

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2014

Thèse N° 061/14

**PROFIL ÉPIDÉMIO-CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE  
DES CANCERS GASTRIQUES DANS LA RÉGION ORIENTALE  
(A propos de 120 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/05/2014

PAR

Mlle. RHARRABTI AFIFA

Née le 30 Novembre 1987 à Ahfir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

**MOTS-CLES :**

Cancer gastrique - Epidémiologie - Diagnostic - Traitement

**JURY**

M. AQODAD NOURDIN.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. EL HARROUDI TIJANI.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé en Chirurgie Générale	
M. EL HFID MOHAMMED.....	} JUGES
Professeur agrégé de Radiothérapie	
M. ISMAÏLI ZAHI .....	
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. AIT LAALIM SAID.....	
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	

# SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS .....	5
LISTE DES TABLEAUX .....	8
LISTE DES FIGURES .....	11
INTRODUCTION .....	14
RAPPEL ANATOMIQUE .....	17
OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	33
MATERIEL ET METHODES .....	35
RESULTATS .....	41
I - PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE .....	42
1- Fréquence .....	42
2- Répartition selon le sexe et l'âge .....	44
3- Origine des malades .....	47
4- Facteurs de risques .....	48
4.1- Les lésions précancéreuses .....	48
4.2- Infection par l'Helicobacter pylori .....	48
4.3- Habitudes toxiques .....	49
4.4- Régime alimentaire : non précisé .....	49
4.5- Antécédent familial de cancer gastrique .....	49
II - DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES .....	50
1-Type de prélèvement .....	50
2-Type histologique .....	51
III – DONNÉES CLINIQUES .....	54
1- Délai de consultation .....	54
2- Symptomatologie révélatrice .....	54
3- Signes physiques .....	57

III – EXAMENS COMPLÉMENTAIRES .....	59
A- Bilan à visée diagnostique .....	59
B- Bilan d'extension .....	60
C- Bilan biologique .....	65
IV – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	65
1-Traitement à visée curative .....	66
2-Traitement à visée palliative .....	70
VI-EVOLUTION .....	73
DISCUSSION .....	74
EPIDÉMIOLOGIE .....	75
I- Epidémiologie descriptive .....	75
II- Epidémiologie analytique .....	89
ANATOMIE PATHOLOGIQUE .....	109
I-SIEGE DE LA TUMEUR .....	109
II- Aspects macroscopiques .....	109
III- Aspects microscopiques .....	113
IV- Modalités d'extension .....	126
V-CLASSIFICATIONS ET STADIFICATIONS .....	128
ETUDE CLINIQUE .....	133
I- Délai de consultation .....	133
II- Signes d'appel .....	134
III- Signes physiques .....	136
ETUDE PARACLINIQUE .....	138
EXAMENS Á VISÉE DIAGNOSTIQUE .....	138
1- Fibroscopie œsogastroduodénale .....	138

2- Transit œsogastroduodéal .....	141
3- Examens biologiques .....	142
II- BILAN D'EXTENSION .....	144
III- BILAN D'OPÉRABILITÉ .....	154
TRAITEMENT .....	155
I-MOYENS THERAPEUTIQUES .....	155
1-Traitement chirurgical .....	155
2-Traitement endoscopique .....	175
3-Place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers gastriques ...	176
4-Place de la radio-chimiothérapie dans le traitement des cancers gastriques .....	190
5-Autres méthodes thérapeutiques .....	192
II- INDICATIONS THERAPEUTIQUES .....	195
1-Les indications thérapeutiques des adénocarcinomes .....	195
2-Les indications thérapeutiques des GIST .....	201
3-Les indications thérapeutiques des lymphomes B gastriques .....	204
SURVEILLANCE .....	206
PRONOSTIC .....	209
PREVENTION ET DEPISTAGE .....	216
CONCLUSION .....	223
PERSPECTIVES .....	226
RESUMES .....	227
ANNEXES .....	235
BIBLIOGRAPHIE .....	246

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire
ADK	: Adénocarcinome
ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'Etat Général
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ARC	: Association Radio-Chimiothérapie
ASCO	: American Society Of Clinical Oncology
ATCD	: Antécédent
AVC I	: Accident Vasculaire Cérébral Ischémique
CCP	: Comité de concertation pluridisciplinaire
CDDP	: Cisplatine
CGHD	: Cancer Gastrique Hériditaire de type Diffus
CHIP	: Chimiothérapie intra-péritonéale avec hyperthermie
CHOP	: Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Prednisone
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CRO	: Centre Régional d'Oncologie
D2	: 2 <sup>ème</sup> portion de duodénum
ECF	: 5FU + cisplatine + Epiadriamycine
ECHO	: Echographie
ECX	: Xeloda + Cisplatine + Epiadriamycine
EE	: Echoendoscopie
EFR	: Exploration de la Fonction Respiratoire
EGC	: Early Gastric Cancer
EOX	: Xeloda + Oxaliplatine + Epiadrimycine
EPIC	: European Prospective Investigation Into Cancer and nutrition
F	: Féminin
FE	: Fraction d'Ejection
FFCD	: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
FOGD	: Fibroscopie œsogastroduodénale

FU	: 5-Fluoro-uracile
FOLFOX	: 5 FU + Oxaliplatine + Acide folinique
FUFOL	: 5 FU + Acide folinique
GCA	: Gastrite Chronique Atrophique
GEA	: Gastro Entéro Anastomose
GIST	: Gastro Intestinal Stromal Tumor
Gy	: Gray
HCDt	: Hypochondre droit
HCG	: Hypochondre gauche
HMRG	: Hémorragie
HP	: Hélicobacter Pylori
HR	: Hazard Ratio
IARC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
IC	: Intervalle de Confiance
Ig	: Immunoglobuline
IHC	: Immunohistochimie
IM	: Intra-musculaire
IPP	: Inhibiteur de Pompe à Proton
IRF	: Insuffisance Rénale Fonctionnelle
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
JRGC	: Japanese Research Society for Gastric Cancer
LDH	: Lactico-déshydrogénase
LEE	: Lésion Lymphoépithéliale
LMNH	: Lymphome Malin Non Hodgkinien
M	: Masculin
MALT	: Tissu Lymphoïde Associé aux muqueuses
MB	: Maladie de Biermer
ME	: Mucosectomie Endoscopique
MTX	: Méthotrexate
MUI	: Million Unité
NE	: Numéro d'Entrée
NEM	: Néoplasie Endocrinienne Multiple
NFS	: Numération Formule Sanguine

NNI	: Néoplasie Non Invasive
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
R	: Rural
RO	: Résection complète
R1	: Résection microscopique incomplète
R1	: Résection macroscopique incomplète
RCC	: Radio-Chimiothérapie Concomitante
R-CHOP	: Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Prednisone + Rituximab
RCP	: Réunion de Concentration Pluridisciplinaire
RCT	: Radio-chimiothérapie
RGO	: Reflux Gastro-œsophagien
RO	: Réponse objective
RR	: Risque Relatif
Rx	: Radiographie
SG	: Survie Général
SOR	: Standard, Options, Recommandations
TDM TAP	: Tomodensitométrie Thoraco-abdominopelvien
TEP	: Tomographie par Emission de Positrons
TNE	: Tumeur neuroendocrine
TOGD	: Transit œsogastroduodéal
U	: Urbain
UICC	: Union for International Cancer Control
VBP	: Voie Biliaire Principale
VS	: Vitesse de sédimentation

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de la (JRSGC) en fonction du site tumoral .....	30
Tableau 2 : Incidence hospitalière annuelle du cancer gastrique .....	44
Tableau 3 : Répartition des cas selon le sexe .....	44
Tableau 4 : Répartition des malades par tranche d'âge de 5 ans et selon le sexe ..	46
Tableau 5 : Origine des patients .....	47
Tableau 6 : Répartition des patients par province .....	47
Tableau 7 : Antécédents pathologiques retrouvés dans notre série .....	50
Tableau 8 : Répartition des patients selon le type de prélèvement .....	51
Tableau 9 : Degré de différenciation des adénocarcinomes .....	52
Tableau 10 : Répartition selon la différenciation et le sexe .....	53
Tableau 11 : Délai d'évolution des signes avant le diagnostic .....	54
Tableau 12 : Signes d'appel retrouvés dans notre série .....	56
Tableau 13 : Signes physiques retrouvés dans notre série .....	57
Tableau 14 : localisation de la tumeur gastrique .....	59
Tableau 15 : Aspect macroscopique de la tumeur à la fibroscopie .....	60
Tableau 16 : Résultats de la TDM .....	61
Tableau 17 : localisation des adénopathies profondes à la TDM TAP .....	61
Tableau 18 : Différents sièges métastatiques à la TDM TAP .....	62
Tableau 19 : Cause d'abstention chirurgicale .....	66
Tableau 20 : les protocoles de chimiothérapie palliative .....	72
Tableau 21 : Estimation, à l'échelle mondiale, du nombre de cancers gastriques survenus en 2002 .....	75

Tableau 22 : estimation de l'incidence brute et standardisée pour l'âge du cancer de l'estomac et nombre de cas survenus dans l'année, pour 2002, dans quelques contrées à risque élevé .....	76
Tableau 23 : estimation de l'incidence brute et standardisée pour l'âge du cancer de l'estomac et nombre de cas survenus dans l'année, pour 2002, dans quelques contrées à risque faible .....	76
Tableau 24: Classification des cancers digestifs au service d'anatomopathologie au CHU HASSAN II de Fès (2004-2007) .....	80
Tableau 25: Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) – Estomac .....	82
Tableau 26 : Risques cumulés 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance .....	84
Tableau 27 : âge et sexe (Données des différentes séries nationales) .....	86
Tableau 28 : Principaux indicateurs en 2012 .....	87
Tableau 29 : Résultats de l'étude de Rugge et al. ....	107
Tableau 30 : récapitulatif des facteurs de risque dans les séries marocaines (en%)	108
Tableau 31 : Aspect macroscopique de la tumeur gastrique à la FOGD dans les différentes séries nationales et internationales (en %) .....	113
Tableau 32: Degré de différenciation des adénocarcinomes dans les différentes séries (en %) .....	114
Tableau 33 : Classifications des adénocarcinomes gastriques .....	118
Tableaux 34 : Classification TNM de l'extension tumorale des adénocarcinomes gastriques .....	128
Tableau 35 : Regroupement des stades pour les adénocarcinomes gastriques (Stadification UICC) .....	130
Tableau 37 : Données cliniques des différentes séries (%) .....	136

Tableau 38 : Données de l'examen physique des différentes séries (%) .....	137
Tableau 39 : Topographie de la tumeur gastrique dans les différentes nationales et internationales (en %) .....	140
Tableau 40 : Caractéristiques des principales tumeurs de l'estomac .....	146
Tableau 41 : Degré de l'extension métastatique retrouvé dans les différentes séries .....	154
Tableau 42 : Gastrectomie totale versus gastrectomie subtotale, résultats des essais randomisés .....	160
Tableau 43 : Classification de la (JRSGC) en fonction du site tumoral .....	166
Tableau 44 : Mono chimiothérapies dans les cancers gastriques (Essais de phase II) .....	178
Tableau 45: Sélection de polychimiothérapies dans les cancers gastriques (essais de phase II) .....	180
Tableau 46 : Principales polychimiothérapies testées dans le cancer de l'estomac (essais de phase II ou essais de phase III) .....	181
Tableau 47 : Les protocoles de chimiothérapie utilisés par le Centre d'Oncologie Hassan II d'Oujda dans notre étude pour le traitement des carcinomes gastriques .....	182
Tableau 48 : Principaux facteurs pronostiques des GIST localisés .....	212

## LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Forme de l'estomac .....	18
Figure 2 : Configuration externe de l'estomac .....	21
Figure 3 : Vascularisation artérielle de l'estomac .....	26
Figure 4 : Vascularisation veineuse de l'estomac .....	28
Figure 5 : Drainage lymphatique de l'estomac .....	29
Figure 6 : Représentation des sites de drainage ganglionnaire de l'estomac. Classification japonaise des groupes ganglionnaires .....	31
Figure 7 : Fiche d'exploitation .....	40
Figure 8 : Place du cancer gastrique par rapport aux autres cancers digestifs .....	43
Figure 9 : Répartition selon le sexe .....	45
Figure 10 : Répartition des malades par tranche d'âge de 5 ans et selon le sexe .	46
Figure 11 : Répartition des patients selon le type histologique .....	51
Figure 12 : Principaux signes cliniques retrouvés dans notre série .....	58
Figure 13 : Les localisations métastatiques à la TDM .....	62
Figure 14 : Résultats du bilan d'extension .....	64
Figure 15 : Gastrectomie totale avec curage DII (PR EL HARROUDI) CHR Al Farabi	68
Figure 16 : L'incidence annuelle du cancer gastrique dans le monde pour le sexe masculin (/100.000 habitants) (Globocan 2012) .....	78
Figure 17 : L'incidence annuelle du cancer gastrique dans le monde pour le sexe féminin (/100.000 habitants) (Globocan 2012) .....	78
Figure 18 : Tendence chronologique pour la France – Estomac .....	83
Figure 19 : Risque cumulé 0-74 ans en % selon la cohorte de naissance .....	84
Figure 20 : Estimation de la mortalité par cancer gastrique chez l'homme au Maroc par la base de données Globocan 2012 .....	88

Figure 21 : Estimation de la mortalité par cancer gastrique chez la femme au Maroc par la base de données Globocan 2012 .....	89
Figure 22 : Pathologies gastriques induites par l'infection à H. pylori .....	91
Figure 23 : Modèle de Correa de carcinogénèse gastrique .....	93
Figure 24 : Progression des lésions histopathologiques menant à l'adénocarcinome gastrique type intestinal .....	95
Figure 25 : Le risque de cancer en fonction de type histologique de polype gastrique .....	105
Figure 26 : Processus tumoral superficiel .....	110
Figure 27 : Macroscopie : gastrectomie totale pour un volumineux cancer végétant du cardia .....	111
Figure 28 : Macroscopie : gastrectomie totale pour un volumineux cancer de l'antre en « lobe d'oreille » .....	112
Figure 29 : Adénocarcinome bien différencié tubulopapillaire de type intestinal selon la classification de Lauren .....	116
Figure 30 : Adénocarcinome de type diffus selon la classification de Lauren .....	116
Figure 31 : Macroscopie : gastrectomie totale pour linite plastique, paroi épaissie d'une façon diffuse, d'aspect cartonné .....	119
Figure 32 : Image peropératoire d'une tumeur stromale gastrique .....	122
Figure 33 : Origine cellulaire et distinctions phénotypiques des lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT en comparaison avec les autres types de lymphomes digestifs généralement intestinaux .....	124
Figures 34 : Vues endoscopiques de cancer gastrique .....	139
Figure 35 : TOGD : Linite gastrique .....	142

Figure 36 : Aspect TDM : Patient de 56 ans présentant une lésion T2 de l'estomac sur une gastrectomie pour ulcère .....	147
Figure 37 : Aspect TDM : Lésion tissulaire à développement extraluminal .....	148
Figure 38 : Aspect TDM : Lymphome primitif de l'estomac .....	148
Figure 39 : FOGD, échoendoscopie, aspect microscopique : Cancer superficiel de type déprimé situé au niveau de l'antra gastrique .....	151
Figure 40 : FOGD, échoendoscopie, aspect microscopique : Cancer superficiel de type déprimé situé au niveau du cardia .....	151
Figure 41 : Principes de la gastrectomie .....	161
Figure 42 : Rétablissement de la continuité avec anastomose oesojéjunale sur anse en « oméga » .....	162
Figure 43 : Rétablissement de la continuité avec anastomose oesojéjunale sur anse en Y .....	162
Figure 44 : Anastomose gastroduodénale (Billroth I ou Péan) après gastrectomie partielle .....	162
Figure 45 : Anastomoses gastrojejunaux (Billroth II) après gastrectomie partielle	163
Figure 46 : Numérotation des différents sites ganglionnaires selon la Japanese Research Society for Gastric Cancer, 1981 .....	167
Figure 47 : Circonstances de dépistage .....	218

# INTRODUCTION

A l'échelle mondiale, le cancer gastrique demeure un problème de santé publique majeur, constituant la 3ème cause de mortalité par cancer. Son incidence varie selon les régions géographiques mais est globalement en régression. Malgré la diminution des formes antro-pyloriques, l'incidence du cancer de cardia est en augmentation. 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 [9]. Au Maroc, il représente 3,1% de tous les cancers et 33% des cancers digestifs [165].

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. Les tumeurs malignes non épithéliales sont soit d'origine lymphoïde (lymphome) soit d'origine mésenchymateuse (sarcome avec en particulier les GIST) [53].

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

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

Le diagnostic est basé essentiellement sur l'endoscopie digestive haute et l'étude anatomo-pathologique. 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'intérêt dans le dépistage ou la surveillance de ce cancer.

Le traitement de base demeure la chirurgie d'exérèse associée à un curage ganglionnaire. La chimiothérapie et la radio-chimiothérapie peuvent améliorer le

pronostic qui reste défavorable (le taux de survie globale dépasse rarement 20% à cinq ans).

L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémio-clinique des cancers gastriques et de rapporter l'expérience du Centre Régional d'Oncologie Hassan II d'Oujda en matière de prise en charge thérapeutique des cancers gastriques, à travers une étude rétrospective descriptive entre Janvier 2011 et Mars 2013 concernant une série de 120 patients traités pour un cancer de l'estomac.

# RAPPEL ANATOMIQUE

## RAPPEL ANATOMIQUE [1, 2, 5]

### I- Définition et situation de l'estomac :

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

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

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

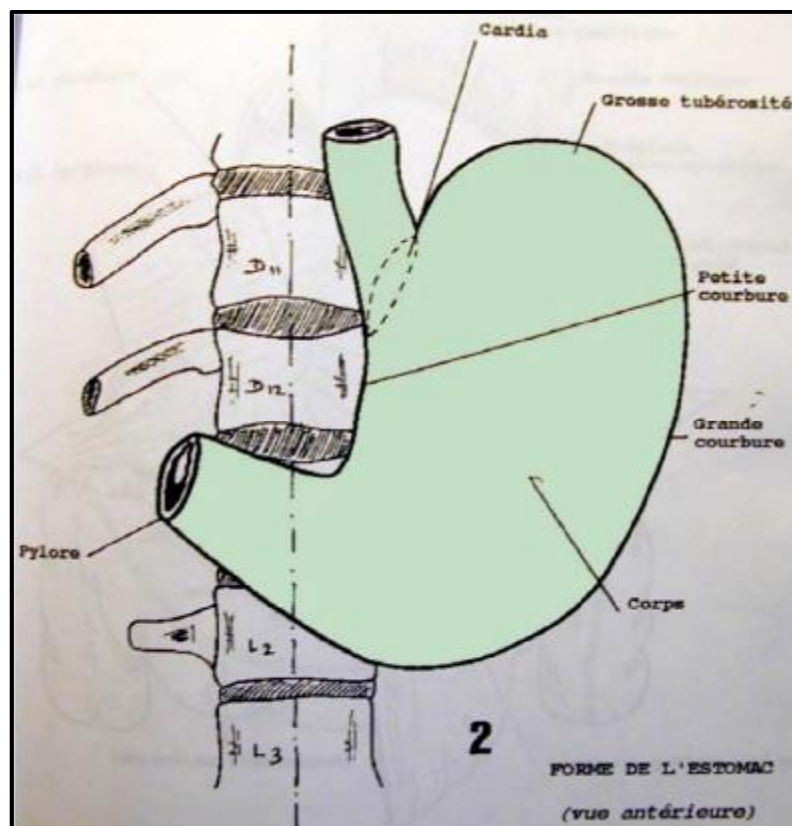


Figure 1 : Forme de l'estomac

## II- Configurations et description de l'estomac :

### 1- Dimensions de l'estomac :

Chez l'individu couché, l'estomac moyennement rempli a les dimensions suivantes :

- Hauteur : 25 à 30 cm
- Largeur : 10 à 12 cm
- Diamètre antéro-postérieur : 8 à 10 cm
- Capacité : 700 à 2000 ml

### 2- Configuration extérieure : (Figure 2)

L'estomac comprend :

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

2-1 Les quatre parties sont représentées de haut en bas par :

- Le fundus ou grosse tubérosité ; c'est la partie de l'estomac située à gauche et au-dessus du niveau de l'orifice cardiaal.
- Le corps de l'estomac.
- La petite tubérosité, forme la partie la plus déclive de l'estomac.
- L'antre constitue la portion horizontale de l'estomac.

2-2 Les deux ouvertures :

- Orifice supérieur appelé cardia qui fait communiquer l'œsophage abdominal et l'estomac.

- Orifice inférieur appelé pylore qui fait communiquer l'estomac et le duodénum.

#### 2-3 Les deux bords :

- La petite courbure : elle s'étend du cardia à l'orifice du pylore et forme le bord droit et postérieur de l'estomac avec deux segments vertical et horizontal.
- La grande courbure : elle forme le bord gauche de l'estomac et comprend un segment supérieur qui fait partie du fundus, un segment moyen et un segment inférieur, oblique en haut, à droite et en arrière.

#### 2-4 Les faces de l'estomac :

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

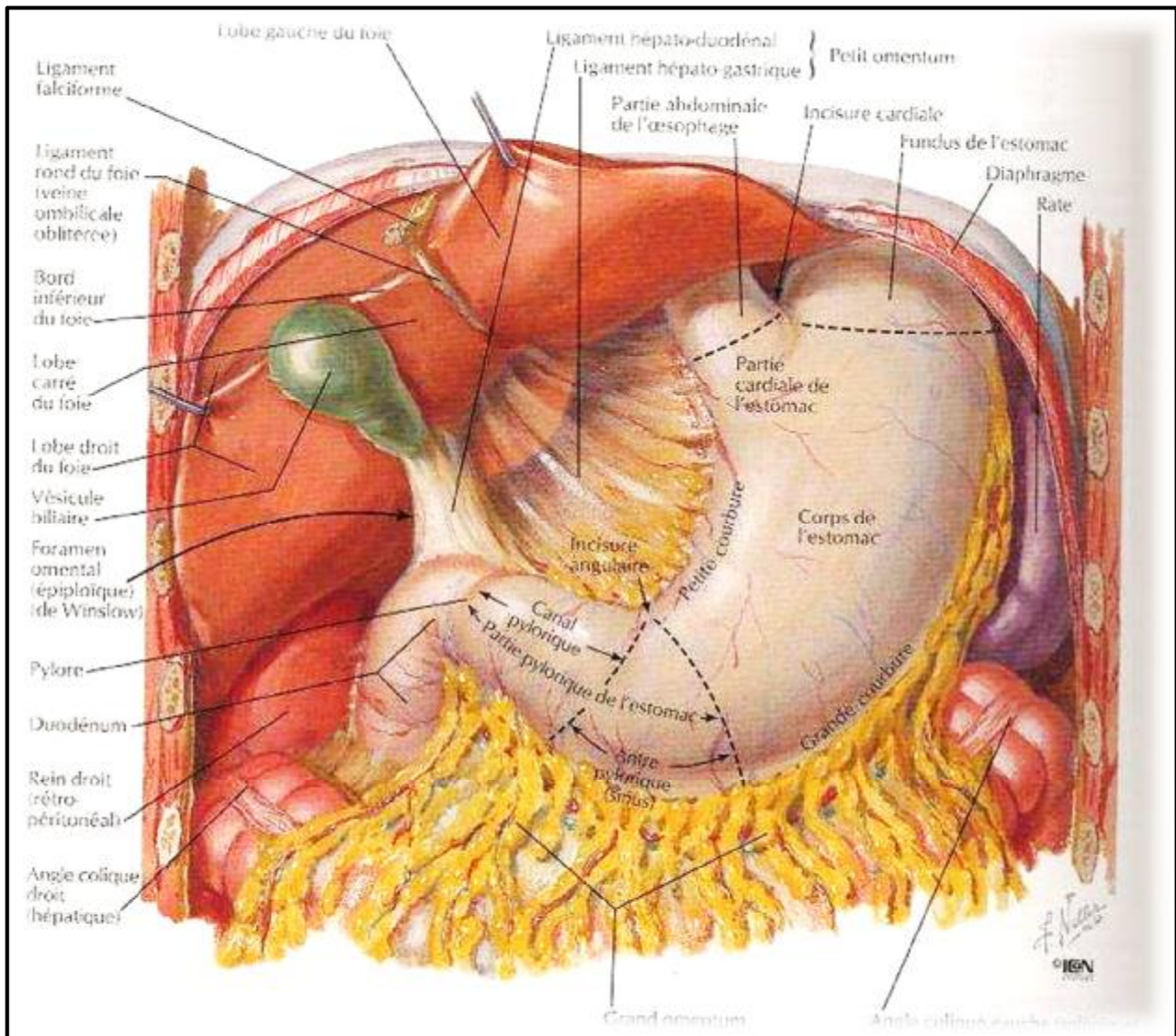


Figure 2 : Configuration externe de l'estomac [3].

### 3- Structure et configuration intérieure :

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

#### 3-1 La séreuse :

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

### 3-2 La musculuse :

Elle est composée de trois couches de fibres musculaires lisses :

- La couche externe : formée par des fibres longitudinales.
- La couche moyenne : formée de fibres circulaires, au niveau du pylore,

ces fibres s'épaississent et constituent le sphincter pylorique.

- La couche interne : formée de fibres obliques et plexiformes.

### 3-3 La sous-muqueuse :

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

### 3-4 La muqueuse :

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

## 4- Les rapports de l'estomac :

### 4-1 Face antérieure :

Elle présente deux parties :

- Une partie thoracique ou supérieur qui répond au lobe gauche du foie, au diaphragme et par l'intermédiaire de ce muscle: à la plèvre gauche, la base du poumon gauche et la paroi thoracique.

- Une partie abdominale qui répond :

- En haut et à droite au lobe gauche du foie.

- En bas et à gauche à la paroi abdominale suivant une zone triangulaire.

### 4-2 La face postérieure :

Elle est en rapport :

- En haut avec: le rein gauche, la capsule surrénale gauche et la rate.

- Dans sa partie moyenne avec : le pancréas et le méso colon transverse.

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

#### 4-3 la grande courbure :

Elle répond :

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

#### 4-4 La petite courbure :

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

#### 4-5 Extrémité supérieure ou cardia :

Les rapports du cardia s'établissent ainsi :

- En avant :

§ Le nerf vague gauche, les vaisseaux cardio-tubérositaires.

§ Le lobe gauche du foie est fixé au diaphragme par le ligament coronaire gauche.

- En arrière :

§ Le nerf vague droit, l'aorte abdominale

§ Le pilier gauche du diaphragme sépare l'œsophage de l'aorte.

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

## 5- L'extrémité inférieure ou pylore

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

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

## III- VASCULARISATION DE L'ESTOMAC :

### 1- Vascularisation artérielle : (figure 3)

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

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

#### 1-1 Vascularisation artérielle de la petite courbure :

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

Elle se divise en deux branches, l'une antérieure et l'autre postérieure, qui descendent appliquer le long de la petite courbure. Elle se termine en s'anastomosant avec les branches terminales de l'artère gastrique droite ou artère pylorique.

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

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

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

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

1-2 Vascularisation artérielle de la grande courbure :

- Artère gastro-épiploïque droite : provient de la division de l'artère gastroduodénale au bord inférieur du duodénum en artères pancréatico-duodénales inférieures droite et gastro-épiploïque droite. Elle chemine de droite à gauche le long de la grande courbure de l'estomac. Sur son trajet, elle donne des branches aux deux faces de l'estomac et à l'épiploon.

- Artère gastro-épiploïque gauche : est une branche de division de l'artère splénique. Elle rejoint la grande courbure de l'estomac à sa partie moyenne, chemine dans le ligament gastro-colique et s'anastomose avec les branches terminales de l'artère gastro-épiploïque droite.

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

- Vaisseaux courts : constitués de branches terminales de l'artère splénique. Au nombre de deux à six, ils cheminent du hile splénique à l'estomac par l'épiploon gastro-splénique. L'un d'eux plus volumineux, rejoint la face postérieure de l'estomac

et se ramifie de la grosse tubérosité au cardia : il s'agit de l'artère gastrique postérieure ou artère cardio tubérositaire postérieure.

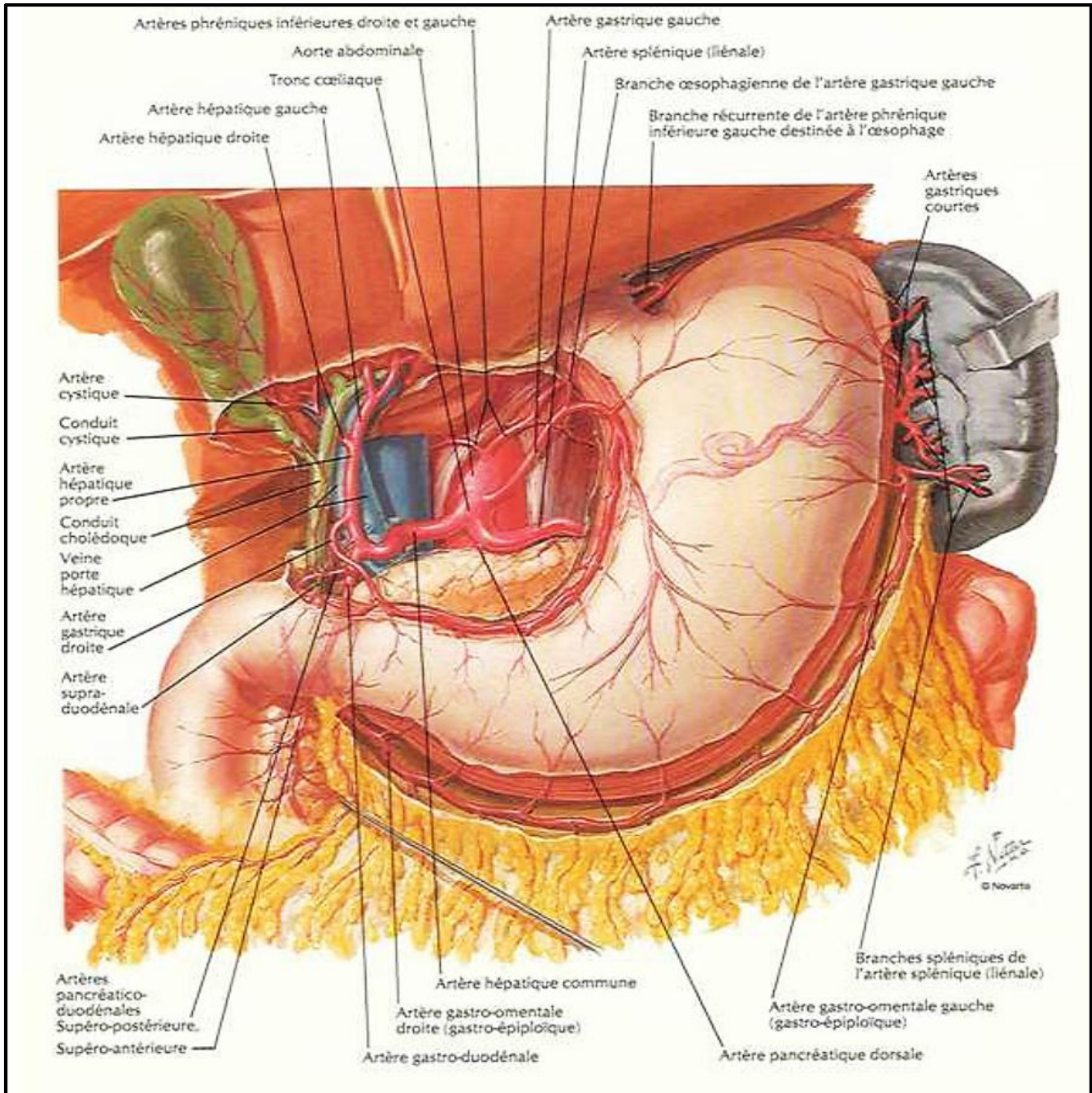


Figure 3 : Vasularisation artérielle de l'estomac [3].

## 2- Les veines : (figure 4)

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

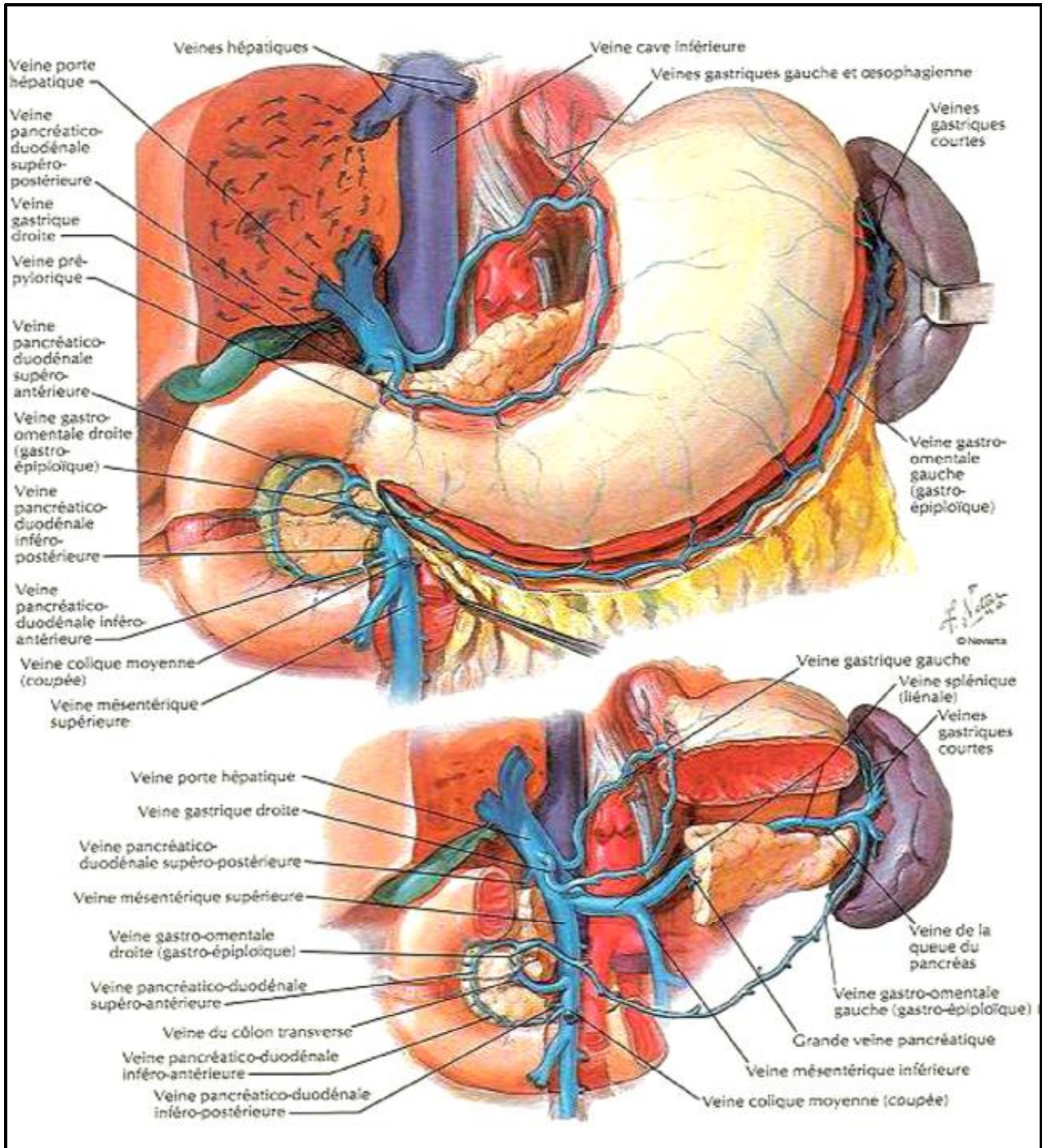


Figure 4 : Vascularisation veineuse de l'estomac [3].

### 3- Les lymphatiques de l'estomac : (figure 5)

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

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

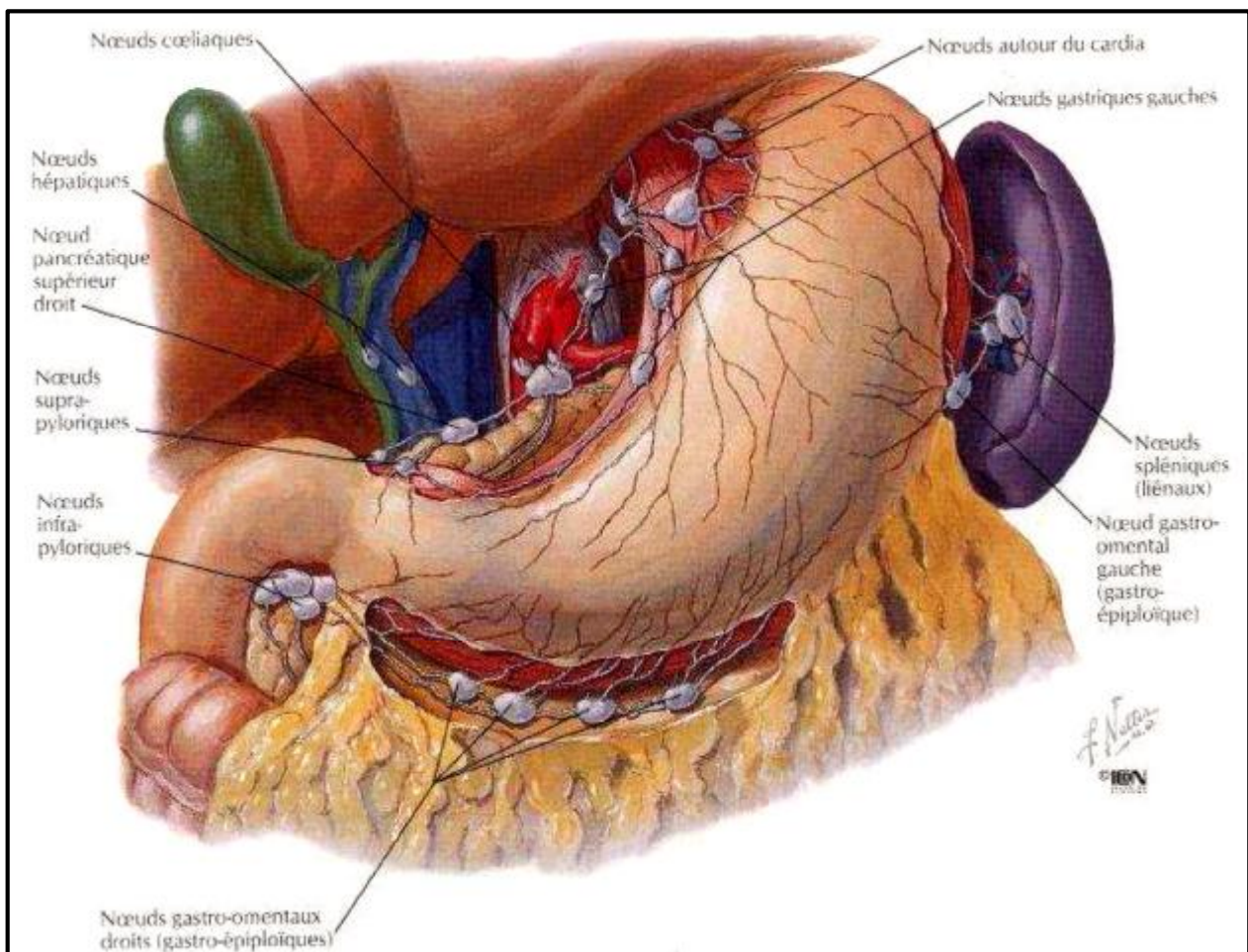


Figure 5 : Drainage lymphatique de l'estomac [3].

Les sites ganglionnaires selon la classification de la SJRCG [166] :

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

Tableau 1 : Classification de la (JRS GC) en fonction du site tumoral [166].

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

1- paracardial droit

2- paracardial gauche

3- petite courbure

4- grande courbure

5- supra-pylorique

6- infra-pylorique

7- coronaire stomachique

8- hépatique commune

9- tronc cœliaque

10- hile splénique

11- artère splénique

12- artère hépatique propre

13- retropancréatique

14- racine du mésentère

15- artère colique moyenne

16- para aortique

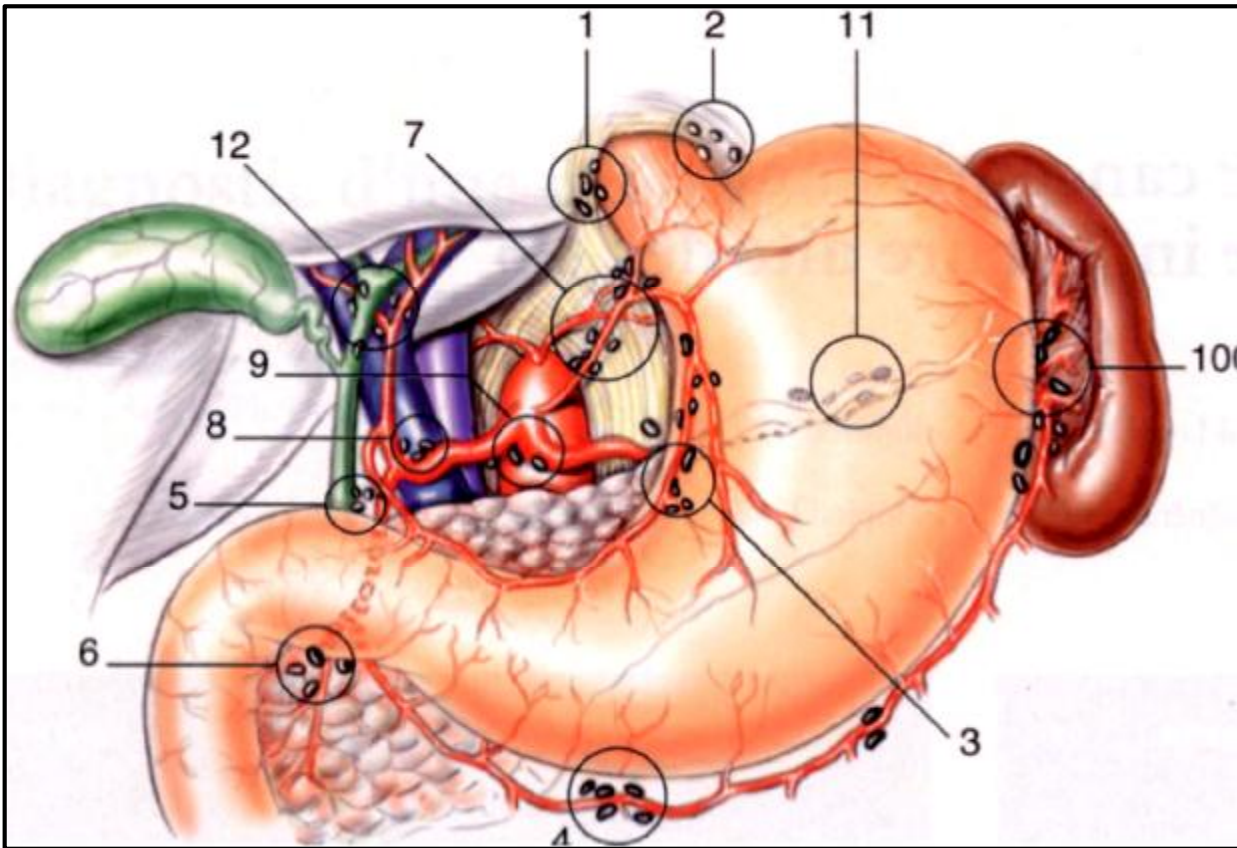


Figure 6 : Représentation des sites de drainage ganglionnaire de l'estomac.  
Classification japonaise des groupes ganglionnaires [201].

#### IV- INNERVATION DE L'ESTOMAC :

Les nerfs de l'estomac proviennent du pneumogastrique et du grand sympathique et sont groupés en trois pédicules :

- Le pédicule de la petite courbure formé par les rameaux gastriques des pneumogastriques, anastomosés avec des filets sympathiques du plexus nerveux de la coronaire stomachique ; les rameaux du pneumogastrique gauche vont à la face antérieure de l'estomac ; ceux du pneumogastrique droit vont à la face postérieure de l'estomac ; ces rameaux restent indépendants et ont chacun un territoire distinct.
- Le pédicule duodéno-pylorique formé de quelques filets récurrents du plexus hépatique qui innervent le pylore ;
- Le pédicule sous-pylorique gastro-épiploïque émane du plexus hépatique et accompagne l'artère gastro-épiploïque droite.

# OBJECTIFS DE L'ETUDE

À la région orientale (Maroc), il n'y a pas de registre du cancer et donc pas d'informations sur l'incidence et les caractéristiques du cancer gastrique dans cette région. L'objectif principal de la présente étude descriptive rétrospective, réalisée pour la première fois dans la région, est de décrire les particularités épidémiocliniques et thérapeutiques de 120 cas de cancer gastrique colligés au Centre d'Oncologie Hassan II d'Oujda de Janvier 2011 à Mars 2013.

Les Objectifs spécifiques du travail consistent à :

- § Déterminer la fréquence du cancer de l'estomac.
- § Etablir une comparaison avec les différentes études nationales et internationales.
- § Enumérer les principaux tableaux cliniques.
- § Montrer la place de l'endoscopie digestive haute dans le diagnostic de la maladie.
- § Déterminer les différents types histologiques du cancer de l'estomac.
- § Décrire les différentes modalités thérapeutiques et leurs résultats.
- § Apprécier le pronostic global des cancers gastriques en fonction des conditions disponibles.

Au terme de notre étude, nous espérons apprécier l'ampleur des cancers gastriques dans la région de l'Oriental afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients, cette étude épidémiologique qui ne sera élucidée qu'avec la mise en place d'un registre régional et national des cancers.

# MATERIELS ET METHODES

## I- MATERIELS D'ETUDE :

### 1- Cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée au Centre Régional d'Oncologie Hassan II d'Oujda (CRO), Maroc. Les malades qui y sont traités proviennent de la ville d'Oujda et des provinces voisines.

### 2- Type d'étude :

Ce travail est une étude rétrospective descriptive allant de Janvier 2011 à Mars 2013, concernant une série de 120 patients traités pour un cancer de l'estomac confirmé par un examen histologique.

Cette étude avait pour but de présenter les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques du cancer gastrique dans la région orientale.

## II- METHODOLOGIE DU TRAVAIL :

### 1- Collecte de données :

Pour la réalisation de ce travail nous avons consulté :

- Les registres d'hospitalisation,
- Les dossiers médicaux du service d'oncologie HASSAN II Oujda.

### 2- Critères d'exclusion:

Etaient exclus de l'étude, les dossiers incomplets et des cas diagnostiqués au Centre d'Oncologie Hassan II et ayant eu une prise en charge ailleurs.

### 3- Méthodes de travail :

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation remplie de façon rétrospective (figure 7). Cette fiche nous a permis d'analyser les paramètres suivants :

ü Données anamnestiques :

Age

Sexe

Province

Antécédents des patients

Modes de révélation et délai de consultation

ü Données de l'examen physique :

Etat général

Masse abdominale

Hépatomégalie

Ascite

Ganglion de Troisier

ü Les moyens diagnostiques :

L'endoscopie digestive haute :

Siège de la tumeur

Aspect macroscopique

Anatomie-pathologie avec recherche de l'*Helicobacter pylori*.

ü Bilan d'extension :

TDM thoraco-abdomino-pelvienne

Echographie abdominale

Radiographie thoracique

ü Traitement :

Chirurgie

Chimiothérapie à visée curative

Radio-chimiothérapie concomitante à visée curative

Biothérapie

Chimiothérapie à visée palliative

ü Evolution des malades.

