

Mémoire de fin d'étude

Pour l'Obtention du Diplôme National de

En ONCOLOGIE MEDICALE

Intitule

**Tolérance du FLOT : Expérience de
l'institut national d'oncologie de Rabat : à
propos de 22 cas**

Elaboré par :

Docteur. Salma Najem

Sous la direction du

Professeur Hassan ERRIHANI

Co-encadrement par: Dr. Halima ABBAHSSAIN

Session septembre 2021

Sommaire

I. Introduction :.....	4
II. Matériels et méthodes.....	6
1. type de l'étude :.....	6
2. Critères d'inclusion:.....	6
3. Critères d'exclusions :.....	6
4. recueil des données :	7
III. Résultats	8
1. Les Caractéristiques générales de la population	8
2. Efficacité de la chimiothérapie	13
3. Toxicités.....	15
IV. Discussion.....	18
1. Epidémiologie :.....	18
2. Etude Anapathologique	20
3. Traitement :	20
4. Design de l'étude FLOT4 :	21
5. Données de chirurgie :	22
Tableau 4 :types d'intervention chirurgicales.....	22
6. Tolérance et effets indésirables :.....	25
7. Limitations de l'étude :	29
V. Conclusion :.....	30
VI. Résumé :.....	31
VII. Références :	35

Liste des figures

Figure 1 :répartition du cancer de l'estomac en fonction du sexe	10
Figure 2 :types histologique de la population	10
Figure 3 :stades inclus	13
Figure 4 :Toxicités grade 3-4 les plus fréquentes sous FLOT	26
Figure 5 :Toxicités grade 3-4 les plus fréquentes sous ECF /ECX.....	26

Liste des tableaux

Tableau 1 :caractéristiques clinico-pathologique.....	11
Tableau 2 :types de réponses au FLOT.....	13
Tableau 3 :Toxicités du FLOT dans la population étudiée.....	16
Tableau 4 :types d'intervention chirurgicales	22
Tableau 5 :comparatif des résultats de chirurgie entre différentes études	23

I. Introduction

Le cancer de l'estomac constitue un véritable problème de santé publique dans le monde avec plus d'un million de nouveaux cas et presque 80000 décès chaque année [1] .

De ce fait il occupe la 5^{ième} place en termes de cancer et la 3^{ième} en terme de décès par cancer dans le monde [1,].

Bien que son incidence ait diminué ces dernière années, il représente toujours le 1^{er} cancer gastrique au Maroc en se basant sur 2 registre régionaux de rabat (REGRAB) et de Casablanca (RCRC) [1,2] .

Sa distribution dans le monde est disparate avec des zones de haute fréquence comme l'Asie de l'est et l'Amérique du sud et des zones de faible incidence comme l'Amérique du nord et l'Afrique [3,4] .

C'est une maladie multifactorielle, avec un rôle important de l'infection à l'helicobacter pilori d'où plusieurs stratégies de préventions et de traitement de cette infection dans plusieurs régions du monde [1,2,3] .

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent, et la gastrite chronique atrophique est la lésion précancéreuse la plus fréquente [5].

Le diagnostic repose sur l'endoscopie digestive haute et l'analyse histologique qui va confirmer la malignité de la lésion, les examens radiologiques seront réalisés dans le cadre d'un bilan d'extension [1,2,3,4].

Cependant comme les symptômes sont généralement non spécifiques , la plupart des

patients sont diagnostiqués à un stade avancé .

2 grandes études randomisées l'une britannique et la 2^{ème} française ont démontrées la place et l'importance d'une stratégie péri-opératoire comparé à une chirurgie seule , les protocoles de chimiothérapie utilisées étaient respectivement le protocole ECF (epirubicine , cisplatine et 5 Fluorouracile) et le protocole 5Fu-CDDP avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 36% et 38% dans les études soit un gain de 14% et ceci chez une population avec un stade avancé (T3-4 57% , N+ 66 à 71%)[6,7] .

Et puis vint le protocole FLOT 4 qui a pu devenir rapidement un standard de traitement périopératoire pour toutes les tumeurs gastriques localisées potentiellement résécables (cT2 ou > et / ou N+) randomisées en 2 groupes de patients recevant d'un côté l'ECF/ ECX et du FLOT (5Fu 2600 mg/m2 en perfusion de 24h , Docetaxel 50 mg / m2 , 85 mg/m2 d'oxaliplatine et 200 mg /m2 de leucoverin) pour l'autre bras en démontrant plus de réponse histologique complète pour le bras FLOT (16% vs 6%) ainsi qu'une supériorité en terme de SSP et de SG [6,7,8] .

Et donc la question qui s'est naturellement posé était de voir si en pratique l'application de ce protocole de trichimiothérapie pouvait être réalisé tout en gardant un profil de tolérance correct

L'objectif de notre étude a donc été de transcrire l'expérience de notre institution avec le FLOT en terme de profil de tolérance et de le comparer avec ce qui été démontré par l'étude originale.

II. Matériels et méthodes

1. type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 22 cas de cancers de l'estomac localisés traités par chimiothérapie périopératoire en utilisant le protocole FLOT .

Ces cas ont été colligés au service d'oncologie médicale de l'institut national d'oncologie de Rabat sur une période de 3 ans allant de l'année 2018 à 2021.

L'objectif principale de cette étude était d'évaluer le profil de tolérance de nos patients et de l'extrapoler à celui de l'étude.

2. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tout patient ayant :

- un Age supérieur à 18 ans
- un cancer de l'estomac confirmé histologiquement
- Stade III ou plus (cT3-4b , N1 -3 , M0 AJCC /UICC 8th cTNM staging system)
- ECOG (eastern cooperative oncology group) < ou = 2
- Cliniquement apte à recevoir la chimiothérapie et à subir une chirurgie gastrique , une fonction rénale , hépatique , hématologique et pulmonaire adéquate .

3. Critères d'exclusions

- Cliniquement incapable de supporter une chimiothérapie ou d'avoir une chirurgie
- contre-indication à une anesthésie générale
- tumeur localement avancé inopérable après évaluation
- maladie métastatique
- rechute d'un cancer de l'estomac
- 2^{ème} cancer

4. recueil des données

Pour les patients retenus , les dossiers ont été étudiés en utilisant une fiche d'exploitation comprenant les items suivants :

- l'Age
- le Sexe
- les antécédents personnels et familiaux
- le poids et la taille
- l'OMS
- Type histologique
- staging selon la classification TNM
- marqueurs tumoraux préthérapeutiques
- Dates de début de la chimiothérapie et de fin
- nombres de cures reçues
- les effets secondaires ont été évalués et relevés selon les CTCAE (Common terminology criteria for adverse events 5.0)

-la réponse histologique

-le type de résection

-l'évaluation à distance

III. Résultats

Pour une période de 3 ans , allant de l'année 2018 à l'année 2021 , et sur l'ensemble de 30 patients et patientes diagnostiqués pour un adénocarcinome de l'estomac localisés et localement avancés potentiellement opérable 22 patients ont pu recevoir à l'institut national d'oncologie de rabat une chimiothérapie périopératoire de type FLOT4 .

