



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



Année 2017

Thèse N° 167/17

# CHIMIOTHÉRAPIE PÉRI OPÉRATOIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DES ADÉNOCARCINOMES GASTRIQUES ( a propos de 43 cas )

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/07/2017

PAR

Mme. EZZAKI SOUKAINA

Née le 19 Mai 1992 à Fes

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Adénocarcinome gastrique - Chirurgie - Chimiothérapie périopératoire - RCC - Pronostic

JURY

M. AIT LAALIM SAID.....	PRESIDENT
Professeur de Chirurgie Générale	
M. IBN MAJDOUB HASSANI KARIM.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. EL BOUHADDOUTI HICHAM.....	} JUGES
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. EL MAZGHI SI ABDERRAHMAN.....	
Professeur agrégé de Radiothérapie	

## LISTE DES ABREVIATIONS

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

---

R1	Résection microscopique incomplète
RCC	Radio-chimiothérapie concomitante.
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
RR	Risque Relatif.
RT	Radiothérapie.
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results.
SS	Survie globale
SSR	Survie sans récurrence
TDM TAP	Tomodensito-métrie thoraco-abdomino-pelvienne.
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive.
UICC	L'Union Internationale Contre le Cancer.

# PLAN

INTRODUCTION .....	6
OBJECTIFS .....	9
MATERIELS ET METHODES.....	10
A/Matériels.....	11
1. Cadre de l'étude.....	11
2. Type de l'étude .....	11
3. Critères d'inclusion .....	11
4. Critères d'exclusion .....	11
B/Méthodes.....	12
1. Sources des données.....	12
2. Saisie des données et analyse statistique .....	12
RESULTATS.....	16
A/Caractéristiques des patients .....	17
B/Données épidémiologiques.....	19
1. Selon le sexe des patients .....	19
2. Selon l'âge des patients.....	20
3. Selon l'origine géographique des patients .....	21
C/ Données cliniques .....	23
1. Selon les facteurs de risque .....	23
2. Selon les symptômes révélateurs .....	23
D/ Données paracliniques .....	25
1. Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) et résultats de l'étude anatomopathologique.....	25
2. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP).....	28
3. Le bilan biologique.....	29

E/Prise en charge thérapeutique .....	30
1. Chimiothérapie péri opératoire.....	30
2. Chirurgie seule .....	35
3. Chimiothérapie adjuvante.....	37
4. Radiochimiothérapie concomitante.....	38
5. Traitements palliatifs.....	38
F/ suites post-opératoires .....	40
1. mortalité post opératoire.....	40
2. morbidité.....	41
3. récurrence tumorale .....	41
4. survie.....	43
5. facteurs pronostiques .....	44
DISCUSSION.....	46
I. Moyens .....	49
II. Indications et recommandations.....	82
III. Facteurs pronostiques .....	85
1. Adénocarcinomes à cellules indépendantes (ADCI), un facteur péjoratif indépendant ? .....	86
2. Une résistance à la chimiothérapie ? .....	88
IV. Surveillance post thérapeutique .....	91
PERSPECTIVES .....	93
CONCLUSION.....	96
RESUMES .....	98
BIBLIOGRAPHIE .....	106

# INTRODUCTION

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

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

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

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

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

Les causes en sont multifactorielles, cependant, des progrès récents ont permis d'éclaircir l'étiopathogénie des cancers gastriques en confirmant l'implication de l'*Helicobacter pylori* (HP) et en démontrant le rôle d'autres facteurs environnementaux. [5]

Le diagnostic est basé sur l'endoscopie digestive haute mais seule l'étude anatomo-pathologique permet de confirmer le caractère malin des lésions.

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

Le traitement à visée curative du cancer gastrique repose sur la résection chirurgicale complète de la tumeur primitive associée à un curage ganglionnaire extensif. [6] Toutefois, la survie à 5 ans des patients traités par chirurgie seule laisse à désirer, celle-ci ne dépasse pas 20-30% chez les malades avec des stades avancés.

Devant ces chiffres alarmants, des équipes de scientifiques à travers le monde ont mené des études sur d'éventuelles thérapies néo-adjuvantes et adjuvantes.

C'est ainsi que ces vingt dernières années des traitements tels que la chimiothérapie péri-opératoire et la radio chimiothérapie concomitante ont pris un essor majeur.

En effet, au vu de l'amélioration considérable de la survie à 5 ans, qui est passée à 36% grâce à la chimiothérapie, et à 42% grâce à la RCC, ces deux moyens font désormais office de gold standards dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques en Europe et aux Etats unis. [89] [73]

Au service de chirurgie viscérale du CHU Hassan II, nous avons recensé 43 cas d'adénocarcinome gastrique hospitalisés entre Janvier 2015 et Décembre 2016. 12 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante.

## OBJECTIFS

- Evaluer l'efficacité de la chimiothérapie péri opératoire dans notre contexte chez des patients atteints d'adénocarcinome gastrique.
- Déterminer l'impact réel de la chimiothérapie néo adjuvante sur la potentialisation d'un éventuel geste chirurgical (downstaging tumoral, extension locorégionale, envahissement ganglionnaire).
- Evaluer ses bénéfices en matière de survie globale et survie sans récurrence.

Et ceci en comparant nos résultats avec les données de la littérature afin de mesurer la reproductibilité de cette attitude thérapeutique au sein de notre établissement.

# MATERIELS ET METHODES

## A. Matériels :

### 1. Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée au service de chirurgie viscérale B du centre hospitalier universitaire HASSAN II (CHU) de Fès.

### 2. Type de l'étude

Ce travail est une étude descriptive rétrospective allant de Janvier 2015 à Décembre 2016, concernant une série de 43 patients traités pour adénocarcinome de l'estomac confirmé par un examen histologique.

### 3. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les patients porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac, toutes localisations confondues, hospitalisés dans notre service pour prise en charge.

### 4. Critères d'exclusion

- Les tumeurs de la jonction gastro-œsophagienne.
- Les tumeurs duodénales avec extension gastrique.
- Les patients ayant une tumeur dont le type histologique est autre que l'adénocarcinome.

## **B. Méthodes :**

### **1. Source des données**

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

- Du service de chirurgie viscérale B du CHU Hassan II.
- Des services d'oncologie et de radiothérapie de l'hôpital d'oncologie.

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

La saisie des données a été réalisée dans Microsoft Excel 2016 et l'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 20.

## INTERET ET INDICATIONS DE LA CHIMIOThERAPIE PERIOPERATOIRE DANS LES TUMEURS GASTRIQUES

SERVICE DE CHIRURGIE VISCERALE B

CHU HASSAN II FES

HOSPITALISATION : du.....au.....

I/ Identité

 IP.....NO..... Nom & Prénom..... Age.....ans Sexe :  M  F Origine..... Adresse : .....

.....

 Milieu :  Rural  Urbain

Province : .....

 Tél : .....

II/ Facteurs étiologiques :

 Alimentation riche en sel ( salaison, fumaison ...) ATCDs de Tm gastrique chez apparenté de 1er degré Patient connu porteur de HNPCC Patient connu porteur de PAF ATCDs d'ulcère gastrique ATCDs de gastrite chronique atrophique ATCDs de maladie de ménétier Gastrectomie partielle Sérologie de l'Helicobacter pylori positive

Caractéristiques de la tumeur :

III/ Localisation de la tumeur

FOGD :

 Cardia Fundus Antre Pylore Corps Grande courbure Petite courbure Forme étendue

IV/ Type anatomopathologique :

1/Macroscopie :

 Ulcérée Végétante Ulcéro-végétante

2/Microscopie :

 Bien différencié : Moyennement différencié Peu différencié Indifférencié Carcinome à cellules indépendantes Composante de cellules indépendantes

V/ Bilan radiologique :

A/Radio pulmonaire :

- Normale  
 Lésion métastatique

B/ Echographie abdominale :

- Normale  
 Méta hépatique : caractéristiques :  
 ADPs: Caractéristiques : ...  
 Epanchement péritonéal

C/ TDM TAP

- Localement évoluée  
 ADPs loco régionales  
 Métastase hépatiques  
 Carcinose péritonéale  
 Méta pulmonaire  
 Méta osseuse

D/ TDM TAP post chimio Péri-opératoire :

- Régression de l'envahissement local : Oui  
 Non   
 Régression de métastase à distance : Oui  
 Non

VI/ Biologie

- Hémoglobine.....g/dL  
 Plaquettes.....  
 TTP.....%  
 Albuminémie.....g/L  
 ACE .....  
 CA 19- 9.....  
 Autres : .....

VII/Exploration chirurgicale

- Carcinose ....  
 Siège de la tumeur .....  
 Métastases .....  
 Etendue locorégionale .....

VIII/Traitement chirurgical réalisé :

- Gastrectomie totale  
 Gastrectomie totale élargie  
 Gastrectomie polaire inférieure 2/3  
 Gastrectomie polaire inférieure 4/5  
 Résection palliative  
 Gastro-entéro-anastomose  
 Jéjunostomie d'alimentation  
 Autre : ...

VIII/Type de curage ganglionnaire fait :

- D1  D3  
 D1,5 (D1 1/2)  D4  
 D2

IX/ Etude anatomopathologique de la pièce opératoire :

- Type histologique : Adénocarcinome  
 Degré de différenciation :  
 Bien différencié  
 moyennement différencié  
 Peu différencié  
 Carcinome à cellules indépendantes  
 Composante de cellules indépendantes ( ....%)  
 Nombre de ganglions atteints par rapport au nombre total des ADPs :  
 Effraction capsulaire :  
 Oui  Non   
 Emboles vasculaire :  
 Oui  Non   
 Engainement péri nerveux :  
 Oui  Non   
 Limites de résection :  
 -Proximale : Saines  Tumorales

X/ Classification pTNM :

1. Stade 0 :
2. Stadel : IA  B
3. Stadel : IIA  IB
4. Stade III : IIIA  IIB  IIC
5. Stade IV

XI/ Prise en charge péri op et adjuvante :

Chimiothérapie péri opératoire

Protocole pré opératoire :

Cures préopératoire : C1 :.....

C2 :..... C3 :.....

Protocole post opératoire :

Cures post opératoires : C1 :.....

C2 :..... C3 :.....

Chimiothérapie adjuvante

RCC : Curative  Palliative

Chimiothérapie palliative

XII/ Evolution :

Complications post chirurgicale :

Récidive locale.

Récidive à distance : Localisation :

Survie :

Décès.

# RESULTATS

## A/ Caractéristiques des patients

Entre le 01/01/2015 et le 31/12/2016 nous avons inclus dans notre étude 43 patients atteints d'adénocarcinome gastrique diagnostiqué sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques.

Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 1: Récapitulatif des caractéristiques de nos patients

		n	%
<b>Nombre de patients</b>		43	100
<b>Age</b>	Médian	58	-
	Moyen	57,21	-
	Extrêmes	32-85	-
<b>Sexe</b>	Hommes	27	62,8
	Femmes	16	37,2
	Sex-ratio	1,68	-
<b>Signes fonctionnels</b>	Epigastalgies	38	88,4
	Vomissements post prandiaux	21	48,8
	Hématémèses	5	11,6
	Mélénas	10	23,3
	Dysphagie	5	11,6
	Amaigrissement	30	69,8
	Sensibilité épigastrique	19	44,2
<b>Signes physiques</b>	Masse abdominale	7	16,3
	Syndrome anémique	20	46,5
<b>Localisation</b>	Antre	8	18,6
	Région antropylorique	13	30,2
	Forme étendue	5	11,6
	Petite courbure	3	7
	Grande courbure	3	7
	Cardia	5	11,6
	Pylore	5	11,6
	Corps	1	2,3
<b>Type histologique</b>	ADK bien différencié	1	2,3
	ADK moyennement différencié	10	23,3
	ADK peu différencié	12	27,9
	Carcinome à cellules indépendantes	15	34,9

## B/Données épidémiologiques

### 1. Selon le sexe des patients

La prédominance masculine est nette. En effet, parmi les 43 cas colligés au service de chirurgie viscérale durant la période d'étude, 27 cas sont de sexe masculin et 16 cas sont de sexe féminin soit un sex-ratio de 1,68 (fig.8).

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

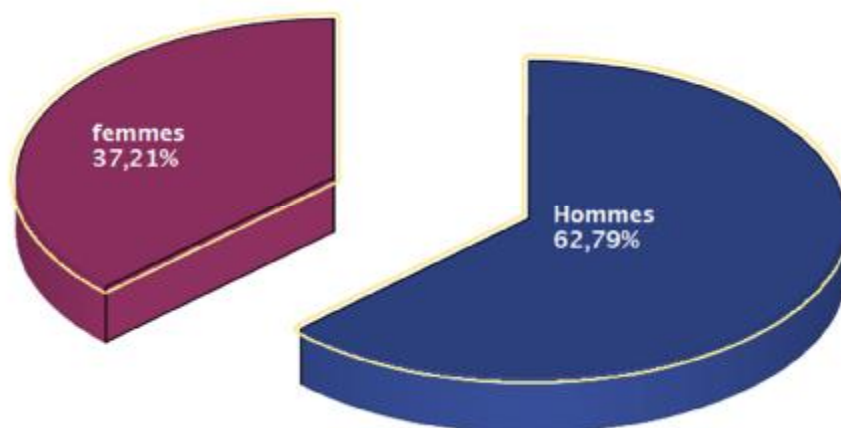


Figure 1: Répartition des patients selon le sexe

## 2. Selon l'âge des patients

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude tout sexe confondu est de 57,19 ans avec des extrêmes de 32 ans et 85 ans et une médiane de 58 ans.

Un pic de fréquence est noté dans la tranche d'âge entre 50 et 59 ans.

Tableau 2: Répartition des patients selon les facteurs sexe et âge par tranche de 10 ans

Tranche d'âge	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Hommes (N=27)	2	3	8	10	3	1
Femmes (n=16)	3	2	7	2	1	1
Total (n=47)	5	5	15	12	4	2

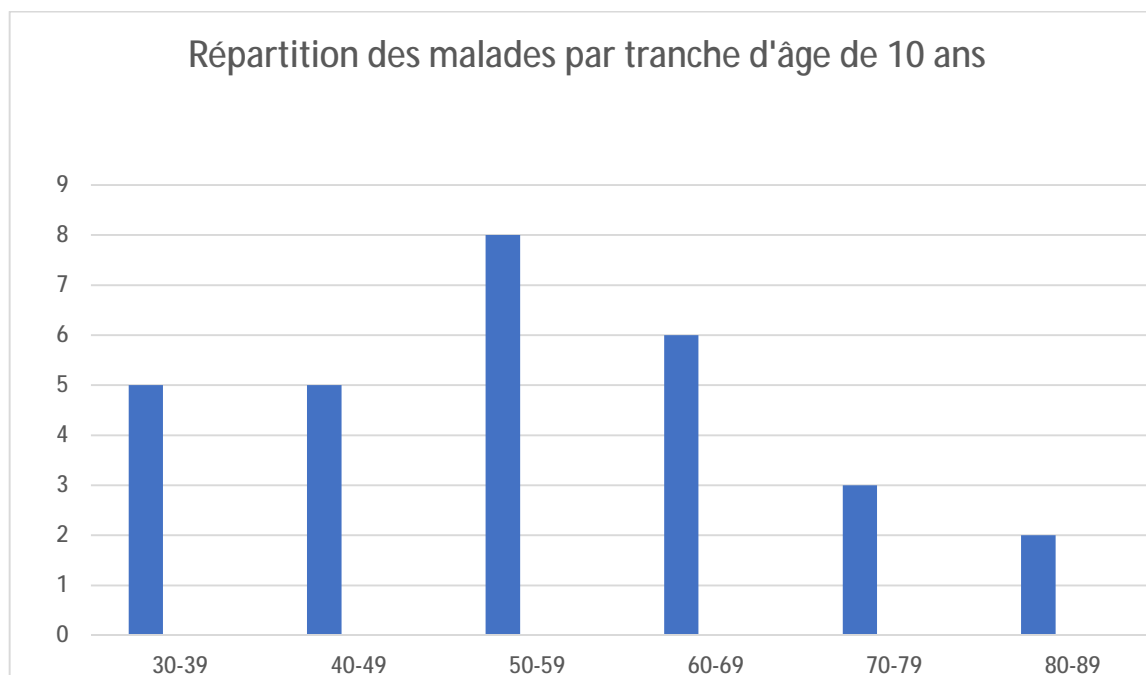


Figure 2: Répartition des malades selon la tranche d'âge.

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

22 cas (soit 51,2% des cas) sont des malades résidents à Fès.

5 cas viennent de Taza, soit 11,6% des patients, 4 sont de Meknès.

Taounat, Sefrou et Khenifra représentent respectivement 4,7% des cas.

Le reste des patients sont répartis entre Errachidia, Imouzzar, Ouazzane et El Hoceima.

Tableau 3: Répartition géographique de nos patients

Ville	Nombre	Pourcentage
Fès	22	51,2
Taza	5	11,6
Taounat	2	4,7
Meknès	4	9,3
Sefrou	2	4,7
Errachidia	3	7,0
Khenifra	2	4,7
Imouzzar	1	2,3
Ouazzane	1	2,3
El Hoceima	1	2,3
Total	43	100,0

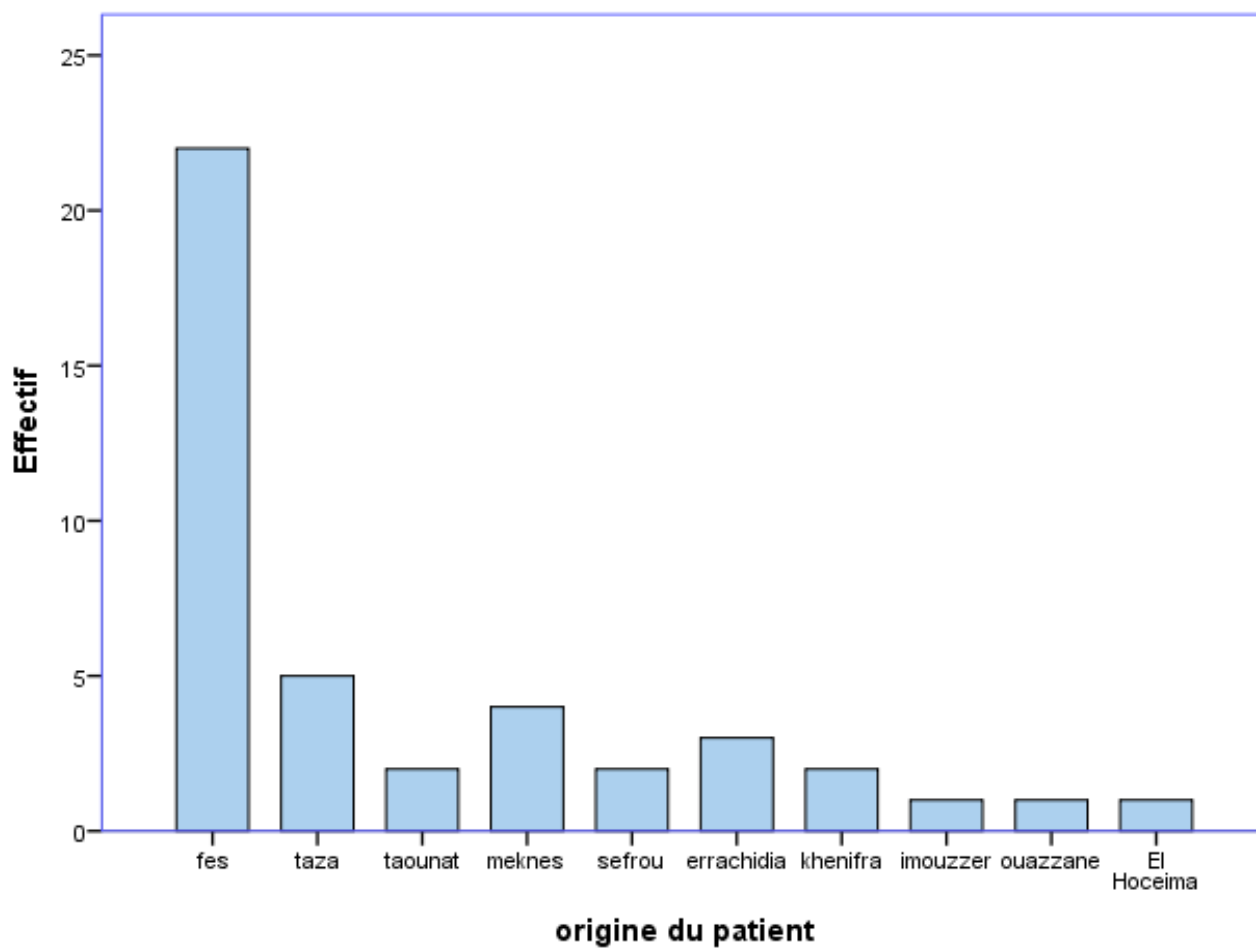


Figure 3 : Répartition géographique des cas.

