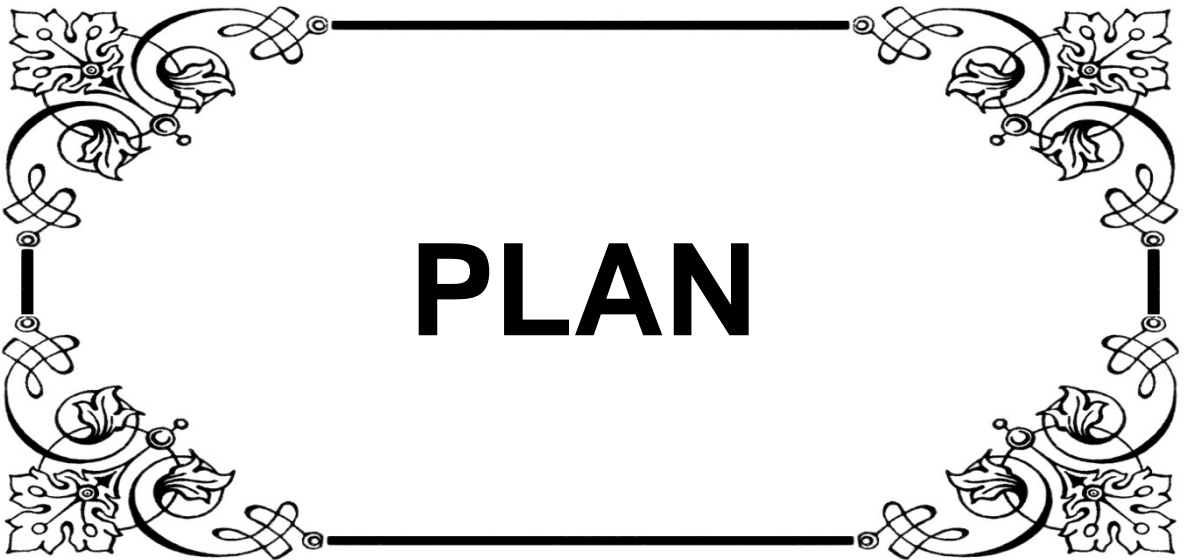


**ABREVIATIONS**

## Liste des abréviations

ACE	:	Antigène Carcino-Embryonnaire
ADK	:	Adénocarcinome
AFP	:	Alpha-foeto-proteine
AMM	:	Autorisation de mise sur le marché
ATCD	:	Antécédents
CA 19-9	:	Carbohydrate-antigen 19-9
DCF	:	Docétaxel +Cisplatine +5FU
EBV	:	Epstein Bar Virus
ECF	:	5FU + cisplatine + Epirubicine
ECX	:	Xeloda + Cisplatine + Epirubicine
EOX	:	Xeloda + Oxaliplatine + Epirubicine
FEVG	:	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FISH	:	Hybridation in situ en fluorescence
FOGD	:	Fibroscopie oesogastroduodénale
FOLFIRI	:	5 Fluorouracile + Irinotécan
FOLFOX	:	Oxaliplatine +Acide folinique +5Fluorouracile
FU	:	5-Fluoro-uracile
FUFOL	:	5 FU + Acide folinique
G-CSF	:	Granulocyte-colony-stimulating factor
GIST	:	Tumeur stromale gastro-intestinale
GT	:	Gastrectomie totale
GP	:	Gastrectomie proximale
Gy	:	Gray
HER2	:	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

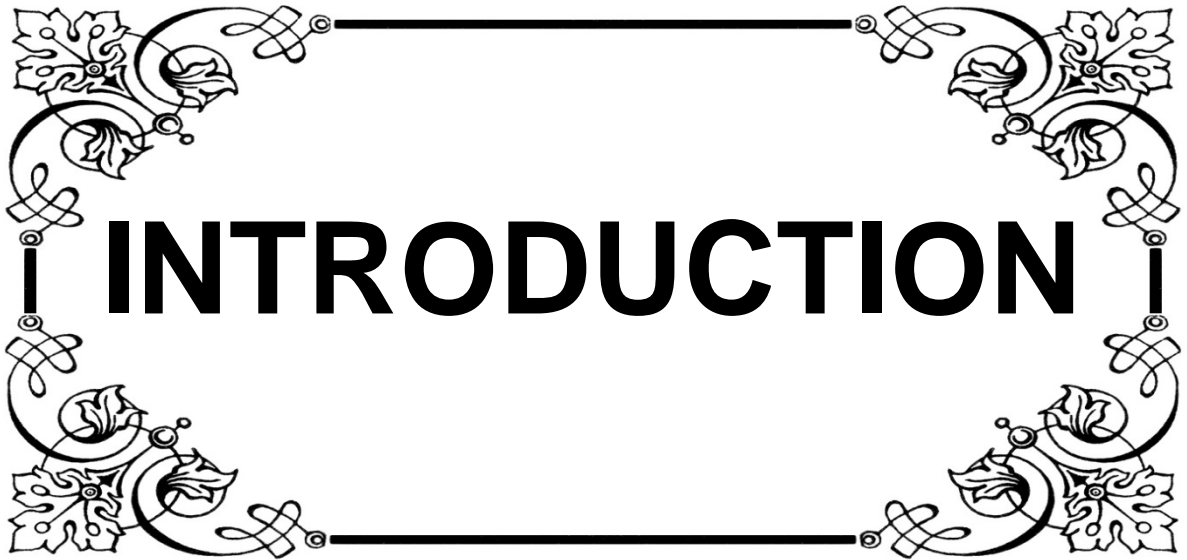
HES	:	Hématoxyline éosine safran
HP	:	Helicobacter pylori
IC	:	Intervalle de confiance
IHC	:	Immunohistochimie
IMRT	:	Intensity Modulated Radiation Therapy
JRSGC	:	La Japanese Research Society For Gastric Cancer
LNR	:	Lymph node ratio (ratio ganglionnaire)
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PET	:	Tomographie par émission de positrons
R0	:	Résection complète
R1	:	Résection microscopique incomplète
R2	:	Résection macroscopique incomplète
RCC	:	Radio-chimiothérapie concomitante
TDM TAP	:	Tomodensito-métrie thoraco-abdomino-pelvienne
TOGD	:	Transit œso-gastroduodéal
Tm	:	Tumeur
UICC	:	Union Internationale Contre le Cancer



# PLAN

INTRODUCTION .....	1
Patients et méthodes .....	4
I. Patients : .....	5
II. Méthodes : .....	5
III. Analyse statistique : .....	6
RESULTATS.....	7
I. Données épidémiologiques : .....	8
1. Recrutement annuel : .....	8
2. Age : .....	9
3. Sexe : .....	10
4. Origine : .....	10
5. Niveau socio-économique : .....	11
6. Facteurs de risque : .....	11
II. Etudes cliniques : .....	12
1. Délai de consultation : .....	12
2. Signes révélateurs : .....	12
3. Signes physiques : .....	13
III. Données paracliniques : .....	13
1. Bilan à visée diagnostique : .....	13
2. Bilan d'extension : .....	20
3. Bilan biologique : .....	22
IV. Stadification pré-thérapeutique : .....	23
V. Prise en charge thérapeutique : .....	24
1. Chirurgie : .....	25
2. Chimiothérapie néo-adjuvante : .....	30
3. Chimiothérapie adjuvante seule : .....	32
4. Radio chimiothérapie concomitante : .....	32
5. Chimiothérapie palliative : .....	33
VI. Evolution : .....	35
1. Stades localisés : .....	35
2. Stades métastatiques : .....	36
VII. Facteurs pronostiques de survie globale : .....	37
VIII. SURVIE : .....	39
1. Survie globale : .....	39

2. Survie sans progression :.....	40
DISCUSSION .....	41
I. Epidémiologie :.....	41
1. Fréquence :.....	42
2. L'âge : .....	45
3. Le sexe :.....	46
4. Niveau socio-économique :.....	46
5. Facteurs de risque :.....	47
II. Diagnostic positif:.....	51
1. Clinique :.....	51
2. Paraclinique :.....	52
III. Diagnostic histologique :.....	54
1. Adénocarcinome :.....	55
2. Formes histologiques particulières de l'adénocarcinome : .....	58
3. Autres types histologiques de cancer gastrique : .....	60
IV. Bilan d'extension :.....	63
1. Scanner thoraco-abdomino-pelvien :.....	63
2. Echo-endoscopie :.....	64
3. Echographie abdominale :.....	64
4. Radiographie pulmonaire :.....	64
5. Résonance magnétique nucléaire (RMN) :.....	65
6. Tomographie par émission de positrons (TEP) :.....	65
7. Coelioscopie exploratrice : .....	65
V. Bilan pré-thérapeutique :.....	65
1. Bilan biologique :.....	65
2. Evaluation pré-thérapeutique :.....	66
VI. Facteurs pronostiques :.....	67
VII. Prise en charge thérapeutique :.....	68
1. Objectif :.....	68
2. Moyens :.....	68
3. Indications :.....	94
CONCLUSION .....	95
RÉSUMÉ.....	95
ANNEXES.....	95
BIBLIOGRAPHIE.....	95



**I INTRODUCTION I**

*L*e cancer de l'estomac constitue un problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité. Bien que son incidence ait diminué au cours des deux dernières décennies [1].

*A*u Maroc, le cancer de l'estomac tient la deuxième place des cancers digestifs après le cancer colorectal [2], alors qu'au niveau mondial, il prend la troisième place après le cancer colorectal et celui de l'œsophage, et représente la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde après ceux du poumon et du foie [3].

*L*es causes sont multifactorielles, cependant, des progrès récents ont permis d'éclaircir l'étiopathogénie des cancers gastriques en confirmant l'implication de l'*Helicobacter Pylori* (HP) et de démontrer le rôle d'autres facteurs environnementaux [4].

*L*a symptomatologie clinique est très polymorphe et rarement évocatrice, source de retard diagnostique et de la prise en charge thérapeutique [5].

*L*a confirmation diagnostique est posée par l'étude histologique des biopsies. On individualise plusieurs types anatomopathologiques, dont le plus fréquent est l'adénocarcinome, qui représente plus de 90% des cas [5].

*L*e recours aux examens radiologiques a beaucoup d'intérêt dans le cadre du bilan d'extension et dans l'orientation thérapeutique alors que la demande des différents marqueurs tumoraux a que peu d'importance dans le dépistage ou dans la surveillance de ce cancer [6].

*B*ien que l'exérèse chirurgicale associée au curage ganglionnaire soit le traitement curatif de référence, elle ne peut souvent pas être proposée en raison du stade avancé de la tumeur. Ce qui fut à l'origine de nouveaux protocoles thérapeutiques néoadjuvant ou adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie) [6].

*L*e pronostic du cancer gastrique est en général sombre, mais s'est notablement amélioré au cours de ces dernières années, avec une survie à cinq ans de 10 à 15 % [7].

*L*e but de notre étude est de décrire la prise en charge thérapeutique des cancers gastriques au centre d'oncologie hématologie du CHU Mohamed VI Marrakech, et de recueillir les particularités pronostiques et évolutives de ces cancers.



# **Patients et méthodes**

## I. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 4 ans, de Janvier 2012 à Décembre 2015, portant sur tous les cas de cancer gastrique colligés au centre d'oncologie et d'hématologie du CHU Mohamed VI Marrakech.

- Les critères d'inclusion étaient les suivants :
  - Age  $\geq$  18 ans
  - Diagnostic de cancer gastrique confirmé à l'examen anatomopathologique
  - Suivis au centre d'oncologie hématologie Mohamed VI Marrakech
  
- Les critères d'exclusion :
  - Les tumeurs de la jonction gastro-œsophagienne
  - Les tumeurs duodénales avec extension gastrique
  - Dossiers incomplets
  - Les lymphomes gastriques

## II. Méthodes :

Pour la réalisation de notre travail, nous avons élaboré une fiche d'exploitation établie après une recherche bibliographique et revue de la littérature. Elle regroupe les paramètres suivants (Annexe N°1) :

- ❖ Epidémiologiques (fréquence, âge, sexe...).
- ❖ Cliniques (facteurs de risque et lésions précancéreuses, signes fonctionnels, donnés de l'examen clinique....)
- ❖ Paracliniques (fibroscopie, tomodensitométrie, échographie....)
- ❖ Thérapeutiques (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie)
- ❖ Evolutifs

Les fiches ont été remplies en ayant recours aux dossiers des malades au sein du centre d'oncologie et d'hématologie du CHU Mohamed VI Marrakech.

### III. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données recueillies a été opérée à l'aide du logiciel Microsoft office Excel 2013 et Minitab version 15.



# RESULTATS

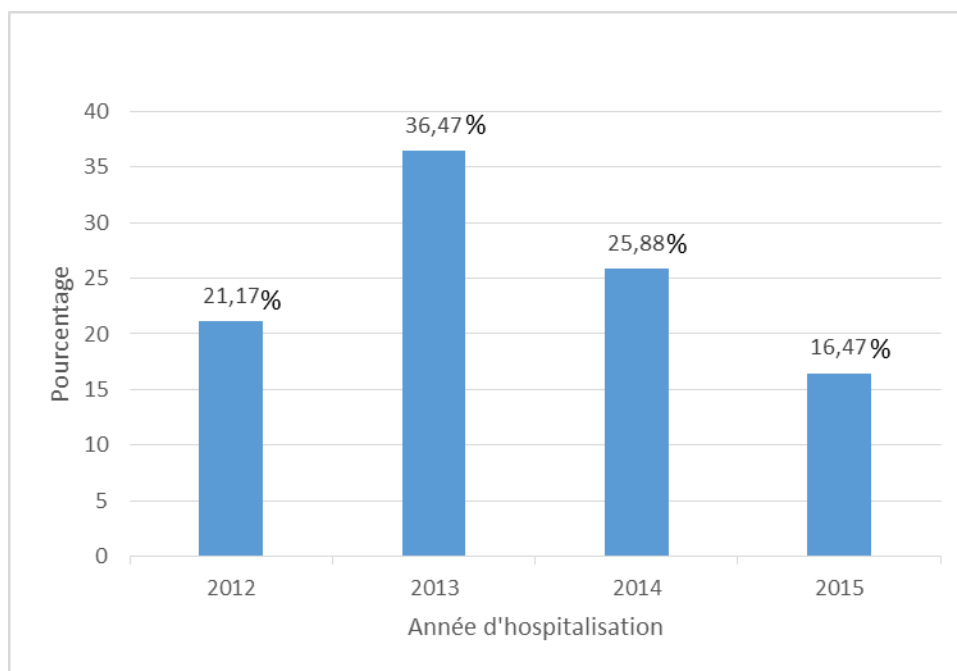
## I. Données épidémiologiques :

### 1. Recrutement annuel :

De 2012 à 2015, nous avons colligé 85 patients atteints de cancer de l'estomac avec une moyenne de 21,25 malades par an avec des extrêmes allant de 14 à 31 malades par an.

**Tableau I :** Répartition des malades selon l'année de prise en charge

Année	Nombre	Pourcentage %
2012	18	21,17
2013	31	36,47
2014	22	25,88
2015	14	16,47

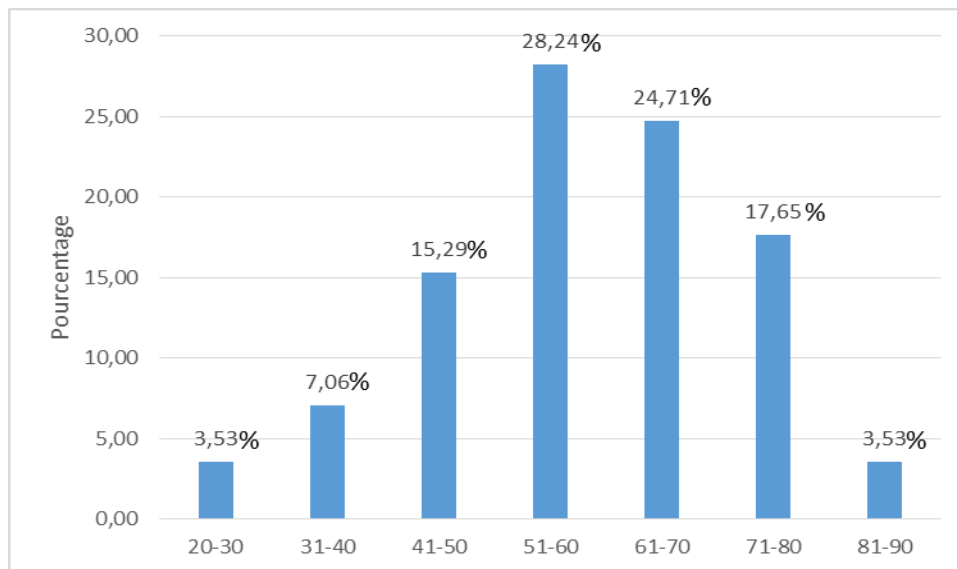


**Figure1 :** Répartition des malades selon l'année de prise en charge

## 2. Age :

L'âge moyen de nos patients a été de 58,84 ans avec des extrêmes allant de 27 à 85 ans.

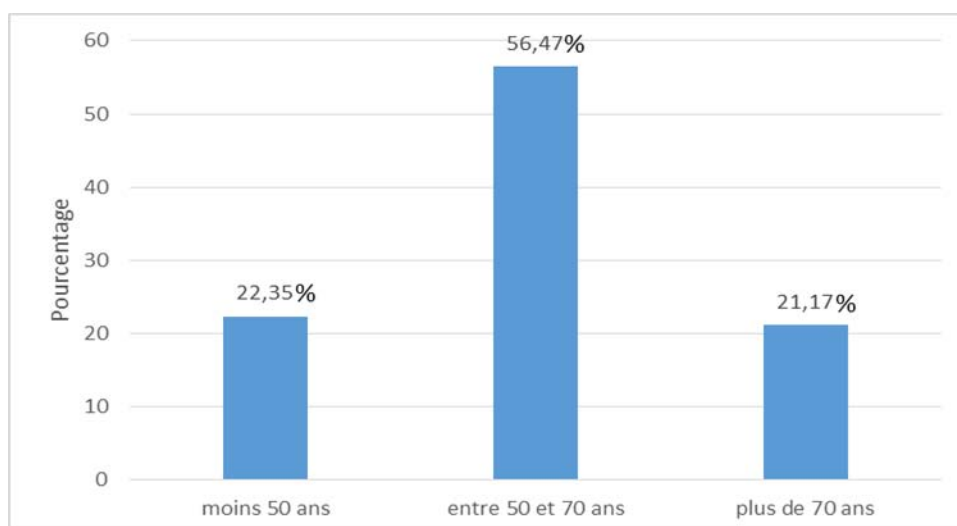
La majorité des patients (48 patients) appartient à la tranche d'âge entre 50 et 70 ans.



**Figure 2 : Répartition de nos malades en fonction de l'âge**

**Tableau II :** répartition des malades en fonction des tranches d'âges

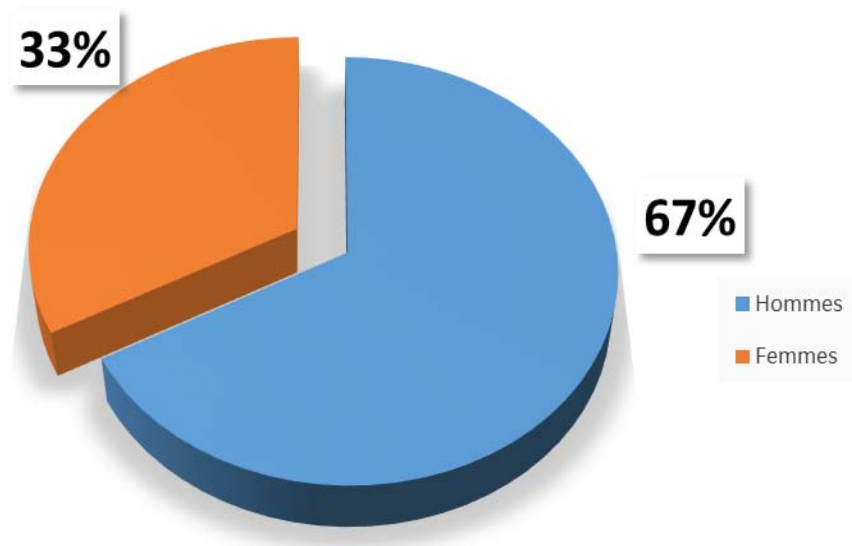
L'âge	Moins de 50 ans	Entre 50 et 70 ans	Plus de 70 ans
nombre	19	48	18
Pourcentage %	22,35	56,47	21,17



**Figure 3 : répartition des malades en fonction des tranches d'âge**

### 3. Sexe :

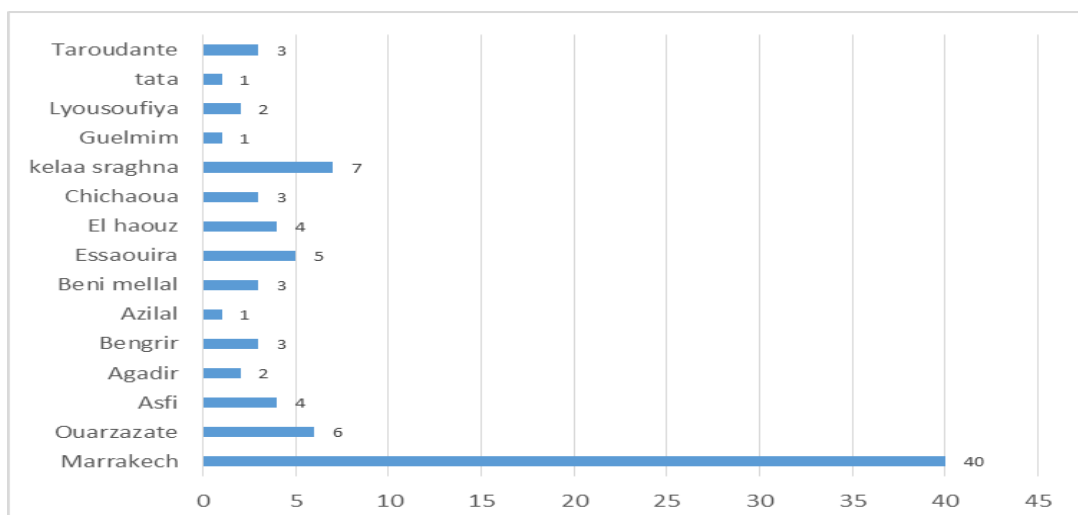
Dans notre série, on note une prédominance du sexe masculin, à savoir 57 hommes soit 67% pour 28 femmes soit 33%, avec un sexe ratio de 2,03.



**Figure 4 : Répartition des malades selon le sexe**

### 4. Origine :

La plupart de nos patients provenait de Marrakech.



**Figure 5 : Répartition des malades selon l'origine**

## 5. Niveau socio-économique :

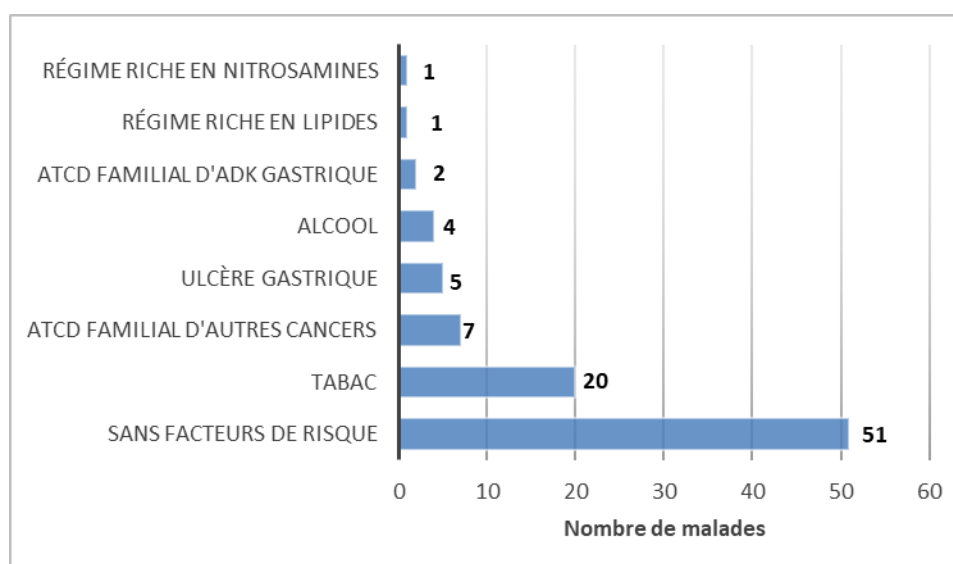
La majorité de nos patients avait un bas niveau socio-économique (87,05%), les autres patients étaient de niveau socio-économique moyen (12,94%).

## 6. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque retrouvés chez nos patients sont illustrés sur le tableau 3.

**Tableau III :** Répartition des facteurs de risque dans notre série

Facteurs de risque	Nombre des cas	Pourcentage %
Tabac	20	23,52
Alcool	4	4,70
ATCD personnel d'ADK gastrique	0	0
ATCD personnel d'autres cancers	0	0
ATCD familial d'ADK gastrique	2	2,35
ATCD familial d'autres cancers	7	8,23
Infection à l'Helicobacter Pylori (HP)	non connue	-
Gastrite atrophique	0	0
Dysplasie	0	0
Ulcère gastrique	5	5,88
Régime riche en lipides	1	1,17
Régime riche en nitrosamines	1	1,17



**Figure 6 :** facteurs de risque

Au total 34 de nos patients avaient un facteur de risque; par ailleurs le reste des patients était sans particularités. A noter la fréquence relativement élevée du tabac; 20 patients étaient tabagiques soit 23,52 % de l'ensemble des patients.

## II. Etude clinique :

### 1. Délai de consultation :

Le délai entre les premiers symptômes et la découverte de la maladie était variable, avec une moyenne de 7,95 mois et des extrêmes allant de 1 mois à 4 ans.

### 2. Signes révélateurs :

Les épigastralgies étaient le signe d'appel le plus fréquemment retrouvé chez 70 malades soit 82,35% des patients de notre série, suivies des vomissements retrouvés chez 62 malades soit 72,94%.

**Tableau IV :** Répartition des signes révélateurs

Signes révélateurs	Nombre des cas	Pourcentage %
Douleur épigastrique	70	82,35
Vomissements	62	72,94
Amaigrissement	53	62,35
Asthénie	28	32,94
Anorexie	24	28,23
Méléna	15	17,64
Hématémèse	12	14,11
Anémie	7	8,23
Distension abdominale	3	3,52
Dysphagie	2	2,35
Reflux gastro-oesophagien	2	2,35
Péritonite par perforation d'ulcère	1	1,17
Anatomopathologie de cholécystectomie	1	1,17
Rétention aigue d'urine	1	1,17

Chez deux patients, la symptomatologie s'est révélée par des métastases à distance telle que l'invasion de la vésicule biliaire et les adénopathies profondes.

### 3. Signes physiques :

L'examen clinique a été normal chez 9 patients soit 10,58%.

28 patients avaient une sensibilité épigastrique, 19 patients avaient une dénutrition. Une déshydratation a été retrouvée dans 13 cas.

**Tableau V :** Répartition des signes physiques

Signes physiques	Nombre des cas	Pourcentage %
Normal	9	10,58
Sensibilité épigastrique	28	32,94
Dénutrition	19	22,35
Déshydratation	13	15,29
Pâleur cutanéomuqueuse	9	10,58
Masse abdominale	5	5,88
Ascite	5	5,88
Hépatomégalie	1	1,17
Ganglion de Troisier	1	1,17
Nodule cutané	1	1,17
Sein tuméfié	1	1,17
Douleur à la palpation du rachis lombaire	1	1,17
Matité basi-thoracique	1	1,17

### III. Données paracliniques :

Le bilan paraclinique comporte :

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

#### 1. Bilan à visée diagnostique :

##### 1.1. Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) :

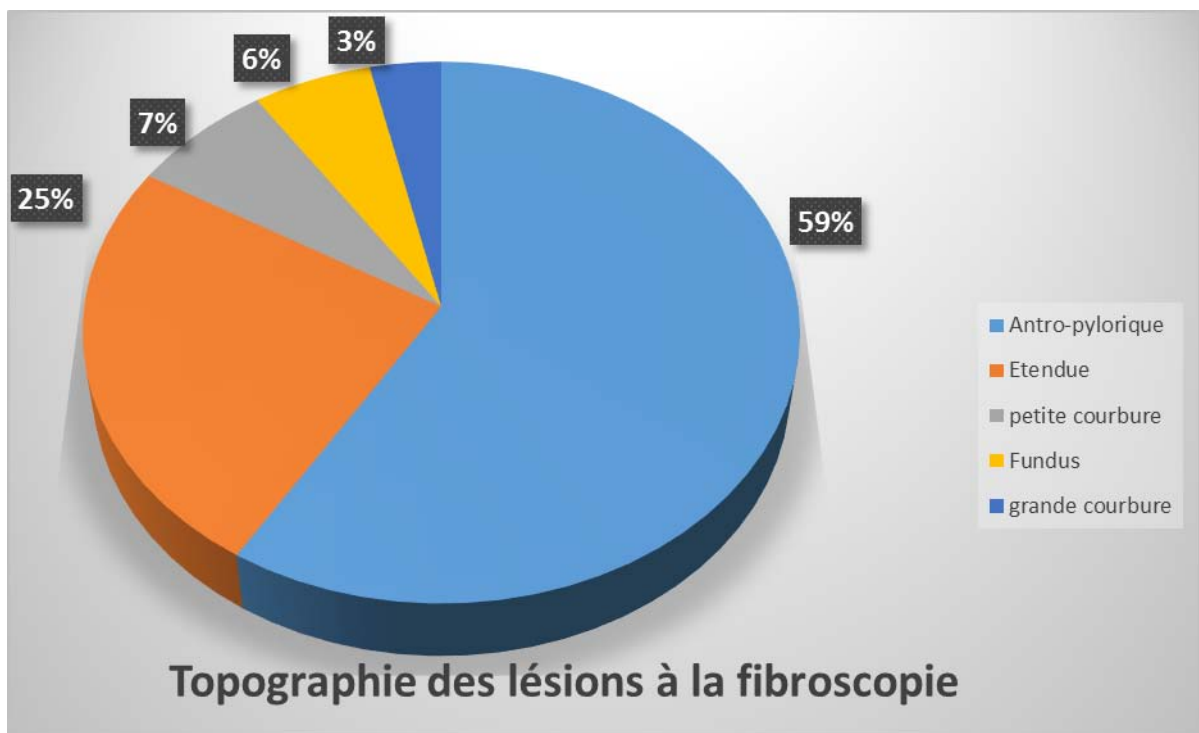
Tous nos malades en avaient bénéficié. Elle avait permis de préciser le siège de la tumeur, son aspect macroscopique, son étendue et de faire des biopsies.

**1.1.1 Siège :**

La localisation antropylorique est la localisation la plus fréquemment retrouvée chez 50 cas soit 59 %.