Les patients exclus n'ont pas pu bénéficier de ce type de protocole essentiellement en raison de leurs état général avec un OMS > de 2 et de leur état nutritionnel et ont pu avoir une bichimiothérapie plutôt .

1. Les Caractéristiques générales de la population :

Sur 22 patients et patientes traités, 68.1% sont des hommes, et l'âge moyen est de 53 ans.

Sur les 15 patients de sexe masculins, 7 sont tabagiques soit 31,8% sur l'ensemble des patients tout sexe confondus , par ailleurs pas de notion d'alcoolisme .

2 des patients avait un antécédent d'infection à helicobacter pilori non traitée.

63,3% avait un statut OMS coté à 1 et le reste avaient un OMS à 2.

La plupart des symptômes ayant conduit à une consultation chez le médecin avant la découverte du diagnostic étaient non spécifiques avec en tête l'asthénie présente dans 45,4% des cas , une perte de poids dans 36.6% , une anorexie dans 31.8% , des nausées et dyspepsie dans 27.2% , une anémie 22.7% et enfin des méléna dans 13.6%.

Il est à noter que les patients pouvaient avoir 2 à 3 symptômes combinés.

Toutes les tumeurs étaient des adénocarcinomes et 33,3% avaient une composante en cellules à bague à chaton.

77,27% étaient des stades III et 22,7% étaient des stades II, 86% avaient un envahissement ganglionnaire.

Le délai entre le diagnostic et le début du traitement était en moyenne un mois et demi.

Dans 70% les marqueurs tumoraux notamment le CA19-9 et l'ACE étaient normaux avant le début du traitement.

Sur les 22 patients, 2 ont progressés avant la date de la chirurgie et 5 n'ont pas pu être opérés pour causes diverses soit (22%) en comptant également ceux qui ont progressé avant la chirurgie.

Nous avons également été obligés d'ajouter une cure avant la chirurgie pour 3 patients (13.6%) car les délais de l'intervention étaient encore loin et afin d'éviter la perte de gain occasionnée par la chimiothérapie.

81,1% des patients ont pu être opérés et 45.45% ont pu bénéficier d'une chirurgie optimale par gastrectomie totale + un curage D2.

44,44% des patients ont eu des complications post-opératoires à type d'infections et de fistules anastomotiques

2 patients ont été réopérés.

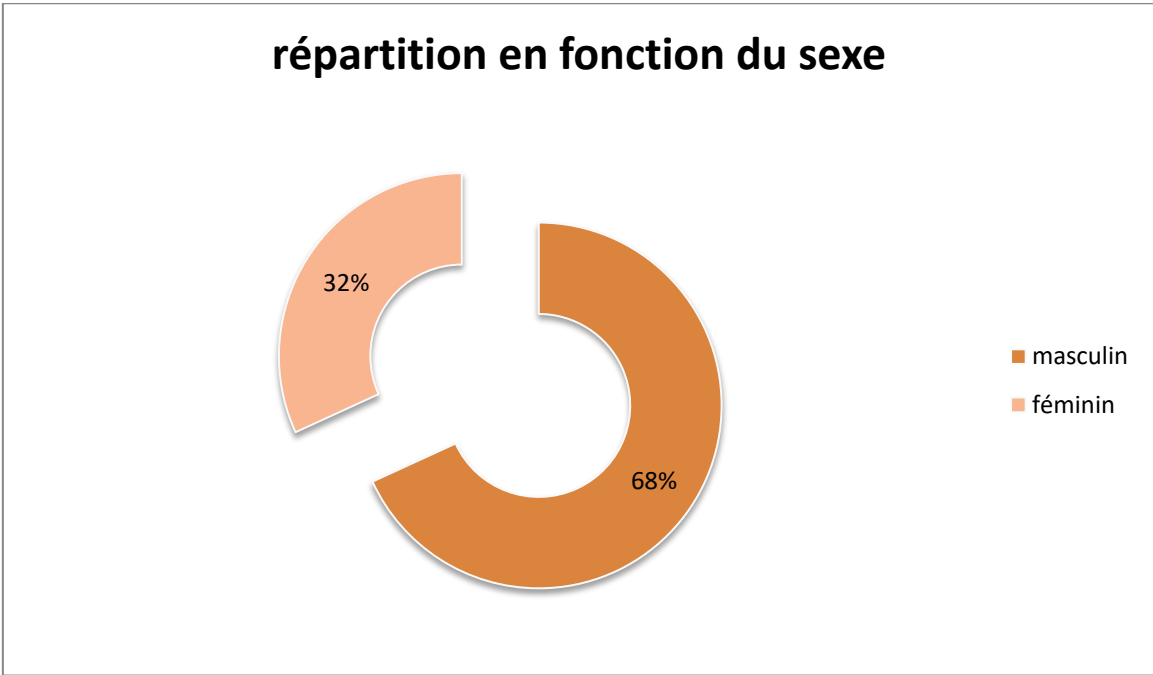


Figure 1 :répartition du cancer de l'estomac en fonction du sexe

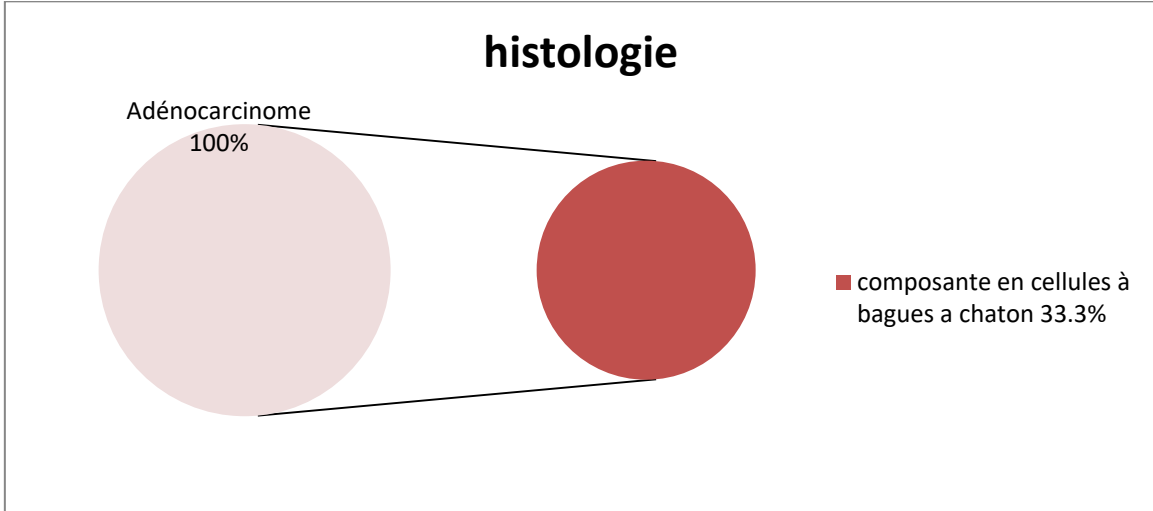


Figure 2 :types histologique de la population

Tableau 1 :caractéristiques clinico-pathologique

Caractéristiques clinico-pathologiques		FLOT = 22 patients
Age (années)		53 ans
sexe	Féminin	7(31.81%)
	Masculin	15 (68.1%)
BMI (kg/m2)	<18	10 (45.4%)
	18-24	11(50%)
	>24	1(4.5%)
OMS	0	0
	1	14 (63.3)
	2	8(36.36%)
Antécédents	tabagisme	7 (31.8%)
	Helicobacter-pylori	2 (9.09%)
	Familiaux de cancer	Pas de notion de cancer gastrique ou autre dans la famille