### III- SAISIE DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE :

La saisie des données a été réalisée dans Microsoft Excel 2010.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel Epi Info version 3.5.4

### IV- LIMITES ET CONTRAINTES :

- La présence de dossiers cliniques inexploitable (8 cas) nous interpelle sur l'intérêt de leur rédaction rigoureuse.
- Trois cas présents dans le registre d'hospitalisation dont les dossiers non retrouvés aux archives.
- L'absence de renseignement sur le devenir des malades vue le nombre élevé de patients perdus de vue, ne nous a pas permis de faire une étude de survie.
- Cette étude rétrospective comporte certainement plusieurs biais dont l'importance est difficile à estimer.

<p>1/ Identité :</p> <p>N° DOSSIER : .....</p> <p>DATE D'ENTREE:.....</p> <p>Nom et prénom :.....</p> <p>Age :.....ans</p> <p>Sexe : <input type="checkbox"/> masculin <input type="checkbox"/> féminin</p> <p>Milieu : <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> R</p> <p>Province :.....</p> <p>Tel :.....</p> <p>Référé : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Oui : <input type="checkbox"/> autre hôpital :..... <input type="checkbox"/> privé</p>	<p>5/ Fibroscopie :</p> <p>Siège :</p> <p><input type="checkbox"/> Antro-pylorique <input type="checkbox"/> Fundique <input type="checkbox"/> Cardia <input type="checkbox"/> Petite courbure <input type="checkbox"/> Grande courbure <input type="checkbox"/> étendue <input type="checkbox"/> sur moignon gastrique</p> <p>Aspect macroscopique :</p> <p><input type="checkbox"/> ulcéro-bourgeonnante <input type="checkbox"/> végétante <input type="checkbox"/> ulcéré <input type="checkbox"/> non précisé</p>
<p>2/ Motif d'hospitalisation :</p> <p><input type="checkbox"/> Douleurs abdominales : - épigastralgies - douleur abdominale diffuse - douleur de l'HCDt - douleur de l'HCG</p> <p><input type="checkbox"/> Nausées et/ou vomissements</p> <p><input type="checkbox"/> AEG</p> <p><input type="checkbox"/> Amaigrissement</p> <p><input type="checkbox"/> Anorexie</p> <p><input type="checkbox"/> HMRG digestive : - hématémèses - melaena</p> <p><input type="checkbox"/> Syndrome anémique</p> <p><input type="checkbox"/> Dysphagie</p> <p><input type="checkbox"/> Dyspepsie</p> <p><input type="checkbox"/> Trouble de transit</p> <p><input type="checkbox"/> masse épigastrique</p> <p><input type="checkbox"/> Ascite</p> <p><input type="checkbox"/> Autres :.....</p> <p>Evolution des signes :</p> <p>&lt; ou = 1 mois</p> <p>&gt;1 mois-6 mois</p> <p>&gt;6 mois-1 an</p> <p>&gt;1 an-2 ans</p> <p>&gt;2 ans-3 ans</p> <p>&gt;3 ans</p>	<p>Type de prélèvement : - biopsie - pièce op Anapath</p> <p><input type="checkbox"/> Adénocarcinome/ degré de différenciation :.....</p> <p><input type="checkbox"/> à cellules indépendantes en bague à chaton : oui/non</p> <p><input type="checkbox"/> linite oui/non</p> <p><input type="checkbox"/> Carcinome épidermoïde</p> <p><input type="checkbox"/> lymphome</p> <p><input type="checkbox"/> GIST</p> <p><input type="checkbox"/> sans épreuve histologique</p> <p><input type="checkbox"/> présence d'Hp à l'anapath : oui/non</p> <p>Aspect IHC :.....</p> <p>TNM :</p> <p><input type="checkbox"/> T :.....</p> <p><input type="checkbox"/> N :.....</p> <p><input type="checkbox"/> M :.....</p>
<p>3/ Facteurs de risques :</p> <p><input type="checkbox"/> ATCD de gastrectomie</p> <p><input type="checkbox"/> ATCD d'ulcère gastrique</p> <p><input type="checkbox"/> Maladie de ménétrier</p> <p><input type="checkbox"/> ATCD de gastrite chronique</p> <p><input type="checkbox"/> Cancer gastrique familial</p> <p><input type="checkbox"/> Alcool</p> <p><input type="checkbox"/> Tabac</p>	<p>6/ Explorations radiologiques :</p> <p>TDM TAP :</p> <p><input type="checkbox"/> Processus tumoral tissulaire</p> <p><input type="checkbox"/> Épaississement pariétal</p> <p><input type="checkbox"/> ADPs :</p> <p><input type="checkbox"/> Pas d'ADPs</p> <p><input type="checkbox"/> Périgastriques</p> <p><input type="checkbox"/> Coelio-mésentériques</p> <p><input type="checkbox"/> Hilaires hépatiques</p> <p><input type="checkbox"/> Petit épiploon</p> <p><input type="checkbox"/> Rétro-péritonéales</p> <p><input type="checkbox"/> Multifocales</p> <p><input type="checkbox"/> Non précisée</p> <p><input type="checkbox"/> Ascite :</p> <p><input type="checkbox"/> Faible abondance</p> <p><input type="checkbox"/> Moyenne abondance</p> <p><input type="checkbox"/> Grande abondance</p> <p><input type="checkbox"/> Non précisé</p> <p><input type="checkbox"/> Métastases hépatiques</p> <p><input type="checkbox"/> Carcinose</p> <p><input type="checkbox"/> Envahissement par contiguité</p> <p><input type="checkbox"/> Métastases pleuro-pulmonaires</p> <p><input type="checkbox"/> Autres Métastases</p> <p><input type="checkbox"/> Pas de Métastases</p> <p>RX POUMON :</p> <p><input type="checkbox"/> Normale</p> <p><input type="checkbox"/> Épanchement pleural</p> <p><input type="checkbox"/> métastases pulmonaires</p> <p>Autres :.....</p> <p>ECHO ABDOMINALE :.....</p> <p>AUTRES EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES : .....</p>
<p>4/ Examen physique :</p> <p><input type="checkbox"/> Normal</p> <p><input type="checkbox"/> masse abdominale</p> <p><input type="checkbox"/> Hépatomégalie</p> <p><input type="checkbox"/> SPM</p> <p><input type="checkbox"/> Ascite</p> <p><input type="checkbox"/> Ganglion de Troisier</p> <p><input type="checkbox"/> Sensibilité épigastrique</p> <p><input type="checkbox"/> Pâleur cutanéomuqueuse</p> <p><input type="checkbox"/> ADPs périph</p> <p><input type="checkbox"/> Autre :.....</p>	

<p>7/ Biologie :</p> <p><b>BILAN STANDARD :</b></p> <p><input type="checkbox"/> anémie : oui/non</p> <p><input type="checkbox"/> VS accélérée : oui/non</p> <p><input type="checkbox"/> IRF : oui/non</p> <p><b>MARQUEURS TUMORAUX :</b></p> <p><input type="checkbox"/> ACE :</p> <p>1= élevé</p> <p>2= normal</p> <p><input type="checkbox"/> CA19-9 :</p> <p>1= élevé</p> <p>2= normal</p>	<p>8/ Traitement :</p> <p><input type="checkbox"/> Chirurgie curative :</p> <p>- cause d'abstention :.....</p> <p>- type de gastrectomie :</p> <p>1= gastrectomie des 4/5</p> <p>2= gastrectomie des ¾</p> <p>3= gastrectomie des 2/3</p> <p>4= gastrectomie partielle</p> <p>5= gastrectomie totale</p> <p>6= gastrectomie atypique</p> <p>- curage ganglionnaire :</p> <p>1= type D1</p> <p>2= type D2</p> <p>3= non déterminé</p> <p>- rétablissement de la continuité digestive :</p> <p>1= anastomose gastro-jéjunale</p> <p>2= anastomose oeso-jéjunale</p> <p>3= anastomose oeso-gastrique</p> <p>- autres gestes chirurgicaux :.....</p> <p><input type="checkbox"/> Chimiothérapie curative :</p> <p>Radio-chimiothérapie concomitante : oui/non</p> <p>Type de chimiothérapie :</p> <p>1= adjuvante</p> <p>2= néo-adjuvante</p> <p>3= péri-opératoire</p> <p>4= sans chirurgie</p> <p>Protocole :.....</p> <p>Nombre de cures :.....</p> <p>Durée C1Cn :.....</p> <p>Tolérance : bonne/ acceptable/ mauvaise</p> <p><input type="checkbox"/> Radiothérapie :.....</p> <p><input type="checkbox"/> Biothérapie ciblée :.....</p> <p>laparotomie/coélicoscopie exploratrice sans geste sur tumeur : oui/non</p> <p>Cause d'abstention thérapeutique :.....</p> <p><input type="checkbox"/> Chimiothérapie palliative :</p> <p>- 1ere ligne : .....</p> <p>- 2eme ligne : .....</p> <p>- 3eme ligne : .....</p> <p>- Durée C1Cn :.....</p> <p>- Tolérance :.....</p> <p><input type="checkbox"/> Autres thérapies palliatives : .....</p> <p><input type="checkbox"/> Chirurgie palliative :</p> <p>1= jéjunostomie d'alimentation</p> <p>2= GEA gastro-entéro-anastomose</p> <p>3= chirurgie d'exérèse sans curage</p> <p>4=autres : .....</p>
<p>9/ EVOLUTION :</p> <p>1= favorable</p> <p>2= rémission complète</p> <p>3= stabilité lésionnelle (évolution stationnaire)</p> <p>4= défavorable pathologie tumorale évolutive</p> <p>5= non précisée</p> <p>DERNIERE CONSULTATION : .....</p> <p>Décès : oui</p> <p>Perdu de vue : oui</p>	

Figure 7 : Fiche d'exploitation.

# RESULTATS

## I- PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

### 1- Fréquence :

Notre étude effectuée au CRO HASSAN II d'Oujda est étendue sur une période de deux ans et 3 mois, allant de Janvier 2011 à Mars 2013.

Sur cette même période, 134 patients étaient admis au Centre pour prise en charge d'un cancer gastrique, 3 cas présents aux registres dont le dossier non retrouvé aux archives, 3 cas sans preuve histologique, et 128 cas de cancer gastrique confirmé histologiquement qui se répartissaient de la façon suivante :

- 111 adénocarcinomes (86,7%)
- 9 lymphomes malins non hodgkiniens (7%)
- 8 tumeurs stromales (6,3%)

Le cancer de l'estomac occupe la 2<sup>ème</sup> place par rapport aux autres cancers digestifs hospitalisés pendant la même période (figure 8).

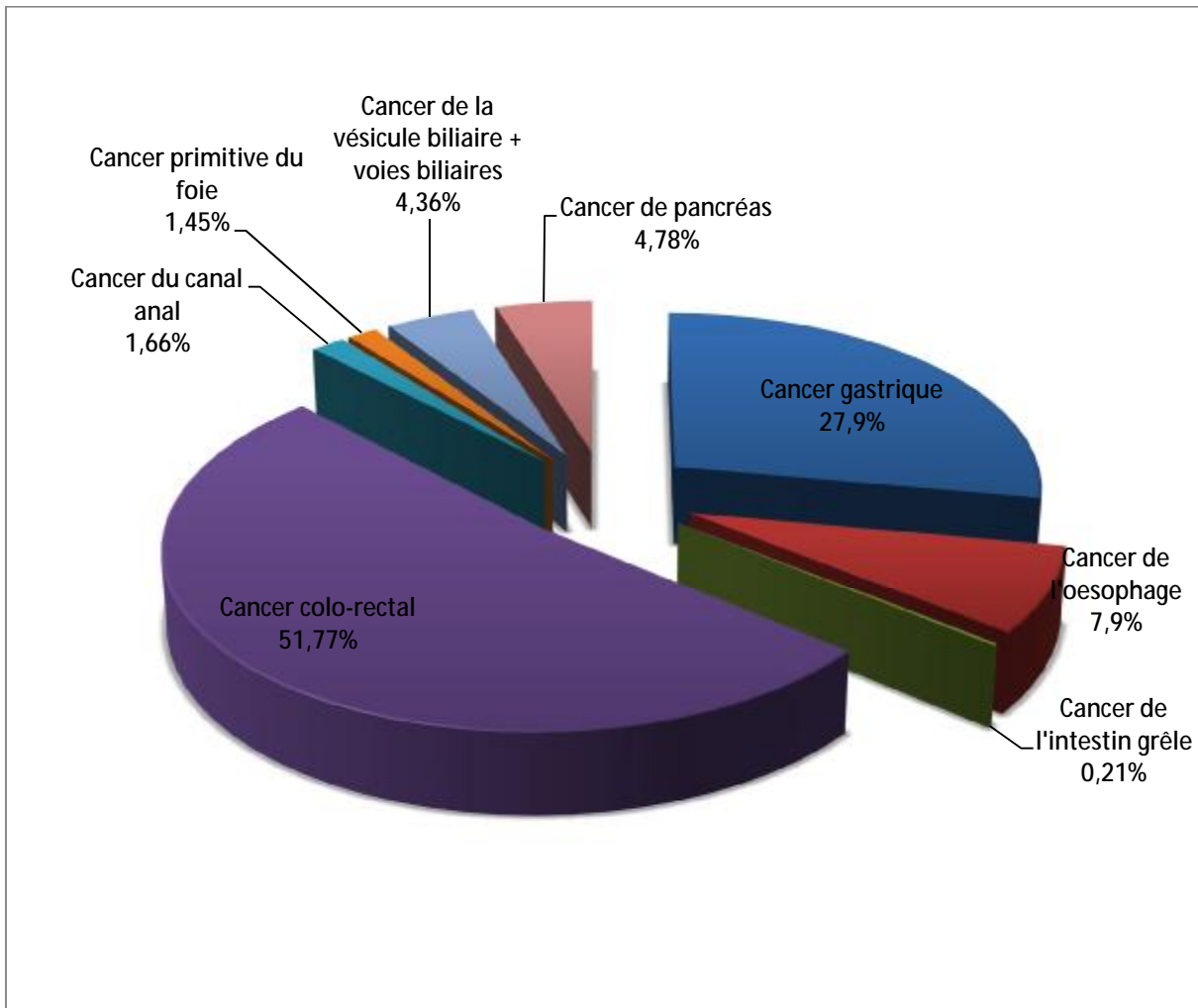


Figure 8 : Place du cancer gastrique par rapport aux autres cancers digestifs.

Au cours de l'analyse des dossiers cliniques, nous n'avons retenu que 120 cas de cancer gastrique, 8 cas d'adénocarcinome gastrique ont été exclus du fait de l'absence de renseignements suffisants (cliniques, endoscopiques, radiologiques, traitement...).

Le tableau suivant montre la répartition des cas de cancer gastrique sur les années incluses dans l'étude (tableau 2).

Tableau 2 : Incidence hospitalière annuelle du cancer gastrique.

Année	Nombre de cas de cancer gastrique
2011	46
2012	59
du Janvier 2013 jusqu'à Mars 2013	15
Total	120

## 2- Répartition selon le sexe et l'âge :

### 2-1 Sexe :

La prédominance masculine est nette. En effet, Parmi les 120 cas colligés au centre d'oncologie Hassan II durant la période d'étude, 75 cas sont de sexe masculin et 45 cas sont de sexe féminin soit un sex-ratio de 1,7 (tableau 3, figure 9).

Tableau 3 : Répartition des cas selon le sexe.

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage
Masculin	75	62,50%
Féminin	45	37,50%
Total	120	100%

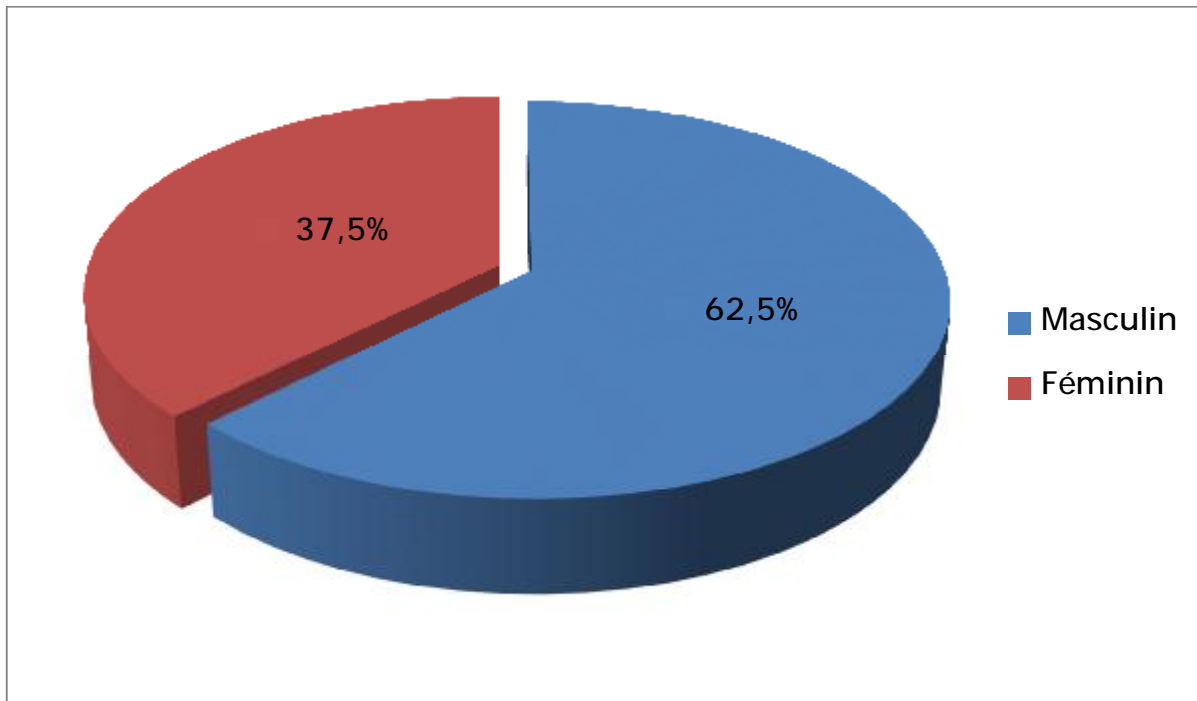


Figure 9 : Répartition selon le sexe.

#### 2-2 Age :

L'âge moyen de nos malades est de  $58,25 \pm 15,8$  ans tout sexe confondu avec des âges extrêmes allant de 17 ans à 92 ans.

L'analyse de l'âge de nos patients selon le sexe retrouve que l'âge moyen est plus élevé chez les hommes ( $59,13 \pm 16,7$  ans) que chez les femmes ( $56,78 \pm 14$  ans). L'âge médian est de 58 (17-92 ans) et 57 (26-80 ans) respectivement chez les hommes et chez les femmes.

L'incidence du cancer de l'estomac est plus élevée chez le sexe masculin. Elle augmente nettement après 50 ans avec un maximum entre 50-54 ans et 70-74 ans (tableau 4, figure 10).

Tableau 4 : Répartition des malades par tranche d'âge de 5 ans et selon le sexe.

Tranche d'âge en année	Homme	Femme	Total
≤ 24	1	0	1
25-29	3	2	5
30-34	1	1	2
35-39	2	1	3
40-44	8	4	12
45-49	5	3	8
50-54	10	9	19
55-59	12	5	17
60-64	4	5	9
65-69	5	2	7
70-74	11	8	19
75-79	3	3	6
≥ 80	10	2	12

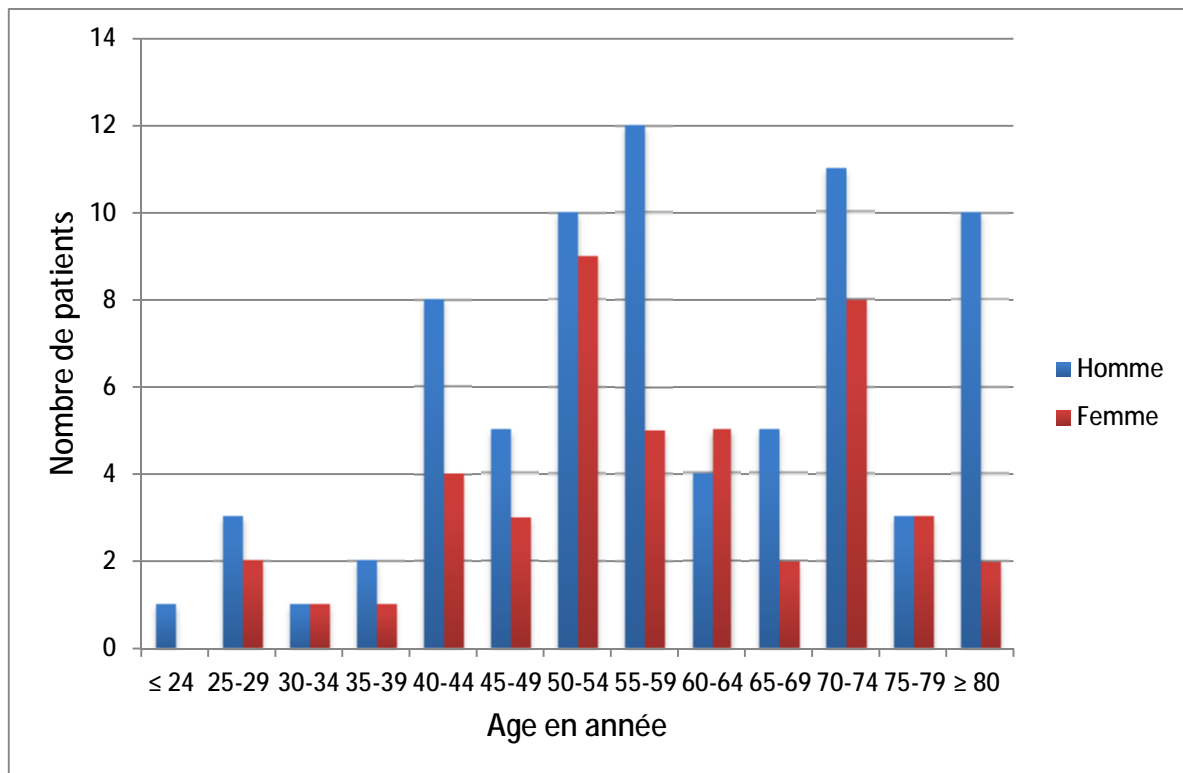


Figure 10 : Répartition des malades par tranche d'âge de 5 ans et selon le sexe.

### 3- Origine des malades :

Elle a pu être précisée chez 100 patients : environ la moitié de nos patients 44 cas (soit 44%) sont issus du milieu urbain alors que 56 cas (soit 56%) sont issus du milieu rural (tableau 5).

Tableau 5 : Origine des patients.

Origine	Nombre de cas	Pourcentage
Urbain	44	44%
Rural	56	56%
Total	100	100%

Le CRO Hassan II draine essentiellement la région Orientale (tableau 6) :

- 27% de nos malades (27 cas) soient issus de la ville d'Oujda.
- 26 patients soit 26% viennent de Nador.
- 18 patients soit 18% habitent Berkane.
- 21 patients proviennent respectivement de Taourirt, Jerada, Figuig et Laayoune.
- Les autres patients sont originaires de villes d'autres régions : 4 patients de Taza, 2 patients de Guercif, 1 patient de Sefrou, et 1 patient de Taounat.

Tableau 6 : Répartition des patients par province.

Province	Fréquence	Pourcentage
OUJDA	27	27%
NADOR	26	26%
BERKANE	18	18%
TAOURIRT	8	8%
JERADA	7	7%
FIGUIG	5	5%
LAAYOUNE	1	1%
AUTRES	8	8%
Total	100	100%

#### 4- Facteurs de risques :

##### 4-1 Les lésions précancéreuses :

Dans notre série les lésions précancéreuses ont été précisées dans 8,33 % des cancers gastriques. L'anamnèse a noté la présence d'antécédent d'ulcère gastrique chez 9 cas (7,5%) mis sous traitement médical avec une mauvaise observance thérapeutique, dont deux cas ont subi une gastrectomie partielle pour traitement d'ulcère (un antécédent de gastrectomie pour ulcère gastro-duodéal compliqué d'une sténose bulbaire en 1996 avec un délai de 16 ans entre l'intervention et la survenue du cancer gastrique, et une gastrectomie des 2/3 pour ulcère gastrique). Alors que la notion de RGO n'a été retrouvée que chez un seul cas (qui a une tumeur localisée au niveau de la petite courbure gastrique).

L'antécédent de gastrite chronique est retrouvé chez un seul patient dont l'attitude thérapeutique n'a pas été précisée.

##### 4-2 Infection par l'Hélicobacter pylori :

L'antécédent d'une infection à l'HP n'a pas pu être précisé chez nos patients même pour les patients déjà traités pour une pathologie ulcéreuse (9 cas).

L'infection par l'HP chez nos malades n'a été détectée qu'au moment du diagnostic du cancer gastrique lors de la fibroscopie oesogastro-duodénale avec étude histologique.

La recherche a été faite sur une pièce de biopsie chez 23 malades seulement et a objectivé :

- La présence de l'HP sur 17 biopsies soit 73,9 %.
- L'absence de l'HP sur 6 biopsies soit 26,1 %.

#### 4-3 Habitudes toxiques :

Dans notre série, le nombre de malades ayant des habitudes toxiques est de 28 (soit 23,3 %).

- La notion de tabagisme seul est retrouvée chez 23 malades (soit 19,17%).
- L'alcoolisme est retrouvé chez 4 malades (soit 3,33%) en association avec le tabac et chez 1 cas (soit 0,83) seul.

#### 4-4 Régime alimentaire :

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

#### 4-5 Antécédent familial de cancer gastrique :

Deux cas avaient la notion de cancer gastrique chez un membre de la famille :C'est le cas d'une patiente de 55 ans dont la sœur décédée par cancer gastrique (type histologique non précisé) et patient de 57 ans qui a une sœur opérée pour cancer gastrique.

Le tableau suivant récapitule les antécédents personnels et familiaux retrouvés chez nos 120 patients (tableau 7).

Tableau 7 : Antécédents pathologiques retrouvés dans notre série.

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage
Médicaux:		
Ulcère gastrique	9	7,50%
Gastrite chronique	1	0,83%
Chirurgical de gastrectomie	2	1,67%
Toxiques:		
Tabac	24	20%
Alcool	5	4,16%
Cancer gastrique dans la famille	2	1,67%

## II- DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

### 1- Type de prélèvement :

L'étude anatomopathologique a été pratiquée chez tous les malades de notre série sur des biopsies perendoscopiques dans 118 cas (98,33%) ou sur des pièces opératoires dans 2 cas (1,67%) : il s'agit dans le 1<sup>er</sup> cas d'un patient âgé de 49 ans, connu porteur d'un ulcère antral, qui a présenté des hématémèses pendant 3 mois, la biopsie de l'ulcère a révélé une dysplasie sévère. Chez ce même patient la TDM abdominale n'a pas objectivé de lésion, une gastrectomie des 4/5 avec curage D1 est réalisée, l'examen anatomopathologique a révélé un adénocarcinome peu à moyennement différencié. Pour le second patient : il a été opéré pour lithiase vésiculaire, l'exploration chirurgicale a trouvé une tumeur gastrique, une gastrectomie partielle des 4/5 avec anastomose gastro-jéjunale a été réalisé. L'étude anatomopathologique a objectivé qu'il s'agit d'un lymphome gastrique.

Le tableau 8 montre la répartition des patients selon le type de prélèvement.

Tableau 8 : Répartition des patients selon le type de prélèvement.

Type de prélèvement	Effectif (n= 120)	Pourcentage
Biopsie	118	98,33%
Pièce opératoire	2	1,67%
Total	120	100%

## 2- Type histologique :

Le type histologique le plus présenté était l'adénocarcinome, retrouvé chez 103 patients (soit 85,83%). L'étude anatomopathologique a révélé un lymphome malin non Hodgkinien (L.M.N.H) dans 9 cas (soit 7,5%), un GIST dans 8 cas (soit 6,67%) (figure 11).

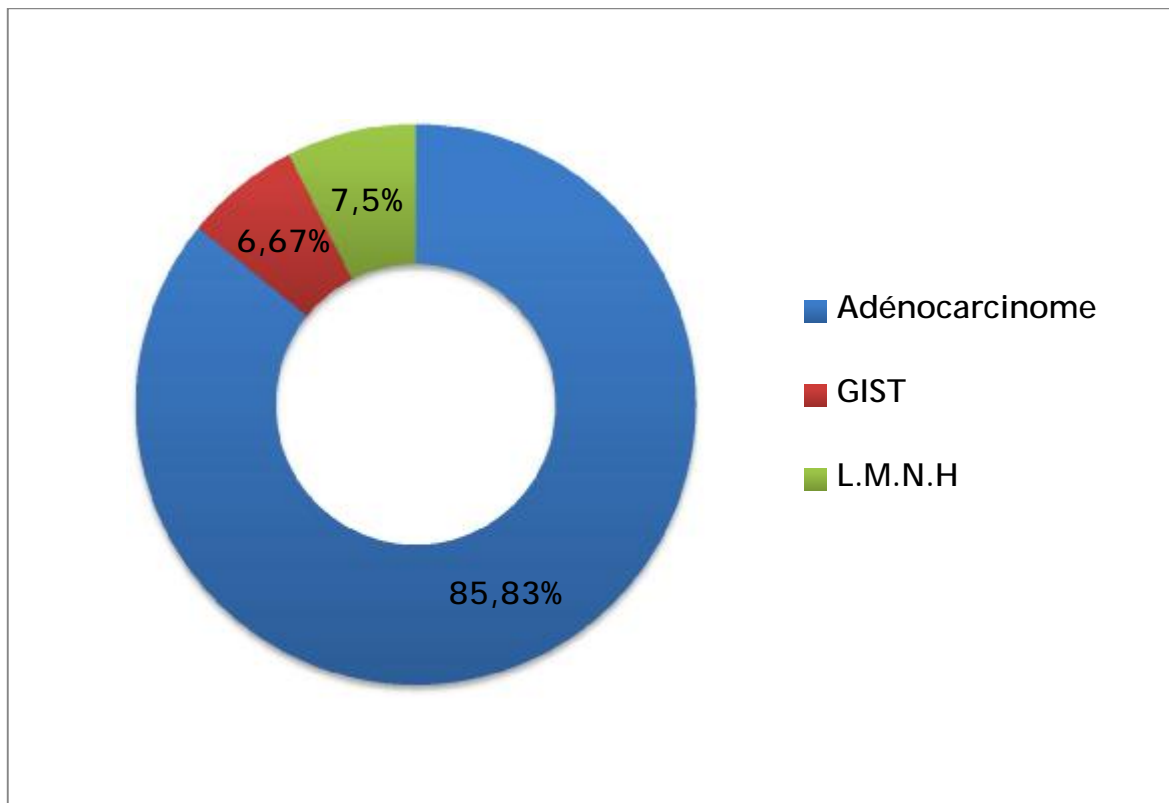


Figure 11 : Répartition des patients selon le type histologique.

✓ Les Adénocarcinomes :

La confirmation histologique d'adénocarcinome a été obtenue chez les 103 malades (soit 85,83%).

L'analyse anatomopathologique a permis de préciser le degré de différenciation des adénocarcinomes chez nos malades (tableau 9), on a constaté que le type le plus fréquent est l'adénocarcinome moyennement différencié (38 cas soit 36,89%). Les carcinomes indifférenciés à cellules indépendantes en bague à chaton représentent 13 cas (soit 12,62%) dont 12 cas sont des cas de limite plastique.

Tableau 9 : Degré de différenciation des adénocarcinomes.

Degré de différenciation	Fréquence	Pourcentage
Bien différencié	18	17,48%
Moyennement différencié	38	36,89%
Peu différencié	10	9,71%
Carcinome indifférencié	13	12,62%
non précisé	24	23,30%
A cellules indépendantes en bague à chaton :	34	33%
- Peu différencié	3	2,91%
- Indifférencié	13	12,62%
- non précisé	18	17,47%
Total	103	100%

Tableau 10 : Répartition selon la différenciation et le sexe.

Degré de différenciation	Sexe		Total
	Homme	Femme	
Bien différencié	13	5	18
Moyennement différencié	23	15	38
Peu différencié	7	3	10
Carcinome indifférencié	5	8	13
non précisé	15	9	24
Total	63	40	103

▼ L.M.N.H :

L'analyse anatomo-pathologique et immunohistochimique était en faveur d'un lymphome malin non Hodgkinien, diffus, à grandes cellules de haut grade de malignité dans 9 cas, avec une positivité CD20 dans 8 cas, une négativité CD23 dans 2 cas, et une négativité cytokératine dans 3 cas.

▼ Les GIST :

La biopsie perendoscopique a été faite dans les 8 cas de GIST de notre série. La taille de la tumeur variait entre 0,4 cm et 18 cm avec une moyenne de 8cm. L'étude anatomopathologique a confirmé le diagnostic de tumeurs stromales dans les 8 cas avec en immunohistochimie une positivité des CD117 dans 6 cas, de CD34 dans 3 cas, et de Ki67 dans 2 cas. Selon la classification de FLETCHER, 2 tumeurs étaient de haut grade de malignité, 3 de grade intermédiaire et 3 de bas grade.

▼ Parmi les 117 biopsies, la recherche de l'HP n'a été faite que dans 23 cas, elle est revenue positive dans 17 cas (73,9%) et négative dans 6 cas (26,1%).

### III- DONNÉES CLINIQUES :

#### 1- Délai de consultation :

Le délai entre les premières manifestations cliniques et la découverte du cancer est variable.

Il a pu être précisé chez 111 cas. Dans notre série, nous avons constaté que seulement 11 malades ont consulté dans un délai inférieur à un mois alors que la majorité a consulté dans un délai variable de 1 mois à plus de 6 mois (tableau 11).

Tableau 11 : Délai d'évolution des signes avant le diagnostic.

Délais de consultation	Fréquence	Pourcentage
≤ 1 mois	11	9,90%
1 mois-6 mois	67	60,40%
6 mois-1 an	21	18,90%
1 an-2 ans	5	4,50%
2 ans-3 ans	3	2,70%
>3 ans	4	3,60%
Total	111	100%

#### 2- Symptomatologie révélatrice :

Les signes cliniques amenant les patients à consulter ont été de deux ordres :

- Généraux ou de retentissement :

L'altération de l'état général et l'amaigrissement sont des symptômes fréquents mais en général tardifs. Ils ne sont présents au début que chez 52 et 50 patients respectivement. L'anorexie était présente chez 22 cas (soit 18,33%).

- Fonctionnels :

Les signes révélateurs étaient dominés par les épigastalgies retrouvées dans 96 cas (soit 80%); des vomissements ont été rapportés dans 57 cas (soit 47,5%); une hémorragie digestive dans 30 cas (soit 25%) et une dysphagie n'était présente que dans 9 cas (soit 7,5%) révélant la localisation cardiaque chez 5 patients.

Le syndrome anémique a été noté, au moment du diagnostic, chez 10 patients (soit 8,33%).

Les troubles du transit intestinal, à type de constipation ou plus souvent de diarrhée, sont retrouvés chez 5 patients, la dyspepsie chez 2 patients, et l'ascite chez 3 patients.

Un cas de cancer gastrique a été révélé par une masse épigastrique et un autre cas par un syndrome inflammatoire biologique.

Les différents signes cliniques notés dans cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 12) :

Tableau 12 : Signes d'appel retrouvés dans notre série.

Signe d'appel	Fréquence	Pourcentage
Douleur abdominale	100	83,33%
Épigastalgies	96	80%
HCDt	2	1,67%
Abdominale diffuse	2	1,67%
HMRG digestive	30	25%
Hématémèses	15	1,25%
Melæna	15	1,25%
AEG	52	43,33%
Amaigrissement	50	41,67%
Anorexie	22	18,33%
Vomissements	57	47,50%
Syndrome anémique	10	8,33%
Dysphagie	9	7,50%
Dyspepsie	2	1,67%
Trouble de transit	5	4,17%
Masse épigastrique	1	0,83%
Ascite	3	2,50%
Syndrome inflammatoire biologique	1	0,83%

### 3- Signes physiques :

L'examen physique de nos malades a objectivé :

- Une masse abdominale chez 16 malades.
- Une sensibilité épigastrique chez 19 malades.
- Une pâleur cutanéomuqueuse chez 17 malades.
- Une ascite chez 13 malades.
- Une Hépatomégalie chez 6 malades.
- Une splénomégalie chez un seul malade.
- Un ganglion de Troisier chez 3 malades.
- Une adénopathie périphérique (adénopathie axillaire gauche de 4 cm) chez un seul malade.
- Il était normal dans 59 cas (soit 46,67%).

Les données de l'examen physique sont montrées dans le tableau 13 et Figure 12.

Tableau 13 : Signes physiques retrouvés dans notre série.

Signe physique	Fréquence	Pourcentage
Masse abdominale	16	13,33%
Ascite	13	10,83%
Hépatomégalie	6	5%
Splénomégalie	1	0,83%
Ganglion de Troisier	3	2,50%
Sensibilité épigastrique	19	15,83%
Pâleur cutanéomuqueuse	17	14,17%
ADPs périphérique	1	0,83%
Total	120	100%

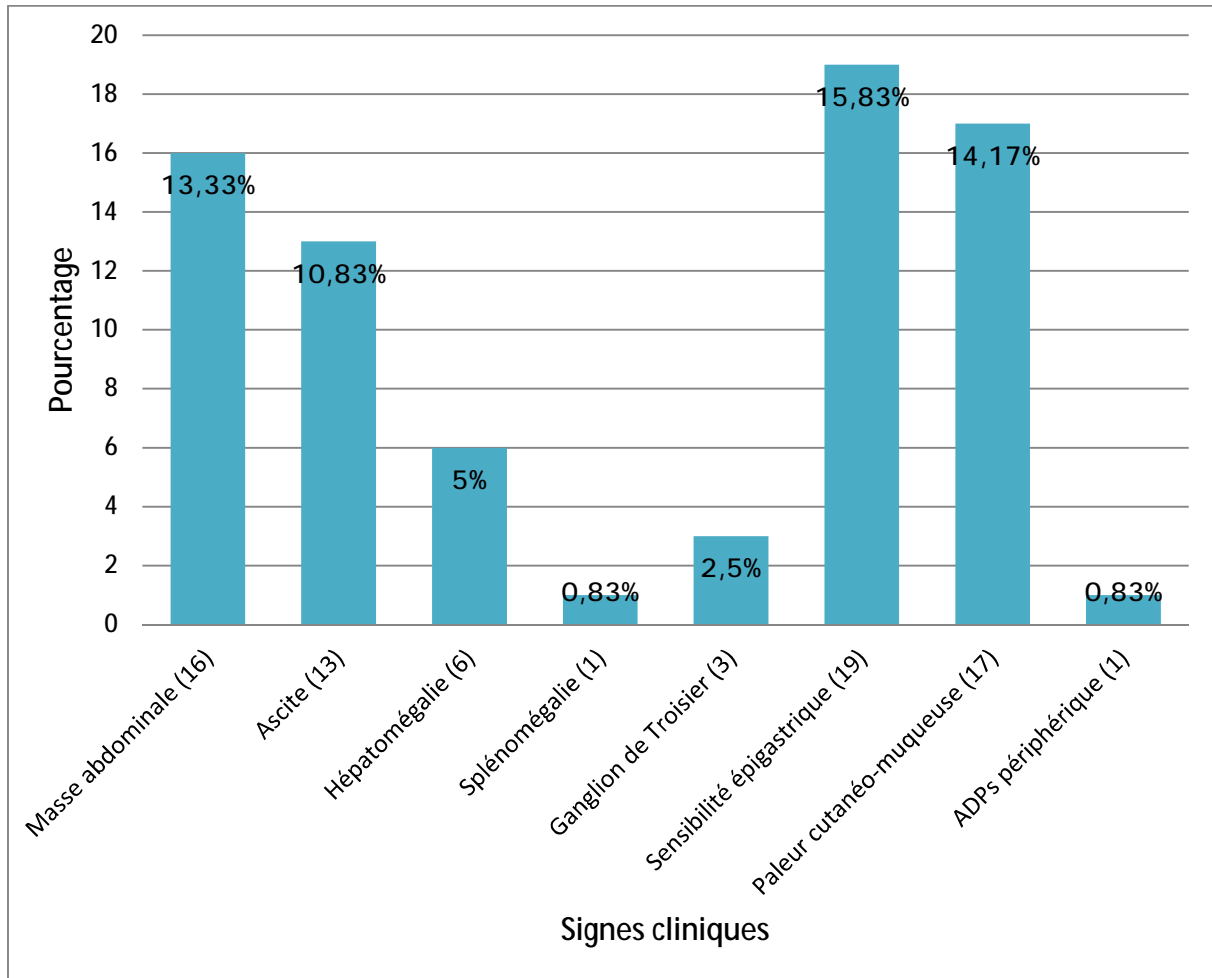


Figure 12 : Principaux signes cliniques retrouvés dans notre série.

#### IV- EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

Notre bilan a comporté :

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

#### A- Bilan à visée diagnostique :

##### 1- Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) :

Elle constitue l'élément principal du diagnostic. Effectuée chez 119 malades, elle a permis de visualiser la lésion, préciser sa localisation, son aspect macroscopique et de faire des biopsies multiples pour examen anatomopathologique.

1-1 Sièges de la tumeur :

Le siège de prédilection tumorale dans notre série a été antro-pylorique, elle est notée dans 55 cas (soit 46,61%). Les autres localisations sont représentées comme suit (tableau 14).

Tableau 14 : localisation de la tumeur gastrique.

Localisation	Fréquence	Pourcentage
Antro-pylorique	55	46,61%
Fundus	13	11,02%
Cardia	5	4,24%
Petite courbure	13	11,02%
Grande courbure	4	3,39%
Etendue	19	16,10%
sur moignon gastrique	2	1,69%
non précisée	7	5,93%
Total	118	100%

Cancer sur moignon gastrique : 2 cas d'ATCD de gastrectomie pour sténose bulbaire (Ulcère GD).

1-2 Aspect macroscopique de la tumeur :

Il est dominé par l'aspect ulcéro-bourgeonnant dans 41 cas (soit 35,04%).

Tableau 15 : Aspect macroscopique de la tumeur à la fibroscopie.

Aspect macroscopique	Fréquence	Pourcentage
Ulcéro-bourgeonnant	41	35,04%
Végétant	17	14,53%
Ulcéré	36	30,77%
non précisé	23	19,66%
Total	117	100%

B- Bilan d'extension :

1- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM, pratiquée chez 104 de nos patients, a permis de visualiser la tumeur dans 96 cas sous forme d'un processus tumoral tissulaire dans 47 cas et d'un épaissement pariétal dans 49 cas. Les autres anomalies retrouvées dans la TDM sont récapitulées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Résultats de la TDM.

Résultats de la TDM	Fréquence	Pourcentage
Processus tumoral tissulaire	47	45,19%
Epaississement pariétal	49	47,12%
Adénopathies profondes	81	77,88%
Infiltration de la graisse périgastrique	13	12,50%
Envahissement par contiguïté (extension régionale)	4	3,85%
Ascite	22	21,15%
Métastases hépatiques	28	26,92%
Carcinose	23	22,11%
Métastases pulmonaires	14	13,46%
Autres métastases	14	13,46%
Total	104	100%

Tableau 17 : localisation des adénopathies profondes à la TDM TAP.

Localisation	Fréquence	Pourcentage
Absence d'ADPs	23	22,10%
Périgastriques	10	9,60%
Coelio-mésentériques	20	19,20%
Hilaires hépatiques	4	3,80%
Petit épiploon	1	1,00%
Multifocale	16	15,40%
non précisée	30	28,80%
Total	104	100%

Dans notre série la TDM TAP a objectivé que les métastases hépatiques, pulmonaires et la carcinose péritonéale sont les localisations métastatiques les plus fréquentes retrouvées respectivement dans 28, 14 et 23 cas. D'autres localisations métastatiques moins fréquentes notées dans cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 18 et figure 13) :

Tableau 18 : Différents sièges métastatiques à la TDM TAP.

Localisations métastatiques	Fréquence	Pourcentage
Métastases hépatiques	28	35,44%
Carcinose	23	29,11%
Métastases pulmonaires	14	17,71%
Osseuse	3	3,80%
Splénique	2	2,53%
Ovarienn	1	1,27%
Surrénalienn	1	1,27%
Cérébelleuse droite	1	1,27%
Total	79	100%

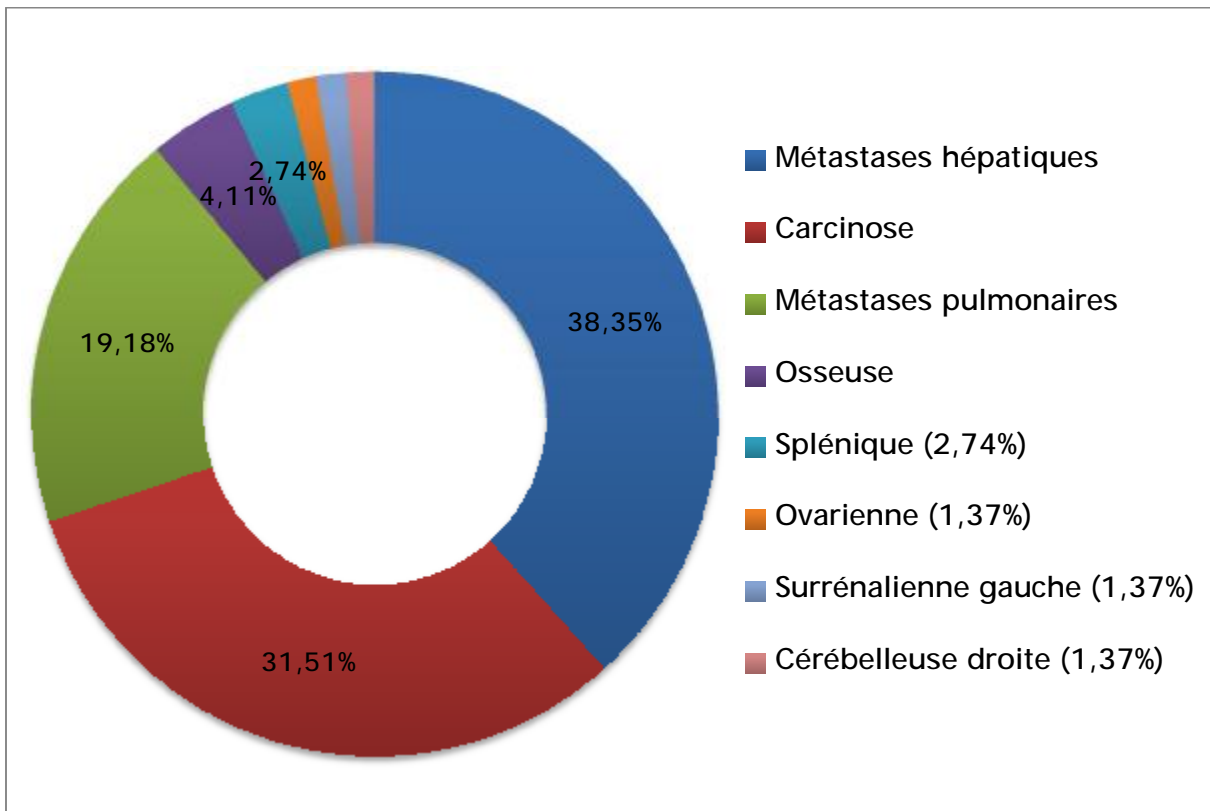


Figure 13 : Les localisations métastatiques à la TDM.

## 2- Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été normale chez 20 patients et elle a pu montrer un processus tumoral chez 14 patients.