**Tableau VI :** Siège de la tumeur au FOGD

Le siège	Nombre des cas	Pourcentage %
Antro_pylorique	50	59
Etendue	21	25
Petite courbure	6	7
Grande courbure	3	3
Fundus	5	6



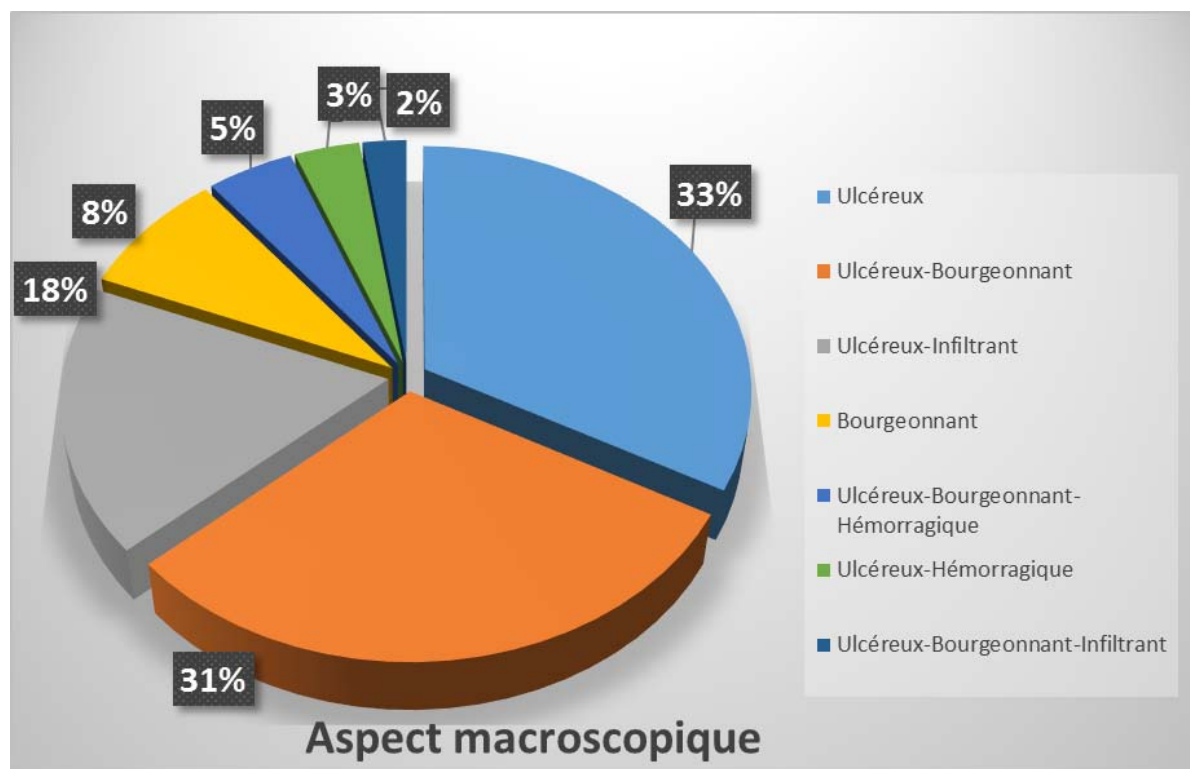
**Figure 7 :** Siège de la tumeur à la FOGD

**1.1.2 Aspect endoscopique :**

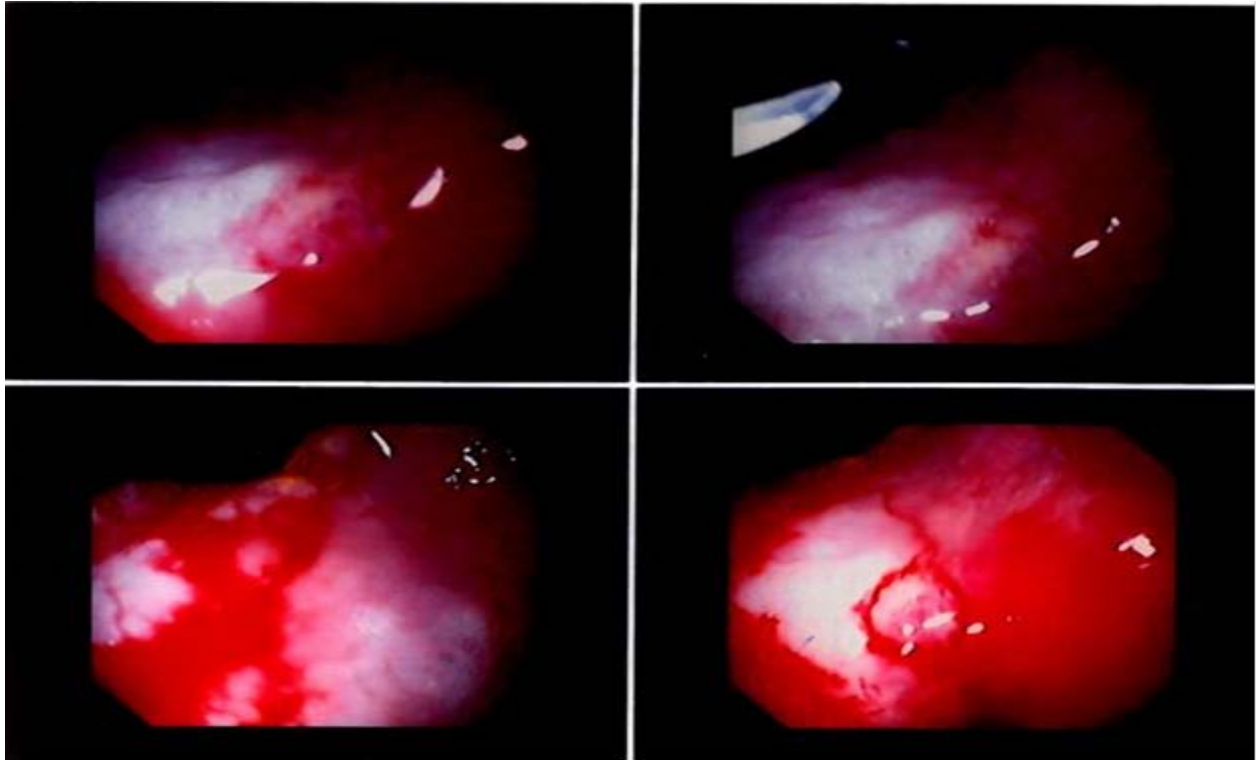
L'aspect ulcéreux est le plus fréquent: chez 28 patients soit 33 %, suivi de l'aspect ulcéro-bourgeonnant retrouvé chez 26 patients soit 31%.

**Tableau VII :** Aspect endoscopique

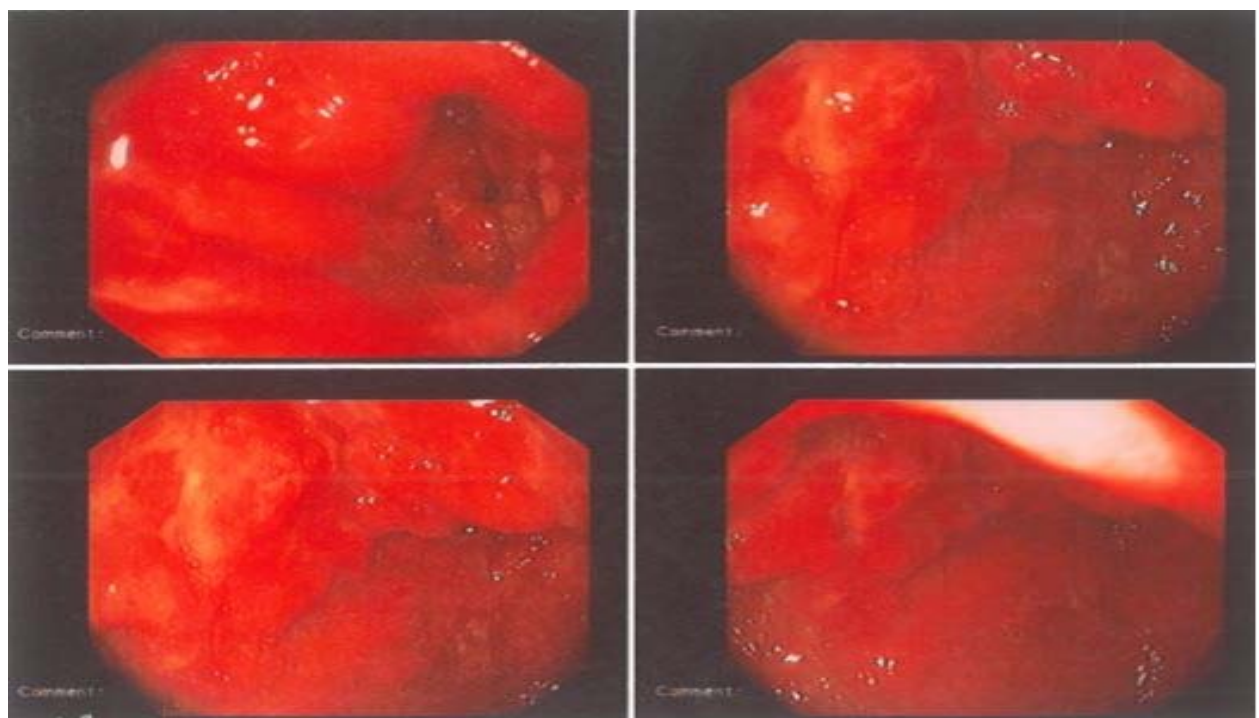
Aspect endoscopique	Nombre des cas	Pourcentage %
Ulcéreux	28	33
Ulcéreux bourgeonnant	26	31
Ulcéreux infiltrant	15	18
Bourgeonnant	7	8
Ulcéreux bourgeonnant hémorragique	4	5
Ulcéreux hémorragique	3	3
Ulcéreux bourgeonnant infiltrant	2	2



**Figure 8 :** Aspect endoscopique



**Figure 9 : Région pré-pylorique est le siège d'un cratère ulcéreux sténosant le pylore (notre série)**



**Figure 10 : Présence d'un processus tumoral de la région antrale envahissant le pylore (notre série)**

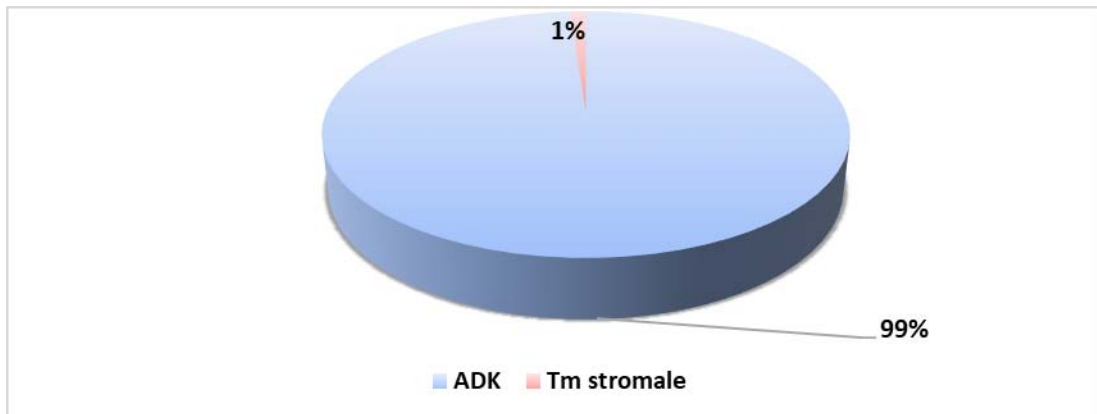
**1.2. Transit œsogastroduodéal :**

Cet examen a été réalisé chez un seul patient (1,17%).

**1.3. Etude anatomopathologique:**

**1.3.1 Type histologique :**

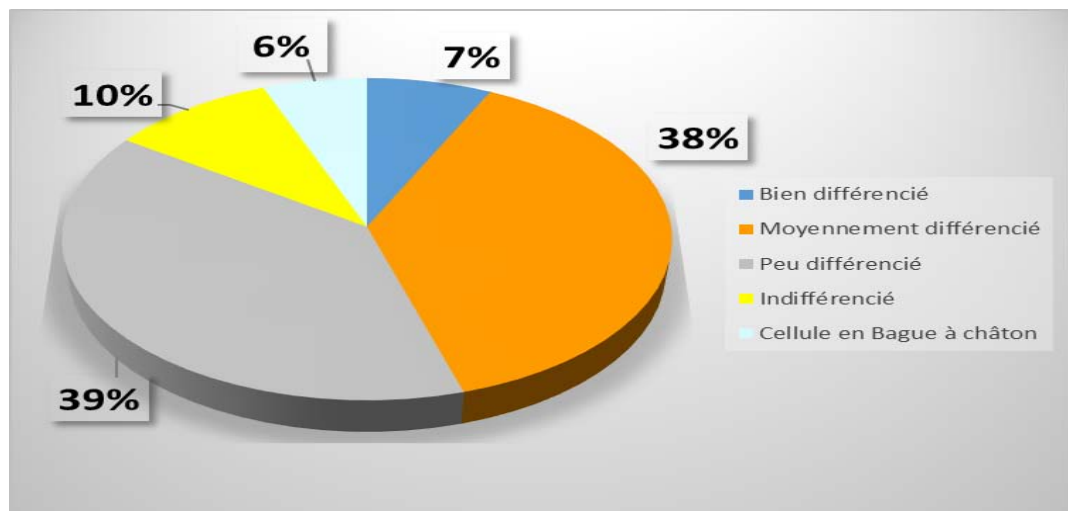
L'étude anatomopathologique des biopsies a montré une prédominance de l'adénocarcinome retrouvé dans 84 cas (99%), suivi d'un seul cas de tumeur stromale (1%).



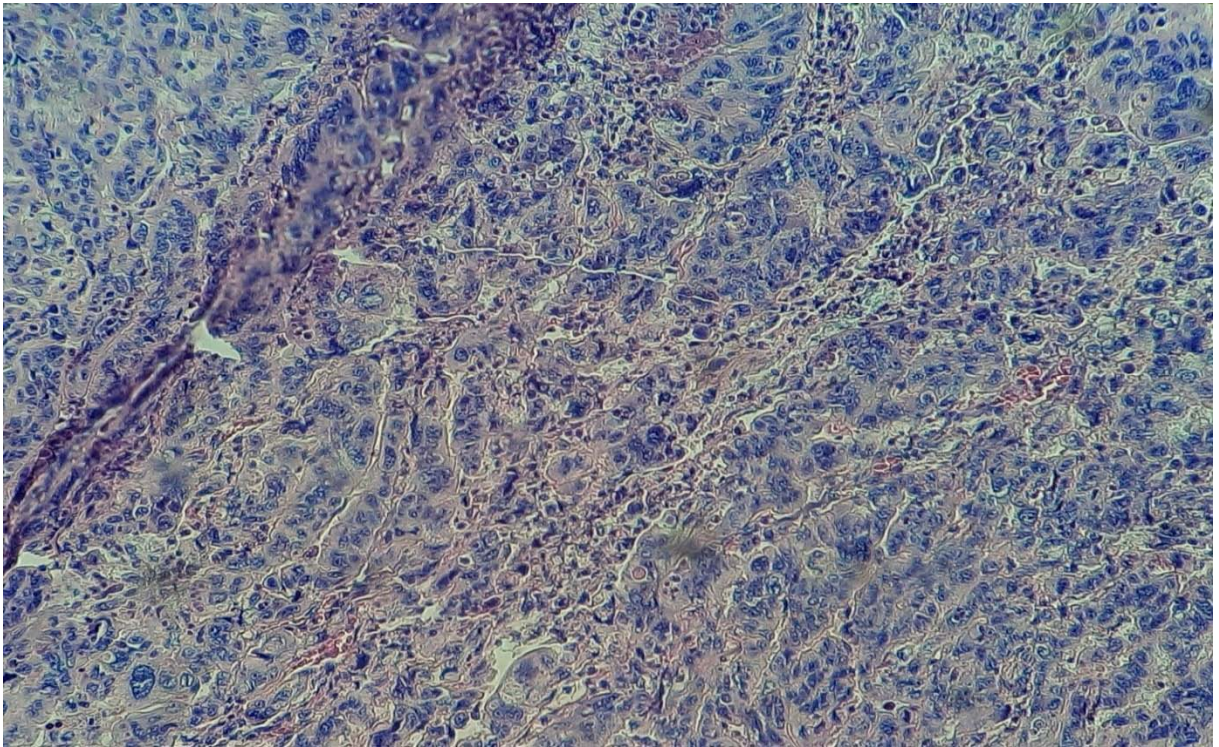
**Figure 11 : Type histologique**

**1.3.2 Degré de différenciation :**

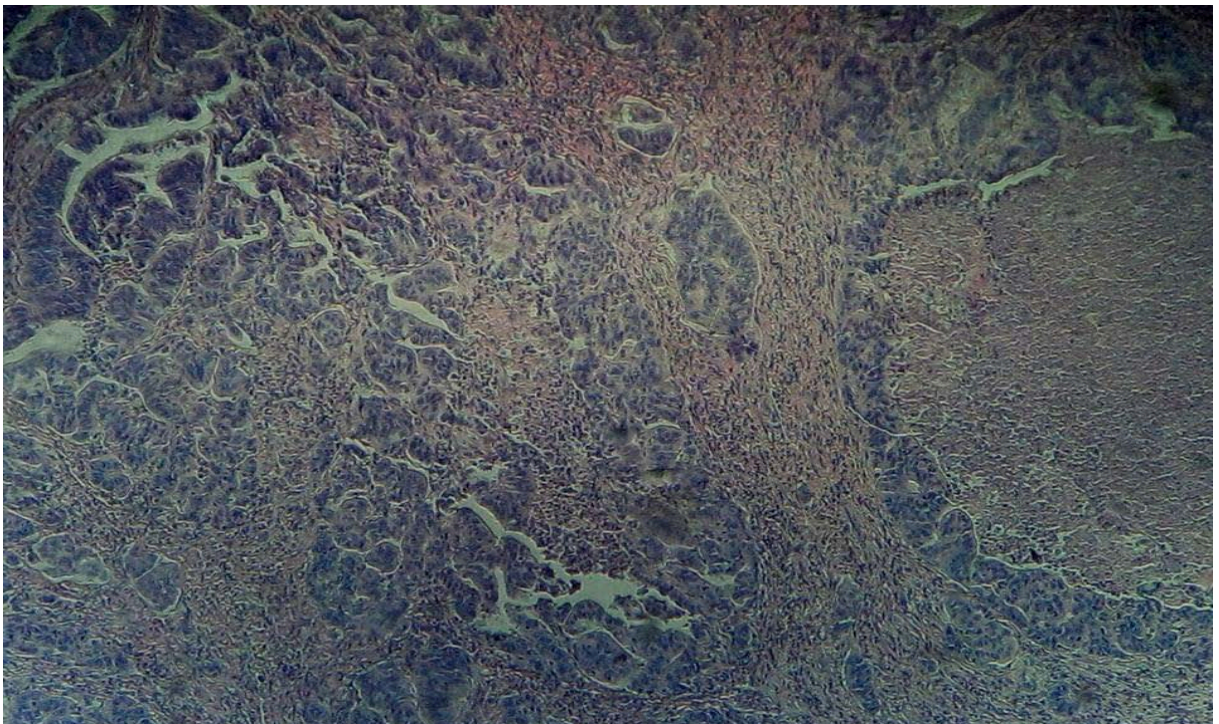
L'étude histologique des biopsies par endoscopie note une prédominance des adénocarcinomes peu différenciés avec une fréquence de 39 %.



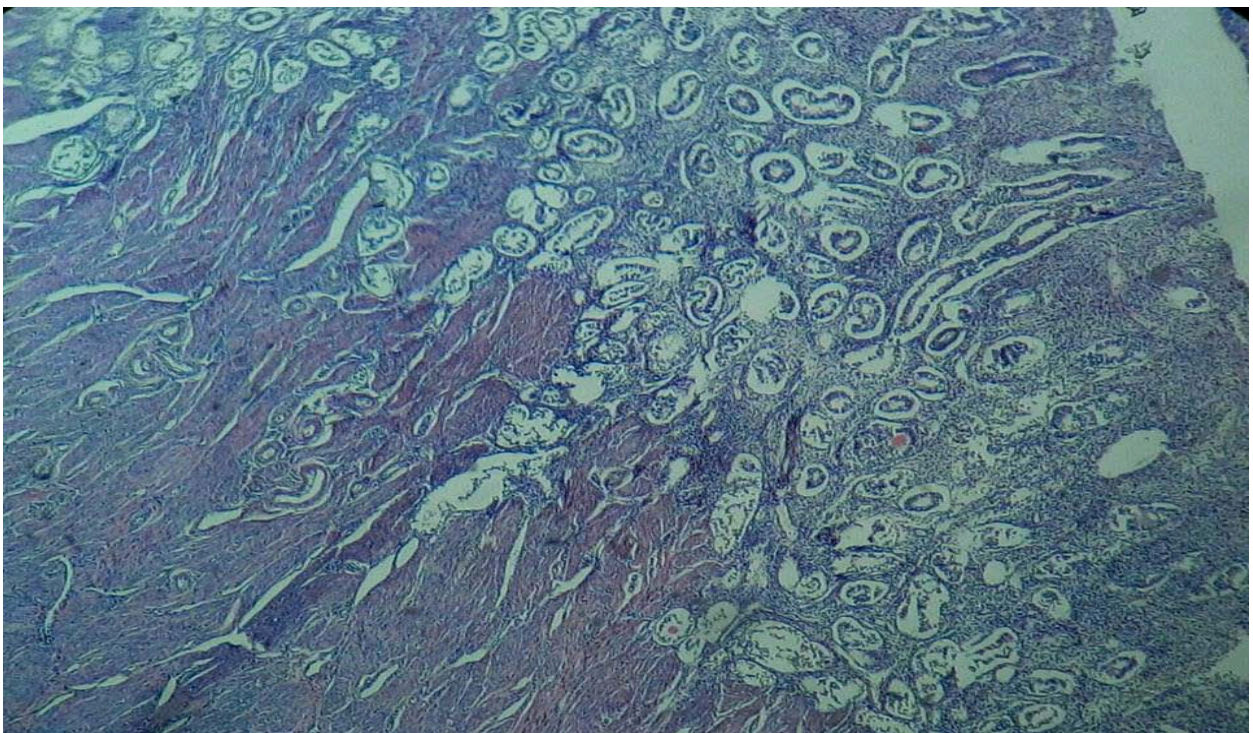
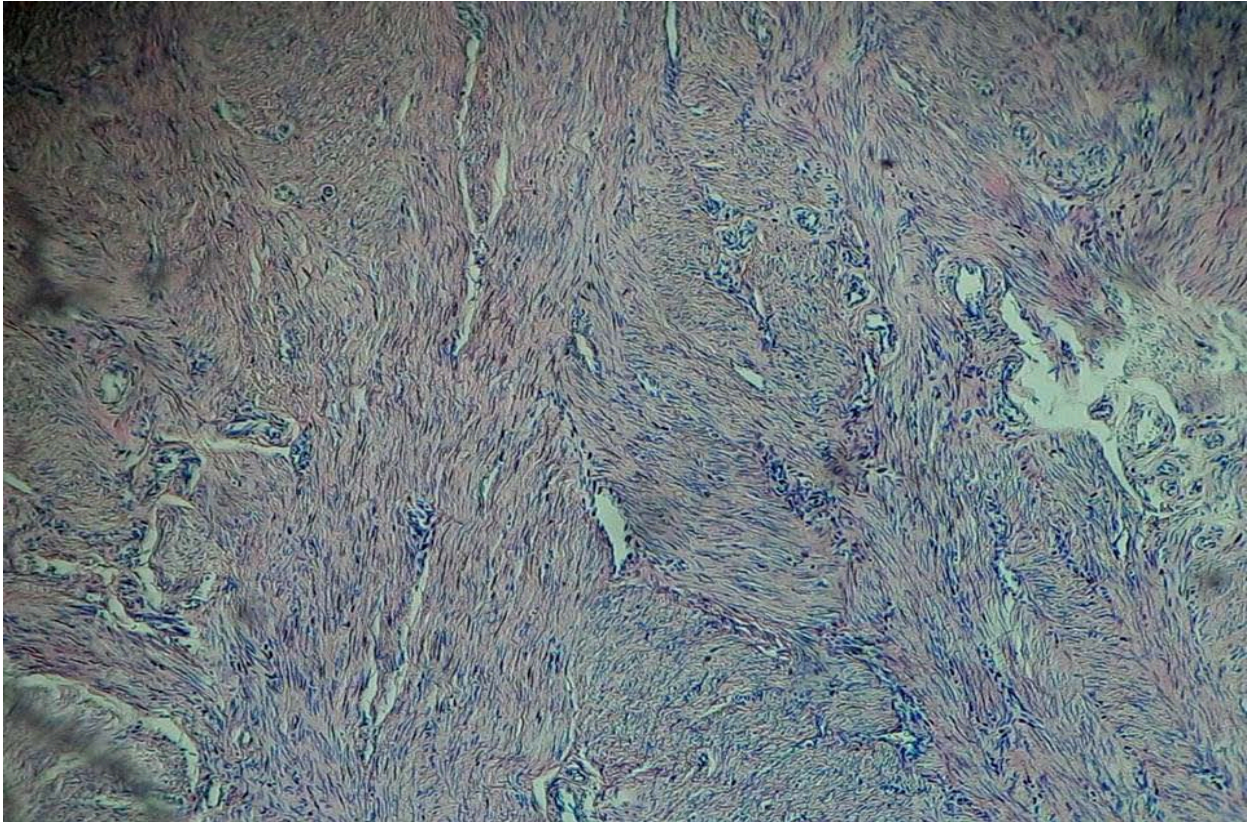
**Figure 12 : Degré de différenciation**



**Figure 13 : Aspect morphologique d'un adénocarcinome peu différencié et infiltrant (Cas de service d'anatomie pathologique CHU Mohamed VI Marrakech)**



**Figure 14 : Aspect morphologique d'un adénocarcinome moyennement différencié (Cas de service d'anatomie pathologique CHU Mohamed VI Marrakech)**



**Figure 15 : une prolifération tumorale maligne fusocellulaire évoquant une GIST (Cas de service d'anatomie pathologique CHU Mohamed VI Marrakech)**

Aucune recherche de l'Herceptin n'a été effectuée dans les dossiers étudiés.

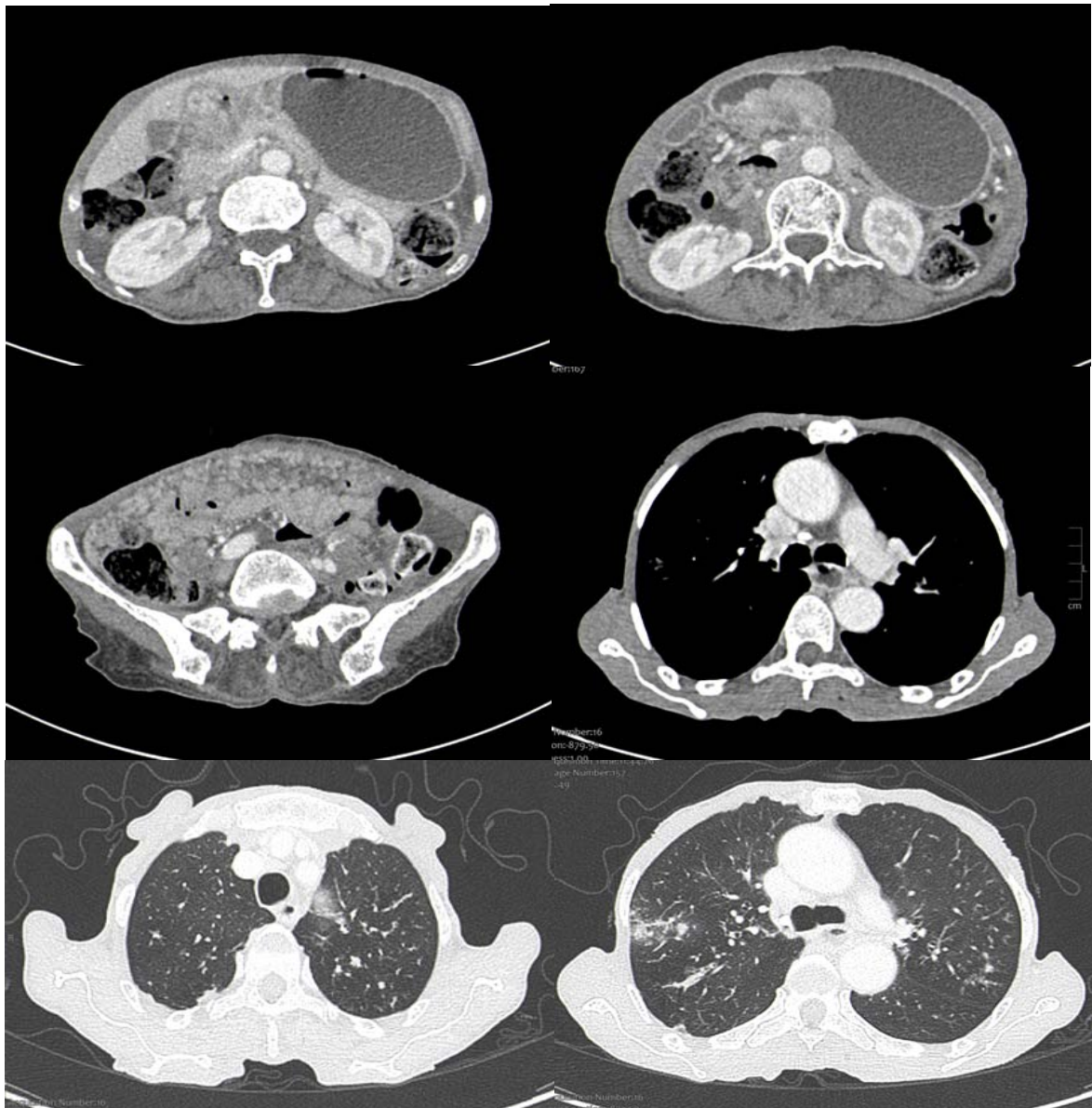
## 2. Bilan d'extension :

### 2.1 Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) :

la TDM TAP a été réalisée chez 76 patients soit 89,41 %.

**Tableau VIII** : Résultat de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne

Résultat de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne	Nombre des cas	pourcentage %
Epaississement pariétal	54	71,05
Processus tumoral	20	26,31
Carcinose péritonéale	22	28,94
Adénopathie profonde	32	42,10
Métastase hépatique	11	14,47
Envahissement locorégional	47	61,84
Métastase osseuse	3	3,94
Métastase ganglionnaire	3	3,94
Métastase pulmonaire	7	9,21
Métastase ovarienne	2	2,63
Métastase vésicale	2	2,63
Métastase splénique	1	1,31



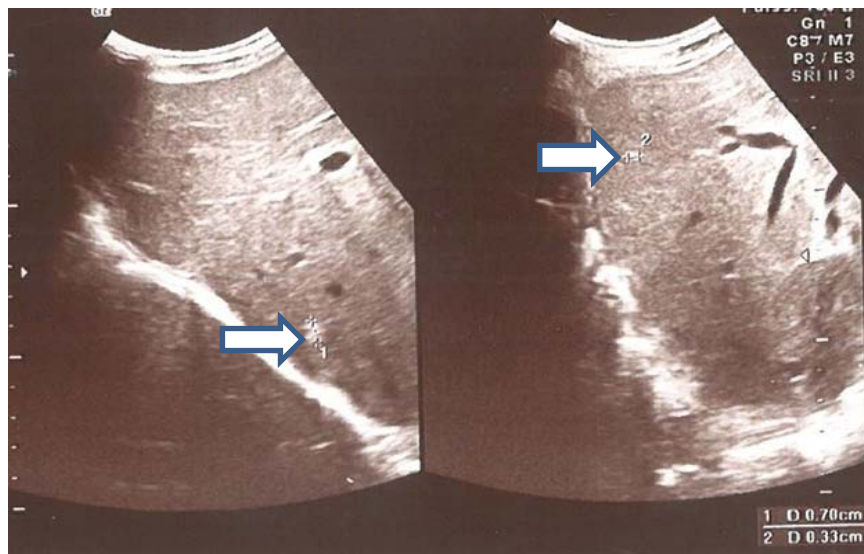
**Figure 16 : TDM TAP avec injection du produit de contraste montrant sur les coupes axiales un processus tumoral gastrique antropylorique sténosant, infiltrant localement avec carcinose péritonéale et métastases pulmonaires (Cas de service de chirurgie viscérale CHU Mohamed VI Marrakech)**

## **2.2 Echographie abdominale :**

Elle a été pratiquée chez 18 patients (21,17%) et a permis de mettre en évidence des signes d'extension locorégionale chez 13 patients (72,22%). Par ailleurs, l'examen s'est révélé normal chez 5 patients (27,78%).

**Tableau IX :** Résultat de l'échographie abdominale

Aspect échographique	Nombre des cas	pourcentage %
Normal	5	27,78
Epaississement gastrique	6	33,33
Masse gastrique	2	11,11
Stase gastrique	2	11,11
Carcinose péritonéale	1	5,55
Micronodules hépatiques	1	5,55
Ovaire augmenté de taille	1	5,55



**Figure 17 :** métastases : deux petits nodules infracentimétriques hépatiques (notre série)

### **2.3 Radiographie pulmonaire :**

Réalisée chez 16 patients (18,82 %), elle a montré 1 cas d'épanchement pleural (6,25), et un autre ayant des opacités réticulaires hilo-apico-axillaires bilatérales (6,25). Elle était normale chez 14 cas (87,5%).

## **3. Bilan biologique :**

### **3.1 Taux d'hémoglobine :**

Le Taux d'hémoglobine a été évalué chez 44 cas, une anémie a été retrouvée dans 30 cas.