## C/Données cliniques

### 1. Selon les facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque qui ont pu être précisés dans notre étude, l'anamnèse a noté un tabagisme chronique chez 16,27 % des patients (soit 7 cas), un cas de gastrectomie partielle, soit 2,3%, pour sténose gastrique avec un intervalle de 20 ans entre l'intervention et la survenue du cancer gastrique, 1 cas d'alcoolisme chronique et 3 cas de tumeur gastrique chez un apparenté de 1<sup>er</sup> degré, soit 7% de nos malades.

### 2. Selon les symptômes révélateurs

#### 2.1 Signes fonctionnels

Dans notre série, les symptômes fonctionnels révélateurs les plus fréquemment cités sont : les épigastralgies retrouvées chez 88,4% de nos patients (38 cas), l'amaigrissement chez 69,8% (30 cas), ensuite les vomissements postprandiaux chez 48,8 % (21 cas), l'hémorragie digestive basse chez 23,3 % (10 cas) et haute (5 cas), et la dysphagie chez 5 patients. (fig.4).

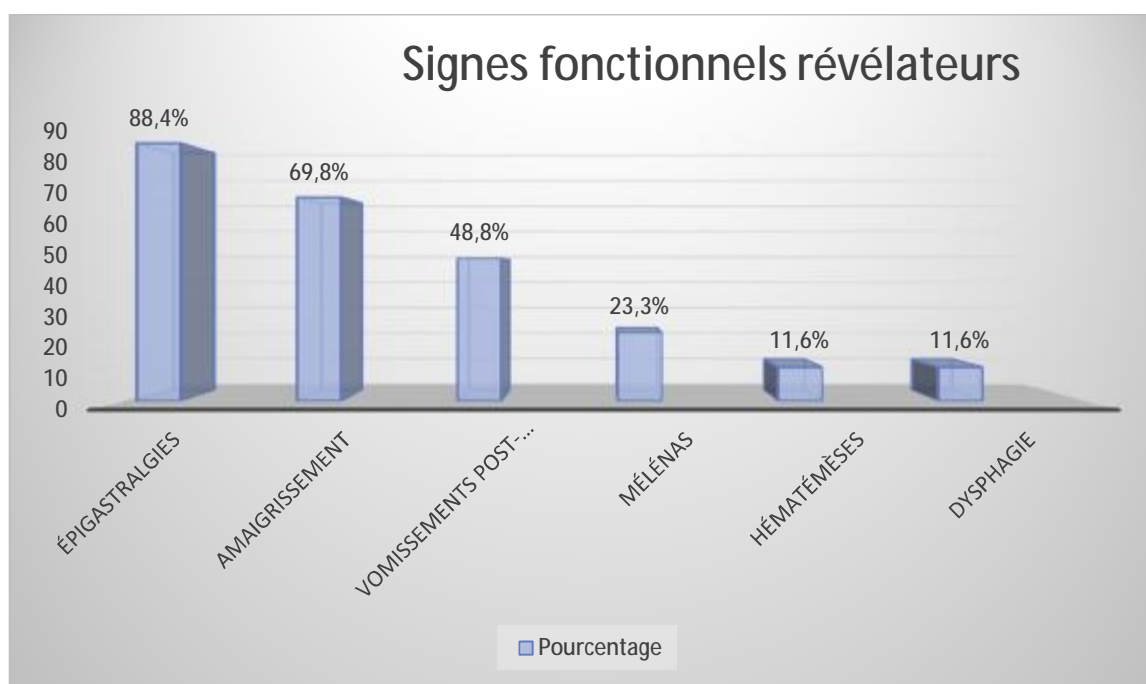


Figure 4 : Signes d'appel fonctionnels chez les patients porteurs de tumeur gastrique.

## 2.2 Signes physiques

Les signes physiques retrouvés sont :

- Un syndrome anémique dans 20 cas soit 46,5%
- Une sensibilité épigastrique dans 19 cas soit 44,2%
- Une masse épigastrique retrouvée dans 7 cas soit 16,3%.

L'examen clinique était pauvre dans 39,5% des cas (fig.12)

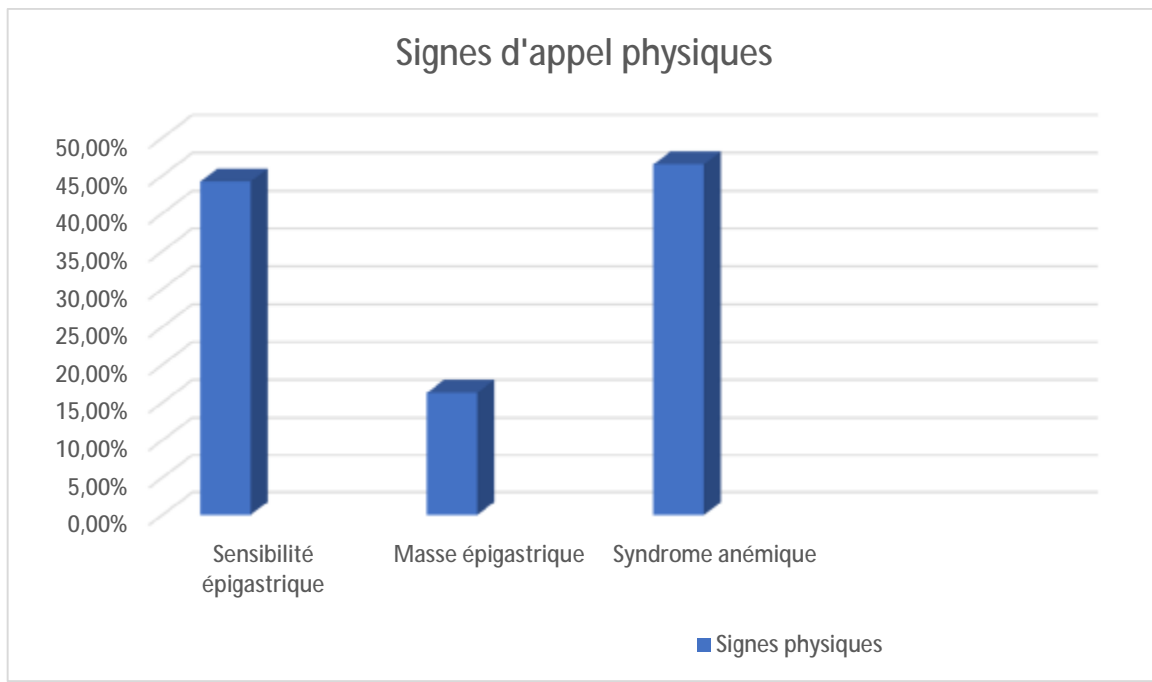


Figure 5 : Signes d'appel physiques chez nos patients

## D/ Données paracliniques

Le bilan paraclinique comporte :

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

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

La fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisée dans tous les cas.

#### 1.1 Selon la topographie de la tumeur

- La localisation antropylorique est la plus fréquente dans notre étude avec 26 cas (60,46%).
- Un patient avait une localisation tumorale au niveau de l'anastomose gastroduodénale après gastrectomie partielle pour sténose pylorique, soit 2,32%.
- 5 patients présentaient une tumeur étendue, soit 11,6%.
- 5 patients avaient une tumeur au niveau du cardia, soit 11,6%.

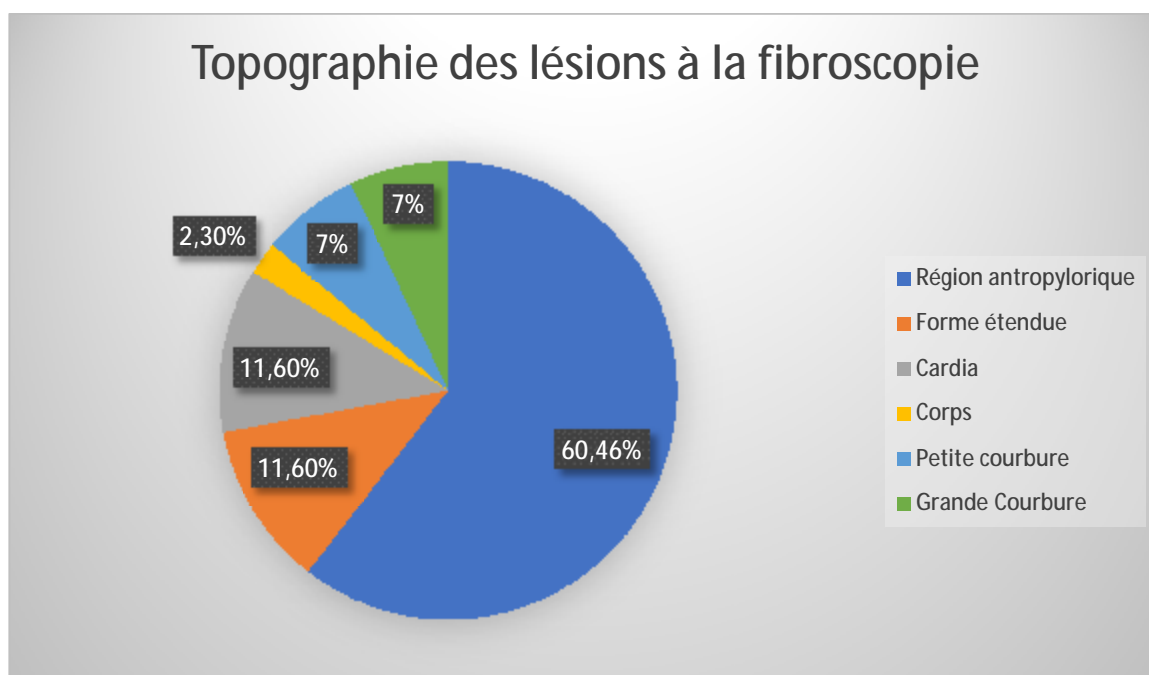


Figure 6 : Répartition des patients en fonction de la topographie de la tumeur gastrique.

## 1.2 Selon l'aspect macroscopique

La distribution des formes macroscopiques était comme suit :

- L'aspect ulcéro-bourgeonnant a été retrouvé chez 27 patients (soit 62,8% des cas)
- L'aspect bourgeonnant a été retrouvé chez 3 malades (soit 7 % des cas)
- L'aspect ulcéré a été retrouvé chez 20,9% des cas.
- La forme étendue (linite) a été retrouvée chez 4 patients, soit 9,3%.

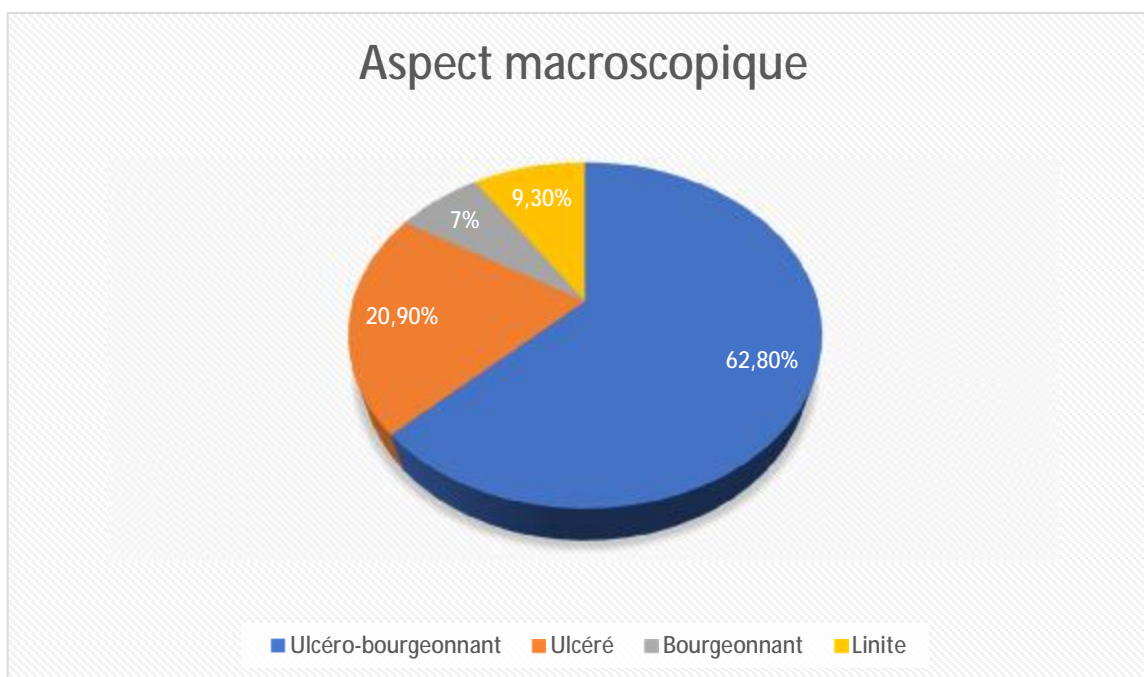


Figure 7 : pourcentages des différentes formes macroscopiques des adénocarcinomes gastriques.

## 1.3 Selon le type histologique

Une première étude anatomopathologique a été pratiquée chez tous les malades de notre série sur des biopsies per-endoscopiques et la confirmation histologique d'adénocarcinome a été obtenue chez les 41 malades (soit 95,34% des patients). Chez un patient, le diagnostic a été fait sur la pièce de gastrectomie, chez un autre le diagnostic a été fait sur la biopsie d'un nodule de carcinose péritonéale.

L'analyse anatomopathologique des biopsies diagnostiques réalisées a permis de préciser le degré de différenciation des adénocarcinomes chez nos malades (Tableau 4), on a constaté que le type le plus fréquent est le carcinome à cellules indépendantes chez 15 patients (soit 34,9 % des cas).

La biopsie a révélé la présence d'un adénocarcinome à composante neuroendocrine chez deux de nos patients, soit 4,7%.

Tableau 4 : Résultats de l'étude anatomopathologique des biopsies.

Résultats anatomopathologiques	Nombre de patients	Pourcentage
ADK bien différencié	1	2,3%
ADK moyennement différencié	10	23,3%
ADK peu différencié	12	27,9%
Carcinome à cellules indépendantes	15	34,9%

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

La TDM abdomino-pelvienne, pratiquée chez tous nos patients, a montré :

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

Résultats de la TDM TAP		Fréquence	Pourcentage
Processus tumoral tissulaire		12	27,9%
Epaississement pariétal		31	72,1%
Adénopathies profondes :		25	58,13%
-Siège imprécis		6	14%
-Péri gastriques		19	44,18%
-Coelio-mésentériques		6	13,95%
Infiltration de la graisse péri gastrique		21	48,83%
Extension locorégionale	Contact avec le foie	7	16,27%
	Contact avec le pancréas	11	25,58%
	Contact avec le pédicule hépatique	3	6,97%
	Contact avec la vésicule biliaire	4	9,3%
	Aorte thoracique	1	2,32%
	Pilier diaphragmatique	1	2,32%
	Angle colique gauche	2	4,65%
	Thrombose de la veine splénique+splénomégalie	1	2,32%
Métastases		5	11,62%

### 2.1. L'extension locorégionale :

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

- Un processus tumoral tissulaire dans 12 cas (soit 27,9%de l'ensemble des cas).
- Un épaississement pariétal irrégulier dans 31 cas (soit 72,1% des cas).
- Une infiltration de la graisse péri-gastrique a été objectivée chez 21 malades soit 48,83% de l'ensemble des cas.
- 14 patients avaient une tumeur localement avancée à la TDM, soit 32,55% des cas.

## 2.2 Les adénopathies

Les adénopathies profondes ont été retrouvées dans 25 cas soit 58,13% des cas.

- De siège imprécis : 6 cas (soit 14%)
- Péri gastriques : 19 cas (soit 44,18%)
- Coelio-mésentériques : 6 cas (soit 13,95%)
- Absentes : 12 cas (soit 27,9%)

## 2.3 Les métastases

Dans notre série la TDM TAP a objectivé des métastases chez 5 patients.

On a retrouvé 3 cas de métastases hépatiques, 1 cas de métastases pulmonaires isolées, et 1 cas de métastases pulmonaires associées à des métastases ganglionnaires (Troisier).

## 3. Bilan biologique :

### 3.1. L'hémoglobine :

Dans notre série 28 malades avaient une anémie (65,11%) ; Dont 5 patients avaient une anémie profonde (Hb <7) ayant nécessité une transfusion.

### 3.2. Les marqueurs tumoraux :

L'ACE a été dosé chez 36 patients dont 9 avaient un taux supérieur au seuil de positivité, soit 20,9%.

Le Ca19-9 a été dosé chez 30 patients dont 8 avaient un taux élevé, soit 18,6%.

### 3.3. L'albumine :

Le taux d'albumine était inférieur à 35 chez 24 malades (soit 55,8%), et supérieur ou égal à 35 chez 15 cas soit (34,8%).

Il n'a pas été dosé chez 4 malades.

## E/Prise en charge thérapeutique

### 1. Chimiothérapie péri opératoire

La chimiothérapie péri opératoire a été indiquée chez 14 patients de notre série après l'étude de leurs dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les cures pré opératoires ont été réalisées chez 12 de nos patients, les 2 patients restants ont été récusés lors du bilan pré chimio respectivement pour ACFA et fraction d'éjection insuffisante.