Cet examen a révélé la présence d'adénopathies chez 11 malades, l'ascite dans 8 cas, et une métastase hépatique chez 13 patients.

## 3- Radiographie thoracique :

On a la radiographie thoracique de 14 malades (soit 11,67%).

Elle était normale dans 11 cas (9,17%), et a objectivé un épanchement pleural dans 3 cas (2,5%).

Les résultats de ce bilan d'extension sont résumés dans la figure ci-dessous (figure 14) :

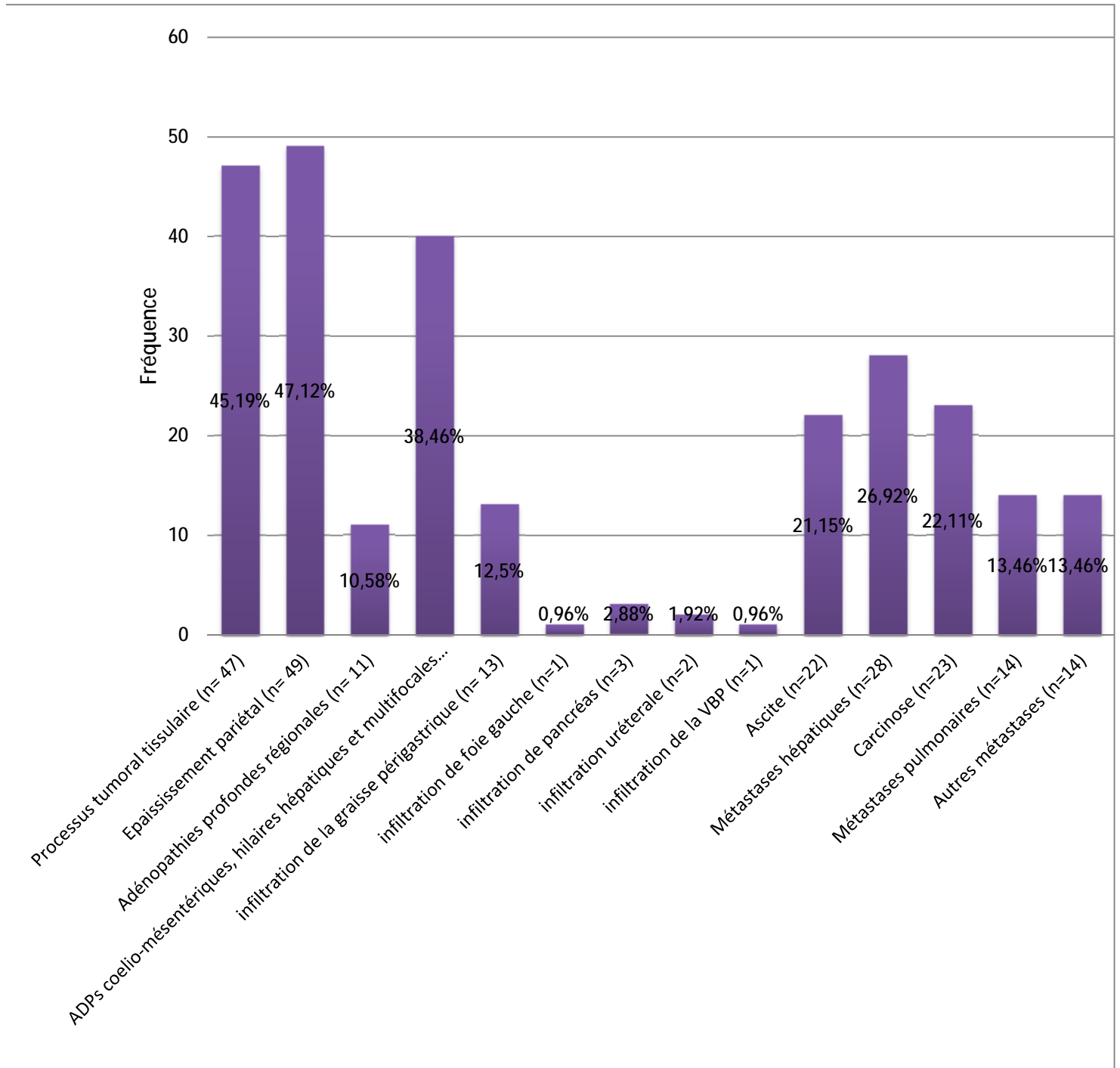


Figure 14 : Résultats du bilan d'extension.

## C- Bilan biologique :

Dans notre série 93 malades ont bénéficié d'un bilan biologique qui a révélé :

- Une anémie chez 47 malades (50,5%).
- VS accélérée chez 17 malades (18,3%).
- Une insuffisance rénale fonctionnelle chez 3 malades (3,2%).

Les marqueurs tumoraux n'ont été dosés que chez 67 patients :

- ACE trouvés normaux chez 26 patients (soit 70,3%) : 18 cas de cancer gastrique métastatique et 8 cas de cancer localisé.
- ACE élevé chez 11 cas (soit 29,7%) qui sont tous des cancers métastatiques.
- CA19-9 trouvés normaux chez 21 patients (soit 70%) : 15 cas de cancers métastatique et 6 cas de cancer non métastatique.
- élevés chez 9 cas (soit 30%) : 8 cas de cancer métastatique et un seul cas de cancer localisé.

## V- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Sur les 120 malades de notre série, 3 malades sont décédés avant le début de traitement, 58 cas (soit 48,33%) ont été opérés, alors que 59 cas (soit 49,17%) n'ont pas pu bénéficier d'un traitement chirurgical en raison de :

- La présence d'une contre indication opératoire chez un patient soit 0,83% (cardiopathie dilatée avec FE= 37%).
- Un cas est sorti contre avis médical (refus de chirurgie) soit 0,83%.
- 8 cas (soit 9,17%) de lymphome malin non hodgkinien ont bénéficié d'un traitement non chirurgical.
- 3 cas sont décédés après la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie.

- L'abstention chirurgicale à cause de l'importante extension du cancer ou l'altération profonde de l'état général chez 46 cas soit 38,34% (tableau 19) :

Tableau 19 : Cause d'abstention chirurgicale.

Cause d'abstention chirurgicale	Fréquence	Pourcentage
Altération profonde de l'état général/Importante extension tumorale	18	15%
Métastases hépatiques multiples	8	6,67%
Carcinose péritonéale	11	9,17%
Métastases hépatiques et carcinose péritonéale	5	4,17%
Métastase hépatiques et splénique	1	0,83%
Métastases hépatiques et osseuses	1	0,83%
Métastases médullaire osseuses et cérébelleuse	1	0,83%
Contact intime avec le pancréas	1	0,83%
Total	120	100%

Parmi les 58 malades opérés, 34 malades (soit 28,33%) ont bénéficié d'une chirurgie curative, 16 malades (soit 13,33%) ont bénéficié d'une chirurgie palliative et 8 malades (soit 6,67%) n'ont subi qu'une laparotomie exploratrice sans geste sur la tumeur vu la dissémination tumorale étendue constatée en peropératoire.

## 1- Traitement à visée curative :

### 1-1 Traitement chirurgical :

Les 34 résections curatives se répartissaient comme suit :

- Gastrectomie des 4/5 dans 9 cas.
- Gastrectomie des 3/4 dans 2 cas.
- Gastrectomie des 2/3 dans 1 cas.
- Gastrectomie partielle de type non précisé dans 2 cas.
- Gastrectomie atypique dans 6 cas.

- Gastrectomie totale dans 14 cas (figure).

12 malades ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de type D2, le curage ganglionnaire de type D1 a été pratiqué que chez 7 malades.

Le rétablissement de la continuité digestive a été réalisé par une anastomose gastro-jéjunale en cas de gastrectomie subtotale dans 13 cas, une anastomose oeso-jéjunale sur anse en y en cas de gastrectomie totale (14 cas), et une anastomose oeso-gastrique en cas d'œso-gastrectomie polaire supérieure (1 cas).

La chirurgie de résection a été associée à une résection hépatique gauche dans un cas, à une résection hépatique en bloc dans un cas, à une splénectomie caudale et hémi-colectomie gauche en monobloc dans un cas, à une colectomie transverse en monobloc dans un cas, emportant partie inférieure de l'œsophage dans un cas, et emportant le 1/3 inférieure de l'œsophage et splénectomie dans un cas.

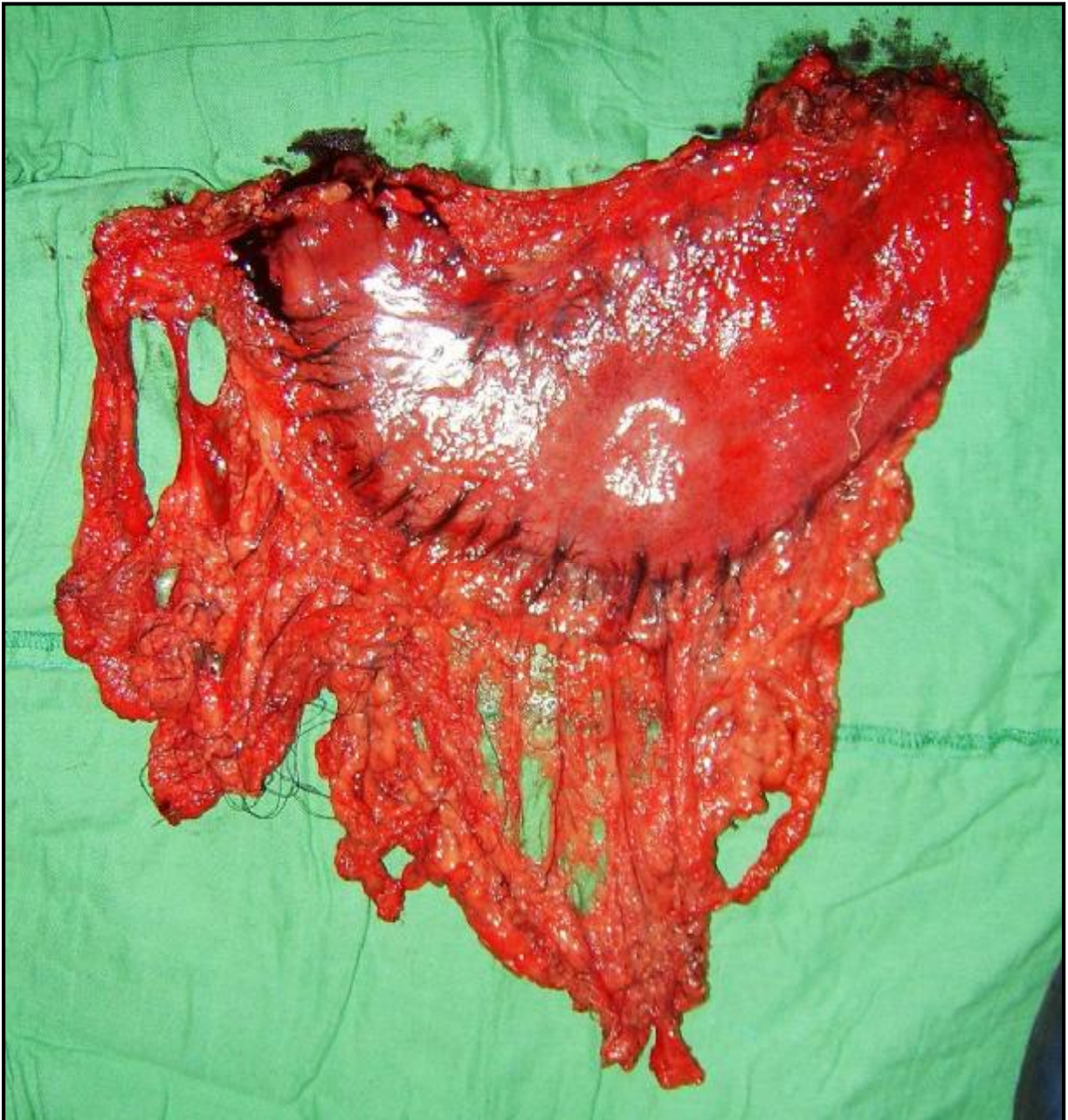


Figure 15 : Gastrectomie totale avec curage DII (PR EL HARROUDI) CHR Al Farabi.

1-2 Chimiothérapie :

a) Les adénocarcinomes :

Dix patients ont bénéficié d'une chimiothérapie seule : 2 en situation adjuvante, et 8 en peropératoire, avec 1 patients décédés après la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie qui a présenté une mauvaise tolérance.

- Protocoles :

L'EOX (n=1) et la Capécitabine seule (n=1) ont été les protocoles utilisés en situation adjuvant, l'EOX (n=6) et l'ECX (n=2) les protocoles utilisés en peropératoire.

Epirubicine (FARMORUBICINE®)

Cisplatine (CISPLATYL®)

Oxaliplatine (ELOXATINE®)

Capécitabine (XELODA®)

- Nombre de cures :

Le nombre de cycles réalisés a été, en moyenne de 5 cycles, la médiane a été de 6 cycles avec des extrêmes de 1 et 8 cycles (un patient a décédé après la 1<sup>ère</sup> cure de chimiothérapie).

b) Les L.M.N.H :

- Protocoles :

3 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie protocole CHOP, 6 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie associée à une biothérapie ciblée protocole R-CHOP dans 6 cas, avec 2 patients décédés au cours de la chimiothérapie (un patient décédé après 3 mois de chimiothérapie protocole CHOP avec bonne tolérance par un AVC I, un autre patient décédé après 2 mois de chimiothérapie avec mauvaise tolérance) et un patient perdue de vue après la 1<sup>ère</sup> cure de R-CHOP.

R= MABTHERA® (Rituximab)

C= ENDOXAN® (Cyclophosphamide)

H= DOXORUBICINE (Hydroxydaunomycin)

O= ONCOVIN® (vincristine)

P= PREDNISOLONE

- Nombre de cures :

Le nombre de cycles réalisés a été, en moyenne, de 6 cycles avec des extrêmes de 1 et 8 cycles.

1-3 Association radio-chimiothérapie exclusive (RCC) :

Huit patients ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante adjuvante type MacDonald.

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

1-3 Biothérapie ciblée :

a) Les L.M.N.H :

Mabthera (Rituximab) est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) chez 6 patients de notre série, pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

b) LES GIST :

Chez 6 patients, un traitement par Imatinib a été instauré en adjuvant vu le caractère avancé de la tumeur, 5 patients l'ont arrêté avant la fin de traitement par manque de moyens, un seul patient qui a terminé 3 ans de traitement.

2- Traitement à visée palliative :

2-1 Traitement chirurgical :

La chirurgie palliative a été pratiquée chez 16 malades (soit 13,33%). Elle comprenait :

- Une jéjunostomie d'alimentation dans 6 cas.

- Une gastroentéro-anastomose dans 9 cas
- Une chirurgie d'exérèse sans curage ganglionnaire dans un cas.

La laparotomie exploratrice sans geste sur la tumeur a été réalisée chez 8 malades (6,67%) et elle a objectivé :

- Une carcinose péritonéale dans 1 cas.
- Métastases hépatiques et carcinose péritonéale dans 4 cas.
- Métastases abdominales non précisées dans 1 cas.
- Une tumeur localement avancée (D2, œsophage, colon transverse) dans 1 cas.
- Un gros processus tumoral antral envahissant le pancréas et le pédicule hépatique dans 1 cas.

#### 2-2 Chimiothérapie palliative :

Pour les patients métastatiques d'emblée, une chimiothérapie palliative a été proposée chez 48 cas d'adénocarcinome (40%) :

- La chimiothérapie palliative de 1ère ligne a été à base d'EOX (n=14), ECF (n=1), FOLFOX (n=12), XELOX (n=12), Capécitabine seule (n= 1), EOX puis FOLFOX (n=1), FOLFOX puis ECX (n=4), FOLFOX puis Xeloda (n=1), FOLFOX puis XELOX (n=1) et CDDP- 5FU puis FOLFOX pour 1 cas.
- La chimiothérapie de 2ème ligne à base d'Irinotecan seul a été administrée chez 13 patients, Docetaxel (n=2), et XELIRI (n=6).
- La chimiothérapie de 3ème ligne à base de Docetaxel a été administrée chez 2 patients.

- Protocoles (tableau 20):

Tableau 20 : les protocoles de chimiothérapie palliative.

Chimiothérapie de 1ère ligne	Fréquence
EOX	14
FOLFOX	12
XELOX	12
ECF	1
Capécitabine seule (Xeloda)	1
FOLFOX puis ECX	4
5FU+CDDP puis FOLFOX	1
EOX puis FOLFOX	1
FOLFOX puis Xeloda	1
FOLFOX puis XELOX	1
Total	48

Chimiothérapie de 2ème ligne	Fréquence
Irinotécan	13
Docetaxel	2
XELIRI	6
Total	21

2.3 Soins palliatifs seuls :

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

## VI- EVOLUTION :

### 1- Les adénocarcinomes :

L'évaluation a conclu à une rémission complète dans 16 cas, une stabilité lésionnelle dans 14 cas, une évolution défavorable (augmentation de la taille de la tumeur/métastases) dans 65 cas et une évolution de la maladie non précisée dans 5 cas et 3 cas décédés avant le début de traitement.

### 2- Les L.M.N.H :

Trois cas de rémission complète, parmi ces 3 cas un patient qui a présenté une récurrence de lymphome avec métastase pulmonaire et ganglionnaire, il a été mis sous Endoxan (2 cures) sans amélioration puis perdu de vue.

Deux cas qui avaient évolution favorable : un patient est décédé par AVC I, et le second patient est perdu de vue.

Un cas a présenté une stabilité lésionnelle à la dernière TDM de contrôle.

Deux cas d'évolution défavorable.

### 3- Les GIST :

Trois cas de rémission complète, 3 cas qui avaient une évolution favorable, un cas a présenté une stabilité lésionnelle puis récurrence des ganglions mésocoliques, et un patient décédé après 3 ans de traitement par l'Imatinib avec bonne tolérance.

Malheureusement, la plupart des malades de notre série ont été perdus de vue, ils sont au nombre de 102 malades soit 83,33%. Donc, il nous a été très difficile d'établir un taux de survie exploitable.

# DISCUSSION

## EPIDEMIOLOGIE

### I- EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE :

#### 1- Fréquence et répartition géographique :

##### 1-1 Dans le monde :

En se basant sur les données du GLOBOCAN 2012 [167], le cancer gastrique se situe au deuxième rang des cancers digestifs dans le monde après les cancers coloréctaux, avec un taux d'incidence estimé à 951 594 cas. En 2002, le nombre des cas incidents de cancer gastrique était estimé à 933000 (tableau 21) par la base de données Globocan 2002 [6]. L'incidence des cancers de l'estomac est l'objet de grandes variations géographiques. C'est au Japon qu'elle est la plus élevée, suivie de la Chine, de l'Amérique du Sud, de l'Europe de l'Est et du Sud, notamment le Portugal. L'Europe Occidentale et l'Amérique du Nord sont des régions à risque moyen et l'Afrique à risque faible [7]. Les données estimées sur l'incidence sont présentées dans les tableaux 22 et 23 extraits de Globocan 2002 [6].

Tableau 21 : Estimation, à l'échelle mondiale, du nombre de cancers gastriques survenus en 2002 [6].

	Hommes			Femmes		
	Incidence		N° cas	Incidence		N° cas
	Brute	Stand.		Brute	Stand.	
Pays développés	33,7	22,3	196000	18,8	10,0	115400
Pays non développés	15,9	21,5	405000	8,7	10,4	214000

L'incidence brute pour 100 000 personnes représente le nombre réel de cas survenus dans l'année dans le pays. L'incidence standardisée pour l'âge est ajustée sur les tranches d'âge d'une population mondiale, et permet de comparer le risque entre les pays.

Tableau 22 : estimation de l'incidence brute et standardisée pour l'âge du cancer de l'estomac et nombre de cas survenus dans l'année, pour 2002, dans quelques contrées à risque élevé [6].

	Hommes			Femmes		
	Incidence		N° cas	Incidence		N° cas
	Brute	Stand.		Brute	Stand.	
Japon	118,6	62,1	73 800	55,4	26,1	36 000
Corée	66,9	69,6	15 900	32,9	26,8	7 700
Portugal	43,4	27,6	2 100	25,8	13,6	1 300
Chili	41,6	46,1	3 200	20,1	17,7	1 600

Tableau 23 : estimation de l'incidence brute et standardisée pour l'âge du cancer de l'estomac et nombre de cas survenus dans l'année, pour 2002, dans quelques contrées à risque faible [6].

	Hommes			Femmes		
	Incidence		N° cas	Incidence		N° cas
	Brute	Stand.		Brute	Stand.	
France	17,0	10,4	4900	8,6	4,1	2 600
USA	9,7	7,2	13 700	5,5	3,3	8 000
Malaisie	8,7	13,2	1 000	4,7	6,2	535
Inde	4,2	5,7	22 700	2,3	2,8	11 700

En Europe [8] ; il occupe le deuxième rang après les cancers colorectaux, il représente 23 % de l'ensemble des cancers, et le nombre de nouveaux cas est estimé à 192.000 chaque année.

Environ 6 500 nouveaux cas de cancer de l'estomac sont diagnostiqués en France chaque année. Avec 6 556 nouveaux cas estimés en 2012 dont 66 % survenant chez l'homme, le cancer de l'estomac se situe au 13<sup>ème</sup> rang des 19 localisations

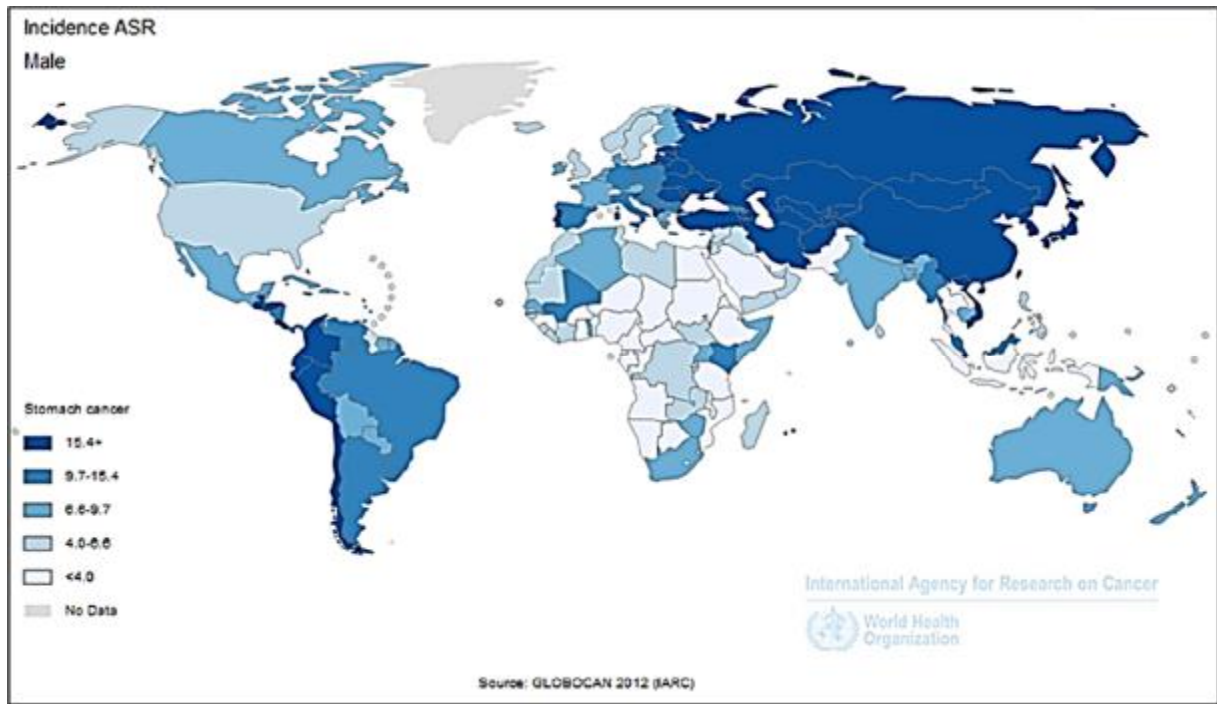
examinées. Les taux d'incidence standardisés sont de 7,0 chez l'homme et de 2,6 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 2,7 [9].

Une méta-analyse des cancers gastriques en Afrique a montré une franche augmentation de l'incidence de ce cancer au Mali (20,3/100000) par rapport aux autres pays d'Afrique, ainsi qu'une incidence plus augmentée en Afrique Sub saharienne par rapport à l'Afrique du nord [10].

En Algérie, l'enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers de 2002 situe sa prévalence à la 6ème position de celles de tous les cancers et à la 2ème position de celles des cancers digestifs [11].

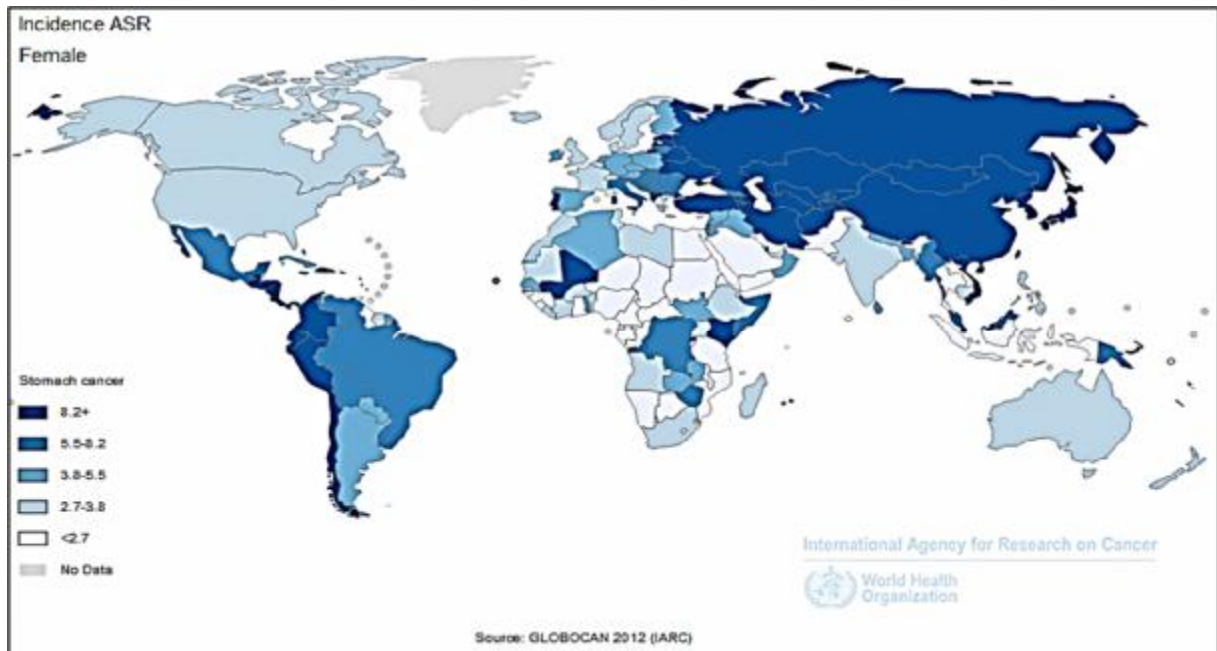
En termes de carcinogenèse et d'épidémiologie, l'adénocarcinome gastrique doit être subdivisé en trois formes : adénocarcinome distal de type intestinal, adénocarcinome distal de type diffus et adénocarcinome proximal ou du cardia. L'adénocarcinome distal représente 75 % des cancers gastriques dans les pays occidentaux. L'adénocarcinome de type intestinal concerne 85 % des cancers distaux, la seconde 15 % [12].

Les adénocarcinomes représentent 90% des formes histologiques des tumeurs malignes de l'estomac. Les tumeurs malignes non épithéliales sont soit d'origine lymphoïde (lymphome) soit d'origine mésenchymateuse (sarcome avec en particulier les GIST) [53]. Dans notre série l'adénocarcinome représente 86,7% de l'ensemble des cancers gastriques.



Au Maroc, Le taux d'incidence estimé à 705 cas soit 5.1 pour 10 000 habitants (4.2%) pour hommes.

Figure 16 : L'incidence annuelle du cancer gastrique dans le monde pour le sexe masculin (/100.000 habitants) (Globocan 2012) [167].



Au Maroc, Le taux d'incidence estimé à 471 cas soit 3 pour 10 000 habitants (2,6%) pour femmes.

Figure 17 : L'incidence annuelle du cancer gastrique dans le monde pour le sexe féminin (/100.000 habitants) (Globocan 2012) [167].

### 1-1 Au Maroc :

Au Maroc, nous ne disposons pas encore de base de données nationale exhaustive sur les cancers permettant une connaissance parfaite de l'épidémiologie des cancers gastriques dans notre pays et une prise en charge précoce et efficace de ce fléau, à l'exception des données du registre de la région de Rabat-Zemmour-Zair ayant démarré le 1er octobre 1990 et celles du registre du Grand Casablanca ayant vu le jour en 2004.

Le cancer de l'estomac est le cancer digestif le plus fréquent à Rabat aussi bien chez l'homme (5ème rang) que chez la femme (6ème rang). L'incidence du cancer de l'estomac est plus élevée chez le sexe masculin. L'incidence brute est de 6,5 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 4 pour 100 000 habitants chez la femme. Dans la quasi-totalité des cas, il s'agit d'un adénocarcinome. Il est souvent diagnostiqué à un stade avancé (stade IV : 56,6%) [13].

Selon les résultats du registre des cancers de la région du grand Casablanca 2005-2007, durant ces trois années l'incidence du cancer gastrique a sensiblement augmenté aussi bien chez l'homme que chez la femme. Les taux d'incidence brute sont estimés à 4,1 et 2,6 pour 100 000 habitants, respectivement chez l'homme et la femme. L'adénocarcinome a été le type histologique le plus fréquent ; Le sarcome stromal, type histologique rare, a été retrouvé dans 0,4% des cas chez l'homme et 0% des cas chez la femme [14].

D'après une étude descriptive et rétrospective portant sur une période de 12 ans (1997-2008), réalisée par les équipes des laboratoires d'anatomopathologie sur les cancers digestifs de la région de Marrakech, qui a recensé 3 838 cas, le cancer de l'estomac représente le premier cancer tout sexe confondu soit 12,5 % de tous les cancers et 45,6 % des cancers digestifs [15].

Cependant, une deuxième étude réalisée par l'équipe du laboratoire d'anatomopathologie sur les cancers digestifs au CHU HASSAN II de Fès entre 2004 et 2007 ayant porté sur 432 cas de cancers digestifs, le cancer gastrique était au deuxième rang après les cancers colorectaux avec une fréquence de 36,1% (tableau 24) [16]. De même dans une série d'étude rétrospective observationnelle étalée sur une période de 10ans (Janvier 2001-Janvier 2011) de l'ensemble des patients admis au CHU Hassan II de Fès pour prise en charge d'un cancer gastrique, l'adénocarcinome représente 49.5% de l'ensemble des tumeurs gastriques [17].

Tableau 24: Classification des cancers digestifs au service d'anatomopathologie au CHU HASSAN II de Fès (2004-2007) [12].

Site	Nombre de cas	Pourcentage
Colon-rectum	166	38,40%
Estomac	156	36,10%
Œsophage	29	6,70%
Foie	27	6,30%
Vésicule biliaire	26	6%
Intestin	19	4,40%
Pancréas	9	2,10%
Total	432	100%

Dans la région Orientale, il est difficile d'appréhender la pathologie néoplasique maligne du fait de l'absence de registre du cancer et vu que la plupart des patients atteints de cette maladie étaient adressés aux autres centres hospitaliers du Royaume. Depuis l'ouverture du Centre d'Oncologie Hassan II en 2005, le seul de la région

orientale, de plus en plus de patients y sont adressés pour une prise en charge complète.

## 2- L'évolution de l'incidence :

L'incidence du cancer décline partout dans le monde au rythme de 2 à 3 % par an, ce qui signifie qu'une prévention primaire généralisée est en cours, tout en n'étant pas programmée. Dans la mesure où la population mondiale vieillit (en particulier au Japon), alors que le risque de cancer s'accroît avec l'âge, l'effet préventif est partiellement masqué pour les chiffres bruts mais apparaît manifeste pour les chiffres de l'incidence standardisée sur l'âge [6].

Le taux d'incidence de cancer gastrique diminue régulièrement pour les hommes et pour les femmes depuis une trentaine d'années en France et dans la plupart des pays occidentaux [9].

Chez l'homme et la femme, l'incidence de ce cancer diminue régulièrement depuis 1980. Chez l'homme, le taux d'incidence standardisé a diminué de 2,2 % par an entre 1980 et 2012 (14,2 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 7,0 cas en 2012) et, chez la femme, de 2,6 % par an (6,2 en 1980 contre 2,6 en 2012). Entre 2005 et 2012, cette diminution est un peu moins importante chez la femme (2 % par an) (tableau 25, figure 18).

Tableau 25: Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) – Estomac [9]

	Sexe	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
		1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	Homme	14,2	11,6	9,2	8,2	7,3	7,0	-2,2	-2,2
	Femme	6,2	4,6	3,4	3,0	2,7	2,6	-2,6	-2,0
Mortalité	Homme	13,1	9,0	6,3	5,4	4,6	4,4	-3,4	-2,8
	Femme	5,7	3,6	2,4	2,0	1,7	1,7	-3,8	-2,7
Mortalité observée	Homme	13,0	9,1	6,2	5,4	-	-	-	-
	Femme	5,7	3,6	2,4	2,0	-	-	-	-

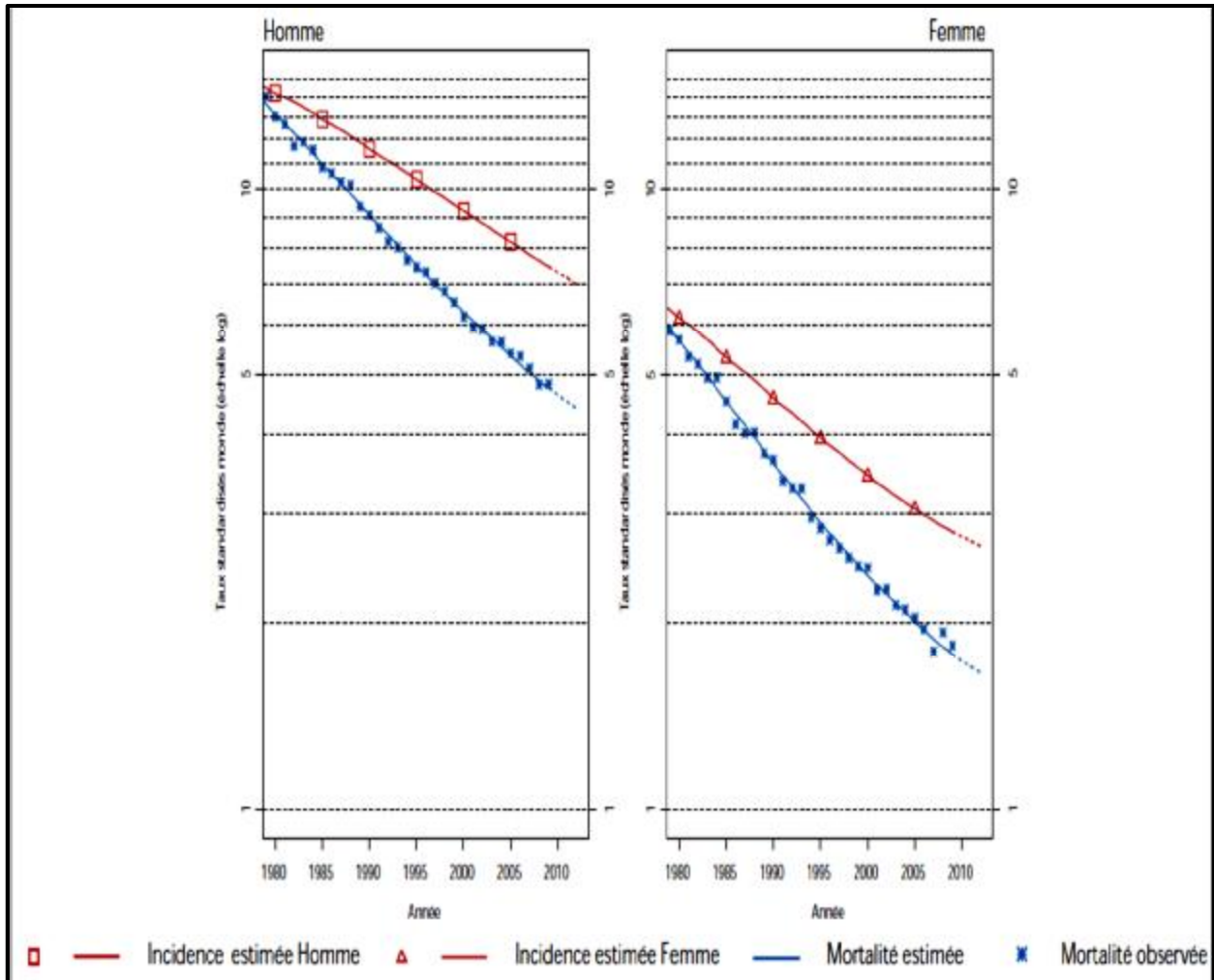


Figure 18 : Tendence chronologique pour la France – Estomac [9]

Le risque d'être atteint de ce cancer entre 0 et 74 ans diminue selon la cohorte de naissance. Il passe de 1,52 % à 0,77 % chez l'homme et de 0,59 % à 0,27 % chez la femme, respectivement pour les cohortes nées en 1920 et en 1950 (tableau 26, figure 19).

Tableau 26 : Risques cumulés 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance [9].

	Sexe	Cohorte de naissance						
		1920	1925	1930	1935	1940	1945	1950
Incidence	Homme	1,52	1,32	1,16	1,04	0,93	0,85	0,77
	Femme	0,59	0,48	0,41	0,35	0,32	0,29	0,27
Mortalité	Homme	1,13	0,93	0,77	0,65	0,54	0,48	0,45
	Femme	0,41	0,31	0,26	0,21	0,18	0,16	0,15

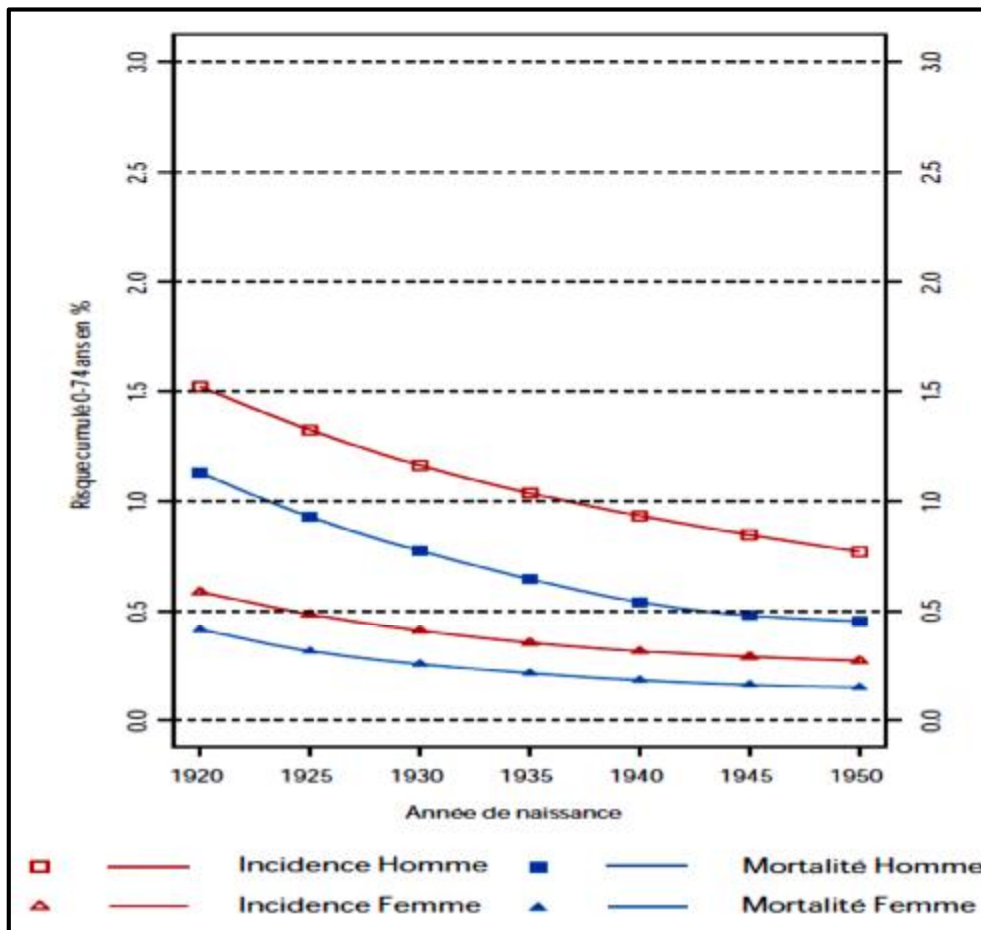


Figure 19 : Risque cumulé 0-74 ans en % selon la cohorte de naissance [9].

La diminution régulière de l'incidence peut s'expliquer par la diminution de la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* selon la cohorte de naissance en rapport avec l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène [18] ; et par des modifications des habitudes alimentaires (mode de conservation des aliments, consommation de sel, consommation de fruits et légumes frais). Ceci est bien confirmé par l'étude des populations migrantes du Japon qui changent de style de vie [6].

En revanche, l'incidence de l'adénocarcinome du cardia et du bas œsophage est en augmentation depuis les années 1970. Dans les années 1980, une augmentation de 5 à 10 % par an de l'incidence des cancers du cardia a été relevée aux États-Unis. L'incidence a également triplé au Royaume Uni entre 1962 et 1987 [12].

### 3- Age et sexe :

Le cancer de l'estomac est rare avant l'âge de 50 ans. Le risque augmente avec l'âge et plus rapidement chez l'homme que chez la femme [19]. L'âge moyen de survenue de ce cancer est de 60 ans. Une étude réalisée au Maroc sur une série de 1770 cas de cancer gastrique, colligés entre 1980 et 2000 [20], a noté une moyenne d'âge de 51 ans chez l'homme et 48 ans chez la femme. Le sexe ratio est de 2 à 3.

Dans notre série, la prédominance du sexe masculin a été mise en évidence avec 75 hommes (62,5%) et 45 femmes (37,5%) soit un sexe ratio de 1,7.

L'incidence du cancer gastrique augmente avec l'âge dans les deux sexes. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe aux alentours de 55 ans dans plusieurs séries y compris notre étude où l'âge moyen est de 58,25 ±15,8 ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 17 ans à 92 ans.

Tableau 27 : âge et sexe (Données des différentes séries nationales).

Auteur	période	Nombre de cas	Sex-ratio	Age moyen
Benhammane [21]	2001-2006	113	1,8	57,65
Mellouki [17]	2001-2011	170	2.5	58
Benali [22]	1976-1987	232	2,5	54
Elouarda [23]	1985-1991	100	2,5	53
Salmi [24]	1986-1993	215	2,35	54,85
Naim [25]	2006-2007	144	1,9	56
Touhami [26]	1998-2002	167	2	54
Benelkaiat [15]	1997-2008	1 752	2,67	59
El Omrani [27]	2002-2005	90	_	54
Notre série	2011-2013	120	1,7	58,25

#### 4- Survie et mortalité :

Le cancer gastrique est la 3ème cause de mortalité par cancer dans le monde, après le cancer de poumon et le cancer de foie, en 2012, le nombre absolu de décès par cancer gastrique était estimé à 0,7 million soit 8,8% du total par la base de données Globocan 2012 [29].

La mortalité est plus importante dans les populations de faible niveau socio-économique parce que le diagnostic est plus tardif et le stade plus avancé. L'amélioration de la survie a été relativement limitée ces 20 dernières années malgré les progrès de la chimiothérapie, si bien que la mortalité n'est pas différente entre les pays européens et le reste du monde, à l'exception du Japon [12].

La régression de la mortalité par cancer gastrique ne dépend pas que de l'incidence ; elle est influencée par les progrès de la détection précoce du cancer au stade curable et des lésions précancéreuses. Cette évolution est particulièrement marquée au Japon où la chute soutenue depuis 1970 de la mortalité par cancer gastrique est expliquée par la généralisation du dépistage radiologique et endoscopique [6]. En Europe, il n'y a pas eu de généralisation du diagnostic précoce,

ce qui explique la très faible amélioration (3 %) de la survie relative à 5 ans constatée dans l'étude Eurocare 4 pendant la période 1988-89 [168]. Le chiffre demeure à 25 % dans la période 2001-2002 [169].

Aux Etats-Unis le taux de mortalité par cancer gastrique est de 2,7 hommes et de 1,5 femmes pour 100000 habitants (Globocan 2012) [167].

En France [9], Les taux d'incidence et de mortalité diminuent régulièrement pour les hommes et pour les femmes depuis une trentaine d'années comme dans la plupart des pays occidentaux, la décroissance étant plus importante en ce qui concerne la mortalité.

Avec 4 411 décès, dont 64 % chez l'homme, ce cancer se situe au 8<sup>ème</sup> rang des décès parmi les 19 localisations examinées. Les taux de mortalité standardisés sont de 4,4 chez l'homme et de 1,7 chez la femme (tableau 28).

Tableau 28 : Principaux indicateurs en 2012 [9].

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	13,9	10,5	7,0	4 308
	Femme	6,8	4	2,6	2 248
Mortalité	Homme	9,2	6,8	4,4	2 834
	Femme	4,8	2,5	1,7	1 577

L'évolution de la mortalité est assez semblable à celle de l'incidence. Chez l'homme, le taux de mortalité a diminué de 3,4 % par an entre 1980 et 2012 (13,1 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 4,4 cas en 2012) et, chez la femme, de 3,8 % par an (5,7 en 1980 contre 1,7 en 2012). La diminution du taux annuel moyen de mortalité est plus faible entre 2005 et 2012 (2,8 % chez l'homme et 2,7 % chez la

femme) (tableau 25, figure18). Le risque de décéder de ce cancer entre 0 et 74 ans a tendance à se stabiliser pour les cohortes les plus récentes (tableau 26, figure 19).

Ces évolutions de l'incidence et de la mortalité sont en grande partie expliquées par une modification du comportement alimentaire et par une amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ce cancer. La part due à la baisse de la prévalence des infections par l'helicobacter pylori reste à évaluer [12].

Au Maroc, les seules statistiques disponibles sont celles relevées par l'OMS (Globocan 2012) qui souligne que le cancer gastrique est la 6ème cause de mortalité par cancer pour les hommes (643 décès soit 5.2%) et la 7ème cause pour les femmes (426 décès soit 4.1%) (figure 20 et 21) [167]. Cependant ces chiffres sont à interpréter avec prudence en raison de l'absence d'un registre national de cancer dans notre pays.