### **3.2 Marqueur tumoral:**

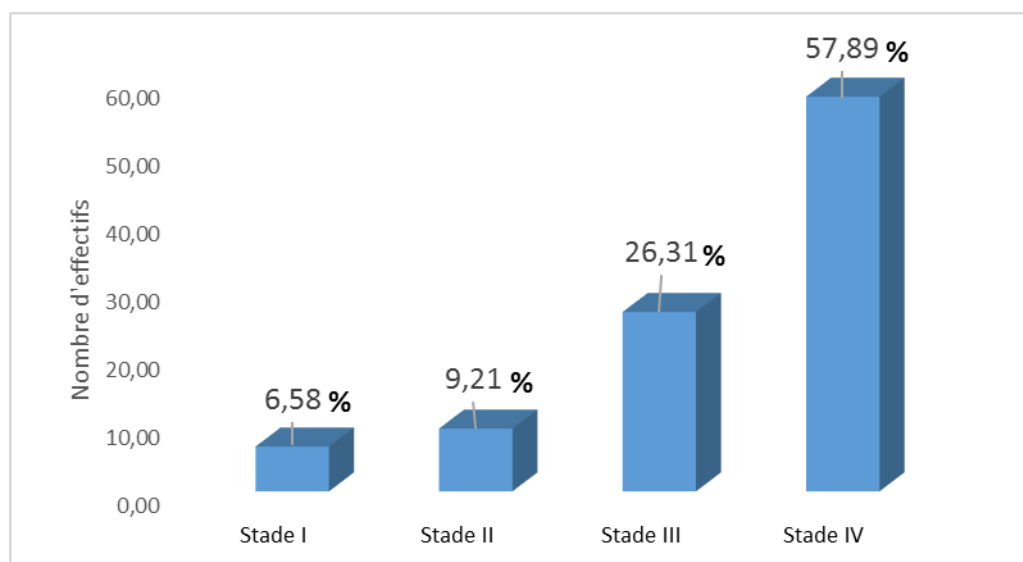
Le dosage du taux d'ACE a été réalisé dans 15 cas, et retrouvé augmenté chez 5 d'entre eux.

#### IV. Stadification pré-thérapeutique :

Nos patients ont été classés sur les bases du bilan d'extension au moment du diagnostic initial: Clinique et morphologique (TDM thoraco-abdomino-pelvienne, radiographie pulmonaire et échographie abdominale) selon la classification TNM (Annexe N°2) :

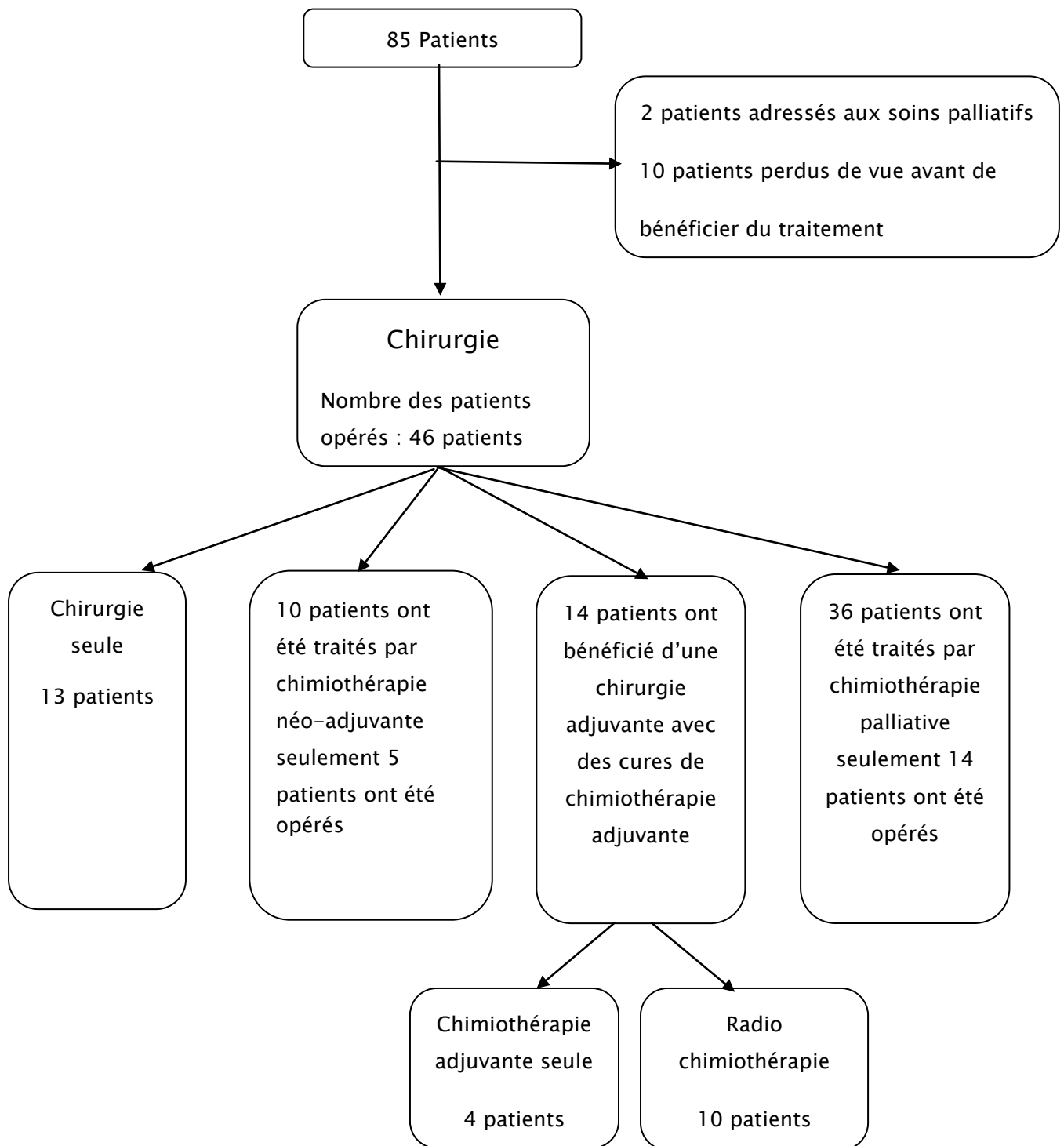
**Tableau X :** Répartition des cas en fonction des stades TNM

Classification TNM	Nombre des cas	Pourcentage %
Stade I	5	6,58
Stade II	7	9,21
Stade III	20	26,31
Stade IV	44	57,89



**Figure 18 :** Répartition des cas en fonction des stades TNM

## V. Prise en charge thérapeutique :



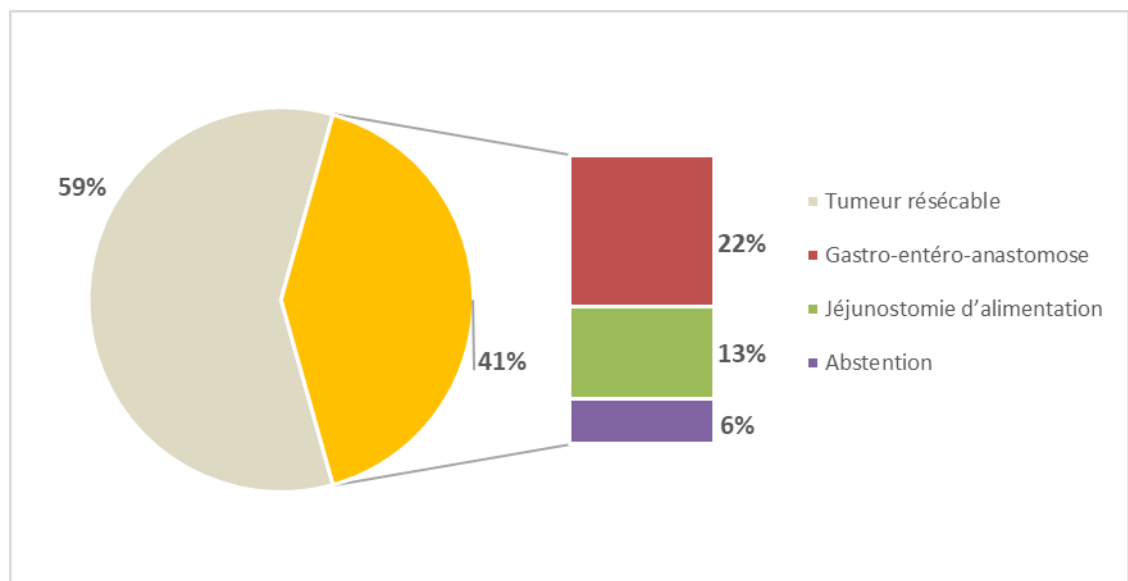
**Figure 19 : Diagramme de prise en charge des malades**

## 1. Chirurgie :

### 1.1. Résécabilité de la tumeur :

Dans notre série 46 patients ont été opérés, soit 54,11 % des cas.

27 patients avaient des tumeurs résécables, contre 19 patients avec des tumeurs non résécables : 10 patients avaient bénéficié d'une gastro-entéro-anastomose, 6 patients avaient bénéficié d'une jéjunostomie d'alimentation et 3 patients d'une abstention.

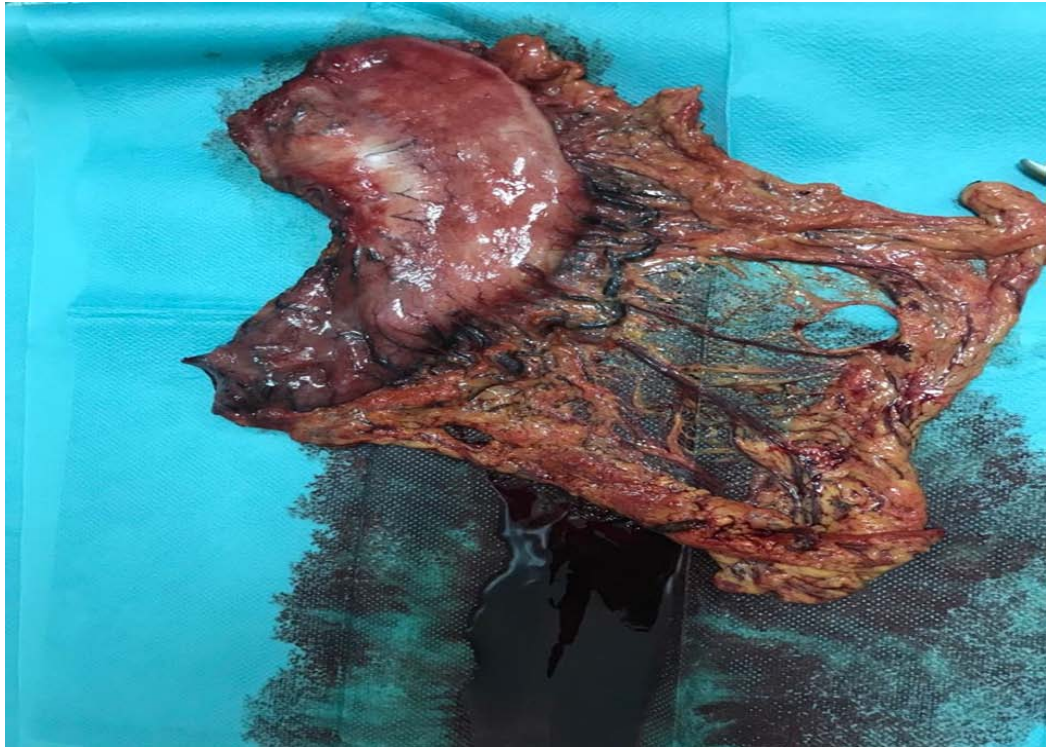


**Figure 20 : Résécabilité de la tumeur chez les patients opérés**

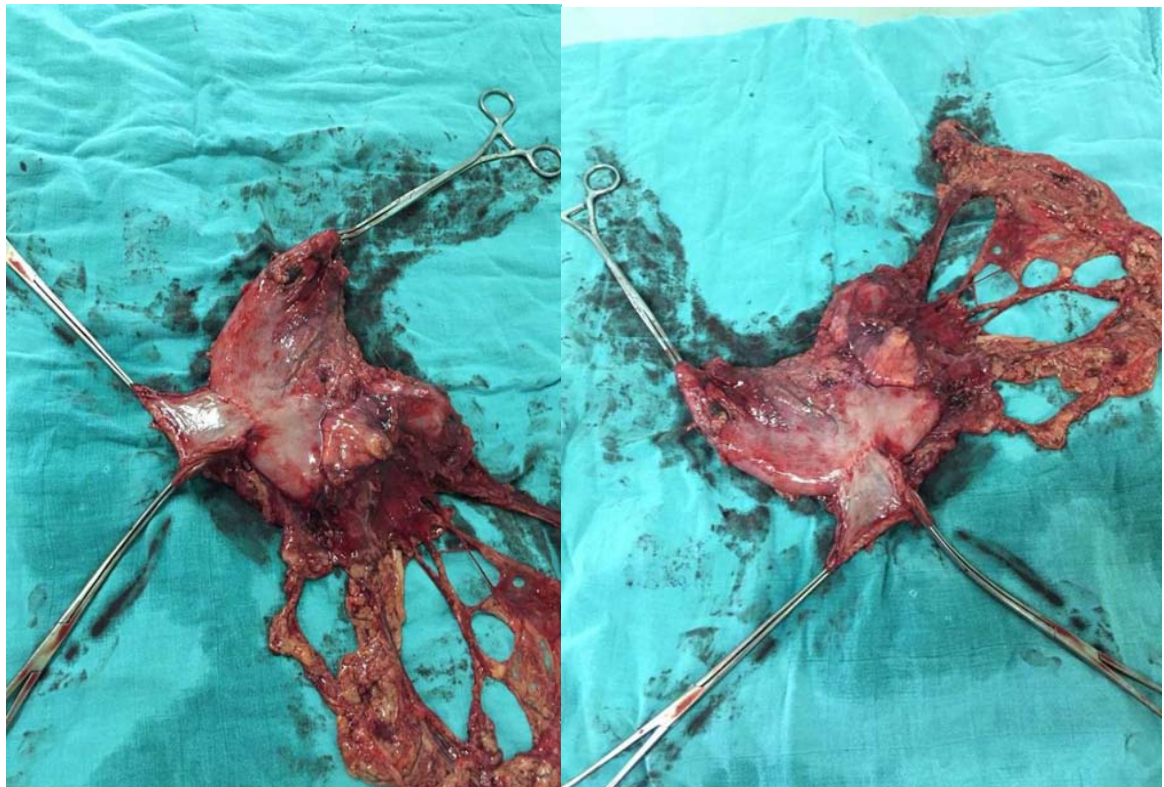
### 1.2. Type de gastrectomie :

**Tableau XI :** Type de gastrectomie pour les malades opérés

	Chirurgie seule	Chimiothérapie néo-adjuvante	Chimiothérapie adjuvante	Chimiothérapie palliative	total
Gastrectomie totale	3	2	10	0	15
Gastrectomie polaire inférieure	3	2	4	3	12



**Figure 21 : Gastrectomie subtotale pour adénocarcinome de la petite courbure (Cas de service de chirurgie viscérale CHU Mohamed VI Marrakech)**



**Figure 22 : Gastrectomie d'adénocarcinome localement avancé précédé de chimiothérapie Néoadjuvante (Cas de service de chirurgie viscérale CHU Mohamed VI Marrakech)**

**1.3. Curage ganglionnaire :**

Le nombre de ganglions examinés chez tous les patients était en moyenne de 17,11 avec des extrêmes allant de 0 à 47 ganglions, incluant moins de 15 ganglions dans 37,03% des cas.

**1.4. Exploration chirurgicale :**

Les 46 patients opérés sont distingués comme suit : 41 patients ont bénéficié d'une chirurgie d'emblée alors que 5 patients ont bénéficié tout d'abord de cures de chimiothérapie néoadjuvante avant la chirurgie.

Les données de l'exploration chirurgicale étaient comme suit :

**Tableau XII :** Résultats de l'exploration chirurgicale chez les patients traités par chirurgie d'emblée

Nombre des patients	Carcinose péritonéale		Métastase à l'exploration			Envahissement des organes de voisinage
	Présence de carcinose	Absence de carcinose	Hépatique	Adénopathie profonde	Pas de métastase	
	9	32	5	2	34	6

**Tableau XIII :** Résultats de l'exploration chirurgicale chez les patients ayant reçu une chimiothérapie première

Nombre des patients	Carcinose péritonéale		Métastase à l'exploration			Envahissement des organes de voisinage
	Présence de carcinose	Absence de carcinose	Hépatique	Adénopathie profonde	Pas de métastase	
	1	4	0	0	5	0

**1.5. Complications post-opératoires :**

Parmi les 46 patients ayant bénéficié de la chirurgie, quatre cas ont eu des complications, qui sont résumées en un cas de volvulus du grêle, un deuxième d'embolie pulmonaire, un d'hématémèse, et l'autre de péritonite.

**1.6. Résultat anatomopathologique de la pièce opératoire :**

Parmi les 27 patients qui ont eu la tumeur résécable; 23 malades ont été opérés d'emblée et les autres 4 patients ont bénéficié avant la chirurgie de cures de chimiothérapie.

**Tableau XIV:** Résultat anatomopathologique de la pièce opératoire chez les patients traités par chirurgie d'emblée

Cas	Type histologique	Nombre de ganglions prélevés	Nombre de ganglions atteints	Emboles vasculaires	Engainement péri nerveux	Efraction capsulaire	Limites de résection	Stade pTNM
1	ADK peu différencié	9	8	Oui	0	Oui	Saines	pT3N2Mx
2	Tumeur mésoenchymateuse fusocellulaire	0	0	-	-	-	La limite d'exérèse inférieure siège d'hyperplasie Des glandes de Brunner	-
3	ADK moyennement différencié	22	6	oui	0	oui	Saines	pT3N2M0
4	Carcinome à cellules indépendantes	12	10	oui	oui	oui	Saines	pT4N3Mx
5	ADK peu différencié	18	8	oui	oui	oui	Saines	pT3N3Mx
6	Carcinome à cellules indépendantes	29	29	oui	oui	oui	Extension à la limite d'exérèse supérieure	pT4N3M0
7	ADK moyennement différencié	38	20	0	oui	oui	Saines	pT2N3M0
8	ADK moyennement différencié	15	10	oui	0	0	Saines	pT3N3Mx
9	ADK bien différencié	3	1	0	0	0	Saines	pT2N1Mx
10	ADK bien différencié	7	4	0	oui	oui	Saines	pT2N1M0

**La prise en charge thérapeutique du cancer gastrique : expérience du centre d'oncologie hématologie**

Cas	Type histologique	Nombre de ganglions prélevés	Nombre de ganglions atteints	Emboles vasculaires	Engainement péri nerveux	Efraction capsulaire	Limites de résection	Stade pTNM
11	ADK moyennement différencié	3	2	0	0	0	Extension à la limite supérieure	pT3N1Mx
12	ADK peu différencié	17	9	0	0	0	Saines	pT3N2Mx
13	Carcinome à cellules indépendantes	11	1	0	oui	oui	Saines	pT3N1Mx
14	Carcinome à cellules indépendantes	19	5	0	0	0	Saines	pT3N2Mx
15	ADK moyennement différencié	9	4	0	0	oui	Saines	pT3N2Mx
16	ADK peu différencié	15	8	0	0	0	Saines	pT2N2M0
17	Carcinome à cellules indépendantes	18	1	0	0	0	Saines	pT3N1Mx
18	ADK moyennement différencié	26	1	oui	0	oui	Saines	pT3N1M0
19	ADK moyennement différencié	15	5	oui	0	oui	saines	pT3N2M0
20	ADK peu différencié	5	2	0	0	0	saines	pT2N1M0
21	ADK peu différencié	47	34	oui	0	oui	Saines	pT3N3Mx
22	ADK moyennement différencié	22	15	0	0	0	la limite proximale est tumorale La limite distale est saine	PT4N3M+
23	ADK bien différencié	18	7	oui	0	0	saines	pT3N2M+

**Tableau XV:** Résultat anatomopathologique de la pièce opératoire chez les patients ayant reçu une chimiothérapie première

Cas	Type histologique	Nombre de ganglions prélevés	Nombre de ganglions atteints	Emboles vasculaires	Engainement péri nerveux	Efraction capsulaire	Limites de résection	Stade pTNM
1	ADK bien différencié	15	1	0	0	0	saines	pT2N0Mx
2	ADK moyennement différencié	31	2	oui	0	0	saines	pT2N1M0
3	ADK peu différencié	23	4	0	0	0	saines	pT2N2M0
4	ADK moyennement différencié	14	12	oui	0	0	Saines	pT4N3M1

## 2. Chimiothérapie néo-adjuvante :

La chimiothérapie péri opératoire a été indiquée chez 10 patients de notre série (11,76%) après l'étude de leurs dossiers.

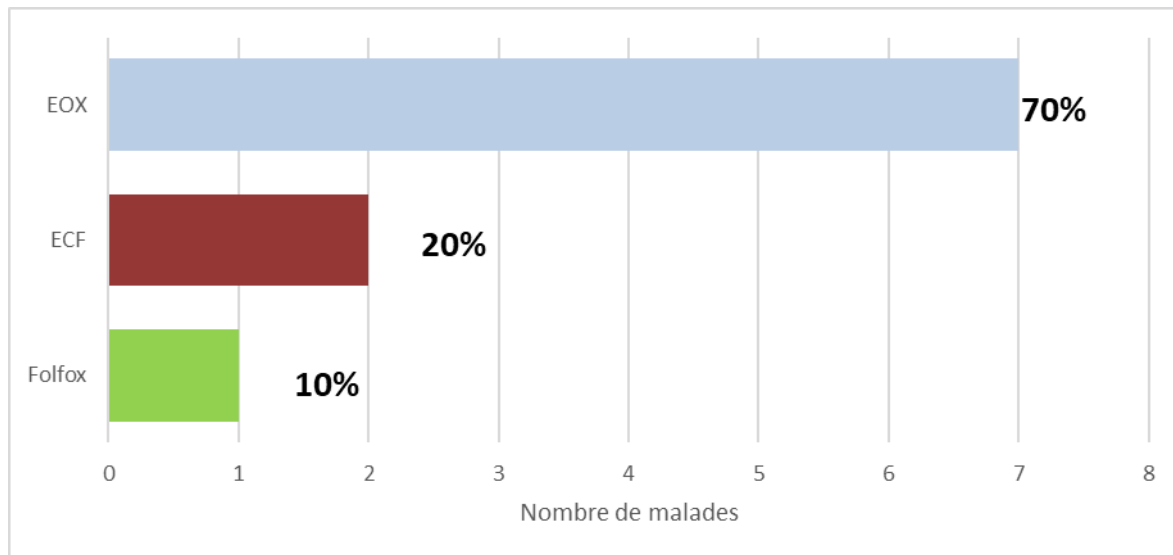
### 2.1 Cures pré-opératoires :

Le protocole suivi en pré-opératoire était EOX chez 7 patients, ECF chez 2 patients, et Folfox chez 1 patient (Annexe N°3) :

EOX : Epirubicine, Oxaliplatine et Xeloda

ECF : Epirubicine, Cisplatine et 5 Fluorouracile

Folfox : Oxaliplatine, Acide folinique, 5 Fluorouracile



**Figure 23: Protocoles de chimiothérapie en traitement du cancer gastrique en néoadjuvant**

**Tableau XVI: cures de la chimiothérapie pré-opératoire**

Nombre des malades	protocole	Nombre des cures pré-opératoires
5	EOX	3 cures
1	EOX	4 cures
1	EOX	1 cure
2	ECF	3 cures
1	Folfox	1 cure

## 2.2 Cures post-opératoires :

5 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie post-opératoire :

**Tableau XVII : Protocoles suivis en post-opératoire**

Nombre de patients	Protocole	Nombre des cures
4	EOX	3 cures
1	Folfiri	12 cures

### 3. Chimiothérapie adjuvante seule :

Dans notre série, 4 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante seule (4,70%).

Le protocole suivi était Fufol (Acide folinique+ 5Fluorouracile)

#### 3.1 Cures de la chimiothérapie :

Quatre patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante :

**Tableau XVIII :** Protocoles suivis en post-opératoire

Nombre de patients	protocole	Nombre des cures
3	Fufol	1 cure
1	Fufol	5 cures

### 4. Radio chimiothérapie concomitante :

Dans notre série, 10 patients ont bénéficié d'une RCC adjuvante (11,76%).

#### 4.1 Cures de la chimiothérapie :

**Tableau XIX:** Cures de la chimiothérapie

Nombre de patients	protocole	Nombre des cures	Protocole si progression	Nombre des cures si progression
3	Fufol	6 cures	-	-
2	Fufol	5 cures	-	-
1	Fufol	4 cures	=	=
1	Fufol	2 cures	-	-
1	Fufol	3 cures	EOX	2 cures
1	Fufol	5 cures	ECX	5 cures
1	LV5FU2	10 cures	EOX	5 cures

## 5. Chimiothérapie palliative :

### 5.1 Protocoles de chimiothérapie palliative : (Annexe 3)

36 cas de notre série ont reçu une chimiothérapie palliative (42,35%).

Les protocoles utilisés :

EOX : Epirubicine, Oxaliplatine et Capécitabine

ECF : Epirubicine, Cisplatine et 5 Fluorouracile

Folfox : Oxaliplatine, Acide folinique, 5 Fluorouracile

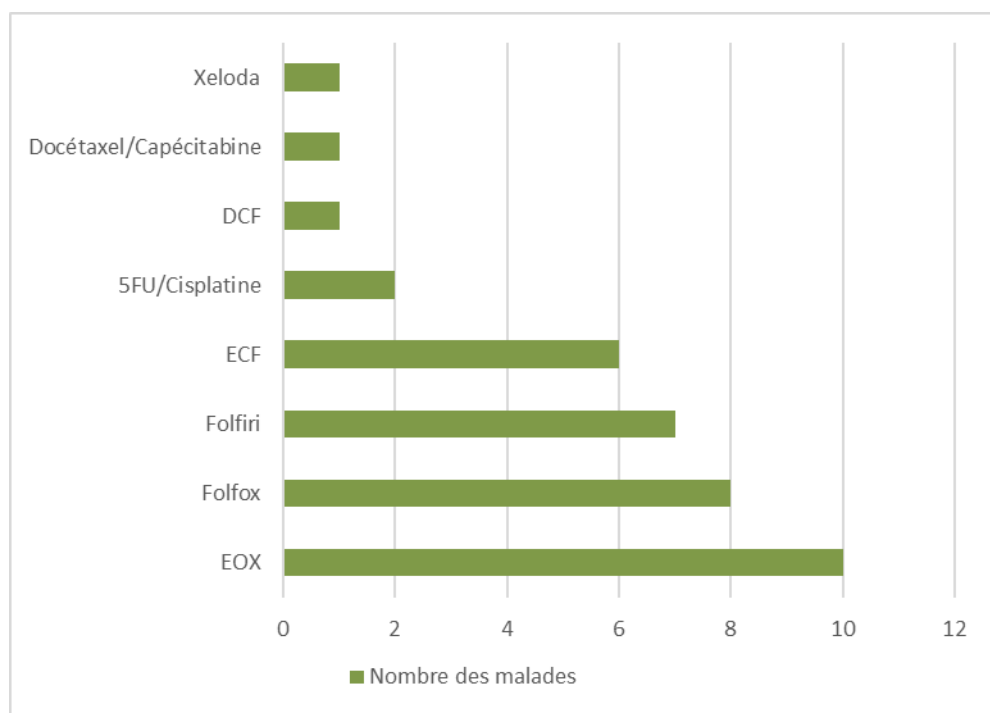
Folfiri : 5 Fluorouracile et Irinotécan

5FU/Cisplatine : 5 Fluorouracile et Cisplatine

DCF : Docétaxel, Cisplatine et 5 Fluorouracile

Xeloda : Capécitabine

Docétaxel / Capécitabine



**Figure 24 : Protocoles de chimiothérapie palliative**

**Tableau XX :** Cures de la chimiothérapie palliative

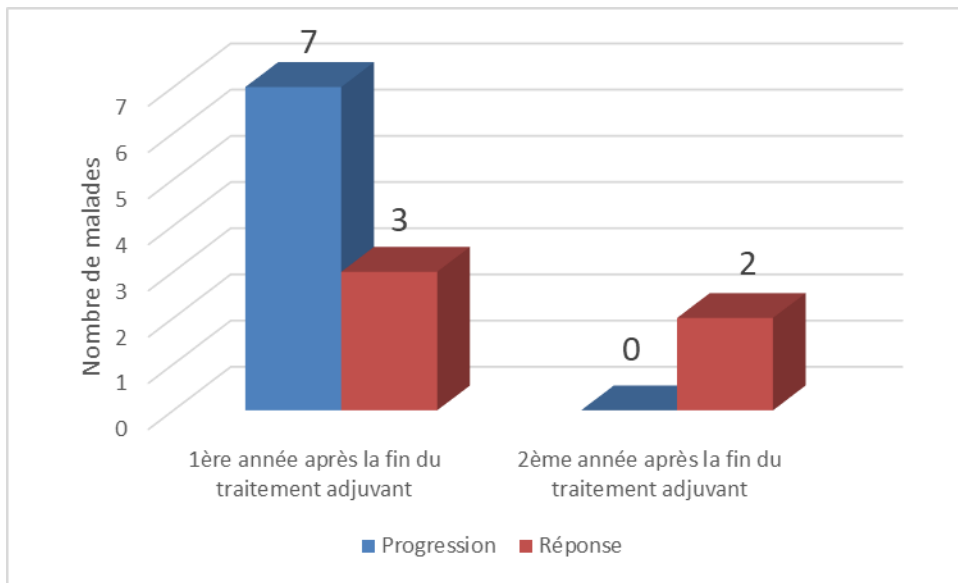
Protocole	Nombre des patients	Nombre des cures
EOX	2	6 cures
	2	3 cures
	1	8 cures
	1	7 cures
	1	4 cures
	1	2 cures
Folfox	2	6 cures
	2	1 cure
	1	13 cures
	1	12 cures
	1	3 cures
	1	2 cures
Folfiri	3	12 cures
	1	7 cures
	1	5 cures
	1	3 cures
	1	2 cures
ECF	3	3 cures
	3	1 cure
5FU/Cisplatine	1	6 cures
	1	1 cure
DCF	1	3 cures
Xeloda	1	3 cures
Docétaxel / Capécitabine	1	2 cures

## VI. Evolution :

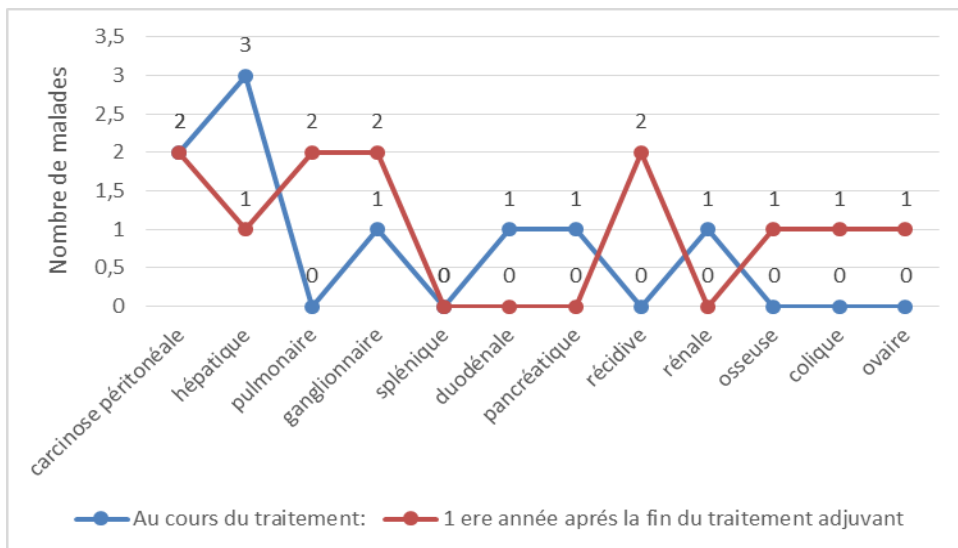
Cependant, nous n'avons pu juger l'évolution que chez 40 patients vu le nombre important de perdus de vue :

### 1. Stades localisés :

Nous citons 4 cas de patients ayant présenté une progression de la pathologie cancéreuse au cours du traitement.