#### 1.1 Cures pré opératoires : Chimiothérapie néo-adjuvante

Le protocole suivi en pré opératoire était ECX\* chez 11 patients, EOX\*\* chez 1 patient.

\*ECX:

Epirubicine (FARMORUBICINE®)

Cisplatine (CISPLATYL®)

Capécitabine (XELODA®)

\*\*EOX :

Epirubicine (FARMORUBICINE®)

Capécitabine (XELODA®)

Oxaliplatine.

1 Patiente n'a bénéficié que de 2 cures, la 3<sup>ème</sup> ayant été annulée pour cause de rupture de produit. Cette patiente a bénéficié d'une résection R0, a poursuivi la chimiothérapie en post opératoire avec une bonne réponse clinico-radiologique et attend actuellement un heureux évènement.

1 Patient a bénéficié de 4 cures en pré opératoire (3 cures ECX, 1 cure EOX). Ce patient était porteur d'une tumeur localement avancée. L'exploration avait objectivé une carcinose diffuse contre indiquant la résection. Il est par la suite passé en soins palliatifs.

Le reste des patients a bénéficié de ses 3 cures pré opératoires.

Sur les 12 patients ayant reçu la chimiothérapie pré opératoire :

- 5 ont bénéficié d'une résection tumorale carcinologique
- 3 patients étaient en carcinose au cours de l'exploration
- 1 patiente présentait un envahissement du pancréas
- 1 patiente présentait des métastases ovariennes (syndrome de Krukenberg)
- 1 patiente présentait une tumeur non résécable décelée à la TDM post chimio.
- 1 patiente était trop altérée après le traitement et était donc inopérable.

Tableau 6:Résumé des résultats de la chirurgie chez les patients opérés.

	Résection RO	Carcinose	Envahissement des organes de voisinage	Métastases à distance	Tumeur non résécable	Patient inopérable
Nombre de patients	<u>5</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

Tableau 7: Délai entre la dernière cure de chimiothérapie néo adjuvante et la chirurgie chez nos patients.

Délai entre la dernière cure de CMT et la chirurgie	Nombre de patients	Pourcentage
4 semaines	2	18,2%
5 semaines	1	9,1%
6 semaines	1	9,1%
7 semaines	3	27,3%
8 semaines	2	18,2%
10 semaines	1	9,1%
14 semaines	1	9,1%

Le délai médian chez nos patients était de 7 semaines.

Une fois la chimiothérapie reçue, nos patients étaient hospitalisés en service de chirurgie puis acheminés au bloc opératoire pour une exploration chirurgicale.

Tableau 8 : Données de l'exploration chirurgicale chez les patients ayant reçu une chimiothérapie première.

	Carcinose péritonéale		Métastases		
	Généralisée	Pas de carcinose	Hépatiques	Ovariennes	Pas de métastases
Nombre de patients	4	7	0	1	10

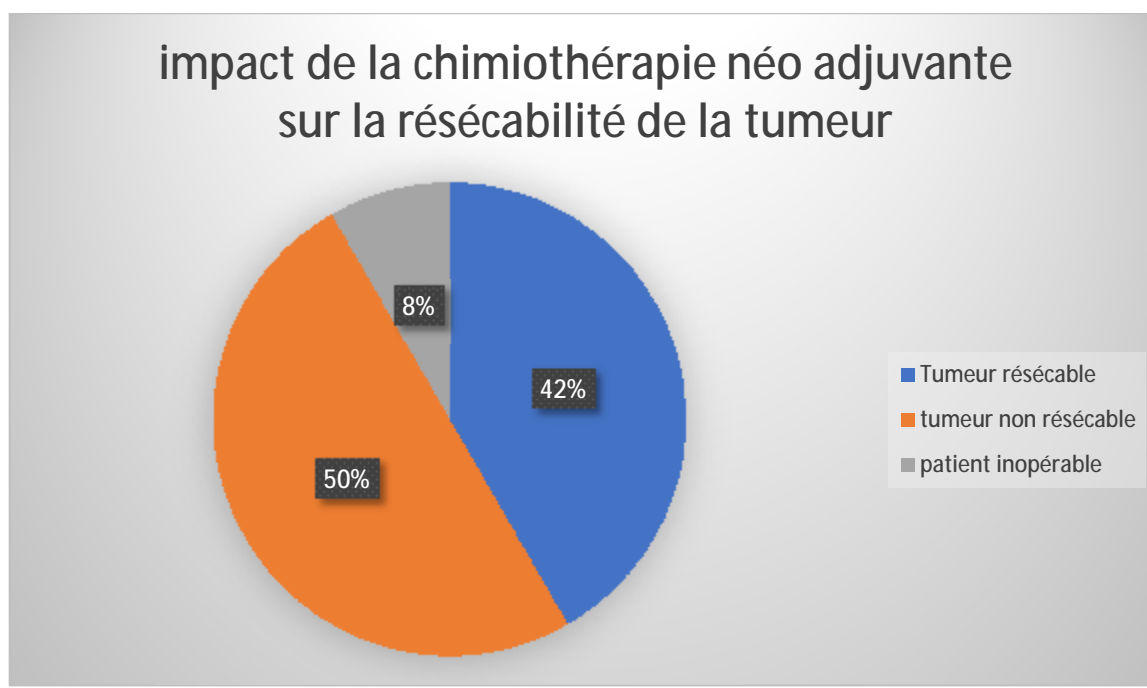


Figure 8 : Impact de la chimiothérapie néo adjuvante sur la résécabilité de la tumeur.

Chez 4 patients, une abstention thérapeutique a été adoptée.

2 patients ont bénéficié d'une jéjunostomie d'alimentation.

7 patients ont été référés en oncologie pour chimiothérapie palliative.

Sur 7 patients envoyés en soins palliatifs pour carcinose et envahissement des organes de voisinage, 6 présentaient un ADCI, 4 avaient des tumeurs considérées

localement avancées sur la TDM. Le délai moyen entre la dernière cure de chimiothérapie néo adjuvante et la chirurgie était de 6.4 semaines avec des extrêmes de 10 semaines et 4 semaines.

La prédominance de l'ADCI comme type histologique chez ces patients associé à l'extension locale pourrait expliquer ces résultats car ce type ci est considéré comme très agressif et pourvoyeur de métastases péritonéales.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des patients passés en soins palliatifs malgré la chimiothérapie première :

Tableau 9 : Caractéristiques des patients passés en soins palliatifs après une chimiothérapie néo adjuvante.

Patient	TDM préop		Type histologique	Délai chimio-chirurgie	Exploration chirurgicale	Conduite
	Pré chimio	Post chimio				
1	Localement avancée	Localement avancée Pas de régression	ADCI	7 semaines	Carcinose diffuse	Abstention Chimiothérapie palliative
2	Localisée à l'estomac	Envahissement du foie	ADCI	.	Tumeur non résécable	Jéjunostomie d'alimentation
3	Localement avancée	Localement avancée Pas de régression	ADCI	10 semaines	Carcinose généralisée + Krukenberg	Abstention
4	Localisée à l'estomac	Stabilité des lésions	ADCI	4 semaines	Carcinose généralisée Envahissement du pancréas	Jéjunostomie d'alimentation
5	Localisée à l'estomac	Stabilité des lésions.	ADCI	5 semaines	Carcinose généralisée + ascite de moyenne abondance	Abstention
6	Localement avancée (thrombose tumorale)	Localement avancée Stabilité des lésions	ADK peu différencié	6 semaines	Envahissement du pancréas Ascite	Abstention
7	Localement avancée	Régression de la masse tumorale => pas d'extension locorégionale	ADCI	-	Patiente inopérable	Patiente inopérable

Chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie première puis d'une chirurgie carcinologique les résultats anatomopathologiques étaient comme suit :

Tableau 10 : Résultats de l'étude anatomopathologique des pièces de résection chez les patients CMTPO+.

Cas	Type histologique	Nombre de ganglions prélevés	Nombre de ganglions atteints	Emboles vasculaires	Engainement péri nerveux	Effraction capsulaire	Limites de résection	Stade TNM
1	Carcinome à cellules indépendantes	17	0	0	0	0	Saines	IIB
2	ADK moyennement différencié	33	0	Oui	0	0	Saines	IB
3	ADK moyennement différencié	23	0	0	0	0	Saines	IIA
4	ADK indifférencié	17	0	0	0	0	Saines	IB
5	ADK peu différencié	17	0	0	0	0	Saines	IB

Notons qu'aucun patient ayant reçu un traitement néo-adjuvant n'a présenté de complications mortelles.

Il n'y a par ailleurs eu aucun décès per-opératoire.

## 2.2 Cures post-opératoires

5 patients (41.6%) ont complété le protocole de chimiothérapie péri opératoire.

Tableau 11: Protocoles suivis en post opératoire.

Patients	Cures			Remarques
	C4	C5	C6	
1	EOX	EOX	EOX	-
2	ECX	ECX	ECX	-
1	ECX	EOX	ECX	Xeloda en rupture
1	ECX	ECF	ECF	Mauvaise tolérance de l'ECX

Chez 4 patients, le délai entre la chirurgie et la reprise de la chimiothérapie était de 4 semaines. Chez 1 patiente, ce délai était de 10 semaines.

## 2. Chirurgie seule

### 2.1 Selon la résécabilité de la tumeur

Dans notre série, 24 patients ont été traités par chirurgie seule, soit 60,46% des cas.

5 patients avaient des tumeurs résécables, contre 19 avec des tumeurs non résécables.

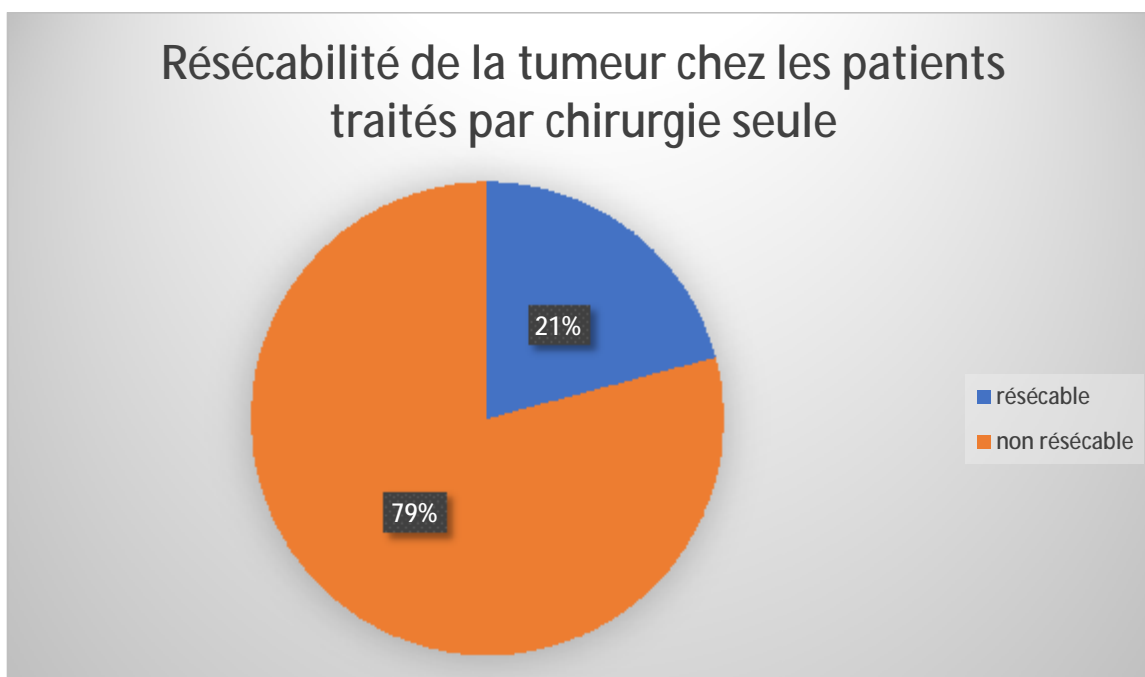


Figure 9: Résécabilité de la tumeur chez les patients traités par chirurgie seule.

## 2.2 Exploration chirurgicale

Les données de l'exploration chirurgicale étaient comme suit :

Tableau 12: Résultats de l'exploration chirurgicale chez les patients traités par chirurgie d'emblée.

	Carcinose péritonéale			Métastases à l'exploration			Envahissement des organes de voisinage
	Localisée	Généralisée	Pas de carcinose	Hépatiques	Ovariennes	Pas de métastase	
Nombre de patients	1	9	14	0	0	24	13

Sur les 5 patients ayant bénéficié de chirurgie carcinologique, 4 sont décédés de complications en post opératoire.

## 2.3 Selon le type de gastrectomie

Une gastrectomie polaire inférieure des 4/5 a été réalisée chez tous les patients traités par chirurgie carcinologique seule.

Le rétablissement de la continuité digestive a été fait par anastomose gastro jéjunale selon Finsterer chez 3 patients. Les 2 patients restants ont bénéficié d'une anastomose gastro jéjunale sur anse en Y.

## 2.4 Le curage ganglionnaire

Le curage pratiqué chez les patients de notre série était un curage D1,5 pour les 5 cas de chirurgie seule.

## 2.5 Résultat anatomopathologique de la pièce opératoire

L'étude anatomopathologique des pièces opératoires de gastrectomie a permis de classer les patients selon le grading histologique (OMS 2010), le nombre de ganglions examinés, le ratio ganglionnaire, les limites de résection et le statut pTNM.

Le tableau suivant résume ces données pour les 5 patients ayant bénéficié d'une chirurgie seule :

Tableau 13: Résultats de l'étude anatomopathologique des pièces opératoires 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 TNM
1	ADK moyennement différencié	18	10	Oui	0	0	Saines	IIIB
2	ADK peu différencié	17	0	Oui	0	0	Saines	IIA
3	Carcinome à cellules indépendantes	32	20	Oui	Oui	Oui	Saines	IIIB
4	ADK moyennement différencié	15	0	0	0	0	Saines	IIA
5	ADK peu différencié avec composante en bague à chaton	32	0	Oui	0	0	Saines	IB

## 3. Chimiothérapie adjuvante

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

Le protocole suivi était LV5FU avec de la capécitabine en monothérapie.

1 patient a refusé de poursuivre la chimiothérapie au terme de 4 mois de traitement, le protocole normalement proposé étant de 6 mois.

## 4. Radiochimiothérapie concomitante

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié d'une RCC adjuvante (Protocole McDonald : FUFOL+ Radiothérapie).

## 5. Traitements palliatifs

### 4.1. La chimiothérapie palliative :

22 cas de notre série ont reçu une chimiothérapie palliative pour des tumeurs gastriques non extirpables.

### 4.2. La chirurgie :

#### a. L'exploration chirurgicale :

Chez 13 patients (30,2%), l'exploration chirurgicale avait objectivé une carcinose péritonéale diffuse, 4 d'entre eux avait bénéficié de 3 cures de chimiothérapie avant l'intervention.

Le reste des données de l'exploration chirurgicale était comme suit :

Tableau 14: Extension locorégionale chez les patients non résécables.

Extension tumorale	N	%
Localisé à l'estomac	19	44.2%
Mésocôlon transverse	1	2.3%
Colon	1	2.3%
Pancréas	2	4.7%
Pédicule hépatique	1	2.3%
Foie+pancréas	1	2.3%
Vésicule biliaire	1	2.3%
Pédicule hépatique+pancréas	2	4.7%
Colon transverse+mésocolon transverse	1	2.3%
Tronc coeliaque+pancréas+mésocolon transverse+œsophage	1	2.3%
Pancréas+mésocolon transverse	1	2.3%
Non précisé	8	18.6%

b. Geste d'alimentation :

- Une jéjunostomie d'alimentation dans 9 cas (soit 20,9% de l'ensemble des cas étudiés).

c. Geste d'hémostase :

Un cas d'embolisation de l'artère gastroduodénale réalisé par les radiologues devant une anémie profonde chez une patiente ayant refusé la chirurgie.

d. Autres

Par ailleurs, 17 patients ont bénéficié d'une simple laparotomie avec biopsie, sans aucun geste chirurgical.

#### 4.3 Traitement palliatif chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie première

Tableau 15:Récapitulatif des traitements palliatifs chez les patients CMTPO+

	Jéjunostomie d'alimentation	Pas de geste chirurgical	Chimiothérapie palliative
Nombre de patients	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>6</u>

Chez une patiente CMTPO+, la jéjunostomie et la chimiothérapie palliative étaient indiquées, elle n'a reçu aucun des deux traitements pour cause d'altération de l'état général sévère et pancytopenie.

## F/ Suites post-opératoires

### 1. Mortalité post-opératoire

Dans notre étude la mortalité post opératoire était de 12,8% (5/39 patients opérés)

Tableau 16: Tableau récapitulatif des patients décédés en post opératoire.

Age des patients	Localisation de la tumeur	Type histologique	Geste chirurgical	Complication post opératoire/ cause du décès	Délai d'apparition
76 ans	Antropylorique	Adénocarcinome moyennement différencié	Gastrectomie polaire inférieure 4/5	Péritonite	J+5
55 ans	Antropylorique	Adénocarcinome peu différencié	Simple exploration biopsie d'un nodule de carcinose	Cause imprécise	J+32
60 ans	Antropylorique	Carcinome à cellules indépendantes	Gastrectomie polaire inférieure 4/5	Péritonite	J+7
70 ans	Anastomose gastro-jéjunale	Adénocarcinome moyennement différencié	Gastrectomie polaire inférieure 4/5	Choc hémorragique/fistule entérocutanée causant des troubles hydroélectrolytiques	J+3 J+30
85 ans	Antropylorique	Adénocarcinome peu différencié	Gastrectomie polaire inférieure 4/5	Diarrhée+vomissements/ Déshydratation aigue	J+30

Notons qu'aucun patient ayant reçu un traitement néo-adjuvant n'a présenté de complications mortelles.

Il n'y a eu par ailleurs aucun décès per-opératoire.

## 2. Morbidité

Tableau 17: Tableau résumant les morbidités présentées par les patients en post opératoire.

	RAS	DAC	Infarctus du post-op	Péritonite	Embolie pulmonaire
Nombre de patients	35	0	0	2	2
Nombre de patients CMTPO+	10	1	1	1	0

## 3. Récidive tumorale

Dans notre série, 15 patients ont bénéficié d'une chirurgie à visée curative.

2 cas ont présenté une récurrence tumorale ; dont 1 avait bénéficié d'une chimiothérapie péri opératoire (3 cures pré op, 3 cures post op) ; soit 13.3% des patients opérés.

### 3.1. Récidive locale

1 cas de récurrence locale a été retrouvé.

### 3.2 Récidive à distance

1 cas de récurrence à distance a été retrouvé.

Tableau 18: Tableau résumant les deux cas de récurrence tumorale.