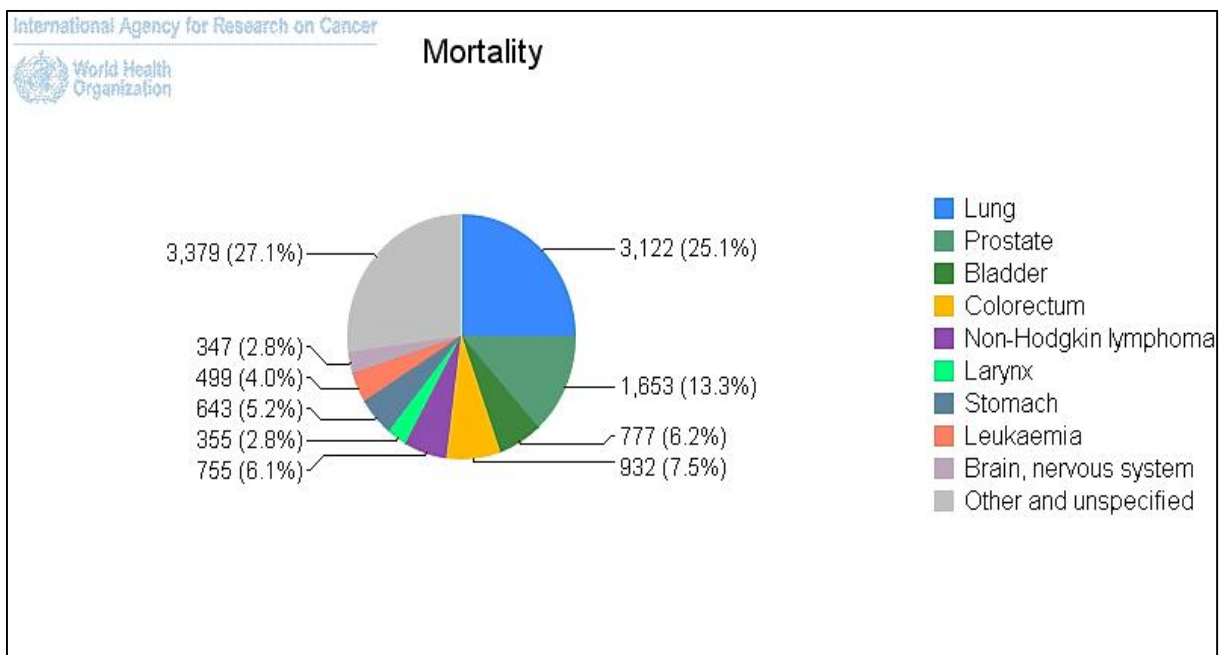


Figure 20 : Estimation de la mortalité par cancer gastrique chez l'homme au Maroc par la base de données Globocan 2012 [167].

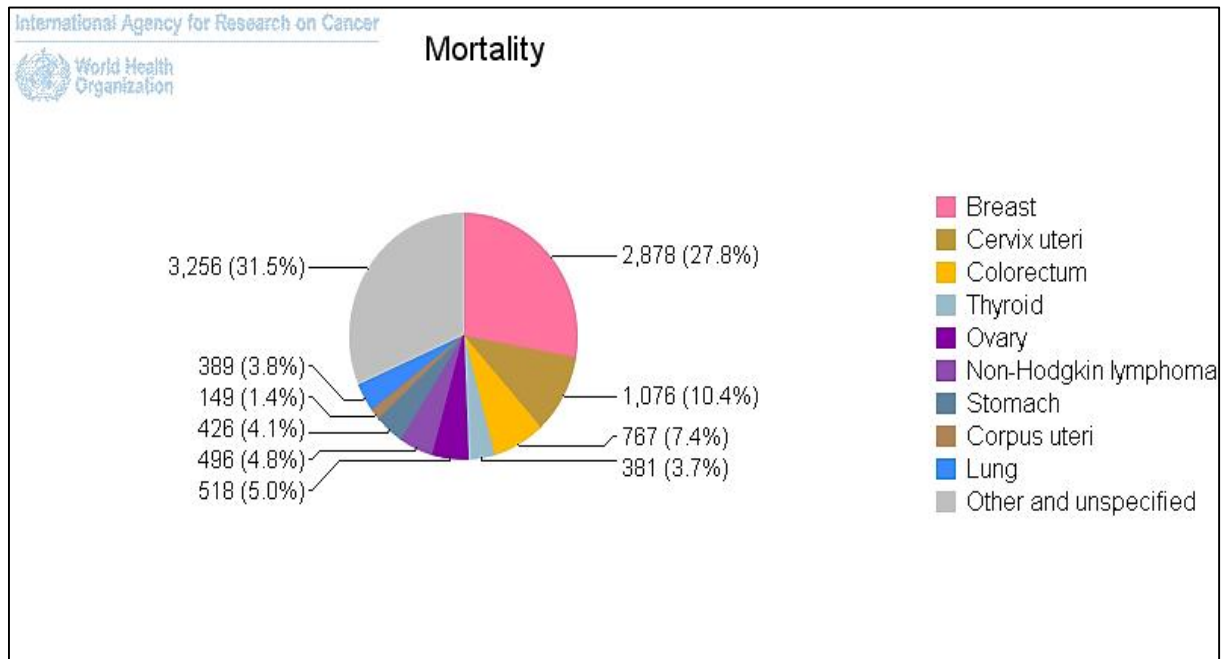


Figure 21 : Estimation de la mortalité par cancer gastrique chez la femme au Maroc par la base de données Globocan 2012 [167].

## II- EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE :

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

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

### 1- Les facteurs favorisants :

#### 1-1 L'infestation à *Helicobacter pylori* :

##### a) L'*Helicobacter pylori* (HP) : [30]

L'*H. pylori* est une bactérie pathogène colonisant l'estomac de l'Homme. Classée dans le groupe des Epsilonprotéobactéries, bactérie à Gram négatif, de forme

spiralée, mobile grâce à ses flagelles et microaérophile. De culture lente et exigeante, *H. pylori* n'a réussi à être cultivé pour la première fois qu'en 1982 par B. Marshall et R. Warren à partir d'une biopsie de l'antra gastrique.

L'association de l'infection à *H. pylori* avec le cancer gastrique, suspectée dès le début, fut démontrée par la suite et conduit le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) agence de l'OMS à classer *H. pylori* comme carcinogène de classe I (niveau maximal) en 1994 et désormais considérée comme la principale cause des cancers gastriques hors cardia.

L'infection est extrêmement répandue à travers le monde, avec néanmoins des disparités géographiques importantes dépendant du niveau de développement socioéconomique. La contamination par

*H. pylori* est essentiellement interhumaine et principalement intrafamiliale survenant au cours de la petite enfance, selon un mode principalement oro-oral dans les pays industrialisés mais également fécal-oral dans les pays en développement.

b) Conséquences de l'infection à *Helicobacter pylori* [30, 33] :

L'infection par *H. pylori* induit toujours une inflammation chronique de la muqueuse gastrique, qui bien que dans la plupart des cas asymptomatique, conduit dans 5 à 10 % des cas au développement d'ulcères gastriques ou duodénaux. Dans environ 1 % des cas, cette infection conduit également à deux types de cancers de l'estomac, les adénocarcinomes gastriques hors cardia (1 %) et le lymphome gastrique du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) (0,1 %).

Les adénocarcinomes gastriques liés à l'infection à *H. pylori* se développent dans le corps ou la partie distale de l'estomac, sur fond de gastrite chronique atrophique avec métaplasie intestinale (figure 22).

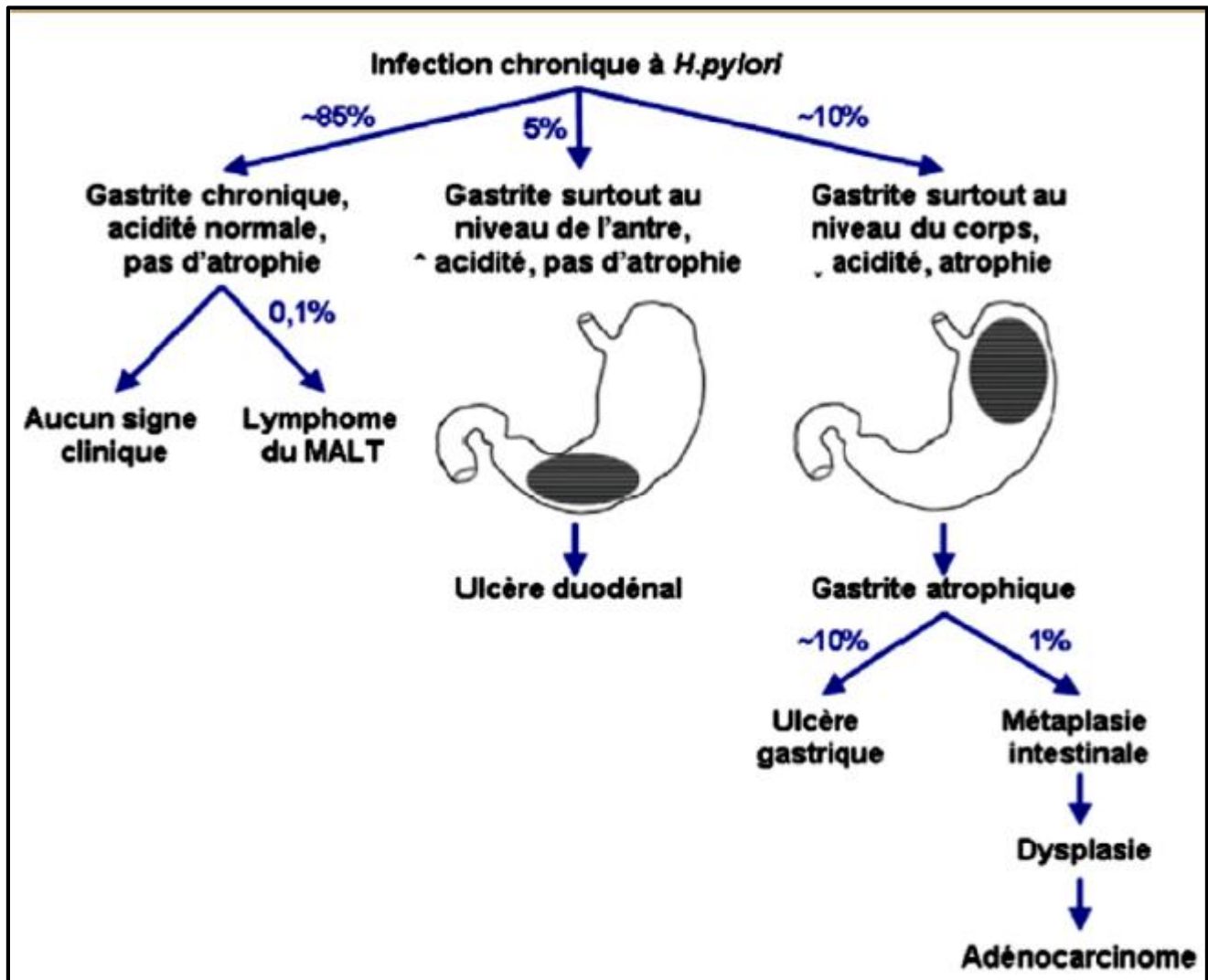


Figure 22 : Pathologies gastriques induites par l'infection à H. pylori [30].

Cette bactérie altère les propriétés physiques et chimiques de mucus gastrique, et diminue la concentration en acide ascorbique dans le liquide gastrique, ce qui a pour effet d'augmenter l'exposition de la muqueuse gastrique aux substances carcinogènes. L'infection à H. pylori peut également intervenir dans le processus de carcinogénèse par ces effets sur les cellules de l'inflammation.

c) Relation de causalité entre l'infection à H. pylori et l'adénocarcinome gastrique :

C'est à partir des résultats de 3 vastes études épidémiologiques cas témoins qu'en 1994, L'IARC a classé HP comme carcinogène de classe I. Ces études

établissaient que l'infection par HP multipliait le risque de cancer gastrique d'un facteur compris entre 2,8 et 6,0 [31].

En 1998, une méta-analyse [40] de 19 études épidémiologiques établissait le risque relatif à 2,2 pour 5 études de cohortes (IC 95 % : [1,2-2,4]) et à 1,8 pour 14 études cas-témoins (IC 95 %: [1,2-2,8]). [31]

Dans une étude prospective et comparative cas témoins (1996-2001), menée au service de gastro-entérologie, CHU la Rabta, en Tunisie, la prévalence de l'infection à HP en cas d'adénocarcinome proximal, distal, intestinal et diffus était respectivement de 80 %, 100 %, 88 % et 100 %.

La fréquence de l'infection à HP était plus élevée chez les patients (93,75 %) que chez les témoins (81,25 %) ( $p = 0,12$ ). De cette étude on a conclu que l'infection à HP est très fréquente chez les patients ayant un adénocarcinome gastrique particulièrement dans les formes distales et dans le type diffus [32].

Dans la dernière étude cas-témoins européenne (cohorte multicentrique sur 10 ans EPIC European prospective investigation into cancer and nutrition), la prévalence de l'infection à H. pylori était de plus de 93 % chez les sujets ayant développé un cancer gastrique hors cardia [30].

Ces données confirment le rôle de l'infection à Helicobacter Pylori dans la carcinogénèse gastrique.

Cette infection qui intervient à un stade précoce de la cancérogénèse n'est pas suffisante à elle seule pour induire un cancer ; d'autres facteurs de risque, environnementaux ou liés à l'hôte sont nécessaires (figure 23) [40].

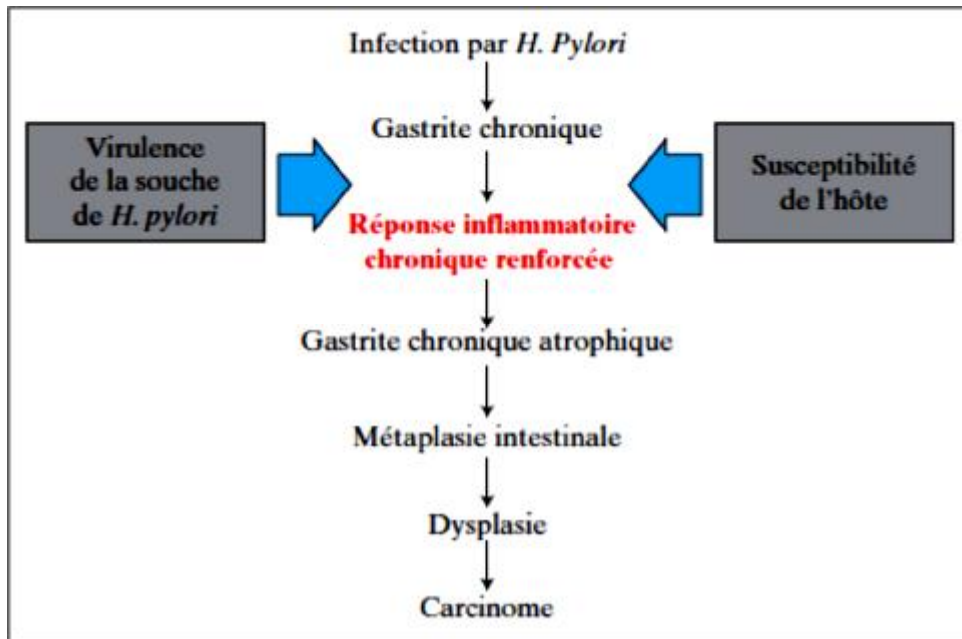


Figure 23 : Modèle de Correa de carcinogenèse gastrique. Le développement d'une réponse inflammatoire chronique renforcée est influencé à la fois par des facteurs de prédisposition génétique et la virulence des facteurs bactériens. L'interaction peut expliquer raison pour laquelle les sujets infectés par H. pylori développent un cancer gastrique alors que d'autres s'en abstiennent.

d) Lésions pré-néoplasiques et cancers gastriques induits par l'infection à H. pylori :

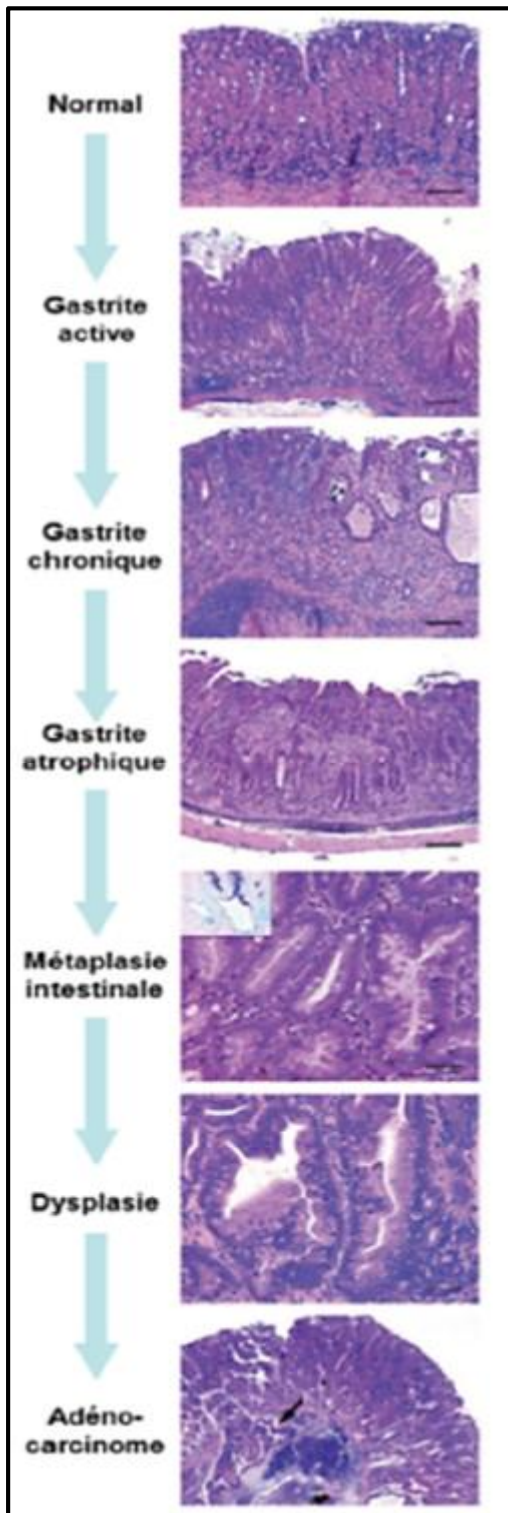
Les GIST sont indépendants de l'infection à H. pylori. Les lymphomes gastriques du MALT de bas grade de malignité correspondent à une hyperprolifération lymphocytaire B entretenue par H. pylori, et guérissent par l'éradication de H. pylori. Il s'agit du premier cancer que l'on peut guérir par traitement antibiotique.

Parmi les adénocarcinomes, il convient de distinguer ceux du corps ou de la partie distale de l'estomac, associés à l'infection à H. pylori. Les adénocarcinomes gastriques distaux associés à l'infection à H. pylori peuvent être séparés en 2 types histologiques principaux selon la classification de Lauren : le type diffus et le type intestinal [30].

Le processus de transformation maligne s'étale sur plusieurs dizaines d'années ; la première étape est la gastrite chronique inflammatoire induite par l'infection. Pour le cancer de type intestinal, la gastrite chronique va progressivement évoluer vers l'atrophie puis vers l'apparition de foyers de métaplasie intestinale et de lésions de dysplasie (figure 24). Le cancer de type diffus survient lui aussi sur une gastrite chronique inflammatoire liée à l'H. pylori mais il n'est pas associé aux lésions précancéreuses [33].

Dans notre étude, la recherche de l'H. pylori n'a été faite que dans 23 malades seulement et a objectivé :

- la présence de l'H. pylori sur 17 biopsies soit 73,9 %.
- l'absence de l'H. pylori sur 6 biopsies soit 26,1 %.



Normal : histologie de la muqueuse fundique.

Gastrite active : infiltration de polynucléaires et lymphocytes dans la muqueuse et la sous-muqueuse.

Gastrite chronique : inflammation modérée à sévère avec atypies de l'épithélium et des dilatations.

Gastrite atrophique : inflammation chronique avec fibrose locale et perte des cellules pariétales et principales.

Métaplasie intestinale : métaplasie de l'épithélium gastrique en un épithélium de phénotype intestinal, caractérisée par des cellules de type entérocytes et caliciformes productrices de mucus mixte acide (bleu, type intestinal) et neutre (rouge, type gastrique) comme illustré par le marquage bleu alcian/ acide périodique de Schiff (encadré).

Dysplasie : dysplasie de haut grade caractérisée par des glandes de taille et forme irrégulière, branchées, marquées par des atypies cellulaires et nucléaires.

Adénocarcinome : néoplasie gastrique intra-épithéliale envahissant ici la sous-muqueuse (flèche). Lésions développées dans un modèle de souris B6 129 sauvages après infection par H. pylori.

Figure 24 : Progression des lésions histopathologiques menant à l'adénocarcinome gastrique type intestinal [30].

1-2 Les facteurs alimentaires :

a) Consommation de sel :

Des études cas-témoins et des études de cohorte ont montrés que la consommation excessive de sel et d'aliments riches en sel est un facteur de risque de cancer de l'estomac. Une méta-analyse de sept études prospectives portant sur 27 000 personnes a montré une relation entre la consommation de sel alimentaire et le risque de cancer gastrique. Le risque était accru de 68% et 41% en cas de consommation élevée et modérément élevée par rapport à une consommation faible. Le sel agirait en favorisant l'inflammation de la muqueuse gastrique et en augmentant la prolifération cellulaire [33].

b) Rôle des nitrates et nitrites [35]:

Les nitrates ne sont pas cancérigènes mais leur conversion en nitrites paraît augmenter le risque du cancer gastrique selon des études expérimentales à partir d'un modèle animal. A un pH neutre, la pullulation bactérienne favorise la conversion des nitrates en nitrites, lorsque le taux de celles-ci est très important, elles vont se combiner avec des amines secondaires contenues dans l'alimentation pour former des composés N-nitrosés.

Des études cas-témoins, réalisées en France et l'Uruguay, ont rapporté que le risque d'adénocarcinome de l'estomac est quatre fois plus fréquent en cas de consommation importante de nitrosamines. Celles-ci sont retrouvées dans l'eau de boisson, légumes verts, féculents, poissons et viandes séchées.

c) Consommation de fruits et légumes (facteurs alimentaires protecteurs) [34]:

Plusieurs études cas-témoins réalisées en Europe, en Asie et en Amérique du Nord ont montrés que la consommation de fruits et de légumes a un effet protecteur et qu'elle permet de réduire le risque de cancer gastrique.

La méta-analyse de Riboli et Norat ainsi que le rapport du Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC) trouvaient une diminution importante du risque de cancer gastrique associée à la consommation de fruits et légumes dans les études cas témoins. Ces deux analyses ont pris en compte d'une part les résultats des études cas-témoins (rétrospectives) et d'autre part les résultats des études de cohorte (prospectives) ; bien que contemporaines, elles se distinguent par les critères de sélection des études et le mode d'expression des résultats.

Une méta-analyse publiée en 2005, prenant en compte les résultats des cohortes récentes, a retrouvé une diminution significative du risque du cancer de l'estomac,  $RR = 0,82 [0,73-0,93]$ , associée à la consommation de fruits pour la classe de consommation supérieure par rapport à la classe de consommation inférieure. Cependant, ces résultats étaient très dépendants de la méthodologie des études. Cette relation était plus forte dans les cohortes ayant un suivi long et aucune relation n'était observée avec le risque de mortalité par cancer de l'estomac. Cette relation était non significative pour la consommation de légumes (Lunet, Lacerda-Vieira et al., 2005). Deux études de cohorte publiées depuis ont trouvé, pour l'une, une diminution du risque de cancer de l'estomac en dehors du cardia avec les fruits (Nourai, Pietinen et al., 2005) et pour l'autre, pas de relation pour le risque de mortalité (Tokui, Yoshimura et al., 2005).

Ainsi les résultats des études de cohortes sont plutôt en faveur d'un effet protecteur des fruits.

On constate qu'un même constituant des fruits et légumes peut exercer divers effets protecteurs, aux différents stades de la cancérogenèse. Par exemple, des polyphénols ou des sulfures d'allyle peuvent, grâce à leurs propriétés biochimiques, exercer des effets antioxydants en piégeant des radicaux libres ; étant reconnus par

l'organisme comme des xénobiotiques, leur consommation régulière induit l'expression des gènes qui codent pour les enzymes de détoxification, avec pour conséquence l'accroissement de la capacité de l'organisme à détoxifier des substances cancérigènes auxquelles l'organisme pourrait être exposé dans le même temps ; des polyphénols interviennent dans le contrôle de la multiplication et/ou de la mort cellulaire, améliorent les communications intercellulaires, inhibent l'angiogenèse ou les processus inflammatoires, etc.

d) Autres aliments incriminés par les épidémiologistes :

Les poissons et les viandes fumées à cause de leur contenu riche en hydrocarbures carcinogènes, et les conserves [44].

1-3 Les habitudes toxiques :

a) Le Tabagisme : [36]

La relation entre le tabac et le cancer de l'estomac a été reconnue. Une étude européenne, vient en effet de démontrer que le tabac augmentait très sensiblement les risques de cancers gastriques. L'étude EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) a donc eu pour objectif d'analyser de façon plus précise le lien pouvant exister entre l'incidence du cancer gastrique et le tabagisme. Une cohorte de 521468 sujets recrutés dans les 10 pays européens participants a dû répondre à un questionnaire axé sur la consommation alimentaire et tabagique, entre 1991 et 1998. Au cours de cette période, 305 cas de cancer gastrique ont été identifiés, parmi lesquels 274 ont pu être analysés. Après ajustement sur le niveau d'éducation, la consommation de légumes et de fruits frais, de viande en conserve, d'alcool et l'indice de masse corporelle, une association significative entre tabagisme et risque de cancer gastrique a été mise en évidence. Dans cette cohorte, 17,6 % des cas de cancer gastrique pouvaient ainsi être attribués au tabagisme, soit presque 1 cas sur 5. L'odds

ratio des patients tabagiques était de 1,73 (IC 95 % = 1,06-2,83) chez les hommes et de 1,87 (IC 95 % = 1,12-3,12) chez les femmes. Le risque des sujets toujours fumeurs était supérieur à celui des anciens fumeurs ; il s'élevait également avec l'intensité et la durée du tabagisme pour diminuer après 10 années de sevrage. Le site anatomique de la tumeur a également été étudié. L'analyse préliminaire de 121 cas a permis de montrer que les fumeurs avaient un risque bien supérieur de lésion tumorale au niveau du cardia (hazard ratio = 4,10) par rapport aux localisations plus distales (HR = 1,94). Il s'agit de la plus grande étude prospective menée dans ce domaine.

Dans des séries marocaines, la notion d'intoxication tabagique a été retrouvée chez 27,44 % des patients dans l'étude de Salmi [24], 33,4% dans l'étude d'Elouarda [23], et 23,89 % dans l'étude de Benhammane [21]. Dans notre série, l'intoxication tabagique est retrouvée chez 20 % des patients.

b) La consommation récurrente d'alcool [37]:

Le rôle étiologique de l'alcool dans le cancer de l'estomac n'est pas certain: bien qu'il soit suspecté d'être un facteur de risque, il semble également que l'alcool diminue les infections dues au *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Des chercheurs ont utilisé des données de l'étude « European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition » (EPIC) afin d'évaluer l'association entre la consommation d'alcool de base et le risque de développer un cancer de l'estomac. Des personnes qui buvaient de très petites quantités\* (0.1 - 4.9g ou moins d'une demi boisson standard\*\* par jour) ont été comparées à d'autres qui buvaient plus (de 5 à  $\geq$  60g par jour). Parmi les 478 459 participants qui ont contribué pour plus de 4 millions de personnes, il y a eu 444 cas de cancer de l'estomac.

En prenant des modèles de Cox,

- Une consommation d'alcool de  $\geq 60$ g par jour était associée au cancer de l'estomac (hazard ratio [HR], 1.7), mais seulement avec les cancers de l'antrum et ceux de type intestinal.

- Après ajustement pour le type de boisson, une consommation de bière (mais pas le vin ou les alcools forts) de  $\geq 30$ g par jour était associée au cancer de l'estomac (HR, 1.8).

- L'association entre alcool et cancer de l'estomac était indépendante du tabagisme et des infections à *H. pylori*, et était plus évidente chez les hommes que chez les femmes.

\* les non-buveurs n'ont pas été utilisés comme groupe de référence en raison du fait que 56% de ceux qui ont rapporté une absence de consommation d'alcool à l'inclusion étaient d'anciens consommateurs.

\*\*boisson standard = 13,5 g d'alcool dans cette étude.

Cette étude de cohorte prospective suggère qu'il y a un risque élevé de cancer de l'estomac de type intestinal et de l'antrum en lien avec une consommation d'alcool abusive. Les analyses effectuées n'ont toutefois pas pu établir pourquoi ces cancers étaient uniquement associés à la consommation de bière, ni s'il existait un seuil d'exposition ou s'il s'agissait plutôt d'une association linéaire. Néanmoins, les résultats font craindre que 2 à 3 portions standard de bière par jour puissent augmenter le risque de cancer de l'estomac, particulièrement chez les hommes.

Dans l'étude de Salmi [24], la notion d'alcoolisme a été retrouvée chez 2,79 % des patients, dans l'étude d'Elouarda [23] chez 7,9% et dans l'étude de Benhammane [21] chez 9,73 % des cas en association avec le tabagisme. Dans notre étude, l'alcoolisme est retrouvé dans 3,33% des cas en association avec le tabagisme et dans 0,83% des cas seul.

#### 1-4 Les facteurs socio-économiques [38,35]:

Dans plusieurs séries, l'analyse de la profession a montré une prédominance du cancer gastrique dans les couches sociales défavorisées. C'est le cas de nos patients dont la majorité est de bas niveau socio-économique.

La profession constitue aussi un facteur de risque. Selon des études réalisées récemment en Italie, certaines professions augmentent le risque de cancer gastrique de 5 à 7 % ; parmi lesquelles : professions de métal, d'agriculture et celles exposants aux herbicides et aux nitrates.

#### 1-5 Facteurs génétiques [39, 40, 41] :

Le trait marquant révélant la prédisposition génétique d'un individu est identifié sur base clinique d'antécédents familiaux. Une investigation approfondie des familles à haut risque et à incidence élevée des types de cancer gastrique ont conduit à la mise en évidence de plusieurs syndromes de cancer à fondement génétique et à celle des gènes en cause. Ceci inclut le cancer gastrique héréditaire de type diffus (CGHD) et le gène CDH1.

Les sujets porteurs du phénotype du groupe sanguin A ont 10 à 20 % plus de risque de développer un adénocarcinome gastrique de type intestinal. Cependant, cette notion est contrastée étant donné la prédominance du groupe sanguin A dans la population normale.

La présence d'histoire familiale d'un cancer gastrique augmente le risque d'adénocarcinome de 80 %. Dans notre série, cet antécédent est retrouvé dans un cas (0,88 %) où un père d'une patiente de 26 ans avait un cancer de l'estomac.

Dans notre série, cet antécédent est retrouvé dans 2 cas (1,67 %) : une sœur d'une patiente de 55 ans décédée d'un cancer de l'estomac, et un patient de 57 ans qui a une sœur opérée pour cancer gastrique.

1-6 Autres facteurs :

a) L'infection à Hepstein-Barr-Virus (EBV) :

Elle peut contribuer au développement de l'adénocarcinome gastrique. L'EBV a été retrouvé dans 10 % des adénocarcinomes gastriques [42].

b) Les hydrocarbures :

Ils augmentent le risque d'adénocarcinome par irritation de la muqueuse et réduction de la sécrétion du mucus, l'élévation du pH et la stimulation de la nitrosation [43].

## II- LES ETATS PRECANCEREUX :

L'OMS définit les conditions précancéreuses comme des états cliniques associés à un risque significativement élevé de survenue de cancer. Elles permettent de déterminer la population à risque pour un cancer donné. Les lésions précancéreuses sont des anomalies histopathologiques qui, si elles persistent suffisamment longtemps, peuvent aboutir à l'apparition d'un cancer. Il s'agit de :

### 1- La gastrite chronique liée à l'infection par l'Helicobacter pylori :

L'Helicobacter pylori est un facteur majeur de la cancérogenèse gastrique, on estime qu'un malade sur 100 infectés développera un cancer. Le risque évolutif n'est pas identique pour tous les malades infectés. Ce risque dépend en effet de multiples facteurs : virulence d'Hp, réaction de l'hôte, cofacteurs environnementaux. Un certain nombre de critères permettent de caractériser les populations à plus haut risque. Le premier concerne l'extension et la sévérité des lésions de gastrite. Uemara et al [170] montraient que les groupes à haut risque étaient ceux qui avaient une gastrite atrophique sévère, une pangastrite, une gastrite prédominante dans le corps et des

lésions de métaplasie intestinale. L'évaluation de l'extension des lésions gastriques repose sur un protocole biopsique qui doit comporter quel que soit l'aspect de la muqueuse, au moins 2 biopsies antrales, une biopsie de l'angle de la petite courbure et deux biopsies du corps. La valeur prédictive de la présence de métaplasie est fonction de son type et surtout de son extension [45].

La gastrite chronique atrophique (GCA) est très fréquente dans les régions à haut risque de cancer gastrique. En chine, 98 % de la population sont atteints d'une GCA. Elle augmente le risque de survenue d'adénocarcinome gastrique de plus de 4 à 5 fois par rapport à la population générale avec un risque relatif (RR) de 5,73. Ce risque est corrélé à la sévérité de la GCA, il est 10 fois plus important en cas de gastrite sévère avec un risque relatif de 6,69 [46, 47].

Dans notre série, cet antécédent est retrouvé chez un seul patient (soit 0,83%) vu que la majorité de patients n'ont jamais bénéficié d'une endoscopie digestive avec biopsies avant le diagnostic de cancer.

## 2- La gastrite atrophique de la maladie de Biermer(MB) :

La prévalence de la MB dans la population générale est de 0,1%. Le risque relatif de cancer gastrique est estimé autour de 2,4 (IC 95% : 2,1-2,7). Une dysplasie est présente chez environ 10% des sujets avec MB au moment du diagnostic. L'utilité en termes d'espérance de vie, de la surveillance endoscopique de ces malades est controversée. Le comité de l'EPAGE considère qu'elle est inutile avant 50 ans et que son utilité est discutabile après 50 ans [45].

### 3- L'ulcère gastrique chronique :

La fréquence des ulcéro-cancers dans une population suivie pour ulcère gastrique varie de 1 à 8 %. Hanson et al. à travers une étude cohorte suédoise ont démontré cette relation : La période d'étude était de 7 ans (1983-1989) et a inclu 29287 patients porteurs d'un ulcère gastrique (17073 hommes et 12214 femmes). Un cancer gastrique a été développé chez 782 patients (490 hommes et 292 femmes) avec une estimation du ratio d'incidence à 4,3. Le risque est deux fois plus important pour le sexe féminin que pour le sexe masculin et pour le sujet jeune (moins de 50 ans) que pour le sujet âgé (plus de 70 ans) [48].

Le mécanisme de cette transformation maligne n'est pas bien connu. Les résultats de Hanson et al. suggèrent qu'il existe des facteurs étiologiques communs à la pathologie ulcéreuse et au cancer gastrique notamment l'infection à l'*Hélicobacter pylori*, la gastrite chronique et les foyers de dysplasie [48].

Le cancer est souvent associé à une gastrite atrophique, il siège souvent sur les berges de l'ulcère d'où la nécessité de la réalisation de biopsies multiples au niveau des berges et du fond de l'ulcère.

Dans notre série, la fréquence de l'ulcère gastrique est de 7,5%. Dans les autres séries marocaines, la fréquence est de 1,86% dans l'étude de Salmi [24], de 1% dans l'étude d'Elouarda [23], et de 5,31% dans l'étude de Benhammane [21].

### 4- Les polypes gastriques :

Leur prévalence chez les malades endoscopés est de 2 à 3%. Si l'on exclue les lésions carcinoïdes fundiques, 3 types histologiques de polypes sont rencontrés : les polypes glandulo-ksytiques (45%), les polypes hyperplasiques (28%) et les polypes adénomateux (10%). Les polypes adénomateux et hyperplasiques sont plus souvent

associés à l'existence d'une infection à HP et à une gastrite atrophique. Le risque de cancer est fonction de leur type : 5 à 50% pour les polypes adénomateux, moins de 3% pour les polypes hyperplasiques, nul pour les polypes glandulo-kystiques (figure 25). En cas de polype adénomateux ou de polype hyperplasique de plus de 5 mm, les biopsies sont insuffisantes pour éliminer la présence d'une néoplasie. Leur exérèse doit être recommandée pour une analyse de la totalité de la lésion. Toute exérèse de polype doit s'accompagner d'une étude histologique et d'une recherche d'Hp sur la muqueuse avoisinante. L'éradication d'Hp est recommandée en cas de positivité. Après exérèse d'un polype adénomateux, un contrôle à 1 an puis tous les 3 ans est recommandé. Après ablation d'un polype hyperplasique, l'utilité de la surveillance est discutée. La décision doit s'appuyer sur l'état de la muqueuse avoisinante [45].

Dans notre série, aucun antécédent de polype gastrique n'a été trouvé.

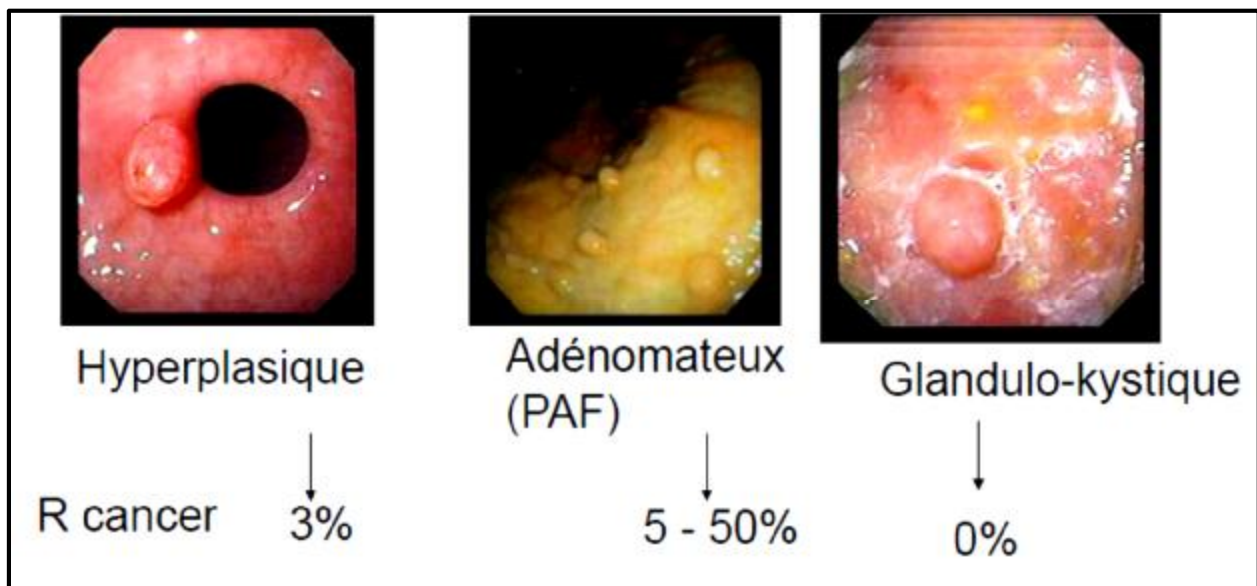


Figure 25 : Le risque de cancer en fonction de type histologique de polype gastrique.

## 5- La gastrectomie partielle :

2,8% des cancers gastriques se développent sur moignon de gastrectomie partielle. Le risque relatif de cancer sur moignon devient significatif après plus de 15 ans d'ancienneté, il serait plus élevé en cas de gastroentéro-anastomose que d'anastomose gastroduodénale.

Le reflux biliaire est mis en cause dans la pathogénie des lésions gastritiques observées sur le moignon. Le rôle d'HP qui est retrouvé chez 40% des malades, et l'influence de son éradication sur le risque de cancer n'ont pas été encore précisés [45].

Dans des séries marocaines:

- L'étude de Nabil [51] a rapporté un seul cas (soit 0,8 %) d'adénocarcinome sur moignon de gastrectomie après gastrectomie pour ulcère duodéal avec un délai post-opératoire de 6 ans.
- L'étude de Salmi [24] a retrouvé 6 cas (soit 2,7 %).
- Notre étude a retrouvé 2 cas (soit 1,67%).

## 6- Maladie de ménétrier [49, 50] :

L'association de la maladie de Ménétrier à un adénocarcinome gastrique est connue, sa définition repose sur des critères histologiques :

- Existence d'une hypertrophie de la muqueuse gastrique dont l'épaisseur atteint 2,5 mm au minimum.
- Hyperplasie à prédominance cryptique et qui porte sur des structures mucipares.

L'évolution peut se faire vers la stabilisation, l'extension ou la régression de la maladie. Le risque de survenue d'un adénocarcinome gastrique au cours d'une maladie de Ménétrier est évalué de 10 à 15 % pour Baumer et al.

Dans notre série, aucun antécédent de maladie de Ménétrier n'a été trouvé.

## 7- La dysplasie ou néoplasie non invasive (NNI) est le précurseur immédiat du cancer :

Sa prévalence dans les pays à incidence basse de cancer gastrique varie entre 0,5 et 3,75%. Elle siège le plus souvent dans l'antre ou sur la petite courbure angulaire. En dehors des NNI sur polypes, le repérage endoscopique des dysplasies est difficile. Dans 7 à 60%, selon les études, la dysplasie est retrouvée sur des biopsies systématiques en zone sans particularité macroscopique. Les techniques de chromoendoscopies associées à un examen en vision grossissante sont encore en évaluation. Le diagnostic histologique de la dysplasie et surtout de son grade doit reposer sur une double lecture anatomo-pathologique compte tenu des difficultés d'interprétation et des conséquences d'un mauvais classement.

L'attitude pratique à adopter lorsqu'une NNI est identifiée, a été codifiée à l'occasion de plusieurs conférences d'experts. La plus grosse série est celle de Rugge et al [171] qui ont suivi 124 malades avec NNI. Les résultats sont rapportés ci-dessous (tableau 29):

Tableau 29 : Résultats de l'étude de Rugge et al [171].

Type NNI	N invasive < 4 mois	N invasive > 13 mois	Délai du diagnostic Moyen (mois)	Délai du diagnostic Ecart (mois)
Bas grade (n=99)	2	8	48	38-80
Haut grade (n=25)	9	11	30	13-72

Ceci suggère que 9/25 malades avec NNI de haut grade avaient déjà au moment du diagnostic de dysplasie, un cancer invasif. Toute NNI de haut grade confirmée par une double lecture anatomo-pathologique, devrait faire l'objet d'une exérèse endoscopique ou chirurgicale selon l'aspect endoscopique et le degré d'envahissement en profondeur évaluée par échoendoscopie avec mini-sonde. En cas de NNI de bas grade, la régression est rapportée dans 50% des cas, suggérant qu'il ne s'agissait que de lésion réactionnelle. Dans 20 à 30%, elle reste stable mais dans 10 à 15% elle progresse. Une surveillance endoscopique tous les 3 à 6 mois est recommandée au moins durant la première année.

L'influence éventuelle de l'éradication sur le potentiel évolutif des NNI de bas grade n'est pas précisée. Il faut noter que l'éradication d'Hp diminuait le risque de récurrence après exérèse endoscopique d'un cancer superficiel. Elle doit donc être systématiquement recommandée ; les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une modification des modalités de surveillance des NNI [45].

Tableau 30 : récapitulatif des facteurs de risque dans les séries marocaines (en %).

Antécédents	Salmi [24]	Elouarda [23]	Benhammane [21]	notre série
Ulcère gastrique	1,86	1	5,31	7,50
Polype gastrique	0	0	1,77	0
Gastrite atrophique	0	0	0	0,83
Maladie de ménétrier	0	0	0	0
Gastrectomie (pour affection bénigne)	2,7	0	0	1,67
Tabac	27,44	33,4	23,89	20
Alcool	2,79	7,9	9,73	4,16
Histoire familiale d'un cancer gastrique	-	-	0,88	1,67
infection à l'H. pylori	-	-	11,05	7,50
Régime alimentaire	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Non précisé

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'anatomie pathologique a un apport important dans la prise en charge des cancers de l'estomac : apport diagnostique par l'examen des prélèvements biopsiques et apport pronostique par la détermination du degré d'extension tumorale sur pièce opératoire. La détermination du stade clinique intervient dans la décision d'éventuels traitements complémentaires et permet des études multicentriques [53].

### I- SIEGE DE LA TUMEUR :

Les cancers les plus fréquents (60%) sont actuellement les cancers antro-pyloriques responsables d'une sténose pylorique et prennent volontiers l'aspect en lobe d'oreille, la localisation du cancer est dans 20% au niveau de la petite courbure et dans 20% des cas pour les autres localisations (grande courbure, faces et cardia) [54].

Le cancer du cardia (jonction oeso-gastrique) est responsable de dysphagies précoces. Il a un mauvais pronostic [54].

Les formes diffuses sont plus rares.

Le siège de prédilection tumorale dans notre série a été antro-pylorique, elle est notée dans 55 cas (soit 46,61%).

### II- ASPECTS MACROSCOPIQUES :

Elles correspondent aux différents aspects endoscopiques.

Les cancers gastriques sont habituellement invasifs et plus rarement superficiels [7].

## 1- Cancers superficiels : (figure 26)

Le cancer superficiel est un sous-groupe présentant un excellent pronostic. Il se définit comme un cancer limité à la muqueuse avec extension possible à la sous muqueuse avec ou sans métastase ganglionnaire. Le cancer superficiel a été clairement individualisé par les japonais en 1962. Il représente dans ce pays, près de 50% des cancers de l'estomac [55]. En France, la fréquence varie entre 10 à 20% [56].

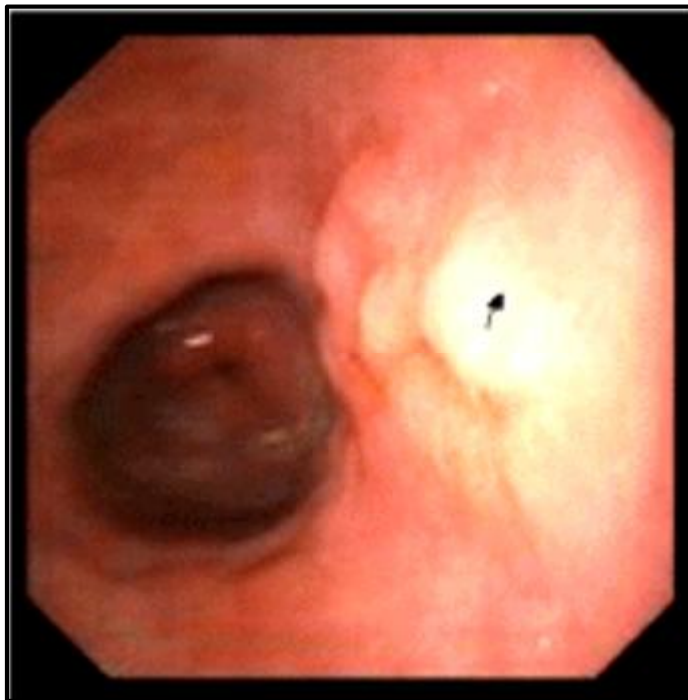


Figure 26 : Processus tumoral superficiel [52].

Les formes macroscopiques correspondent aux formes endoscopiques. Les auteurs japonais basent leurs études sur une classification endoscopique très rigoureuse [53] :

§ Le type I est exophytique et correspond au polype cancérisé ;

§ Le type II comporte trois aspects qui correspondent au cancer mucoérosif décrit par Gutman et al :

- IIa est un cancer superficiel en saillie ;
- IIb est plat ;

- Ilc est ulcéré ;

§ Le type III ulcéré correspond à l'ulcérocancer.

Le cancer superficiel est multifocal dans 10% des cas [55], d'où l'intérêt des biopsies étagées au moindre doute.