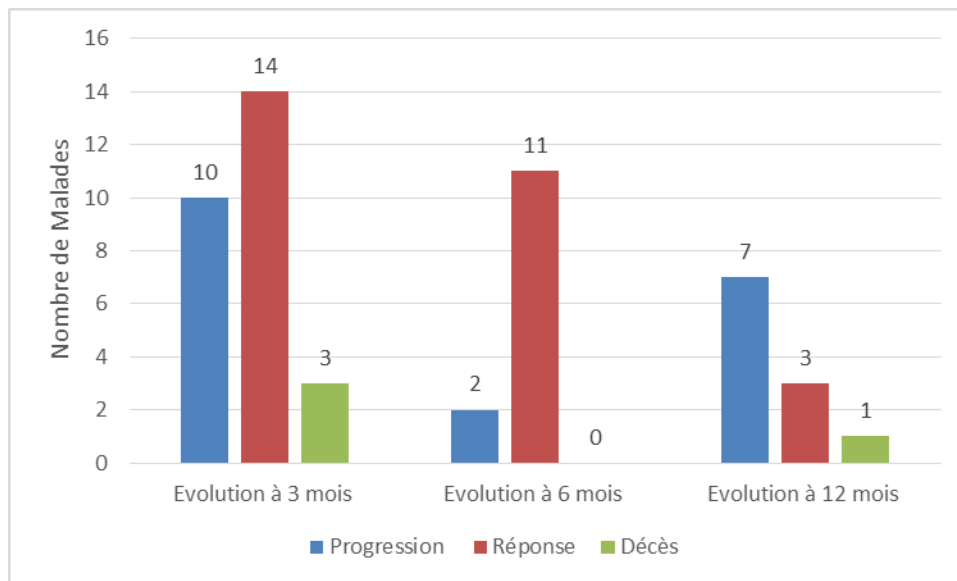


**Figure 25 : Evolution des stades localisés**

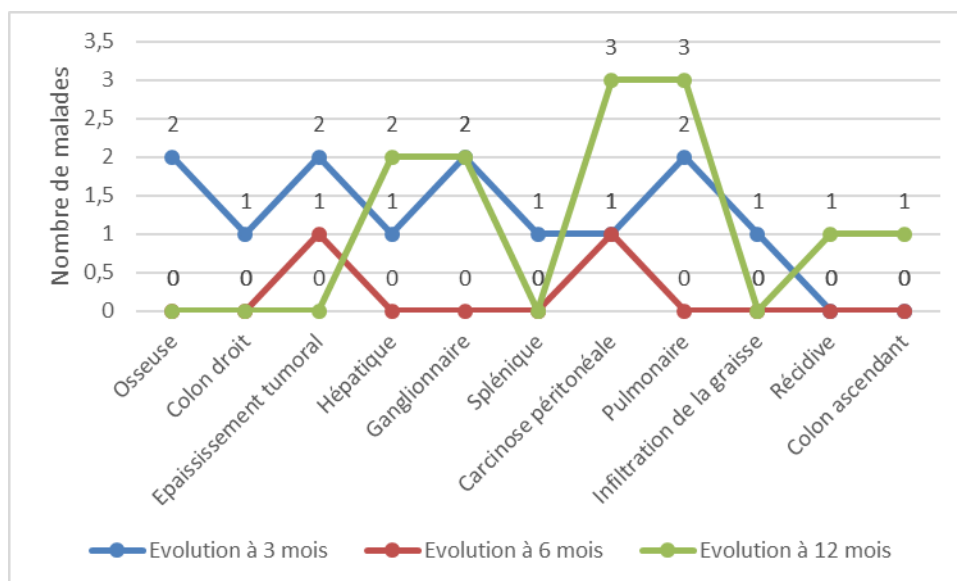


**Figure 26 : Les sites de progression des stades localisés**

## 2. Stades métastatiques :



**Figure 27 : Evolution des stades métastatiques**



**Figure 28 : Les sites de progression des stades métastatiques**

## VII. Facteurs pronostiques de survie globale :

Le tableau résume les résultats de l'étude univariée :

**Tableau XXI:** Résultat de l'étude univarivée sur les facteurs pronostiques de survie globale

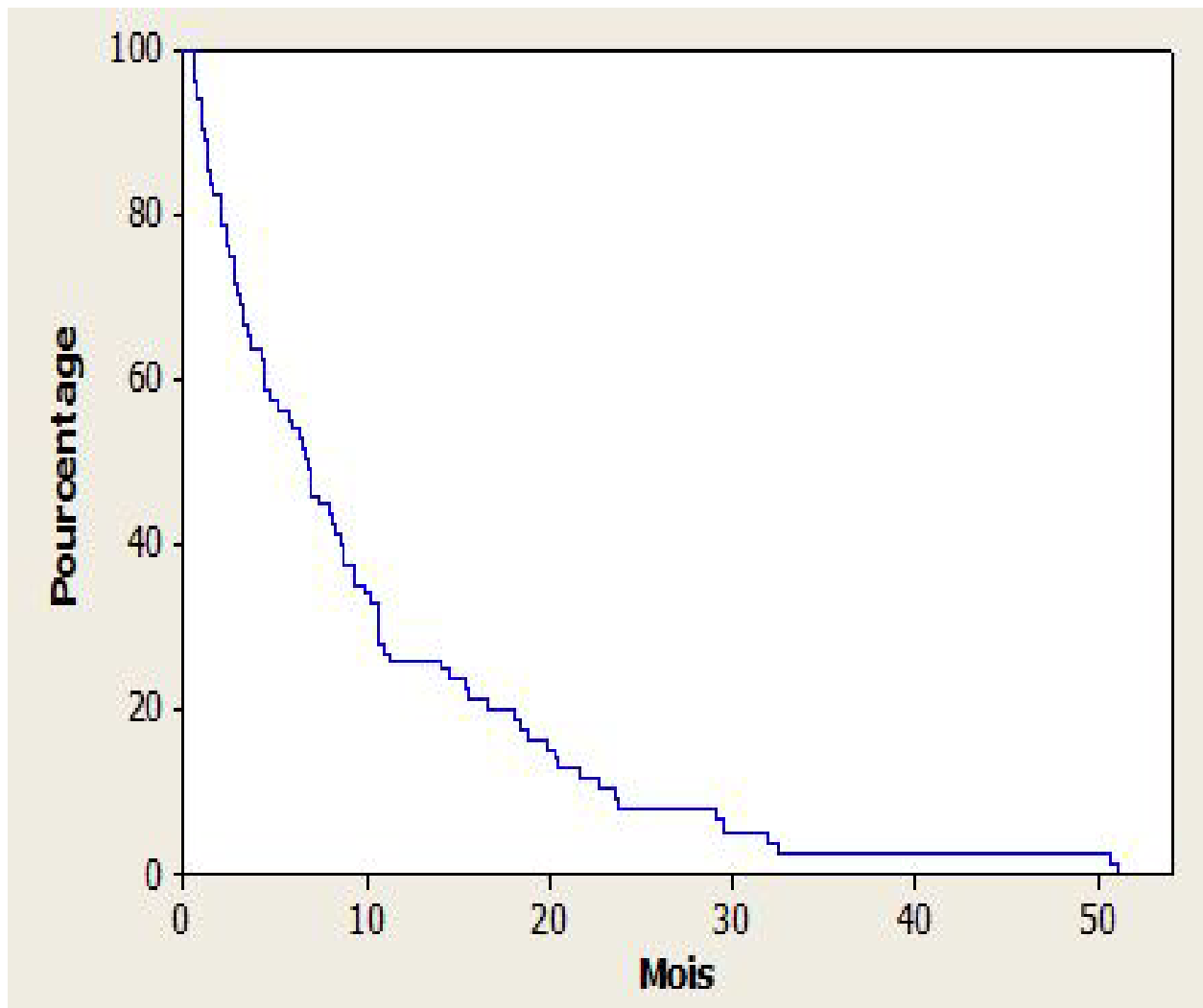
		Nombre des patients	Survie	p=
Sexe	F	28	10,38	0,77
	H	57	9,70	
Age	<=60 ans	46	11,99	0,046
	>60 ans	39	7,49	
Gastrectomie	Abstention Ou geste palliatif	21	9,85	0,14
	Partielle	12	16,41	
	Totale	15	16,96	
Type histologique	ADK bien différencié	6	9,71	0,043
	ADK moyennement différencié	32	9,57	
	ADK peu différencié	33	8,33	
	ADK indifférencié	8	15,70	
	Cellule bague à chaton	5	13,57	
LNR	LNR 1 (=0)	1	10,8	0,17
	LNR 2 (0<LNR<0,25)	6	25,76	
	LNR 3 (LNR>0,25)	20	14,3	
Nombre de ganglions extirpés	<15	10	12,36	0,20
	>= 15	17	19,28	
pN	X	1	50,46	0,025
	1_2	17	17,41	
	3	8	11,6	
Emboles vasculaires		12	9,63	0,001
Engainement péri nerveux		6	10,28	0,037
Effraction capsulaire		12	11,78	0,001
Limites de résection saines		23	17,59	0
Limites de résection tumorale		4	11,66	0,129
Pas de traitement		12	1,13	0,394
Chirurgie		46	13,37	0
Chimiothérapie néoadjuvante		10	17,74	0,003
Chimiothérapie adjuvante seule		4	9,55	0,064
Radio-chimiothérapie concomitante		10	19,75	0,001
Chimiothérapie palliative		36	10,25	0
Stade	I	5	18,73	0,017
	II	7	14,22	
	III	20	12,02	
	IV	44	7,19	

## VIII. SURVIE :

### 1. Survie globale :

D'après la courbe de survie selon Kaplan Meier, la survie globale médiane est estimée à 9,93 mois pour le cancer gastrique :

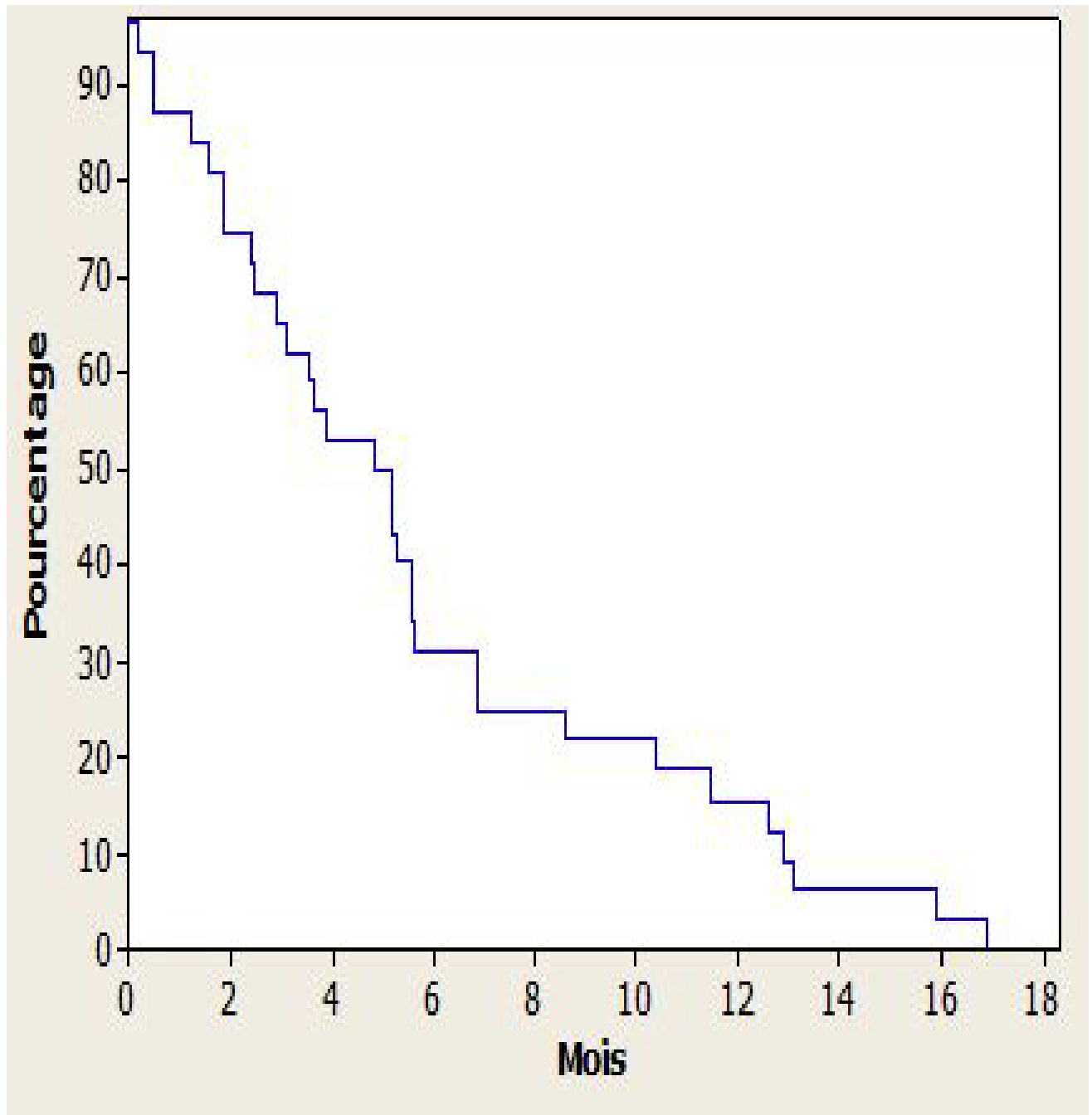
- à 6 mois la survie totale était de 63,6%.
- à 12 mois elle était de 34,7%.
- à 2 ans de 14,1%.
- à 3 ans de 5,4%.
- à 4 ans de 3,6%.



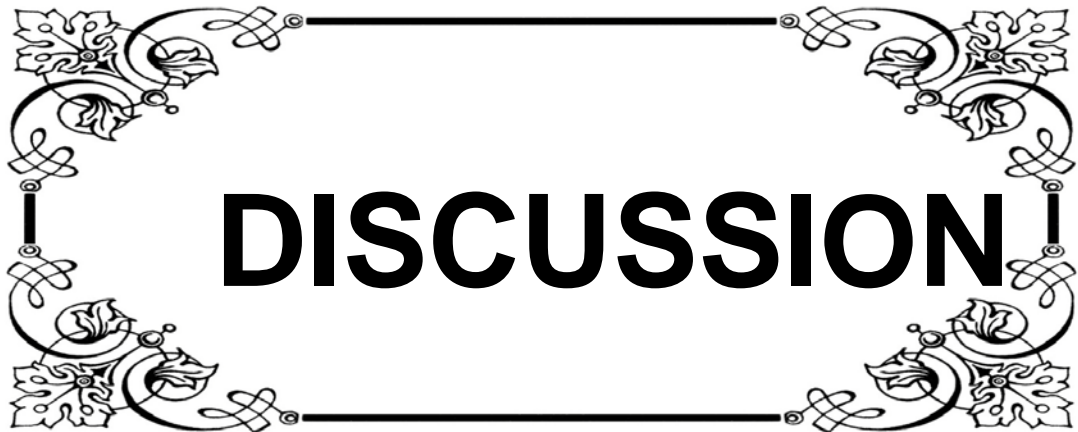
**Figure 29 : Courbe de survie globale estimée par la méthode de Kaplan Meier**

## 2. Survie sans progression :

Pour les patients ayant une métastase au moment du diagnostic, la survie médiane sans progression était estimée à 5,70 mois.



**Figure 30 : Courbe de survie sans progression estimée par la méthode de Kaplan Meier**



# DISCUSSION

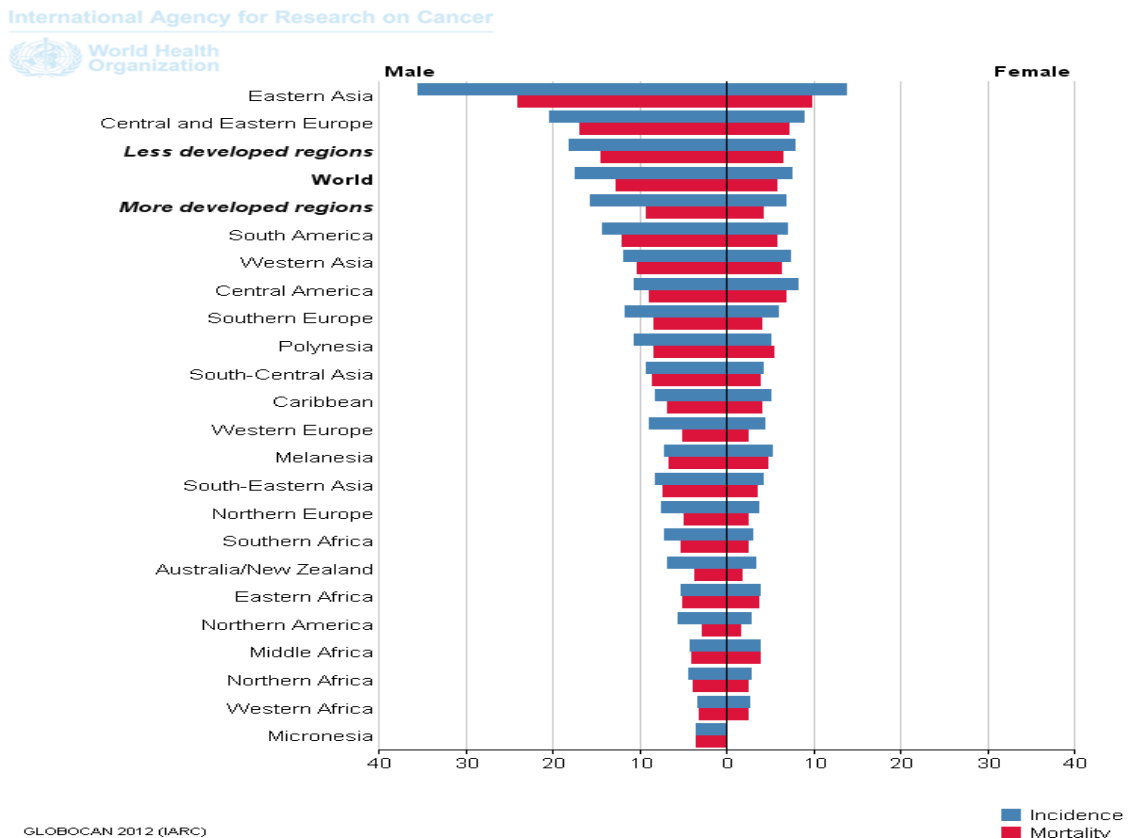
## I. Epidémiologie :

### 1. Fréquence :

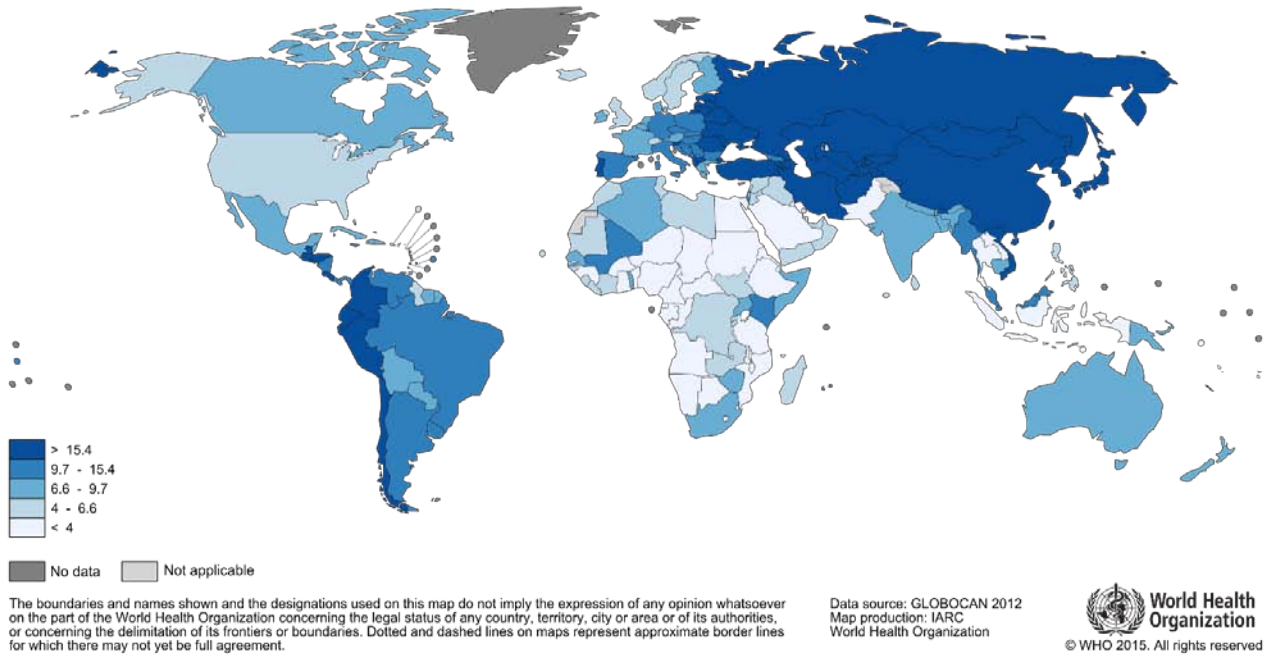
Concernant la fréquence mondiale du cancer gastrique, il vient au cinquième rang après le cancer des poumons, du sein, colorectal et celui de la prostate.

En 2012, le nombre des cas incidents de cancer gastrique est estimé à 952 000 patients par la base de données Globocan 2012. Plus de 70 % des cas (677.000 cas) surviennent dans les pays en voie de développement (456 000 chez les hommes, 221 000 chez les femmes), dont la moitié du total mondial se produit dans les pays d'Asie orientale seul, principalement en Chine.

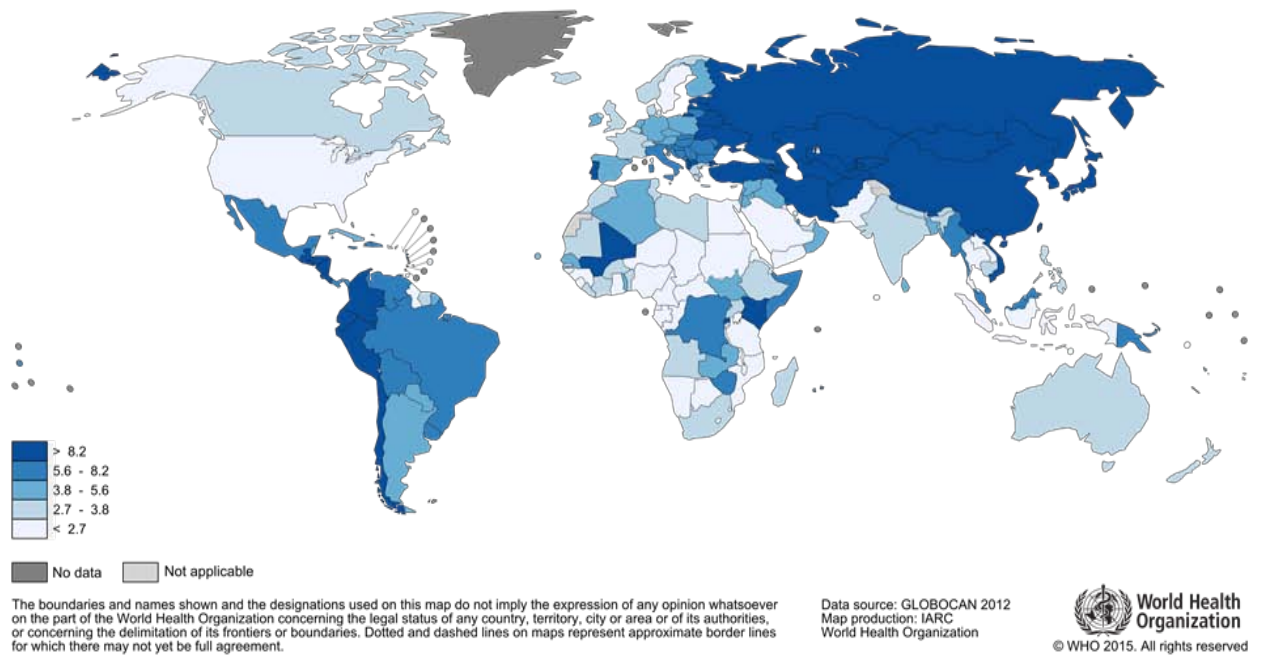
La Corée, le Japon, la Mongolie et la Chine ont montré la plus forte incidence, alors que les taux de mortalité sont plus élevés en Mongolie, en Chine et en pays d'Asie centrale [8].



**Figure 31: L'incidence du cancer de l'estomac en fonction du sexe**



**Figure 32: L'incidence estimée du cancer gastrique chez l'homme selon Globocan 2012**



**Figure 33: L'incidence estimée du cancer gastrique chez la femme selon Globocan 2012**

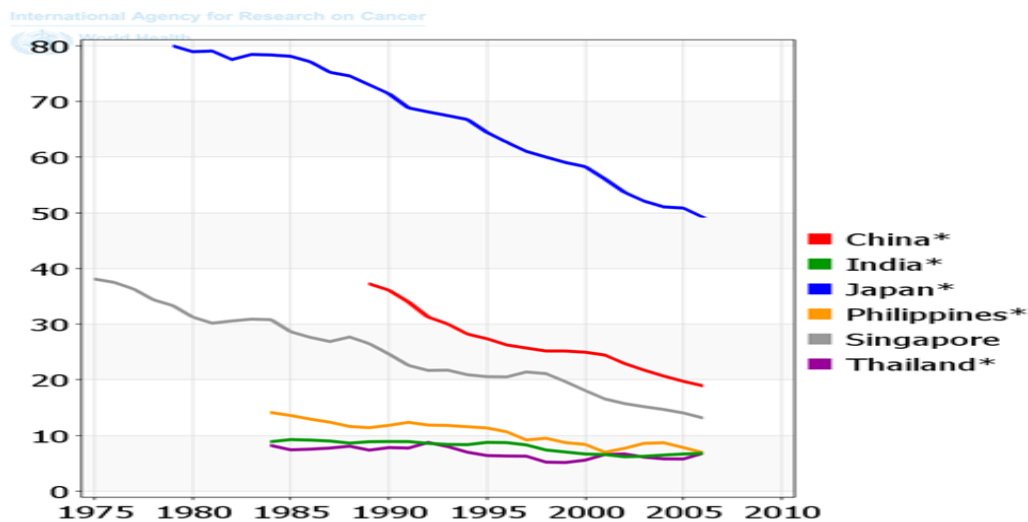


Figure 34: Cancer gastrique: Incidence décroissante [8]

Tableau XXII : Incidence annuelle des cancers de l'estomac (cas pour 100000 habitants) [9]

Tableau 1 Incidence annuelle des cancers de l'estomac (cas pour 100 000 habitants). Données de l'International Agency for Research on Cancer concernant l'incidence annuelle en fonction du sexe

Pays	Femmes	Hommes	Ratio (%)
Japon	34	78	44
Costa Rica	28	58	48
Chine	27	57	47
Brésil	26	54	48
Yougoslavie	18	37	49
Pologne	16	34	47
Allemagne	12	28	43
Angleterre	10	20	50
États-Unis (Noirs)	9	18	50
Canada	8	15	53
États-Unis (Blancs)	7	13	54

L'incidence est plus élevée au Japon et plus faible aux États-Unis et au Canada.

Son incidence est caractérisée par une importante disparité géographique. Ainsi, l'Afrique est une région à faible risque du cancer gastrique, l'Europe occidentale et l'Amérique du Nord sont des régions à risque moyen, et l'incidence la plus élevée est rapportée au Japon, suivi de la Chine, l'Amérique du Sud et l'Europe de l'Est et du Sud [9].

Au Maroc, les seules études valables permettant d'avoir une idée préliminaire sur l'incidence du cancer gastrique sont celles qui émanent du registre d'oncologie de Rabat [10] et

du registre de cancers de la ville de Casablanca [11], qui montrent que le cancer gastrique constitue le 6-7ème cancer au Maroc respectivement, et le deuxième cancer digestif au Maroc après les cancers colorectaux. L'incidence du cancer de l'estomac au Maroc reste plus faible que celle dans les pays développés, et se rapproche de celle des pays du Maghreb (tableau XXIII) :

**Tableau XXIII** : Cancer de l'estomac : Comparaison avec d'autres registres [10]

Pays	Hommes	Femmes
Japon, Nagasaki (1998-2002)	59,5	22,3
Chine, Shanghai (1998-2002)	34,1	17,2
Italie, Modena (1998-2002)	18,7	8,8
France, Bas-Rhin (1998-2002)	10,5	3,7
Zimbabwe, Harare (1998-2002)	9,0	9,2
Suisse, Genève (1998-2002)	7,9	3,7
Suède (1998-2002)	7,2	3,7
Algérie, Sétif (1998-2002)	7,1	3,1
Maroc, Rabat (2005)	6,7	3,4
Tunisie, Nord (1995-1998)	6,6	3,7
USA, SEER : Blancs (1998-2002)	6,0	2,6
Libye, Benghazi (2004)	4,5	2,1
Maroc, Casablanca (2004)	4,1	3,0

Notre série comporte 85 patients atteints de cancer de l'estomac avec une moyenne de 20,25 malades par an et des extrêmes allant de 14 à 31 malades par an.

## 2. L'âge :

Le cancer de l'estomac survient rarement avant l'âge de 40 ans. L'incidence augmente rapidement au-delà, avec un pic pendant la septième décennie. Les tranches d'âge les plus touchées se situent entre 50 et 70 ans [9].

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

Dans notre étude, l'âge moyen de nos malades était de 58,84 ans avec des extrêmes allant de 27 à 85 ans, de plus l'âge de la moitié de nos malades (56,47%) se situait entre 50 et 70 ans.

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

- 56,2 ans à Casablanca (RCRC) [11].
- 56,3 ans en Algérie [13].
- 72 ans chez les hommes et 77 ans chez les femmes en France [14].
- 70 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes aux USA (New jersey) [15].

### 3. Le sexe :

Le cancer de l'estomac est plus fréquent chez l'homme, dans toutes les régions du monde avec un sex-ratio variant de 1,3 à 2,5 [16].

Dans notre étude, le cancer gastrique survenait chez l'homme dans 67% avec un sexe ratio H/F de 2,03. Ce chiffre se rapproche de celui retrouvé dans plusieurs études (tableau XXIV).

**Tableau XXIV :** Sexe ratio Homme/Femme : Comparaison entre différents pays

Pays	Sexe ratio
Japon [5]	1,5- 3
Lyon [17]	1,4
USA [15]	1,3
Tunisie [18]	1,45
L'Algérie [13]	1,6
Maroc (Casablanca) [11]	2,4
Notre série	2,03

### 4. Niveau socio-économique :

La fréquence d'apparition du cancer gastrique dans une population est inversement proportionnelle au niveau socio-économique, Le risque de cancer gastrique est plus élevé dans les classes sociales défavorisées que dans les classes aisées [19].

Dans notre série, 87,05% des patients sont issus d'une classe socio-économique défavorisée.

## 5. Facteurs de risque :

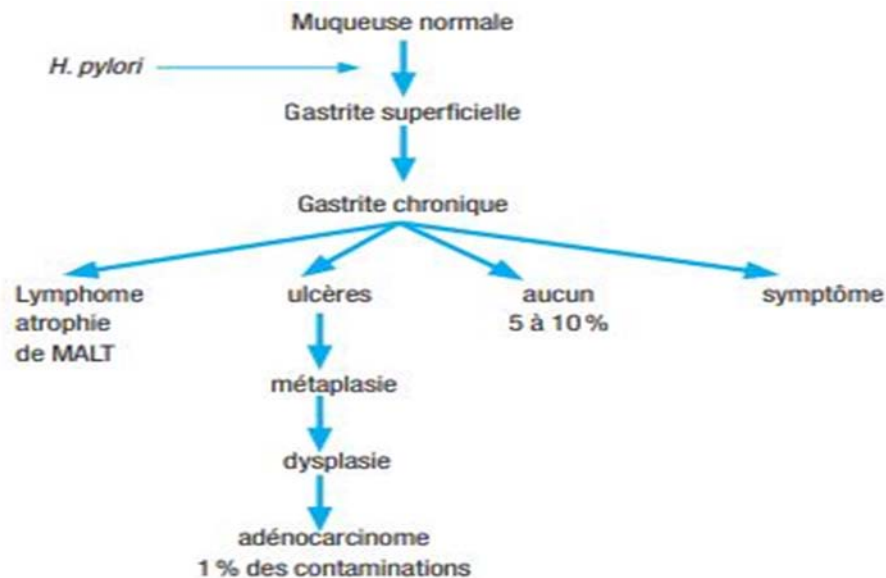
### 5.1 Helicobacter Pylori: [20]

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

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

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

L'évolution de la maladie gastrique est très lente (plusieurs années) après la contamination de la muqueuse gastrique par Hp mais l'apparition de gastrite entraîne une modification de la muqueuse pouvant aller jusqu'à la dysplasie, ceci constituant un point de non-retour (figure 35).



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

De nombreux travaux ont été consacrés à la caractérisation des facteurs de virulence de l'Hp et à leurs implications pathogéniques. Différentes protéines ont été caractérisées dont

l'oncoprotéine CagA qui est exprimée chez 60 à 70 % des souches de l'Hp. Cette protéine est codée par un gène appartenant à l'îlot de pathogénicité Cag.

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

### **5.2 Facteurs alimentaires**

Le mode d'alimentation est un facteur de risque du cancer de l'estomac surtout pour le type intestinal [21].

Une consommation excessive d'aliments riches en sel, de viandes ou poissons fumés favorise l'apparition du cancer gastrique [22].