	La localisation de la récurrence (TDM TAP de contrôle)	La localisation initiale de la Tumeur	Résultat de la TDM TAP	L'exploration chirurgicale	Le geste chirurgical	Type de curage	Type Histologique	Nombre de ganglions prélevés	Nombre de ganglions tumoraux	Type du résidu tumoral	Stade pTNM	CMT PO
Cas1	Moignon gastrique	Antropylorique	Épaississement pariétal gastrique de 20mm	Tumeur antro pylorique	Gastrectomie des 4/5	D1,5	ADK moyennement différencié	33	0	0	IB	+
Cas2	Pulmonaire péritonéale	Pylorique	Processus tumoral bourgeonnant intéressant la région pré pylorique étendu sur environ 46mm. Intégrité de la graisse périphérique. Discret épanchement pleural bilatéral plus marqué à droite.	Tumeur pylorique. Envahissement de la vésicule biliaire.	Gastrectomie des 4/5 + cholécystectomie	D1,5	ADK peu différencié	30	3	Limites proximales tumorales	IIIC	-

#### 4. Survie

Le suivi des patients en consultations du service de chirurgie viscérale B, d'oncologie et au centre de diagnostic, a permis de collecter des données sur la survie.

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

Nous avons suivi les patients à partir de la date de l'intervention chirurgicale jusqu'au décès quel qu'en soit la cause, ou jusqu'à la dernière date de suivi lorsque le décès n'était pas observé à la date point du 16 juin 2017.

Au terme de notre étude, 12 patients étaient toujours vivants, 23 patients sont décédés (53.5%) et nous avons perdu de vue 8 patients.

Nous sommes dans l'impossibilité de mener des tests statistiques de survie. Nous parlerons donc du statut des patients à 6 mois, la durée du suivi chez tous nos patients n'étant pas homogène.

Dans le tableau suivant, nous comparerons la survie à 6 mois des patients ayant reçu une chimiothérapie néo adjuvante suivie de chirurgie et ceux ayant été traités par chirurgie seule.

Tableau 19: Survie à 6 mois chez les patients traités par chirurgie seule versus chimiothérapie péri opératoire

Traitement reçu	Statut à 6 mois				Statut à 6 mois			
	Vivant		Vivant		Vivant		Vivant	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Chirurgie seule	3	15.8%	7	36.8%	4	21.1%	5	26.3%
Chimiothérapie +chirurgie	7	58.3%	1	8.3%	0	0%	4	33.3%

## 5. Facteurs pronostiques

En analyse univariée, on a pu identifier des facteurs pronostiques pour deux groupes de patients : un groupe ayant été traité par chirurgie seule et un groupe ayant reçu une chimiothérapie néo adjuvante avant la résection.

Le tableau résume les résultats de l'étude univariée :

Tableau 20: Résultats de l'analyse univariée des facteurs pronostiques du cancer de l'estomac en fonction du traitement reçu

		Chirurgie seule	Chimiothérapie + chirurgi <sup>2</sup> e	P=
Sexe	F	26.3%	66.7%	0.027
	H	73.7%	33.3%	
Age	Moyenne	58	55.75	0.648
	<70ans	73.68%	58.34%	
	>70ans	26.31%	41.66%	
Tumeur localement avancée à la TDM		31.6%	33.3%	0.684
Gastrectomie	Abstention Ou geste palliatif	66.7%	54.6%	0.249
	Partielle	33.3%	27.3%	
	Totale	0%	18.2%	
Type histologique	ADK moyennement différencié	10.5%	16.7%	0.361
	ADK peu différencié	36.8%	16.7%	
	ADK indifférencié	0	8.3%	
	ADCI	36.8%	58.3%	
LNR	LNR 1 (=0)	50%	100%	0.179
	LNR 2 (0<LNR<0,25)	16.7%	0	
	LNR 3 (LNR>0,25)	33.3%	0	
Emboles vasculaires		83.3%	20%	0.036
Engainement péri nerveux		33.3%	0%	0.154
Effraction capsulaire		16.7%	0	0.338
Limites de résection		16.7%	0	0.338
pN	N0	50%	100%	0.179
	N2	16.7%	0	
	N3	33.3%	0	
Stade TNM	Ib	16.7%	60%	0.268
	IIa	33.3%	40%	
	IIIb	33.3%	0	
	IIIc	16.7%	0	

# DISCUSSION

## Prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes de l'estomac

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

La gastrectomie, associée à un curage ganglionnaire, est le traitement curatif 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 aux viscères voisins envahis, associée à la résection de groupes d'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). [9-10].

Différentes stratégies thérapeutiques adjuvantes et néo-adjuvantes alors se sont développées afin de diminuer ce risque et d'augmenter la survie globale des patients. Ainsi, il est de plus en plus admis que la prise en charge de l'adénocarcinome gastrique est devenue résolument pluridisciplinaire. Chaque situation doit donc être évoquée en réunion de concertation pluridisciplinaire avant la prise en charge thérapeutique du malade.

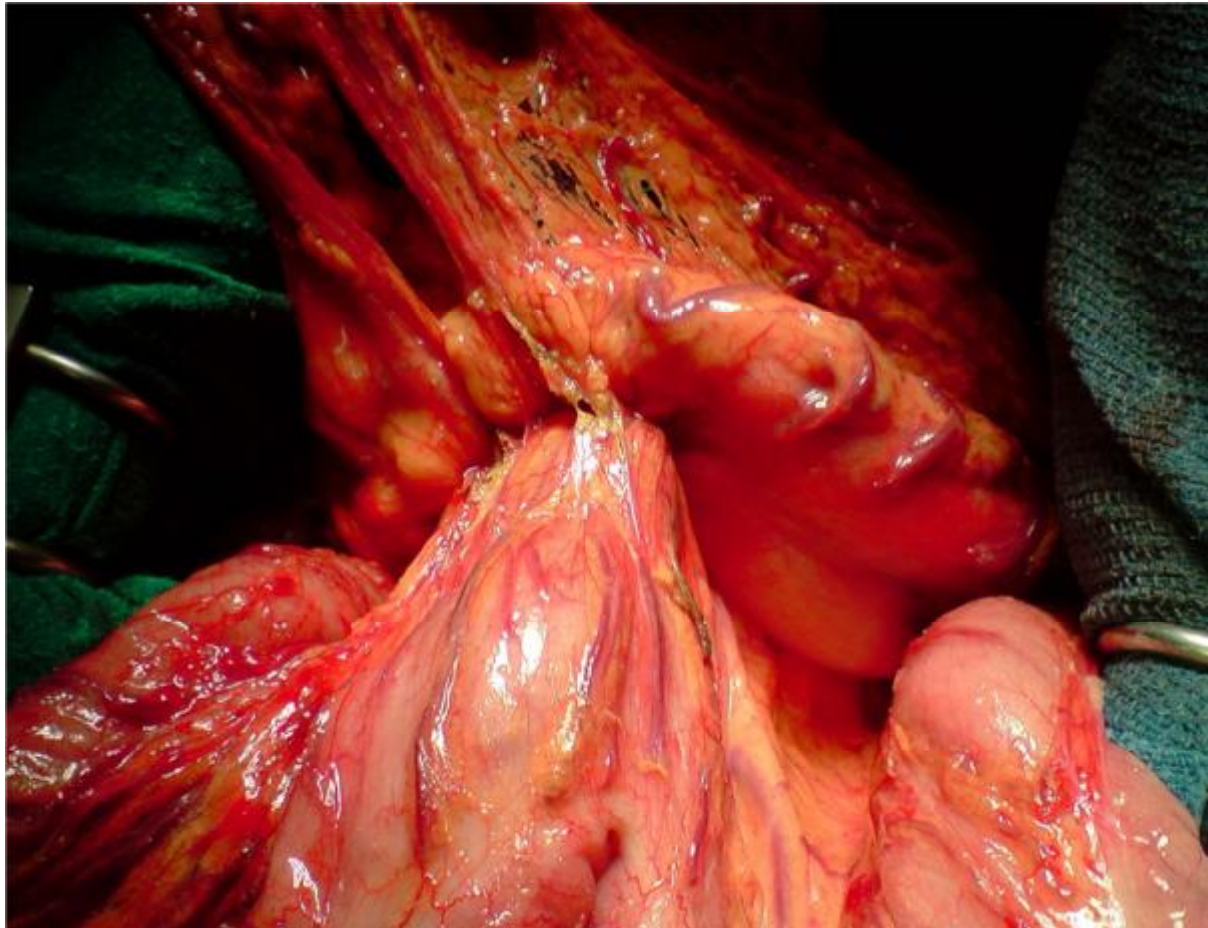


Figure 10 : Image per opératoire Service de chirurgie B/ CHU Hassan II de Fès montrant une tumeur gastrique localement avancée avec envahissement du méso colon transverse.

# I. Moyens

## 1. Traitement chirurgical

### a. Bilan d'opérabilité

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

Une évaluation :

- 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)

Les contre-indications opératoires sont représentées par : l'ascite de la carcinose péritonéale, les métastases hépatiques multiples, les métastases extra abdominales (cutanées, pulmonaires...etc.), la présence d'un ganglion de Troisier et les tares viscérales associées ou non à une altération profonde de l'état général. [20]

### b. Résection gastrique

La prise en charge chirurgicale des cancers gastriques repose, comme pour la plupart des cancers, sur l'obtention d'une résection R0, c'est-à-dire macroscopiquement et microscopiquement complète. Une résection R1, avec envahissement microscopique des marges de résection est associée à une diminution de 50 % de survie [11-12]. L'obtention d'une résection R0 est liée à l'étendue de la

gastrectomie (dépendant elle-même des marges de sécurité à respecter selon le type histologique), à l'examen extemporané des tranches de section, et à l'élargissement de l'exérèse aux organes de voisinage.

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

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

Pour les cancers distaux, c'est-à-dire dont le pôle supérieur est situé à plus de 6 cm de la jonction œsogastrique, deux essais randomisés ont montré l'absence de supériorité de la gastrectomie totale sur la gastrectomie distale des 4/5 en termes de survie, avec une morbi-mortalité postopératoire comparable [13-14]. Par ailleurs, la gastrectomie distale était associée à une meilleure qualité de vie en raison de signes d'intolérance digestive moindres [15-16]. Cette gastrectomie distale doit être réalisée de la petite courbure à la terminaison de l'arcade gastro-épiploïque sur la grande courbure. Concernant la marge inférieure, il n'est pas nécessaire d'élargir l'exérèse au duodénum, le pylore agissant comme barrière mécanique à la progression tumorale dans les adénocarcinomes gastriques. Dans le cas spécifique des adénocarcinomes à cellules indépendantes, le développement longitudinal et son caractère infiltrant imposent la réalisation d'une gastrectomie totale, y compris pour les tumeurs distales, avec élargissement au duodénum fréquent, le pylore ne constituant pas une barrière efficace dans ce type histologique particulier. [17]

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 [18]. Une étude plus récente, non randomisée est venue contredire ces résultats, montrant des taux de récurrence significativement supérieurs en

cas de gastrectomie proximale, notamment en raison de marges de résection insuffisantes, avec une morbidité postopératoire également supérieure et une qualité de vie inférieure.

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

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

En ce qui concerne le rétablissement de la continuité : quel que soit le type de gastrectomie, le choix revient au chirurgien [19].

Dans notre série, on note que 6,97% des patients ont bénéficié d'une gastrectomie totale, 4.65% pour tumeur proximale, 2.32% pour tumeur distale à cellules en bague à chaton.

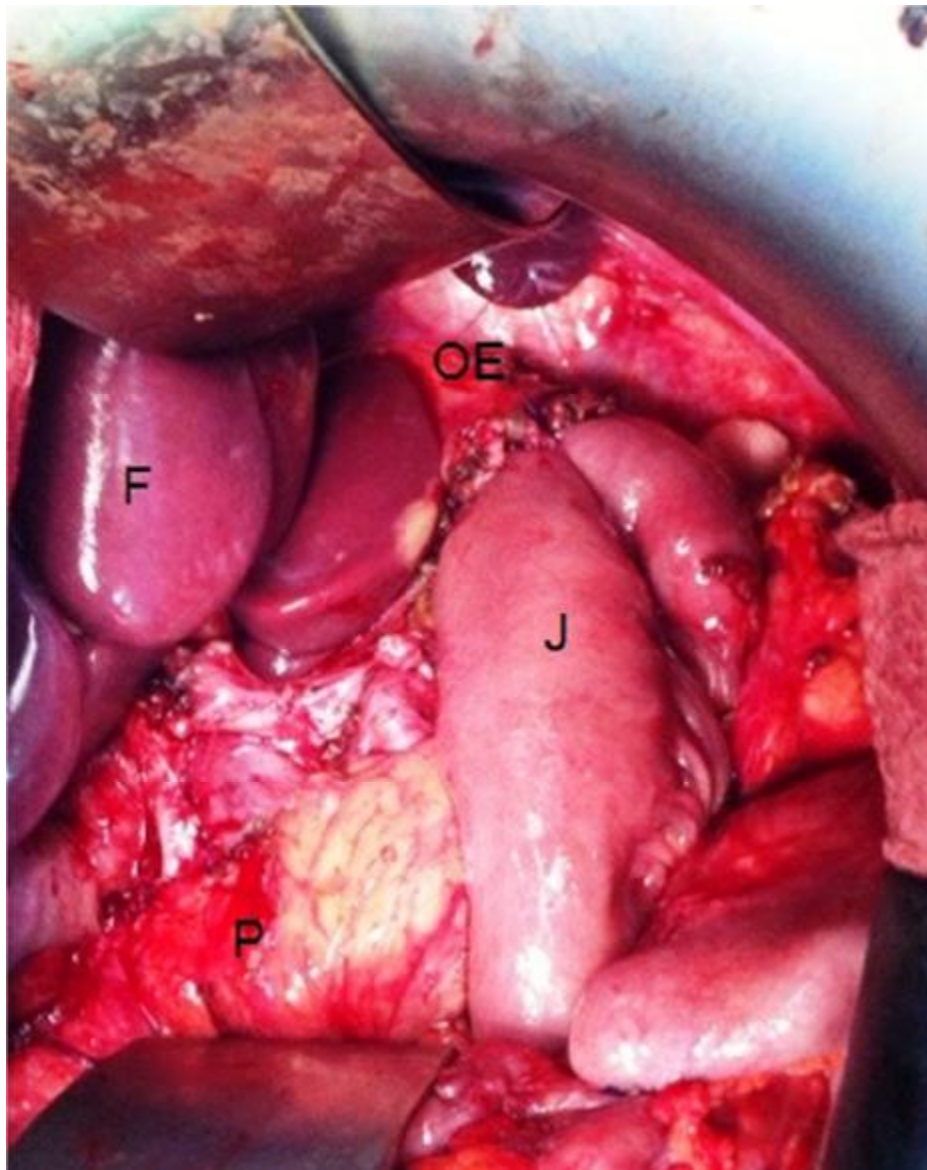


Figure 11: Image per opératoire (Service de chirurgie B/ CHU Hassan II de Fès) montrant une anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y après gastrectomie totale pour cancer. OE : Œsophage, J: Jéjunum, F:Foie, P : Pancréas.

### c. 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 péri gastrique (N1), et de 5 % en cas de métastase ganglionnaire régionale [20-22]. Ainsi, depuis 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 coélique, gastrique gauche, hépatique commune et en cas de gastrectomie proximale splénique sans splénectomie) est recommandé. Il doit emporter au moins 25 ganglions ; [23]
- « D2 » pour le groupe N2, Il doit emporter au moins 25 ganglions ;
- le curage D3 correspond à l'exérèse des groupes N1 + N2 + N3 [24].

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'antra, du corps ou de la grosse tubérosité gastrique.

Tableau 21 Classification de la (JRSGC) en fonction du site tumoral [5].

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 cœliaque          |
| 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          |

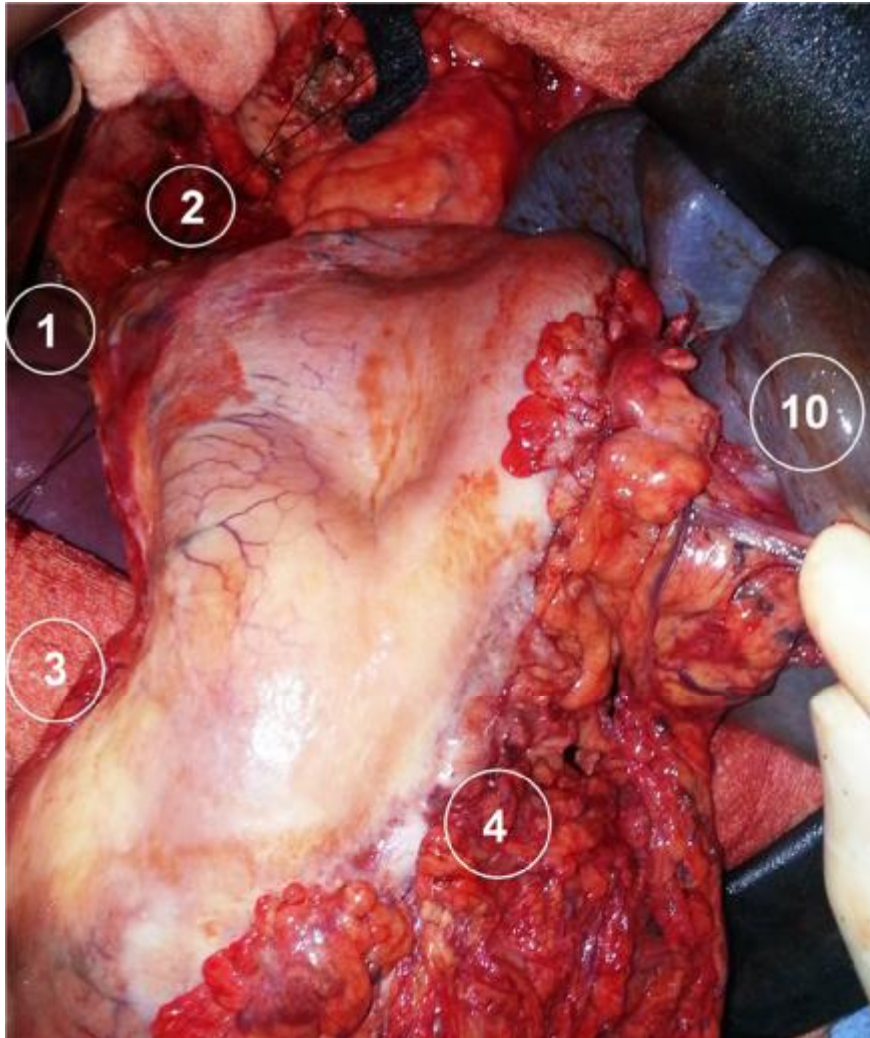


Figure 12 : Image per opératoire (Service de chirurgie B/ CHU Hassan II de Fès) montrant une tumeur du corps de l'estomac ainsi que les aires ganglionnaires péri-gastrique 1,2,3, et 4 et la rate (10)