## 2- Cancers invasifs :

Trois modes de développement sont possibles : bourgeonnement, infiltration ou ulcération. Assez rarement, l'un d'eux prédomine pour réaliser des tumeurs végétantes polyploïdes (figure 27), des cancers infiltrants comme les limites plastiques, des cancers ulcérimorphes qui se présentent comme des ulcérations à bord taillé à pic, sans bourrelet net.



Figure 27 : Macroscopie : gastrectomie totale pour un volumineux cancer végétant du cardia [53].

Dans la plupart des cas, les trois aspects macroscopiques sont associés pour donner le cancer en « lobe d'oreille » ; c'est une vaste ulcération à fond bourgeonnant creusée dans une masse infiltrante et entourée d'un bourrelet irrégulier (figure 28) [53].



Figure 28 : Macroscopie : gastrectomie totale pour un volumineux cancer de l'antrum en « lobe d'oreille » [53].

Les cancers du cardia et de la portion verticale de l'estomac sont le plus souvent végétants polypoides ; les cancers de l'antrum sont souvent en « lobe d'oreille » ou ulcérimorphes [53].

Dans notre série, l'aspect macroscopique est dominé par l'aspect ulcéro-bourgeonnant dans 41 cas (soit 35,04%).

Tableau 31: Aspect macroscopique de la tumeur gastrique à la FOGD dans les différentes séries nationales et internationales (en %).

Aspect macroscopique	Karamoko [28]	Kone [73]	Benali [22]	Touhami [26]	Benhammane [21]	Notre série
Ulcéro-bourgeonnant	58	13	64,90%	39%	12,39	35,04
Végétant	29	67,5	7,80%	19%	35,4	14,53
Ulcéré	13	19,5	8,40%	24%	22,12	30,77
Infiltrant	-	-	18,90%	14%	24,77	-
non précisée	-	-	-	4%	5,3	19,66

### III- ASPECTS MICROSCOPIQUES :

#### 1- Les tumeurs épithéliales :

##### 1-1 Les adénocarcinomes :

Plus de 90% des cancers de l'estomac sont des adénocarcinomes (ADK) [7].

De nombreuses classifications ont été proposées, les unes basées sur l'aspect histologique donc descriptives ; les autres sur des critères de mode d'extension et donc d'évolutivité [55].

##### a) Classification de l'OMS : [53, 55]

Elle propose de classer les adénocarcinomes gastriques en bien, moyennement ou peu différencié. En dehors du degré de différenciation et en fonction de données cytologiques et architecturales, quatre sous-types peuvent être isolés :

- L'adénocarcinome papillaire : composé de saillies épithéliales digitiformes avec des axes fibreux.
- L'adénocarcinome tubulé : composé de tubules ramifiés inclus dans un stroma fibreux.

- L'adénocarcinome mucineux (ou colloïde muqueux) : dont plus de 50% des cellules apparaissent en petits groupes flottant dans des lacs de mucine ; il se présente souvent macroscopiquement comme une « galette » bien limitée.

- L'adénocarcinome à cellules indépendantes en « bague à chaton » : il constitue la forme histologique habituelle de la limite plastique.

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

Dans notre série, l'adénocarcinome moyennement différencié est le plus fréquent représentant 36,89% des cas.

Tableau 32 : Degré de différenciation des adénocarcinomes dans les différentes séries (en %).

Histologie	Benali [22]	Salmi [24]	Touhami [26]	Benhammane [21]	Notre série
Bien différencié	12,3	29,29	27	12,39	17,48
Moyennement différencié	0	15,28	37	35,4	36,89
Peu différencié	32,3	19,74	31	22,12	9,71
Indifférencié	31,4	4,54	5	24,77	12,62
Différenciation non précisée	24	31,21	–	5,3	23,3

b) Classification de LAUREN et variante de MULLIGAN :

Cette classification [59], inclut à la fois des critères histologiques et architecturaux et des critères selon le mode d'extension. Deux formes sont distinguées :

- La forme intestinale : elle présente la structure d'un adénocarcinome tubulé ou papillaire bien différencié à architecture compacte bien limitée en périphérie (figure 29).
- La forme diffuse : est surtout faite de cellules indépendantes muco-sécrétantes. Elle est mal limitée et son pronostic est plus mauvais (figure 30).
- La troisième forme rassemble les cas inclassables des 2 formes précédentes. MULLIGAN isole l'adénocarcinome à cellules pyloro-cardiaque et à hautes cellules cylindriques muco-sécrétantes de pronostic intermédiaire.

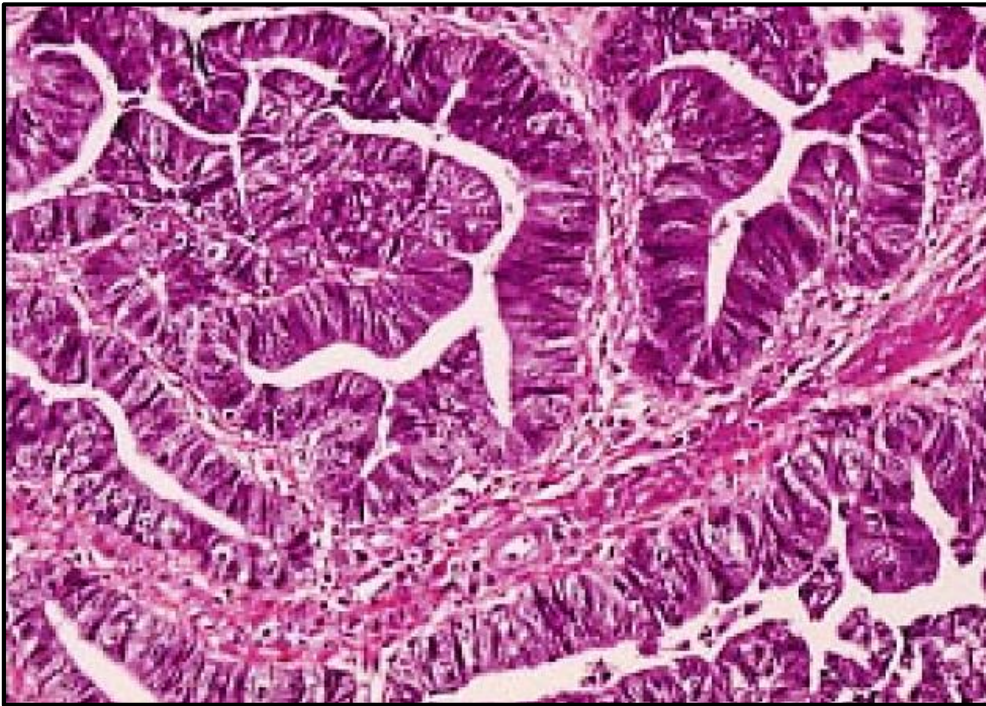


Figure 29 : Adénocarcinome bien différencié tubulopapillaire de type intestinal selon la classification de Lauren (HPSx200) [53].

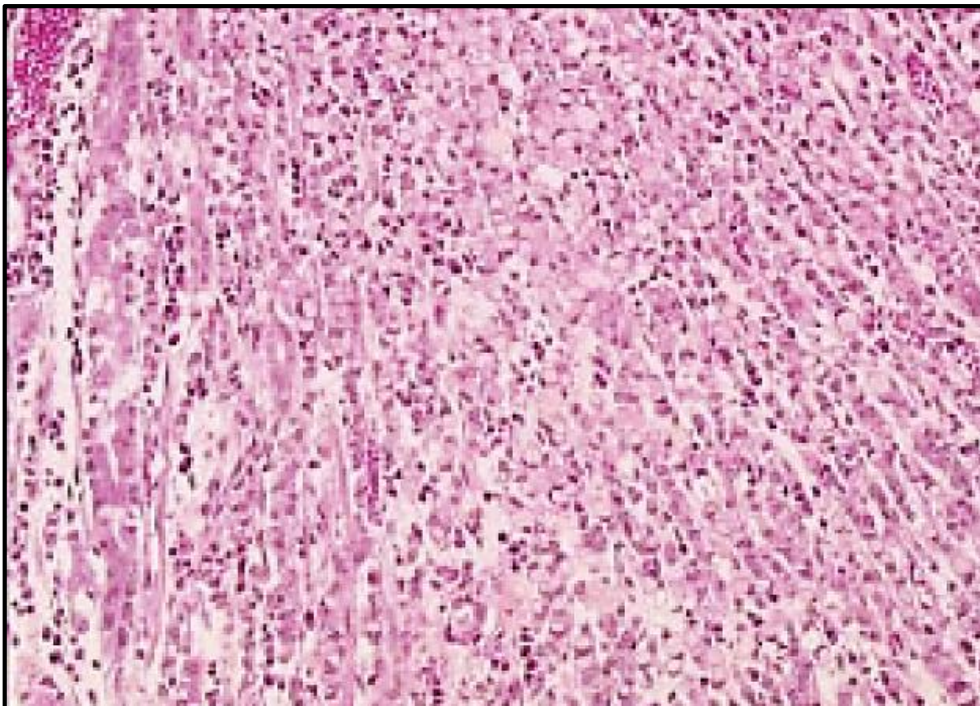


Figure 30 : Adénocarcinome de type diffus selon la classification de Lauren : nombreuses cellules tumorales isolées en « bague à chaton », mêlées à des plasmocytes. Glande fundique normale à gauche (HPSx200) [53].

c) Classification de MING : [60]

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

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

d) Classification de GOSEKI : [61]

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

On distingue 4 groupes :

- Groupe 1 : Cancers tubulaires pauvres en mucus.
- Groupe 2 : Cancers tubulaires riches en mucus.
- Groupe 3 : Cancers peu différenciés pauvres en mucus.
- Groupe 4 : Cancers peu différenciés riches en mucus.

Dans le groupe 1, l'extension se fait facilement par voie sanguine et en particulier vers le foie alors que, dans le groupe 4 les métastases ganglionnaires, l'envahissement des organes de voisinage et la dissémination péritonéale sont fréquents. Le groupe 3, donnerait des métastases osseuses fréquentes et graves. Cette classification originale a été reprise par 2 articles successifs de l'équipe de DIXON qui ont mis l'accent sur l'intérêt pronostic de cette classification [55]. Il existerait une différence pour la survie à 5 ans entre tumeurs sécrétant le mucus et tumeurs pauvres en mucus. DIXON a également, souligné l'apport de cette classification pour la sélection des patients nécessitant une thérapie adjuvante après

résection curative. Enfin, cette classification parait la plus reproductible par rapport aux autres classifications (OMS, LAUREN, MING), et donnant un meilleur intérêt histopronostique.

Tableau 33 : Classifications des adénocarcinomes gastriques [53].

<b>Lauren, 1965</b>
- Intestinal - Diffus
<b>Ming, 1977</b>
- Expansif - Infiltrant
<b>OMS, 1990</b>
- Papillaire - Tubulé - Mucineux - À cellules indépendantes
<b>Goseki, 1992</b>
- Riches en tubes, pauvre en mucus intracytoplasmique - Riche en tubes et en mucus intracytoplasmique - Pauvre en tubes et en mucus intracytoplasmique - Pauvre en tubes et riche en mucus intracytoplasmique

## 1-2 Autres types anatomopathologiques : [61]

### a) Carcinome adéno-squameux :

Plus fréquent au niveau du cardia, il assure un contingent adénocarcinomateux épidermoïde.

### b) Carcinome hépatoïde :

Les cellules tumorales ressemblant à des hépatocytes et expriment les alpha-foeto-protéines, son pronostic est défavorable.

c) La linite gastrique [62] :

La définition de la linite plastique est histologique. C'est un ADK peu ou indifférenciée, qui a toujours une composante de cellules atypiques, soit de type anaplasique, soit de type mucipare, appelées cellules "en bague à chaton", mêlées à des éléments inflammatoires envahissant la paroi gastrique jusqu'à la séreuse sans la détruire, au sein d'une intense réaction fibreuse du stroma. Lorsque cette tumeur envahit la totalité de l'estomac, l'aspect macroscopique (figure 31) est caractéristique transformant la totalité de l'estomac en un tube rigide, à parois épaissies, blanchâtres, indurées. L'envahissement ganglionnaire est fréquent dans 70 à 80% des cas. Une carcinose péritonéale est associée dans environ un tiers des cas. Chez la femme ; cette lésion s'accompagne fréquemment de métastases ovariennes réalisant un syndrome de Krûkenberg. Le pronostic de cette tumeur est très mauvais. La survie à 5 ans est d'environ 10%.

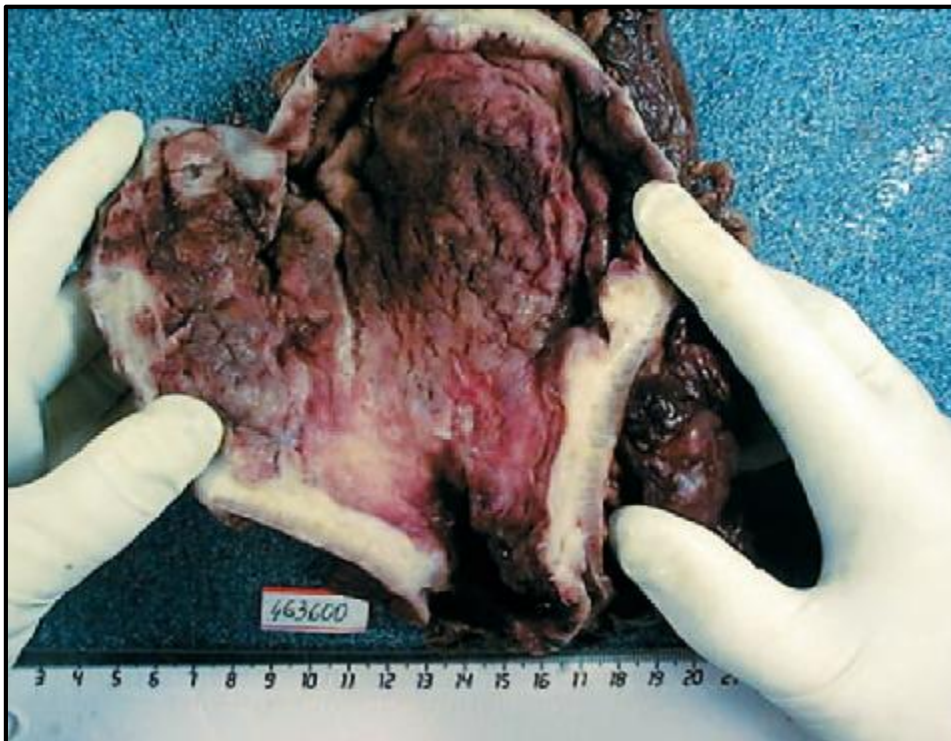


Figure 31: Macroscopie : gastrectomie totale pour linite plastique, paroi épaissie d'une façon diffuse, d'aspect cartonné [83].

Dans notre série, Les carcinomes indifférenciés représentent 13 cas (soit 12,62%) dont 12 cas sont des cas de limite plastique.

## 2- Tumeurs neuroendocrines (TNE) :

Elles représentent 5% des carcinoïdes digestifs Macroscopiquement, unique et bien limitée. Elles posent un problème dans leur classification histologique, leur diagnostic histogénétique est difficile. L'utilisation de l'immunohistochimie (IHC) permet de distinguer les TNE pures, les tumeurs composites, les tumeurs amphicrines, et de séparer ces TNE des carcinomes indifférenciés et des carcinomes contenant un nombre minoritaire de cellules endocrines [14]. Certaines TNE font partie d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM). La multifocalité et l'association à une hyperplasie des cellules endocrines sont les éléments morphologiques permettant de suspecter l'appartenance à une NEM.

## 3- Les tumeurs non épithéliales :

### 3-1 Tumeurs stromales :

Développées à partir de cellules conjonctives. Les tumeurs conjonctives gastriques regroupent un ensemble disparate de tumeurs pour lesquelles il est souvent difficile de trancher entre la bénignité et la malignité [64, 65].

L'OMS distingue les tumeurs différenciées : musculaire lisse, vasculaire, adipeuse, conjonctive commune ou nerveuse ; et les tumeurs indifférenciées ou stromales ; à cellules fusiformes ou à cellules rondes (ou épithéloïdes), celles-ci correspondent aux léiomyoblastomes (ou léiomyomes épithéloïdes ou tumeurs myéloïdes). Cette classification, simple en théorie l'est beaucoup moins en pratique.

▼ Les tumeurs stromales ou GIST (Gastrointestinal stromal tumors) [20] :

Les tumeurs stromales de l'estomac représente la localisation la plus fréquente (50 à 70%) des tumeurs stromales du tractus digestif.

Elles peuvent siéger à n'importe quelle segment de l'estomac ; mais surtout au niveau de l'antra et du corps gastrique (70-90%). La localisation sous cardiale et fundique serait grevé d'un pronostic plus réservé.

Elles peuvent avoir une croissance endogastrique (18-22%), exogastrique (30-40%), intramural (29-44%) ou parfois en sablier (16-20%). Leurs taille varie de quelques millimètres à > 40cm, les tumeurs exogastriques sont classiquement les plus volumineuses.

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

L'aspect histologique est hétérogène. Elles sont constituées le plus souvent d'une prolifération de cellules fusiformes, plus rarement épithéloïdes. Le stroma est d'abondance variable, il renferme des vaisseaux en quantité variable et un contingent de cellules inflammatoires. On peut parfois observer des zones de nécrose et d'hémorragie.

L'analyse immunohistochimique des cellules tumorales est nécessaire pour poser le diagnostic des tumeurs stromales. Le CD117 ou C-Kit est actuellement le marqueur le plus spécifiquement connu et plus sensible. C'est un récepteur transmembranaire ayant une activité tyrosine-Kinase. Les tumeurs stromales expriment également le CD34, mais il est moins sensible et moins spécifique que le CD117, la desmine et la protéine S100 sont des marqueurs généralement négatifs dans les tumeurs stromales [69].



Figure 32 : Image peropératoire d'une tumeur stromale gastrique [70].

Leur évolution est peu lymphoïde. Les métastases ganglionnaires sont rares, l'extension se fait essentiellement par voie hématogène, avec métastases hépatiques, péritonéales et pulmonaires.

Dans notre série, L'étude anatomopathologique a confirmé le diagnostic de tumeurs stromales dans les 8 cas avec en immunohistochimie une positivité des CD117 dans 6 cas, de CD34 dans 3 cas, et de Ki67 dans 2 cas. Selon la classification de FLETCHER, 2 tumeurs étaient de haut grade de malignité, 3 de grade intermédiaire et 3 de bas grade.

### 3-2 Les lymphomes gastriques :

Ce sont en règle des lymphomes non-hodgkiniens, développés à partir de cellules lymphoïdes B.

On distingue :

a) Lymphomes de la zone marginale du MALT à petites cellules dits de faible malignité [71, 72]:

Ce sont des lymphomes de faible degré de malignité, d'évolution indolente, généralement localisés et pouvant se transformer en lymphome de haut degré de malignité lorsqu'il apparaît un ou plusieurs contingents de grandes cellules.

Le lymphome gastrique peut siéger dans tout l'estomac, mais il est plus fréquent dans l'antré. Il se présente comme des lésions planes, un peu infiltrées, parfois ulcérées. Il est souvent multicentrique. Les grosses tumeurs sont rares.

Leurs caractères histologiques sont stéréotypés associant une infiltration du chorion par des cellules lymphoïdes de petite taille appelées « centrocyte-like » issus de la zone marginale, une hyperplasie lymphoïde folliculaire et des lésions lymphoépithéliales (LLE). Celles-ci, caractéristiques de ce type de lymphome et toujours présentes, sont définies par une infiltration et une destruction de l'épithélium des glandes et/ou des cryptes par les cellules lymphoïdes « centrocyte-like ».

L'étude immunohistochimique (IHC) démontre le phénotype B (CD20+, CD79a+) de la population tumorale, exprimant le plus souvent une IgM (plus rarement IgA ou IgG), retrouvée ou non dans la population plasmocytaire associée et l'absence d'expression de certains anticorps, utiles au diagnostic différentiel avec d'autres lymphomes B à petites cellules (IgD, CD5, CD10, CD23) extrêmement rares au niveau gastrique (figure 33). Un réarrangement clonal du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines peut être mis en évidence par PCR. Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées sont la trisomie 3 (50 à 60 %) et la translocation t(11;18) (20 à 50 %). D'autres études sont en cours pour préciser la signification de celles-ci dans la lymphomagénèse ainsi que leur valeur pronostique.

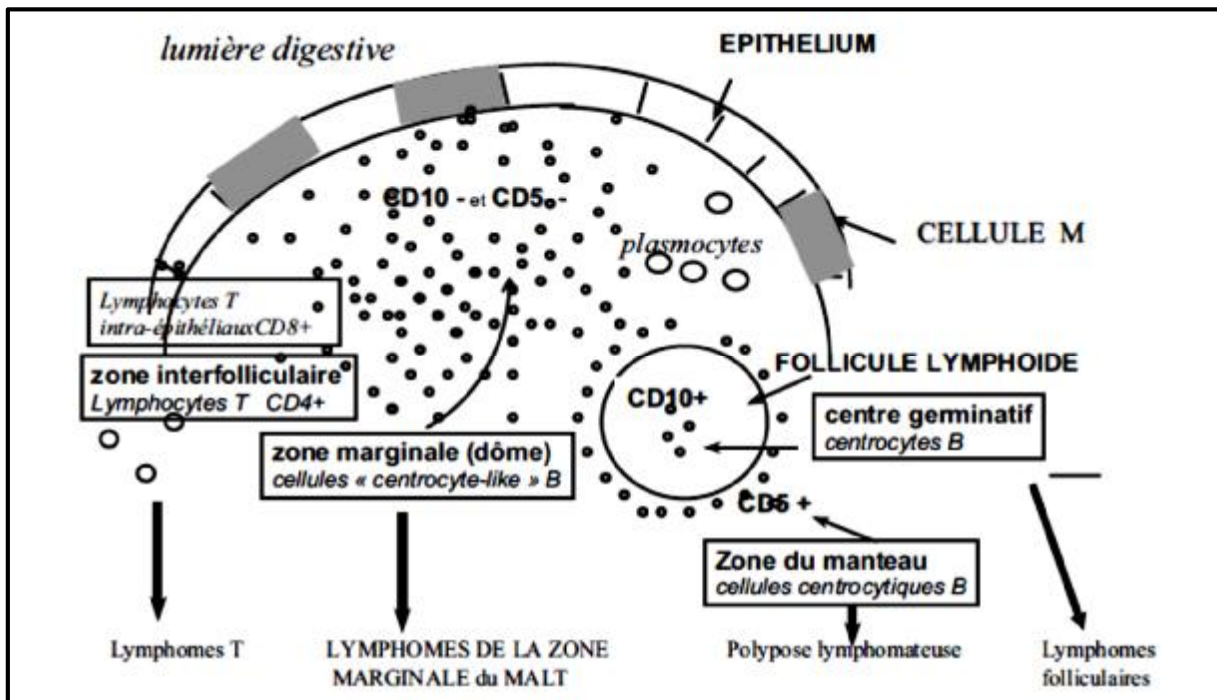


Figure 33 : Tissu lymphoïde du tube digestif (MALT) : origine cellulaire et distinctions phénotypiques des lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT en comparaison avec les autres types de lymphomes digestifs généralement intestinaux.

b) Les lymphomes B diffus à grandes cellules [71, 72]:

Relativement fréquents (70 %) par rapport aux autres formes, la plupart des lymphomes de haut grade se présentent comme une tumeur, la forme infiltrante et diffuse étant plus rare. La tumeur est constituée de cellules de grande taille, de type centroblastique ou immunoblastique avec de nombreuses mitoses.

Les caractères IHC sont les mêmes que les lymphomes de type MALT à petites cellules ; on y met plus souvent en évidence des immunoglobulines monotypiques. On distingue artificiellement deux types de lymphomes à grandes cellules. Le premier résulte d'une transformation probable d'un lymphome de la zone marginale du MALT lorsqu'il existe associé à un contingent lymphomateux à petites cellules, avec ses LLE

caractéristiques. L'autre correspond au lymphome à grandes cellules prenant naissance de novo et classé selon la nouvelle classification OMS en lymphome diffus à grandes cellules B. La distinction entre ces deux formes ne semble pas avoir d'intérêt pronostique.

Dans notre série, l'analyse anatomo-pathologique et immunohistochimique était en faveur d'un lymphome malin non Hodgkinien, diffus, à grandes cellules de haut grade de malignité dans 9 cas, avec une positivité CD20 dans 8 cas, une négativité CD23 dans 2 cas, et une négativité cytokératine dans 3 cas.

#### 4- Métastases gastriques :

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

Les métastases de mélanome n'ont pas toujours une coloration noirâtre caractéristique, elles ont souvent un aspect bourgeonnant, exophytique et hémorragique [7].

#### IV- MODALITES D'EXTENSION [53]:

En dehors du cancer superficiel, l'extension transpariétale du carcinome gastrique est précoce. L'extension régionale se fait aux organes de voisinage (pancréas, colon, foie, vésicule), ce qui peut poser des problèmes diagnostiques sur l'origine de la tumeur.

L'atteinte d'autres segments du tube digestif est possible par diffusion des cellules de contiguïté le long de la paroi digestive, en particulier l'atteinte de l'œsophage à partir de cancers du cardia et celle du duodénum à partir des cancers de l'antra. Les métastases coliques ou rectales en « manchon » des limites sont probablement liées au même mécanisme de diffusion. Elles peuvent être précoces et sont parfois révélatrices.

##### 1- Voie lymphatique :

Les ganglions régionaux sont d'abord envahis, dans le territoire de drainage de la tumeur ou de façon plus diffuse. Plus tard, l'extension se fait aux ganglions des chaînes abdominales, parapancréatiques, lomboaortiques, du hile hépatique et périoesophagiennes.

L'adénopathie sus-claviculaire gauche de Troisier peut être révélatrice. Les métastases ganglionnaires sont précoces et l'étude histologique systématique du plus grand nombre possible de ganglions est un des événements importants du pronostic. Le nombre minimal de 15 ganglions est requis et certaines études montrent l'importance de rechercher des micrométastases par des techniques complémentaires immunohistochimiques ou moléculaires.

## 2- Voie hématogène :

Les métastases peuvent se développer dans tous les organes, les sites préférentiellement atteints étant, par ordre décroissant et fréquence, le foie (particulièrement dans les formes intestinales), les poumons, les surrénales, les ovaires, les os, la thyroïde et la peau.

## 3- Voie péritonéale :

Les diffusions péritonéales du cancer de l'estomac sont fréquentes. La tumeur ovarienne de Krukenberg peut être précoce, elle est uni- ou bilatérale, l'ovaire étant infiltré par une prolifération généralement constituée de cellules indépendantes en « bague à chaton ». Son origine gastrique et sa diffusion par voie péritonéale sont probables, une diffusion par voie sanguine ne pouvant être exclue.

## V- CLASSIFICATIONS ET STADIFICATIONS :

### 1- Classification TNM de l'extension tumorale et stadification des adénocarcinomes gastriques : [100]

La classification TNM est le standard international qui définit le stade d'extension de cancer gastrique (tableau 34 et 35).

#### Tumeur primitive (T)

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ – La tumeur se trouve seulement dans le revêtement interne de l'estomac (muqueuse). On l'appelle également dysplasie épithéliale gastrique de haut grade.
T1	La tumeur s'est étendue jusque dans la muqueuse, la couche musculaire de la muqueuse (musculaire musculeuse) ou bien la sous-muqueuse.
	T1a – La tumeur a envahi la muqueuse ou la musculaire muqueuse.
	T1b – La tumeur a envahi la sous-muqueuse.
T2	La tumeur s'est étendue jusque dans le muscle principal de l'estomac (musculeuse).
T3	La tumeur a envahi les tissus situés juste en-dessous du revêtement de l'estomac (sous-séreuse).
	ou La tumeur s'est étendue jusque dans les ligaments de l'estomac ou dans l'épiploon, sans atteindre le péritoine.
T4	La tumeur a traversé le revêtement de l'estomac (séreuse) ou a envahi les organes situés près de l'estomac.
	T4a – La tumeur a traversé la séreuse.
	T4b – La tumeur s'est propagée à n'importe quel organe situé près de l'estomac, dont la rate, le colon, le foie, le diaphragme, le pancréas, le rein, la glande surrénale, l'intestin grêle, la paroi abdominale, la région derrière le péritoine (rétropéritoine) ou l'œsophage.

**N.B. :** Les tumeurs qui sont situées à moins de 5 cm de la région où l'estomac et l'œsophage se rejoignent (jonction œsophage-gastrique) sont classées et stadifiées comme des tumeurs de l'œsophage. Les tumeurs qui se trouvent à plus de 5 cm de la jonction œsophage-gastrique ou qui prennent naissance dans l'estomac et remontent dans l'œsophage sont classées et stadifiées comme des tumeurs de l'estomac (gastriques).

## Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Présence de métastases dans 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Présence de métastases dans 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Présence de métastases dans au moins 7 ganglions lymphatiques régionaux
	N3a – Présence de métastases dans 7 à 15 ganglions lymphatiques régionaux
	N3b – Présence de métastases dans au moins 16 ganglions lymphatiques régionaux

N.B. : On enlève habituellement au moins 16 ganglions lymphatiques pour établir le stade de la tumeur. Si le pathologiste examine moins de 16 ganglions, et qu'ils sont négatifs, on classe la tumeur dans la catégorie pN0.

## Métastases à distance (M)

M0	métastases à distance y compris ganglionnaires
M1	ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques et para-aortiques

N.B. : Les métastases à distance comprennent les tumeurs qui se sont étendues jusque dans le péritoine ou une tumeur de l'épiploon qui ne fait pas partie de la tumeur d'origine ou bien des cellules cancéreuses observées dans le liquide présent dans l'abdomen.

Tableau 35 : Regroupement des stades pour les adénocarcinomes gastriques  
(Stadification UICC).

Stade UICC	TNM		
stade 0	Tis	N0	M0
stade IA	T1	N0	M0
stade IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
stade IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
stade IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
stade IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
stade IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
stade IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
stade IV	tout T	tout N	M1

## 2- Classifications histopathologiques des lymphomes gastro-intestinaux [194] :

2-1 Différents types de lymphomes gastro-intestinaux selon la classification OMS (2008) :

### Ø Lymphomes B :

· Extra-ganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses : MALT = Mucosa Associated Lymphoid Tissue

· Maladie des chaînes lourdes (alpha ...)

· Diffus à grandes cellules

· Du manteau

· De Burkitt

· Folliculaire

### Ø Lymphomes T :

- associé ou non à une entéropathie de type intestinal (avec ou sans atrophie villositaire) de faible et surtout haut degré de malignité.

2-2 PARIS STAGING SYSTEM pour les lymphomes gastro-intestinaux :

Paris staging system pour les lymphomes gastro-intestinaux c'est une nouvelle classification mieux adaptée au tube digestif notamment estomac et élaborée par le groupe européen EGILS (European Gastro -Intestinal Lymphoma Study group).

- Taille de la tumeur :

TX : extension non précisée

TO : pas de lymphome

T1m : atteinte muqueuse

T1sm : atteinte s/muqueuse

T2 : atteinte de musculaire muqueuse et s/séreuse

T3 : atteinte de la séreuse

T4 : extension séreuse et au-delà vers les organes de voisinage

- Atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques :

NX : envahissement ganglionnaire non connu

NO : pas d'envahissement ganglionnaire

N1 : envahissement ganglionnaire régional

N2 : envahissement ganglionnaire abdominal à distance

N3 : envahissement ganglionnaire extra abdominal

- Présence éventuelle de métastases :

MX bilan d'extension non connu

MO pas d'autre localisation métastatique

M1 envahissement des tissus non contigus à la lésion digestive (péritoine, plèvre) ou organes (ex : cavum, parotide, annexes oculaires, poumon, foie, sein, autre site gastro-intestinal)

- Infiltration médullaire :

BX moelle non explorée

B0 pas d'atteinte médullaire

B1 infiltration médullaire

## ETUDE CLINIQUE

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

### I- DELAI DE CONSULTATION [17, 19, 24, 73]:

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

Pour Kone [73] (étude prospective allant de décembre 2003 au novembre 2005 soit une période de 24 mois), ce délai est entre 6 mois et 1 an dans 39% des cas.

Pour les séries marocaines, le comportement des malades a changé avec le temps : la fréquence des malades ayant consulté après six mois d'évolution est de 73,1% dans l'étude d'Elouarda [19] (1976-1992), 58, 4 % dans l'étude de Nabil [24] (1987-1993), et 61% des patients consultaient dans un délai allant de 1 mois à 6 mois dans l'étude de Mellouki [17] (2001-2011).

Dans notre série (2011-2013), nous avons constaté que seulement 9,9% des malades ont consulté dans un délai inférieur à un mois alors que la majorité (60,4%) a consulté dans un délai variable de 1 mois à 6 mois.

Ce changement peut être expliqué par la réduction de l'automédication et du recours aux soins traditionnels en rapport avec l'amélioration du niveau culturel de la population. Mais si on prend en considération le caractère invasif de la tumeur chez nos patients ainsi que le taux de métastases et de non-résécabilité, on peut conclure que le délai de consultation reste relativement long. Ce retard diagnostique dans notre contexte est dû d'une part à l'automédication et la banalisation des symptômes par

le malade et d'autre part au fait des difficultés d'accès aux soins de la population de la région d'Oujda.

## II- SIGNES D'APPEL :

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

1- **Douleur abdominale** : C'est le symptôme révélateur dans 83,33% des cas de nos malades, il s'agit soit des épigastralgies (80%). La douleur peut se localiser au niveau de l'hypochondre droit ou gauche, ou être diffuse à tout l'abdomen.

2- **Amaigrissement** : Il est tardif et fréquent, n'est présent au début que dans 41,67% des cas de notre série. Il est souvent associé à une anorexie en particulier pour les viandes et les graisses.

3- **Vomissements** : Ils apparaissent tardivement, ils sont l'apanage des cancers orificiels (cancer du cardia et antro-pylorique). Ils constituent un signe d'appel chez 47,5% de nos malades.

4- **Hémorragie digestive** : Le saignement peut être extériorisé (hématémèse et/ou méléna), c'est le cas de 2,5 % de nos patients, ou bien il s'agit d'un saignement occulte responsable d'un syndrome anémique, celui-ci est observé chez 8,33% de nos malades.

5- **Dysphagie** : elle se voit essentiellement dans les cancers proximaux (cancer de la jonction oeso-cardio-tubérositaire), retrouvée chez 7,5% de nos malades.

6- **Autres manifestations cliniques :**

- **Pyrosis** : qui n'a pas été noté dans notre série.
- **Syndrome dyspepsique** : retrouvé dans 1,67% des cas.
- **Trouble de transit** : à type de constipation ou plus souvent de diarrhée, sont retrouvés dans 4,17% des cas.
- **Syndrome paranéoplasique** qui n'a pas été noté dans notre série:
  - **Thrombophlébite** : migratrice ou récidivante.
  - **Acanthosis nigricans** : dermatose caractérisée par une hypertrophie papillaire végétante et une pigmentation localisée surtout au niveau des aisselles, du cou et des organes génitocruraux.
  - **Fièvre au long cours** inexpliquée.
  - **Neuropathie périphérique**.
- Parfois il peut s'agir de complications révélatrices : perforation, syndrome de sténose pylorique ou état de choc par hémorragie massive.

Dans notre série, un cas de cancer gastrique (0,83%) a été révélé par une masse épigastrique et un autre cas par un syndrome inflammatoire biologique.

Le Tableau 37 illustre la fréquence (en%) des signes cliniques dans des séries nationales et internationales.

Tableau 37 : Données cliniques des différentes séries (%).

Signes cliniques	Karamoko [28]	Kone [73]	Benali [22]	Nabil [51]	Benhammane [21]	Notre série
Epigastralgies	58,2	48,1	86,1	85,6	76,1	80
Amaigrissement	16,3	–	68,5	40,8	88,5	41,67
Vomissements	–	26	62	67,2	68,14	47,5
Anorexie	1,8	–	28,4	–	–	18,33
Hémorragie digestive	5,5	–	27,5	31,2	23	25
Syndrome anémique	1,8	–	41,3	–	27,43	8,33
Dysphagie	7,3	5,2	12	0,8	11,5	7,5
Trouble de transit	–	–	35,3	17,6	2,65	4,17

### III- SIGNES PHYSIQUES :

L'examen physique est le plus souvent normal au stade de début, il peut révéler une sensibilité épigastrique, retrouvée chez 15,83% des patients. En cas de diagnostic tardif, l'examen peut objectiver une masse épigastrique qui témoigne de l'extension régionale de la tumeur, notée dans 13,33% des cas de notre série.

Il faut systématiquement rechercher des signes de métastases :

- Adénopathies : la palpation du creux sus-claviculaire à la recherche d'un ganglion de Troisier, qui a été retrouvé dans 2,5% des cas dans notre série. La présence d'une adénopathie axillaire gauche de 4 cm chez un patient (0,83%).
- Hépatomégalie : sa découverte doit faire évoquer en premier lieu un foie de métastase et doit conduire à faire au moins une échographie abdominale. Elle a été découverte chez 5 % de nos patients.
- Splénomégalie a été retrouvée dans 0,83% des cas.

- Ascite : Elle témoigne probablement d'une carcinose péritonéale, elle a été retrouvée chez 10,83% des patients de notre série.
- Les touchers pelviens sont systématiques à la recherche d'un nodule de carcinose ou d'un envahissement du douglas. Ceux-ci n'ont été retrouvés chez aucun malade de notre série.

Une pâleur cutanéomuqueuse a été constatée chez 14,17% de nos malades.

Tableau 38 : Données de l'examen physique des différentes séries (%).

Signes physiques	Kone [73]	Benali [22]	Nabil [51]	Benhammane [21]	Notre série
Sensibilité épigastrique	-	-	-	-	15,83
Masse épigastrique	24,68	42,2	36	18,58	13,33
Hépatomégalie	1,3	19,4	12	2,65	5
Ascite	16,88	10	7,2	15,92	10,83
Pâleur cutanéomuqueuse	-	41,3	10,4	12,38	14,17
Troisier	11,69	6	1,6	3,54	2,5
ADP périphériques		-	4	0,88	0,83

En conclusion, la symptomatologie clinique du cancer gastrique est tardive et souvent aspécifique. Il faut savoir y penser devant les signes d'appel et pratiquer des examens complémentaires pour pouvoir faire un diagnostic précoce et proposer un traitement curatif.

## ETUDE PARACLINIQUE

### I- EXAMENS A VISEE DIAGNOSTIC :

#### 1- Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) :

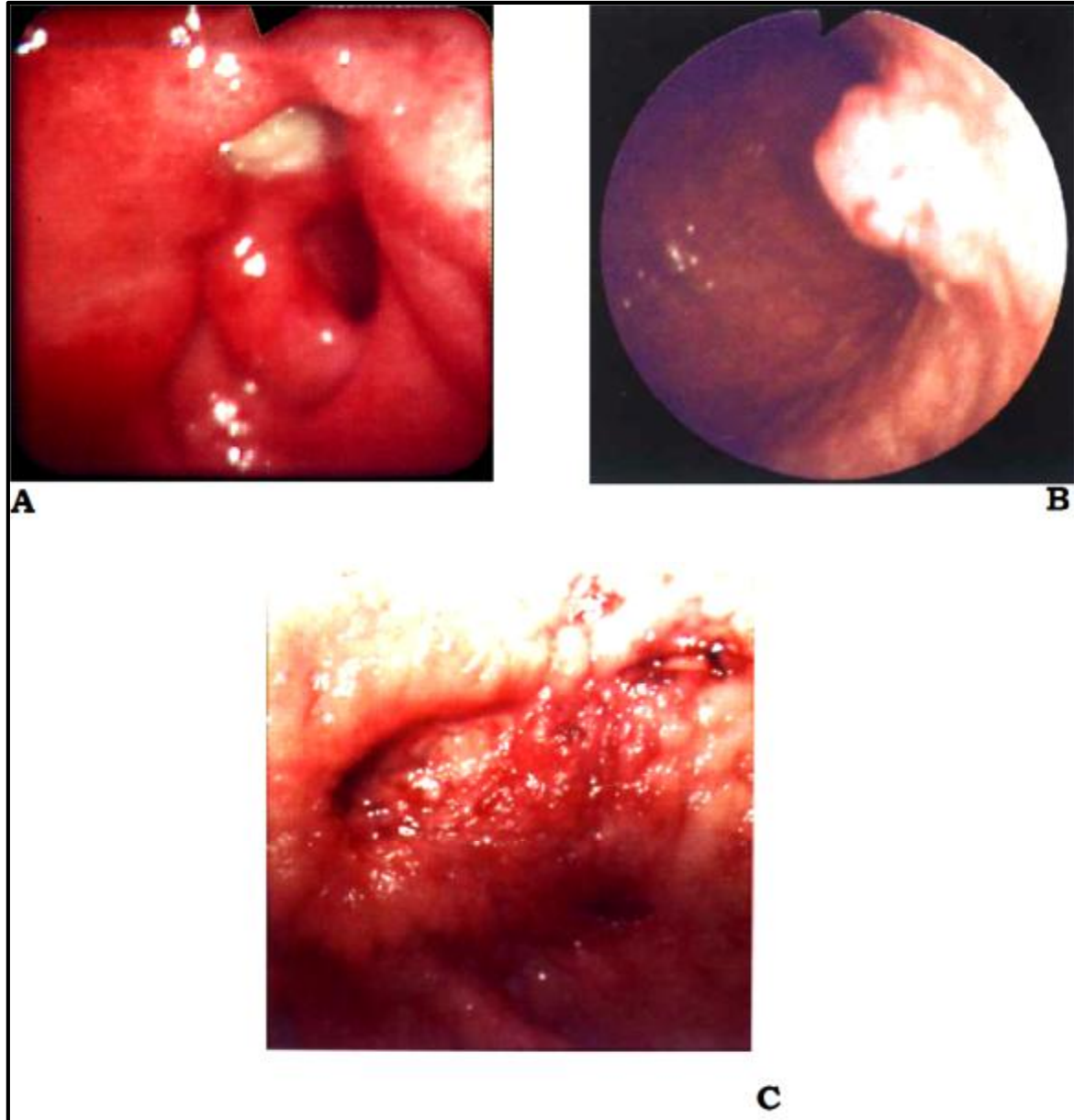
Une suspicion clinique de cancer gastrique doit faire pratiquer une endoscopie œsogastroduodénale. Associée à des biopsies, l'endoscopie permet le diagnostic dans 95% des cas [75].

Les cancers superficiels gastriques ne sont pas aisés à diagnostiquer. Ce sont des tumeurs localisées à la muqueuse ou à la sous-muqueuse, indépendamment de l'envahissement ganglionnaire. Elles peuvent donner à la muqueuse un aspect polypoïde localisé, ou celui d'une induration en plaque, d'une décoloration, d'une dépression, ou d'une ulcération. Un aspect infiltré, rigide diffus est évocateur d'une linite gastrique [7].

Généralement, en l'absence de politique de dépistage, les tumeurs sont diagnostiquées à un stade plus évolué.

L'endoscopie permet d'évaluer la taille, la localisation et l'extension de la tumeur. La biopsie est le temps essentiel du diagnostic. Quel que soit son aspect, tout ulcère gastrique doit être biopsié. Les biopsies doivent être multiples ; en effet, une biopsie isolée possède une sensibilité de 70% pour le diagnostic de cancer gastrique, alors que la pratique de sept biopsies de la marge et de la base de l'ulcère augmente la sensibilité à 98% [70]. Le contrôle endoscopique 8 à 12 semaines après traitement d'un ulcère gastrique est recommandé avec biopsies systématiques des zones non cicatrisées ou des cicatrices visibles. Dans le cas particulier des linites, les biopsies muqueuses peuvent être négatives jusqu' à 50% des cas [7].

Une macrobiopsie à l'anse ou une biopsie sous échoendoscopie sont parfois nécessaires. Dans certains cas sélectionnés, l'échoendoscopie permet de préciser la profondeur de la pénétration tumorale ou l'envahissement des structures adjacentes.



A : Cancer ulcéré pré pylorique.

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

C : Cancer infiltratif de la petite courbure.

Figures 34 : Vues endoscopiques de cancer gastrique [52].

### 1-1 Le siège des lésions :

La localisation antro-pylorique est prédominante, elle est retrouvée dans 46,61% des cas de notre série. Ceci est compatible avec les résultats d'autres auteurs, ainsi cette localisation représente 49% des cas pour Mellouki [17] et 78% pour Kone [73].

Tableau 39 : Topographie de la tumeur gastrique dans les différentes nationales et internationales (en %).

Siège de la tumeur	Karamoko [28]	Kone [73]	Benali [22]	Benhammane [21]	Notre série
Antro-pylorique	61,8	78	39,3	44,24	46,61
Fundus	12,7	9	–	9,73	11,02
Cardia	16,4	13	6,8	7,96	4,24
Petite courbure	–	–	26,2	7,08	11,02
Grande courbure	–	–	6,2	2,65	3,39
Etendu	9,1	–	18,9	28,31	16,10
Sur moignon gastrique	–	–	2,6	–	1,69

### 1-1 Aspects macroscopiques de la tumeur :

L'aspect macroscopique en endoscopie était dominé par la forme ulcéro-bourgeonnant dans 35,04% des cas de notre série. Cela rejoint ce qui a été trouvé dans d'autres séries marocaines.

Au Japon, la fibroscopie couplée avec la chromoendoscopie a permis un progrès décisif en matière du cancer superficiel. En effet, grâce au dépistage de masse, la fréquence des cancers superficiels détectés par fibroscopie s'est élevée jusqu'à 30 à 50 % contre 6 à 8 % aux USA où ce programme de dépistage n'est pas encore établi [78].

Au Maroc, l'adoption d'une politique de dépistage de masse n'est pas raisonnable en raison de la méconnaissance de l'épidémiologie exacte des cancers gastriques. On pourrait alors proposer un dépistage sélectif chez une population à risque de cancer gastrique chez qui une fibroscopie pourra être proposée pour dépister le cancer au stade de début afin d'améliorer son pronostic [21].

## 2- Transit baryté œsogastroduodénal (TOGD) :

Le transit œsogastroduodénal baryté en double contraste peut être utile pour étudier l'étendue de la maladie lorsqu'il y a des symptômes obstructifs, ou lorsque des volumineuses tumeurs proximales empêchent l'endoscope de passer pour effectuer l'examen de l'estomac à distance de l'obstruction (plus fréquemment avec les tumeurs de la jonction œsogastrique). La fréquence des faux négatifs peut atteindre 50% de plus, cet examen ne permet pas de faire un diagnostic histologique et n'est à utiliser que lorsque la fibroscopie n'est pas réalisable [77].

Le TOGD garde tout son intérêt dans le diagnostic de la linite plastique dans la mesure où les aspects endoscopiques sont peu évocateurs. Il montre une microgastrite avec réduction du diamètre transversal, une rétention sus cardiaque de la baryte et une incontinence pylorique (figure 35). Sa supériorité sur l'endoscopie est admise, et lorsque le diagnostic radiologique est évident, il ne devrait pas être écarté sous prétexte qu'il n'est pas confirmé par l'endoscopie avec biopsie [101].

L'intérêt du TOGD, pour la radiothérapie, permet de situer et de visualiser le siège et surtout l'étendue de la tumeur ; participant ainsi à la délimitation du volume à irradier [75].



Figure 35 : TOGD : Linitis gastrique : épaississement des plis gastriques (flèche noire), aspect d'estomac en « chaussette » constaté sur toutes les incidences [76].

### 3- Examens biologiques :

#### 3-1 Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux sérologiques n'ont pas d'intérêt à visée diagnostique. L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et le CA 19-9 sont élevés respectivement chez 40 et 30% des patients atteints de cancers métastatiques, qui sont peu spécifiques du cancer gastrique [79]. En revanche, ils peuvent être utiles dans le suivi après traitement curateur ou pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie.