Le sel à l'état brut contient un taux élevé de nitrates, sa consommation importante serait associée à une diminution de l'acidité gastrique et à une grande fréquence d'atrophie gastrique, créant ainsi un milieu propice pour le développement de l'*Helicobacter Pylori* [23].

Les nitrites ont été également impliqués selon des données épidémiologiques [24].

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

### **5.3 Facteurs génétiques :**

La présence de facteurs génétiques influençant le risque individuel de développer un cancer est démontré. Environ 10% des malades ont des antécédents familiaux de cancers gastriques. En cas d'atteinte d'un parent de premier degré, le risque de cancer serait multipliée par 2 ou 3 [25]. Parmi les formes familiales de cancers gastriques, les cancers héréditaires, c'est à-dire secondaires à la mutation constitutionnelle d'un gène, sont rares. Parmi eux, on distingue les

cancers héréditaires de type diffus, entité de description récente, et les syndromes héréditaires dominés par le risque de cancer intestinal [26].

Les cancers héréditaires de type diffus sont secondaires à une mutation constitutionnelle du gène CDH1 qui code pour la E-cadhérine, protéine impliquée dans l'adhésion cellulaire, c'est donc un gène suppresseur de la tumeur [27].

Parmi les syndromes héréditaires associés au cancer gastrique et qui sont dominés par le risque de cancer intestinal, on cite le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), la polypose adénomateuse rectocolique familiale, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Peutz-Jeghers et la polypose juvénile. Dans ces cas, une surveillance endoscopique paraîtrait nécessaire [26]

#### **5.4 Tabac et alcool :**

Plusieurs études cas-témoins et de cohortes ont rapporté un risque accru de cancer de l'estomac associé au tabagisme notamment en cas d'infection par HP. D'autre part, la consommation de tabac favorise la progression des lésions pré-néoplasiques [28].

Par contre, il n'y a pas d'arguments suffisants pouvant confirmer l'association alcool et cancer de l'estomac [29,30].

Dans notre étude, 23,52% de nos patients étaient tabagiques et 4,70% étaient alcooliques.

#### **5.5 Epstein-Barr Virus :** [31]

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

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

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

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

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

#### **5.6 Gastrectomie partielle :** [9]

Une méta-analyse a estimé le risque relatif de développer un cancer sur estomac résiduel à 1,5. Ce risque apparaît 15 ans après la gastrectomie. Il est majoré si la gastrectomie avait été effectuée pour un ulcère gastrique et si l'intervention était de type Billroth II. Le bénéfice d'un dépistage endoscopique systématique de patients ayant un antécédent de gastrectomie n'a cependant pas été démontré.

#### **5.7 Ulcère gastrique :**

Le risque relatif de cancer gastrique est de 1,5 à 2 fois plus élevé chez les sujets présentant un ulcère gastrique par rapport à une population témoin. Ce risque justifie la réalisation systématique de biopsies multiples lors de la surveillance endoscopique des ulcères gastriques [9, 32].

#### **5.8 Maladie de Ménétrier :** [33,34]

C'est une affection rare définie par une hyperplasie de l'épithélium supérieure à 2,5mm des cryptes du corps gastrique avec dilatation kystique des glandes qui peuvent pénétrer dans la sous-muqueuse. Le risque de développer le cancer gastrique est important, il est estimé de 10 à 15% dans certaines séries.

#### **5.9 Polypes gastriques:** [35]

Le syndrome de polypose de l'estomac est un cancer héréditaire provoqué par des mutations germinales dans le promoteur 1B d'APC. D'autres syndromes tels que Lynch, Li-Fraumeni, Peutz-Jeghers et syndromes héréditaires du cancer du sein ou du cancer de l'ovaire, sont associés à un risque accru de cancer gastrique

La polypose gastrique peut être divisée en polypose glandulaire fundique et hamartomateuse. Certaines familles avec une mutation pathogène dans CTNNA1 ont été décrites ; une recherche d'autres mutations génétiques dans le cancer gastrique diffus héréditaire est en cours.

## II. Diagnostic positif:

### 1. Clinique :

#### 1.1. Délai diagnostique :

C'est le délai écoulé entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic du cancer, il est différent d'une série à une autre. Ce délai est allongé car la maladie évolue en silence, la plupart des patients ne présentant aucun symptôme qu'aux stades plus avancés.

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

Dans notre étude, le délai moyen était de 7,95 mois.

#### 1.2. Signes fonctionnels :

Ils sont vagues et non spécifiques, parfois trompeurs.

- La douleur épigastrique, classiquement non rythmée par les repas, mais pouvant prendre le masque d'une douleur ulcéreuse typique.
- Les vomissements sont surtout notés dans les tumeurs antrales ou pyloriques traduisant la sténose gastrique, ces vomissements sont le plus souvent alimentaires.
- Les hémorragies digestives peuvent se manifester sous forme d'hémorragies distillantes entraînant une anémie ferriprive, ou sous forme d'une hématomèse ou méléna.

**Tableau XXV :** Données cliniques des différentes séries (en %)

	Wanebo(USA) [36]	Karamoko(Mali) [37]	Notre série
Epigastralgies	51	58,2	82,35
Vomissements	34	60,78	72,94
Amaigrissement	61	16,3	62,35
Hématémèses	20	5,5	14,11

Dans notre série, les épigastralgies ont été notées dans 82,35% des cas, les vomissements dans 72,94 % des cas et l'amaigrissement dans 62,35 % constituant ainsi les signes fonctionnels les plus représentés, ce qui concorde avec les données des autres séries déjà mentionnées.

### **1.3. Signes physiques :**

L'examen clinique est souvent négatif, parfois il met en évidence :

**Tableau XXVI:** Données de l'examen clinique des différentes séries (en %)

	Meyers(USA) [38]	Notre série
Sensibilité épigastrique	–	32,94
Dénutrition	26	22,35
Masse épigastrique	17	5,88
ascite	3	5,88

L'examen clinique avait objectivé dans notre série une sensibilité épigastrique chez 32,94%, une masse épigastrique chez 5,88% et une ascite chez 5,88%.

## **2. Paraclinique :**

### **2.1 : Fibroscopie œsogastroduodénale**

Une suspicion clinique de cancer gastrique doit faire pratiquer une endoscopie œsogastroduodénale, associée à des biopsies. L'endoscopie permet le diagnostic dans 95 % des cas [39]. Elle est actuellement recommandée devant toute symptomatologie gastrique.

Les biopsies doivent être nombreuses (4 à 12) et réalisées à différents niveaux de la lésion. Les prélèvements sont immédiatement fixés dans du formol, coupés et colorés par l'HES, pour être rapidement acheminés à l'anatomopathologiste.

### 2.1.1 Sièges :

Les cancers gastriques siègent le plus fréquemment au niveau de la région antro-pylorique qui représente 60% des localisations. Ce pourcentage rejoint celui de notre série qui est de 59%, et celui de Lyon (52%) [40].

### 2.1.2 Aspect endoscopique des lésions : [34]

Trois modes de développement sont possibles : bourgeonnement, infiltration ou ulcération. Assez rarement, l'un d'eux prédomine pour réaliser des tumeurs végétantes polypôides, des cancers infiltrants comme les limites plastiques, des cancers ulcérimformes appelés par certains <ulcères malins>

Dans la plupart des cas, les trois aspects macroscopiques sont associés pour donner le cancer en <lobe d'oreille> ; c'est une vaste ulcération à fond bourgeonnant creusé dans une masse infiltrante et entourée d'un bourrelet irrégulier.



**Figure 36: Aspect macroscopique de la forme en lobe d'oreille (Cas de service d'anatomie pathologique CHU Mohamed VI Marrakech)**

Dans notre série, l'aspect ulcéreux prédomine dans 33% des cas suivi de l'aspect ulcéro-bourgeonnant dans 31%.

## **2.2 Transit œso-gastro-duodéal (TOGD) :**

L'opacification par un produit de contraste de l'appareil digestif supérieur permet son analyse morphologique et fonctionnelle. Elle a perdu sa place au profit de l'endoscopie dans le diagnostic de la tumeur gastrique [9]. Actuellement son indication est devenue rare, particulièrement dans les tumeurs sténosantes infranchissable par la fibroscopie et dans la linite gastrique. En effet, Le TOGD a une sensibilité importante supérieure à celle de l'endoscopie dans le diagnostic de la linite gastrique [41]. L'aspect radiologique est caractérisé par l'infiltration et la raideur lui donnant un aspect en « Leather bottle ».

Il montre une microgastrie avec réduction du diamètre transversal, une rétention sus cardiale de la baryte et une incontinence pylorique.

Cependant, la fréquence des faux négatifs peut atteindre 50% de plus, cet examen ne permet pas de faire un diagnostic histologique et n'est à utiliser que lorsque la fibroscopie n'est pas réalisable [42].

## **III. Diagnostic histologique :**

Les tumeurs malignes de l'estomac sont représentées essentiellement par les adénocarcinomes (90%), suivis des lymphomes (5%), puis des tumeurs stromales et neuroendocrines [43].

Ces pourcentages se rapprochent de ceux retrouvés dans différentes études :

- Dans notre étude, l'ADK gastrique représentait 99% des cas, suivi des tumeurs stromales dans 1% des cas.
- Dans le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC), l'ADK a été le type histologique le plus fréquent, soit 77% des tumeurs. Les tumeurs stromales représentaient 2,8%; 1,8% pour les tumeurs neuroendocrines et 0,9% pour le carcinome épidermoïde [11].
- Dans l'étude du sud de l'Inde, l'ADK est nettement prédominant avec 98% des cas, les tumeurs stromales représentaient 1,32%, et seulement 1 cas de lymphome (0,66%) [44].

**Tableau XXVII:** Les types histologiques des tumeurs malignes de l'estomac

Etudes	ADK	Lymphome	Tumeur Stromale (GIST)	Carcinome épidermoïde	Tumeur neuroendocrine
RCRC 2004[11]	77%	–	2,8%	0,9%	1,8%
Sud de l'inde 2004[44]	98%	0,66%	1,32%	–	–
Notre étude	99%	–	1%	–	–

### 1. Adénocarcinome :

Plusieurs classifications anatomopathologiques ont été proposées pour le carcinome gastrique :

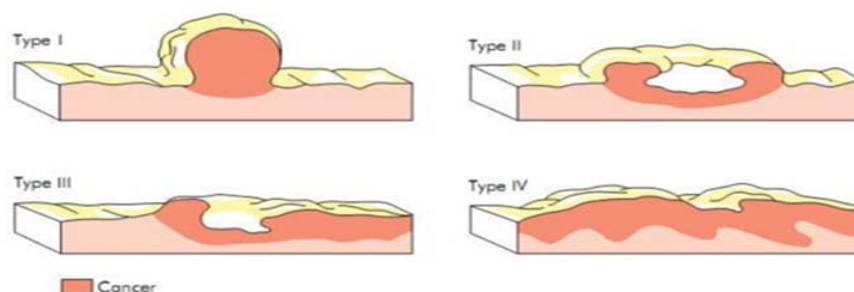
#### Classification macroscopique :

##### ✓ Classification macroscopique de BORRMANN [34] :

La classification de Borrmann classe les tumeurs en fonction de leur type, protrus ou en dépression, et en fonction de l'infiltration sous-muqueuse. Il existe quatre types (figure 37) :

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

#### **Borrmann classification of advanced gastric cancer**



**Figure 37: Classification de Borrmann**

Classification microscopique :

✓ **La classification de l'OMS [34]** : propose de classer les ADK gastriques en bien, moyennement, et peu différencié :

➤ Les formes bien différenciées

La prolifération est faite de tubes de lobules et de travées réparties au sein d'un stroma fibreux d'abondance moyenne.

Dans notre série, la forme bien différenciée représentait 7% des cas.

➤ Les formes moyennement différenciées

Ce sont des adénocarcinomes lieberkuhniens faits de tubes ou de papilles bordés de cellules cylindriques basophiles, rarement mucosécrétantes.

Dans notre série cette forme était présente dans 38% des cas.

➤ Les formes peu différenciées

Elles sont faites de cellules isolées ou en plaques sans tendance au groupement glandulaire.

Ces cellules peuvent être basophiles, anaplasiques dépourvues de mucosécrétion, difficiles à distinguer des éléments d'un lymphosarcome. Ailleurs, elles sont mucosécrétantes, il s'agit tantôt d'une vacuole unique refoulant le noyau en périphérie (cellules en bague à chaton), tantôt de plusieurs vacuoles de petite taille pouvant simuler des éléments histiocytaires, le stroma est abondant fibreux ou mucoïde.

Cette forme venait en première place dans notre série avec 39% des cas.

En dehors du degré de différenciation et en fonction de données cytologiques et architecturales, 4 sous types peuvent être isolés :

- L'ADK papillaire, composé de saillies épithéliales digitiformes avec axes fibreux
- L'ADK tubuleux, composé de tubules ramifiés inclus dans un stroma fibreux
- L'ADK mucineux (ou colloïde muqueux) dont plus de 50% des cellules apparaissent en petits groupes flottant dans des lacs de mucine.

- L'ADK à cellules indépendantes en bague à chaton, il constitue la forme histologique habituelle de la linite plastique.

✓ **La classification de Lauren [45]** : est la plus couramment utilisée. Elle inclut à la fois des critères histologiques et architecturaux et des critères de modes d'extension. Deux formes sont distinguées :

- La forme intestinale (53%) : ADK tubulé ou papillaire bien différencié à architecture compacte et bien limité en périphérie.
- La forme diffuse (33%) caractérisée par des cellules indépendantes mucosécrétantes, elle est mal limitée et son pronostic est plus mauvais.
- Les autres types (14%) sont inclassables dans les deux formes. La forme particulière de linite gastrique est classée parmi les formes diffuses dans la classification de Lauren.

✓ **La classification de Goseki [34]** : repose sur le degré de différenciation tubulaire et la quantité de mucus dans le cytoplasme. Les cancers de type I (tubes bien différenciés, peu de mucus) tendent à métastaser par voie hématogène, tandis que l'extension des cancers de type IV (tubes peu différenciés, beaucoup de mucus) se fait directement par voies ganglionnaires et péritonéale. sa valeur pronostique est controversée.

✓ **La classification de Ming [34]** : est basée sur des critères architecturaux et distingue deux formes :

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

#### **Corrélation entre ces classifications [34] :**

La classification de l'OMS est reproductible (repose sur la description des aspects histologiques traditionnels des adénocarcinomes gastriques).

Celle de Lauren a été utilisée dans de nombreuses études épidémiologiques et cliniques.

La classification de Ming a été rapidement acceptée car elle permet de classer les tumeurs inclassables par celle de Lauren.

La classification de Goseki est corrélée à celle de l'OMS et de Lauren, non à celle de Ming.

L'étude de la différenciation des adénocarcinomes dans différentes études a révélé ce qui suit (tableau XXVIII).

**Tableau XXVIII:** Comparaison du degré de différenciation des adénocarcinomes

Etudes	ADK bien différencié	ADK moyennement différencié	ADK peu différencié
RCRC [11]	5%	2,5%	37,3%
Etude de Lyon [17]	26,6%	20%	53,4%
Notre étude	7%	38%	39%

Ainsi le cancer gastrique était souvent de type adénocarcinome peu différencié dans ces études.

Sur le plan immunohistochimique, plusieurs marqueurs permettent une approche diagnostique et étiologique du siège d'un ADK primitif. Ainsi lors de la découverte d'une métastase dont le primitif reste inconnu, le recours au dosage du CK7 et CK20; retrouvés tout deux positifs (CK7+ et CK20+) orienterait entre autres vers un cancer de l'estomac. Alors que la positivité de l'un sans l'autre ou la négativité des 2, permettait d'évoquer d'autres sites de cancer sans pour autant penser à un ADK de site gastrique [46].

En concernant la surexpression de HER2, elle a été détectée dans 15—25 % des carcinomes gastriques [47].

## **2. Formes histologiques particulières de l'adénocarcinome :**

### **2.1 La linite plastique [34] :**

La linite gastrique (ou linite plastique) est une forme diffuse d'adénocarcinome, elle représente la forme typique des cancers infiltrants,

Macroscopiquement, la paroi gastrique est épaissie (10 à 20 mm), cartonnée, rétractée de façon circulaire dans tout l'estomac, le fundus seul ou l'antra. A l'histologie, il s'agit habituellement d'un ADK à cellules indépendantes en bague à chaton (>50%), et s'accompagne d'un stroma scléreux très abondant.

La limite plastique est volontiers observée chez les sujets jeunes. Elle touche préférentiellement la femme et débute sur le cardia.

La limite se propage rapidement vers le péritoine. La dissémination métastatique hématogène est plus rare et plus tardive.

Le pronostic des limites gastriques est globalement mauvais ; il dépend du degré d'infiltration de la paroi, de sa diffusion dans le péritoine et du traitement curatif ou palliatif.

### **2.2 Carcinome hépatoïde [48,49] :**

L'adénocarcinome hépatoïde de l'estomac est une tumeur gastrique primitive rare et de mauvais pronostic, caractérisée par l'existence d'un adénocarcinome de type intestinal associé à des foyers de différenciation hépatocytaire et par la production, inconstante, de taux sériques élevés d'alpha-foeto protéine (AFP). Cette lésion s'intègre dans le cadre des tumeurs gastriques produisant de l'AFP (AFP producing gastric carcinoma).

L'incidence de ces tumeurs gastriques produisant de l'AFP est estimée entre 1,3 et 15 % de tous les adénocarcinomes de l'estomac et l'adénocarcinome hépatoïde serait le type histologique le plus fréquent.

Le diagnostic différentiel se pose principalement avec les autres tumeurs gastriques produisant de l'AFP, certaines tumeurs embryonnaires et surtout avec le carcinome hépatocellulaire.

### **2.3 Carcinome à stroma lymphoïde [50] :**

Le cancer gastrique à stroma lymphoïde est rare, de description récente. Il représente 1 à 4 % de tous les cancers gastriques selon les principales séries publiées. Les travaux les plus récents ont définitivement établi sa relation avec le virus d'Epstein-Barr (EBV), dont la mise en évidence représente désormais un élément essentiel au diagnostic.

Il survient avec un maximum de fréquence chez les sujets âgés de 60 ans. Macroscopiquement, ce cancer est ulcéré et bien limité. Son histologie est caractérisée par la

présence d'une infiltration lymphoïde massive entre les groupements cellulaires tumoraux et autour de la tumeur. Cet infiltrat est souvent de phénotype T, CD8+.

Les cellules tumorales contiennent souvent des séquences génétiques du virus Epstein-Barr.

#### **2.4 Carcinome à cellules pariétales [34] :**

C'est une entité rare, qui se caractérise par un mode de croissance solide (simulant un lymphome). Les cellules tumorales possèdent un cytoplasme abondant, éosinophile et granuleux ressemblant aux cellules pariétales normales. Il semblerait que cette forme possède un pronostic moins défavorable que les adénocarcinomes habituels.

#### **2.5 Carcinome très bien différencié imitant une métaplasie intestinale [34] :**

De description récente, c'est un sous type du carcinome intestinal de Lauren, qui pose des problèmes de diagnostic différentiel avec la métaplasie intestinale et serait de meilleur pronostic que le carcinome de type intestinal « usuel ».

### **3. Autres types histologiques de cancer gastrique :**

#### **3.1 Tumeurs stromales :**

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, se développant dans la majorité des cas dans l'estomac et le grêle, plus rarement au niveau colorectal, au niveau de l'oesophage ou du mésentère.

L'âge médian au diagnostic se situe aux environs de 60 – 65 ans pour la plus grande majorité mais les GIST peuvent survenir à n'importe quel âge de la vie.

L'étude anatomopathologique permet d'obtenir le diagnostic de certitude et peut être menée sur un prélèvement biopsique ou sur une pièce de résection chirurgicale [51].

##### **♦ Macroscopie :**

Les GIST typiques constituent des lésions nodulaires développées dans l'épaisseur de la paroi digestive, s'étendant du côté séreux et/ou muqueux en obstruant parfois la lumière du grêle ou du colon lorsqu'elles sont volumineuses.

Elles peuvent avoir une croissance endophytique vers la lumière digestive ulcérant la muqueuse soit exophytique vers la cavité abdominale, soit mixte réalisant ainsi un aspect en «

sablier ». Elles sont bien délimitées, non encapsulées, souvent de consistance très ferme et de couleur blanchâtre [51].

♦ Microscopie :

• La microscopie optique :

Les divers aspects cellulaires et architecturaux : Trois types de cellules sont classiquement décrits dans les tumeurs stromales : les cellules fusiformes, les cellules épithélioïdes et l'association de cellules fusiformes et épithélioïdes.

La disposition des cellules des tumeurs stromales est également très variable : fasciculaire, storiforme, palissadique (rappelant l'aspect des tumeurs nerveuses), alvéolaire (rappelant l'aspect des paragangliomes), diffuse ou en petit amas [52].

Des remaniements à type de nécrose, d'hémorragie, de dégénérescence myxoïde ou de calcifications peuvent être observés dans ces lésions et seront d'autant plus fréquents que la tumeur est volumineuse [52, 53].

• La microscopie électronique :

La microscopie électronique est peu employée en routine.

L'ultra structure des GIST ne montre généralement pas ou peu de différenciation musculaire lisse ou schwannienne, mais par contre elle a permis d'individualiser deux sous entités des GIST qui sont les tumeurs du système nerveux autonome (GANT) et les tumeurs à fibres skénoïdes ou en écheveau qui sont des fibres denses, agencées en faisceaux enchevêtrés ; ces fibres correspondent aux dépôts intercellulaires éosinophiles notés en microscopie optique [53].

• L'immunohistochimie :

L'immunohistochimie a joué un rôle essentiel dans l'émergence et la validation du concept de GIST et sa réalisation est actuellement nécessaire dans la démarche diagnostique.

Elle peut employer un large panel de marqueurs incluant obligatoirement le CD117 et le DOG1.

La protéine KIT (CD117) :

La protéine KIT est actuellement le marqueur diagnostique fondamental des GIST car il est extrêmement sensible et spécifique [54]. En effet, ces tumeurs présentent de manière caractéristique une positivité pour le CD117 ou qui est un récepteur de la tyrosine-kinase exprimée normalement dans les cellules souches hématopoïétiques, les mastocytes, les cellules germinales et les cellules interstitielles de Cajal du tractus gastro-intestinal.

La protéine DOG1 :

DOG1 (ou Discovered on GIST-1) code pour une protéine des canaux chlore calciumdépendant et représente un marqueur spécifique et hautement sensible des GIST qui l'expriment dans 94,4 % des cas [55, 56].

Ce marqueur paraît avoir un intérêt particulier pour le diagnostic des GIST associées à une mutation du gène PDGFRA, où la protéine KIT est indétectable dans plus de 60 % des cas, alors que DOG1 y semble constamment exprimée.

**Tableau XXIX:** intérêt de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel des GIST [57]

	Tumeur stromale digestive	léiomyome	léiomyosarcome	Schwannome
Actine	+/-	+	+	-
Desmine	-	+	+/-	-
NSE	+/-	-	-	+
PS100	-	-	-	+
Vimentine	+	-	+/-	-
CD34	+	-	-	-
CD117	+	-	-	-

Dans notre série, ces tumeurs ont été retrouvées chez 1 patient, soit 1,17% des cas.

**3.2 Tumeurs carcinoïdes :**

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs neuroendocrines bien différenciées qui voient leur incidence augmenter [34]. Les tumeurs carcinoïdes gastriques représentent environ 5% des tumeurs carcinoïdes digestives. Elles sont divisées en trois groupes selon leur physiopathologie,

les tumeurs de type I surviennent sur une gastrite chronique atrophique, développée en règle sur une maladie de Biermer, voire dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune. Les carcinoïdes de type II se développent en cas de syndrome de Zollinger-Ellison compliquant une néoplasie endocrinienne multiple. Les tumeurs de type III sont dites sporadiques car elles surviennent en l'absence de contexte pathologique sous-jacent [58].

Cette classification physiopathologique est corrélée au pronostic puisque les carcinoïdes de type III s'accompagnent fréquemment de métastases ganglionnaires ou viscérales.

#### **IV. Bilan d'extension :**

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

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

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

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

##### **1. Scanner thoraco-abdomino-pelvien :**

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

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

Il est aussi utile pour le bilan de respectabilité et il peut être utile pour le centrage d'une radiothérapie post-opératoire. Ses performances pour préciser l'extension ganglionnaire et pariétale sont inférieures à celles de l'échoendoscopie [59].

L'aspect du cancer gastrique en TDM est variable. Le plus souvent il s'agit d'un épaissement focal de la paroi gastrique qui peut être associé à une masse intraluminaire exophytique [60].

Dans notre étude, la TDM a révélé une carcinose péritonéale dans 28,94% des cas, des métastases hépatiques dans 14,47% des cas et des adénopathies dans 40,10% des cas, un envahissement des organes de voisinage dans 61,84% des cas.

## **2. Echo-endoscopie [9, 59] :**

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

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

## **3. Echographie abdominale [59, 61] :**

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

Dans notre série, l'échographie abdominale a révélé une carcinose péritonéale dans 5,55% des cas, un ovaire augmenté de taille dans 5,55% des cas et elle a été normale dans 27,78% des cas.

## **4. Radiographie pulmonaire :**

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

Dans notre série la radiographie du thorax est réalisée chez 16 patients (18,82 %), elle a montré 1 cas d'épanchement pleural (6,25), et un cas d'opacités réticulaires hilo-apico-axillaire bilatérale (6,25). Elle était normale chez 14 cas (87,5%).

#### **5. Résonance magnétique nucléaire (RMN) [61] :**

Elle est légèrement plus sensible que le scanner pour l'extension pariétale mais elle est moins performante que le scanner pour déterminer l'envahissement ganglionnaire. La RMN peut être une alternative au scanner en cas de contre-indication de celui-ci.

#### **6. Tomographie par émission de positrons (TEP) :**

Le PET scan a aussi montré son efficacité dans la prédiction de la réponse clinique chez les patients atteints de cancer gastrique. La classification de ces tumeurs utilisant le PET scan peut être meilleure, même chez les patients avec un cancer localement avancé et qui peuvent bénéficier d'une résection curative [62].

#### **7. Coelioscopie exploratrice : [9]**

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

Elle est proposée par certains comme un examen indispensable au bilan d'extension avant une résection à visée curatrice. Les meilleurs résultats sont obtenus dans la recherche de micrométastases péritonéales (valeur diagnostique supérieure à 90%) et de petites métastases hépatiques de surface. Cet examen permet d'éviter une laparotomie inutile jusqu'à 38 % des patients.

### **V. Bilan pré-thérapeutique :**

#### **1. Bilan biologique :**

##### **1.1. Les marqueurs tumoraux :**

Les marqueurs tumoraux sérologiques n'ont pas d'intérêt à visée diagnostique.

L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et le CA 19- 9 sont élevés respectivement chez 40 et 30% des patients atteints de cancers métastatiques, qui sont peu spécifiques du cancer gastrique.

En revanche, ils peuvent être utiles dans le suivi après traitement curateur ou pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie [63].

Dans notre série le dosage des ACE était élevé chez les 5 malades parmi les 15 malades ayant bénéficié de cet examen.

### **1.2. Taux d'hémoglobine :**

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

Dans notre série, l'hémogramme a révélé une anémie hypochrome microcytaire dans 30 cas (soit 35,29%) dont 7 patients avaient une anémie profonde (Hb <7,5g/dl).

## **2. Evaluation pré-thérapeutique :**

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

## VI. Facteurs pronostiques :

Bien que les stratégies thérapeutiques aient évoluées depuis plus de 10 ans, le pronostic des cancers gastriques reste sombre avec un taux de survie globale à 5 ans de 25% tous stades confondus [65]. Cependant ce taux de survie varie grandement en fonction de certains facteurs pronostiques dont l'influence sur la survie diffère selon les études. Ces facteurs pronostiques peuvent être liés au patient, au traitement et/ou à la tumeur.

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

Récemment une méta-analyse chinoise a décrit l'index de nutrition comme facteur pronostique, en effet la survie des patients, les complications post-opératoires et les caractéristiques clinico-pathologiques étaient significativement influencées par l'index de nutrition. Mais un index nutritionnel bas n'était pas significativement prédictif du mauvais pronostic dans les stades IV de la tumeur gastrique [66].

Concernant les facteurs pronostiques liés au traitement, différentes variables ont été évoquées comme pouvant influencer la survie globale : le type de curage ganglionnaire, le rapport entre le nombre de ganglions métastatiques et le nombre de ganglions prélevés, le type de gastrectomie réalisée. Toutefois, le principal facteur pronostique lié au traitement reste la radicalité de la résection chirurgicale, des marges de résection envahies microscopiquement (résection R1) ou macroscopiquement (résection R2) étant très péjorative sur la survie globale.

Enfin, les caractéristiques propres de la tumeur peuvent aussi influencer le pronostic des patients ayant un adénocarcinome de l'estomac. Le principal facteur pronostique lié à la lésion reste le stade TNM, résumant à lui seul le degré d'extension pariétale mais aussi l'extension ganglionnaire et à distance de la tumeur.

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

## VII. Prise en charge thérapeutique :

### 1. Objectif :

Le cancer gastrique est souvent diagnostiqué lorsqu'il est localement avancé.

La gastrectomie, associée à un curage ganglionnaire, est le traitement de référence.

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

Les taux de contrôle et de survie à cinq ans restent cependant faibles, même après une résection chirurgicale complète pour les patients atteints de tumeur classée pT3/pT4 ou envahissant les ganglions en effet le taux de survie à 5 ans, dans cette situation, ne dépasse pas 48 % (6-8) [67, 68].

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

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

### 2. Moyens :

#### 2.1 Traitement chirurgical :

##### 2.1.1 Résection gastrique :

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

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

Pour les cancers distaux, c'est-à-dire dont le pôle supérieur est situé à plus de 6 cm de la jonction œsogastrique, deux essais randomisés ont montré l'absence de supériorité de la gastrectomie totale sur la gastrectomie distale des 4/5 en termes de survie, avec une morbi-mortalité post-opératoire comparable [69,70]. Par ailleurs, la gastrectomie distale était associée à une meilleure qualité de vie en raison de signes d'intolérance digestive moindres [71,72]. Cette gastrectomie distale doit être réalisée de la petite courbure à la terminaison de l'arcade gastro-épiplœique sur la grande courbure. Concernant la marge inférieure, il n'est pas nécessaire d'élargir l'exérèse au duodénum, le pylore agissant comme barrière mécanique à la progression tumorale dans les adénocarcinomes gastriques. Dans le cas spécifique des adénocarcinomes à cellules indépendantes, le développement longitudinal et son caractère infiltrant imposent la réalisation d'une gastrectomie totale, y compris pour les tumeurs distales, avec élargissement au duodénum fréquent, le pylore ne constituant pas une barrière efficace dans ce type histologique [73].

Pour les cancers proximaux, une première étude non randomisée portant sur de faibles effectifs avait suggéré qu'une gastrectomie proximale pouvait être préférable à une gastrectomie totale [74]. Une étude plus récente, non randomisée est venue contredire ces résultats, montrant des taux de récurrence significativement supérieurs en cas de gastrectomie proximale, notamment en raison de marges de résection insuffisantes, avec une morbidité post-opératoire également supérieure et une qualité de vie inférieure.

Elle a comparé 104 patients traités par une gastrectomie totale (GT) à 43 patients traités par une gastrectomie proximale (GP). Il y a eu 39,5 % de récurrence dans le groupe GP versus 4,8 % dans le groupe GT, alors que les deux groupes de patients étaient comparables. Ce taux élevé de récurrence résultait surtout de marges de résection insuffisantes en cas de GP. Ainsi, les taux de récurrences étaient de respectivement 30 %, 14,5 % et 8,2 % en cas de marges de résection de moins de 1 cm, entre 1 et 2 cm et de plus de 2 cm. Les complications post-opératoires étaient aussi plus fréquentes dans le groupe GP (48,8 % versus 14,4 % ;  $p < 0,001$ ), il y a eu enfin 20 sténoses anastomotiques dans le groupe GP en raison de reflux (48 %) versus aucune dans le groupe GT.

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

En ce qui concerne le rétablissement de la continuité : quelle que soit la gastrectomie il n'y a aucun standard pour cela. Celui-ci est laissé au choix du chirurgien [75].

Dans notre série, on note que 17,64% des patients ont bénéficié d'une gastrectomie totale et 14,11% pour tumeur proximale.

### 2.1.2 Curage ganglionnaire :

L'envahissement ganglionnaire est le principal facteur pronostique du cancer gastrique.

La survie à 5 ans est de 70 % en l'absence de métastase ganglionnaire (N0), de 30 % en cas de métastase ganglionnaire périgastrique (N1), et de 5 % en cas de métastase ganglionnaire régionale [76–78]. Ainsi, au cours de ces trente dernières années, l'étendue du curage ganglionnaire a été un sujet primordial de discussion.