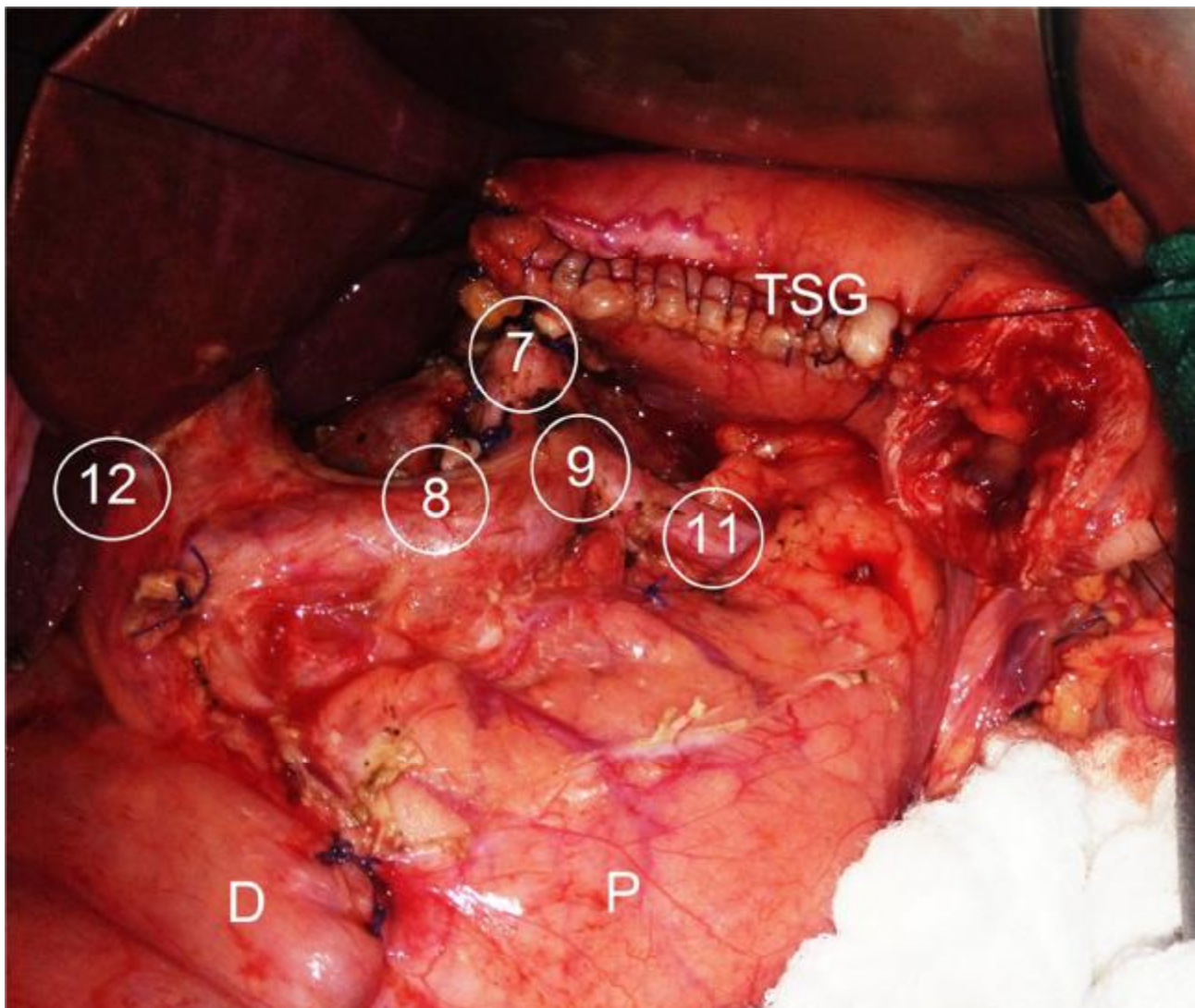


Figure 13 : Image per opératoire (Service de chirurgie B/ CHU Hassan II de Fès) montrant la tranche de section gastrique (TSG) et la région cœliaque après gastrectomie des 4/5èmes et curage ganglionnaire D1,5 pour cancer antropylorique. P: Pancréas, D : Duodénum

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. [23]

Tableau 22: 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 - N3 à : 7 à 15 ganglions métastatiques - N3b : plus de 15 ganglions métastatiques

La force cette attitude est fondée pour les équipes japonaises sur :

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 [36]. 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 22.27, incluant plus de 15 ganglions dans 100% 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. [25] 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 amélioré dans le sous-ensemble de patients présentant les stades IA-III A (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 [26] ou en calculant l'index de Maruyama (MI) (la somme des pourcentages de ganglions non réséqués, pour les sites ganglionnaires de 1 à 12) [27-30] et donc considère ce ratio (lymph node ratio : LNR) comme un facteur pronostic alternatif surtout en cas d'un nombre minime de ganglions examinés.

La série française de Pierre Emmanuel Robert confirme l'impact du ratio ganglionnaire sur la survie. [30]

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

Dans notre étude, Le ratio ganglionnaire correspondait au rapport du nombre de ganglions envahis sur le nombre de ganglions examinés et variait entre 0 et 0,62 avec une moyenne de 0,11. 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 [26].

Comparaison des différents types de curage dans la littérature :

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

Les travaux japonais sont en faveur d'un curage extensif [31]. 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 [32]. Les recommandations actuelles chez un patient en bon état général sont de pratiquer un curage D2 sans splénectomie sauf en cas d'adénopathies de l'artère splénique ou de cancer de la grosse tubérosité atteignant la séreuse. En cas de mauvais état général ou de cancer superficiel ou avancé (stade I ou IV), un curage plus limité est licite [33]. Un minimum de 15 ganglions doit être analysé pour un curage D1 et de 25 ganglions pour un curage D2 [34].

Deux importants essais multicentriques occidentaux ont comparé le curage D1 au curage D2 [35-36] [37-39]. Les auteurs avaient suivi scrupuleusement les recommandations des auteurs japonais pour le curage, s'aidant parfois d'un collègue japonais présent pour les instruire. Une spléno pancréatectomie gauche (SPC) était réalisée de principe en cas de gastrectomie totale. Ces deux essais ont fait l'objet de la méta-analyse Cochrane. [40].

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

La « surmortalité » des curages D2 rapportée dans les deux essais est liée pour la majorité des auteurs à la courbe d'apprentissage des chirurgiens participants aux essais. [41]

Les résultats à 15 ans de l'essai hollandais, étaient en faveur du curage D2, qui a permis de diminuer de manière significative les récurrences locorégionales et les décès par cancer, comparativement au curage D1, en dépit de l'augmentation de la morbi-mortalité postopératoire. Ce qui présume que l'absence d'augmentation de survie en cas de curage étendu par rapport au curage D1 semble liée à la réalisation de la

spléno pancréatectomie caudale intégrée au curage D2, responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoires.

Tableau 23: 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 [46-48].	380	331	25	43 P<0.001	4	10 P=0.04	45 (à 5 ans)	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 [44-45]	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 [42-43] ont comparé la morbidité et la mortalité postopératoires ainsi que la survie, selon qu'une splénectomie «de principe » ait été ou non associée au curage ganglionnaire D2 au cours d'une gastrectomie totale, en excluant les patients ayant un envahissement de la rate et des métastases ganglionnaires, obligeant à la splénectomie.

En 2011, Yao publie son étude rétrospective [44] et confirme que la splénectomie n'améliore pas la survie.

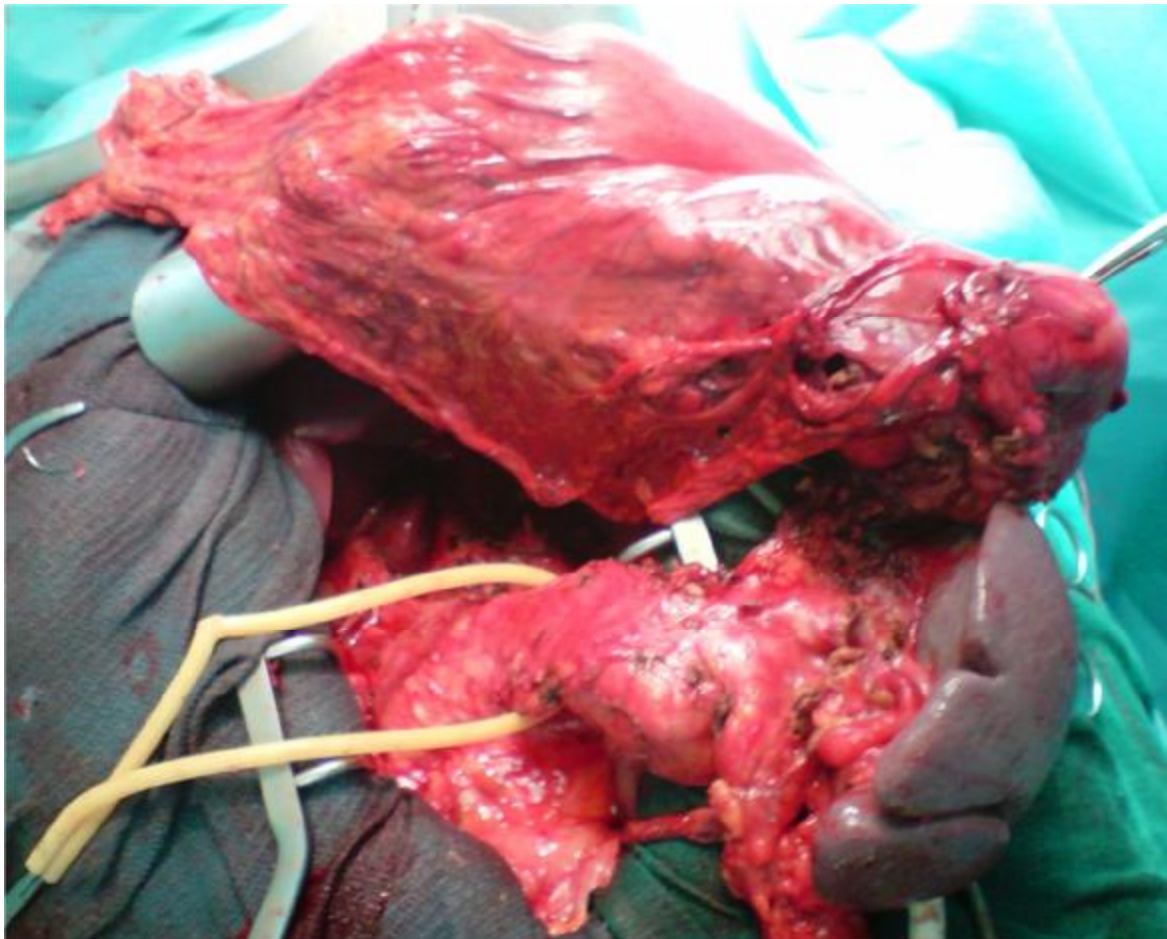


Figure 14: Image per opératoire (Service de chirurgie B/ CHU Hassan II de Fès) montrant une gastrectomie totale pour adénocarcinome de la grande courbure gastrique avec spléno-pancréatectomie caudale associée.

Tableau 24 : 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) [42]	GT	90	39%	36%
	GT+S	97	50%	42%
YU (1995-1999) [43]	GT	103	8%	48%
	GT+S	104	15%	54.8%
Xue Xin Yao (2011) [44]	GT	61	11.5%	41%
	GT+S	51	27.5% (p<0.05)	39%

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

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. [45]

La médiane de survie globale était améliorée chez les patients avec un curage D2 et même après avoir ajusté les prédictors 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-opératoire mais améliore la survie surtout chez les patients traités à un stade précoce.

Actuellement, le curage D2 est recommandé comme procédure standard par : les sociétés japonaise, coréenne, allemande, anglaise, italienne et européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology ESMO) et dans le guide de l'alliance des ESMO-ESSO (European Society of Surgical Oncology)- ESTRO (European Society of Radiotherapy and Oncology) et plus récemment la NCCN (National Comprehensive Cancer Network qui est l'alliance de 27 centres d'oncologie aux états unis ) qui recommande le curage D1+ ou le curage D2 modifié. [46-50]

Dans notre série, le curage ganglionnaire D1,5 était réalisé dans 100 % des cas.

## 2. Traitement chirurgical à visée palliative

La chirurgie palliative est indiquée pour les sténoses symptomatiques, les tumeurs qui saignent et parfois en urgence pour perforation. Il n'y a pas d'indication à la chirurgie s'il existe une atteinte péritonéale, une ascite néoplasique ou des métastases hépatiques et si la tumeur est peu symptomatique.

La résection palliative est en effet moins extensive que la chirurgie curative. Elle peut offrir un meilleur effet symptomatique que les procédures de dérivation.

L'indication de chirurgie palliative dépend de l'intensité des signes fonctionnels, de l'état général et nutritionnel, de l'âge, des ressources thérapeutiques complémentaires utilisables et surtout de la résécabilité et d'une espérance de vie supérieure à 6 mois.

Le but du traitement palliatif est de permettre au malade de s'alimenter le plus normalement possible, de contrôler les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie.

En revanche, il n'a pas d'influence sur la survie.

Chez 36.8% des patients opérés dans notre série, l'exploration chirurgicale a objectivé une carcinose péritonéale rendant la résection impossible, d'où la réalisation de gestes palliatifs.

Il existe trois types de gestes palliatifs : l'exérèse palliative, les dérivations palliatives et les stomies digestives.

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une exérèse palliative.

La jéjunostomie d'alimentation a été réalisée dans 18.6% de l'ensemble des cas étudiés.

### 3. Traitement endoscopique [51,52] :

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

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

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

- le diagnostic de tumeur superficielle,
- la place de la mucosectomie endoscopique par rapport à la chirurgie.

Des séries rétrospectives japonaises [53,54] montrent l'absence de différence entre chirurgie et mucosectomie endoscopie pour la survie des patients. Le taux de complication de cette technique est relativement faible et la complication peut être quasi toujours prise en charge endoscopiquement.

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

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

Dans notre série, on ne compte aucun cas ayant bénéficié d'un traitement endoscopique, ceci s'explique par le retard d'apparition des symptômes, et par conséquent le retard de consultation qui se fait à des stades assez avancés de la maladie.

#### 4. Traitement médical

##### a. Place de la chimiothérapie dans le traitement des adénocarcinomes gastriques:

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 métastatiques pour augmenter leur survie en cas d'inopérabilité [57].

##### i. Principaux produits utilisés :

Le 5-fluoro-uracile (5FU) est la principale drogue utilisée et l'une des plus efficaces permettant d'obtenir environ 20 % de réponse en mono chimiothérapie. Sa combinaison avec autres molécules permet d'augmenter le taux de réponse :

- ECF (Epirubicine, Cisplatine et 5-FU) donne 55-71% de réponse en phase II et 42% à 45% en phase III.
- CF (5FU, cis Platine) donne 30 % de réponse.
- FAMTX (5FU, adriamycine et méthotrexate) donne 40 % de réponse.

Le 5- FU a une absorption digestive faible car est rapidement catabolisé par la DPD présente dans la muqueuse digestive. Le Tegafur-Uracile(UFT®) et la capécitabine (XELODA®) sont des prodrogues qui après administration par voie orale sont

métabolisées dans l'organisme en 5- Fluorouracile, le produit actif qui lui-même est métabolisé en plusieurs métabolites actifs ou inactifs. L'avantage de l'UFT® et XELODA® est de permettre une imprégnation prolongée de l'organisme en 5- FU sans perfusion de 5- FU et sans la nécessité d'hospitalisation pour ces perfusions [56].

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

Trois sels de platine sont actuellement utilisés en pratique quotidienne :

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

L'introduction d'autres générations d'agents cytotoxiques paraît améliorer l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie notamment : docetaxel, oxiplatine et irinotecan.

L'irinotecan est un dérivé hémi synthétique de la camptothécine. La posologie habituelle est de 350 mg/m<sup>2</sup> en mono chimiothérapie toutes les 3 semaines. Les essais d'intensification thérapeutique menés ont déterminé une dose de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines en monothérapie et de 260 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours selon un schéma FOLFIRI, mais ont été gênés par la fréquence et gravité des effets secondaires engendrés [58].

Le docetaxel est un dérivé semi-synthétique des taxanes, son taux de réponse dans les cancers gastriques est approximativement de 20% [57].

## ii. Protocoles

Mono chimiothérapie :

L'efficacité des mono chimiothérapies a été testée dans de nombreuses études de phase II, avec des taux de réponse (pourcentage de malades ayant une réduction de leur

masse tumorale d'au moins 50% pour une durée minimale de 4 semaines) compris entre 8 et 35%.

L'utilisation de mono chimiothérapie est aujourd'hui réservée ; en pratique courante ; aux patients atteints de cancers gastriques inopérables, en deuxième ou troisième ligne de traitement, après échappement à des protocoles de polychimiothérapie et ayant encore un état général satisfaisant (indice de performance de l'organisation mondiale de la santé OMS inférieur à 3). Chez ces patients, les perfusions continues de 5-FU ou la mitomycine C en perfusion longue toutes les 3 semaines peuvent encore trouver une indication [57].

L'évaluation de l'efficacité de nouveaux agents anticancéreux sur le cancer gastrique justifie, par ailleurs, l'utilisation de mono chimiothérapie dans cette affection dans le cadre d'essais de phase II [59]. Il est à rappeler, que pour l'instant, aucune monothérapie ne démontre un impact sur la survie [57].

#### Polychimiothérapie :

L'association chimiothérapique emploie plusieurs substances (souvent de trois à six). Ces substances sont choisies en fonction de leur mécanisme d'action qui doit être différent afin de limiter l'apparition de résistances croisées sans additionner les effets toxiques : chaque produit peut ainsi être utilisé à sa dose optimale sans augmentation du risque.

Plusieurs combinaisons de drogues ont été testées

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

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

La polychimiothérapie la plus utilisée actuellement dans la prise en charge des adénocarcinomes gastrique comporte l'épirubicine, la cisplatine et le 5FU ou la capécitabine (ECF/ECX). Ce sont les protocoles qui à ce jour ont fait leurs preuves au terme de plusieurs études. [63]

#### b. Modalités de la chimiothérapie

Plusieurs stratégies ont été largement étudiées dans le but d'améliorer les résultats thérapeutiques des patients présentant une tumeur gastrique maligne. Un large consensus existe sur le fait que les patients présentant un adénome gastrique à un stade plus avancé, avec un bon état général et un fonctionnement organique conservé, bénéficieraient d'une thérapie néo adjuvante ou adjuvante.

Trois stratégies possibles ont été largement étudiées au cours d'études randomisées : la chimiothérapie postopératoire, la chimiothérapie péri-opératoire et la chimio-radiothérapie postopératoire.

#### i. Chimiothérapie péri opératoire

En Europe, la chimiothérapie péri-opératoire est devenue le standard depuis 2005 et la publication de l'essai MAGIC [68]. Cette étude contrôlée, randomisée a, en effet, démontré un bénéfice à la réalisation de trois cycles de chimiothérapie préopératoire et trois cycles de chimiothérapie postopératoire par épirubicine, cisplatine et Fluorouracile par rapport à une chirurgie seule (Survie à 5 ans de 36% versus 23% ;  $p=0,009$ ). Ces résultats ont été par la suite confirmés par l'étude française d'Ychou et al., avec l'utilisation d'une chimiothérapie par cisplatine et fluorouracile. [63]

Le but de cette chimiothérapie est principalement d'augmenter la probabilité de résection curative par le downstaging [67] [69] des tumeurs surtout quand elles sont localement avancées, éliminer les micro métastases et améliorer rapidement les

symptômes liés au cancer. Elle aide également à déterminer la sensibilité de la tumeur aux produits utilisés.