Dans notre étude, ces marqueurs n'ont été dosés que chez 67 patients :

- ACE trouvés normaux chez 26 patients (soit 70,3%) : 18 cas de cancer gastrique métastatique et 8 cas de cancer localisé.
- ACE élevé chez 11 cas (soit 29,7%) qui sont tous des cancers métastatiques.
- CA19-9 trouvés normaux chez 21 patients (soit 70%) : 15 cas de cancers métastatique et 6 cas de cancer non métastatique.
- élevés chez 9 cas (soit 30%) : 8 cas de cancer métastatique et un seul cas de cancer localisé.

### 3-2 Hémogramme sanguin :

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

Elle est souvent hypochrome microcytaire, elle peut être mégalo-blastique par atrophie fundique. Dans notre série, l'hémogramme a révélé une anémie chez 47 malades (50,5%).

### 3-3 Bilan inflammatoire et fonction rénale :

Dans notre série 93 malades ont bénéficié d'un bilan biologique qui a révélé :

- VS accélérée chez 17 malades (18,3%).
- Une insuffisance rénale fonctionnelle chez 3 malades (3,2%).

## II- BILAN D'EXTENSION :

La prise en charge d'un cancer gastrique s'est modifiée récemment avec l'étude MAGIC [94] qui met en évidence le bénéfice d'une chimiothérapie pré- et postopératoire permettant une augmentation de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de résections considérées comme curatives. La stratégie thérapeutique actuelle repose donc sur la chimiothérapie péri-opératoire à partir des stades T2 considérés comme opérables. L'évaluation du stade tumoral initial est donc capitale [95].

Cette évaluation comporte un volet clinique et un volet d'exploration paraclinique. L'examen clinique recherche une adénopathie sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier), un foie métastatique, une ascite ou masse au niveau du Douglas au toucher rectal, signes de carcinose péritonéale. Un certain nombre d'examens radiologiques s'imposent dans le cadre du bilan d'extension:

### 1- Radiographie thoracique :

Elle permet de déceler les métastases pulmonaires, qui peuvent être symptomatiques ou infra-cliniques. Dans notre série, elle était normale dans 11 cas (9,17%), et a objectivé un épanchement pleural dans 3 cas (2,5%).

### 2- Echographie abdominale transpariétale :

Elle permet de déceler une ascite témoin d'une carcinose péritonéale, une extension aux organes de voisinage, des masses ganglionnaires au niveau du pédicule hépatique, des branches du tronc coélique ou des gros vaisseaux (aorte, veine cave), et surtout des métastases hépatiques ou ovariennes [80].

Dans notre série, l'échographie abdominale a été normale chez 20 patients et elle a pu montrer un processus tumoral chez 14 patients. Cet examen a révélé la présence d'adénopathies chez 11 malades, l'ascite dans 8 cas, et une métastase hépatique chez 13 patients.

### 3- Tomodensitométrie abdomino-pelvienne et thoracique :

La tomodensitométrie reste un examen très utile pour l'évaluation de l'extension locale et régionale du cancer gastrique (figure 36, 37, 38 et tableau 39).

Pourtant, si cet examen s'avère efficace pour rechercher des métastases viscérales et apprécier l'extension aux organes voisins, il demeure peu sensible et peu spécifique pour juger de l'extension ganglionnaire et péritonéale (en dehors de la présence d'une ascite) ou de l'importance de l'envahissement transpéritonéal [81].

Le développement du scanner dynamique hélicoïdal a amélioré la sensibilité de la TDM dans le diagnostic du cancer gastrique superficiel. Le taux de détection de ce cancer attribué au scanner dynamique hélicoïdal est de 57% d'après Lee et al [82].

Tableau 40 : Caractéristiques des principales tumeurs de l'estomac [83].

Tumeurs	Aspect tomодensitométrique typique
Adénocarcinome gastrique	Épaississement focal de la paroi gastrique Infiltration diffuse (lignite) Masse ulcérée, sténosante Infiltration de la graisse périgastrique Adénopathies Infiltration le long des ligaments péritonéaux Métastases
Lymphome	Épaississement de la paroi supérieur à 1cm Infiltration diffuse supérieure à 50 % de l'estomac Atteinte circonférentielle Absence de sténose et conservation du péristaltisme Adénopathies périphériques
<i>Gastrointestinal stromal tumor (GIST)</i>	Masse volumineuse à développement extragastrique, sans sténose digestive Nécrose centrale Ulcération Calcifications



Figure 36 : Patient de 56 ans présentant une lésion T2 de l'estomac sur une gastrectomie pour ulcère réalisée 17 ans auparavant. Présence d'une prise de contraste mural avec épaissement tissulaire (flèches) [83]. A, B. Temps artériel. C, D. Temps portal.

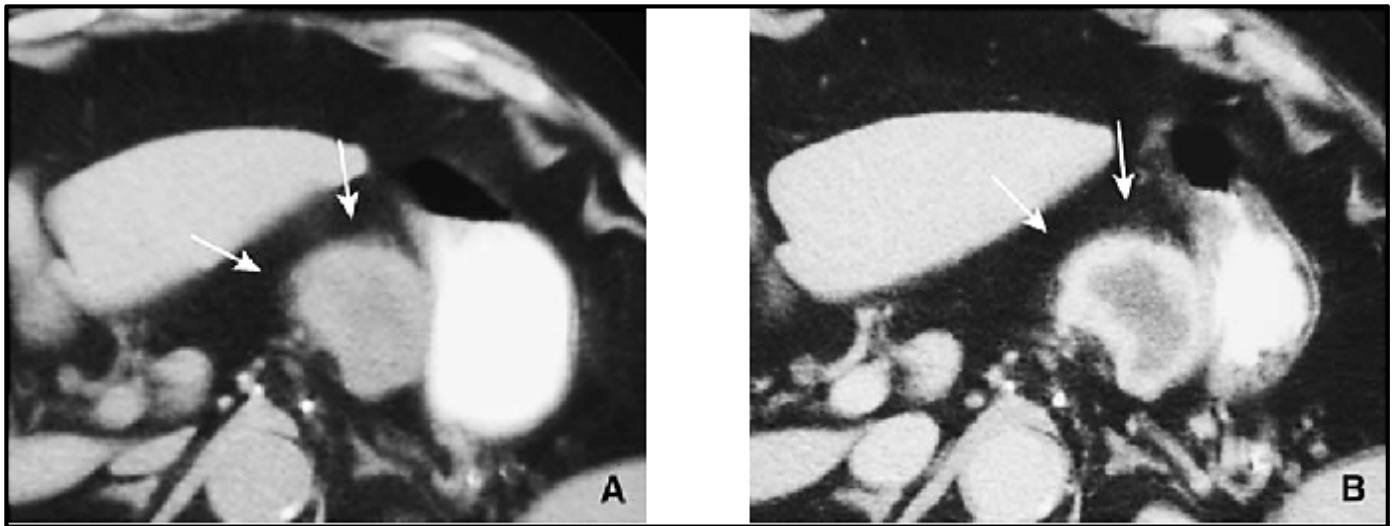


Figure 37 : Lésion tissulaire à développement extraluminal (GIST) [83].

A. Avant injection de produit de contraste (flèches).

B. Après injection, la prise de contraste est nette et périphérique (flèches).



Figure 38 : Lymphome primitif de l'estomac. L'aspect est celui d'un épaissement pariétal hypodense (flèches blanches) soulevant une ligne muqueuse hyperdense (têtes et flèches blanches) interrompue par une ulcération (flèches noires) (A, B) [83].

Dans notre série, la TDM thoraco-abdominale a été réalisée chez 104 malades, soit 86,67% des cas. Elle a permis de visualiser la tumeur dans 92,31% des cas et a objectivé des adénopathies profondes dans 77,88% des cas, une ascite dans 21,15%. Les métastases hépatiques, pulmonaires et la carcinose péritonéale sont les localisations métastatiques les plus fréquentes retrouvées respectivement dans 35,44%, 17,71% et 29,11% des cas.

#### 4- Echo-endoscopie :

L'écho-endoscopie consiste en l'introduction d'une sonde d'échographie miniature placée à l'extrémité d'un endoscope au cours d'une endoscopie œsogastroduodénale.

Grâce à ses excellentes performances pour la détermination des extensions pariétales T, et ganglionnaires N ; principaux facteurs pronostiques du cancer gastrique, l'écho-endoscopie s'est imposée comme la meilleure méthode dans ce domaine [85]. La précision diagnostique de cet examen est de l'ordre de 80% dans l'évaluation de l'extension pariétale (T) et de 70% dans l'évaluation ganglionnaire périgastrique [86].

La précision de l'échoendoscopie dans le cancer de l'estomac est bien démontrée, et est encore confirmée par une équipe allemande utilisant une sonde linéaire [87].

Cependant, l'intérêt pratique de l'échoendoscopie reste limité puisque le traitement du cancer de l'estomac est en règle chirurgical. Smith et al. [88] proposent une nouvelle indication potentielle. Ils ont suivi les 50 premiers patients porteurs d'un cancer de l'estomac explorés par échoendoscopie. Quarante ont été opérés curativement et ont pu être suivi pendant une durée moyenne de 25 mois. La

concordance avec la pièce opératoire pour le stade T a été de 86 %. Les patients ont été divisés en 2 groupes, tumeurs uT1/2 et tumeurs uT3/4. Les récurrences ont été de 2 sur 13 dans le premier groupe et de 23 sur 30 dans le second. Cette étude confirme la valeur de l'échoendoscopie et du stade T dans le pronostic du cancer de l'estomac. Smith et al. proposent de traiter plus activement les patients classés au moins uT3 pour essayer d'améliorer le pronostic.

Par ailleurs, l'échoendoscopie est l'examen de choix pour les tumeurs stromales gastro-intestinales accessibles. Elle identifie la tumeur par son siège sous muqueux hétérogène hypoéchogène. Elle recherche des critères de mauvais pronostic établi par PALOZZO et al. : Taille de la tumeur > 3 cm, une marge extra-luminale irrégulière et l'hétérogénéité qui sont des critères écho endoscopiques de malignité dans 100 % des cas [102].

Elle est utile en cas de suspicion de linite avec hypertrophie des plis gastriques sans histologie positive (niveau de la recommandation : grade C), pour évaluer l'extension des lésions sur l'oesophage, le pylore et le duodénum en cas de linite, et pour évaluer les tumeurs superficielles afin de déterminer les indications de mucosectomie [139].

L'écho-endoscopie permet ; en outre ; de faire suspecter une carcinose péritonéale en montrant une petite lame d'ascite et de suivre la régression ou la progression tumorale sous chimiothérapie, contribuant ainsi à la décision thérapeutique [89].

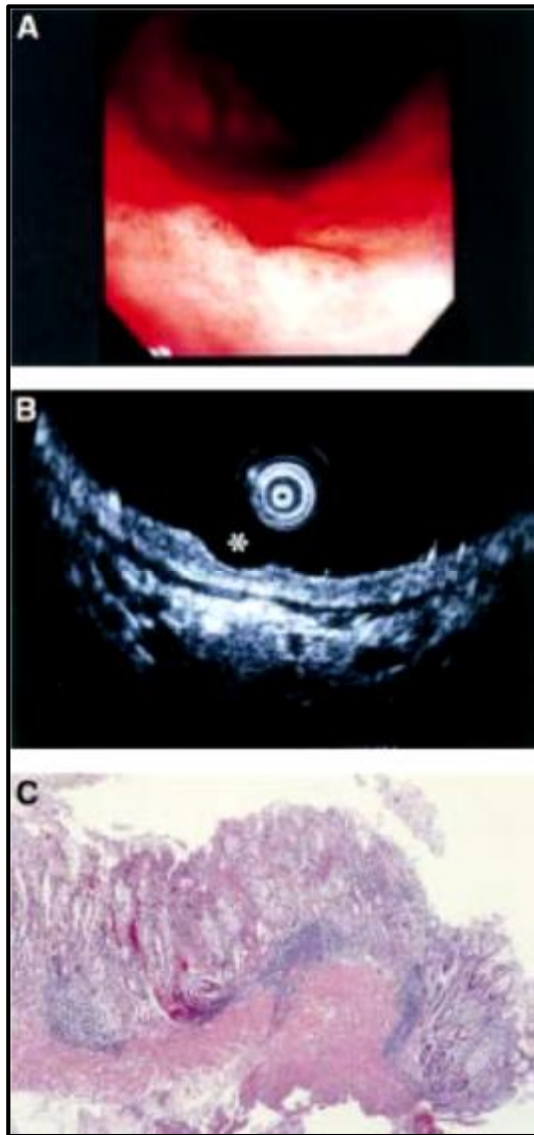


Figure 39 : Cancer superficiel de type déprimé situé au niveau de l'antra gastrique. Les examinateurs utilisant l'endoscopie (A) et l'échoendoscopie (B, étoile) ont indépendamment mais par coïncidence classé ce type comme étant muqueux. L'examen histologique (C) d'un fragment de biopsie obtenue par endoscopie a également prouvé que ce type de cancer est muqueux. Dans ce cas, les deux méthodes permettent une classification correcte [90].

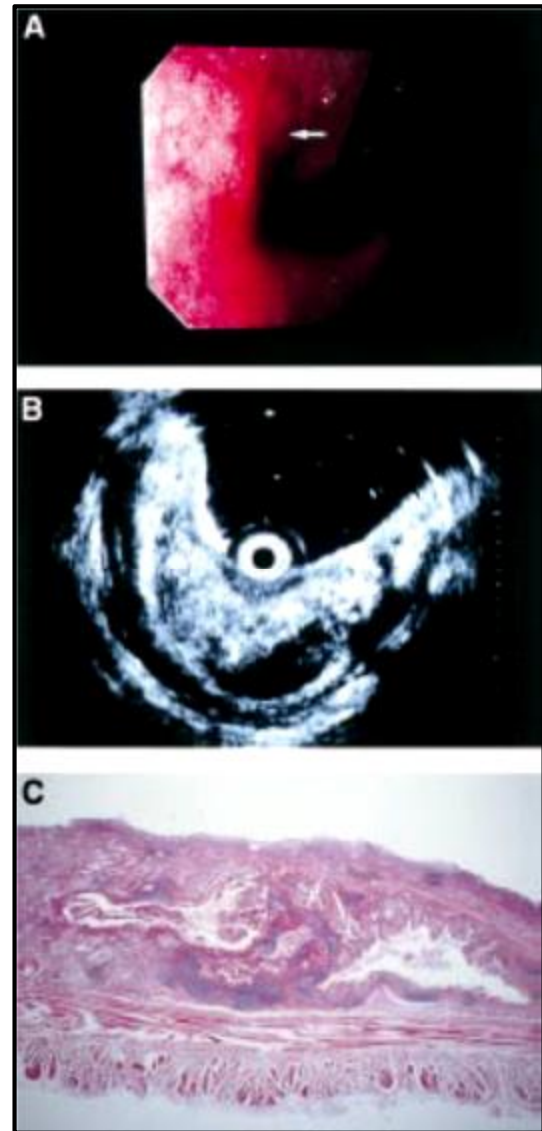


Figure 40 : Cancer superficiel de type déprimé situé au niveau du cardia. Celui-ci a également été classé par endoscopie. Vu que la petite courbure du cardia est un endroit difficile pour la visualisation endoscopique, il est probable que l'examineur utilisant l'endoscopie n'a pas pu détecter une éventuelle invasion apparente de la sous-muqueuse (A, flèche blanche). En revanche, l'image échographique (EUS) a fourni une image claire de gonflement rugueux et des modifications kystiques irrégulières de la troisième couche (B). L'examen histologique (C) a confirmé son invasion de la sous-muqueuse, ce qui correspond bien aux conclusions de l'EE [90].

## 5- Imagerie par résonnance magnétique (IRM) [92, 93]:

L'IRM est plus performante que le scanner hélicoïdal dynamique en matière de la stadification de la tumeur. Celle-ci est précisée dans 88 % pour l'IRM et dans 66 à 73 % pour le scanner hélicoïdal dynamique. Cependant, ses indications restent limitées vu la durée prolongée de cet examen et son coût élevé, elle trouve sa place en cas de :

- Suspicion d'un envahissement biliaire qui justifie la réalisation d'une bili-IRM pour apprécier le niveau lésionnel et le retentissement en amont.
- Contre indication à la TDM.
- Pour caractériser les lésions hépatiques suspectes au scanner.

Aucun de nos malades n'a bénéficié de cet examen.

## 6- Laparoscopie [91] :

Les explorations préopératoires habituelles (échographie, tomodensitométrie, voire écho-endoscopie) méconnaissent 20 à 30% de métastases. La laparoscopie permettrait de diminuer le nombre d'interventions palliatives sans résection et surtout les laparotomies inutiles. Il n'y a pas eu de mortalité immédiate décrite pour ce geste. Elle est donc essentiellement réalisée dans les tumeurs, avancées, pour lesquelles il existe un doute sur la résécabilité à visée curative et dans les types histologiques particuliers notamment les adénocarcinomes à cellules indépendantes. Elle permettrait de réaliser des gestes palliatifs, dérivations par exemple. La laparoscopie n'est pas indiquée pour les stades précoces de l'évolution du cancer (stades I et II). Elle permettrait d'évaluer plus précisément l'extension en particulier péritonéale et hépatique de ce cancer.

Les meilleurs résultats sont obtenus dans la recherche de micrométastases

péritonéales et de petites métastases hépatiques de surface. L'exploration conjointe par écho-laparoscopie permettrait d'augmenter la sensibilité dans la découverte de métastases hépatiques profondes. L'exploration de l'extension ganglionnaire et pariétale est plus difficile et donne de moins bons résultats.

## 7- La tomographie par émission de positrons (TEP) [84] :

La TEP au FDG a dans ce contexte un rôle pour l'évaluation de l'atteinte néoplasique métastatique mais son intérêt est plus limité pour l'évaluation du stade locorégional, même si sa sensibilité à 40 % pour la détection des métastases ganglionnaires est supérieure à celle de la TDM. Il faut cependant signaler l'importance de connaître le type histologique précis de la tumeur cancéreuse. En effet, le risque de résultat faussement négatif est important en cas de tumeur à forte composante en mucine : la sensibilité de détection n'est que de 33 % pour les tumeurs à cellules indépendantes à mucine et de 15 % pour les tumeurs à cellules en bague à chaton, la plus faible des divers types histologiques. C'est également le cas pour les lymphomes de bas grade de type MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue). A l'inverse, les tumeurs stromales (GIST) fixent habituellement le FDG de façon intense. Le taux de détection par TEP au FDG dépend de divers facteurs : la taille > 3 cm (77 % contre 17 %), l'invasion ganglionnaire (79 % contre 39 %), le caractère avancé ou superficiel (83 % contre 26 %) ; dans ce dernier cas, les cancers avec métaplasie intestinale sont mieux décelés que les formes diffuses (44 % contre 0 %). Dans l'étude en question, la TEP avait des performances moindres que la TDM pour la détection de l'envahissement ganglionnaire mais permettait de déceler des métastases à distance ou des seconds cancers dans 5 cas sur 62. La TEP/TDM l'emporte nettement sur la TDM diagnostique hélicoïdale multidétecteur pour déceler la carcinose péritonéale en

cas de cancer gastrique : sensibilité 74 %, spécificité 93 %, contre respectivement 39 et 94 % pour la TDM.

Tableau 41 : Degré de l'extension métastatique retrouvé dans les différentes séries.

Degré d'extension	Kone [73]	Salmi [24]	Benhammane [21]	Notre série
Métastases hépatiques	10,39	19,53	24,77	26,92
ADP profondes	–	4,18	33,62	77,88
Carcinose	61,04	7,44	21,23	22,11
Extension par contigüité	–	0	3,53	3,85
Métastases ovariennes	–	0,46	0	1,27
Métastases pulmonaires	0	0	3,53	13,46
Métastases médullaires	–	0	0,88	–

### III- BILAN D'OPERABILITE :

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 :

- Un bilan biologique fait d'un hémogramme sanguin, ionogramme sanguin, fonction rénale (urée -créatinémie), protidémie, glycémie, Bilan hépatique, Bilan de crase sanguine et groupage.
- Une exploration de la fonction respiratoire (EFR) et radiographie pulmonaire
- Une exploration de la fonction cardiaque par un électrocardiogramme et une échographie cardiaque.

Le taux d'opérabilité s'est amélioré grâce au progrès des moyens d'anesthésie-réanimation [172].

## TRAITEMENT

L'adénocarcinome est la tumeur la plus fréquente de l'estomac. Elle représente près de 90 % de toutes les tumeurs gastriques. Les autres tumeurs sont moins fréquentes, les lymphomes et les tumeurs stromales sont alors le plus souvent rencontrés. Leur prise en charge est totalement différente de celle des adénocarcinomes [174].

### I- MOYENS THERAPEUTIQUES :

#### 1- Traitement chirurgical :

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif du cancer gastrique. Elle est recommandée pour les stades I à IIIB avec un objectif curatif. Elle peut également, de cas en cas, être envisagée à titre palliatif dans le stade IV [96]. L'extension de la résection gastrique dépend de la localisation de la tumeur et consiste généralement en une gastrectomie totale pour les tumeurs proximales et subtotale pour les tumeurs distales.

S'il existe différents types d'exérèse, l'objectif est d'aboutir à l'absence de résidus tumoraux après l'intervention chirurgicale [98]. En principe, une bonne indication découlant d'un bilan préopératoire précis, associée à une bonne technique devrait aboutir à une situation R0 ou au pire R1.

– Exérèse R0 : absence de résidu tumoral histologique.

– Exérèse R1 : présence d'un résidu tumoral histologique, berges positives (le terme « berge » devant être considéré dans toutes les dimensions et pas seulement aux tranches de section de l'estomac).

– Exérèse R2 : présence d'un résidu tumoral macroscopique.

L'étendue de la dissection ganglionnaire lors de la gastrectomie reste largement sujette à débat. Trois niveaux de dissection ganglionnaire ont été décrits (D1 à 3). [97]

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 [99].

#### 1-1 Traitement chirurgical à visée curative :

La seule thérapeutique curative actuellement disponible est la résection chirurgicale avec curage des ganglions lymphatiques envahis [174]. Malheureusement, un nombre significatif de patients (50 à 60 %) ne sont pas candidats à cette chirurgie d'intention curative. De plus, la majorité des patients (> 70 %) atteints de formes avancées auront une récurrence à la fois locorégionale et à distance après une chirurgie considérée comme curative [173]. Malgré ces résultats décevants, une exploration chirurgicale doit être envisagée pour chaque patient en l'absence de métastases à distance confirmées [174].

Le type de chirurgie dépend des caractéristiques de la tumeur ; elle consiste en une gastrectomie totale en cas de tumeurs proximales et une gastrectomie subtotale en cas de tumeurs distales. La résection muqueuse endoscopique et la dissection sous-muqueuse endoscopique doivent être réservées aux cancers de la muqueuse ne comportant pas d'ulcérations profondes, ou aux cancers de la muqueuse bien différenciés comportant des ulcères de taille inférieure à 2 cm [174].

##### a) Gastrectomie totale [7, 98] :

La gastrectomie totale est destinée aux tumeurs de l'antrum remontant sur la portion verticale de la petite courbure, aux tumeurs du fundus ou de la grosse

tubérosité. La linite gastrique (Borrmann type 4) justifie une gastrectomie totale de principe.

Elle résèque la totalité de l'estomac, la partie libre du premier duodénum, la partie terminale de l'œsophage, le grand épiploon et les chaînes ganglionnaires juxtagastriques, coronaires et hépatiques. La marge de résection distale sur le duodénum (D1) doit être de 1 cm, considérant que le pylore est une barrière à l'extension du cancer. La marge de résection proximale doit être d'au moins 5 cm. Le rétablissement de la continuité se fait par une anastomose œsojéjunale sur une anse en Y. Un examen extemporané de la tranche de section œsophagienne est recommandé en cas de tumeur cardiotubérositaire.

Dans notre série, on note que pour les 14 malades ayant bénéficié d'une gastrectomie totale (12 adénocarcinomes et 2 GIST à haut risque), le rétablissement du circuit digestif est fait par anastomose oesojéjunale.

b) Gastrectomie totale élargie [98] :

Il s'agit d'une exérèse en monobloc de l'estomac, d'une portion de l'œsophage abdominal, du duodénum mobile, de la rate et de la queue du pancréas.

L'atteinte des organes de voisinage correspond à une extension de contiguïté. La logique de l'exérèse obéit à la règle de radicalité visant une résection R0. Les résections combinées élargies sont indiquées quand il n'y a pas d'extension péritonéale ni métastatique.

L'atteinte la plus fréquente est celle du mésocôlon transverse et des vaisseaux coliques moyens. La résection colique ne pose pas de problème technique majeur. Une résection de nécessité en bloc du pancréas distal et de la rate est indiquée en cas de cancer de la face postérieure de l'estomac étendu au pancréas. Une atteinte du lobe gauche du foie par un cancer proximal nécessite une résection en bloc du

segment hépatique. Ces gestes sont fréquents (40 %) et habituellement bien tolérés. Il en est autrement pour un cancer distal atteignant le duodénum et la tête du pancréas et pouvant nécessiter une duodéno-pancréatectomie céphalique ; si l'atteinte semble limitée, le geste élargi peut cependant se concevoir. L'atteinte de l'œsophage abdominal sur plus de 2 cm nécessite un abord thoracique pour pouvoir réaliser une résection à distance et un curage médiastinal, bien que la positivité de ces ganglions soit de très mauvais pronostic.

Dans notre série, la gastrectomie totale a été associée à une résection hépatique gauche dans un seul cas, emportant la partie inférieure de l'œsophage dans un cas, et emportant le 1/3 inférieur de l'œsophage et splénectomie dans un cas.

c) Gastrectomie subtotale distale [7, 98] :

La gastrectomie polaire inférieure est adaptée aux tumeurs distales ; elle résèque les deux tiers ou 4/5 de l'estomac, la partie mobile du premier duodénum, le tablier épiploïque et les aires ganglionnaires juxtagastriques ainsi que les ganglions coronaires stomachiques. Le rétablissement de la continuité se fait par une anastomose gastrojéjunale après fermeture du moignon duodénal, soit par une anse en oméga ou préférentiellement par une anse en Y. L'anastomose peut se faire sur toute la tranche gastrique de façon termino-latérale selon Polya, sur sa moitié gauche habituellement en latéro-latéral selon Finsterer, ou en termino-terminal si l'on utilise une anse en Y selon Roux.

Pour les tumeurs de l'antrum, cette intervention procure une survie comparable à celle des gastrectomies totales avec moins de morbidité et de mortalité périopératoires.

- Gastrectomie totale versus gastrectomie subtotale [98]:

Deux essais randomisés (deux références pour chacun des deux essais) [103, 202 ,203 ,104] comparant une gastrectomie totale à la gastrectomie subtotale et une étude prospective non randomisée [105] ont été identifiés.

Les deux essais randomisés ont évalué au total 787 patients principalement atteints de cancer de l'antrum pour 849 patients inclus. Aucune différence significative de survie globale à 5 ans, de mortalité et de morbidité n'a été retrouvée entre les deux modalités (tableau 42).

La valeur pronostique du type de gastrectomie a été évaluée dans 3 des 6 études [106,107]. Pour aucune de ces études, le type de gastrectomie n'a pas été retrouvé comme étant un facteur pronostique indépendant pour la survie.

En conclusion, il n'y a pas de données démontrant qu'une gastrectomie totale aurait un avantage pour un cancer de l'antrum gastrique.

Tableau 42 : Gastrectomie totale versus gastrectomie subtotale, résultats des essais randomisés [98].

Références	Caractéristiques des patients	Effectifs (évalués/inclus)	Type de gastrectomie	Suivi	SG à 5 ans	Morbidité	Mortalité
Gouzi et al. [103, 202] 1980-1985 multicentrique	Antre lymphadenectomie D1	76 Versus 93 (169/201)	Totale versus subtotale	-	48% (ns)	32%* Versus 34% (ns)	1,30% Versus 3,20% (ns)
Bozzetti et al. [203,104] 1982-1993 multicentrique	72 % antre marge macroscopique proximale > 6 cm lymphadenectomie D2	103 versus 315 (618/648)	Totale Versus subtotale	73 mois (2-125)	62,4% versus 65,3% (ns)	13% Versus 9%	2% versus 1% (ns)

\*Infection intra-abdominale, pancréatite, fistule, infection pariétale, pulmonaire, cardiaque, urinaire ; SG : survie globale ; ns : non significatif.

Dans notre série, 14 malades ont bénéficié d'une gastrectomie subtotale ayant emporté les 4/5 de l'estomac dans 9 cas, le rétablissement de continuité a été confectionné par une anastomose gastro-jéjunale dans 13 cas et par une anastomose œsogastrique dans un seul cas.

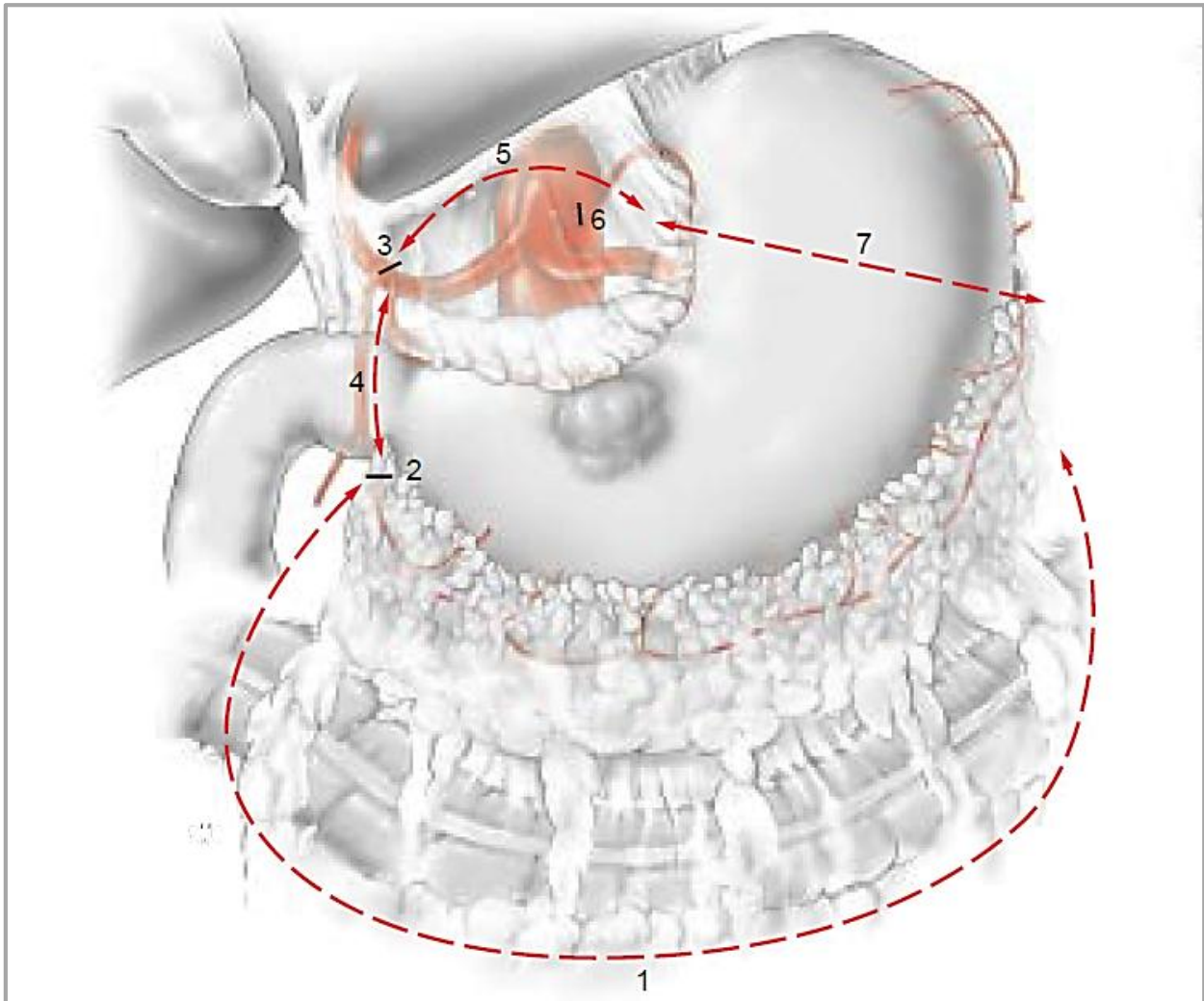


Figure 41 : Principes de la gastrectomie [108].

Premier temps : décollement coloépiploïque (1) ; deuxième temps : section de l'artère gastroépiploïque droite (2) ; troisième temps : section de l'artère gastrique droite (3) ; quatrième temps : section du duodénum (4) ; cinquième temps : dissection du petit épiploon (5) ; sixième temps : section de l'artère gastrique gauche (6) ; septième temps : section de l'estomac (7).

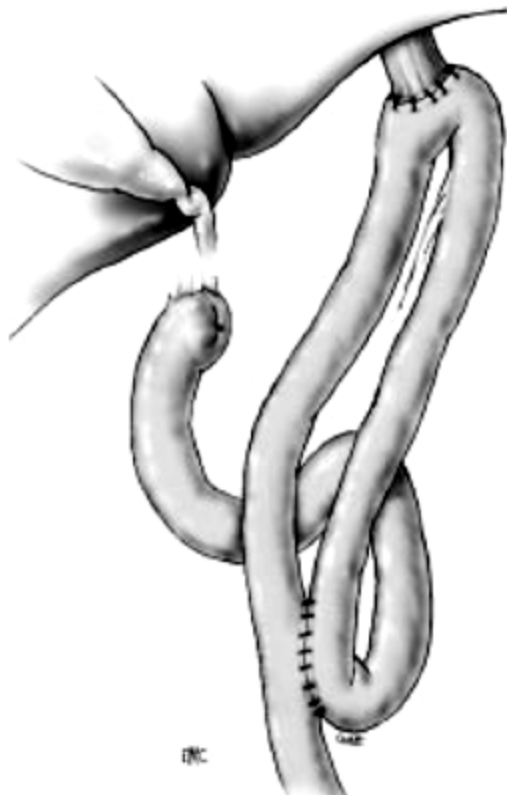


Figure 42 : Rétablissement de la continuité avec anastomose oesojéjunale sur anse en « oméga » [109].

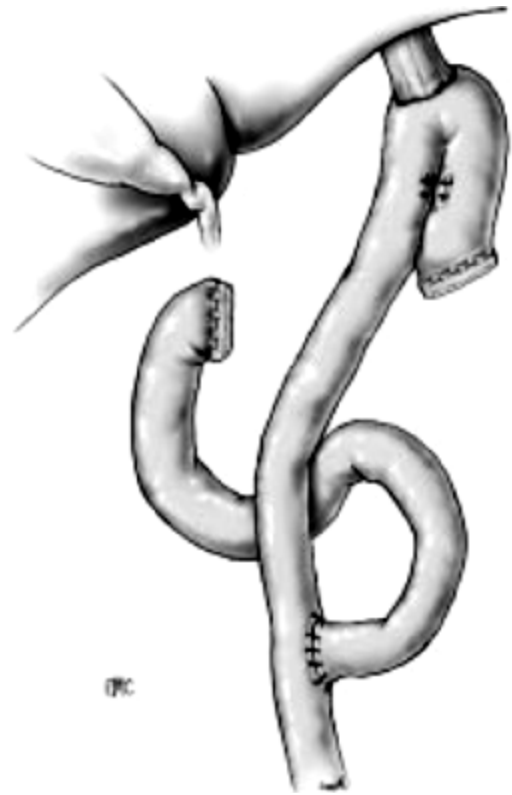


Figure 43 : Rétablissement de la continuité avec anastomose oesojéjunale sur anse en Y [109].

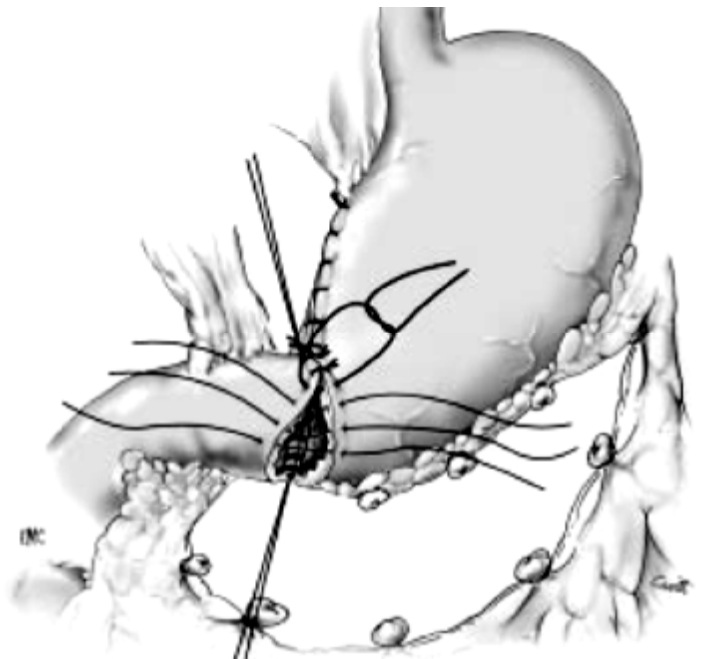


Figure 44 : Anastomose gastroduodénale (Billroth I ou Péan) après gastrectomie partielle [109].

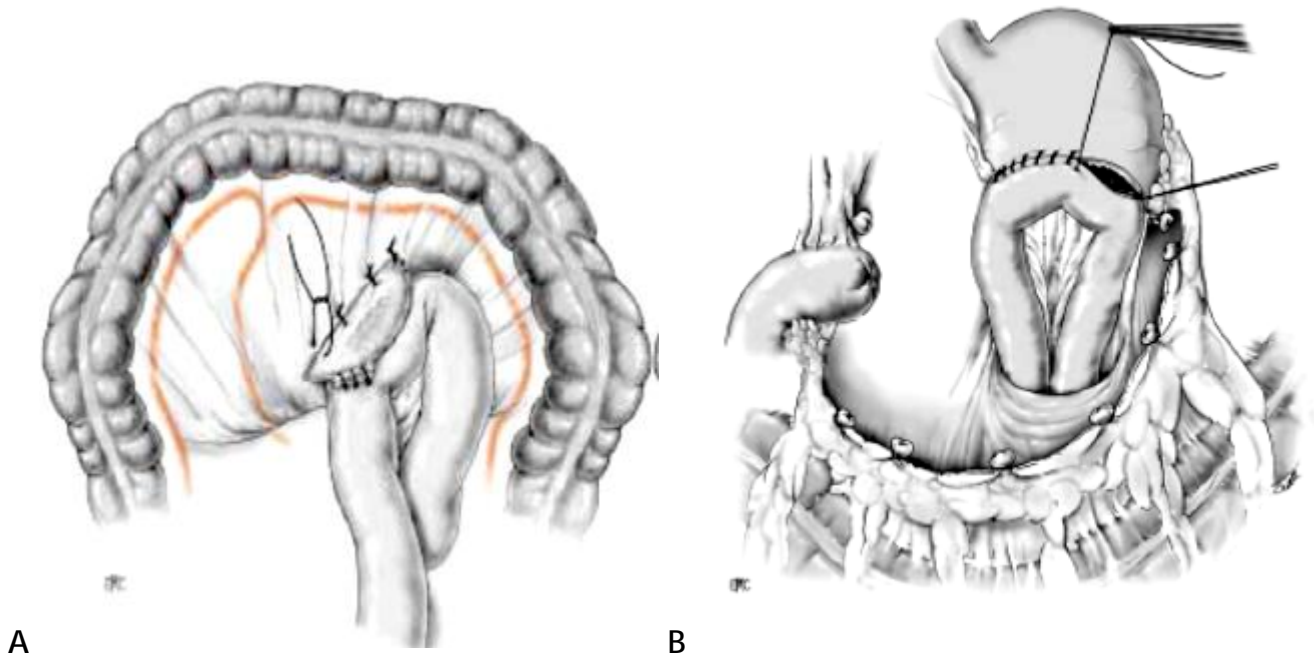


Figure 45 : Anastomoses gastrojejunaux (Billroth II) après gastrectomie partielle [109].

- A. Finsterer
- B. Polya

d) Oesogastrectomie polaire supérieure :

Cette technique est adaptée aux cancers proximaux de l'estomac. Elle consiste à enlever les deux tiers de l'estomac, une partie de l'œsophage, les ganglions paracardiaux, le petit épiploon, les deux tiers gauches du grand épiploon et les ganglions coronaires stomachiques. Les pédicules pyloriques et gastro-épiploïque avec les chaînes ganglionnaires tributaires doivent être respectés.

L'exérèse peut être élargie de principe ou de nécessité à la rate et à la queue du pancréas. La vagotomie avec pyloroplastie est constamment associée. Le rétablissement de continuité est assuré par une anastomose œsogastrique bout à bout [21].

Dans notre série un seul patient a bénéficié d'une oesogastrectomie polaire supérieur avec anastomose œsogastrique.

e) Principes de la chirurgie des GIST [121] :

La résection chirurgicale complète en mono-bloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif des tumeurs stromales digestives.

Le geste chirurgical dépend du siège de la tumeur. Pour une tumeur gastrique localisée, de siège antral ou fundique, une gastrectomie atypique (wedge resection) ou segmentaire est indiquée avec une marge de sécurité. La résection sous coelioscopie est une option possible si on ne prend pas le risque d'une effraction tumorale. Elle doit être réservée aux petites tumeurs (classiquement moins de 5 cm) dont la séreuse n'est pas envahie. Plus que la taille elle même, l'important est d'éviter une rupture de la tumeur en per-opératoire. Les tumeurs de siège péricardial ou pré-pylorique peuvent nécessiter une gastrectomie réglée. En cas de volumineuse tumeur, une gastrectomie totale peut être imposée par des contraintes anatomiques.

Les tumeurs localement évoluées correspondent souvent à des tumeurs de plus de 10 cm de diamètre, et qui sont étendues à d'autres organes de voisinage dans plus de la moitié des cas. Une exérèse large parfois mutilante n'est licite que si l'exérèse est complète. Cette attitude agressive est à moduler en fonction des organes concernés et du terrain. L'alternative d'un traitement néo-adjuvant est raisonnable quand la résection semble incertaine en pré-opératoire. Il pourrait permettre de limiter le geste chirurgical initial et d'augmenter secondairement les chances de résection complète.

Dans notre série, les 8 cas de tumeur stromale ont subi un traitement chirurgical : 5 patients ont bénéficié d'une gastrectomie atypique, une gastrectomie

des 4/5 avec résection hépatique en bloc a été réalisée dans un seul cas, et 2 cas de gastrectomie totale.

f) Le curage ganglionnaire [7, 110] :

L'existence d'un envahissement ganglionnaire est le facteur pronostique du cancer gastrique le plus important, en particulier le rapport entre le nombre de ganglions positifs et le nombre de ganglions examinés. Depuis plusieurs années, un débat chirurgical a lieu concernant l'étendue des lymphadénectomies à effectuer lors de l'exérèse d'un cancer gastrique. Les techniques, l'étendue et la définition des curages n'étaient pas univoques selon les pays, ce qui explique les résultats très différents obtenus en termes de survie pour un même type de tumeur. Le curage ganglionnaire a un intérêt pronostique mais aussi thérapeutique, la survie est significativement meilleure pour les patients classés N1 et N2 lorsqu'il y a plus de 15 ganglions prélevés lors du curage [110].

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 (tableau 43, figure 46). Ces différents groupes sont classés en quatre catégories de N1 à N4 correspondant aux groupes ganglionnaires proximaux et distaux. À chaque groupe correspond un type de curage (D1 pour dissection du groupe N1, D2 pour le groupe N2 et D3 pour le groupe N3). Cette classification repose sur la fréquence des ganglions envahis en fonction du siège du cancer sur l'estomac.

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

niveau de l'antre, du corps ou de la grosse tubérosité gastrique. Cette classification peut paraître complexe et d'application difficile mais elle est logique.

Tableau 43 : Classification de la (JRSGC) en fonction du site tumoral [166].

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

1- paracardial droit

9- tronc cœliaque

2- paracardial gauche

10- hile splénique

3- petite courbure

11- artère splénique

4- grande courbure

12- artère hépatique propre

5- supra-pylorique

13- retropancréatique

6- infra-pylorique

14- racine du mésentère

7- coronaire stomachique

15- artère colique moyenne

8- hépatique commune

16- para aortique

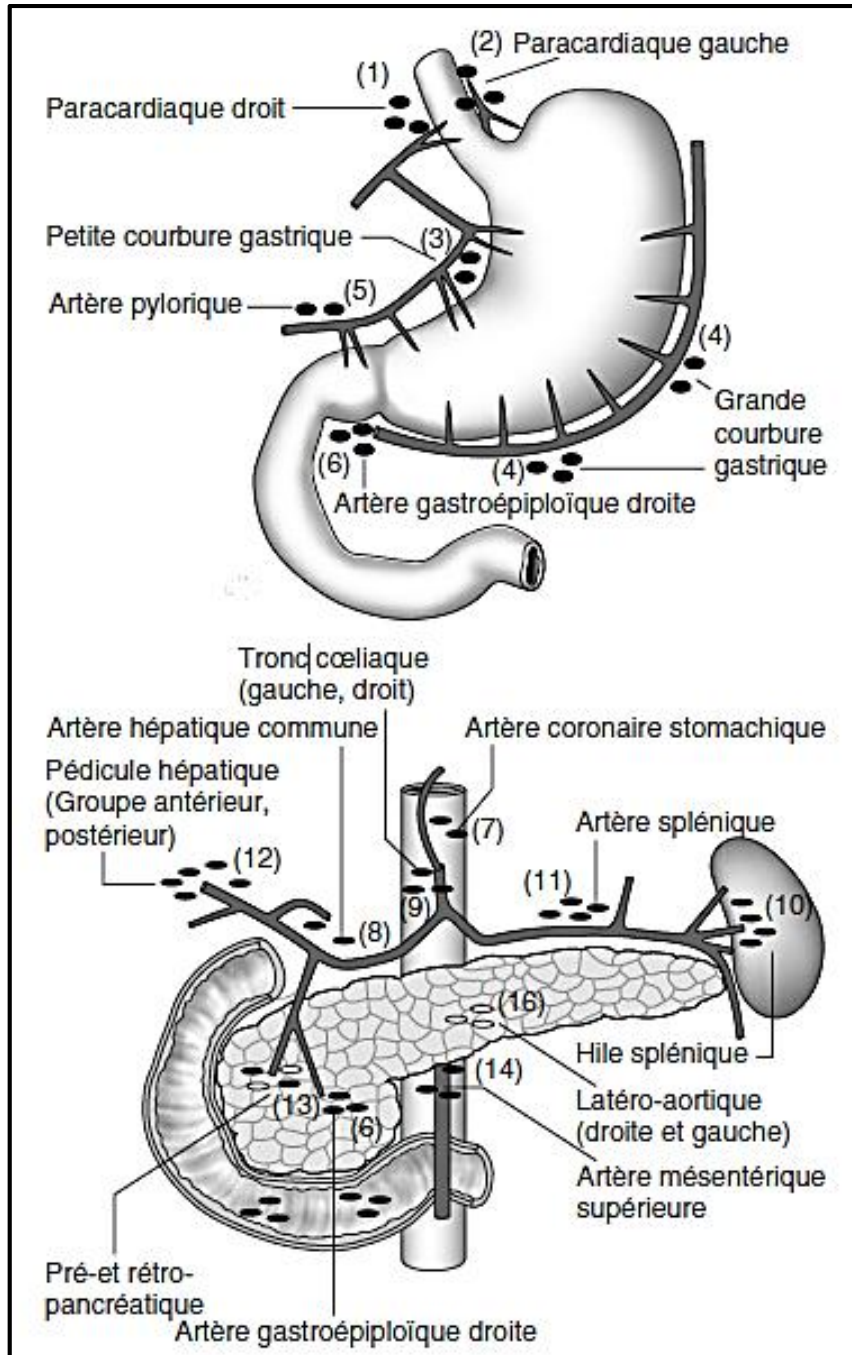


Figure 46 : Numérotation des différents sites ganglionnaires selon la Japanese Research Society for Gastric Cancer, 1981 [7].