	autres	-
Histologie		Adénocarcinome dans 100% des cas
différentiation	Bien différencié	20 (90.90%)
	Moyennement différencié	2 (9.09%)
	indifférencié	0
stade	IIA	3 (13.63%)
	IIB	2 (9.09%)
	IIIA	17 (77.2%)
	IIIB	0
T	T1	1 (4.5%)
	T2	8(36.36%)
	T3	12(54.5%)
	T4	1(4.5%)
N	N0	3 (13.6%)
	N1	12(54.5)

	N2	7(31.81)
	N3	0
Types de chirurgie	Gastrectomie totale	8 (44.5%)
	Gastrectomie partielle	10 (55.5%)

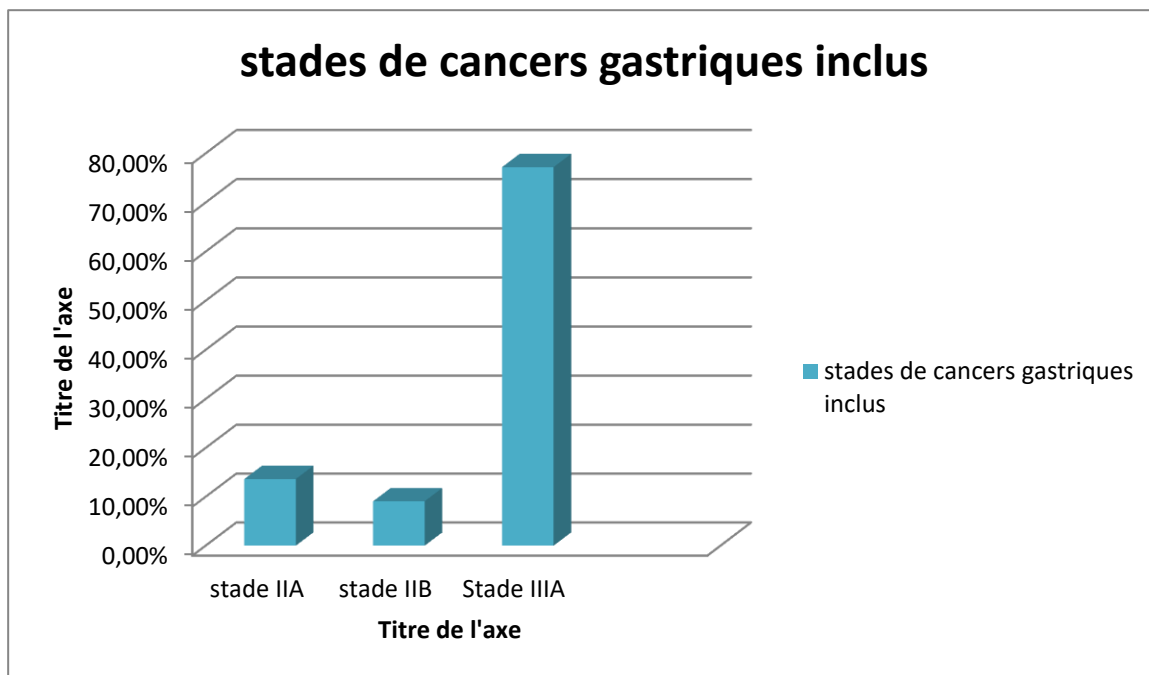


Figure 3 :stades inclus

2. Efficacité

Titre de la chimiothérapie

Tableau 2 :types de réponses au FLOT

Types de réponse	FLOT= 22 mais 17 opérés
Réponse complète (CR)	3 (17.6%)
Réponse partielle (PR)	5 (29.41%)
Stabilisation (SD)	4 (23.52%)
Progression	5(29.4%)

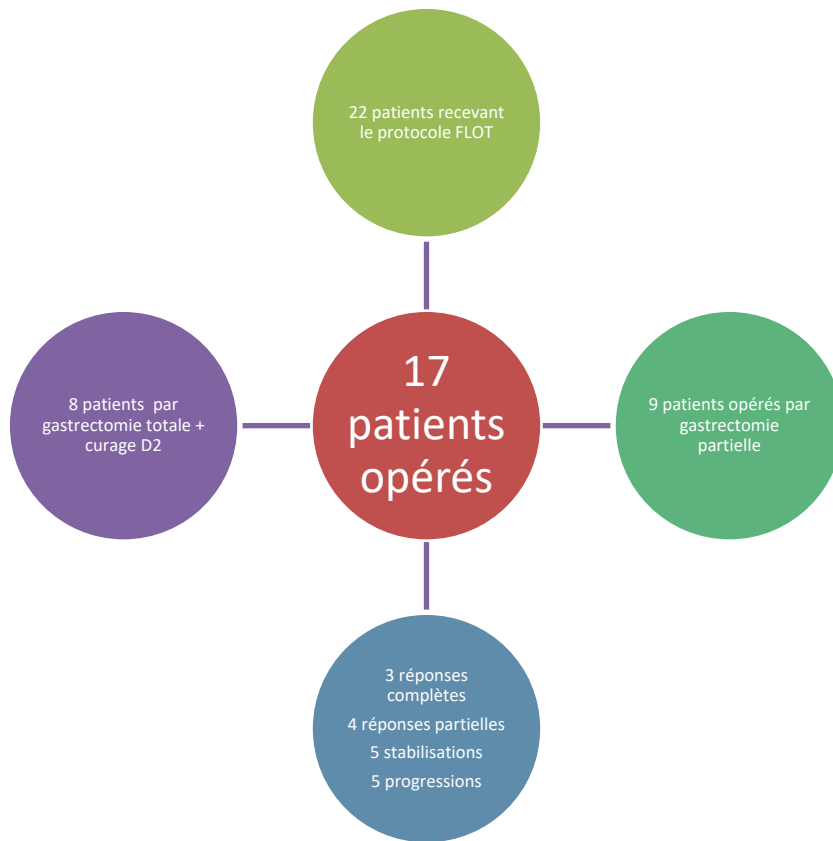
Au Total :

22 patients et patientes ont été inclus dans cette étude rétrospective dont les données ont été extrapolés sur une durée de 3 ans .

17 patients ont pu arriver au stade de la chirurgie et ont été opérés, parmi ceux qui n'y sont pas arrivés 2 avait progressés au cours de la chimiothérapie, et les 3 autres ont été switchés vers un protocole de bichimiothérapie devant des toxicités importantes et une altération de l'état général.