Dans notre étude, seulement 9.3% des patients ayant reçu la chimiothérapie ont présenté une régression de l'extension locorégionale à la TDM de contrôle. Cependant, à l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire, le stade pTNM était globalement meilleur dans le groupe chimiothérapie néo adjuvante avec 60% de stades Ib 40% de stade IIa versus 16.7% de Ib et 33.3% de IIa dans le groupe chirurgie seule.

Il est communément admis que la combinaison de la chimiothérapie pré et post opératoire est 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., par exemple, 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.

Dans notre étude, 41.66% 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.

Des médecins américains ont essayé d'étudier le bénéfice de la chimiothérapie péri opératoire chez des patients ayant un adénocarcinome gastrique résécable. Sur 163 patients ayant reçu les cures néo adjuvantes, 51 n'ont pas pu compléter le protocole adjuvant, le plus souvent à cause de la survenue de complications en péri opératoire. Le fait de compléter le protocole péri opératoire a été associé à une amélioration de la survie globale des patients. [61]

En Espagne et en France, plusieurs études ont tenté de déterminer la reproductibilité de la chimiothérapie péri opératoire dans la prise en charge des cancers gastriques en se basant la survie globale des patients. Les résultats étaient en faveur de

la supériorité de la chimiothérapie à la chirurgie seule en termes d'allongement de la survie. [65,66]

L'intérêt de la chimiothérapie préopératoire seule a été évalué dans un essai de phase III (essai randomisé 40954 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer -EORTC) [64] suivant des critères stricts pour la stadification préopératoire et la résection chirurgicale. Le faible taux de recrutement a mis fin à l'étude après la randomisation de 144 patients (72/72) ; 52,8 % des patients avaient une tumeur localisée au tiers proximal de l'estomac, incluant l'adénocarcinome œsogastrique. Le taux de résection R0 de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) a été de 81,9 % après la chimiothérapie néo-adjuvante, contre 66,7 % avec la chirurgie seule ( $p = 0,036$ ). Les métastases ganglionnaires ont été plus nombreuses dans le groupe chirurgie seule que dans le groupe chimiothérapie néo-adjuvante

(76,5 % versus 61,4 % ;  $p = 0,018$ ). Les complications post-opératoires ont été plus fréquentes dans le bras du traitement néo-adjuvant (27,1 % versus 16,2 % ;  $p = 0,09$ ).

Après une durée médiane de suivi de 4,4 ans et 67 décès, aucun bénéfice n'a pu être démontré en termes de survie (risque relatif, 0,84 ; IC à 95 %, 0,52 à 1,35 ;  $p = 0,466$ ).

L'étude de Bringeland a porté sur une cohorte de patients suivis entre 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 op n'était évident. Un taux de réponse tumorale définitif 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 résecabilité plutôt qu'à une amélioration de celui-ci.

Un suivi des patients traités par chirurgie seule versus chimiothérapie péri opératoire a révélé que celle-ci n'avait pas de bénéfice à long terme sur la survie globale.

[62]

Notre étude a objectivé un pourcentage de survie à 6 mois supérieur dans le groupe chimiothérapie néo adjuvante ( 58.3% versus 15.8%)

Une étude tunisienne menée sur 2 ans, regroupant 25 patients ayant un adénocarcinome gastrique localement avancé, n'a pas trouvé de bénéfice clair de la CMTPO. En effet, comme dans notre étude, sur les 6 patients qui ont pu être opérés, 4 patients seulement ont bénéficié d'une résection curative, le reste est passé en palliatif.

[63]

#### ii. Chimiothérapie adjuvante

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

La dernière méta-analyse publiée en 2010 du GASTRIC group publié dans le

JAMA [70], et qui a inclus aussi bien des essais européens, américains et asiatiques, a démontré un bénéfice absolu en survie globale de 4%, certes minime mais significatif.

Chez les asiatiques, Sakuramoto a publié dans le NEJM en 2007 une phase III randomisée de chimiothérapie adjuvante par S1 contre surveillance et qui a permis une augmentation de la survie globale avec une survie à 5ans de 71,7 % dans le bras S1

versus 61,1 % dans le bras contrôle, soit une réduction relative du risque de décès de 32 % (HR = 0,68 [IC 95 %, 0,52-0,87], p = 0,003) et la survie sans récurrence (HR = 0,62 [IC 95 %, 0,50-0,77], p < 0,001) par rapport à la chirurgie seule. [99]

L'étude CLASSIC (Corée, Chine et Taïwan) vient conforter ce standard asiatique et qui a comparé l'efficacité d'un traitement adjuvant à base de capécitabine et oxaliplatine (XELOX) après résection type D2 dans les stades II et III d'un cancer gastrique à une chirurgie seule [71]. 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

### iii. 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. [72] Les patients ont été assignés par randomisation pour recevoir une chirurgie seule ou une chirurgie suivie d'une radio-chimiothérapie. La radio-chimiothérapie comprenait du fluorouracile en bolus (FU) et de la leucovorine (LV) administrés avant, pendant et après la radiothérapie. Après un suivi moyen de cinq ans, en comparaison avec la chirurgie seule, la survie globale à cinq ans montrait une amélioration de 11,6 % (40 % versus 28,4 %, respectivement ; p < 0,001), et la survie

sans rechute était augmentée de 25 % à 31 % ( $p < 0,001$ ) dans le groupe avec radio-chimiothérapie. Une toxicité de grades 3 et 4 (principalement hématologique et gastro-intestinale) est survenue chez 41 % et 32 % des patients, respectivement, dans le groupe radio- chimiothérapie ; trois patients sont décédés des effets toxiques du traitement.

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

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

L'analyse multivariée réalisée secondairement sur la population de l'essai par Hundahl et al [73] 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. Dans le bras traitement postopératoire 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 [74]. L'analyse de sous-groupe de l'étude de MacDonald présentée à l'ASCO 2009 a montré que la radio chimiothérapie postopératoire n'était pas efficace en cas de tumeur à cellules indépendantes [75].

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. [41]

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 avec un envahissement ganglionnaire ou chez qui la chirurgie n'a pas été optimale.

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

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

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

- Comparaison de la chimiothérapie péri opératoire avec la radio chimiothérapie post-opératoire :

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

En se basant sur leurs résultats positifs, une nouvelle question se pose quant au bénéfice de la radio-chimiothérapie adjuvante par rapport à une chimiothérapie adjuvante chez les patients traités par chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chirurgie oncologique.

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

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

Il s'agit de l'étude de phase III CRITICS (chemoradiotherapy after induction chemotherapy in cancer of the stomach) et dont les premiers résultats ont été dévoilés au congrès de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) lors de sa 18<sup>ème</sup> édition. [96]

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

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

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

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

Le Tableau ci-dessous représente 3 essais cliniques testant 3 différents protocoles thérapeutiques : la chimiothérapie péri opératoire, la RCC adjuvante, et la combinaison des deux qu'on a comparé à la chimiothérapie seule (3 cycles néo adjuvants+ 3 cycles adjuvants).

La survie à 5 ans est globalement améliorée par le traitement adjuvant et la chimiothérapie péri opératoire. (CMT :SG à 36% vs 23%, RCC :SG à 42% vs 25%)

L'association des deux n'a pas de valeur ajoutée par rapport à la chimiothérapie seule. (survie à 5 ans dans le bras chimiothérapie seule 40.8% versus 40.9% dans le bras chimio+RCC).

Tableau 25 : Comparaison des essais cliniques : INTERGROUPE 0116, MAGIC et CRITICS. [60,94,96]

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

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

Tableau 26 : Récapitulatif des principales études portant sur le traitement adjuvant, néo adjuvant ou péri opératoire des adénocarcinomes gastriques

Essai	Année	Patients	Bras traitement	Bras contrôle	Effets sur la survie	Hazard Ratio
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>						
ACTS-GS (S-1)	2007	Japon : CG stade II-IIIb après gastrectomie D2 et plus (N=1059)	Chimiothérapie adjuvante : S-1 adjuvant	Chirurgie seule (Gastrectomie D2)	SG à 5 ans à : 71,7% versus 61,1% (contrôle) SSR à 5 ans : 65,4% versus 53,1% (contrôle)	HR de décès, 0,669 b (IC à 95% [0,540-0,828]) HR de récurrence, 0,653 (IC à 95% [0,537-0,793])
CLASSIC	2012	Corée/Chine/Taiwan : CG stade II-IIIb après gastrectomie D2 et résection R0 (N=1,035)	Chimiothérapie adjuvante : Capecitabine adjuvant + Oxalplatine (8 cycles de 21 jours)	Chirurgie seule (Gastrectomie D2)	SG à 5 ans : 78% versus 69% (contrôle) SSR à 5 ans à : 68% versus 53% (contrôle)	HR de décès, 0,66 (IC à 95% [0,51-0,85]) P=0,015 b HR de récurrence, 0,58 (IC à 95% [0,47-0,72]) P<0,001 b
<b>CRT postopératoire</b>						
INT-0116	2001	Etats-Unis : ADK gastrique ou de la JGE stade IB-IV (M0) après chirurgie curative (N=556)	CRT postopératoire : 1 cycle de 5-FU + LV, radio-chimiothérapie avec 5-FU +LV (45 Gy en 25 fractions) puis 2 cycles supplémentaires de 5-FU + LV	Chirurgie seule (Gastrectomie D2 recommandée)	Survie globale à 3 ans : 50% versus 41% (contrôle) SSR à 3 ans : 48% versus 31% (contrôle) SG à 5 ans à : 44% versus 41% (contrôle)	HR de décès à 10 ans : 1,32 (IC à 95% [1,10-1,60]) P=0,0046 b HR de survie sans récurrence à 10 ans, 1,51 (IC à 95% [1,25-1,83]) P<0,001 b HR de décès (ECF) 1,03 (IC à 95% [0,8-1,34]) P=0,8
CALGB	2011	Etats-Unis : ADK gastrique ou de la JGE, résection en bloc avec des marges saines. (N=546)	CRT postopératoire : 1 cycle de ECF, radio-chimiothérapie avec 5-FU en perfusion continue (45Gy en 25 fractions) Puis 2 autres cycles d'ECF atténue	CRT postopératoire Protocol de Macdonald	SSR à 5 ans : 38% versus 35%	HR de récurrence (ECF), 1,00 (IC à 95%, [0,79-1,27], p=0,99)
ARTIST	2012	Asie : CG stade IB-IV (M0) après chirurgie curative R0 avec lymphadénectomie D2 (N=458)	CRT postopératoire : 2 cycles de XP, Radio-chimiothérapie avec capecitabine, puis 2 cycles supplémentaires de XP	Chimiothérapie adjuvante seule : 6 cycles de XP	SSR à 3 ans à : 78,2% versus 74,2% (contrôle) Sous groupe de nodules lymphatiques positifs : SSR à 3 ans : 77,6% versus 72,3% (contrôle) Mise à jour après 7 ans de survie : Sous groupe de ganglions positifs : 76% versus 72% (contrôle) SG à 5 ans : 75% versus 73% (contrôle)	p=0,0862 p=0,0365 b (ganglions positifs) Mise à jour du HR de récurrence 0,740 (IC à 95% [0,520-1,050]) p=0,0922 Mise à jour du HR de décès, 1,130 (IC à 95% [0,775-1,647], P=5272)

Chimiothérapie périopérative et préopérative						
MAGIC	2006	-Europe et Angleterre : CG au début, puis inclusion du 1/3 inférieur de l'œsophage et de la JGE stade II ou plus (M0) (N=503)	Chimiothérapie périopératoire : 3 cycles de ECF préopératoire, chirurgie, 3 cycles postopératoires de ECF	Chirurgie seule (Lymphadénectomie étendue, mais approximativement 43% des deux bras avaient une chirurgie D2)	SGa5ans à : 36,4% versus 23,0% (contrôle)	HR de décès, 0,75 (IC à 95% [0,60-0,93] P=.009 b)  HR de progression, 0,66 (IC à 95% [0,53-0,81], P<.001 b)  HR de décès, 0,84 (IC à 95% [0,52- 1,35], P=.466)  HR de progression, 0,76 (IC à 95% [0,49-1,16], p=.20)
EORTC	2010	Europe : ADK gastrique et de la JGE puis inclusion du CG (N=224)	Chimiothérapie préopératoire : 2 x cycles de 48 jours de cisplatine, 5-FU + LV avant la chirurgie	Chirurgie seule (Lymphadénectomie e D2 recommandée )	Survie globale à 2 ans à : 72,7% versus 69,9% (contrôle)	
FNCLCC/FF CD	2011	France : ADK du 1/3 inférieur de l'œsophage ou la JGE, après inclusion de CG (N=224)	Chimiothérapie périopératoire : 2-3 cycles préopératoires de cisplatine + perfusion de 5- FU, chirurgie, ensuite 3-4 cycles postopératoires de cisplatine et perfusion de 5- FU (Total de 6 cycles)	Chirurgie seule (Lymphadénectomie e D2 recommandée )	SGa5ans à : 38% versus 24% (contrôle)  SSR à 5 ans : 34% versus 19% (contrôle)	HR de décès, 0,69 (IC à 95%[0,50-0,95], P=.02 b)  HR de progression, 0,65 (IC à 95% [0,48-0,89], P=.003 b)

a Première date de point.

b Statistiquement significatif

ADK = Adénocarcinome ; 5-FU = Fluorouracil ; ACTS-GC = Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer ;

ARTIST= Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Tumors ; CALGB= Cancer and Leukemia Group B ; CRT = Chimioradiothérapie ; D2=

Lymphadenectomie étendue ; SG= Survie Globale ; SSR= Survie sans récurrence/ progression ; ECF= Epirubicin, Cisplatine, 5-FU ;

EORTC= European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; FFCD= Fédération Francophone de Cancérologie Digestive ;

FNCLCC= Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer ; CG= Cancer Gastric, JGE= Jonction gastro œsophagienne,

HR= Hazard Ratio ; LV= Leucovorine ; MAGIC= Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy, S-1= Tegafur,

Gimeracil, Oteracil ; XP= Capecitabine, Cisplatine.

#### iv. autres méthodes thérapeutiques

Chimiohyperthermie intra-péritonéale (CHIP) [82] :

La carcinose péritonéale est l'une des principales complications de l'adénocarcinome gastrique, elle se rencontre chez 30 % des cas. Les carcinoses péritonéales gastriques ne doivent plus être considérées comme un stade terminal. L'association d'une chirurgie de cytoréduction complète des lésions de carcinose à une chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire (en particulier, une chimiohyperthermie intrapéritonéale) permet d'envisager un traitement curatif et des survies de longue durée. Cette association thérapeutique est recommandée pour des patients sélectionnés au sein de centres experts (carcinoses résécables, carcinoses limitées, âge physiologique inférieur à 65 ans). La réalisation de chimiohyperthermie intrapéritonéale prophylactique

doit être évaluée au sein de groupe à risque de développement de carcinose péritonéale (cancers gastriques localement évolués, cytologies péritonéales positives).

Yu [83] a présenté sa conclusion sur le plus grand essai dans ce contexte.

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

Une méta-analyse a examiné 13 rapports randomisés contrôlés, comparant la chirurgie avec versus sans chimiothérapie adjuvante intrapéritonéale. [84]

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

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

Biothérapies 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 association 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 cetuximab) et des survies moyennes atteignant jusqu'à 12,6 mois pour le bévacizumab et légèrement inférieures pour le cetuximab (9,5 mois).

Ces résultats prometteurs demandent toutefois à être confirmés par des études randomisées à plus grande échelle [85].

## II. Indications et recommandations [23]

- Le dossier du malade doit être discuté en RCP avant tout traitement.
- Le traitement endoscopique (mucosectomie ou dissection sous muqueuse) peut être proposé en première intention lorsque le bilan initial montre un adénocarcinome intestinal bien ou moyennement différencié de stade I ou II de la classification de Paris de moins de 3 cm de grand axe. L'analyse de la pièce de résection permet de vérifier que le traitement endoscopique est curatif sur le plan carcinologique. Il doit s'associer à l'éradication d'*Helicobacter pylori*.
  - La chimiothérapie péri-opératoire doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à IA quel que soit le type histologique.
  - La chimiothérapie peut être un schéma ECF (3 cures avant et 3 cures après la chirurgie) ou 5FU-cisplatine (2 à 3 cures avant et après la chirurgie)
  - Pour les cancers de l'antra non linétiques une gastrectomie des 4/5 est la référence. La ligne de section va du bord droit de la jonction œsogastrique 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.
  - Pour les cancers envahissant les organes de voisinage l'exérèse doit être monobloc sans dissection ni rupture de la pièce.

- Pour les cancers localement évolués, de résection macroscopiquement incomplète, les résidus macroscopiques doivent être repérés par des clips pour faciliter une éventuelle irradiation postopératoire.

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 curage 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. Un curage plus étendu au-delà de D2 ne doit pas être réalisé en dehors d'études cliniques.

- Un curage D1 est recommandé pour les cancers de stade I et pour les patients à risque opératoire élevé. Le curage D1 doit emporter au moins 15 ganglions. La valeur thérapeutique de l'étendue du curage reste controversée. L'allongement de la survie par le curage D2 par rapport au curage D1, suggéré par des études non randomisées, n'est pas démontré.

- Une radio chimiothérapie postopératoire doit être proposée aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie préopératoire si la tumeur est de stade II ou III et que l'état général et nutritionnel le permet. Le cas des tumeurs T3N0 (stade IIA) doit être discuté car le risque de récurrence est plus faible que pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire.

- Une chimiothérapie post-opératoire à base 5FU (LV5FU2) peut être proposée chez les patients non traités en préopératoire et présentant un envahissement ganglionnaire. La durée proposée est de 6 mois.

La chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX).

- Le diagnostic de non résecabilité doit être fait soit après une première laparotomie soit après bilan pré thérapeutique complet ou laparoscopie : on envisagera

une chimiothérapie palliative de première ligne (DCF) 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 (Glehen 2010)

- 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 de l'imagerie, qui doit comporter un scanner spiralé thoraco-abdominal. Elle ne doit être proposée que si 1) les arguments radiologiques permettent d'espérer qu'elle sera complète, 2) 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.

- Pour les cancers incomplètement réséqués non métastatiques (R1 ou R2), on peut discuter une radiothérapie ou une radio chimiothérapie si l'état général le permet (OMS < 3) sur des résidus macroscopiques clippés ou visibles sur le scanner postopératoire ou en fonction du compte rendu anatomopathologique pour les résidus microscopiques. L'étude rétrospective hollandaise suggère le bénéfice de la radio chimiothérapie postopératoire dans cette situation (Stiekema 2014).

### III. Facteurs pronostiques

Bien que les stratégies thérapeutiques aient évolué depuis plus de 10 ans, le pronostic des adénocarcinomes gastriques reste sombre avec un taux de survie globale à 5 ans de 25% tous stades confondus [86]. 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.