La classification TNM de l'UICC et de l'AJCC (American Joint Comitee) distingue trois groupes de patients : 1) les patients pN1 en cas de ganglions N+ à moins de 3 cm de la tumeur gastrique le long de la petite courbure ou de la grande courbure ; 2) les patients pN2 en cas de ganglions N+ situés à plus de 3 cm de la tumeur, le long de l'un des trois troncs artériels principaux de l'estomac (artère splénique, artère hépatique et tronc-coélique) ; 3) les patients pN3 en cas de ganglions N+ siégeant à distance (para-aortique, pancréatique et mésentérique). Cette classification ne tient absolument pas compte du siège du cancer sur l'estomac, la notion de ganglions proximaux et distaux reste univoque et, enfin, la notion de 3 cm est peu anatomique est critiquable.

Ces deux classifications, l'une complexe mais logique, l'autre plus simple mais imparfaite, n'étant pas satisfaisantes, la classification récente de l'UICC, est actuellement adoptée par tout le monde et semble faire l'unanimité. Elle n'est plus fondée sur le siège mais sur le nombre de ganglions envahis (N1 = 1 à 2 ganglions positifs, N2 = 3 à 6 ganglions positifs et N3 = plus de 16 ganglions positifs). 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 [110].

Trois types de curages ont été décrits, le curage D1 correspond à l'exérèse du groupe N1, le curage D2 correspond à l'exérèse des groupes N1 + N2 et le curage D3 correspond à l'exérèse des groupes N1 + N2 + N3 [7].

La nécessité d'un curage ganglionnaire D2 ou D3 a été débattue. Les travaux japonais sont en faveur d'un curage extensif [111]. Cependant, une étude randomisée a comparé un curage D1 et D3 et retrouvé une survie plus faible ainsi qu'un fort taux de morbidité dans le groupe traité par curage extensif [112]. Deux autres études

prospectives randomisées européennes n'ont pas mis en évidence de bénéfice à faire un curage D2 comparé à un curage D1 pour la survie [113, 114]. L'augmentation de la mortalité et de la morbidité périopératoire était en partie liée à la spléno pancréatectomie caudale [114]. Une récente étude randomisée a montré que la splénectomie n'apportait pas de bénéfice de survie pour les curages D2 [115]. La comparaison curage D1 versus curage D2 sans splénectomie n'a pas été faite par une étude prospective randomisée.

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 [116]. Un minimum de 15 ganglions doit être analysé pour un curage D1 et de 25 ganglions pour un curage D2 [117].

La splénectomie reste indiquée en cas de volumineux cancer cardio-tubérositaire envahissant la séreuse et lorsqu'il y a un envahissement évident des ganglions du hile splénique ou le long de l'artère splénique. La pancréatectomie n'est justifiée qu'en cas d'envahissement direct du corps du pancréas [110].

Le traitement chirurgical doit être suivi des mesures de prophylaxie habituelles : Injection de vitamine B12, 1 mg IM tous les 3 mois si gastrectomie totale. En cas de splénectomie, vaccination contre le pneumocoque (rappel tous les 5 ans), Haemophilus influenzae B (rappel tous les 3 ans) et méningocoque A et C (rappel tous les 3 ans) ainsi qu'une antibiothérapie par pénicilline V, 1 MUI, 2 fois par jour pendant au moins 2 ans après la splénectomie [7].

À l'inverse des adénocarcinomes, les GIST sont peu lymphophiles, leur taux d'envahissement ganglionnaire est habituellement inférieur à 10 % sur les pièces

d'exérèse et le risque de récurrence ganglionnaire inférieur à 5 %. En dehors de la constatation d'un envahissement macroscopique, le curage ganglionnaire n'a donc pas d'indication [118].

Douze malades ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de type D2, le curage ganglionnaire de type D1 a été pratiqué que chez 7 malades.

g) Place de la coelioscopie dans le traitement du cancer gastrique :

Les gastrectomies par coelioscopie ont été initialement et principalement décrites au Japon, en raison de l'épidémiologie des cancers gastriques (taux de détection plus élevé des cancers gastriques au stade de début « EGC » et cancers asymptomatiques) [176]. La 1<sup>ère</sup> gastrectomie (distale) par coelioscopie pour cancer a été effectuée en 1992, par Kitano [175].

Les avantages supposés de la coelioscopie pour gastrectomie sont [176]:

- une diminution des douleurs postopératoires ;
- une diminution de la réponse inflammatoire ;
- un retour plus rapide de la fonction digestive ;
- une diminution de la durée du séjour hospitalier ;
- une meilleure qualité de vie ;
- une réduction de la morbidité pariétale.

Les problèmes soulevés par l'utilisation de la coelioscopie pour les gastrectomies sont principalement [176]:

- la possibilité d'une résection carcinologiquement satisfaisante (type de gastrectomie et lymphadénectomie) ;
- le risque de greffe métastatique sur orifice de trocart ;
- la nécessité d'une expérience suffisante en chirurgie gastrique et coelioscopie.

Plusieurs essais randomisés comparant la gastrectomie cœlioscopie et la chirurgie conventionnelle sont apparus :

- Huscher et al. ont réalisé une étude contrôlée de 1992 à 1996 qui a porté sur 59 patients dont 29 ont subi une gastrectomie totale par laparotomie et le reste des patients l'ont subi par cœlioscopie. Les auteurs ont trouvé que la durée de l'intervention était plus longue pour la cœlioscopie (196 vs 168 min), que les pertes sanguines (391 ml vs 229 ml) et la durée d'hospitalisation (14,5 vs 10 jours) étaient plus importantes pour la chirurgie conventionnelle. La reprise de l'alimentation orale était plus rapide pour la cœlioscopie, le taux de mortalité opératoire était plus élevé pour la chirurgie conventionnelle (6,7 % vs 3,3 %), le taux de morbidité et de survie à 5 ans étaient comparables (26,7 % vs 27,6 %) et (54,8 % vs 58,9 %) respectivement [119].

- Esteban et al. aux USA ont réalisé une étude prospective de 2001 à 2006, 36 patients atteints d'adénocarcinome gastrique ont été inclus. Parmi eux, 15 ont subi une gastrectomie par cœlioscopie et 21 malades par laparotomie, la durée de l'intervention et de l'hospitalisation étaient comparables pour les deux techniques (244 min vs 241 min) et (6 j vs 7 j) respectivement. Les pertes sanguines et la morbidité étaient plus importantes pour la chirurgie conventionnelle (357 ml vs 138 ml) et (24 % vs 7 %) respectivement [120].

D'autres études ont eu lieu et ont abouti globalement aux mêmes conclusions. Cependant, le faible nombre de malades inclus ne permet pas d'identifier clairement la faisabilité de la cœlioscopie dans le traitement du cancer gastrique.

Bien qu'elle entraîne moins de complications post-opératoires, moins de douleurs et un retour plus rapide de la fonction gastro-intestinale, la gastrectomie

par coelioscopie reste une intervention difficile qui nécessite des opérateurs expérimentés [21].

#### 1-2 Traitement chirurgical à visée palliative [98, 177, 178, 179]:

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 résectabilité 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.

Dans notre série, 16 malades (soit 13,33 %) ont bénéficié d'une intervention palliative.

##### a) Exérèse palliative:

Cette technique se définit comme une intervention laissant en place du tissu néoplasique, des métastases hépatiques, des métastases péritonéales ou des ganglions inextirpables. Elle est représentée par la gastrectomie palliative ou de propreté sans curage ganglionnaire.

b) Dérivations palliatives:

Les dérivations internes laissent en place la tumeur, elles sont indiquées dans le cas d'une tumeur sténosante inextirpable. Il s'agit soit d'une gastroentéroanastomose, soit d'une anastomose oeso-tubérositaire ou soit d'une anastomose oeso-jéjunale. Les dérivations biliaires se discutent lors d'un ictère associé au cancer gastrique par envahissement du pédicule hépatique.

c) Stomies digestives:

Elles sont indiquées dans le cas d'une tumeur inextirpable obstructive et qu'une dérivation interne ne peut être pratiquée. Il s'agit soit d'une gastrostomie ou de jéjunostomie. Une stomie colique ou grêlique peut s'imposer en cas de carcinose péritonéale macronodulaire entraînant une occlusion intestinale.

Dans notre série, une jéjunostomie d'alimentation a été réalisée chez 6 malades, une gastroentéro-anastomose chez 9 malades et une chirurgie d'exérèse sans curage ganglionnaire chez un malade.

1-3 Complications de la chirurgie [122, 123] :

a) Complications post-opératoires:

Elles sont représentées par :

- Fistules digestives.
- Abscesses de la paroi et abscesses de la rate postopératoires.
- Péritonite aiguë postopératoire.
- Pancréatites postopératoires.
- Ischémies du grêle postopératoires.

Ces complications sont plus fréquentes en cas de spléno pancréatectomie qu'en cas de splénectomie seule ou de l'exérèse sans spléno pancréatectomie.

La chirurgie du cancer gastrique, comme toute chirurgie, peut se compliquer d'accidents thrombo-emboliques, de complications cardiaques, pulmonaires ou rénales...etc.

b) séquelles de la gastrectomie :

Les séquelles de la chirurgie du cancer de l'estomac sont représentées par :

- Des troubles digestifs à type de douleurs, vomissements, diarrhées et dumping syndrome. Ce dernier est fait d'un malaise général avec gêne épigastrique, immédiatement postprandial, calmé par le décubitus. Il résulte de l'inondation brutale du grêle par les aliments hyperosmolaires. La cause la plus fréquente des diarrhées après chirurgie gastrique est la vagotomie tronculaire (section du nerf pneumogastrique). La diarrhée, due essentiellement à des troubles moteurs, cède en général dans l'année qui suit l'intervention.
- Des signes fonctionnels des vagotomies : reflux oesophagien, épigastralgies, vomissements et diarrhées.
- Les crises d'hypoglycémie fonctionnelle post-prandiale tardive (2e ou 3e heure) sont toujours dues à un excès d'apports en glucides d'absorption rapide.
- Des troubles nutritionnels : amaigrissements, anorexie et anémie carencielle ou mégaloblastique. L'anémie macrocytaire et mégaloblastique par déficit en facteur intrinsèque survient 3 à 7 ans après une gastrectomie totale. Elle est très rare après gastrectomie partielle. Elle est prévenue et traitée par l'administration de vitamine B12 par voie intramusculaire (1 mg tous les 6 mois) pendant toute la vie du patient qui a subi une gastrectomie totale. Une anémie par carence martiale est fréquente après gastrectomie partielle.

- La récurrence tumorale sur moignon de gastrectomie qui est favorisée par le reflux biliaire. D'ailleurs, un de nos patients avait dans les antécédents une gastrectomie pour cancer gastrique avec survenue d'une récurrence avec un intervalle libre de 6 ans.

## 2- Traitement endoscopique [98,126] :

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

Les deux problèmes majeurs de cette nouvelle technique de traitement

« mini-invasif » sont :

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

Les différentes étapes de la mucosectomie endoscopique sont :

- le repérage de la lésion et de ses limites : intérêt majeur des colorations,
- le marquage des marges de résection avec un infundibulotome,
- l'injection sous muqueuse de sérum physiologique en débutant l'injection au pôle inférieur de la lésion,
- l'aspiration-résection de la lésion en utilisant du courant de section pur,
- la récupération de tous les fragments et reconstitution de la lésion sur une plaque de liège.

Aucune étude randomisée ou synthèse méthodique de la littérature sur la place de la mucosectomie endoscopique par rapport à la chirurgie n'ont été retrouvées. Les

études disponibles sont des séries rétrospectives japonaises [124, 125] qui montrent l'absence de différence entre chirurgie et mucoséctomie 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 mucoséctomie est le traitement de première intention en cas de cancer gastrique superficiel au Japon. La mucoséctomie 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).

### 3- Place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers 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 néoadjuvants, et de réduire la masse tumorale chez les malades métastatiques pour augmenter leur survie en cas d'inopérabilité [127].

#### 3-1 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 monochimiothérapie. Sa combinaison avec autres molécules permet d'augmenter le taux de réponse :

- ECF (Epirubicine, Cis-platine 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 methotrexate) 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 [129].

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, oxiplatin et irinotecan.

L'irinotecan est un dérivé hémisynthétique de la camptothécine. La posologie habituelle est de 350 mg/m<sup>2</sup> en monochimiothérapie toutes les 3 semaines. Les essais d'intensification thérapeutique menés ont déterminé une dose de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines en monothérapie et de 260 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours selon un schéma

FOLFIRI, mais ont été gênés par la fréquence et gravité des effets secondaires engendrés [130].

Le docétaxel est un dérivé semi-synthétique des taxanes, son taux de réponse dans les cancers gastriques est approximativement de 20% [126].

3-2 Protocoles :

a) Monochimiothérapie :

L'efficacité des monochimiothérapies a été testée dans de nombreuses études de phase II, avec des taux de réponse (pourcentage de malades ayant une réduction de leur masse tumorale d'au moins 50% pour une durée minimale de 4 semaines) compris entre 8 et 35% (tableau 44) [128].

Tableau 44 : Mono chimiothérapies dans les cancers gastriques (Essais de phase II) [128].

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

L'utilisation de monochimiothérapies est aujourd'hui réservée ; en pratique courante ; aux patients atteints de cancers gastriques inopérables, en deuxième ou troisième ligne de traitement, après échappement à des protocoles de polychimiothérapie et ayant encore un état général satisfaisant (indice de performance de l'organisation mondiale de la santé OMS inférieur à 3). Chez ces patients, les perfusions continues de 5-FU ou la mitomycine C en perfusion longue toutes les 3 semaines peuvent encore trouver une indication [126].

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

Il est à rappeler, que pour l'instant, aucune monothérapie ne démontre un impact sur la survie [126].

b) 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 [131].

Plusieurs combinaisons de drogues ont été testées (tableaux 45 et 46).

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

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

Tableau 45: Sélection de polychimiothérapies dans les cancers gastriques (essais de phase II) [128].

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

Tableau 46 : Principales polychimiothérapies testées dans le cancer de l'estomac  
(essais de phase II ou essais de phase III) [128]

Références	Schéma thérapeutique	Nombre de patients évaluables	Reponses (%)	Survie médiane (mois)
Kovach 1974	5 FU + BCNU	34	41	-
Mac Donald 1980	5 FU + ADRIA + MMC (FAM)	62	40	8_10
Cullian 1985	5FU 5FU + ADRIA 5FU + ADRIA + MMC (FAM)	51	18	-
WILLS 1991	FAM FAMTX	105 107	9 41 P<0,001	6,7 9,7 P<0,001
Kim 1993	5FU 5FU + ADRIA + MMC (FAM) 5FU + CDDP (P-FU)	94 98 103	26 25 51 p < 0,01	7 7 8 -
Vanhoefer 2000	VP16 + 5FU + AF (ELF) CDDP + 5 FU (P-FU) 5 FU + ADRIA + MTX (FAMTEX)	399	9 20 12	7,2 7,2 6,7
WEBB 1999	EPI + CDDP + S FU (ECF) 5 FU + ADRIA + MTX (FAMTX)	274	46 21 p = 0,00003	8,7 6,1 p = 0,0005
Cocconi 1994	5 FU + ADRIA + MMC (FAM) CDDP + 5 FU + EPI + AP (P-ELF)	52 85	5,6 46 p = 0,0001	5,6 8,1 -
Murad 1999	FU paclitaxel	29	65	12
Boku 1999	CDDP - CPT	44	48	9

Tableau 47 : Les protocoles de chimiothérapie utilisés par le Centre d'Oncologie Hassan II d'Oujda dans notre étude pour le traitement des carcinomes gastriques

Protocole de Chimiothérapie		Situation	Fréquence
EOX	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %. Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5% Capécitabine 625 mg/m <sup>2</sup> x 2 par jour en continu Traitement reproduit tous les 21 jours.	adjuvante	Chez un patient
		peropératoire	Chez 6 patients
		palliative	Chez 14 patients
ECX	Epirubicine 50 mg/m <sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %. Cisplatine 60 mg/m <sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %. Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCL + 1g sulfate de Magnésium à passer en 2 heures post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCL + 1 amp gluconate de calcium à passer en 2 heures Capécitabine 625 mg/m <sup>2</sup> x 2 par jour en continu Traitement reproduit tous les 21 jours.	peropératoire	Chez 2 patients
		palliative	Chez 4 patients
Capécitabine seule	Capécitabine 1250mg /m <sup>2</sup> X2 par jour per os de J1 à J14 Traitement reproduit tous les 21 jours	adjuvante	Chez un patient
		palliative	Chez un patient
FOLFOX	Oxaliplatine 85 mg/m <sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique à J1. Acide folinique 400 mg/m <sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m <sup>2</sup> ) en 2 h dans 250 ml G 5 % Rincer puis 5 FU 400 mg/m <sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5 % Puis 5 FU 2400 mg/m <sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur portable Traitement reproduit tous les 14 jours.	palliative	Chez 12 patients
XELOX	Oxaliplatine 130 mg/m <sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5% Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> x 2 par jour per os de J2 à J15 Traitement reproduit tous les 21 jours.	palliative	Chez 12 patients
XELIRI	Irinotécan 240 mg/m <sup>2</sup> par jour per os de J1 à J21 Capécitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> X2 par jour per os de J 2 à J15 Traitement reproduit tous les 21 jours.	palliative	Chez 6 patients
Irinotécan	Irinotécan 180 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % Traitement reproduit tous les 14 jours	palliative	Chez 13 patients
Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 60 min dans 500 cc de G5% Traitement reproduit tous les 21 jours	palliative	Chez 4 patients

### 3-3 Modalités de la chimiothérapie :

#### a) Chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante :

Plusieurs stratégies ont été largement étudiées dans le but d'améliorer les résultats thérapeutiques des patients présentant un cancer de l'estomac. 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 néoadjuvante ou adjuvante.

Trois stratégies possibles ont été largement étudiées au cours d'études randomisées : la chimiothérapie postopératoire, la chimiothérapie peropératoire et la chimioradiothérapie postopératoire [174].

La chimiothérapie péri opératoire des formes résécables est une référence. L'efficacité de cette stratégie est démontrée par deux études randomisées [182,183]. Les chimiothérapies utilisées étaient l'association Épirubicine-Cisplatine-5FU (ECF) dans l'étude anglaise et 5FU-Cisplatine dans l'étude française. La survie sans maladie et la survie globale étaient significativement allongées par la chimiothérapie périopératoire. Le bénéfice semblait s'appliquer à toutes les tranches d'âge et d'état général, aux 2 sexes, et à toutes les localisations dans l'étude anglaise. Aucune étude de sous-groupes concernant le stade, le type histologique ou le nombre de cures réalisées n'est disponible. Ces publications justifient la recommandation de présenter les malades en réunion de concertation multidisciplinaire dans la période préopératoire [134].

La chimiothérapie néo-adjuvante des formes localement évoluées non résécables n'est pas validée par la littérature mais les études de phase II dans ce domaine et les résultats dans les formes localisées autorisent un accord d'experts pour la proposer [134].

La méta-analyse des données individuelles de 3 838 patients dans 17 essais montre un bénéfice de la chimiothérapie postopératoire à base de 5 Fluorouracile (Hazard Ratio 0,82 IC95 % : 0,76-0,90,  $p < 0,001$ ) [184]. Pour les études européennes le bénéfice est significatif (HR 0,83 IC95 % : 0,74-0,94) (supplementary online content). La phase III randomisée Xelox versus surveillance montre un bénéfice en survie globale significatif dans la population asiatique. Il faut remarquer que dans cette étude, la chimiothérapie postopératoire a été administrée chez 90 % des patients du groupe traitement [185]. En occident la faisabilité d'une chimiothérapie postopératoire est de l'ordre de 50 %.

La chimiothérapie intra-péritonéale per-opératoire ou postopératoire immédiate n'est pas validée pour les formes résécables et fait l'objet d'une étude clinique internationale (projet en cours de finalisation) [134].

Dans notre étude, deux patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante avec le protocole EOX (n=1), capécitabine seule (n= 1). Huit patients ont eu une chimiothérapie péri-opératoire avec le protocole EOX (n= 6) et ECX (n=2), avec 1 patient décédé après la 1ère cure de chimiothérapie par une mauvaise tolérance.

b) Chimiothérapie palliative :

La place de la chimiothérapie palliative dans la prise en charge des adénocarcinomes métastatiques de l'estomac a été démontrée dans les années 90 par 4 essais randomisés de faibles effectifs ayant comparé un traitement par chimiothérapie (polychimiothérapies) aux soins de support [143, 144]. La chimiothérapie palliative permet un allongement de la survie et de la qualité de vie, mais aucun schéma ne permet d'améliorer la médiane de survie au-delà de 1 an.

Les principaux protocoles de chimiothérapie palliative [134] :

Chez les patients dont la tumeur surexprime le récepteur HER2 (famille des récepteurs de l'EGF) l'étude de phase III ToGA a montré que l'association 5FU-cisplatine-trastuzumab, ou capecitabine-cisplatine-trastuzumab, (Herceptin<sup>®</sup>, inhibiteur de HER2) augmentait significativement la survie par rapport au traitement de référence par chimiothérapie seule (5FU-cisplatine ou capecitabine-cisplatine) 13,8 versus 11,1 mois, (HR 0,74 IC 95 % : 0,60-0,91, p=0,0046) [132]. Cet effet était important dans le groupe des patients dont la tumeur exprimait fortement HER2 en immunohistochimie (IHC3+) ou en hybridation in situ (FISH+ et IHC2+). Moins de 20 % des cancers de l'estomac surexprimaient HER2, les adénocarcinomes du cardia et les formes intestinales semblaient exprimer plus souvent HER2. L'utilisation de Trastuzumab était associée à une cardiotoxicité. Une surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en échographie tous les 3 mois est recommandée (accord d'experts). Cette efficacité d'un traitement ciblé justifie la recherche systématique d'une surexpression d'HER2 en immunohistochimie avant de décider d'un traitement de chimiothérapie. Les modalités de standardisation de l'IHC ont été récemment publiées. Il est indispensable que le matériel biopsique soit suffisamment riche en cellules tumorales, et que l'immunomarquage distingue clairement la fixation membranaire sur au moins 5 cellules tumorales pour une biopsie et 10 % des cellules pour une pièce opératoire. Le marquage cytoplasmique n'a pas de valeur. Au grossissement 40 l'absence de fixation membranaire est cotée 0, la fixation rare est cotée 1, modérée 2 (visible dès un grossissement 10-20) et intense 3 (visible dès un grossissement 2,5-5). Les deux anticorps (Hercep Test et 4B5) sont utilisables, cependant il semble que le 4B5 donne des fixations plus reproductibles.

L'ECF associant épirubicine, cisplatine et 5-FU continu est un schéma de référence. Le bénéfice en survie est faible comparé au FAMTX (9 versus 6 mois). Les

données de tolérance et d'efficacité de l'étude REAL [138] montrent une équivalence entre le cisplatine et l'oxaliplatine, le 5FU et la capecitabine. Les protocoles ECC, EOF et EOX peuvent remplacer le schéma ECF même si l'oxaliplatine n'a pas obtenu l'AMM dans cette indication. La capecitabine a l'AMM dans l'adénocarcinome gastrique, ce qui a conduit certaines équipes à simplifier le protocole ECF en l'utilisant pour remplacer le 5FU continu.

L'association docetaxel-cisplatine-5-FU (DCF) a l'AMM en Europe en première ligne des cancers gastriques métastasés. Cette association a été comparée en phase III au 5-FU-cisplatine. Les résultats sont en faveur du DCF pour le taux de réponse, la survie sans récurrence et la survie globale (10,2 mois versus 8,5 mois,  $p=0,006$ ), au prix d'une toxicité hématologique plus importante [133]. Une administration fractionnée du docetaxel permet de diminuer la toxicité hématologique. L'association docetaxel et 5fluorouracil ou capecitabine semble aussi efficace que la trithérapie.

L'association 5-FU et cisplatine sous sa forme classique sur 5 jours ou sous forme de LV5FU2-cisplatine est largement utilisée. Une étude française suggère une équivalence d'efficacité et une meilleure tolérance du LV5FU2-cisplatine par rapport au schéma classique [135]. La capecitabine peut remplacer le 5Fluorouracile injectable dans l'association au cisplatine. La méta-analyse des données individuelles de deux grands essais randomisés montre une différence significative en faveur de la capecitabine par rapport au 5 FU injectable [136].

Le FOLFOX dans une étude de phase III a montré une efficacité équivalente à celle d'un schéma de FU-AF-cisplatine, avec une supériorité du bras contenant l'oxaliplatine, significative en termes de taux de réponse, de temps jusqu'à échec du traitement (TTF) et de survie sans progression chez les sujets de plus de 65 ans [137]. L'oxaliplatine n'a pas d'AMM dans cette indication.

Le FOLFIRI testé dans l'essai de phase II randomisée FFCD 9803 (FOLFIRI vs LV5FU2-cisplatine vs LV5FU2) est mieux toléré que le LV5FU2-cisplatine ; les résultats en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale était en faveur du FOLFIRI [140]. Les études randomisées n'ont pas montré de différence en faveur de l'irinotecan [142,180]. La qualité de vie pendant la chimiothérapie est significativement moins détériorée par un traitement à base d'irinotecan que par un traitement par 5FU-cisplatine. L'étude FFCD 0307 comparant les séquences de première et deuxième lignes FOLFIRI-ECX et ECX-FOLFIRI montre que le temps jusqu'à échec du traitement est supérieur avec le FOLFIRI [181]. Ce paramètre composite prend en compte l'échec par progression mais également par arrêt pour toxicité. L'Irinotecan n'a pas d'AMM dans cette indication.

Pour les patients métastatiques d'emblée, une chimiothérapie palliative a été proposée chez 48 cas d'adénocarcinome (40%) :

- La chimiothérapie palliative de 1ère ligne a été à base d'EOX (n=14), ECF (n=1), FOLFOX (n=12), XELOX (n=12), Capécitabine seule (n= 1), EOX puis FOLFOX (n=1), FOLFOX puis ECX (n=4), FOLFOX puis Xeloda (n=1), FOLFOX puis XELOX (n=1) et CDDP- 5FU puis FOLFOX pour 1 cas.
- La chimiothérapie de 2ème ligne à base d'Irinotecan seul a été administrée chez 13 patients, Docetaxel (n=2), et XELIRI (n=6).
- La chimiothérapie de 3ème ligne à base de Docetaxel a été administrée chez 2 patients.

### 3-4 Effets secondaires de la chimiothérapie [186] :

#### Ø Effets secondaires communs et non spécifiques :

- Les troubles digestifs tels que :

o Les nausées et vomissements ne sont pas systématiques.

o Les stomatites sont très douloureuses et d'intensité variable depuis la simple irritation muqueuse jusqu'aux ulcérations, à prévenir par des bains de bouche bicarbonatés.

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

o Les déshydratations peuvent être liées aux diarrhées, vomissements, anorexie, et doivent être compensées activement.

- La Toxicité Hématologique : constante, dose dépendante, avec risque d'anémie, de neutro/thrombopénie avec complications infectieuses et hémorragiques.

- L'immunodépression avec fréquence et gravité des infections virales.

- L'atteinte de la gamétogenèse : les médicaments alkylants sont le groupe de médicaments cytostatiques qui entraînent le plus fréquemment des lésions irréversibles des gonades.

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

#### Ø Effets secondaires spécifiques :

Les effets secondaires spécifiques de la chimiothérapie ne sont pas liés à l'effet cytolytique mais à la nature de la molécule.

Ces Effets secondaires peuvent être de type :

- Toxicité digestive :
  - o Diarrhées : 5FU, anthracyclines, camptothécine, FAMTX.
  - o Elévation des transaminases : taxanes, MTX.
  - o Les nausées et vomissements sont parfois plus spécifiques (CDDP +++).
- Toxicité cardiaque :
  - o Les anthracyclines conduisent de manière dépendante de la dose cumulative à une insuffisance cardiaque par faiblesse de contraction et dilatation des ventricules.
    - o Le spasme coronaire n'est observé que depuis l'utilisation de l'infusion continue de 5 FU à fortes doses. Il est rare (1 à 2%).
  - Toxicité pulmonaire : à type de pneumopathies interstitielles, de pneumopathies d'hypersensibilité aiguës et réversibles, d'hyperréactivité bronchique voire d'OAP aigu non cardiogénique. Le méthotrexate, la mitomycine et le BCNU sont le plus souvent incriminés.
- Toxicité rénale :
  - o Atteinte glomérulaire et tubulaire : le MTX peut entraîner une nécrose tubulaire aiguë à limiter par l'alcalinisation, l'hydratation et l'acide folique comme antidote.
    - o Syndrome hémolytique urémique : la mitomycine peut y être incriminée.
  - Neurotoxicité et ototoxicité :
    - o Polynévrites induites par le Cisplatine et l'Oxaliplatine.
    - o Un syndrome cérébelleux est décrit après l'utilisation de 5-FU le plus souvent réversible.
      - o L'ototoxicité est fréquente après l'administration de Cisplatine.
  - Toxicité cutanéomuqueuse elle peut se présenter sous forme de :

- photosensibilisation au 5-FU.
- syndrome de Lyell au MTX et à la mitomycine.
- altération des ongles avec le 5-FU, et les taxanes.
- alopecie avec le 5-FU et MTX.

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

#### 4- Place de la radio-chimiothérapie dans le traitement des cancers gastriques :

L'intérêt de la radiochimiothérapie comme traitement loco-régional a été mis en évidence dans plusieurs études.

##### 4-1 Radiochimiothérapie adjuvante [134]:

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

La radiochimiothérapie adjuvante s'est montrée efficace dans l'étude de phase III de MacDonald et al [160]. Les critiques principales de cet essai portaient sur : 1) le curage ganglionnaire qui était D0 dans 54 % des cas, 2) la toxicité d'un schéma de chimiothérapie obsolète, le FUFOL (5 FU injecté en bolus). L'analyse multivariée réalisée secondairement sur la population de l'essai par Hundahl et al [161] 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 radiochimiothérapie 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 [187]. L'analyse de sous-groupe de l'étude de MacDonald présentée à l'ASCO 2009 a montré que la radiochimiothérapie postopératoire n'était pas efficace en cas de tumeur à cellules indépendantes [188]. Une étude rétrospective a suggéré que le remplacement du FUFOL par le LV5FU2 simplifié réduisait la toxicité [189]. Le statut nutritionnel du malade est d'importance majeure pour la tolérance de la radiochimiothérapie adjuvante. Ce traitement ne doit être proposé que chez des malades non dénutris, ayant un apport quotidien d'au moins 1500 Kcal/24h. L'article de Caudry et al [190] fait le point sur les volumes cibles de la radiothérapie. La radiochimiothérapie peut être considérée comme une option.

Dans notre étude, huit patients ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante adjuvante type MacDonald.

#### 4-2 Radiochimiothérapie pré-opératoire [162] :

Cette approche thérapeutique a deux principaux objectifs :

- Une réduction du volume tumoral permettant d'augmenter les chances d'une résection curative.
- Une stérilisation des métastases microscopiques (infra-cliniques) permettant de diminuer le risque de récurrence.

Certains auteurs suggèrent qu'une RCT pré-opératoire est mieux tolérée par les patients qu'une RCT post-opératoire vu la détérioration du statut nutritionnel observé après la chirurgie.

Une étude de phase I-II ayant évalué l'effet de la RCT pré-opératoire dans le cas du cancer résecable a montré qu'une radiothérapie de 45 Gy associée à une perfusion de Paclitaxel permettait une réponse complète dans 11 % des cas et réponse incomplète dans 45%, le taux de survie sans récurrence à 2 ans était de 29 %. Cependant,

dans le cas de perfusion de 5-FU avec une radiothérapie de 45 Gy, le taux de réponse complète était de 11%, et celui de la réponse incomplète était de 41 % avec une médiane de survie de 34 mois.

En effet, aucune étude n'a démontré clairement les bénéfices de la RCT préopératoire.

## 5- Autres méthodes thérapeutiques :

### 5-1 Chimiohyperthermie intra-péritonéale (CHIP) [163] :

La carcinose péritonéale est l'une des principales complications de l'adénocarcinome gastrique, elle se rencontre chez 30 % des cas. Dans notre série, elle est observée dans 29,11% des malades.

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

## 5-2 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 [164].

L'efficacité de l'imatinib (inhibiteur de tyrosines-kinases) dans les tumeurs stromales localement avancées ou métastatiques est maintenant bien établie [193]. Son efficacité a radicalement modifié le pronostic des GIST évoluées, avec, dans deux essais de phase III, plus de 50 % de réponse objective (RO) et un taux de survie à 1 an de 85 % [198, 199]. La dose recommandée est de 400 mg/j dans les cas où le génotype de la tumeur n'est pas connu. Le génotypage des tumeurs devant bénéficier d'un traitement par imatinib est désormais recommandé, la posologie de 800 mg/j d'emblée étant plus efficace en termes de survie sans progression, pour les tumeurs mutées sur l'exon 9 du gène KIT. En revanche, son bénéfice en traitement adjuvant ou néo-adjuvant n'est pas encore parfaitement connu et fait l'objet d'études en cours [193]. La rétention hydrique (du simple œdème péri-orbitaire au plus rare anasarque), l'asthénie, les troubles digestifs et les myalgies sont des toxicités non limitantes. La survenue d'une hémorragie par lyse tumorale est exceptionnelle [197].

Le sunitinib en deuxième ligne après échappement à l'imatinib permet un allongement significatif de la survie sans progression par rapport au placebo (27,3 versus 6,4 semaines) [196].

MabThera est un anticorps thérapeutique qui se lie à une protéine spécifique, l'antigène CD20 - à la surface des cellules B normales et malines. Il est indiqué en association à une chimiothérapie CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20+. La posologie est à 375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire ou toutes les 3 semaines avec des ajustements thérapeutiques [200].

#### 5-3 Support nutritionnel [191] :

L'amaigrissement est un signe révélateur du cancer gastrique dans 62 % des cas, il est majoré par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. De ce fait, une prise en charge nutritionnelle post-opératoire s'impose. Elle est basée sur la reprise rapide de l'alimentation entérale soit par une alimentation orale qui doit être fractionnée avec 5 à 6 repas par jour, soit par une jéjunostomie d'alimentation si nécessaire. La ration calorique nécessaire est d'au moins 1500 Kcal.

L'anorexie et la cachexie sont traitées par les glycocorticoïdes et l'acétate demegestrol afin d'induire une sensation de faim, une prise de poids et une réduction des douleurs.

## II- INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

### 1- Les indications thérapeutiques des adénocarcinomes [134]

:(Protocoles thérapeutiques chimiothérapie – radiothérapie : voir Annexe 1)

#### 1-1 Traitement des formes localisées :

L'exérèse chirurgicale représente le seul espoir d'un traitement curatif de l'adénocarcinome gastrique. Le type de l'exérèse dépend du siège de la tumeur et de son extension.

##### a) Etendue de l'exérèse et du curage ganglionnaire :

- Pour les cancers de l'antrum non linéaire 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
- Le curage appelé « D1,5 » (D1+ curage coeliaque, 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 que 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.
- Pour le curage ganglionnaire des cancers de la grosse tubérosité suspects d'être T3 ou T4, une splénectomie doit être discutée.
- Rétablissement de la continuité : quelle que soit la gastrectomie il n'y a aucun standard de rétablissement de continuité. Celui-ci est laissé au choix du chirurgien
- Le statut nutritionnel des malades traités pour cancer gastrique doit être amélioré ou préservé pendant toute la prise en charge. Une alimentation entérale par sonde ou jéjunostomie est préférable à la nutrition parentérale, qui n'est envisageable que dans la période péri-opératoire.

b) Recommandations :

- Le dossier du malade doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant tout traitement.
- La chimiothérapie péri-opératoire doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à IA.
- La chimiothérapie utilisée peut être faite selon un schéma ECF (3 cures avant et 3 cures après la chirurgie) ou 5FU-cisplatine (2 à 3 cures avant et après la chirurgie).
- La résection chirurgicale et le curage ganglionnaire doivent être proposés selon les modalités décrites au chapitre 1-1-a.
- Une radiochimiothérapie postopératoire doit être proposée aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie préopératoire si la tumeur est de stade II ou III et que l'état général et nutritionnel le

permet. Le cas particulier de la tumeur T3N0 (stade IIA) doit être discuté car le risque de récurrence est probablement plus faible que pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire.

c) Options :

- Pour les formes superficielles T1 la mucosectomie peut être discutée. Elle doit s'associer à l'éradication d'*Helicobacter pylori*.
- Le schéma de chimiothérapie périopératoire peut être un schéma ECX ou LV5FU2-cisplatine. Attention si le LV5FU2 cisplatine remplace le 5FU cisplatine le nombre de cures utilisé en périopératoire est modifié en raison du rythme différent des deux protocoles. Deux cures de 5FU cisplatine correspondent à 4 cures de LV5FU2 cisplatine.
- Une radiochimiothérapie doit être discutée au cas par cas pour les malades présentant un envahissement ganglionnaire  $\geq$  N1 après un curage ganglionnaire D1 ou D2, selon l'état général et nutritionnel du malade, en prenant en compte son avis après information.
- La chimiothérapie du protocole Mac Donald peut être remplacée par un protocole LV5FU2.
- Une chimiothérapie à base 5FU (LV5FU2) postopératoire chez les patients non traités en préopératoire et présentant un envahissement ganglionnaire. La durée de la chimiothérapie proposée est de 6 mois. La chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX).

d) Cas particulier de la limite :

Le diagnostic de limite est macroscopique (paroi rigide épaisse blanchâtre) avec histologiquement des cellules indépendantes en bague à chaton au sein d'un stroma fibreux. L'extension est volontiers sous muqueuse dans la paroi gastrique,

lymphophile et péritonéale mais rarement métastatique à distance. Il faut les distinguer des adénocarcinomes non linitiques à cellules indépendantes.

La gastrectomie doit être totale avec analyse extemporanée des tranches de section œsophagienne et duodénale.

Les indications de la chimiothérapie péri-opératoire adjuvante sont les mêmes, à stade égal, que pour les autres histologies.

## 1-2 Traitement des formes localement évoluées et métastatiques :

1-2-1 En première intention :

a) Etendue de l'exérèse :

- La chirurgie palliative de l'estomac ne doit s'envisager, en réunion de concertation pluridisciplinaire, que pour les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez des malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois). La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible. Dans les autres cas les traitements endoscopiques et/ou médicaux doivent être discutés.
- 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 clippés pour faciliter une éventuelle irradiation postopératoire.
- La résection des métastases hépatiques doit être discutée au cas par cas selon les possibilités techniques, le bilan des lésions, l'état général du malade et uniquement si toutes les métastases sont résécables. Si le malade est laparotomisé (ou en cas de laparoscopie diagnostique) un contrôle anatomopathologique est indispensable pour les métastases non

résécables. Les métastases ovariennes doivent être réséquées si une gastrectomie est réalisée.

b) Recommandations :

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

- Cas des tumeurs avec surexpression de HER2 :

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

- Tumeurs sans hyperexpression de HER2 :

- ECF : La capécitabine (Xéloda®) peut remplacer le 5FU en perfusion continue (protocole ECC). L'oxaliplatine (protocole EOX) peut remplacer le cisplatine.
- DCF : la prescription de G-CSF est recommandée en raison de l'hématotoxicité potentielle de cette chimiothérapie, à réserver aux patients en bon état général.
- 5FU-cisplatine
- Le FOLFOX peut être proposé hors essai après validation de l'indication en RCP.
- Le FOLFIRI peut être proposé hors essai après validation de l'indication en RCP.

c) Options :

- LV5FU2 (standard ou simplifié) chez les sujets âgés avec contre-indication aux autres schémas.
- LV5FU2-cisplatine standard ou simplifié, à la place du 5FU-cisplatine classique sur 5 jours.
- Le DCF modifié par fractionnement du docetaxel permet de diminuer la toxicité hématologique.
- Docetaxel capecitabine.

d) Cas particuliers :

- L'adénocarcinome gastrique localement avancé non résécable. Le diagnostic de non résécabilité doit être fait soit après une première laparotomie soit après bilan pré thérapeutique complet ou laparoscopie : chimiothérapie palliative de première ligne (ci-dessus) avec 2<sup>ème</sup> look en cas de réponse objective.
- En cas de carcinose péritonéale, la péritonectomie avec chimio-hyperthermie intra péritonéale (CHIP) est à réserver aux centres experts. Cette procédure lourde et non encore standardisée est réservée à des malades sélectionnés en bon état général, chez qui la carcinose est macroscopiquement résécable.
- La résection des métastases hépatiques et de la tumeur primitive, si elle est en place, doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état général et des données de l'imagerie qui doit comporter un scanner spiralé thoraco-abdominal. Elle ne doit être proposée que si : 1) les arguments radiologiques permettent d'espérer qu'elle soit 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.
- Cancers incomplètement réséqués non métastatiques (R1 ou R2). Discuter une radiothérapie ou une radiochimiothérapie 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.

#### 1-2-2 En deuxième ligne :

Aucune étude n'a été menée dans le but de prouver l'utilité d'une chimiothérapie de deuxième ligne. Cependant l'étude FFCD 0307 montre la bonne tolérance et la faisabilité d'une chimiothérapie de deuxième ligne par FOLFIRI ou ECX (épirubicine, cisplatine, Xeloda®) [192].

Le choix de la chimiothérapie se fera en fonction de l'âge et de l'état général du patient. Les schémas FOLFIRI, FOLFOX, l'association 5FU-mitomycine C peuvent être proposés éventuellement. Le principe est de choisir un traitement ne comportant pas les molécules utilisées en première ligne.

## 2- Les indications thérapeutiques des GIST [193]:

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

## 2-1 Les GIST résécables non métastatiques, résection R0 :

### a) Recommandations :

- Chirurgie d'exérèse R0.
- Imatinib 400 mg/j en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST à haut risque de récurrence.

### b) Options :

- Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST à risque intermédiaire de récurrence.
- Cas particulier des petites GIST:

- Si GIST de l'estomac < 2 cm de diamètre : surveillance possible ou résection chirurgicale. Surveillance écho- endoscopique (ou à défaut par endoscopie) à 6 mois, 18 mois puis tous les 2 ans, à adapter en fonction du terrain et de la croissance éventuelle de la lésion.

- Si GIST de l'estomac > 2 cm de diamètre: résection chirurgicale

## 2-2 GIST résécable non métastatique, résection R1 ou R2 :

- Discuter une reprise chirurgicale, surtout en cas de résection R2 car la valeur péjorative d'une résection R1 n'est pas clairement établie (avis d'experts). Lorsque la séreuse est envahie (GIST de grande taille) ou qu'il y a eu une effraction tumorale, le pronostic est surtout lié à l'essaimage péritonéal et non plus à la tranche de section viscérale et une reprise d'exérèse n'est donc pas utile. En revanche, la reprise se discute lorsque que le patient est potentiellement curable par la chirurgie (séreuse non envahie, pas d'effraction tumorale et lésion de risque faible ou intermédiaire de malignité, car dans le cas contraire le risque est surtout métastatique). L'importance du geste

chirurgical et le risque de séquelles associées sont aussi des éléments dont il faut tenir compte.

- Si une reprise n'est pas possible, que la résection est R2 (macroscopiquement incomplète) il faut discuter un traitement par imatinib et une reprise chirurgicale dans un deuxième temps.
- Imatinib en adjuvant post-opératoire pendant 3 ans si GIST risque élevé ou au moins 1 an si risque intermédiaire de récurrence en cas de résection R1.
- Imatinib en post-opératoire sans limitation de durée si résection R2 et pas de reprise chirurgicale possible.

2-3 GIST de résectabilité douteuse ou chirurgie mutilante (oesophage ou rectum en particulier) :

- Discuter un traitement néo-adjuvant par imatinib 400 mg/j en vérifiant qu'il n'y a pas de résistance primaire à l'imatinib.
- Résection chirurgicale secondaire dans un centre spécialisé à discuter au maximum de la réponse objective après 6 à 12 mois d'imatinib.
- Imatinib en adjuvant post-opératoire si GIST risque élevé ou intermédiaire de récurrence.

2-4 GIST non résectable, non métastatique :

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

2-5 GIST métastatique :

a) Recommandations :

- Traitement par imatinib 400 mg/j.
- Exérèse de la tumeur primitive à discuter si risque de complication.

- Traitement par imatinib 800 mg/j d'emblée si mutation de l'exon 9.
- b) Options :
- Si réponse ou stabilité et résection R0 potentiellement possible : résection ou radiofréquence des métastases après traitement par imatinib (procédure expérimentale), et poursuite de l'imatinib en post-opératoire.
- Exérèse de métastases nécrotiques sous imatinib à discuter si risque de complication, en particulier de rupture de masses liquéfiées.

Cas particulier : résection initiale (avant tout traitement par imatinib) complète (R0) d'une maladie métastatique limitée dans le même temps que la tumeur primitive : traitement complémentaire par imatinib à discuter au cas par cas en comité multidisciplinaire.

### 3- Les indications thérapeutiques des lymphomes B gastriques [194] :

3-1 Lymphomes de la zone marginale du MALT (à petites cellules B dits de faible malignité) :

a) Éradication de H. pylori :

L'éradication de l'HP en principe réservée aux lymphomes de statut H. pylori positif (histologie et/ou sérologie positive) : la trithérapie « classique » (IPP X2 + amoxicilline 1gX2 + clarithromycine 500mgX2) ne doit plus être utilisée en traitement empirique (sans l'antibiogramme) compte-tenu du taux de résistance important à la clarithromycine qui conduit à l'échec du traitement. Les traitements qui devraient être actuellement conseillés sont : la thérapie séquentielle (IPP x 2 + amoxicilline 1g x 2 pendant 5 jours, puis IPPx2 + métronidazole 500mg x 2 + clarithromycine 500 mg x2 pendant les 5 jours suivants), voire la quadrithérapie contenant du bismuth (IPP x 2 + PYLERA ®) pendant 10 jours.

Un contrôle 6 semaines après la fin du traitement vérifiant l'éradication de H. pylori (test respiratoire à l'urée C13) et l'absence de progression endoscopique du lymphome.

Le Suivi endoscopique (multiples biopsies sur zones cicatricielles) tous les 4 à 6 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois la deuxième année puis une fois par an.

b) Traitements en cas de non régression du lymphome après éradication de H. pylori :

Radiothérapie ou chimiothérapie (voir annexes 2 et 3) peuvent être proposées en cas de non régression après l'éradication de H. pylori (grosse masse tumorale, non régression des lésions endoscopiques, infiltrat lymphomateux persistant après 24 mois de suivi) ou dans les formes au statut H. pylori négatif ou translocation t (11;18) positive qui a priori ne régressent pas après antibiothérapie.

3-2 Lymphomes diffus à grandes cellules B :

- Recommandations (protocole voir annexe3) :

Chimiothérapie R-CHOP associant le rituximab au CHOP (Doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone).