Sur les 17 opérés, 8 d'entre eux ont pu avoir une chirurgie complète à type de gastrectomie totale + curage D2.

On a noté 3 réponses complètes et 5 progressions, 4 patients ont eu une stabilisation de leurs maladies.



3. Toxicités

L'évaluation des effets secondaires a été faite en se basant sur le CTCA toxicity scoring and EORTC quality of life questionnaire .

La plupart des effets secondaires étaient des toxicités de grade 1 et 2 dans 72.2% , dominés par la diarrhée , les nausées et l'anémie .

L'asthénie était également fréquente ainsi que les mucites malgré une prévention active par bains de bouches et conseils d'hygiène bucco-dentaires.

Le décès due à la chimiothérapie n'a pas été relevé, cependant il a été quand même noté 27.3% de toxicités grade 3-4 avec un arrêt de traitement par FLOT et Switch vers du FOLFOX pour 3 patients.

Ces toxicités grade 3-4 étaient des neutropénies entre apyrétique et fébriles malgré le fait que tous nos patients ont été mis sous facteurs de croissances en prévention primaire de façon systématique.

Des diarrhées grades 3-4 ont également été fréquentes.

Tableau 3 :Toxicités du FLOT dans la population étudiée

Toxicité	Grade 1-2	Grade 3-4
diarrhée	10 (45.5%)	3 (13.6%)
nausées	18 (81%)	2(9.09%)
vomissements	9 (40%)	2(9.09%)
constipation	6(27.7%)	1(4.5%)
mucite	15 (68.1%)	2(9.09%)
leucopénie	13 (59%)	
neutropénie	12(54.5%)	5(22.72%)
anémie	19(86.3%)	2(9.09%)
thrombopénie	8(36.36%)	1(4.5%)
ASAT	7(31.8%)	2(9.09%)
ALAT	8(36.36%)	1(4.5%)
fièvre	5(22.7%)	1(4.5%)

Neuropathie périphérique	15(68.1%)	3(13.6%)
douleurs	7(31.8%)	2(9.09%)
alopécie	8(36.3%)	3(13.6%)
rénale	5(22.7%)	0(0%)
infections	7(31.8%)	2(9.09%)
thrombose	4(18.1%)	0 (0%)
Décès toxique	0(0%)	0 (0%)

Il est à noter qu'une réduction de dose a été effectuée chez 8 patients ayant présentés une neutropénie fébrile, diarrhée ou mucite grade 3-4.

IV. Discussion

Ce travail conduit à l'institut national d'oncologie de Rabat a pour but d'exposer les données relatifs à l'application du protocole FLOT recueilli sur une période de 3 ans et en se basant sur les résultats d'efficacité obtenus et sur le profil de tolérance de nos patients marocains .

1. Epidémiologie

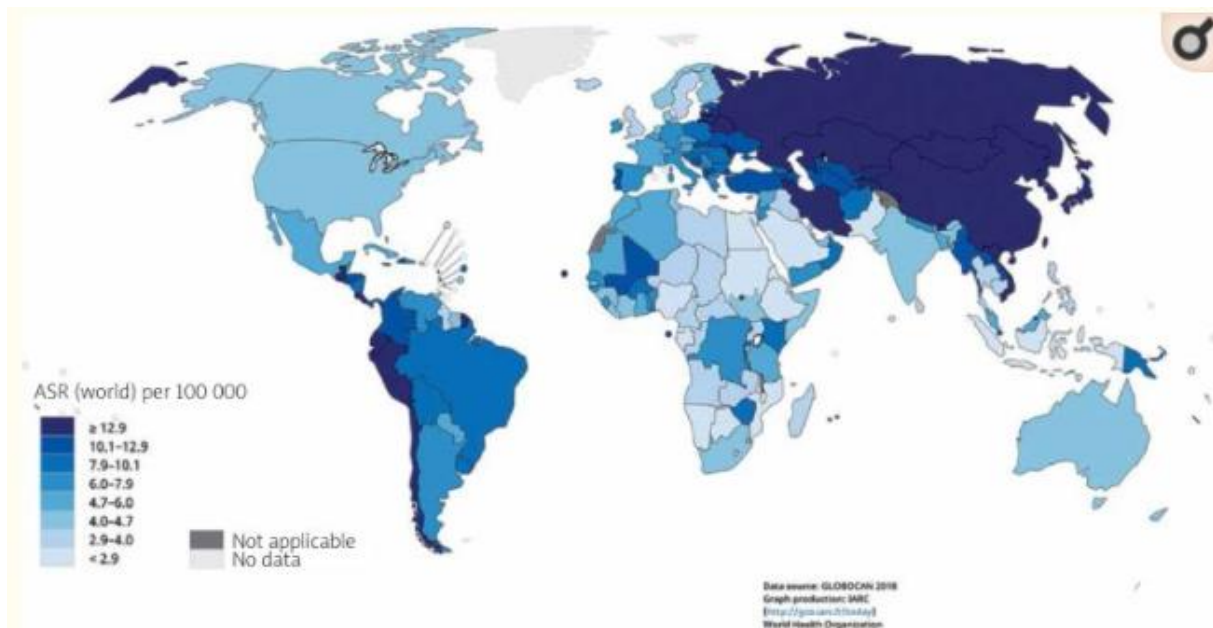
Au niveau mondial, le cancer gastrique est classé 5^{ème} dans le monde et 3^{ème} cause de décès par cancer ce qui fait de lui un des cancers les plus meurtriers [1,2,3] .

Au Maroc, il représente la tête de liste en terme de cancers digestifs mais il est bien plus fréquents dans d'autres régions du monde vu l'implication très importante du régime alimentaire et de la fréquence d'infection par helicobacter pilorii dans sa survenue[1,2] .

L'incidence la plus élevée est retrouvée en Asie de l'est et l'Asie centrale et l'Amérique latine[1,2,3,4] .

En Asie de l'est par exemple , l'incidence moyenne du cancer d'estomac est de 32.1 cas pour chaque 100000 hommes[3,4] .

Parallèlement à ca , l'incidence la plus faible est enregistré en Amérique du nord et en Afrique de l'est à savoir 5.6 cas pour chaque 100000 habitants[4,5] .



Dans plusieurs pays du monde, l'incidence de ce cancer a commencé à diminuer ou du moins à ce stabiliser, comme le cas de la France où le nombre de cas en 2021 était de 6550 comparativement à 6585 en 2015 [5,20].

Cette tendance à la diminution ou à la stabilisation semble se dessiner au Maroc également et dans plusieurs pays occidentaux [2] .

Ceci serait dû à une meilleure connaissance et un meilleur contrôle des facteurs de risques notamment l'éradication de l'helicobacter pylori qui diminue de moitié le risque de ce cancer[2,3] .

Au Maroc , l'infection par l'helicobacter pylorii avoisine les 90% de la population se retrouvant en particulier dans les tranches d'âges entre 20-40 ans contrairement aux pays développés où elle touche au maximum 33 % de la population[1,2] .