Pendant de nombreuses années, on a opposé deux grandes classifications : la classification japonaise Kodama et la classification TNM de l'UICC. La classification japonaise distingue 16 sites ganglionnaires numérotés de 1 à 16.

Ces différents groupes sont classés en quatre catégories de N1 à N4 correspondant aux groupes ganglionnaires proximaux et distaux. Ainsi quatre 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.
- Le curage « D1, 5 » ou « D2 » sans splénectomie (D1+ curage cœliaque, gastrique gauche, hépatique commune et en cas de gastrectomie proximale splénique sans splénectomie) est recommandé. Il doit emporter au moins 25 ganglions [79] ;
- « D2 » pour le groupe N2, Il doit emporter au moins 25 ganglions ;
- le curage D3 correspond à l'exérèse des groupes N1 + N2 + N3 [8].

Cette classification repose sur la fréquence des ganglions envahis en fonction du siège du cancer sur l'estomac.

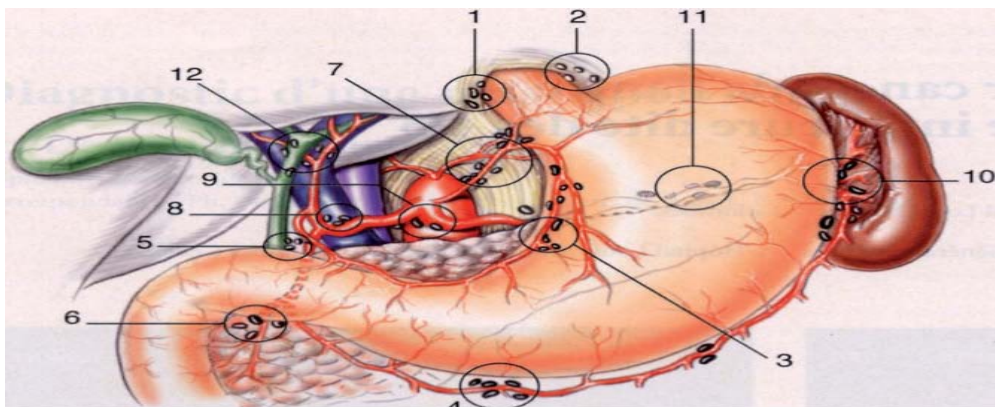
La définition des ganglions proximaux et distaux varie en fonction de la localisation du cancer. Ainsi, un curage D1, D2 ou D3 ne s'adressera pas au même groupe ganglionnaire et n'aura

pas la même importance selon que le cancer siège au niveau de l'antre, du corps ou de la grosse tubérosité gastrique.

**Tableau XXX** : Classification de la (JRS GC) en fonction du site tumoral [4]

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

- |                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| 1- Para cardial droit    | 9 - Tronc coeliaque         |
| 2- Para cardial gauche   | 10 - Hile splénique         |
| 3- Petite courbure       | 11- Artère splénique        |
| 4- Grande courbure       | 12- Artère hépatique propre |
| 5- Supra-pylorique       | 13- Retro-pancréatique      |
| 6- Infra-pylorique       | 14 - Racine du mésentère    |
| 7- Coronaire stomachique | 15 - Artère colique moyenne |
| 8- Hépatique commune     | 16 - Para aortique          |



**Figure 38** : Localisation des relais ganglionnaires selon la classification JRS GC [7]

La classification récente de l'UICC, qui tient compte uniquement du nombre de ganglions envahis, est actuellement adoptée par tout le monde (N1=1 à 6 ganglions positifs, N2=7 à 15 ganglions positifs et N3=plus de 15 ganglions positifs) contrairement à l'ancienne version qui se basait uniquement sur le siège des adénopathies, sans tenir compte du siège de la tumeur. Elle a le mérite de la simplicité et, surtout, elle montre bien qu'il faut prélever un minimum de ganglions pour pouvoir classer correctement une tumeur de l'estomac [79].

**Tableau XXXI** : comparaison de la classification japonaise avec la classification TNM

	Classification japonaise 13ème édition	TNM 6ème édition	Classification japonaise 14ème édition +TNM 6ème édition
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire	Pas d'envahissement ganglionnaire	Pas d'envahissement ganglionnaire
N1	Groupe 1	1 à 6 ganglions régionaux métastatiques	1 à 2 ganglions régionaux métastatiques
N2	Groupe 2	7 à 15 ganglions régionaux métastatiques	3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
N3	Groupe 3	Plus de 15 ganglions régionaux métastatiques	Plus de 6 ganglions régionaux métastatiques - N3a : 7 à 15 ganglions métastatiques - N3b : plus de 15 ganglions métastatiques.

Les points forts de cette attitude sont pour les équipes japonaises :

a) les très bons résultats observés après ces curages extensifs avec des survies à 5 ans (selon le stade histologique) supérieures à celles observées en occident ;

b) la possibilité d'avoir après ces curages extensifs, un staging précis du cancer gastrique, l'un étant possiblement la résultante de l'autre.

Selon la classification UICC de 2009, le nombre de ganglions minimum à examiner pour permettre une stadification précise du statut ganglionnaire (pN) est estimé à 15. Si moins de 15

ganglions sont examinés, le stade pN peut être sous-estimé, selon le phénomène de migration de stade. Ce phénomène, aussi appelé de Will Roger, serait présent dans 10 à 15 % des cas [80]. En diminuant le nombre de ganglions examinés, la probabilité de retrouver un ganglion métastatique diminue et sous-estime ainsi le stade pN. Des patients ayant un envahissement ganglionnaire sont alors classés pN0, entraînant une sous-estimation de la survie dans ce stade, il en est de même entre les stades pN1, pN2, et pN3.

Dans notre étude, le nombre de ganglions examinés chez l'ensemble des patients était en moyenne de 17,11, incluant moins de 15 ganglions dans 37,03 % des cas.

Une étude récente faite aux Etats-Unis, a évalué l'implication pronostique du nombre de ganglions lymphatiques extirpés pendant une gastrectomie pour adénocarcinome de l'estomac sur la survie à long terme [81]. La survie spécifique à la maladie n'était pas sensiblement différente après retrait de plus de 15 contre 7-15 ganglions (Survie à 10 ans : 55% contre 47% ;  $p = 0,53$ ) pour la cohorte entière, mais a été sensiblement améliorée dans le sous-ensemble de patients présentant les stades IA/IIA (Survie à 10 ans, 74% contre 57% ;  $p = 0,018$ ) ou stade ganglionnaire N0-2 (72% contre 55%,  $p = 0,023$ ).

Enfin et afin de réduire le phénomène de migration de stade ou phénomène de Will Roger, certaines études ont proposé d'évaluer l'envahissement ganglionnaire en calculant le rapport entre le nombre de ganglions métastatiques et le nombre de ganglions examinés [82] ou en calculant l'index de Maruyama (MI) (la somme des pourcentages de ganglions non réséqués, pour les sites ganglionnaires de 1 à 12) [83-86] et donc considèrent ce ratio (lymph node ratio : LNR) comme un facteur pronostique alternatif surtout en cas d'un nombre minime de ganglions examinés.

La série française de Pierre Emmanuel Robert confirme l'impact du ratio ganglionnaire sur la survie [86].

Le ratio ganglionnaire était le facteur pronostique de survie globale le plus important en analyse multivariée. Il n'est pas influencé, contrairement au stade pN, par le nombre de ganglions examinés et donc par le type de curage ganglionnaire.

Le ratio ganglionnaire semble donc avoir un intérêt dans la stadification du pronostic en complément de la classification TNM, notamment chez les patients où la résection ganglionnaire est limitée.

L'étude italienne de Marchet est la plus large à évaluer le ratio ganglionnaire [82].

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

Dans notre étude, le ratio ganglionnaire correspondait au rapport du nombre de ganglions envahis sur le nombre de ganglions examinés et variait entre 0 et 1 avec une moyenne de 0,43. Les patients ont été répartis en 3 groupes en fonction de la valeur du ratio ganglionnaire : LNR 1 (LNR= 0), LNR 2 ( $0 < \text{LNR} \leq 0,25$ ), et LNR 3 ( $\text{LNR} > 0,25$ ).

Ces valeurs limites ont été choisies à partir des données déjà publiées dans de précédentes études [82].

#### **Comparaison des différents types de curage dans la littérature :**

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

Les travaux japonais sont en faveur d'un curage extensif [87]. Cependant, une étude randomisée a comparé un curage D1 et D3 et a retrouvé une survie plus faible ainsi qu'un fort taux de morbidité dans le groupe traité par curage extensif [88]. Les recommandations actuelles chez un patient en bon état général sont la pratique d'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 [89]. Un minimum de 15 ganglions doit être analysé pour un curage D1 et de 25 ganglions pour un curage D2 [90].

Deux importants essais multicentriques occidentaux ont comparé le curage D1 au curage D2 [91,92] [93-95]. Les auteurs avaient suivi scrupuleusement les recommandations des auteurs

japonais pour le curage. Une spléno pancréatectomie gauche (SPC) était réalisée de principe en cas de gastrectomie totale. Ces deux essais ont fait l'objet de la méta-analyse Cochrane [96].

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

La « surmortalité » des curages D2 rapportée dans les deux essais est liée pour la majorité des auteurs à la courbe d'apprentissage des chirurgiens participants aux essais [97].

Les résultats de l'essai hollandais sur une période de 15 ans étaient en faveur du curage D2, qui a permis de diminuer de manière significative les récives locorégionales et les décès par cancer, comparativement au curage D1, en dépit de l'augmentation de la morbimortalité post-opératoire. Ce qui présume que l'absence d'augmentation de survie en cas de curage étendu par rapport au curage D1 semble être liée à la réalisation de la spléno pancréatectomie caudale intégrée au curage D2, responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité post-opératoires [98-99].

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

RCT	Nombre de patients		Morbidity (%)		Mortality (%)		Survie (%)	
	D1	D2	D1	D2	D1	D2	D1(SG)	D2(SG)
Bonenkamp et al [93-95]	380	331	25	43 P<0.001	4	10 P=0.04	45 (à 5ans)	47 (à 5ans) P=0.99
							30 (à 11ans)	35 (à 11ans) P=0.53
							21 (à 15ans)	35 (à 15ans) P=0.43
Cuschieri et al [98-99]	200	200	28	46 P<0.001	6.5	13 P=0.04	35 à 5 ans	33 (à 15ans) P=0.43

D'autre part, deux essais randomisés [100,101] ont comparé la morbidité et la mortalité post-opératoires ainsi que la survie, selon qu'une splénectomie «de principe » ait été ou non associée au curage ganglionnaire D2 au cours d'une gastrectomie totale, en excluant les patients ayant un envahissement de la rate et des métastases ganglionnaires, obligeant à la splénectomie.

En 2011, Yao publie son étude rétrospective [102] et confirme que la splénectomie n'améliore pas la survie.

**Tableau XXXIII:** Essais comparant le curage D2 avec et sans splénectomie.

(GT : Gastrectomie totale, S=Splénectomie)

Essais	Comparaison	Nombre de patients	Morbidité	Survie à 5 ans (p>0.05)
Csendes (1985-1992) [100]	GT	90	39%	36%
	GT+S	97	50%	42%
YU (1995-1999) [101]	GT	103	8%	48%
	GT+S	104	15%	54.8%
Xue Xin Yao (2011) [102]	GT	61	11.5%	41%
	GT+S	51	27.5%	39%

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

Une étude américaine de cohorte, multicentrique, publiée récemment et issue d'une base de données, a comparé les conséquences de gastrectomie avec curage D1 au curage D2 [103].

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

L'étude conclut que la gastrectomie avec un curage D2 sans spléno pancréatectomie est la plus pratiquée aux Etats Unis et que son utilisation est sans risque et n'augmente pas la morbidité ni la mortalité péri-opératoires mais améliore cependant la survie surtout chez les patients traités à un stade précoce.

Actuellement, le curage D2 est recommandé comme procédure standard par : les sociétés japonaise, coréenne, allemande, anglaise, italienne et européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology ESMO) et dans le guide de l'alliance des ESMO–ESSO (European Society of Surgical Oncology)– ESTRO (European Society of Radiotherapy and Oncology) et plus récemment par la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) qui est l'alliance de 27 centres d'oncologie aux Etats Unis ) qui recommande le curage D1+ ou le curage D2 modifié [104–108].

### **2.1.3 Traitement chirurgical à visée palliative :**

La chirurgie palliative peut être indiquée en cas de tumeur symptomatique sténosante ou hémorragique. Elle est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importante (54% et 6%, respectivement) ce qui nécessite de restreindre ses indications aux patients présentant des symptômes sévères [109].

De manière générale, les règles oncologiques de l'exérèse palliative sont : le respect d'une marge de sécurité même minime sur les tissus avoisinants et l'inutilité du curage ganglionnaire sauf s'il a pour but d'améliorer la clairance locale [110].

Lorsque la tumeur est inextirpable, et en cas de tumeur distale sténosante, une gastro–entéro–anastomose peut être réalisée sinon une pose de prothèse ou bien une jéjunostomie d'alimentation [111].

Dans notre série, on avait réalisé 6 jéjunostomies d'alimentation, 10 gastro–entéro–anastomoses.

### **2.1.4 Méthode opératoire :**

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

Cependant, il faut noter que les réinterventions chirurgicales et le taux de complications sévères, s'avèrent beaucoup plus prononcés pour la coelioscopie (26% versus 6% pour la chirurgie ouverte) et ce, selon les résultats de l'étude récente datant de la même année de 2018 faite par X. Rod et D. Fuks [112].

## 2.2 Traitement adjuvant:

### 2.2.1 Chimiothérapie :

Même si la chirurgie garde une place centrale dans la prise en charge thérapeutique des cancers de l'estomac, l'efficacité de la chimiothérapie permet dans certains cas d'améliorer le pronostic des malades non opérables. Les principaux buts de la chimiothérapie sont d'améliorer les résultats de la chirurgie à visée curative grâce à l'optimisation des traitements adjuvants et néo adjuvants, et de réduire la masse tumorale chez les malades ayant des métastases pour augmenter leur survie en cas d'inopérabilité [113].

#### 2.2.1.1 Chimiothérapie néoadjuvante :

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

Plusieurs études dans ce sens ont été menées, dont nous rapportons la plus récente datant de 2018 qui fut une méta-analyse de C. Federico sur 2001 patients. Les résultats étaient comme suit : la chimiothérapie néo-adjuvante réduit la mortalité du cancer gastrique dans ses stades avancés sans pour autant réduire la morbidité et les suites péri-opératoires qui restent à des taux assez considérables [114].

En Europe, la chimiothérapie péri-opératoire est devenue le standard depuis 2005 et la publication de l'essai MAGIC [115]. Cette étude contrôlée et randomisée a en effet démontré un bénéfice à la réalisation de trois cycles de chimiothérapie pré-opératoire et de trois cycles de chimiothérapie post-opératoire par épirubicine, cisplatine et Fluorouracile et ce par rapport à une chirurgie seule (Survie à 5 ans de 36% versus 23% ; p=0,009). Ces résultats ont été par la suite confirmés par l'étude française d'Ychou et al, avec l'utilisation d'une chimiothérapie par cisplatine et fluorouracile [116].

Dans notre étude, seulement 20 % des patients ayant reçu la chimiothérapie ont présenté une régression de l'extension locorégionale à la TDM TAP de contrôle.

Il est communément admis que la combinaison de la chimiothérapie pré et post opératoire soit bénéfique chez les patients atteints d'un cancer gastrique localement avancé. Cependant,

moins de 50% de ceux-ci sont aptes à recevoir une chimiothérapie post opératoire. Dans la série de Cunningham et al, seulement 42% des patients ont pu compléter la chimiothérapie en post opératoire, ceci était essentiellement dû à l'évolution rapide de la tumeur et à l'apparition de complications post opératoires [115].

Dans notre étude, 40 % des patients ont pu compléter la chimiothérapie. Ceci était dû à la progression de la tumeur et l'impossibilité de procéder à un traitement curatif.

En Espagne, plusieurs études ont tenté de déterminer la reproductibilité de la chimiothérapie péri opératoire dans la prise en charge des cancers gastriques en se basant sur la survie globale des patients. Les résultats étaient en faveur de la supériorité de la chimiothérapie à la chirurgie seule, en terme d'allongement de la survie [117].

L'étude de Bringeland a porté sur une cohorte de patients suivis entre les années 2000 et 2011 pour tumeur gastrique résécable. La chimiothérapie n'a été introduite en tant qu'alternative thérapeutique qu'en 2007 et n'a été administrée qu'aux patients de moins de 75 ans. Moins de la moitié des patients ont pu compléter les six cycles programmés, mais aucun impact négatif sur la morbidité ou la mortalité en post opératoire n'était évident. Un taux de réponse tumorale définitive de 43% a été objectivé, mais la progression de certaines tumeurs localement avancées vers une maladie métastatique a contribué à une réduction de l'ensemble du taux de résécabilité plutôt qu'à une amélioration de celui-ci. Un suivi des patients traités par chirurgie seule versus chimiothérapie péri opératoire a révélé que la chimiothérapie n'avait pas de bénéfice à long terme sur la survie globale [118].

Notre étude a objectivé un pourcentage de survie à 6 mois supérieur dans le groupe chimiothérapie néo-adjuvante (70 % versus 15.38%).

#### 2.2.1.2 Chimiothérapie adjuvante :

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

La dernière méta-analyse publiée en 2010 du GASTRIC group dans le JAMA [119], a inclus aussi bien des essais européens, américains et asiatiques, a permis de démontrer un bénéfice absolu en survie globale de 4%, certes minime mais significative.

L'étude CLASSIC (Corée, Chine et Taïwan) vient conforter ce standard asiatique comparant l'efficacité d'un traitement adjuvant à base de capécitabine et oxaliplatine (XELOX) après résection type D2, dans les stades II et III d'un cancer gastrique à une chirurgie seule [120]. Après un suivi de 34 mois, ses résultats furent comme suit :

- Survie sans récurrence à 3 ans : 74% (chirurgie plus chimiothérapie) contre 59% pour le groupe chirurgie seule,  $P < 0,0001$
- Survie globale à 3 ans : 83% versus 78%,  $P < 0,0001$
- Survie globale à 5 ans : 78% dans le groupe XELOX versus 69% dans le groupe chirurgie seule  $p = 0,002$ .

#### 2.2.1.3 Radio-chimiothérapie concomitante :

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

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

En 2001, l'essai Intergroup 0116 (INT-0116) est la première étude contrôlée randomisée, incluant 556 patients opérés d'un cancer de l'estomac, qui a démontré l'intérêt d'une radio-chimiothérapie adjuvante sur la survie globale par rapport à une résection seule [121]. Les patients ont été assignés par randomisation pour recevoir une chirurgie seule ou une chirurgie suivie d'une radio-chimiothérapie. La radiochimiothérapie comprenait du fluorouracile en bolus (FU) et de la leucovorine (LV) administrés avant, pendant et après la radiothérapie. Après un suivi moyen de cinq ans, en comparaison avec la chirurgie seule, la survie globale à cinq ans montrait une amélioration de 11,6 % (40 % versus 28,4 %, respectivement ;  $p < 0,001$ ), et la survie sans rechute était augmentée de 25 % à 31 % ( $p < 0,001$ ) dans le groupe avec radiochimiothérapie.

Une toxicité des grades 3 et 4 (principalement hématologique et gastrointestinale) est survenue chez 41 % et 32 % respectivement des patients, dans le groupe radio- chimiothérapie; trois patients sont décédés des effets toxiques du traitement.

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

Depuis la publication de ces résultats, la radio-chimiothérapie adjuvante est devenu le traitement de référence des adénocarcinomes gastriques réséqués aux Etats-Unis, bien que de vives critiques aient été émises concernant surtout le curage ganglionnaire, la lourdeur du traitement et le risque d'intolérance.

L'analyse multivariée réalisée secondairement sur la population de l'essai par Hundahl et al [122] n'a pas retrouvé d'interaction entre l'effet favorable du traitement adjuvant et le type de curage ganglionnaire. Une étude comparative non randomisée coréenne, après chirurgie R0, a inclus 990 patients dont 85 % avaient eu un curage D2. Au niveau du bras traitement post-opératoire, la radio chimiothérapie était réalisée selon les mêmes modalités que dans l'étude américaine. Le bénéfice sur la survie a été du même ordre de grandeur que dans l'étude de MacDonald [123]. L'analyse des sous-groupes de l'étude de MacDonald, présentée à l'ASCO 2009, a montré que la radio chimiothérapie post-opératoire n'était pas efficace en cas de tumeurs à cellules indépendantes [124].

Plus récemment, Lee J dans l'essai coréen ARTIST (Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors) a comparé une chimiothérapie adjuvante par capécitabine cisplatine (6cycles) par rapport à 2 cycles de chimiothérapie suivis d'une radio chimiothérapie concomitante à une chimiothérapie par capécitabine chez 458 patients après une résection gastrique et curage D2 [97].

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

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

On peut discuter que les résultats négatifs obtenus dans cet essai, sont dus d'une part au nombre assez élevé des patients avec un stade tumoral précoce dans les deux bras, car en effet, 60% des patients avaient un stade IB ou II; d'autre part, plus de 60% des patients avaient le type histologique diffus et sont plus prônes à des rechutes précoces et aux métastases à distance, en comparaison avec l'intergroupe 0116 où seulement 39% des patients présentaient ce type histologique.

#### **Comparaison entre la chimiothérapie périopératoire et la radiochimiothérapie post-opératoire :**

Les deux études occidentales de l'Intergroupe 0116 et MAGIC ont changé la pratique clinique en ce qui concerne le traitement des adénocarcinomes gastriques résécables en se basant sur leurs résultats positifs, une nouvelle question se pose en ce qui concerne le bénéfice de la radio-chimiothérapie adjuvante par rapport à une chimiothérapie adjuvante, chez les patients traités par chimiothérapie néo-adjuvante, suivie d'une chirurgie oncologique.

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

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

Il s'agit de l'étude de phase III CRITICS (chemoradiotherapy after induction chemotherapy in cancer of the stomach) et dont les premiers résultats ont été dévoilés au congrès de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) lors de sa 18ème édition [125].

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

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

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

**Tableau XXXIV:** Comparaison des essais cliniques : INTERGROUPE 0116, MAGIC et CRITICS [125]

	<b>Intergroupe 0116</b> [121]	<b>MAGIC</b> [115]	<b>CRITICS</b> [125]
<b>Générale</b>			
<b>Période de recrutement</b>	1991-1998	1994-2002	2007-2015
<b>Nombre de patients</b>	556	503	788
<b>Randomisation</b>	Après chirurgie R0	Après diagnostic (avant tout traitement)	Après diagnostic (avant tout traitement)
<b>Inclusion</b>			
<b>Histologique</b>	Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome
<b>Localisation</b>	Jonction œso- gastrique/Estomac	1/3 inférieure de l'œsophage /Jonction œso-gastrique/Estomac	Jonction œso- gastrique/Estomac
<b>Stade</b>	IB-IV(M0)	II-IV(M0)	IB-IV à (M0)
<b>Thérapie néo-adjuvante</b>			
<b>Traitement pré-opératoire</b>	Non appliqué	A : ECF (3 cycles) B : rien	A : ECC/EOC (3 cycles) B : ECC/EOC (3 cycles)
<b>Clôture du traitement</b>	Non appliqué	86 %	84%
<b>Chirurgie</b>			
<b>Chirurgie</b>	Gastrectomie D0: 54% Gastrectomie D1: 36% Gastrectomie D2: 10%	Œsophagogastrectomie : 23% Gastrectomie D1 :19% Gastrectomie D2 :40% Inconnu ou non curative : 18%	D2
<b>Résection R0</b>	100%	A : 69% B : 66,4%	
<b>Thérapie adjuvante</b>			
<b>Traitement adjuvant</b>	A: 5-FU7LV/RT (45 Gy) B: Rien	A: ECF (3 Cycles) B: Rien	A: CC/RT (45 GY) B: ECC/EOC (3 Cycles)
<b>Clôture du traitement</b>	64%	42%	A : 47% B : 52%
<b>Résultats</b>			
<b>Objectif</b>	Survie Globale	Survie Globale	Survie Globale
<b>Premiers résultats (bras expérimental versus bras contrôle)</b>	A : SG à 5 ans à 42% B : SG à 5ans à 25%	A : SG à 5 ans à 36% B : SG à 5 ans à 23%	A: SG à 5 ans à 40,9% B: SG à 5 ans à 40,8%

A: Bras expérimental, B: Bras contrôle, 5-FU: 5-Fluoro-uracil, LV: Leucovorine,

RT: Radiothérapie (toujours 25 x 1,8 Gy en 5 semaines), CC: capécitabine/cisplatine

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

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

#### 2.2.1.4 Chimiothérapie palliative :

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

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

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

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

Bien que ces triplets à base de platine soient efficaces, il ne faut néanmoins pas négliger leurs toxicités spécialement dans un contexte palliatif. L'association du 5-FU à de l'irinotécan

donc une alternative aux triplets cités ci-dessus, particulièrement chez des patients avec un état général diminué [126].

#### 2.2.1.5 Chimiothérapie intra-péritonéale :

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

Dans le passé, le cisplatine, la mitomycine ou le 5-FU ont été couramment utilisés dans ce but. L'utilisation du cisplatine par voie intrapéritonéale n'a pas montré de bénéfice concernant la survie. Les résultats en matière de survie avec la mitomycine étaient discutables, car un seul essai randomisé des trois retrouvait un bénéfice pour les patients recevant un traitement péritonéal ; cependant, la petite taille de l'échantillon se révélait être un handicap pour l'interprétation de l'étude [127].

Yu [128] a présenté sa conclusion sur le plus grand essai dans ce contexte.

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

Une méta-analyse a examiné 13 rapports randomisés contrôlés, comparant la chirurgie avec chimiothérapie versus sans chimiothérapie adjuvante intrapéritonéale [129].

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

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

### 2.2.2 Thérapies ciblées :

Encouragées par les bénéfices des chimiothérapies combinées à des anticorps anti-VEGF (bévacizumab) et anti-EGFR (cetuximab) dans le cancer colorectal, plusieurs études de phase II ont vu le jour en associant avec du docétaxel, de l'oxaliplatine et/ou de l'irinotécan dans l'adénocarcinome gastrique métastatique. Ces études ont montré des résultats encourageants avec des taux de réponses comparables, avoisinant 65% (bévacizumab ou cétuximab) et des survies moyennes atteignant jusqu'à 12,6 mois pour le bévacizumab et légèrement inférieures pour le cétuximab (9,5 mois). Ces résultats prometteurs demandent toutefois à être confirmés par des études randomisées à plus grande échelle [126].

Depuis 2010, l'intérêt du trastuzumab dans les cancers gastriques HER2 positif (15–25%) a été confirmé par une grande étude de phase III [47] qui a montré un bénéfice en survie globale de près de trois mois.

Depuis 2015 la recherche de l'expression HER2 est devenue systématique pour tous les cancers gastriques au centre d'oncologie hématologie CHU Mohamed VI de Marrakech et l'intégration du trastuzumab a été faite dans les protocoles du service.

### 2.2.3 Radiothérapie :

#### 2.2.3.1 Technique de radiothérapie et balistique

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

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

Une modification du volume cible anatomoclinique sur la scanographie post-opératoire est réalisée afin d'inclure les anastomoses dans le volume cible anatomoclinique [7].

La technique a été initialement décrite dès 1983 et les volumes à irradier sur l'analyse des sites de récurrences faite par Gunderson [130]. La dose est de 45 Gy avec un fractionnement de 1.8 Gy par jour cinq jours par semaine. Le traitement est délivré sur cinq semaines.

La chimiothérapie est concomitante à la radiothérapie et selon le schéma FUFOL (5-fluorouracile - acide folinique) semaine 1 et 5 de la radiothérapie ou LV5FU2 j1 j14 j28 avec un profil de tolérance semblant meilleur [131]. Le 5-fluorouracile « protracté » semble être mieux toléré dans les irradiations sous diaphragmatiques [132, 133].

### 2.2.3.2 Définition du volume cible anatomoclinique (CTV) [7] :

Le volume cible anatomoclinique doit donc comprendre l'anastomose oesojéjunale ou gastro-jéjunale, le moignon gastrique, le lit gastrique reconstruit à partir d'une scanographie pré-opératoire et les aires de drainage ganglionnaire. Une reconstruction du positionnement de l'estomac avant l'intervention est recommandée si une scanographie dosimétrique pré-opératoire n'est pas disponible. Idéalement, des clips sont mis en place par le chirurgien afin de délimiter le mieux possible le lit opératoire, le siège initial de la tumeur et les sites à risque de rechute (résidu macroscopique, résection avec adhérences suspectes, groupes ganglionnaires fixés). Le moignon gastrique est visualisé par l'ingestion de la baryte, de même pour l'anastomose. Si la scanographie est utilisée pour la définition des volumes cibles, elle a l'avantage de rechercher des signes précoces d'une carcinose ou de métastases hépatiques contre-indiquant la radio-chimiothérapie [134]. Une atteinte du mésentère est recherchée. En effet, l'extension tumorale précoce peut se faire le long des fascias mésentériques (gastrocoliques ou mésocoliques). Ces fascias réalisent de véritables ponts anatomiques entre l'estomac, le pancréas et le colon transverse. Une fixité anormale des anses grêles, une augmentation de la densité du mésentère ou des parois digestives sont des signes à rechercher. Pour la plupart des cancers gastriques, L3 représentera la limite inférieure du volume cible anatomoclinique. Cette limite inférieure permet d'inclure les ganglions n°5, 6, 7, 8, 9, 12.

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

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

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

entre ces variables, ce qui implique d'inclure dans le volume cible anatomoclinique les ganglions para-aortiques [135].

Les aires ganglionnaires para-aortiques situées en dessous de l'artère mésentérique inférieure ne sont pas incluses dans le volume à irradier, sauf si doute en imagerie puisqu'elles n'appartiennent pas au curage chirurgical para-aortique.

#### **2.2.3.3 Définition du volume cible prévisionnel (PTV, planning target volume) :**

La marge définissant le volume cible prévisionnel (planning target volume) est de 2 cm [136]. Cette marge correspond aux erreurs de positionnement, aux mouvements des organes les uns par rapport aux autres. Les déplacements médians des organes critiques sont de 6 mm dans un axe crânio-caudal et 2 mm dans les autres directions. Wysocka et al. ont recommandé une marge crânio-caudale de 1 cm et une marge de 5 mm dans les autres axes avec une approche individuelle pour les patients avec une grande amplitude respiratoire [137].

Caudry et al. ont proposé de réduire également cette marge à 10 mm sous condition d'un contrôle rigoureux de la mise en place des patients (contention, laser, décubitus dorsal, imagerie portale) [138]. La radiothérapie asservie à la respiration doit également limiter les marges du volume cible prévisionnel à 10 mm dans l'axe crânio-caudal et 5 mm dans les autres.

#### **2.2.3.4 Dosimétrie :**

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

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

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

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

#### **2.2.3.5 Définition des organes à risque :**

Les poumons, les reins, le foie, le cœur et la moelle épinière sont délinés et définis comme organes à risque. Des recommandations ont été faites dont celles issues du groupe de l'European Organization on Research and Treatment of Cancer (EORTC) en situation pré-opératoire [136].

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

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

Le foie représente également un organe critique. Le volume hépatique recevant 30 Gy ou plus (V30) est inférieur à 30 % ; la dose moyenne au foie inférieur à 21 Gy. Si des faisceaux latéraux sont utilisés, ils apportent une dose limitée  $\leq 20$  Gy. L'analyse de l'essai de Macdonald suggérait que 60 % du foie ne devait pas recevoir plus de 30 Gy [139].

Le rein gauche est rarement épargné notamment si la tumeur siège sur la grande courbure. Il faut s'assurer de la fonctionnalité relative des deux reins au mieux avec une scintigraphie rénale au  $^{99m}\text{Tc}$ -dimercapto-succinyl acid (DMSA). La fonction de chaque rein est alors mieux appréciée et permet d'objectiver une hypertrophie rénale compensatrice, de mesurer la clairance séparée de la créatinine pour chaque rein. La fonction rénale doit donc être connue avec précision surtout chez les patients à risque (diabète, hypertension artérielle, terrain vasculaire...). La toxicité aiguë ou tardive potentielle de la radiothérapie est ainsi mieux appréhendée chez les patients à risque (hypertension artérielle, diabète, population âgée en rappelant que 50 % des patients opérés ont plus de 70 ans). Dewitt et al. ont montré que l'irradiation de la totalité d'un rein diminuait la fonction glomérulaire et tubulaire de 60 % mais la clairance de la créatinine ne diminuait que de 20 % [140]. Pour Smalley et al, la toxicité rénale est rare quand les trois quarts d'un rein sont

conservés ou quand, en terme de volume, l'équivalent d'un rein est exclu du volume de radiothérapie [141]. De même, l'irradiation de la moitié d'un rein semble préserver la fonction rénale. La clairance de la créatinine semble diminuée de moitié quand plus de la moitié d'un rein est irradiée, quelle que soit la dose [142].