Les facteurs de mauvais pronostic les plus importants après résection chirurgicale sont : l'âge supérieur à 70ans, la localisation proximale, la présence d'un résidu tumoral macroscopique (R2) ou microscopique (R1), la découverte de métastases, la présence de ganglions envahis/nombre total prélevé supérieur à 20%, le degré d'invasion trans pariétal (T3-T4), la taille tumorale supérieure à 4cm, et le type diffus de la classification de Lauren. La limite gastrique est particulièrement de mauvais pronostic. Enfin, la présence de cellules néoplasiques ainsi qu'un taux d'ACE élevé dans le liquide de lavage péritonéal, sont les éléments prédictifs de la survenue de récurrence péritonéale et de mauvais pronostic pour la survie [76].

Le siège de la tumeur et l'aspect macroscopique sont des facteurs pronostics indépendants. Le nombre élevé de ganglions métastatiques, l'invasion péri-nerveuse et péri capillaire est plus fréquente dans le cancer de l'estomac proximal que dans le cancer de l'estomac distal. Des travaux japonais suggèrent que les cancers infiltrants ou ulcero infiltrants diffusent plus rapidement au péritoine que les cancers végétants [77].

Une valeur pronostic a été mise en évidence pour de nombreux paramètres biologiques qui ne sont pas utilisés en pratique courante, il s'agit de l'expression dans la tumeur de certains récepteurs facteurs de croissance notamment le C-erbB2, des protéases : MMP, PAI-1, UPAR ; qui sont de mauvais pronostic. L'expression tumorale

de certains Ag de surface comme le CD44 ou Lewix, la perte d'expression de p27 Kip ont également été reconnu comme étant de mauvais pronostic.

Les patients avec une tumeur classé T1 ont une survie à 5 ans pouvant aller jusqu'à 95 %, ceux avec une tumeur classée T2 ont une survie variant entre 60 et 80%, tandis que dans les tumeurs ayant dépassé la séreuse (sup= à T3) la survie à 5 ans est de 50% [78].

La probabilité globale d'une résecabilité complète se situe entre 40 et 48 % des cas mais peut atteindre 90% en cas de politique de dépistage systématique. Une étude multifactorielle a montré que pour les résections de type R0, la survie à 5 ans est de 60% à 80% en absence d'envahissement ganglionnaire et n'est plus que de 20% à 30% en présence d'un envahissement ganglionnaire, ce type de résection n'est obtenu que chez 50% des patients réséqués [79,80].

Dans les essais randomisés occidentaux récents incluant les patients ayant bénéficié d'une chirurgie sans résidu tumoral microscopique R0, la survie à 5 ans varie de 17% à 48%. Dans quatre études contrôlées et randomisées comparant le curage ganglionnaire D2 et D3 à D1 en cas d'adénocarcinome gastrique, toutes avaient montré l'absence de bénéfice sur la survie d'un curage extensif D2 ou D3 qui s'accompagnait surtout d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité post opératoires [81].

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

En Asie, où le diagnostic du cancer de l'estomac se fait généralement à un stade précoce, le type histologique ADCI a un pronostic favorable dans les adénocarcinomes gastriques superficiels par rapport aux autres types histologiques. Ceci est dû à sa survenue chez des patients jeunes, un faible taux d'envahissement ganglionnaires et faible diffusion intra pariétale.

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

Dans le cas des tumeurs localement avancées, le pronostic de l'ADCI est plus controversé et est généralement considéré comme sombre. Ceci a d'abord été suggéré dans des études rétrospectives [89-94].

Deux études rétrospectives de plus de 3500 patients atteints d'ADCI localement avancé ont montré un taux de survie à 5 ans nettement plus élevé que chez les non-ADCI [95,96]. D'autres études moins larges ont montré une différence significative dans la survie globale entre l'ADK différencié, l'ADCI et le cancer gastrique indifférencié, l'ADCI étant proche des indifférenciés [103,104,97]. Mais d'autres études avec un plus faible effectif n'indiquaient pas un pronostic significativement pire pour les ADCI [87-88,99-101], bien que ce n'était pas significatif dans une autre étude avec une analyse multivariée [102]. La plupart de ces études étaient asiatiques.

En Europe, une étude cas-témoin portant sur 159 patients, appariés selon l'âge, le sexe, le score ASA, la localisation tumorale, et le stade pTNM a été publiée dans « *Annals of Surgery* ». Les ADCI réséqués avaient plus souvent une récurrence péritonéale et un envahissement ganglionnaire. Dans cette étude, la présence d'un ADCI était un facteur indépendant péjoratif de survie [105]

En 2012, Taghavi publie une étude de cohorte avec un très grand effectif pour analyser le pronostic des ADCI. Ce travail réalisé par à partir d'une base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) regroupant 17 registres de cancérologie, soit 10 246 patients suivis pour adénocarcinome de l'estomac entre 2004 et 2007, ne trouve aucune association entre le type histologique ADCI et une survie moindre, que ce soit en analyse univariée ou en analyse multivariée. [106]

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

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

Dans notre étude la présence d'ADCI était associée à un traitement palliatif dans 92.3% des cas.

## 2. Une résistance à la chimiothérapie ?

À ce jour, aucune étude n'a spécifiquement évalué la chimio sensibilité des cellules indépendantes. Plusieurs données concernant les ADCI et extraites des études sur les adénocarcinomes gastriques suggèrent une chimiorésistance. En effet, deux études identifiant spécifiquement les vrais ADCI ont retrouvé un taux de réponse aux chimiothérapies étudiées plus faible dans les ADCI que dans l'adénocarcinome gastrique (65 versus 16 % [65] et 83 versus 22 % [107]).

Ces résultats ne sont extraits que d'analyses de sous-groupes sur de petits effectifs de moins de 30 patients et doivent donc être confirmés à plus grande échelle.

Néanmoins, l'hypothèse évoquée de cette chimiorésistance serait la présence de la vacuole de mucus intracytoplasmique qui diminuerait l'effet cytotoxique et cytostatique de la chimiothérapie. [17]

Plus récemment, une étude rétrospective multicentrique française regroupant 924 cas d'ADCI a comparé la chimiothérapie péri-opératoire et la chirurgie première. [17]

Messenger observait une absence de bénéfice de la chimiothérapie sur le taux de résection R0 en raison de l'absence d'une réponse tumorale permettant un « downstaging » ou un « downsizing » de la tumeur et des adénopathies lymphatiques afin d'augmenter le taux de résection R0 ni de bénéfice sur la survie.

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

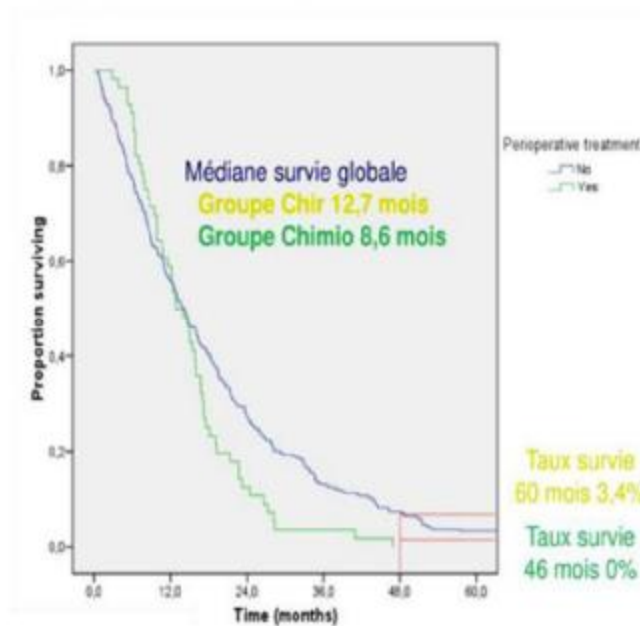


Figure 15: Etude française multicentrique (18 centres), rétrospective de 01/1997 à 12/2009 ; étude 2 groupes : CHIR (n=753) VERSUS CT péri-op (n=171). Dr M

Messenger SFCD 2010

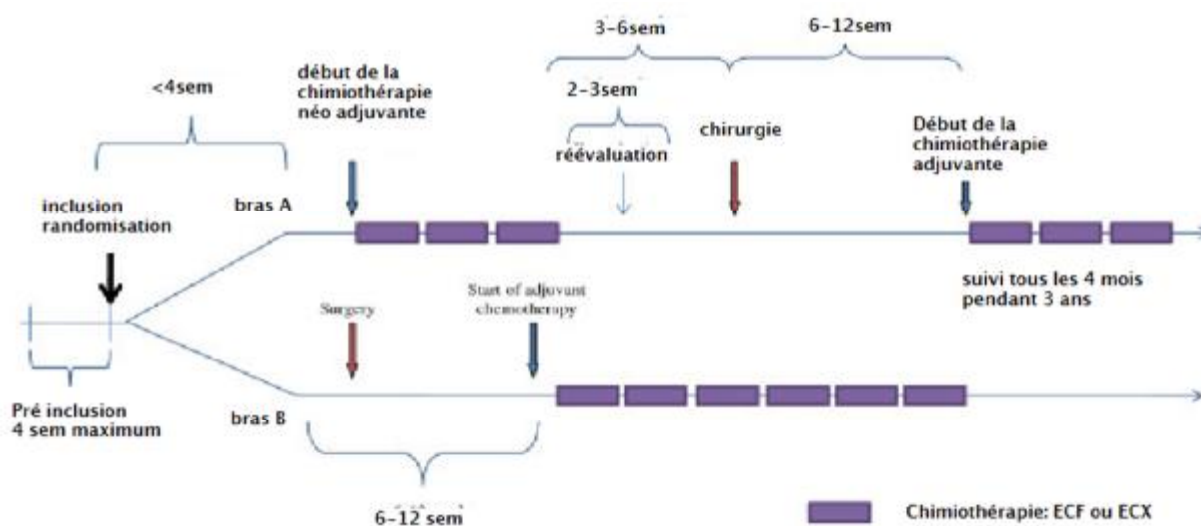
Cette étude présente certains biais, notamment de sélection, avec un choix de traitement laissé à la discrétion de l'investigateur. Il existait également une hétérogénéité des chimiothérapies proposées. En revanche, il est intéressant de noter

dans cet essai, des taux équivalents de résection dans les deux groupes (95 % versus 93 %) suggérant que la chimiothérapie néo-adjuvante dans cette indication ne diminuait pas le taux de résection.

Dans l'étude française de Voron [180], il a été rapporté que la chimiothérapie péri-opératoire ne semble influencer la survie que chez les patients présentant un adénocarcinome non ADCI (de façon péjorative pour la chimio préopératoire et bénéfique pour la chimiothérapie post-opératoire) et donc la chimiothérapie préopératoire était sans effet, surtout pas péjoratif, comme avait suggéré Messenger dans son étude.

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

Pour cela et afin de déterminer au mieux la sensibilité des ADCI à la chimiothérapie pré- et postopératoire, une étude prospective randomisée multicentrique (ADCI002 Study) a été initiée par le groupe FREGAT [108]



Schema thérapeutique du protocole

Figure 16: Protocole thérapeutique suivi dans l'étude ADCI002

## IV. Surveillance post thérapeutique [23]

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

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

- Un examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans puis une fois par an comportant la recherche de signes de récurrence potentielle et de signes de dénutrition qui peuvent imposer un avis spécialisé.

- Une échographie abdominale tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans et un cliché thoracique de face tous les ans pendant 5 ans. Ces 2 dernières propositions peuvent être remplacées par un scanner spiralé thoraco-abdominal tous les 6 mois pendant 5 ans puis surveillance clinique et échographie abdominale.

- En cas de gastrectomie partielle la surveillance du moignon gastrique doit débuter 10 ans après la chirurgie et comporter une endoscopie digestive haute tous les 2 ans avec biopsies systématiques (accord professionnel)

- Surveillance des récurrences péri-anastomotiques (après gastrectomie totale) par écho endoscopie chez des malades sélectionnés à haut risque de récurrence anastomotique (ex : marge envahie et traitée par radiothérapie).

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

Si splénectomie :

- Vaccinations (si pas réalisées en préopératoire): Pneumo 23 avec rappel tous les 5 ans, Méningococcique A + C avec rappel tous les 3 ans, Haemophilus Influenzae b (Act-Hib) avec rappel tous les 3 ans, Grippe avec rappel tous les ans.

- Antibioprophylaxie par Oracilline® 1 comprimé à 1M UI matin et soir le plus longtemps possible et au moins 2 ans (à vie si bonne tolérance). Pas d'antibioprophylaxie recommandée pour les malades allergiques aux bêtalactamines. Conseils classiques aux splénectomisés (antibioprophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé ...).

- Un traitement par Vitamine B12 administrée par voie intramusculaire (1mg tous les 3 mois à 12 mois) est nécessaire en cas de gastrectomie totale.

# PERSPECTIVES

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

- 1- Mettre en place un véritable registre des cancers régional et national afin de pouvoir apprécier de façon exhaustive le profil épidémiologique du cancer gastrique.
- 2- Définir une population à haut risque de cancer gastrique chez qui une surveillance endoscopique pourrait être proposée.
- 3- Etablir une stratégie d'éradication sélective de l'infection à l'HP plus précoce et mieux ciblée.
- 4- Mener des études prospectives permettant d'apprécier l'épidémiologie réelle de l'infection à HP au Maroc et son implication dans la genèse des cancers gastriques.
- 5- Standardiser le geste chirurgical qui doit répondre aux règles de la chirurgie oncologique,
- 6- Standardiser les protocoles de lecture des pièces opératoire cela passant par : la généralisation de l'examen extemporané qui peut influencer sur le pronostic ultérieur du patient et par la généralisation de la pratique de l'immunohistochimie à la recherche de l'HER2.

- 7- Instaurer un système de suivi médical des patients atteints du cancer de l'estomac afin d'évaluer la survie.
- 8- Généraliser la couverture sanitaire pour faciliter l'accès aux soins chez les couches sociales défavorisées.
- 9- Il est certain que ce travail ne peut refléter tous les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques et que d'autres études prospectives doivent venir pallier à toutes les difficultés que nous avons rencontrées durant cette enquête, telles que le manque de certaines données. Nous proposons la mise en place d'une étude randomisée avec une répartition équilibrée des patients en groupes homogènes et comparables, afin d'éliminer les facteurs pouvant influencer les résultats (l'âge, le stade plus ou moins avancé, le type histologique, les comorbidités et les complications liées à l'acte opératoire en lui-même). Cependant nous pouvons offrir aux futurs chercheurs une série du cancer de l'estomac, qui pourra faire l'objet de plusieurs comparaisons afin d'améliorer la prise en charge globale de cette affection.
- 10- Dans la mesure où la radio chimiothérapie concomitante est une alternative solide à la chimiothérapie péri opératoire en termes d'amélioration de la survie à 5 ans, nous proposons la réalisation d'une étude prospective comparant deux groupes de patients sélectionnés selon des critères d'inclusion bien précis. Le premier groupe devra recevoir le traitement adjuvant, le second recevra le protocole péri opératoire.  
  
Ainsi, nous pourrions déterminer lequel des deux traitements est le plus adapté au profil des tumeurs gastriques dans notre contexte.

# CONCLUSION

Le pronostic du cancer de l'estomac tout en restant fâcheux, a été significativement amélioré ces dernières années grâce à des thérapies complémentaires venues potentialiser l'effet du traitement chirurgical (idéalement une résection carcinologique et un curage ganglionnaire extensif, de type D1,5). Il s'agit notamment de la radio chimiothérapie concomitante et de la chimiothérapie péri opératoire qui ont fait l'objet de plusieurs études pour le moins encourageantes ces 20 dernières années.

La chimiothérapie péri opératoire a fait ses preuves dans les pays occidentaux en améliorant la résécabilité des tumeurs gastriques et ainsi la survie globale des patients atteints d'adénocarcinome gastrique.

Dans notre étude, malgré l'effectif limité des patients ayant reçu le protocole et l'hétérogénéité des caractères du groupe, nous avons pu conclure que l'efficacité de ce traitement était très discutable dans notre contexte et que nous devrions peut-être axer notre stratégie thérapeutique sur un traitement adjuvant équivalent selon la littérature : la RCC post opératoire.

La chimiothérapie péri opératoire garde tout de même une place non négligeable dans le downstaging des tumeurs localement avancées avant la résection chirurgicale. Les résultats des examens anatomopathologiques dans ce sens sont très parlants.

Au final, aucune décision thérapeutique ne devra être prise sans un examen approfondi des cas en réunion de concertation pluridisciplinaire. Au terme de celle-ci, une attitude saine et adaptée sera sélectionnée pour chaque patient selon ses spécificités.

# RESUMES

## RÉSUMÉ

A l'échelle mondiale, le cancer gastrique demeure un problème de santé publique majeur, constituant la 3ème cause de mortalité par cancer. Au Maroc, il représente 3,1% de tous les cancers et 33% des cancers digestifs. Les adénocarcinomes représentent 90% des formes histologiques des tumeurs malignes de l'estomac. Dans plus de 85% des cas, le cancer gastrique est découvert à un stade avancé, et malgré un traitement bien conduit, basé essentiellement sur une résection chirurgicale et un traitement médical (adjuvant ou néo-adjuvant) la survie à 5 ans dépasse rarement les 25%.

En occident, l'étude MAGIC a mis en évidence le bénéfice d'une chimiothérapie péri-opératoire en matière de survie globale et d'augmentation du taux de résections considérées curatives, conduisant ainsi à la généralisation de cette alternative thérapeutique pour les patients opérables.

Notre travail est une étude rétrospective à propos de 43 patients atteints d'adénocarcinomes gastriques prouvés histologiquement, hospitalisés au service de chirurgie viscérale B du CHU Hassan II de Fès entre Janvier 2015 et Décembre 2016, avec une période de suivi allant jusqu'à Juin 2017.

Nos patients se répartissent en 27 hommes (62.8%), et 16 femmes (37.2%) avec un âge moyen de découverte de 57 ans avec des extrêmes de 32ans et 85 ans. 34.9% des patients présentaient un carcinome à cellules indépendantes et 27.9% avaient un adénocarcinome peu différencié.

19 patients ont été traités par chirurgie seule et 12 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie péri opératoire. Moins de 50% ont pu compléter le protocole en entier.

Au total seulement 15 patients ont reçu un traitement curatif.

Notre objectif est d'évaluer le rôle d'une chimiothérapie péri opératoire dans l'amélioration du pronostic du cancer gastrique dans notre contexte en nous basant sur des paramètres tels que la résécabilité des tumeurs et la survie des patients.

## ABSTRACT

Gastric cancer remains a major public health problem worldwide, constituting the third leading cause of mortality by cancer. In Morocco, it accounts for 3.1% of all cancers and 33% of digestive cancers. Adenocarcinomas represent 90% of the histological forms of malignant gastric tumors. In more than 85% of cases, gastric cancer is discovered at an advanced stage, and despite a well-conducted treatment based essentially on surgical resection and medical treatment (adjuvant or neo-adjuvant), 5 years survival rates rarely exceed 25%.

In western countries, the MAGIC study demonstrated the benefit of perioperative chemotherapy for overall survival and increased rate of curative resection, leading to the generalization of this therapeutic option for operable patients.