Dans notre série de 22 patients , uniquement 2 semblent être infecté mais non traité , l'absence de prise en charge de l'infection chez ces 2 patients pourrait être expliquée par leur niveau socio-économique et l'absence d'une stratégie de dépistage adéquate.

A côté de l'helicobacter pilorii d'autres facteurs peuvent être en cause du cancer gastrique comme les habitudes toxiques (tabagisme et alcool) , les antécédents de gastrite chronique et les antécédents familiaux de cancer gastrique ou de cancers en général (syndrome de lynch ..) [5,6] .

A part le tabagisme , les autres facteurs ne semblent pas se retrouver chez nos patients .

2. Etude Anapathologique :

Tous nos patients avaient des adénocarcinomes ce qui est d'ailleurs le type histologique le plus fréquent dans la littérature également (95%).

Les sous types qu'on retrouve le plus sont l' adénocarcinome tubulaires suivi du papillaire.

Les adénocarcinomes à cellules en bague à chaton représente 16.1% de l'ensemble des ADK et sont associés à un mauvais pronostic car dotés d'un grand potentiel d'infiltration et de dissémination.

Dans notre petite série , 33,3% des patients ont une composante en bague à chaton.

3. Traitement

Bien Avant que le FLOT ne devienne un standard dans les cancers gastriques localisés et localement avancés potentiellement résécables , la chimiothérapie péri-opératoire a toujours été un traitement de référence[16] .

En effet , l'efficacité de cette stratégie a été démontrée par le biais de plusieurs études randomisées , et les molécules utilisés étaient comme d'habitude des sels de platines , des anti-métabolites (5fluorouracile , capécitabine) et des anthracyclines , de ce fait les protocoles administrés était des association de 2 jusqu'à 3 de ces cytotoxiques[15,16] .

Parmi ces études , 2 grands essais MAGIC (5FU-CDDP) et FNCLCC-FFCD (ECF) ayant démontré qu'une chimiothérapie péri-opératoire associant le 5 fluoro-uracile et les sels

de platines permettaient une amélioration de la survie globale (SG) de 13% et 14% respectivement par rapport à la chirurgie seule, la SSP a également été améliorée et le downstaging tumoral [15,16,17] .

Cependant, devant la tolérance moyenne , il a été nécessaire de penser à des alternatives moins toxiques et le Folfox était ainsi devenu une option correcte au 5Fu-CDDP grâce à une étude rétrospective de l'AGEO[14,32] .

Puis vint le FLOT4 , essai qui a pu voir le jour grâce au groupe allemand AIO qui s'est basé sur les données de survies bien que limitées de l'ajout du docetaxel au doublet cisplatine +5FU en situation avancée améliorant la survie sans progression tout ceci avec une tolérance relativement correcte par rapport aux autres triplets de chimiothérapie déjà utilisés[16 ,33,32]

Le groupe allemand a donc pu conduire cette étude randomisée Phase 2-3 sur une population de patient ayant un cancer de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne stade cT2 ou plus ou une maladie cN+ , le bras contrôle avait reçu de l'ECF ou ECX classique (epirubicine + 5FU ou capecitabine + CDDP) [16,18,21,24] .

Grace à cette étude , le FLOT4 est devenu un standard thérapeutique dans les cancers de l'estomac et de la jonction gastro-œsophagienne potentiellement opérable .

4. Design de l'étude FLOT4

C'est un essai multicentre randomisé, tous les patients avaient un cancer de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne confirmé histologiquement .

L'âge médian était de 62 ans et la tranche d'âge majoritaire était celle des moins de 60 ans .

75% des patients étaient de sexe masculin , et 99% avaient un OMS entre 0-1.

70 % des patients inclus avait un stade cT3 dans les 2 bras et 78 % avaient un envahissement ganglionnaire cN+.

Les différents stades semblent être répartis de façon égales entre les 2 bras .

A relever également que dans l'étude, la proportion d'ADK à cellules en bague à chaton qui représente le tiers des cancers gastriques (28%) inclus se rapproche du 33% de notre série .

Les patients avaient donc reçu 4 cures en préopératoire et 4 cures en post-opératoires , l'adjonction des facteurs de croissances n'a pas été faites de façon systématique uniquement dans (33% des cas) contrairement à l'habitude instauré à l'INO et dans plusieurs autres centre de par le monde .

5. Données de chirurgie

Tableau 4 :types d'intervention chirurgicales

chirurgie		FLOT4	Notre série = 22 patients
Patients opérés		94%	77.27%
Type d'intervention	Gastrectomie totale	58%	47.05%
	Autres	39%	52.94%
Curage ganglionnaire D2		57%	47%
Réponse histologique complète	< ou = ypt1	25%	17.6%
	N0	49%	17.6%

Il est à noter que le nombre très limités de notre série ne nous permet pas d'extrapoler et de comparer véritablement nos résultats à ceux de l'essai FLOT4 d'où l'objectif d'étudier

plutôt la tolérance de nos patients marocains sous cette trichimiothérapie cependant , il est facilement notable que nos chiffre semblent grossièrement similaire à ceux du grand essai allemand que ce soit en terme du nombre de gastrectomies totales et de curages ganglionnaires et de réponse histologique complète qui reflète l'effet de ce protocole sur les cancers gastriques et sur leur downstaging.

En effet , il a été démontré dans plusieurs analyses que la réponse histopathologique est corrélée de façon significative au temps de survie des patients (survie globale et survie sans progression) et peut être considéré également selon plusieurs études comme un facteur de risque indépendant [2,14,18] .

Le protocole FLOT4 ne semblent pas également augmenté les complications et / ou la mortalité post-opératoires dans notre série , ceci semblent vrai également dans l'essai AIO et dans plusieurs autres essais et multianalyses réalisé dans ce sens ou le pourcentage ne dépasse pas 10%[16,13,22] .

Tableau 5 :comparatif des résultats de chirurgie entre différentes études

	FLOT : AL Batran and AL	Villanuiva and Al	Allen and All	Wang and All	Notre mini série
Patients opérés	95%	92%	91%	94%	77.2%
Réponse complete pathologique ypT	25%	24.2%	34%	42.6%	17.6%
R0marge saines	85%	76.9%	80%	91%	47%

Réponse complete ganglionnaire ypN0	49%	39.4%	34%	39.5%	17.6%
Complications post- opératoires	5%	20%	32%	10%	44%

Ce tableau compare à d'autres études et expériences d'autres hôpitaux et de centre internationaux les résultats de la chirurgie après FLOT avec l'étude originale et notre , et ce qui ont sort encore une fois est la similitude en terme de patients opérés , de réponses complète histologique et ganglionnaire dans ces différentes études prospectives notamment celles de villanuiva and al , Allen and Al , et Wang et AL , avec l'étude d'Albatran et al [16,25,27].

Le taux de complications post-opératoires reste assez proches malgré quelques écarts entre les centre qui pourrait s'expliquer par les différentes expertises et habitudes chirurgicales qui leurs sont propres .

Il semblent claire également , que le nombre limités de patients dans notre miniserie influent sur le nombre de réponses complètes pathologique et ganglionnaires et le taux de marges saines qui est modérément réduit par rapport aux expériences transcrite dans le tableau comparatif.