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

Moins de 30 % du coeur recevra 40 Gy [139].

Pour l'intestin grêle, pour Caudry et al. la limite est fixée à 45 Gy dans 25 % du volume total [138].

#### 2.2.3.6 Place de la radiothérapie de conformation balistique :

Elle apporte probablement un bénéfice non négligeable dans la diminution des effets secondaires digestifs et une meilleure protection des organes critiques (reins, foie, intestin).

L'utilisation de techniques multifaisceaux permet de diminuer significativement la toxicité. Vingt-deux pour cent des patients souffraient d'une toxicité grade 4 si une technique à deux faisceaux était utilisée contre 4 % pour une technique à au moins quatre faisceaux ( $p = 0,045$ ) [136]. L'optimisation des plans de traitement apportée par la radiothérapie conformationnelle doit permettre également d'améliorer la couverture du volume cible, la distribution de dose par rapport aux organes critiques définis (foie, reins, intestin, duodénum). Une technique à quatre ou cinq faisceaux semble améliorer la balistique en diminuant la toxicité en améliorant le facteur de conformation (pourcentage du volume cible prévisionnel recevant une dose  $\geq 45$  Gy), la protection des tissus sains (rapport du volume de tissu sain recevant une dose  $\geq 45$  Gy sur le volume de l'isodose 45 Gy). Une standardisation de la balistique à quatre ou cinq faisceaux a été proposée. Une technique à quatre faisceaux orthogonaux peut être utilisée ou mieux une technique à cinq faisceaux avec certaines variabilités incitant à proposer deux types de balistique [143].

Dans ce contexte, quelques études ont étudié l'impact de l'IMRT (Intensity- Modulated Radiation Therapy), radiothérapie conformationnelle et en modulation d'intensité, en situation adjuvante. Ringash a comparé la radiothérapie en 3D à l'IMRT réalisée chez 20 patients, a

démontré une meilleure couverture du volume cible avec l'IMRT dans 86% des cas, avec amélioration de l'épargne de moelle (74%), des reins (69%), du foie (71%) et du cœur (69%) [144].

Une autre étude dosimétrique comparant la radiothérapie en 3D à l'IMRT a démontré un bénéfice modeste de l'IMRT, celle-ci pouvant toutefois épargner plus particulièrement les reins [145].

Une étude clinique avec un suivi court, portant sur 60 patients dont 33 ont été traités par IMRT, semblait montrer un avantage significatif en termes de survie globale en faveur de l'IMRT. Le seul résultat à retenir est l'absence de toxicité rénale significative de grade > 2 [146]

#### **2.2.4 Traitement endoscopique [147] :**

L'endoscopie digestive permet d'accéder à la lumière de l'œsophage puis l'estomac avec gastroscopie.

Après le diagnostic endoscopique et la prédiction du risque de malignité d'une lésion de la muqueuse digestive, il y'a 3 options dans la décision de traitement:

##### **2.2.4.1 Lésions non néoplasiques :**

Ne méritent aucun traitement, ceci s'applique aux petits polypes hyperplasiques.

##### **2.2.4.2 Lésions néoplasiques avec la prédiction de l'aptitude au durcissement par traitement local :**

Une résection endoscopique est préférable et "en bloc". Les lésions de moins de 25 mm sont reséquées par endoscopie, les lésions de plus de 25 mm devraient être reséquées à la sous-muqueuse par la technique de dissection.

La cure est assurée lorsque la profondeur de la tumeur est intraépithéliale (m1), micro-invasive (m2) et intra muqueuse (m3). Quand il y'a une invasion superficielle de la sous muqueuse (sm1) le risque d'envahissement ganglionnaire est encore acceptable pour un traitement local. Lorsque l'invasion est plus profonde (Sm2 et sm3), le risque atteint 40% et la résection endoscopique ne devrait pas être effectuée.

En synthèse, l'histopathologie de l'échantillon avec des coupes en série est toujours nécessaire pour confirmer la légitimité du traitement endoscopique.

2.2.4.3 Lésions néoplasiques sans prédiction de curabilité par un traitement local

La décision de la chirurgie est basée sur la profondeur de l'invasion de la sous-muqueuse et le risque d'envahissement ganglionnaire.

Il faut souligner le rôle de l'endoscopie dans la surveillance des patients opérés et non opérés.

**3. Indications :**

**3.1 Adénocarcinomes:** [148]

**3.1.1 Traitement des formes localisées :**

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

**3.1.1.1 Volet chirurgical :**

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

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

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

Le rétablissement de la continuité : quelle que soit la gastrectomie il n'y a aucun standard de rétablissement de continuité. Celui-ci est laissé au choix du chirurgien. Le statut nutritionnel

des malades traités pour cancer gastrique doit être amélioré ou préservé pendant toute la prise en charge. Une alimentation entérale par sonde ou jéjunostomie est préférable à la nutrition parentérale, qui n'est envisageable que dans la période péri-opératoire.

**3.1.1.2 Volet médical :**

- La chimiothérapie péri-opératoire doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à IA.
- La chimiothérapie utilisée peut être faite selon un schéma ECF (3 cures avant et 3 cures après la chirurgie) ou 5FU-cisplatine (2 à 3 cures avant et après la chirurgie).
- La résection chirurgicale et le curage ganglionnaire doivent être proposés selon les modalités décrites dans le volet chirurgical.
- Une radio-chimiothérapie post-opératoire doit être proposée aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie pré-opératoire si la tumeur est de stade II ou III et que l'état général et nutritionnel le permet. Le cas particulier de la tumeur T3N0 (stade IIA) doit être discuté car le risque de récurrence est probablement plus faible que pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire.
- Pour les formes superficielles T1, la mucoséctomie peut être discutée. Elle doit s'associer à l'éradication d'*Helicobacter pylori*.
- Le schéma de chimiothérapie péri-opératoire peut être un schéma ECX ou LV5FU2-cisplatine. Deux cures de 5FU cisplatine correspondent à 4 cures de LV5FU2 cisplatine.
- Une radio-chimiothérapie doit être discutée au cas par cas pour les malades présentant un envahissement ganglionnaire  $\geq$  N1 après un curage ganglionnaire D1 ou D2, selon l'état général et nutritionnel du malade, en prenant en compte son avis après information.
- La chimiothérapie du protocole Mac Donald peut être remplacée par un protocole LV5FU2.
- Une chimiothérapie à base 5FU (LV5FU2) post-opératoire chez les patients non traités en pré-opératoire et présentant un envahissement ganglionnaire. La durée de la chimiothérapie proposée est de 6 mois. La chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX).

**3.1.1.3 Cas particulier de la limite :**

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

**3.1.2 Traitement des formes localement évoluées  $\geq$  T3 et métastatiques :**

**3.1.2.1 Volet chirurgical :**

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

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

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

**3.1.2.1 Volet médical :**

**➤ En première intention :**

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

– Cas des tumeurs avec surexpression de HER2 :

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

– Tumeurs sans hyperexpression de HER2 :

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

– Cas particuliers :

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

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

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

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

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

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

➤ **En deuxième ligne :**

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

**3.2 Tumeurs stromales :** [149]

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

La fédération francophone de cancérologie digestive préconise pour :

**3.2.1 GIST résécable non métastatique, résection R0 :**

- Chirurgie d'exérèse (niveau de la recommandation: grade A)
- Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence.

**3.2.2 GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2 :**

Discuter une reprise chirurgicale. Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile. En revanche, la reprise se discute lorsque les tranches de section sont positives et que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion de risque faible ou intermédiaire de malignité; car dans le cas contraire, le risque est surtout métastatique). L'importance du geste chirurgical et le risque de séquelles associées sont aussi des éléments dont il faut tenir compte.

- Si une reprise n'est pas possible, que la résection est R2 (macroscopiquement incomplète) il faut discuter un traitement par imatinib et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps.

- Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST risque élevé ou au moins 1 an si risque intermédiaire de récurrence en cas de résection R1.
- Imatinib en post-opératoire sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible.

### **3.2.3 GIST de résectabilité douteuse :**

Discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'imatinib.

Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib.

Imatinib en adjuvant post-opératoire si GIST risque élevé ou intermédiaire de récurrence.

### **3.2.4 GIST non respectable, non métastatique :**

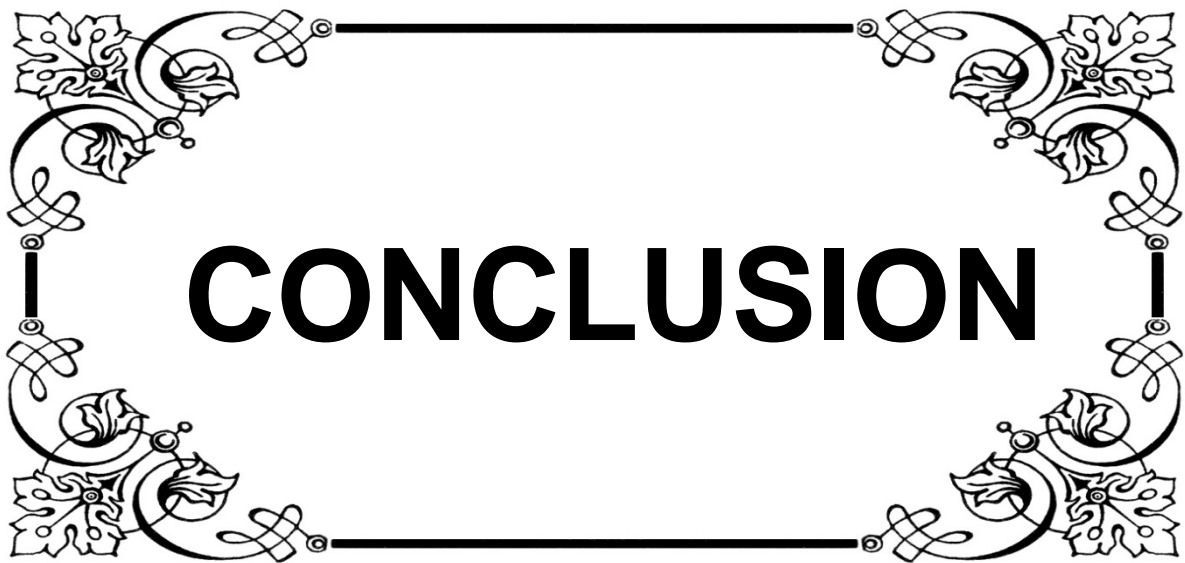
- Traitement par imatinib 400 mg/j.
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib.

### **3.2.5 GIST métastatique :**

La référence est un traitement par imatinib 400 mg/j (niveau de la recommandation : grade A). Une exérèse de la tumeur primitive est à discuter s'il y a un risque de complication (accord d'experts). Un traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée est à prescrire si mutation de l'exon 9 (avis d'experts).

Si au cours de l'évolution on constate une réponse ou une stabilité à l'imatinib et on juge qu'une résection R0 est potentiellement possible ; en plus de la résection de la tumeur primitive, une résection ou une radiofréquence des métastases est à discuter en poursuivant l'imatinib en post-opératoire.

L'exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib est à discuter, s'il y a un risque de complication, en particulier une rupture de masses liquéfiées.



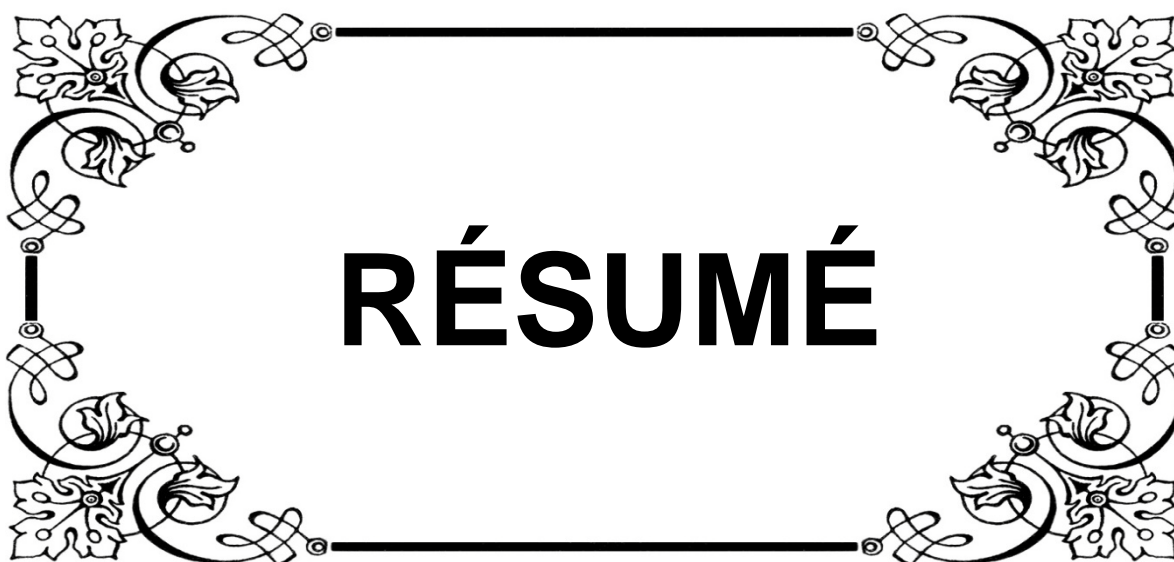
# CONCLUSION

Le cancer de l'estomac reste une tumeur de mauvais pronostic. Le diagnostic se fait le plus souvent à un stade avancé.

Nous souhaitons à travers ce travail répondre à quelques questions concernant le cancer de l'estomac. Questions aussi simples que la fréquence de ce cancer, sa répartition par tranches d'âge, par sexe, l'aspect anatomopathologique et quelques aspects thérapeutiques. Il est certain que ce travail ne peut refléter tous les aspects épidémiologiques et que d'autres études prospectives doivent venir palier à toutes les difficultés qu'on a rencontré durant cette enquête, tel que le manque de certaines données sur les bons d'examens et au niveau même des comptes rendus.

A travers ce travail, nous pouvons ainsi offrir aux futurs chercheurs une série importante et ancienne du cancer de l'estomac, qui pourra faire l'objet de plusieurs comparaisons afin d'améliorer la prise en charge globale de cette affection. Ceci sans oublier l'effort important qui doit être fait en matière de dépistage précoce pour pouvoir offrir une meilleure prise en charge.

C'est une ébauche pour mettre en place le registre des cancers dans notre région et à posteriori le registre national des cancers, dont l'absence prive la communauté médicale d'informations très utiles pour l'évaluation des actions diagnostiques et thérapeutiques entreprises dans le pays.



# RÉSUMÉ

Le cancer de l'estomac est fréquent avec environ 952.000 nouveaux cas par an dans le monde. Malgré la diminution de son incidence dans le monde, il reste de pronostic sévère. Le but de notre travail était de décrire la prise en charge thérapeutique des cancers gastriques au centre d'oncologie hématologie du CHU Mohamed VI Marrakech, et de recueillir les particularités pronostiques et évolutives des cancers gastriques à travers une série de 85 cas.

Nos patients se répartissent en 57 hommes (67%), et 28 femmes (33%) avec un sexe ratio de 2,03. L'âge moyen de découverte était de 58,84 (27-85).

La symptomatologie clinique a été dominée par les épigastralgies (82,35%) et les vomissements (72,94%), L'examen physique a retrouvé une sensibilité épigastrique dans 32,94 %. Le diagnostic de cancer gastrique a été confirmé par la fibroscopie et la biopsie chez nos malades.

Le bilan d'extension a retrouvé des métastases hépatiques chez 11 cas et un envahissement locorégional chez 47 cas.

La nature histologique de la tumeur a été déterminée à partir des biopsies endoscopiques . La tumeur gastrique était le plus souvent de siège antro-pylorique (59%), d'aspect ulcéreux (33%). Il s'agissait d'adénocarcinome dans 84 cas (99%) avec prédominance du type peu différencié (39%).

Le stade IV est le stade majoritaire dans notre étude (57,89 %), stade III (26,31%),stade II(9,21%) et stade I (6,58%).

La chimiothérapie a été utilisée comme traitement palliatif chez 36 cas, comme traitement adjuvant chez 14 cas et comme traitement néoadjuvant auprès de 10 cas.

La comparaison de nos résultats à ceux de la littérature nous a permis de conclure que nos malades ont été pris en charge à un stade avancé de la maladie. Donc l'amélioration du pronostic du cancer gastrique nécessite une prévention primaire et un dépistage des formes précoces dont le taux de survie à 5 ans atteint 90%. Cette précocité du diagnostic implique une systématisation des examens endoscopiques et une surveillance étroite des personnes à haut risque.

## **Abstract**

Stomach cancer is common with around 952,000 new cases a year worldwide. Despite the decrease of its incidence in the world, it remains of severe prognosis. The aim of our work is to describe the therapeutic management of gastric cancers at the Oncology and Hematology Center of Mohamed VI Marrakech University Hospital Center, and to collect the prognostic and evolutionary features of gastric cancers through a series of 85 cases. Our patients are divided into 57 men (67%), and 28 women (33%) with a sex ratio of 2.03. The average age of discovery is 58.84 (27–85).

The clinical symptomatology was dominated by epigastric pain (82.35%) and vomiting (72.94%). The physical examination found an epigastric sensitivity in 32.94%. The diagnosis of gastric cancer has been confirmed by fibroscopy and biopsy in our patients.

The extension assessment found hepatic metastases in 11 cases and invasiveness locoregional in 47 cases. The histological nature of the tumor was determined from endoscopic biopsies. The gastric tumor was most often antro-pyloric (59%), ulcerous (33%). It was adenocarcinoma in 84 cases (99%) with predominance of the poorly differentiated type (39%).

Stage IV is the majority stage in our study (57.89%), stage III (26.31%), stage II (9.21%) and stage I (6.58%). Chemotherapy was used as a palliative treatment in 36 cases as a treatment adjuvant in 14 cases and as neoadjuvant treatment in 10 cases.

Comparing our results with those of the articles in the literature, we concluded that our patients were treated at an advanced stage of the disease. So improving the prognosis of gastric cancer requires primary prevention and screening for early forms with a 5-year survival rate of 90%. This early diagnosis implies a systematization of endoscopic examinations and close monitoring of high-risk individuals.

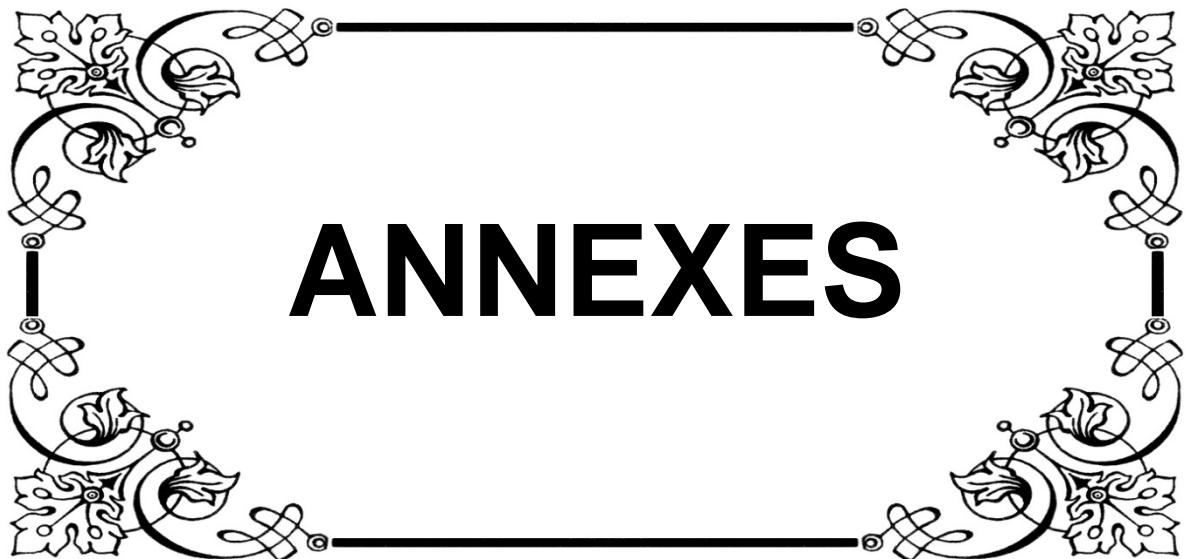
## ملخص

يعتبر سرطان المعدة من الأمراض المنتشرة إذ تبلغ نسبة الإصابة به حوالي 952000 حالة جديدة سنويا في جميع أنحاء العالم. ورغم انخفاض نسبة وقوعه فهو يبقى ذا مآل خطير. إن الهدف من هذه الدراسة التي قمنا بها هو وصف الطريقة التي عالج بها مركز أمراض الدم والأورام بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس مراكش، لقد تم تحصيل 85 حالة.

وينقسم مرضانا إلى 57 رجلا (67 %) ، و 28 امرأة (33 %) مع نسبة الجنس 2.03 ومتوسط عمر التشخيص 58.84 (27-85). وقد عرف مبحث الأعراض السريرية غالبية الأم المعدة (82.35 %) والقيء (72.94 %)، وكشف الفحص البدني وجود التحسس شرسوفي 32.94 %. تم تأكيد تشخيص سرطان المعدة بواسطة المنظار و عن طريق الخزعة التي أجريت لجميع المرضى.

وقد أظهرت الفحوص امتداد المرض للكبد في 11 حالة و اجتياحه للأعضاء المجاورة في 47 حالة. تم تحديد الطبيعة النسيجية للورم من الخزعات بالمنظار. تم تشخيص سرطان المعدة في كثير من الحالات في مرحلة متقدمة من المرض (57.89 %). تم استخدام العلاج الكيماوي في 60 حالة.

في دراستنا كانت المعطيات الوبائية النسيجية السريرية و العلاجية قابلة للمقارنة مع الأدب إلا أن التشخيص يبقى في مراحل متأخرة مما يعقد الرئابة في وقت لاحق . تجدر الإشارة إلى أن معدل البقاء خلال التشخيص المبكر يصل الى % 90 التي تجعل من اللازم مراقبة المرضى ذوي الخطر الكبير وكذا منهجية الفحص بالمنظار في انتظار لقاح ضد هيليكوباكتر باوري هذا بالإضافة للفحص الشامل ذو المصادقية لتحسين تشخيص الإصابة بسرطان المعدة.



# ANNEXES

## Annexe N°1 : Fiche d'exploitation

### Identité:

NE:

Nom:

Age:

Sexe: masculin  féminin

Origine:

Adresse:

Profession:

Niveau socio-économique:

Mutualiste: oui  non

### Facteurs de risque et lésions précancéreuses :

Habitudes toxiques: Tabac  Alcool

ATCD personnel d'ADK gastrique

ATCD personnel d'autre cancer:

ATCD familial d'ADK gastrique:

ATCD familial d'autre:

Hélicobacter pylori: oui  non

Lésions précancéreuses:

Gastrite atrophique  Dysplasie

Ulcère gastrique  Polype gastrique

Métaplasie intestinale  Maladie de ménétrier

Gastrectomie partielle  Maladie de Biermer

Les habitudes alimentaires régime riche en fibre: oui  non

régime trop salé : oui  non

## **Diagnostic:**

### *Motif de consultation:*

- Douleur Épigastrique
- Reflux gastro-œsophagien
- Hématémèse
- Vomissement
- Amaigrissement
- Méléna
- Dysphagie Anorexie
- Anémie
- Asthénie
- Absence de signes:

Autres: .....

### *Examen physique:*

- Normal:
- Sensibilité épigastrique:
- Masse épigastrique:
- Pâleur cutanéomuqueuse:
- Hépatomégalie:
- Ascite:
- Ganglion de troisier:

#### Etat général:

Signe de déshydratation: oui  non

Signe de dénutrition: oui  non

**FOGD:**

Siège: Antro-pylorique:

Petite courbure:

Fundus:

Grande courbure:

Etendue:

Aspect: ulcéreux:

Bourgeonnant:

Infiltrant:

Hémorragique:

Sténosant:        oui                non       

Type histologique:

Adénocarcinome: Bien différencié

Moyennement différencié

Peu différencié

Indifférencié

Tumeur stromale

**Bilan d'extension:**

Tomodensitométrie abdomino-pelvienne:        oui         non

Normale:

Epaississement pariétal de l'estomac:

Processus gastrique:

Carcinose péritonéale:

ADP profondes:

Métastases hépatiques:

Epanchement péritonéal:

Envahissement locorégional:

Autres métastases: .....

*Echographie abdominale:* oui  non

ADP profondes:

Métastases hépatiques:

Ascite:

Autre:.....

*Radiographie du thorax:* oui  non

Renseignements:.....

*Transit oesogastroduodéal:* oui  non

Si oui résultat:.....

*Stade TNM:*

*stade I:*

*stade II:*

*Stade III:*

*stade IV:*

**Bilan biologique:**

*NFS+Pq:* .....

*Marqueurs tumoraux: ACE:* oui  non

*Si oui resultat:*.....

**Traitement**

***Chirurgie:***

Opérabilité: Malade opérable: oui  non  Cause: .....

Exploration chirurgicale:

Carcinose péritonéale

Envahissement locorégional

Métastase hépatique

ADP profondes

Ascite

Autre : .....

Geste opératoire: Gastrectomie total

Gastrectomie polaire sup

Gastrectomie polaire inf

Abstention

Curage ganglionnaire

Suites opératoire précoces: Simples

Complicquées:

Mortalité:

Etude anapath: Classification pTNM: .....

**Chimiothérapie:** oui  non

Si oui: seule

Associée à la chirurgie: neoadjuvante  adjuvante  La durée : .....

Protocole utilisé: .....

**Radiothérapie:**

Non utilisé  utilisé  site:.....

Indication: palliative  adjvante

**Evolution :**

**Stades localises:**

1 ere année après la fin du traitement adjuvant:.....

2 eme année après la fin du traitement adjuvant:.....

**Stades métastatiques:**

Evolution à 3 mois: progression  réponse  décès

Site de progression .....

Evolution à 6 mois: progression  réponse  décès

Site de progression .....

Evolution à 12 mois: progression  réponse  décès

## **Annexe 2 : Classification TNM de l'adénocarcinome gastrique**

<b>T : Envahissement tumoral</b>
<b>Tis</b> : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria, dysplasie de haut grade <b>T1</b> : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel) T1a : Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse T1b : Tumeur envahissant la sous muqueuse <b>T2</b> : Tumeur étendue à la musculuse <b>T3</b> : Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon) <b>T4</b> : Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents T4a : Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral) T4b : Tumeur envahissant un organe ou une structure de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétro péritoine)
<b>N : Envahissement ganglionnaire</b>
<b>Nx</b> : ganglions non évaluables <b>N0</b> : pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés) <b>N1</b> : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques <b>N2</b> : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques <b>N3</b> : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques N3a : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques N3b : 16 ou plus ganglions régionaux métastatiques
<b>M : Dissémination métastatique</b>
<b>M0</b> : pas de métastase <b>M1</b> : métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)

### La classification en stades

<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stade IB</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stade IIB</b>	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
<b>Stade IIIB</b>	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a N1,	M0
	T4b	N2	M0
<b>Stade IIIC</b>	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
<b>Stade IV</b>	Tout T	Tout N	M1

## Annexe N°3: Les protocoles de la chimiothérapie

### PROTOCOLE EOX

Durée : 3h

Cycle :

Durée cycle : J1= J21

Prochaine cure le :

**Indication** : cancer estomac LA ou méta

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, avis cardio, écho cœur  
+ FEVG

Avant chaque cure : NFP, créat

**OXALIPLATINE** : 130mg/m<sup>2</sup> J1

**EPIRUBICINE** : 50 mg/m<sup>2</sup> J1

**CAPECITABINE** : 625 mg/m<sup>2</sup> matin et soir en continu  
(J2-21)

N° dossier :

Nom :

Age : Poids :

Taille : SC :

Température : TA :

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Antémétiques Solumedrol IV Setron IV Primperan 10 mg IV Antagon H2	80mg 8mg (1x si besoin) 3-5 amp 1 amp	15 min	
H0+15 min	Epirubicine (dans 250 ml G5%)		30 min	
H0+45 min	Rinçage SS 0,9%	125ml	10min	
H0+55 min	Oxaliplatine (dans 250ml de SG5%)		2h	
H0+2h55	Rinçage NaCl 0,9%	125ml	10min	
J1	Xeloda 500 mg	Cp matin et soir 30 min après repas	21j	En continu

Pas de SG avec oxaliplatine +++

Prémédication Graft : corticoïdes+anti-MF

Traitement anti émétique à domicile

Prévention syndrome main/pied : vasoline x2/j

Insuline, Tiorfan et diarrhée

Echo cœur +FEVG avant Epirubicine, dose cumulative : 900 mg/m<sup>2</sup>

## PROTOCOLE ECF

Durée : 5h

Cycle :

Durée cycle : J1= J21

Prochaine cure le :

Indication : cancer estomac LA ou méta

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, avis cardio, écho cœur + FEVG

Avant chaque cure : NFP, créat

**CISPLATINE : 60mg/m<sup>2</sup> J1**

**EPIRUBICINE : 50 mg/m<sup>2</sup> J1 (en mm tps hydrat)**

**5FU infusion continue : 200 mg/m<sup>2</sup> en continu J1-21**

**Patient :**

Nr dossier :

Nom :

Age : Poids :

Taille : SC :

Température : TA :

**Médecin :**

Date :

Bilan :

Décision :

**Infirmier(e) :**

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
HO	Hydratation : NaCl 0,9% (ou G5% +2gNaCl, 1g KCl)	1l en 2h	2h	
HO+2h	Antémétiques Setron IV Primperan 10 mg IV	8mg (1x si besoin) 3-5 ampoules dans la perfusion	15 min	
HO+2h15	Epirubicine (dans 250 ml G5%, en mm tps que l'hydrat)		30 min	
HO+2h45	Rinçage NaCl 0,9%	125ml	10min	
HO+2h55	Cisplatine (dans 250ml de SG5%)		1h	
HO+3h55	Hydratation : NaCl 0,9% (ou G5% +2gNaCl, 1g KCl)	1l	1h	
HO+4h55	5FU en PC		21j	

*Hydratation avec surveillance de diurèse*

*Traitement anti émétique à domicile*

*Prévention syndrome main pied : vaseline x2/j*

*Analgés, Tiorfan et diarrhéa*

*Echo cœur +FEVG avant Epirubicine, dose cumulative : 900 mg/m<sup>2</sup>*

## PROTOCOLE LV5FU2-CISPLATINE

Durée : 4h30min

Cycle :

Durée cycle : J1= J15

Prochaine cure le :

Indication : cancer estomac LA ou méta

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, ECG, avis cardio si ATCD,

Avant chaque cure : NFP, créat

**CISPLATINE : 50mg/m<sup>2</sup> J1**

**ELVORINE: 200 mg/m<sup>2</sup> en 2h (en// avec hydrat) ou  
Folinate Ca 400mg/m<sup>2</sup>**

**5 FU bolus : 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min**

**5FU infusion continue : 2400 mg/m<sup>2</sup> en 46h**

Nr dossier :

Nom :

Age : Poids :

Taille : SC :

Température : TA :

Médecin :

Date :

Bilan :

Décision :

Infirmier(e) :

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Hydratation : NaCl 0,9% (ou G5% +2gNaCl, 1g KCl)	1l en 2h	2h	
H0	Elvorine (dans 250ml SG5%) En Y avec hydratation		2h	
H0+2h	Antémétiques Solunedrol IV Setron IV Primperan 10 mg IV	120mg 8mg (2x si besoin) 1 amp	15 min	
H0+2h15	Cisplatine (dans 250ml de SG5%)		1h	
H0+3h15	Rinçage SS 0,9%	125ml	10min	
H0+3h15	5FU bolus (dans 125ml de NaCl 0.9%)		10 min	
H0+3h25	Hydratation : NaCl 0,9% (ou G5% +2gNaCl, 1g KCl)	1l	1h	
H0+2h35	5FU en FC		46h	

**PROTOCOLE DOCETAXEL CISPLATINE 5FU  
(DCF)**

Durée : 6h

Cycle :

Durée cycle : J1=J21

Prochaine cure le :

Indication : ADK gastrique LA ou méta chez un sujet jeune,

PS : 0-1, limite gastrique LA ou méta

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, avis cardio si ATCD,

Avant chaque cure : NFP, créat, NA/K

**DOCETAXEL 75mg/m<sup>2</sup> J1**  
**CISPLATINE 75 mg/m<sup>2</sup> J1,**  
**5FU 750 mg/m<sup>2</sup>/j en PC J1-5,**