Our work is a retrospective study of 43 patients, diagnosed with gastric adenocarcinoma based on histological evidence, gathered at the surgery department B of Hassan II hospital of Fez between January 2015 and December 2016, with a follow-up period going as far as June 2017 .

Our patients were divided to 27 males (62.8%) and 16 females (37.2%) , the average age of diagnosis was 57 years with extremes of 32 years and 85 years. 34.9% of patients had signet cell carcinoma and 27.9% had poorly differentiated adenocarcinoma.

19 patients were treated by surgery alone and 12 patients underwent perioperative chemotherapy. Less than 50% were able to complete the entire regimen.

Only 15 patients received a curative treatment.

The objective of our study is to evaluate the role of perioperative chemotherapy in improving the prognosis of gastric cancer in our context relying on parameters such as the resectability of tumors and patient survival.



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Récapitulatif des caractéristiques de nos patients.....	18
Tableau 2: Répartition des patients selon les facteurs sexe et âge par tranche de 10 ans .....	20
Tableau 3: Répartition géographique de nos patients .....	21
Tableau 4: Résultats de l'étude anatomopathologique des biopsies. ....	27
Tableau 5: Résultats de la TDM TAP pratiquée chez nos patients. ....	28
Tableau 6: Résumé des résultats de la chirurgie chez les patients opérés. ....	31
Tableau 7: Délai entre la dernière cure de chimiothérapie néo adjuvante et la chirurgie chez nos patients.....	31
Tableau 8: Données de l'exploration chirurgicale chez les patients ayant reçu une chimiothérapie première. ....	32
Tableau 9: Caractéristiques des patients passés en soins palliatifs après une chimiothérapie néo adjuvante. ....	33
Tableau 10: Résultats de l'étude anatomopathologique des pièces de résection chez les patients CMTPO+.....	34
Tableau 11: Protocoles suivis en post opératoire. ....	34
Tableau 12: Résultats de l'exploration chirurgicale chez les patients traités par chirurgie d'emblée.....	36
Tableau 13: Résultats de l'étude anatomopathologique des pièces opératoires chez les patients traités par chirurgie d'emblée.....	37
Tableau 14: Extension locorégionale chez les patients non résécables.....	38
Tableau 15: Récapitulatif des traitements palliatifs chez les patients CMTPO+ .....	39
Tableau 16: Tableau récapitulatif des patients décédés en post opératoire. ....	40
Tableau 17: Tableau résumant les morbidités présentées par les patients en post opératoire.....	41

Tableau 18: Tableau résumant les deux cas de récurrence tumorale. ....	42
Tableau 19: Survie à 6 mois chez les patients traités par chirurgie seule versus chimiothérapie péri opératoire .....	44
Tableau 20: Résultats de l'analyse univariée des facteurs pronostiques du cancer de l'estomac en fonction du traitement reçu .....	45
Tableau 21 Classification de la (JRSJC) en fonction du site tumoral [5]. ....	54
Tableau 22: comparaison de la classification japonaise avec la classification TNM .....	57
Tableau 23: Résultats des deux essais britanniques et hollandais comparant les curages D1 et D2 .....	61
Tableau 24 : Essais comparant le curage D2 avec et sans splénectomie. (GT : .....	62
Tableau 25 : Comparaison des essais cliniques : INTERGROUP 0116, MAGIC et CRITICS. [60,94,96].....	77
Tableau 26 : Récapitulatif des principales études portant sur le traitement adjuvant, néo adjuvant ou péri opératoire des adénocarcinomes gastriques .....	78

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des patients selon le sexe.....	19
Figure 2: Répartition des malades selon la tranche d'âge.....	20
Figure 3: Répartition géographique des cas.....	22
Figure 4 : Signes d'appel fonctionnels chez les patients porteurs de tumeur gastrique. ....	23
Figure 5: Signes d'appel physiques chez nos patients.....	24
Figure 6 : Répartition des patients en fonction de la topographie de la tumeur gastrique. ....	25
Figure 7 : pourcentages des différentes formes macroscopiques des adénocarcinomes gastriques.....	26
Figure 8 : Impact de la chimiothérapie néo adjuvante sur la résecabilité de la tumeur.....	32
Figure 9: Résecabilité de la tumeur chez les patients traités par chirurgie seule.....	35
Figure 10 : Image per opératoire Service de chirurgie B/ CHU Hassan II de Fès montrant une tumeur gastrique localement avancée avec envahissement du méso colon transverse.....	48
Figure 11: Image per opératoire (Service de chirurgie B/ CHU Hassan II de Fès) montrant une anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y après gastrectomie totale pour cancer. OE : Œsophage, J: Jéjunum, F: Foie, P : Pancréas.....	52
Figure 12 : Image per opératoire (Service de chirurgie B/ CHU Hassan II de Fès) montrant une tumeur du corps de l'estomac ainsi que les aires ganglionnaires péri-gastrique 1,2,3, et 4 et la rate (10).....	55
Figure 13 : Image per opératoire (Service de chirurgie B/ CHU Hassan II de Fès) montrant la tranche de section gastrique (TSG) et la région cœliaque après	

gastrectomie des 4/5èmes et curage ganglionnaire D1,5 pour cancer antropylorique. P: Pancréas, D : Duodénum .....	56
Figure 14: Image per opératoire (Service de chirurgie B/ CHU Hassan II de Fès) montrant une gastrectomie totale pour adénocarcinome de la grande courbure gastrique avec spléno-pancréatectomie caudale associée. ....	62
Figure 15: Etude française multicentrique (18 centres), rétrospective de 01/1997 à 12/2009 ; étude 2 groupes : CHIR (n=753) VERSUS CT péri-op (n=171). Dr M Messenger SFCD 2010.....	89
Figure 16: Protocole thérapeutique suivi dans l'étude ADCI002.....	90

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Torre L. A. et al. (2015). Global cancer statistics, 2012. CA : a cancer journal for clinicians. 65: 87-108.
- [2] Institut national des cancers (INCa) " La situation du cancer en France en 2012.".
- [3] Guerbaoui M. Le cancer au Maroc : Epidémiologie descriptive de 1950 à 1980.Cancer de l'estomac.
- [4] Benhamiche-Bouvier C. F., Dancourt V, Faivre J. "Épidémiologie des cancers du tube digestif. ." Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9-000-C-16 ; 2001.
- [5] IARC Working Group on esq Evaluation of Carcinogenic Risks to: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994, 61:1-241.
- [6] Michel P. Gastric cancer. Treatment in 2008. Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 649-652
- [7] Persiani R, Rausei S, Biondi A, Boccia S, Cananzi F, D'Ugo D . Ratio of metastatic lymph nodes: impact on staging and survival of gastric cancer. European Journal of Surgical Oncology 2008;34:519-524.
- [8] The seventh edition of the TNM classification Annales de pathologie 2010.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, Van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer : 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol 2010 May;11(5):439-49.

- [12] Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Shia LT, Whang-Peng J. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2004 Mar ;91(3) :283-7.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Triboulet JP, Christophe M. 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.
- [18] 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.
- [19] Fédération Francophone de Cancérologie Digestive : Cancer de l'estomac Le Thesaurus National de cancérologie digestive 27/10/2015.

- [20] Siewert J R, Böttcher K, Stein H J, Roder J D. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of surgery* 1998, 228(4):449.
- [21] 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.
- [22] Dicken B J, Bigam D L, Cass C, Mackey J R, Joy A A et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of surgery* 2005, 241(1):27-39.
- [23] 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, [<http://www.tncd.org>].
- [24] T. Aparicio M. Yacoub P. Karila-Cohen E. René. Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement. *EMC chirurgie* (2004) 9-027-A-10.
- [25] Gholami S, Janson L, Worhunsky D J, Tran Thuy B, Squires, Hart M 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.
- [26] 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.
- [27] Maruyama K. Quantitative statistical studies on lymph node metastasis of gastric carcinoma with references to its relationship with primary lesion and prognosis. *Jpn Surg Soc* 1981, 82:612-621.

- [28] Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K et al. Lymph node metastases for gastric cancer: General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* ;210:596–601 1989.
- [29] Peeters KCMJ, Hundahl SA, Kranenbarg E Klein, Hartgrink H, Van De Velde CJH. Low Maruyama index surgery for gastric cancer: blinded reanalysis of the Dutch D1-D2 trial. *World journal of surgery* 2005, 29(12) :1576-1584.
- [30] Robert Pierre-Emmanuel : Gastrectomie pour adénocarcinome gastrique (influence de l'étendue de la lymphadénectomie). 2012.
- [31] Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M, et al. Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? *Eur J Cancer* 1998;34: 1480–1489.
- [32] Robertson CS, Chung SC, Woods SD, Griffin SM, Raimes SA, Lau JT, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994;220:176–182.
- [33] Elias D. Reflections and proposals for the worldwide standardization of lymphadenectomy for gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 1999;71:120–122.
- [34] 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. *Br J Surg* 1996 ;83:1144–1147.
- [35] Cuschieri Alfred, Joypaul V, Fayers P, Cook P, Fielding J et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *The Lancet* 1996, 347(9007):995-999.
- [36] 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.

- [37] Bonenkamp JJ, Bunt AMG, van de Velde CJ, et al. Lymphadenectomy for gastric cancer. A prospective randomized trial in the Netherlands. *Surg Oncol Clin North Am* 1993; 2: 443.
- [38] Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745
- [39] Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Dutch Gastric Cancer Group. Node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-914.
- [40] McCulloch P., Nita Marcelo E., Kazi H., Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *The Cochrane Library* 2003.
- [41] Lee Jeeyun, Lim Do Hoon, Kim Sung, Park Se Hoon, Park Joon Oh et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *Journal of clinical oncology* 2012, 30(3):268-273.
- [42] Csendes A., Burdiles P., Rojas J., Braghetto I., Diaz J. C. 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.
- [43] 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.
- [44] Yao Xue Xin, Sah BIRENDRA KUMAR, Yan Min, Chen Ming Min, Zhu ZHENG GANG. Radical gastrectomy with combined splenectomy: unnecessary. *Hepatogastroenterology* 2010, 58(107-108):1067-1070.

- [45] Randle RW, Swords DS, Levine EA, et al. institution study of the U.S. Gastric Cancer - Optimal extent of lymphadenectomy in gastric adenocarcinoma: a seven .755-113:750;2016 J Clin Oncol Collaborative.
- [46] Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric carcinoma, 3rd English edition. Gastric Cancer 14: 101-112 [PMID: 21573743 2011.
- [47] Lee Jun Haeng, Kim Jae G, Jung Hye-Kyung, Kim Jung Hoon, Jeong Woo Kyoung et al: Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: an evidence-based approach. Journal of gastric cancer 2014, 14(2):87-104.
- [48] 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.
- [49] 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
- [50] Verlato G, Roviello F, Marchet A, Giacomuzzi S, Marrelli D et al. Indexes of surgical quality in gastric cancer surgery: experience of an Italian network. Annals of surgical oncology 2009, 16(3):594-602.
- [51] YCHOU M, GORY-DELABAERE G, BLANC P. Recommandations pour la pratique clinique. Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac, cancers du cardia, autres types histologiques exclus (évaluation des thérapeutiques).  
Disponible sur : <http://www.fnclcc.fr/sor.htm>
- [52] MOVERE J.F., MORNER F., PICCART M., NABHOTZ J.M. Thérapeutique du cancer. Springer-Verlag France 2001.

- [53] Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999;340:908–914.
- [54] K. Shehzad et al. Current status of minimal access surgery. *Surgical Oncology* (2007) 16, 85- 98.
- [55] TAEIB J., BOIGE V., DUCREUX M. Chimiothérapie des cancers du tractus digestif haut. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 9-120-A-30
- [56] HOFF P.M. The evolution of fluoropyrimidine therapy : from intravenous to oral. *Oncologist.*, 2001 ; 6 Suppl 4 : 3-11
- [57] Mutter D. Moriscaux J. Gastrectomie pour cancer. EMC, techniques chirurgicales- Appareil digestif, 40-330-B, 2001.
- [58] Pharmacogénétique et Pharmacogénomique. John Libbey Eurotext, 2004, pp. 155-157
- [59] MOVERE J.F., MORNER F., PICCART M., NABHOTZ J.M. Thérapeutique du cancer. Springer-Verlag France 2001.
- [60] Stéphanie Lagarde, Elodie Scaglia, Olivier Bouché. Chimiothérapie néoadjuvante des cancers gastriques résécables. *Hépto-Gastro*, vol. 14, n°1, janvier-février 2007.
- [61] Georgios K., Hart Squires III M., Poultsides G., Fields RC, Pawlik TM, , Votanopoulos K I, Bloomston M, Weber S M, Maithel S. Rates, Predictors, and Prognostic Implications of Perioperative Chemotherapy Completion in Gastric Cancer, FACS New York University New York Langone Medical Center, New York, NY, Stanford University, Stanford CA, Emory University, Atlanta, GA  
Scientific Poster Presentations: 2016 Clinical Congress
- [62] E. A. Bringeland<sup>1</sup>, H. H. Wasmuth<sup>1</sup>, R. Fougner<sup>2</sup>, P. Mjølness<sup>3</sup> and J. E. Grønbech<sup>1,4</sup>.  
Impact of perioperative chemotherapy on oncological outcomes after gastric cancer surgery. *BJO* 2014 ; 101 : 1712–1720

- [63] 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
- [64] Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P et al. Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma. 2016 The Authors. *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.
- [66] Espinoza CL, López-Mozos F, Marti-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
- [67] Newman E, Marcus SG, Potmesil M, et al.: Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2002;6:212-223. Discussion 223.
- [68] Cunningham D, Allum W H, Stenning S P, Thompson J N, 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.
- [69] Persiani R, Rausei S, Pozzo C, et al. 7-Year survival results of perioperative chemotherapy with epirubicin, etoposide, and cisplatin (EEP) in locally advanced resectable gastric cancer: upto-date analysis of a phase-II study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(8):2146-2152.
- [70] 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.

- [71] Bang Yung-Jue, Kim Young-Woo, Yang Han-Kwang, Chung Hyun Cheol, Park Young-Kyu et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2012, 379(9813):315-321.
- [72] Macdonald, J. S., et al. (2001). "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction." *New England Journal of Medicine* 345(10): 725-730.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] Shiraishi N, Koichi S, Kazuhiro Y, Masafumi I, Seigo K. Multivariate Prognostic Study on Large Gastric Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2007; 96: 14-18.
- [77] Nese Ç, Müge T, Engin U, Murat B, Gökhan I. Comparaison histopronostique des classifications des carcinomes gastriques en fonction de leur localisation. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 610-615.
- [78] Fenoglio-preiser C, Carneiro F, Correa P, Guilford P. Gastric carcinoma. *Pathology and Genetics: Tumours of the digestive system* 2003: 39-52

- [79] Lasser F. Curages ganglionnaires dans le cancer de l'estomac. *Hépatogastro* 2004; 5(11): 353-362.
- [80] Swan R, Thomas J. Current role of surgical therapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006 January; 12(3): 372-379.
- [81] P. Michel Cancer de l'estomac. Le point thérapeutique en 2008, *Cancer/Radiothérapie* 12 (2008) 649-652.
- [82] E. Cotte et al. Chimiohyperthermie intrapéritonéale dans le traitement des carcinomes péritonéaux d'origine gastrique. *Cancer/Radiothérapie* 12 (2008) 653-658
- [83] Yu Wansik, Whang Ilwoo, Chung Ho Young, Averbach Andrew, Sugarbaker Paul H: Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World journal of surgery* 2001, 25(8):985-990
- [84] 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.
- [85] P. Bohanes, A. D. Roth, O. Huber. Cancer gastrique, une prise en charge multidisciplinaire. *Rev Med Suisse* 2009 ; 5 : 1569-75
- [86] De Angelis R, Sant M, Coleman M P, 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.
87. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Surg.* 2004;91:1319-1324. [[PubMed](#)]

88. Jiang CG, Wang ZN, Sun Z, Liu FN, Yu M, Xu HM. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: results from a Chinese mono-institutional study. *J Surg Oncol*. 2011;103:700–703. [[PubMed](#)]
89. Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, Montgomery E, Heitmiller RE, Choti MA, Lillemoe KD, et al. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:718–725. [[PubMed](#)]
90. Viste A, Eide GE, Halvorsen K, Maartmann-Moe H, Søreide O. The prognostic value of Laurén's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1986;12:135–141. [[PubMed](#)]
91. Hochwald SN, Kim S, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Analysis of 154 actual five-year survivors of gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:520–525. [[PubMed](#)]
92. Borch K, Jönsson B, Tarpila E, Franzén T, Berglund J, Kullman E, Franzén L. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87:618–626. [[PubMed](#)]
93. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer*. 2000;89:1418–1424. [[PubMed](#)]
94. Kunz PL, Gubens M, Fisher GA, Ford JM, Lichtensztajn DY, Clarke CA. Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study. *J Clin Oncol*. 2012;30:3507–3515. [[PubMed](#)]
95. Kim JP, Kim SC, Yang HK. Prognostic significance of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Surg Oncol*. 1994;3:221–227. [[PubMed](#)]
96. Li C, Kim S, Lai JF, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, Noh SH. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Oncology*. 2007;72:64–68. [[PubMed](#)]

97. Heger U, Blank S, Wiecha C, Langer R, Weichert W, Lordick F, Bruckner T, Dobritz M, Burian M, Springfield C, et al. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1739–1748. [PubMed]
98. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Kikuchi S, Yamauchi H. Signet ring cell carcinoma of the stomach: a clinicopathological comparison with the other histological types. *Tohoku J Exp Med*. 1998;186:121–130. [PubMed]
99. Maehara Y, Sakaguchi Y, Moriguchi S, Orita H, Korenaga D, Kohnoe S, Sugimachi K. Signet ring cell carcinoma of the stomach. *Cancer*. 1992;69:1645–1650. [PubMed]
100. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Takahashi T. Characterization of signet ring cell carcinoma of the stomach. *J Surg Oncol*. 1998;67:216–220. [PubMed]
101. Theuer CP, Nastanski F, Brewster WR, Butler JA, Anton-Culver H. Signet ring cell histology is associated with unique clinical features but does not affect gastric cancer survival. *Am Surg*. 1999;65:915–921. [PubMed]
102. Kwon KJ, Shim KN, Song EM, Choi JY, Kim SE, Jung HK, Jung SA. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 2014;17:43–53. [PubMed]
103. Zu H, Wang H, Li C, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognostic value of various histological types in advanced gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:5692–5700. [PMC free article][PubMed]
104. Piessen G, Messager 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. *Ann Surg*. 2009;250:878–887. [PubMed]

- [105] Taghavi S, Jayarajan S N, Davey A, Willis A I. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(28):3493-3498.
- [106] Takiuchi H, Hirata I, Kawabe S, Egashira Y, Katsu K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor can predict response to 5-fluorouracil and cisplatin in patients with gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* ;7:841-6 2000.
- [107] [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) : NCT01717924109 ADCI002 Study
- [108] Voron Thibault : Les adénocarcinomes à cellules indépendantes : une entité particulière au sein des cancers gastriques ? N° de thèse 174/14. Faculté de médecine Paris Descartes 2014