Il est important à ajouter que dans notre études bien que la plupart des tumeurs étaient initialement et majoritairement des T3 similairement à l'étude FLOT4 , le nombre de N+ était beaucoup plus représenté dans notre série (86.31%) versus (47%)dans FLOT4 et le contingent de cellules en bagues à chaton légèrement supérieur (33.3%) vs (28%) connu pour être un type histologique de mauvais Pc.

6. Tolérance et effets indésirables

Dans l'essai allemand AIO , les 2 bras avait des profils de tolérances légèrement différents , mais la neutropénie grade 3 et 4 était la toxicité la plus fréquente dans les 2 groupes avec un peu plus de nombres dans le bras FLOT4 (40 vs 50%)[16,26] .

Parallèlement , les nausées grade 3 et 4 étaient plus fréquent dans le bras ECF /DCF (16% vs 7% uniquement dans le FLOT4) , ceci est clairement expliqué par l'utilisation de l'oxaliplatine au lieu du cisplatine dans le FLOT4 est qui est connu pour être moins émétisant que ce dernier[28] .

Les infections étaient également plus retrouvées chez les patients mis sous FLOT4 que ceux ayant reçu de l'ECF/DCF[16] .

En résumé , les 3 toxicités grades 3 et 4 observés dans les 2 bras sont comme suit :

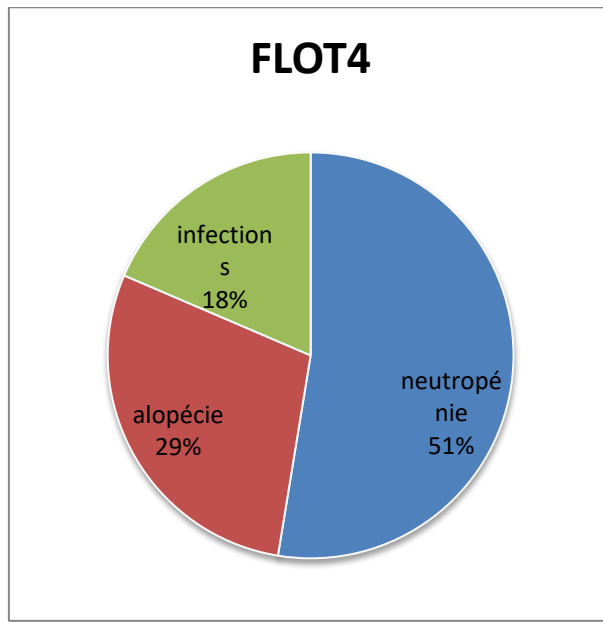


Figure 4 :Toxicités grade 3-4 les plus fréquentes sous FLOT

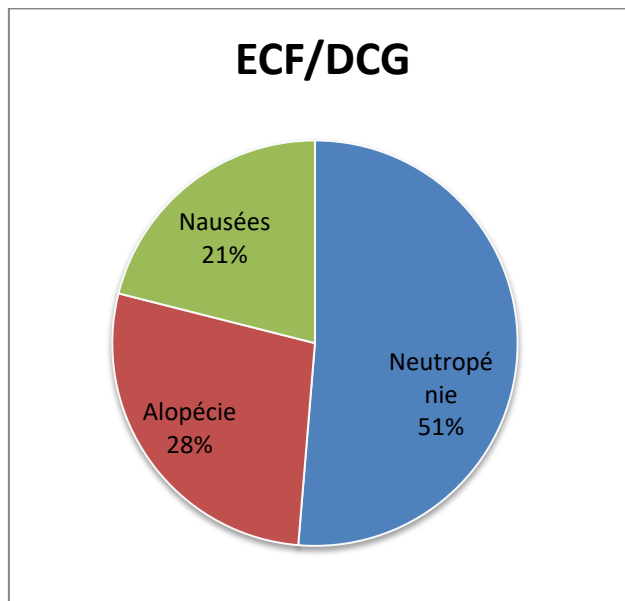


Figure 5 :Toxicités grade 3-4 les plus fréquentes sous ECF /ECX

De façon constante , notre petite série semble confirmer les données de l'essai FLOT4 dans la prédominance des toxicités hématologiques avec la neutropénie grade 3-4 en haut du podium.

Le Docetaxel comme on le sait est connu pour donner des neutropénies qui dans certains cas peuvent être sévère pouvant conduire à des infections et des neutropénie fébriles qui sont des urgences oncologiques[17,24] .

La survenue de neutropénie apyrétique peut également espacer les intercures et avoir des conséquences sur l'efficacité de la thérapie et la survie des patients[29] .

Des facteurs individuelles peuvent accroître le risque de neutropénie grade 3-4 chez le patient recevant le docetaxel , en effet dans beaucoup d'études rétrospectives , les femmes ont présentés beaucoup plus d'évènements de ce genre contre un peu moins d'hommes , suggérant la possibilité d'une sensibilité accrue au docetaxel chez le sexe féminin plus particulièrement lorsque les doses sont élevées ,cette différence entre les 2 sexes peut également être expliqué par la présence d'un gène le rs18811668 codant pour une protéine impliquée dans la régulation des niveaux d'œstrogènes et qui a été associé à la survenue de neutropénie mais également à une mauvaise clairance du docetaxel [25,30] .

Bien que la prescription de facteur de croissance type GCSF n'était pas faites de façon systématique dans l'ESSAI AIO , actuellement la plupart des centres de cancérologie utilisent ces facteurs de croissance à titre de prévention primaire , en effet il a été démontré dans plusieurs séries que plus de la moitié des patients recevant le flot avaient eu un report de cures et que l'administration de facteur de croissance permettait de réduire ce risque de façon significative[16 ,28,31] .

Dans notre mini-série la neutropénie grade 3-4 bien que fréquente ne représentait que 22.72% car nos patients avaient bénéficiaient de GCSF également en prévention primaire.

La diarrhée également effet secondaire très fréquent avec majoritairement des diarrhées

grade 1-2 (50% des cas dans l'essai AIO et 45.5% des cas dans notre série), cependant les grade 3-4 étaient également présents dans l'essai FLOT et occupait la 5^{ème} place en terme de toxicités graves avec 10 % des patients , dans notre série les diarrhées grade 3-4 étaient beaucoup plus fréquentes que dans l'essai originale .

Les complications qui peuvent en découler pouvaient mettre en jeu le risque vitale et fonctionnelle (déshydratation aigue , insuffisance rénale aigue ,troubles électrolytiques graves)sans oublier la prolongation des délais d'intercures et les troubles de l'adhérence thérapeutiques et nécessitaient une hospitalisation en urgence d'où l'importance de l'information et de la prévention et d'une prise en charge rapide[16,25,26] .

Le 5FU est la molécule du protocole responsable de cet effet indésirable , il appartient à la famille des anti-métabolites de type antipyrimidique dont le mécanisme d'action principale est de bloquer la méthylation de l'uracile en thymine aboutissant à une inhibition de la synthèse de l'ADN.