*Nr dossier :*

*Nom :*

*Age :*

*Poids :*

*Taille :*

*SC :*

*Température :*

*TA :*

*Médecin :*

*Date :*

*Bilan :*

*Décision :*

*Infirmier(e) :*

*Signature :*

	Médicaments	Dose	Durée	J1	J2	J3	J4	J5
H0	Hydratation NaCl 0,9% sur 4h	2000ml	4h					
H0+4h	<b>Antiemétiques</b> Setron IV Primperan 10 mg IV Solumedrol IV	8mg (1x si besoin) 3-5 amp 120mg	15 min					
H0+4h15	<b>Docetaxel</b> (ds 250ml SS 0,9%)		1h					
H0+3h15	<b>Rinçage</b> NaCl 0,9%	125ml	10min					
H0+4h15	<b>Cisplatine</b> (dans 500ml de SG5%)		1h					
H0+3h15	<b>Hydratation</b> NaCl 0,9%	1000 ml	1h					
H0+3h30	<b>5FU PC</b>		24h					

Diarrhée à surveiller (>= 600 ml après 1<sup>ère</sup> hydrot), et < 600ml prévenir le malade

A domicile, continuer les antiémétiques pdt 3-5jours :

Mages 80 : 2cps/j pendant 7 jours

Surveillance : Température TA BP RR

## PROTOCOLE CAPECITABINE CISPLATINE

Durée : 7h15min

Cycle :

Durée cycle : J1= J21

Prochaine cure le :

**Indication** : cancer estomac LA ou méta

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, ECG, avis cardio si ATCD,

Avant chaque cure : NFP, créat

**CISPLATINE** : 80mg/m<sup>2</sup> J1

**CAPECITABINE** : 1000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir J1-14

*NP dossier :*

*Nom :*

*Age :*                      *Poids :*

*Taille :*                    *SC :*

*Température :*      *TA :*

*Médecin :*

*Date :*

*Bilan :*

*Décision :*

*Infirmier(e) :*

*Signature :*

	Médicaments	Dose	Durée	J1
H0	Hydratation : NaCl 0,9% (ou G5% +2gNaCl, 1g KCl)	2l	4h	
H0+4h	<b>Antiémétiques</b> Solumédrol IV Setron IV Primperan 10 mg IV	120 mg 8mg (1x si besoin) 3-5 ampoules dans la perfusion	15 min	
H0+4h15	<b>Cisplatine</b> (dans 500ml de SG5%)		2h	
H0+6h15	<b>Hydratation</b> : NaCl 0,9% (ou G5% +2gNaCl, 1g KCl)	1l	1h	
J2	<b>Xeloda 500 mg</b>	Cp matin et soir	J2-13	

*Traitement anti-émétique à domicile*

*Prévention syndrome main-pied : vaseline x2/j*

*Ameliorer, Tilofon et diarrhée*

*Surveillance : Température, TA, FC, FR*

## PROTOCOLE ECX

Durée : 3h

Cycle :

Durée cycle : J1= J21

Prochaine cure le :

Indication : cancer estomac LA ou méta

BB au départ : NFP, Iono sg, fct rénale, BH, avis cardio, écho cœur  
+ FEVG

Avant chaque cure : NFP, créat

**CISPLATINE : 60mg/m<sup>2</sup> J1**

**EPIRUBICINE : 50 mg/m<sup>2</sup> J1 (en mm tps hydrat)**

**CAPECITABINE : 1000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir J2-15**

N° dossier :

Nom :

Age :

Poids :

Taille :

SC :

Température :

TA :

**Médecin :**

Date :

Bilan :

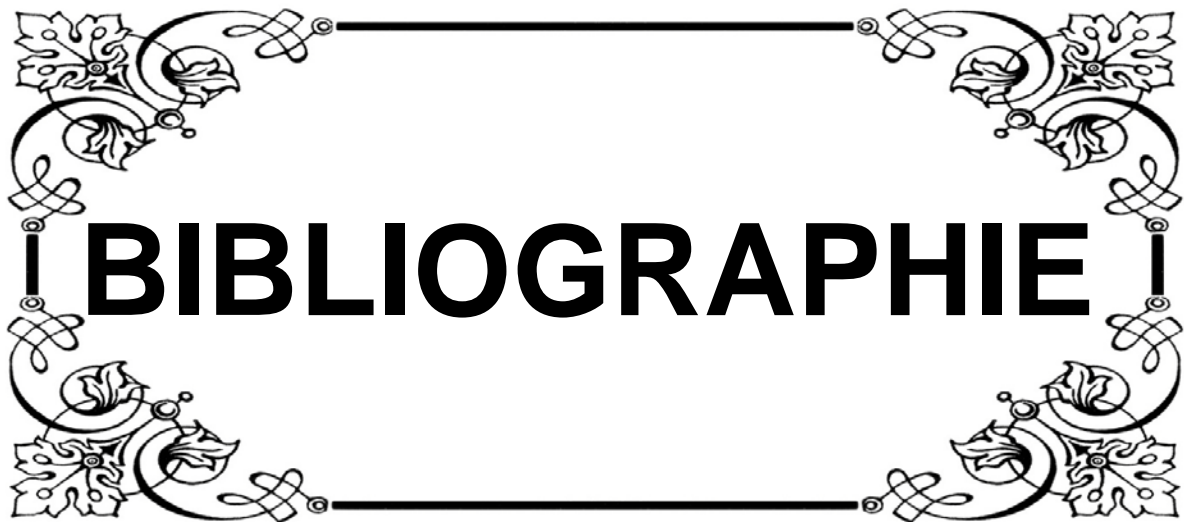
Décision :

**Infirmier(e) :**

Signature :

	Médicaments	Dose	Durée	J1
HO	Hydratation : NaCl 0,9% (ou G5% +2gNaCl, 1g KCl)	1l en 2h	2h	
HO+2h	<b>Antiémétiques</b> Setron IV Primperan 10 mg IV	8mg (1x si besoin) 3-5 ampoules dans la perfusion.	15 min	
HO+2h15	<b>Epirubicine</b> (dans 250 ml G5%, en mm tps que l'hydrat)		30 min	
HO+2h45	<b>Rinçage NaCl 0,9%</b>		10min	
HO+2h55	<b>Cisplatine</b> (dans 250ml de SG5%)		30min	
HO+3h	Hydratation : NaCl 0,9% (ou G5% +2gNaCl, 1g KCl)	1l	1h	
J2	<b>Xeloda 500 mg</b>	Cp matin et soir 30 min après repas	14	J2-15

*Hydratation avec surveillance de diurèse  
Traitement anti émétique à domicile  
Prévention syndrome main-pied : vaseline s2,3  
Imodium, Tiorfan et diarrhée*



# **BIBLIOGRAPHIE**

1. **Fadlouallah M, Krami H, Errabih I, Benzoubeir N, Ouazzani L, Ouazzani H.**  
Le cancer gastrique: aspects épidémiologiques au Maroc.  
Journal Africain du Cancer (2015) 7:8-15.
2. **Registre des cancers de la région du grand casablanca année 2008-2012**
3. **Organisation Mondiale de la Santé**
4. **IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994, 61:1-241.**
5. **Inoue M, Tsugane S.**  
Epidemiology of gastric cancer in Japan.  
Postgraduate Medical Journal, 2005, vol. 8, no 957, p.419-424.
6. **Michel P.**  
Cancer de l'estomac. Le point thérapeutique en 2008.  
Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 649- 652.
7. **Mineur L, Jaegle E, Pointreau Y, Denis F.**  
Cancer de l'estomac.  
Cancer/Radiothérapie, 2010, vol. 14, p.S84-S93.
8. **Globocan 2012 : Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.**
9. **Aparicio T, Yacoub M, Karila-Cohen P, Rene E.**  
Adénocarcinome gastrique: notions fondamentales, diagnostic et traitement.  
EMC-Chirurgie 2004; 9-027-A-10 1.
10. **Registre des cancers à Rabat, année 2005. Edition 2009.**
11. **Registre des cancers de la région du grand Casablanca année 2004.**
12. **Marcato N, Slim K, Darcha C, Bommelaer G.**  
Tumeurs gastriques.  
Traité de gastroentérologie, 2ème édition, chapitre 31, P 374-384.
13. **Hammouda D, Bouhadeb A.**  
Cancer de l'estomac.  
Registre des tumeurs d'Alger année 2004.
14. **Launoy G.**  
Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.  
IARC Scientifique Publication 1999.
15. **Niu X, Burger S, Pawlish K, Van Loon S, Kohler B.**  
Cancer Incidence and Mortality in New Jersey, 2001-2005.  
New Jersey Department of Health and Senior Services, Cancer Epidemiology Services.

- 16. Neugut AI, Hayek M, Howe G.**  
Epidemiology of gastric cancer.  
Semin. Oncol 2006.
- 17. Hill C, Doyon F.**  
La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950.  
Bulletin du cancer, 2005, vol. 92, no 1, p. 7–11.
- 18. Abid N, Khabir A, Khanfir A, Frikha M et al.**  
Intérêt de l'étude de la sur-expression de Her-2 dans les adénocarcinomes gastrique: à propos de 100 cas.  
Annales de pathologie, Elsevier Masson, 2012.p. S164.
- 19. Nishimoto IN, Hamada GS, Kowalski LP et al.**  
Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in Sao Paulo.  
Japanese journal of clinical oncology, 2002, vol. 32, no 8, p. 277–283.
- 20. Bertholom C.**  
Helicobacter et cancer.  
Option/Bio, 2018, vol. 29, no 575, p. 22–23.
- 21. Fenoglio-preiser C, Carneiro F, Correa P et al.**  
Gastric carcinoma.  
Pathology and genetics of tumours of the digestive system, 2000, vol. 1, p. 35–52.
- 22. Strumylaitė L, Žickute J, Dudzevicius JE et al.**  
Salt-preserved foods and risk of gastric cancer.  
Medicina, 2006, vol. 42, no 2, p. 164–170.
- 23. Campos F, Carrasquilla G, Koriyama C et al.**  
Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia.  
World Journal of Gastroenterology: WJG, 2006, vol. 12, no 36, p. 5772.
- 24. Jakszyn P, Gonzalez CA.**  
Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence.  
World journal of gastroenterology: WJG, 2006, vol. 12, no 27, p. 4296.
- 25. Mitry E.**  
Épidémiologie, registres, dépistage.  
Les cancers digestifs, 2006, p. 13–22.
- 26. Bretagne JF, Corbinais S, Garin L et al.**  
Les cancers gastriques familiaux.  
Hépatogastro & Oncologie Digestive, 2003, vol. 10, no 4, p. 247–255.

**27. Brezault-Bonnet C, Dominguez-Tinajero S.**

Cancer de l'estomac et du cardia.

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

**28. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I et al.**

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

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

**29. Shimazu T, Tsuji I, Inoue M et al.**

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

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

**30. Barstad B, Sorensen TIA, Tjonneland A et al.**

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

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

**31. Nasseem M, Barzi A, Brezden-Masley C et al.**

Outlooks on Epstein-Barr Virus Associated Gastric Cancer.

Cancer treatment reviews, 2018.

**32. Molloy RM, Sonnenberg A.**

Relation between gastric cancer and previous peptic ulcer disease.

Gut, 1997, vol. 40, no 2, p. 247-252.

**33. Riva S, Munoz-Navas M, Sola JJ.**

Carcinogénesis gástrica.

Revista Española de Enfermedades Digestivas, 2004, vol. 96, no 4, p. 265-276.

**34. Mourra N, Flejou JF.**

Cancer de l'estomac : Anatomie pathologique.

EMC gastro-entérologie.9-027-A-05.

**35. Rachel S, Carneiro F.**

Emerging Concepts in Gastric Neoplasia: Heritable Gastric Cancers and Polyposis Disorders.

Surgical pathology clinics, 2017, vol. 10, no 4, p. 931-945.

**36. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G et al.**

Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons.

Annals of surgery, 1993, vol. 218, no 5, p. 583.

**37. Karamoko D.**

Etude épidémiologique et anatomo-clinique des cancers de l'estomac : à-propos 55 cas.

**38. Meyers WC, Damiano RJ, Rotolo FS, Postlethwait RW.**

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

Annals of surgery, 1987, vol. 205, no 1, p. 1.

**39. Dekker W, Tytgat GN.**

Diagnostic accuracy of fiberoendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy.  
A follow-up analysis. *Gastroenterology*, 1977, vol. 73, no 4 Pt 1, p. 710–714.

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

L'adénocarcinome de l'estomac. Evolution du traitement chirurgical dans une série de 350 cas.  
*Annales de chirurgie* 2000; 8(12): 744–751.

**41. Low VH, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I, Herlinger H.**

Diagnosis of gastric carcinoma: sensitivity of double-contrast barium studies.  
*AJR. American journal of roentgenology*, 1994, vol. 162, no 2, p. 329–334.

**42. Kim SH, Han JK, Yoon CJ et al.**

Gastric adenoma with atypical appearance: findings on double-contrast barium study with histopathologic correlation.  
*Abdominal imaging*, 2000, vol. 25, no 2, p. 124–128.

**43. Correa P, Schneider BG.**

Etiology of gastric cancer: What is new?  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(8): 10–13.

**44. Sambasivaiah K, Ibrarullah M, Reddy MK, Reddy PV, Waghlikar G et al.**

Clinical profile of carcinoma stomach at a tertiary care hospital in south India.  
*Trop Gastroenterol*. 2004; 25(1): 21 – 6.

**45. Lauren P.**

The two histological main types of gastric carcinoma : diffuse and so-called intestinal-type carcinoma.  
*Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 1965, vol. 64, no 1, p. 31–49.

**46. Marius I.**

Carcinomes de site primitif inconnu : Le rôle du pathologiste en 2017.  
*Histoseminaire carrefour pathologie* 2017.

**47. Enault-Llorca F, Chenard MP, Bouché O et al.**

HER2 et cancer gastrique. Recommandations pour la pratique clinique en 2011.  
*The Lancet*, 2010, vol. 376, no 9742, p. 687–697

**48. Jalle T et al.**

Adénocarcinome hépatoïde de l'estomac. À propos d'un cas.  
*Annales de chirurgie* 131 (2006) 213–215.

**49. Le corguillé MK, Petitjean B, Beaulieu S, Vitte R.**

Adénocarcinome gastrique peu différencié produisant de l'alfafoetoprotéine : tumeur hépatoïde  
*Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:77–79.

**50. Boubaker J, Jouini M, Bellil SBH, Karoui S, Filali A, Haouet S.**

Le cancer gastrique à stroma lymphoïde.  
*Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:523–525.

**51. Bouzourene H.**

Rôle du pathologist dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).  
Revue Médicale Suisse 2009 ; 5,1505– 1507.

**52. Petitjean B, Beaulieu S, Iouboutin-Sanchez A, Bergue A.**

Tumeurs stromales digestives EMC gastroenterology.2003 ; 9-027-A-15.

**53. Sabah M, Leader M, Kay E.**

Gastro-intestinal stromal tumors : an update.  
Current diagnostic pathology (11) 6 ; 2005 :400-410.

**54. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M.**

CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34.  
Modern Pathology 1998, 11, 728-734.

**55. Miettinen M, Wang ZF, Losata J.**

DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors :a study of 1840 cases.  
The American journal of surgical pathology, 2009, vol. 33, no 9, p. 1401-1408.

**56. West RB, Coruss CI, Cheu X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K et al.**

The novel marker, DOG 1, is expressed ubiquitously in GIST irrespective of Kit or PDGFRA  
Mutant status.  
The American journal of pathology, 2004, vol. 165, no 1, p. 107-113.

**57. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J et al.**

18 FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft  
tissue sarcoma treated with Imatinib mesylate (Glivec).  
European journal of cancer, 2003, vol. 39, no 14, p. 2012-2020.

**58. Guillem P.**

Les tumeurs carcinoides de l'estomac. Quelle place pour l'antrectomie?  
Annales de chirurgie 2005; 130: 323-326.

**59. Kazerouni F, Zins M, Sibert A, Menu Y.**

Bilan préopératoire du cancer gastrique.  
Radiodiagnostic IV – Appareil digestif [33-120-A-20].

**60. Aube C, Ridereau-Zin C, Croquet P, Pessaux P.**

Imagerie en coupe de l'estomac et du duodenum.  
Journal de radiologie, 2004, vol. 85, no 4, p. 503-514.

**61. Federation Francophone de Cancerologie Digestive.**

Thesaurus de cancerologie digestive francophone, version 2007.

**62. Markus M, Orestis L, Gockel I, Galle P, Lang H.**

Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers.  
World Journal of Gastroenterology: WJG, 2008, vol. 14, no 24, p. 3773.

**63. Posner MR, Mayer Robert RJ.**

The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies.

Hematology/oncology clinics of North America, 1994, vol. 8, no 3, p. 533–553.

**64. Michel P, B. Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, Meilleroux J, Granger V et al.**

Thésaurus National de Cancérologie Digestive, version 10/10/2017.

**65. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P et al.**

Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE–5—a population–based study.

The lancet oncology 2014, 15(1):23– 34.

**66. Yang Y, Gao P, Song Y, Sun J, Chen X et al.**

The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer.

a meta–analysis. European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 2016.

**67. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Beretta E, Bozzetti F et al.**

Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5–year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group.

Annals of oncology 2002, 13(2):299–307.

**68. Bouche O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M et al.**

Adjuvant chemotherapy with 5–fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer:7–year results of the FFCD randomized phase III trial (8801).

Annals of Oncology 2005, 16(9):1488–1497.

**69. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y et al.**

Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French Prospective controlled study.

Annals of surgery 1989, 209(2):162.

**70. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C et al.**

Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five–year survival rates in a multicenter randomized Italian trial.

Annals of surgery 1999, 230(2):170.

**71. Pedrazzani C, Marrelli D, Rampone B, De Stefano A, Corso G et al**

Postoperative complications and functional results after subtotal gastrectomy with Billroth II reconstruction for primary gastric cancer.

Digestive diseases and sciences 2007, 52(8):1757–1763.

**72. Huang BJ, Lu C, Xu HM, Xu YY, Chen JQ.**

[Retrospective analysis of extended gastrectomy and lymphadenectomy in early gastric cancer patients].

Zhonghua wei chang wai ke za zhi= Chinese journal of gastrointestinal surgery 2007, 10(3):221–225.

- 73. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C.**  
Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation.  
Annals of surgery 2009, 250(6):878–887.
- 74. Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S, Kakisako K, Inomata M et al.**  
Clinical outcome of proximal versus total gastrectomy for proximal gastric cancer.  
World journal of surgery 2002, 26(9):1150–1154.
- 75. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.**  
Cancer de l'estomac Le Thesaurus.  
National de cancerologie digestive 27/10/2015.
- 76. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD.**  
Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study.  
Annals of surgery 1998, 228(4):449.
- 77. Bozzetti F, Bonfanti G, Morabito A, Bufalino R, Menotti V et al.**  
A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection.  
Surgery, gynecology & obstetrics 1986, 162(3):229–234.
- 78. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA et al.**  
Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions.  
Annals of surgery 2005, 241(1):27–39.
- 79. Michel P, Carrère N, Lefort C, Pezet D, Rebischung C, Vendrely V, Ychou M.**  
«Cancer de l'estomac». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2014.
- 80. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P.**  
Long term survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Patient su operative Group. Br J –results of the MRC randomized surgical trial.  
Surgical Co.30–Cancer 1999; 79: 1522.
- 81. Gholami S, Janson L, Worhunsky DJ, Tran Thuy B, Squires MH, Jin LX et al.**  
Number of lymph nodes removed and survival after gastric cancer resection: An analysis from the US Gastric Cancer Collaborative.  
Journal of the American College of Surgeons 2015, 221(2):291–299.
- 82. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D et al.**  
The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent Prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients.  
Annals of surgery 2007,245(4):543–552.

**83. Maruyama K.**

Quantitative statistical studies on lymph node metastasis of gastric carcinoma with references to its relationship with primary lesion and prognosis.

J Jpn Surg Soc 1981, 82:612–621.

**84. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K et al.**

Lymph node metastases for gastric cancer: General pattern in 1931 patients.

Annals of surgery ; 210:596–601 1989.

**85. Peeters K, Hundahl SA, Kranenbarg EK, Hartgrink H, Van De Velde CJH.**

Low Maruyama index surgery for gastric cancer: blinded reanalysis of the Dutch D1–D2 trial.

World journal of surgery 2005, 29(12) :1576–1584.

**86. Pierre–Emmanuel R.**

Gastrectomie pour adénocarcinome gastrique (influence de l'étendue de la lymphadénectomie). 2012.

**87. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M et al.**

Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer?

European Journal of Cancer 1998;34: 1480–1489.

**88. 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.

Annals of surgery, 1994, vol. 220, no 2, p. 176.

**89. Elias D.**

Reflections and proposals for the worldwide standardization of lymphadenectomy for gastric carcinoma.

Journal of surgical oncology, 1999, vol. 71, no 2, p. 120–122.

**90. Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, Bottcher 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.

British journal of surgery, 1996, vol. 83, no 8, p. 1144–1147.

**91. Cuschieri A, Joypaul V, Fayer P, Cook P, Fielding J et al.**

Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial.

The Lancet, 1996, vol. 347, no 9007, p. 995–999.

**92. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P.**

Long term survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Patient su operative Group. BrJ –results of the MRC randomized surgical trial.

British journal of cancer, 1999, vol. 79, no 9–10, p. 1522.

**93. Bonenkamp JJ, Bunt AMG, Van de Velde CJ et al.**

Lymphadenectomy for gastric cancer. A prospective randomized trial in the Netherlands.

- Surg Oncol Clin North can .58–Am1993; 2: 443.
- 94. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al.**  
Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch.8–patients.  
Lancet 1995; 345: 745.
- 95. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al.**  
Dutch Gastric Cancer Group. Node dissection for gastric cancer.  
New England Journal of Medicine, 1999, vol. 340, no 12, p. 908–914.
- 96. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J.**  
Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach.  
The Cochrane Library 2003.
- 97. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO et al.**  
Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial.  
Journal of clinical oncology 2012.30(3):268–273.
- 98. Cuschieri A, Joypaul V, Fayers P, Cook P, Fielding J et al.**  
Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial.  
The Lancet 1996,347(9007):995–999.
- 99. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M.**  
Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long–term results of the MRC randomized surgical trial.  
Surgical Co.30–Cancer 1999; 79: 1522.
- 100. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC et al.**  
A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma.  
Surgery 2002, 131(4):401–407.
- 101. Yu W, Choi GS, Chung HY.**  
Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer.  
British journal of surgery 2006, 93(5):559–563.
- 102. Yao XX, Sah BK, Min M, Chen MM, Zhu ZG.**  
Radical gastrectomy with combined splenectomy: unnecessary.  
Hepatogastroenterology 2010, 58(107–108):1067–1070.
- 103. Randle RW, Swords DS, Levine EA et al.**  
Optimal extent of lymphadenectomy in gastric adenocarcinoma: a seven– institution study.

- Gastric Cancer Collaborative.2015.
- 104. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric carcinoma, 3rd English edition.**  
Gastric Cancer 2011, vol. 14, no 2, p. 101–112.
- 105. Lee JH, Kim JG, Jung HK, Kim JH, Jeong WK et al.**  
Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: an evidence–based approach.  
Journal of gastric cancer 2014, 14(2):87–104.
- 106. Meyer HJ, Hölscher AH, Lordick F, Messmann H, Mönig S et al.**  
[Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma].  
Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin 2012, 83(1):31–37.
- 107. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R.**  
Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer.  
Gut 2011;1472–1449 :60.
- 108. Verlato G, Roviello F, Marchet A, Giacopuzzi S, Marrelli D et al.**  
Indexes of surgical quality in gastric cancer surgery: experience of an Italian network.  
Annals of surgical oncology 2009, 16(3):594–602.
- 109. Swan R, Thomas J.**  
Current role of surgical therapy in gastric cancer.  
World J Gastroenterol 2006 January; 12(3): 372–379.
- 110. Msika S, Kianmanesh R.**  
Le traitement du cancer gastrique.  
Chirurgie 1999; 124: 560–567.
- 111. Profiu S, Meloni GB, Bifulco V, Conti M, Feo CF, Canalis GC.**  
Self–expandable metal stents in the treatment of antro–pyloric and/or duodenal strictures.  
Acta Radiol., 2001; 42: 176–180.
- 112. Rod X, Fuks D, Macovei R, Levard H, Ferraz JM, Denet C et al.**  
Comparaison entre gastrectomie ouverte etcoelioscopique dans le cancer gastrique :  
Une étude rétrospective monocentrique.  
Journal de Chirurgie Viscérale (2018).
- 113. Taieb J, Boige V, Ducreux M.**  
Chimiothérapie des cancers du tractus digestif haut.  
Encyclopedie Medico–Chirurgicale 9–120–A–30.
- 114. Federico C, Matteo N, Giulia M, Marco C, Andrea C, Stefano C et al.**  
Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago–gastric cancer.  
Meta– analysis of randomized trials.  
International Journal of Surgery (2018).
- 115. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH et al.**  
Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.

- New England Journal of Medicine 2006, 355(1):11–20.
- 116. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G et al.**  
Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial.  
J Clin Oncol 2011;29:1715–21.
- 117. Espinoza CL, López-Mozos F, Martí-Obiol R, Garces-Albir M, Ortega-Serrano J.**  
“Magic” of our gastric cancer results on perioperative chemotherapy.  
World J Gastrointest Pathophysiol 2016 August 15; 7(3): 283–287 ISSN 2150–5330.
- 118. Bringeland EA, Wasmuth HH, Fougner R, Mjønes P and Grønbech JE.**  
Impact of perioperative chemotherapy on oncological outcomes after gastric cancer surgery.  
BJS 2014 ; 101 : 1712–1720.
- 119. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y et al.**  
Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a metaanalysis.  
Jama 2010.303(17):1729–1737.
- 120. Yung-Jue B, Young-Woo K, Han-Kwang Y, Hyun Cheol C, Young-Kyu P et al.**  
Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial.  
The Lancet 2012, 379(9813):315–321.
- 121. Macdonald JS et al.**  
"Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction."  
New England Journal of Medicine (2001). 345(10): 725–730.
- 122. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T.**  
Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of under treatment.  
Ann Surg Oncol 2002;9: 278–86.
- 123. Kim S, Lim DH, Lee J, Ki Kang W, MacDonald JS, Park CH et al.**  
An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach.  
In J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 1279–85.
- 124. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, Haller D, Hundhal S, Jessup J et al.**  
Chemoradiation of resected gastric cancer : A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116(SWOG9008).  
J Clin Oncol 2009 ; 27 (suppl) abstr 4515.
- 125. Dikken JL, Van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, Lind PA, Putter H, Jansen EP et al.**  
A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery

and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study.

ESMO 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer (Barcelone) :

29 juin – 2 juillet 2016.

**126. Bohanes P, Roth AD, Huber O.**

Cancer gastrique, une prise en charge multidisciplinaire.

Revue Med Suisse 2009 ; 5 : 1569–75.

**127. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y.**

Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer.

In: Seminars in surgical oncology: 2003–Wiley Online Library; 2003: 233–248.

**128. Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A et al.**

Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial.

World journal of surgery 2001, 25(8):985–990.

**129. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH et al.**

A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer.

Ann Surg Oncol 14: 2702–13 Review , 2007.

**130. Gunderson LL, Hoskins RB, Cohen AC, Kaufman S, Wood WC, Carey RW.**

Combined modality treatment of gastric cancer.

International Journal of Radiation Oncology Biol Phys.75–965;1983:9.

**131. Dahan L, Atlan D, Bouché O, Mitry E, Ries P, Artru P et al.**

Postoperative chemoradiotherapy after surgical resection of gastric adenocarcinoma: can LV5FU2 reduce the toxic effects of the MacDonald regimen? A report on 23 patients.

Gastroenterol Clin Biol 2005;29:11–5.

**132. Mehta VK, Poen JC, Ford JM, Oberhelman HA, Vierra MA, Bastidas AJ et al.**

Protracted venous infusion 5-fluorouracil with concomitant radiotherapy compared with Bolus 5-fluorouracil for unresectable pancreatic cancer.

American Journal of clinical oncology. 2001;24:155–9.

**133. Mehta VK, Fisher GA, Ford JM, Oberhelman HA, Vierra MA, Bastidas AJ et al.**

Adjuvant radiotherapy and concomitant 5-fluorouracil by protracted venous Infusion for resected pancreatic cancer.

International Journal of Radiation Oncology· Biology· Physics, 2000, vol. 48, no 5, p.1483–1487.

**134. Cooper C, Jeffrey RB, Silverman PM, Paul M et al.**

Computed tomography of omental pathology.

Journal of computer assisted tomography, 1986, vol. 10, no 1, p. 62–66.

- 135. Kunisaki C, Shimada H, Yamaoka H, Takahashi M, Ookubo K et al.**  
Indications for paraaortic lymph node dissection in gastric cancer patients with paraaortic lymph node involvement.  
Hepatogastroenterology 2000;47:586–9.
- 136. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF et al.**  
EORTC–RTOG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach.  
Radiother Oncol 2009;92:164–75.
- 137. Wysocka B, Kassam Z, Lockwood G, Brierley J, Dawson LA, Buckley CA et al.**  
Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer.  
International Journal of Radiation Oncology· Biology· Physics, 2010, vol. 77, no 1, p.53–59.
- 138. Caudry M, Ratoanina JL, Escarmant P, Maire JP.**  
Target volume in radiotherapy of gastric adenocarcinoma.  
Cancer Radiother 2001;5:523–33.
- 139. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Este NC, Stemmermann GN et al.**  
Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.  
New England Journal of Medicine, 2001, vol. 345, no 10, p. 725–730.
- 140. Dewitt L, Anninga JK, Hoefnagel CA, Nooijen WJ.**  
Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific Scintigraphic and biochemical endpoints.  
International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1990, vol. 19, no 4, p. 977.
- 141. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA, Minsky B, Willett C et al.**  
Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation.  
International Journal of Radiation Oncology· Biology· Physics, 2002, vol. 52, no 2, p. 283.
- 142. Willett C, Tepper J, Orlow EL, Shipley W.**  
Renal complications secondary to radiation treatment of upper abdominal malignancies.  
International Journal of Radiation Oncology· Biology· Physics, 1986.
- 143. Mineur L, Chastel D, Garcia R, Molinari N, Reboul F.**  
Standardisation d'une ballistique à quatre faisceaux ou cinq faisceaux dans le traitement des cancers gastriques par irradiation en situation pré ou postopératoire.  
Cancer radiothérapie 2006;10:501.
- 144. Ringash J, Perkins G, Brierley J, Lockwood G, Islam M et al.**  
IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan?  
International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics 2005, 63(3):732–738.

**145. Alani S, Soyfer V, Strauss N, Schifter D, Corn BW.**

Limited advantages of intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer.

International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics 2009, 74(2):562–566.

**146. Boda-Heggemann J, Hofheinz RD, Weiss C, Mennemeyer P, Mai Sabine K et al:**

Combined adjuvant radiochemotherapy with IMRT/XELOX improves outcome with low renal toxicity in gastric cancer.

International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics 2009, 75(4):1187–1195.

**147. Le Thesaurus National de cancerologie digestive.**

Lymphomes digestifs 03/08/2012.

**148. Le Thesaurus National de cancerologie digestive.**

Cancer de l'estomac 23/09/2011 – SNFGE.

**149, Le Thesaurus National de cancerologie Digestive.**

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) 09/09/2011.

## قسم الطبيب

أقسِمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بأدبٍ وأُسعي في إنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأستُرَّ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رَحمةِ اللهِ، مسخرةً كُلِّ رِعايتي الطبيةِ للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدوِّ.

وأن أثابِرَ على طَلبِ العِلْمِ المُسَخَّرِ لِنفَعِ الإنسانِ .. لا لأداهِ.

وأن أوقِرَ من عِلْمِي، وأعلِّمَ من يصغُرني، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ

في المهنةِ الطبيّةِ مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مُصدّاقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائيتي،

نَقِيَّةً مِمَّا يشينها تُجاهَ اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولُ شهيدٍ.

أطروحة رقم 185

سنة 2018

# علاج سرطان المعدة تجربة مركز أمراض الدم والأورام بالمستشفى الجامعي محمد السادس مراكش

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/06/21

من طرف

السيدة فاطمة الزهراء ندير

المزودة في 12 غشت 1990 بني ملال

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

سرطان المعدة - المأل - العلاج

## اللجنة

الرئيس

السيد ع. لوزي

أستاذ في الجراحة العامة

المشرفة

السيدة غ. بلبركة

أستاذة مبرزة في أمراض السرطان

السيدة م. الخوشاني

أستاذة مبرزة في العلاج بالأشعة

الحكام

السيد أ. فخري

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

السيد ر. البرني

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