Nos patients ont été particulièrement informés et sensibilisés à par rapport à cet effet , une ordonnance leurs a également été délivrée comportant un anti laxatif : le loperamide avec un protocole adapté selon le nombre de selles , standard utilisé dans notre centre dès l'apparition des premiers signes de diarrhées afin d'éviter l'évolution rapide vers des complications aiguës graves . En parallèle les patients ayant eu une diarrhée gradée 3-4 ont été rapidement pris en charge en hospitalisation , et pas de décès secondaire n'a été enregistré .

Il est à noter que dans notre centre, la recherche de déficit de la DPD ne se fait pas .

Le pourcentage de neuropathie périphérique dans l'étude FLOT et notre petite série semble similaire avec respectivement 64% et 68% , cependant là où ça semble différent c'est dans la catégorie grade 3-4 ou notre mini-série semble dépasser l'étude FLOT , en effet 13.6% de nos patients ont dû souffrir de neuropathies invalidantes et permanentes la contre uniquement 7% des patients dans l'étude original[16,25] .

La mucite également semble être plus fréquente dans notre série tout grade confondus que dans l'étude FLOT , et 9% de nos patients ont été hospitalisés pour traitement et une réduction de dose a été faite pour les cures restantes.

Pour le reste des effets secondaires , les pourcentages sont à peu près similaires , et la gravité semble être faible .

Aucun décès toxique n'a été relevé dans notre étude ce qui suggère qu'une bonne gestion des effets indésirables est possible avec une bonne connaissance , une prise en charge à temps et la collaboration du malade qui devrait être informé des incidents inhérents à l'utilisation de la chimiothérapie et du FLOT en particulier.

7. Limitations de l'étude :

Notre étude a certaines limitations, la première étant le nombre insuffisant des patients qui rend l'interprétation statistique des résultats concernant l'efficacité du FLOT non significative , d'où notre objectif d'étudier plutôt le profil de tolérance de ce protocole sur notre échantillon , également le fait que les données soient des données rétrospectives.

Ces 2 éléments rendent l'atteinte d'un niveau d'évidence correcte quasi –impossible.

Cependant les résultats concernant la tolérance du FLOT semblent concordants avec la majorité des études et expériences des différents centres .

V. Conclusion

Notre travail a pu démontrer outre le fait que le profil de tolérance du protocole FLOT est grossièrement similaire aux différentes expériences similaires réalisées dans le monde , que ce dernier semble être un protocole sûr à utiliser si bonne sélection des patients ,gestion précoce des toxicités combiné à une prévention du patient des éventuelles effets désirables possibles .

VI. Résumés

Résumé

Introduction :

Le FLOT4 est devenu depuis 2017 un standard thérapeutique à utiliser en périopératoire chez les patients ayant un cancer de l'estomac localement avancé en prouvant son efficacité et sa supériorité par rapport à un autre protocole le ECF/ECX avec un profil de tolérance jugé correct pour une trichimiothérapie.

Matériel et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à l'institut national d'oncologie médical de Rabat sur une période de 3 ans allant de 2017 à 2021 sur 22 patients ayant un cancer de l'estomac localement avancé ayant reçu le protocole FLOT4 et ayant été opérés.

Résultats :

22 patients suivis pour un cancer de l'estomac et de la jonction-oeso-gastrique ont pu recevoir le FLOT4, sur ces 22 patients ,68.1% étaient de sexe masculin, l'âge moyen était de 53 ans et 63% avaient un OMS à 2.

77,27% étaient des stades III et 86% avait un envahissement ganglionnaire.

2 patients ont progressés avant la chirurgie et 22% n'ont pas pu être opérés.

72.2% avaient eu des toxicités de grade 1 et 2 dominés par la diarrhée, les nausées et l'anémie.

Les toxicités de grade 3-4 étaient dominées par des neutropénies, des diarrhées et une alopecie.

1 patients a dû arrêter son traitement prématurément et 3 autres ont été switchés vers le Folfox.

Une réduction de dose a été réalisée chez 8 patients.

Aucun décès inhérent à la chimiothérapie n'a été relevé .

Conclusion :

Il semble que le FLOT soit un protocole sur et gérable chez des patients en bon état général, cependant une gestion des effets indésirables à temps et la prévention par information du patient au préalable des risques éventuels devra être au centre de l'administration de toute chimiothérapie et en particulier quand elle associe plus de 2 molécules de cytotoxiques .

Abstract

Introduction:

Since 2017, FLOT4 has become a therapeutic standard to be used perioperatively in patients with locally advanced stomach cancer by proving its efficacy and its superiority compared to another protocol, the ECF / ECX with a safety profile considered correct for a protocol using 3 cytotoxics.

Material and methods :

This is a retrospective study carried out at the National Institute of Medical Oncology in Rabat over a period of 3 years from 2017 to 2021 on 22 patients with locally advanced stomach cancer who received the FLOT4 protocol and having been operated.

Results:

22 patients followed for cancer of the stomach and the gastric-esophageal junction were able to receive FLOT4, of these 22 patients, 68.1% were male, the mean age was 53 years and 63% had an OMS to 2.

77.27% were stage III and 86% had lymph node involvement.

2 patients progressed before surgery and 22% could not be operated on.

72.2% had had grade 1 and 2 toxicities dominated by diarrhea, nausea and anemia.

Grade 3-4 toxicities were dominated by neutropenia, diarrhea, and alopecia.

1 patient had to stop treatment prematurely and 3 others were switched to Folfox.

Dose reduction was performed in 8 patients.

No deaths inherent to chemotherapy have been reported.

Conclusion:

It appears that FLOT is a safe and manageable protocol in patients in good general condition, however timely management of adverse effects and prevention by informing the patient beforehand of possible risks should be primordial to the administration of any chemotherapy and particularly when it combines more than 2 cytotoxic molecules.

ملخص

مقدمة:

معياريًا علاجيًا لاستخدامه أثناء الجراحة في المرضى المصابين بسرطان المعدة FLOT4 منذ عام 2017 ، أصبح مع ملف تعريف أمان يعتبر صحيًا ECX / ECF المتقدم محليًا من خلال إثبات فعاليته وتفوقه مقارنة ببروتوكول آخر ، لعلاج الشعر.

المواد والطرق :

تم إجراء هذه الدراسة بأثر رجعي في المعهد الوطني لطب الأورام بالرباط على مدى 3 سنوات من 2017 إلى وخضعوا للجراحة FLOT4 2021 على 22 مريضًا مصابًا بسرطان المعدة المتقدم محليًا والذين تلقوا بروتوكول

نتائج:

، من هؤلاء 22 مريضًا ، FLOT تمت متابعة 22 مريضًا لسرطان المعدة وتمكن الموصل المعدي المريئي من تلقي إلى 2.168.1% من الذكور ، متوسط العمر 53 عامًا و 63% لديهم 27.77% كانوا في المرحلة الثالثة و 86% أصيبوا بالعقدة الليمفاوية. تقدم مريضان قبل الجراحة ولم يكن بالإمكان إجراء العملية بنسبة 22%. 2.72% لديهم سمية من الدرجة الأولى والثانية يغلب عليها الإسهال والغثيان وفقر الدم. سيطرت السمية من الدرجة 3-4 على قلة العدلات والإسهال والثعبية. Folfox اضطر مريض واحد إلى التوقف عن العلاج قبل الأوان وتم تحويل 3 آخرين إلى تم إجراء تخفيض الجرعة في 8 مرضى. لم يتم الإبلاغ عن أي وفيات متصلة في العلاج الكيميائي.

استنتاج:

هو بروتوكول آمن ويمكن التحكم فيه في المرضى في حالة عامة جيدة ، ولكن الإدارة في الوقت FLOT يبدو أن المناسب للتأثيرات الضارة والوقاية من خلال إبلاغ المريض مسبقًا بالمخاطر المحتملة يجب أن يكون أمرًا أساسيًا لإدارة أي علاج كيميائي. من 2 جزيئات السامة للخلايا.

VII. Références

- 1-El bouihi M. Actualités thérapeutiques des cancers de l'estomac Thèse pour l'obtention de doctorat en medecine, CHU Ibn Rochd, Casablanca 2004.
- 2-Faiver J., Benhachem A.M. Epidémiologie et étiologie des tumeurs gastriques malignes. *Rev. Prat. (Paris)* 1997 ; 47 : 833-836.
- 3- Inove M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad.Med. J.* 2005; 81: 419-424.
- 4-Yang L., Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol* 2006; 12(1):17-20.
- 5-Leung WK, Ming-shiang Wu, Kakugawa Y. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9: 279–87.
6. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635–648. doi:10.1016/S0140-6736(20)31288-5
- 7-Venerito M, Ford AC, Rokkas T, et al. Review: prevention and management of gastric cancer. *Helicobacter.* 2020;25(Suppl S1):e12740. doi:10.1111/hel.12740
8. Wang FH, Shen L, Li J, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cancer Commun.* 2019;39(1):10. doi:10.1186/s40880-019-0349-9
9. Rausei S, Lianos GD. Treatment of gastric cancer. *Cancers.* 2020;12(9):9. doi:10.3390/cancers12092627
10. Ilson DH. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(6):525–529. doi:10.1097/MOG.0000000000000679
11. Wang X-Z, Zeng Z-Y, Ye X, et al. Interpretation of the development of neoadjuvant

therapy for gastric cancer based on the vicissitudes of the NCCN guidelines. *World J Gastrointest Oncol.* 2020;12(1):37–53. doi:10.4251/wjgo.v12.i1.37

12. Petrillo A, Smyth EC. Multimodality treatment for localized gastric cancer: state of the art and new insights. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(4):347–355. doi:10.1097/CCO.0000000000000630

13. Zhao Q, Lian C, Huo Z, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced gastric cancer: a multicenter randomized clinical trial. *Cancer Med.* 2020;9(16):5731–5745. doi:10.1002/cam4.3224

14. Yan Y, Yang A, Lu L, et al. Impact of neoadjuvant therapy on minimally invasive surgical outcomes in advanced gastric cancer: an International Propensity Score-Matched Study. *Ann Surg Oncol.* 2020. doi:10.1245/s10434-020-09070-9

15. Kang Y-K, Cho H. Perioperative FLOT: new standard for gastric cancer? *Lancet.* 2019;393(10184):1914–1916. doi:10.1016/S0140-6736(18)33189-1

16. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the Phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1697–1708. doi:10.1016/S1470-2045(16)30531-9

17. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1237–1244. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0515

18. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin

and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948–1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1

19. Sah BK, Zhang B, Zhang H, et al. Neoadjuvant FLOT versus SOX Phase II randomized clinical trial for patients with locally advanced gastric cancer. *Nat Commun*. 2020;11(1):6093. doi:10.1038/s41467-020-19965-6

20. Scott LJ. Apatinib: a review in advanced gastric cancer and other advanced cancers. *Drugs*. 2018;78(7):747–758. doi:10.1007/s40265-018-0903-9

21. Nie S, Yang G, Lu H. Current molecular targeted agents for advanced gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2020;13:4075–4088. doi:10.2147/OTT.S246412

22. Zhou N, Zhang C, Liu D, et al. Apatinib in combination with S-1 as first-line treatment in patients with advanced metastatic gastric cancer: results from an open, exploratory, single-arm, phase II trial. *Oncologist*. 2020. doi:10.1002/onco.13613

23. Zheng Y, Yang X, Yan C, et al. Effect of apatinib plus neoadjuvant chemotherapy followed by resection on pathologic response in patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: a single-arm, open-label, phase II trial. *Eur J Cancer*. 2020;130:12–19. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.013

24. Cheng H, Sun A, Guo Q, et al. Efficacy and safety of apatinib combined with chemotherapy for the treatment of advanced gastric cancer in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2173–2183. doi:10.2147/DDDT.S170678

20. Zhang J, Zang X, Liu Y, et al. Efficacy and perioperative safety of FLOT regimen in neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma. *Chin J Gen Surg*. 2020;11(35):847–851. doi:10.3760/cma.j.cn113855-20200607-00460

25. Zhao Q, Guan L, Lv H, et al. Analysis of the efficacy prediction and prognostic factors for advanced gastric cancer treated with apatinib. *China Oncol.* 2018;3(28):203–209. doi:10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.03.006
26. Byrd DR, Brierley JD, Baker TP, et al. Current and future cancer staging after neoadjuvant treatment for solid tumors. *CA Cancer J Clin.* 2020. doi:10.3322/caac.21640
27. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised Phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):616–628. doi:10.1016/S1470-2045(18)30132-3
28. Kawazoe A, Fukuoka S, Nakamura Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1057–1065. doi:10.1016/S1470-2045(20)30271-0
29. Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase 3 trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol.* 2020;38(18):2053–2061. doi:10.1200/JCO.19.03296
30. Wang K, Ren Y, Ma Z, et al. Docetaxel, oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FLOT) as preoperative and postoperative chemotherapy compared with surgery followed by chemotherapy for patients with locally advanced gastric cancer: a propensity score-based analysis. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3009–3020. doi:10.2147/CMAR.S200883
31. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for research and treatment of cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5210–5218. doi:10.1200/JCO.2009.26.6114

32. Rausei S, Bali CD, Lianos GD. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Has the time to decelerate the enthusiasm passed us by? *Semin Oncol.* 2020;47(6):355–360. doi:10.1053/j.seminoncol.2020.07.003
33. Anter AH, Abdel-Latif RM. The safety and efficacy of fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) combination in the front-line treatment for patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: phase II trial. *Med Oncol.* 2013;30(1):451. doi:10.1007/s12032-012-0451-1
34. Geng R, Song L, Li J, et al. The safety of apatinib for the treatment of gastric cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(11):1145–1150. doi:10.1080/14740338.2018.1535592
35. Tian Z, Wang X, Liu Z, et al. Safety and efficacy of combination therapy with apatinib and doxorubicin in metastatic soft tissue sarcomas: an observational study from multiple institutions. *Cancer Manag Res.* 2019;11:5293–5300. doi:10.2147/CMAR.S207150