L'éradication de H. pylori systématique en vue de traiter l'éventuelle prolifération à petite cellules de type MALT associée.

Il a été démontré dans les lymphomes ganglionnaires (mais jamais dans des études de lymphomes gastriques seuls), que l'association du rituximab à la chimiothérapie (protocole « R-CHOP ») entraîne une survie supérieure comparée au CHOP seul.

## SURVEILLANCE

Peu de travaux ont été publiés sur la surveillance clinique, biologique et radiologique des patients traités pour un cancer de l'estomac. Aucune étude n'a démontré l'impact sur la survie d'un protocole de surveillance (études non randomisées). Ne doivent être surveillés que les malades éligibles à un traitement de la récurrence (chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie) [134].

Les rechutes locales sont les plus souvent associées à une carcinose péritonéale [145].

### 1- Surveillance post-thérapeutique après traitement curatif :

La surveillance après traitement d'un cancer de l'estomac localisé traité par chirurgie (généralement associée à une chimiothérapie péri-opératoire ou à radiochimiothérapie post-opératoire) est basée sur un examen clinique et un scanner thoraco-abdomino-pelvien (ou éventuellement une échographie de l'abdomen et une radiographie du thorax) tous les 6 mois au cours des 5 premières années, puis sur un rythme plus espacé par la suite, afin de dépister une récurrence accessible à un nouveau traitement. La surveillance a également pour objectif de juger du retentissement nutritionnel de la gastrectomie et de dépister une dénutrition et d'éventuelles carences (Vitamine B12, fer, folates ...) [146].

Les recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) [134] :

- 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.

- Un bilan biologique : la possibilité d'anémie post-gastrectomie totale justifie la surveillance de la numération formule une fois par an [134]. Une récurrence peut être marquée par l'ascension de l'ACE du CA 19-9 d'où l'intérêt d'un dosage pré-opératoire de ces marqueurs qui devra être répété en post-opératoire de façon régulière tous les 3 à 6 mois voir annuellement [147].

.Si splénectomie [134,145] :

- 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.
- Antibio prophylaxie 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'antibio prophylaxie recommandée pour les malades allergiques aux bêta-lactamines. Conseils classiques aux splénectomisés (antibio prophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé ...).

Un traitement par Vitamine B12 administrée par voie intra-musculaire (1mg tous les 3 mois) est nécessaire en cas de gastrectomie totale. Lorsque la gastrectomie a été partielle, une surveillance endoscopique régulière, tous les 2 ans avec biopsies systématiques, du moignon gastrique doit être mise en place après 10 ans d'évolution.

Une surveillance endoscopique étroite est également requise dans les rares cas de traitement par voie endoscopique des formes superficielles et précoces des cancers de l'estomac [146].

## 2- Après traitement palliatif :

Pas de recommandations de surveillance. Le suivi par un examen clinique et des examens paracliniques doit être orienté par la symptomatologie [134].

Au Centre d'Oncologie Hassan II d'Oujda, le protocole de surveillance utilisé est celui proposé par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD).

## PRONOSTIC

### I- Facteurs pronostiques des adénocarcinomes :

Malgré l'amélioration des attitudes thérapeutiques, le cancer gastrique reste de mauvais pronostic. En Europe, le taux global de survie à 5 ans est de 24 %, il varie de 22 à 47 % après résection chirurgicale. Au Japon le pronostic est généralement meilleur en raison de l'augmentation du taux de détection des cancers superficiels [148].

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

Trois catégories de paramètres à valeur pronostique sont retrouvées : Facteurs liés à la tumeur, facteurs liés au patient et facteurs liés au traitement, regroupées lors du rapport de l'assemblée de la SOR 2004 [98] comme suit :

#### 1- Age :

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

#### 2- Classification pTNM :

##### 2-1 Extension en profondeur [195]:

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

##### 2-2 Atteinte ganglionnaire [195] :

L'atteinte ganglionnaire semble constituer le facteur pronostic essentiel.

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

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

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

### 2-3 Présence de métastases [195] :

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

### 3- Différentiation cellulaire :

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

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

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

Une chirurgie palliative a une valeur péjorative sur la survie.

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

Une marge d'exérèse envahie à une valeur pronostique péjorative sur la survie par rapport à une marge de résection saine.

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

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

## II- Facteurs pronostiques des GIST :

En dehors de la présence d'un envahissement locorégional ou de métastases qui constituent une preuve formelle de malignité, le pronostic des GIST est souvent difficile à établir. La distinction entre tumeur stromale bénigne et maligne n'est pas aisée et fait l'objet actuellement de nombreux débats. Selon certains anatomopathologistes, les GIST bénignes n'existent pas, toutes les tumeurs stromales, même celles de très faible malignité, pouvant rechuter jusqu'à 20 ans après leur diagnostic initial [149].

Le pronostic des formes localisées est influencé par 3 paramètres dépendants de la tumeur : la localisation (estomac, grêle, etc.), la taille et le nombre de mitoses (tableau 48). On peut ajouter la qualité de la résection chirurgicale, et notamment l'effraction ou la rupture tumorale peropératoire qui assombrit sensiblement le pronostic. La valeur pronostique du type de mutation sera probablement à intégrer dans les prochaines classifications pronostiques : plusieurs études ont étudié le rôle pronostique des différents types de mutation chez les patients opérés d'une GIST localisée : leurs résultats sont parfois contradictoires mais deux tendances semblent se dégager [150].

Tableau 48 : Principaux facteurs pronostiques des GIST localisés [150].

Facteur pronostique	Commentaire
Taille tumorale	< 2, 2-5, 5-10 et > 10 cm
Index mitotique	0-5 mitose/50 HPF vs plus de 5 mitoses
Localisation de la tumeur primitive	Estomac > Grêle > Rectum
Qualité de la résection	R0 > R1 > R2,
Rupture tumorale	Rupture tumorale de mauvais pronostic, risque de récurrence péritonéale.
Type de mutation	Délétion de KIT exon 11 pejoratif. Substitution et mutation ponctuelles de KIT exon 11 probablement favorable. Mutation de PDGFRA probablement favorable. Kit exon 9 péjoratif dans certaines séries. Absence de mutation favorable dans certaines séries

### III- Facteurs pronostiques des lymphomes gastriques [151] :

#### 1- Le grade histologique :

La majorité des auteurs accordent une importance pronostique au type histologique dont l'influence sur la survie est significative [152, 153]. Du fait de son évolution plus lente et son caractère longtemps localisé, le lymphome de bas grade est de meilleur pronostic.

#### 2- le stade d'extension :

Le stade d'extension est également un facteur pronostique majeur. Il est significativement associé au grade histologique. Il est également à l'origine du choix thérapeutique.

#### 3- le taux de LDH :

Des études récentes montrent que le taux sérique de la lactico-déshydrogénase (LDH) est corrélé au volume tumoral, qui lui-même influence la survie.

#### 4- le le type de traitement :

Plusieurs auteurs ont montré que l'exérèse gastrique quand elle est complète, en particulier pour les stades localisés, constitue un facteur pronostique très important [154,155]. En effet, la survie à 5 ans des patients présentant un lymphome gastrique primitif mis en rémission complète traités chirurgicalement était de 73 à 85% contre 16 à 33%. L'utilisation d'un traitement combiné incluant la chirurgie associée à une radiothérapie et/ou une chimiothérapie constitue pour la majorité des auteurs un facteur qui améliore le pronostic par rapport à la chirurgie seule ou à la chimiothérapie exclusive [155, 156].

## 5- Autres facteurs pronostiques :

### 5-1 Age :

Selon plusieurs auteurs, l'âge avancé serait un facteur de mauvais pronostic à cause des risques liés au traitement [155].

### 5-2 Taille de la tumeur :

Elle constitue, pour la plupart des auteurs, le facteur pronostic indépendant le plus significatif, prédictif du contrôle local de la tumeur et de la survie sans récurrence. Une taille tumorale, évaluée au cours de l'examen endoscopique, radiologique et éventuellement par l'étude de la pièce opératoire, inférieure à 5 cm est un facteur de bon pronostic avec une survie sans récurrence qui varie de 63 à 87 %. Une tumeur dont la taille est supérieure à 10 cm est un facteur de mauvais pronostic, la survie à 5 ans n'est que de 8 à 15 %.

### 5-3 Extension pariétale :

L'envahissement de la séreuse et l'extension au-delà de la paroi gastrique qu'il soit objectivé par l'examen écho-endoscopique ou confirmé par l'examen anatomopathologique, constitue un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, lorsque la tumeur est limitée à la paroi gastrique, la survie à 5 ans varie de 60 % à 91 % alors elle n'est que de 31 à 54 % lorsque la tumeur dépasse la paroi gastrique.

### 5-4 Localisation des lésions :

Le siège du processus lymphomateux au niveau de l'estomac, peut conditionner la survie, le retard du diagnostic étant responsable d'une extension tumorale et donc d'un pronostic défavorable. Les lésions de la petite courbure envahissent plus facilement la séreuse. Les tumeurs de siège antral auraient un meilleur pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 89 % contre 20 %.

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

Une valeur pronostique a été mise en évidence pour de nombreux paramètres biologiques. Ils ne sont pas utilisés en pratique courante mais certains pourraient permettre de stratifier les patients dans les essais cliniques [195].

## PREVENTION ET DEPISTAGE

Malgré le développement de l'endoscopie et l'augmentation des résections chirurgicales à visée curative, aucun progrès n'était constaté en matière du pronostic et de la fréquence des cancers superficiels d'où la nécessité d'une réflexion sur les moyens d'améliorer nos pratiques sur le plan du dépistage et de la prévention. Cette réflexion devra envisager essentiellement un dépistage ciblé des lésions précancéreuses et une stratégie d'éradication de l'infection à l'H. pylori aux stades précoces de la cancérogenèse [157].

### 1- Sujets à risque de cancer gastrique : [159]

- Pays à forte incidence de cancer de l'estomac : dépistage de masse de l'infection à Helicobacter pylori, traitement préventif systématique de l'infection précocement au cours de la vie.
- Pays à incidence plus faible, comme la France et le Maroc : dépistage systématique de l'infection non recommandé ; nécessité de sélectionner les patients à haut risque de cancer en vue d'un traitement de l'infection.
- Catégories principales de patients à risque :
  - personnes apparentées au 1<sup>er</sup> degré à un malade ayant un cancer de l'estomac,
  - patients ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer ou ayant été traités par endoscopie pour une néoplasie gastrique superficielle (mucosectomie ou dissection sous muqueuse),
  - patients avec une lésion précancéreuse de l'estomac : pangastrite sévère ou prédominant au niveau du corps de l'estomac, atrophie sévère et/ou

métaplasie intestinale étendues, dysplasie, maladie de Biermer, maladie de Ménétrier,

- patients traités par IPP (inhibiteur de pompe à protons) depuis plus d'un an,
- sujets issus de pays à forte incidence de cancer (pays asiatiques ou pays d'Amérique du sud),
- sujets ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (syndrome de Lynch).

## 2- Exploration endoscopique des sujets à risque de cancer gastrique : [158]

Le dépistage du cancer gastrique proximal ou du cardia n'est pas pour l'instant envisageable. Concernant le cancer gastrique distal, le dépistage de H. pylori est nécessaire chez les patients à risque de cancer gastrique du fait d'antécédents de gastrectomie partielle ou d'antécédents familiaux au premier degré de cancer (parents, frères, soeurs, enfants) (figure 47). Ce facteur, qui expose à un doublement du risque relatif de cancer, doit être recherché comme pour le cancer colorectal.

En cas d'antécédents, le recours à l'endoscopie se discute en fonction de l'âge de diagnostic du cancer chez les apparentés. Si le cancer a été diagnostiqué avant 50 ans, il paraît prudent d'envisager d'emblée l'endoscopie avec biopsies antrales et fundiques pour dépister des lésions préneoplasiques même en l'absence d'infection par H. pylori, car on décrit des mutations germinales responsables de cancers familiaux précoces et extrêmement sévères. Si le cancer a été diagnostiqué après 50 ans, la recherche de la bactérie par un test respiratoire et l'éradication doivent être d'emblée effectuées chez les sujets de moins de 40 ans. L'endoscopie systématique n'est pas justifiée. Chez les sujets de plus de 40 ans, il est préférable d'effectuer

d'emblée une endoscopie avec biopsies gastriques antrales et fundiques qui permettront de diagnostiquer des lésions préneoplasiques et de dépister *H. pylori* qui a tendance à disparaître avec l'évolution de la gastrite atrophique.

1. Antécédent familial au premier degré d'adénocarcinome :
  - chercher et éradiquer *H. pylori* : test respiratoire
  - faire une endoscopie avec biopsies antrales et fundiques
    - Si patient de plus de 40 ans :
      - métaplasie intestinale fundique ?
    - Quel que soit l'âge si antécédent familial d'adénocarcinome avant 50 ans
  
2. Systématique au cours d'une endoscopie haute après 40 ans :
  - pratiquer biopsies antrales et fundiques :
    - atrophie antrale et fundique : éradiquer *H. pylori* ;
    - métaplasie intestinale fundique : surveillance endoscopique. Tous les trois ans ?

Figure 47 : Circonstances de dépistage [158].

### 3- Surveillance endoscopique des lésions précancéreuses :

[159]

Les patients présentant des lésions d'atrophie sévère ou de métaplasie intestinale au niveau de tout l'estomac ou de sa partie proximale doivent être régulièrement surveillés.

- En l'absence de dysplasie, contrôle endoscopique à 3 ans.
- En cas de dysplasie de bas grade et en l'absence de lésion endoscopique visible, réévaluation endoscopique immédiate avec biopsies multiples et endoscopie de contrôle à 6 mois puis tous les ans.
- En cas de lésion endoscopique visible, résection endoscopique pour diagnostic histologique plus précis.

## 4- Surveillance des conditions précancéreuses : [159]

### 4-1 Maladie de Biermer :

- Prévalence de l'adénocarcinome gastrique en cas de gastrite chronique atrophique de type A : 1 à 3%.
- Prévalence des tumeurs carcinoïdes gastriques : 1 à 7%.
- Endoscopie recommandée lors du diagnostic de maladie de Biermer pour la recherche de lésions précancéreuses ou de tumeurs carcinoïdes.
- Intérêt de la surveillance ultérieure non démontré.

### 4-2 Polypes gastriques adénomateux :

- Après une résection endoscopique d'un ou de plusieurs polypes gastriques adénomateux : contrôle à 1 an (recherche de récurrence locale ou d'autres polypes).
- En cas de contrôle négatif : surveillance endoscopique tous les 3 à 5 ans.

### 4-3 Antécédents de gastrectomie partielle :

- Cancer du moignon gastrique après gastrectomie partielle : 4 à 6% des cas.
- Risque accru 15 à 20 ans après la gastrectomie.
- Surveillance endoscopique :
  - Endoscopie initiale (recherche d'*Helicobacter pylori* et de lésions précancéreuses au niveau de l'anastomose et du moignon gastrique),
  - En l'absence de lésion : début de la surveillance 15 à 20 après la gastrectomie.

## 5- Traitement d'éradication de Helicobacter pylori : [159]

- Traitement d'éradication justifié en cas d'infection à Helicobacter pylori, quelles que soient les lésions histologiques observées au niveau de la muqueuse gastrique.
- Utilisation du schéma de traitement séquentiel ou de la quadrithérapie à base de Bismuth.
- Contrôle de l'éradication par un test respiratoire à l'urée marquée, 4 semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie et 2 semaines après l'arrêt du traitement IPP (sérologie non adaptée au contrôle de l'éradication).

## 6- Effet du traitement d'éradication de Helicobacter pylori sur les lésions précancéreuses : [159]

- Réversibilité de l'atrophie gastrique et la métaplasie intestinale après éradication de Helicobacter pylori controversée.
- L'éradication de Helicobacter pylori peut prévenir le développement du cancer gastrique, à condition d'être précoce (plus les lésions précancéreuses sont avancées, plus la probabilité de régression de ces lésions après éradication de la bactérie diminue).

## 7- Prévention du cancer gastrique au cours des maladies génétiques : [159]

### 7-1 Cancers gastriques diffus héréditaires :

- Transmission autosomique dominante ; pénétrance élevée.
- Mutation germinale du gène CDH1 identifiée dans 50% des cas.
- Augmentation du risque de carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant et d'adénocarcinome colorectal.
- Situations cliniques justifiant la recherche d'une mutation du gène CDH1 :
  - au moins deux cas de cancers gastriques de type diffus avérés chez des apparentés au premier ou second degré dont un cas diagnostiqué avant l'âge de 50 ans,
  - au moins trois cas de cancers gastriques de type diffus avérés chez des apparentés au premier ou deuxième degré quel que soient les âges au diagnostic,
  - cancer gastrique de type diffus diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ans,
  - association d'un cancer gastrique de type diffus et d'un carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant ou d'un carcinome colorectal à cellules indépendantes chez un même individu ou chez deux apparentés au premier ou au second degré,
  - agrégations familiales de carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrant non liées à BRCA, en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique.
- Gastrectomie totale prophylactique chez les individus porteurs d'une mutation du gène CDH1.

## 7-2 Syndrome de Lynch :

- Risque cumulé de cancer de l'estomac : 5% à l'âge de 70 ans.
- Pas d'agrégation familiale des cas de cancers de l'estomac.
- Surveillance endoscopique régulière de l'estomac non recommandée chez les sujets atteints de syndrome de Lynch (recommandations européennes).
- Proposer une endoscopie oesogastroduodénale en même temps que la coloscopie initiale afin de rechercher une infection à *Helicobacter pylori* et de l'éradiquer.
- Surveillance endoscopique de l'estomac souhaitable chez les sujets atteints de syndrome de Lynch issus de pays à forte incidence de cancer de l'estomac.

## 7-3 Polypose adénomateuse familiale :

- Risque de cancer de l'estomac : faible.
- Risque de cancer du duodénum ou du jéjunum proximal : 300 fois celui de la population générale.
- Age de début de la surveillance digestive haute : 20 à 30 ans.
- Suivi de la polypose granulo-kystique de l'estomac non recommandé (dysplasie rarement identifiée au niveau des polypes glandulo-kystiques).
- En cas d'adénomes de l'antra : résection endoscopique.

# CONCLUSION

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

- Bien que son incidence ait diminué au cours des deux dernières décennies, le cancer gastrique représente encore de nos jours un sérieux problème de santé publique mondiale. Au Maroc, il se situe au deuxième rang de l'ensemble des cancers digestifs après les cancers colo-rectaux.

- L'âge moyen de survenue est situé aux alentours de 55 ans dans les séries marocaines et de 58 ans dans la notre mais il reste inférieur des moyennes observées en Europe (70 ans).

- L'analyse du sexe a objectivé une nette prédominance masculine montrant ainsi une bonne corrélation avec les autres séries mondiales.

- Malgré le caractère relativement précoce du délai de consultation de nos malades, le diagnostic est souvent posé à un stade tardif avec une recrudescence des formes métastatiques ce qui explique l'absence des cancers superficiels dans notre série et que le taux de résecabilité soit faible.

- Contrairement aux autres séries où prédominent les adénocarcinomes bien différenciés, les formes moyennement différenciées sont les plus fréquentes dans notre série.

- L'intervention chirurgicale bien codifiée, comprenant un curage ganglionnaire étendu, a permis une résection R0. L'apport des traitements complémentaires et, en particulier, la chimiothérapie doit permettre d'améliorer la survie dans les années à venir.

- L'absence d'une politique de surveillance dans notre pays rend difficile l'appréciation du pronostic du cancer gastrique.

- Une meilleure prise en charge de ce cancer ne peut se concevoir que par la mise en place d'un registre de cancers régional et national et une approche multidisciplinaire.

# PRESPECTIVES

## PRESPECTIVES

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'H. pylori 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- Poursuivre les recherches sur le plan thérapeutique avec inclusion des malades dans des essais cliniques (études prospectives) dans le but d'améliorer la qualité du traitement chirurgical et les protocoles des traitements adjuvants.

6- Instaurer un système de suivi médical des patients atteints du cancer de l'estomac afin d'évaluer la survie.

7- Généraliser la couverture sanitaire pour faciliter l'accès aux soins chez les couches sociales défavorisées.

# RESUMES

## RESUME

Le cancer de l'estomac est un cancer agressif avec un pronostic péjoratif. Il est caractérisé par une grande disparité géographique.

Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémio-cliniques et thérapeutiques de cancer gastrique dans notre contexte à travers une étude rétrospective descriptive étalée sur une période de 2 ans et 3 mois (Janvier 2011- Mars 2013), incluant tous les malades admis au Centre d'Oncologie Hassan II d'Oujda pour prise en charge d'un cancer gastrique.

Au terme de notre étude, le cancer de l'estomac occupe la 2<sup>ème</sup> place par rapport aux autres cancers du tube digestif hospitalisés pendant la même période. Dans 71% des cas, les patients provenaient des villes d'Oujda, Nador et Berkane. Il touche majoritairement l'homme 75 cas (62,5%) avec un moyen d'âge de  $58,25 \pm 15.8$  ans tout sexe confondu avec âges extrêmes allant de 17 ans à 92 ans, ce chiffre est en dessous des moyennes observées en Europe (70 ans). Les patients âgés de plus de 50 ans représentaient la tranche d'âge prédominante (74,17%) par rapports aux patients âgés de moins de 50 ans. 60,4% des patients consultaient dans un délai allant de 1 mois à 6 mois, 20% des patients étaient tabagiques, et 4,16% étaient alcooliques.

Parmi les conditions précancéreuses retrouvées chez nos malades : 9 cas (7,5%) d'ulcère gastrique, 2 cas (1,67%) de cancer sur moignon gastrique (gastrectomie partielle), et 1 cas (0,83%) de gastrite chronique. L'infection par *Helicobacter pylori* n'était mentionnée que chez 17 malades.

La symptomatologie clinique est dominée par l'épigastralgie avec 96 cas (80%) et l'amaigrissement avec 50 cas (41,67%). A l'examen physique, la masse tumorale est retrouvée chez 16 malades (13,33%), et une ascite chez 13 patients (10,83%).

Pour les examens complémentaires, la fibroscopie digestive haute, est le principal

moyen d'affirmation, effectuée chez 119 patients (99,17%) et a montré une prédominance de la localisation antro-pylorique (46,61%) et de l'aspect ulcéro-bourgeonnant (35,04%). Sur le plan histologique, l'adénocarcinome est la forme histopathologique la plus fréquente retrouvée dans 103 cas (85,83%), une tumeur stromale avait été retrouvée chez 8 malades (6,67%), un lymphome malin non hodgkinien chez 9 patients (7,5%).

Sur les 120 malades de notre série, 3 malades sont décédés avant le début de traitement, 58 cas (soit 48,33%) ont été opérés, alors que 59 cas (soit 49,17%) n'ont pas pu bénéficier d'un traitement chirurgical en raison de : la présence d'une contre indication opératoire chez un patient soit 0,83% (cardiopathie dilatée avec FE= 37%), un cas sortit contre avis médical (refus de chirurgie) soit 0,83%, l'abstention chirurgicale à cause de l'importante extension du cancer ou l'altération profonde de l'état général chez 57 cas soit 47,51%.

La chirurgie exploratrice sans geste sur la tumeur avait été réalisée chez 8 patients (6,67%), la chirurgie curative chez 34 patients (28,33%), et la chirurgie palliative chez 16 malades (13,33%). L'intervention avait consisté en une gastrectomie subtotale 10,83% (13cas), une gastrectomie totale 11,67% (14 cas), une oesogastrectomie polaire supérieure 0,83% (1 cas) et une gastrectomie atypique 5% (6 cas). Une dérivation gastro-jéjunale avait été réalisée dans 7,5% (9 cas).

Pour les traitements adjuvants, la chimiothérapie avait été indiquée chez 10 patients (8,33%) et 8 patients (6,67%) avaient bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante type MacDonald.

La comparaison de nos résultats à ceux de la littérature, nous a permis de conclure qu'au Maroc, le cancer de l'estomac se distingue par la survenue dans une tranche d'âge plus jeune. En plus de son exceptionnelle découverte au stade superficiel, on

est frappé par la fréquence accrue des formes histologiques agressives, ajoutons à cela un retard très net dans l'affirmation du diagnostic. Beaucoup d'efforts restent à fournir par nos praticiens pour une prise en charge précoce, améliorant ainsi le pronostic très sombre du cancer gastrique dans notre contexte.

## SUMMARY

The stomach cancer is an aggressive cancer with a poor prognosis. It is characterized by a large geographic disparity.

The aim of our work is to describe the epidemiological, clinical and therapeutic characteristics of gastric cancer in our context through a descriptive retrospective study over a period of 2 years and 3 months (January 2011 - March 2013), including all patients admitted Oncology at Oujda Centre Hassan II support for gastric cancer.

At the conclusion of our study, gastric cancer is the 2nd compared to other cancers of the digestive tract hospitalized during the same period. In 71% of cases, patients came from the cities of Oujda, Nador and Berkane. It majority affects men 75 cases (62.5%) with an average age of  $58.25 \pm 15.8$  years all extreme sex confused with ages ranging from 17 years to 92 years, this number is below than averages observed in Europe (70 years). Patients aged over 50 years were the predominant age group (74.17%) relative to the patients aged less than 50 years. 60.4% of patients consulted within a time limit from 1 to 6 months, 20% of patients were smokers, and 4.16% were alcoholics.

Among precancerous conditions found in our patients: 9 cases (7.5%) gastric ulcer, 2 cases (1.67%) on gastric stump cancer (partial gastrectomy), and 1 case (0.83%) of chronic gastritis. Helicobacter pylori infection was only mentioned in 17 patients.

The clinical features were dominated by epigastric with 96 cases (80%) and weight loss with 50 cases (41.67%). On physical examination, the tumor mass was found in 16 patients (13.33%), and ascites in 13 patients (10.83%).

For the complementary examinations, upper gastrointestinal endoscopy is the principal means of affirmation, performed in 119 patients (99.17%) and showed a

predominance of antro-pyloric location (46.61%) and aspect ulcerative budding (35.04%). Histologically, adenocarcinoma is the most frequent histopathologic form found in 103 cases (85.83%), stromal tumor was found in 8 patients (6.67%), non-Hodgkin's lymphoma in 9 patients (7.5%).

Of the 120 patients in our series, 3 patients died before the start of treatment, 58 cases (48.33%) were operated, while 59 cases (49.17%) were not able to benefit from surgical treatment because of the presence of a surgical indication against a patient or 0.83% (dilated cardiomyopathy with EF = 37%), one case went against medical advice (refusal of surgery) or 0.83% 11 patients received non-surgical treatment is 9.17%, surgical abstention due to the significant expansion of cancer or profound deterioration of general condition in 46 cases or 38.34%.

Exploratory surgery without gesture on the tumor was performed in 8 patients (6.67%), curative surgery in 34 patients (28.33%), and palliative surgery in 16 patients (13.33%). The intervention consisted in subtotal gastrectomy 10.83% (13 cases), total gastrectomy 11.67% (14 cases), a polar oesogastrectomy than 0.83% (1 case), and atypical gastrectomy 5% (6 case). Gastro-jejunostomy was performed in 7.5% (9 cases).

For adjuvant therapy, chemotherapy was indicated in 10 patients (8.33%) and 8 patients (6.67%) had received concomitant chemoradiotherapy MacDonald type.

Comparing our results with those of the literature, we concluded that Morocco, stomach cancer is characterized by the occurrence in a younger age group. Besides its exceptional discovery superficial stage, one is struck by the increased frequency of aggressive histological types, add to this a marked delay in the assertion of diagnosis. Much remains to be provided by our practitioners for early treatment, thus improving the very poor prognosis of gastric cancer in our context.

## مطى

سوطك العدة هو سوطك عود لى ذومآل سعيء وهو تم ية توزيع جغرافي جلم تنوع. الهدف من عملنا هو وصف الخصائص وبائية للمريفة واللاجية بسوطك العدة من خلال درسة وصفية رجعية امتدت على مدة ترقينتين وثلاثة أشهر (يناير 2011 - مارس 2013)، شملت جميع المرضى الذين دخلوا مركز العن الثاني والأمر وجددة و المصابين بسوطك العدة لتلقي العلاج.

في هاية رلستنا، يأتي سوطك العدة في المرتبة الثانية مقارنة مع مجموع سوطك الجهاز الهضمي في المستشفى خلال نفالفترة. في 71 في المائة من الحالات جاء المرضى من مدن وجددة، النظور وبركك. وتبين بأن الرجال هم الأكثر إصابة من النساء 75 حالة (62.5%) مع هدى للمسن 58,25 سنة لقا الجنسين مع حددين أدنهما 17 سنة وأقصهما 92 سنة، ويبقى هذا الرقم أصغر من هدى للمسن الملاحظة في أوروبا (70 سنة).

المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 50 سنة هم الفئة العمرية الغالبة (74.17%) بالمقارنة مع المرضى الذين تقل أعمارهم عن 50 عاما. 60.4% من المرضى قاموا بالاشتراك في عضوشهر إلى ستة أشهر. 20% من المرضى كانوا من المدخنين، و 4.16% من شارب الكحول.

بين الشروط السابقة للمتوطن وجدت في مرضانا: 9 حالات (7.5%) قرحة عدة جالتين من سوطك العدة الجدي (1.67%) (لستتصال العدة الجزئي)، وحالتواحدة من التهاب العدة المزمن (0.83%). أما الإصابة بعدوى هيليكوباكترى وابية فقد سجلت عند 17 مريضاً فقط.

لأراض للمريفة عرف غلبة لآم المشردف عند 96 حالة (80%)، فقد كان لون عند 50 حالة (41.67%). في الفحص البدني، تم العثور على كتالطورم في 16 مريضاً (13.33%)، الحين في 13 مريضاً (10.83%).

بالنسبة للمفدوصت اللسريرية، التنظير الهضمي هو الوسيلة الأساسية لتأكيد التشخيص، الذي أجري ل 119 مريضاً (99.17%) وقد أظهر في أغلب

الحالات لسوطك العدي يتمركز في المنطقة غارالوجيا وابية في 46.61%، على شكل قرحة بعمية (35.04%). بسيدجيا، لسوطك العدي الودي هو الشكل الأكثر شيها وجد في 103 حالة (85.83%)، تم العثور على تورم لحي في 8 حالات (6.67%)، وطورم لمفاوي غيرهودجكيني في 9 حالات (7.5%).

من بين 120 مريض موضوع رلستنا، توفي 3 مريض قبل بدء العلاج، 58 حالاً أجروا الجراحة (48.33%)، في حين كالت 59 حالة (49.17%) غيرقادرة على الاستفاد من

الملاج الجراحي بسبب : بسبب وجود ما نع طبي لإجراء الجراحة في حالة واحدة أي 0,83% (تمدد عضلة القلب مع الكسر القذفي = 37%)، حالة ضد المشوارة الطبية (رفض الجراحة) أو 0.83%، 11 مر يتلقوا علاجاً غير الجراحي أو 9.17%، الإمتناع عن إجراء الجراحة نظراً للإنتشار الكبير لسوطك ألتهور العميق للمحالة العامة في 46 حالة أو 38.34%.

تم إجراء عمليات جراحية لسكتشافية دون سطرورم في 8 حالات (6.67%) والجراحة الملاجية في 34 مريضا (28.33%)، وجراحة المملطفة في 16 مريضا (13.33%). وكلت هذه الجراحات عن لستتصال هعدة جزئي في 10.83% (13 حالة)، لستتصال هعدة كلي في 11.67% (14 حالة)، لستتصال القمم الحلي من الهعدة بالإضافة إلى جزء من المريء في 0.83% (1 حالة)، ولستتصال الهعدة غير النمطي في 5% (6 الحالة). تم إجراء وصل للهعدة بالهليلر قيق في 7.5% (9 حالات).

بالنسبة للملاج المسعد، لستعمل الملاج الكيمياي في 10 مريضا (8.33%) وتلقى 8 مريضا علاجاً كيمياً ثياً وبتعدياً من زوعمكدونالد (6.67%).

مقارنةً بئنا مع عطيت مراجع أخرى، امكنتنا من لستنتاج أن سوطك الهعدة بالمغرب يتميز بحدوثة عند فئت عمرية شابة. بالإضافة إلى كون لكتشافه لنادر في المرحلة الملطحية لأنزوال الحدوانية هي لأكتو اجداً، وأيضاً تأخر التشخيص. ولازلنا في حاجة إلى هجود لكتبيرة يقوم بها ماسدوالطب عند نالتلقي الملاج في وقت مبكر، وبالتالي تعدين المال للمديولغاية لسوطك الهعدة في مجتعتنا

# ANNEXES

## ANNEXES

### Annexe 1 : Protocoles thérapeutiques (chimiothérapie - radiothérapie) pour les adénocarcinomes gastriques

ü 5FU-cisplatine -trastuzumab :

- Herceptin® (trastuzumab) 8mg/kg à la première cure puis 6 mg/kg.
- 5FU 800 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable.
- Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> en 1h à J2

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl/litre + 2g KCL/litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures

post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl/litre + 2g KCL/litre + 1 amp gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ü Capecitabine-cisplatine-trastuzumab :

- Herceptin® (trastuzumab) 8mg/kg à la première cure puis 6 mg/kg.
- Capecitabine : 1000 mg/m<sup>2</sup> per os 2 fois par jour du soir de J1 au matin de J15.

- Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> en 1h à J2.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl/litre + 2g KCL/litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures

post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl/litre + 2g KCL/litre + 1 amp gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 21 jours

ü ECF :

° Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

° Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g Nacl + 2g KCL + 1g sulfate de magnésium à passer en 2 heures

post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g Nacl + 2g KCL + 1 amp gluconate de calcium à passer en 2 heures

° 5FU 200 mg/m<sup>2</sup> /j en IV continu sur diffuseur portable pendant 3 semaines

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ü ECC :

° Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

° Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g Nacl + 2g KCL + 1g sulfate de Magnésium à passer en 2 heures

post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g Nacl + 2g KCL + 1 amp gluconate de calcium à passer en 2 heures

° Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup> x 2 par jour per os de J2 à J21

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ü EOX :

- ° Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.
- ° Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5 %
- ° Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup> x 2 par jour per os de J2 à J15

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ü EOF :

- ° Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.
- ° Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5 %
- ° 5FU 200 mg/m<sup>2</sup> /j en IV continu sur diffuseur portable pendant 3

semaines

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ü DCF :

- ° Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %.
- ° Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g Nacl + 2g KCL + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g Nacl + 2g KCL + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

5FU 750 mg/m<sup>2</sup> /j en IV continu sur diffuseur portable de J1 à J5

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ü DCF modifié :

- Docétaxel 30 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %.
- Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g Nacl + 2g KCL + 1g sulfate de magnésium à passer en 2 heures

post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g Nacl + 2g KCL + 1 amp gluconate de calcium à passer en 2 heures

- 5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur de J1 à J21

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ü DOF :

- Docétaxel 50 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %
- Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y
- Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> dans 250 ml de G5 %

Rincer puis 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 46h

Traitement tous les 14 jours.

ü DOX :

- Docétaxel 50 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %
- Oxaliplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 %

Tous les 21 jours

- Capeticatine 625 mg/ m<sup>2</sup> 2 fois par jour en continu

ü DX :

- Docétaxel 30 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %.
- Capeticabine (Xeloda®) 800 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour (soit 1600 mg/m<sup>2</sup>/24h) pendant 14 jours.

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ü LV5FU2 :

- A J1 : Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide l-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 heures dans 250 ml de G5 %.
- Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 minutes dans 100 ml de G5 % à J1.
- 5FU 1200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.
- A J2 : clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1

Traitement reproduit tous les 14 jours.

ü LV5FU2 simplifié :

- Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml G 5 %
- Rincer puis 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5 %
- Puis 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur portable

Traitement reproduit tous les 14 jours.

ü LV5FU2-cisplatine :

- Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

### Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g Nacl + 2g KCL + 1g sulfate de magnésium à passer en 2 heures

post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g Nacl + 2g KCL + 1 amp gluconate de calcium à passer en 2 heures

- Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide l-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 heures dans 250 ml de G5 % à J1.

- Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 minutes dans 100 ml de G5 % à J1

- 5FU 1200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable

- A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1

Traitement reproduit tous les 14 jours.

### ü 5FU-Cisplatine :

- 5FU 800 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable

- Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en 1h à J2

### Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g Nacl/litre + 2g KCL/litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures

post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g Nacl/litre + 2g KCL/litre + 1 amp gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 28 jours.

### ü FOLFOX4 :

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique à J1 + LV5FU2

Traitement reproduit tous les 14 jours.

ü FOLFOX4 simplifié :

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique à J1 + LV5FU2 simplifié. Traitement reproduit tous les 14 jours.

ü FOLFIRI :

Irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique à J1.

+ LV5FU2 simplifié

Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml G5 %

Rincer puis 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G5 %

Puis 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans G5 % sur diffuseur portable.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

ü LV5FU2 simplifié + mitomycine C :

Mitomycine C 7 mg/m<sup>2</sup> en 15 min en 15 minutes à J1 + LV5FU2 simplifié

Traitement reproduit tous les 28 jours pour la mitomycine C, tous les 14 jours pour le LV5FU2 simplifié.

ü Radiochimiothérapie post-opératoire :

FUFOL faible : 5FU 425 mg/m<sup>2</sup> + acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5.

Puis 45 Gy (1,8 Gy/j) associés à 2 cycles de FUFOL faible modifié (5FU 400 mg/m<sup>2</sup>/j.

et acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup>/j) pendant les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie.

Un mois après la fin de la radiochimiothérapie : 2 cycles de FUFOL faible standard espacés d'un mois.

Les 5 cycles de FUFOL peuvent être remplacés par 9 cures de LV5FU2.

## Annexe 2 : Radiothérapie pour les lymphomes non hodgkiniens

ü Volumes cibles :

Estomac en totalité, c'est-à-dire du cardia jusqu'à l'antrum incluse (le lymphome gastrique, en particulier ceux de la zone marginale du MALT étant une maladie pluri-focale)

Aires ganglionnaires péri-gastriques.

ü Doses :

Lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT : 30 Gy

Fractionnement 1.8 à 2 Gy/séance ; 5 séances par semaine

Prescription d'anti-HT3 et d'inhibiteurs de la pompe à protons.

## Annexe 3 : Chimiothérapie +/- immunothérapie pour les lymphomes non hodgkiniens

1) Chimiothérapies et Immunothérapie pour les lymphomes non hodgkiniens de faible malignité à petites cellules :

ü Agents alkylants :

Chlorambucil (Chloraminophène®) : plusieurs schémas possibles avec administration continue (par ex. : 2 à 3 mg/m<sup>2</sup>/j) ou en semi-continue à doses plus élevées (par ex. : 10 à 15 mg dose totale pendant 8 à 15 jours une fois par mois pendant 6 mois ou 6mg/m<sup>2</sup>/j pendant 14 jours/mois)

Cyclophosphamide (Endoxan®) 100mg/jour

ü Immunothérapie +/- associée aux agents alkylants :

- Protocoles incluant rituximab (Mabthera®) 375mg/m<sup>2</sup> une perfusion de rituximab une fois par semaine pendant 4 semaines puis une fois par mois pendant 4 mois. En association au chlorambucil, celui-ci est administré à la posologie de 6 mg/m<sup>2</sup> tous les jours pendant les 42 premiers jours puis 14 jours par mois jusqu'à six mois de traitement.

- Le rituximab est proposé en association avec la chimiothérapie lors de la phase d'induction et de consolidation.

- Surveillance NFS : des globules blancs et plaquettes pour adaptation des doses. Boissons abondantes.

2) Chimiothérapie + Immunothérapie pour les lymphomes diffus à grandes cellules B dits de haute malignité : 6 à 8 cycles répétés à intervalle de trois semaines.

ü R-CHOP :

- CYCLOPHOSPHAMIDE 750mg/m<sup>2</sup> IV J1

- DOXORUBICINE 50mg/m<sup>2</sup> IV J1 (après vérification d'une bonne fonction myocardique)

- VINCRISTINE 1,4mg/m<sup>2</sup> IV J1 sans dépasser la dose de 2mg

- PREDNISONNE 60mg/m<sup>2</sup> po J1 à J5

6 à 8 cycles à intervalle de trois semaines

+/- RITUXIMAB (Mabthera®) 375mg/m<sup>2</sup>. : débits de perfusion (selon tables) adaptés au n° de cure et à la surface corporelle. Administré en J1 avec le CHOP ou JO.

ü R-Mini CHOP (sujet âgé) :

- CYCLOPHOSPHAMIDE 600 mg/m<sup>2</sup> IV J1

- DOXORUBICINE 25mg/m<sup>2</sup> IV J1 (après vérification d'une bonne fonction myocardique)

- VINCRISTINE 1,4mg/m<sup>2</sup> IV J1 sans dépasser la dose de 2mg

◦ PREDNISONNE 60mg/m<sup>2</sup> po J1 à J5

+ RITUXIMAB (Mabthera®) 375mg/m<sup>2</sup> : débits de perfusion (selon tables) adaptés au n° de cure et à la surface corporelle. Administré en J1 avec le CHOP ou JO

3) Adaptation des doses :

Traitement repris à doses pleines si PN > 1,5 x 10<sup>9</sup>/l et plaquettes > 100 x 10<sup>9</sup>/l, sinon report de une à deux semaines.

En prophylaxie primaire ou secondaire si neutropénie sévère (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) a fortiori si compliqué d'un épisode fébrile, utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) et/ou réduction de la dose en fonction du contexte : âge, état nutritionnel, intention curative ou palliative.

# BIBLIOGRAPHIE

- 1- Rouvière H. Delmas A.  
Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle 14ème édition.  
Paris. Masson, 1997.
- 2- Lahlaïdi.  
Anatomie topographique de l'estomac. p : 125-135.
- 3- Netter MD. Frank H.  
Atlas d'anatomie humaine. Vol (2), 2001.
- 4- Cours d'anatomie digestive de l'université de Lyon  
Anatomie, Rapports et Vascularisation de l'estomac.
- 5- JEAN MARC CHEVALIER.  
Anatomie Tome I : Estomac-page 179-Médecine Sciences Flammarion
- 6- René Lambert.  
Épidémiologie du cancer gastrique dans le monde, Cancéro dig. Vol. 2 N° 1 –  
2010
- 7- T. Aparicio M. Yacoub P. Karila-Cohen E. René  
Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement,  
EMC chirurgie (2004) 9-027-A-10.
- 8- V. Catalano, R. Labianca.  
Gastric cancer Critical Reviews in Oncology-Hématology, 54(2005) 209-241/  
Cancer incidence and mortality in the European Union. European Journal of  
Cancer, Vol. 33, No 7 (1997), 1075-1107.
- 9- F. Binder-Foucard, A. Belot, P. Delafosse, L. Remontet, A. S. Woronoff, N. Bossard.  
Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre  
1980 et 2012, Juillet 2013. Étude à partir des registres des cancers du réseau  
Francim Partie 1 – Tumeurs solides

10- Asombang AW, Kelly P.

Gastric cancer in Africa: what do we know about incidence and risk factors. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2012 Feb;106(2):69-74. PubMed.

11- Z.Boudiaf.

Cancers gastriques, expérience du service de chirurgie oncologique « A » C.P.M.C au cours des 10 dernières années, communication. 4èmes JOURNÉES DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET LAPAROSCOPIQUE secteur sanitaire d'Ain Témouchent, Algérie les 17 et 18 juin 2006.

12- Dominique Lamarque.

Épidémiologie de l'adénocarcinome de l'estomac, Hépatogastro, vol. 15, n°2, mars-avril 2008.

13- Registre des cancers de Rabat 2005.

14- Registre des cancers de la région de Casablanca 2005-2007.

15- R. Benelkhaiat.

Les cancers digestifs dans la région de Marrakech, J. Afr. Cancer 2010 2:160-165.

16- A. Amarti Rifi.

Les cancers digestifs au CHU HASSAN II de Fès. Laboratoire d'anatomie-pathologie 2008.

17- Mellouki Ihsane.

Epidémiologie du cancer gastrique: expérience d'un centre hospitalier marocain, Service d'hépatogastroentérologie, CHU Hassan II Fès, The Pan African Medical Journal, Published: 22/01/2014.

18- Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F.

Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2012.

19- FAIVRE J., BENHAMICHE A.M.

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

20- GUERBAOUI M.

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

21- Benhammane hafida.

Profil épidémiologique du cancer gastrique ( à propos de 113 cas) Service de Gastroentérologie, CHU Hassan II, Fès- Faculté de médecine et de pharmacie de Fès- Thèse N° 73/08 (2008).

22- Benali Abdelali.

Cancer de l'estomac Aspect épidémiologique, diagnostique et thérapeutique, Faculté de médecine de de pharmacie de Rabat, Thèse N°112 (1989).

23- Elouarda M.

Adénocarcinomes gastriques: étude épidémiologique,diagnostique et thérapeutique. Thèse méd. Rabat (1993) No: 148.

24- Salmi Elkhazraji J.

Profil épidémiologique des cancers gastriques (A propos de215 cas). Thèse méd. Casablanca (1995) N° 166.

25- A. Naim.

Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers gastriques : à propos de 144 cas du centre de radiothérapie et d'oncologie Ibn Rochd de Casablanca. CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc. Posters, Cancer Radiothérapie 14 (2010).

26- Ilham Touhami.

Chimiothérapie dans le cancer de l'estomac Expérience du COIR : aspects thérapeutiques des adénocarcinomes gastriques. Thèse méd. Casablanca (2006) N°29.

27- A. El Omrani.

Profil épidémioclinique et évolutif des cancers de l'estomac. Expérience du service d'oncologie hématologie de Marrakech. Posters, Cancer Radiothérapie (2006).

28- Karamoko. D.

Etude épidémiologique et anatomo-clinique des cancers de l'estomac : à propos de 55 cas, université de Bamako, Thèse 2008.

29- Organisation mondiale de la santé, CIRC, Glocoban 2012.

Dernières statistiques mondiales sur le cancer, communiqué de presse N° 223, 12 décembre 2013.

30- Christine Varon, Francis Mégraud.

Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique, Revue Francophone des laboratoires - Novembre 2013 - N°456.

31- D. Arfaoui, H. Elloumi, A. Ben Abdelaziz.

*Helicobacter pylori* dans les adénocarcinomes gastriques, La Tunisie Médicale - 2009 ; Vol 87 (n°04).

32- N. Maamouri, I. Cheikh.

Rôle de l'infection à *Helicobacter pylori* dans l'étiopathogénie de l'adénocarcinome gastrique, La Revue de médecine interne 27 (2006).

33- M. Robaszkiewicz.

Facteurs de risque et prévention du cancer gastrique, Acta Endoscopica, October 2012, Volume 42, Issue 5, pp 232-236.

34- M. Amiot-Carlin, J. Dallongeville.

ESCo "Les fruits et légumes dans l'alimentation" - Chapitre 1.

35- Mary Beth Terry, Mia M. Gaudet, Marilie D Garnmonf et al.

The Epidemiology of Gastric Cancer. Seminars in Radiation Oncology. Vol 12, No 2 (April), 2002.pp 111-127.

36- Ildir Licaj, Isabelle, Françoise Clavel-Chapelon, Marie Christine Boutron-Ruault, Pietro Ferrari.

Impact du tabac sur la mortalité totale et sur la mortalité par cause dans l'étude européenne EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), BEH 20-21 / 28 mai 2013.

37- Daniel Fuster, MD, PhD† & Richard Saitz, MD, MPH.

Alcool, autres drogues et santé : connaissances scientifiques actuelles, novembre-décembre 2011.

38- Anna Mia Ekström, Mikael Eriksson, Lars-Erik Hansson, et al.

Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population based casecontrol study. Cancer Res, 59: 5932-5937, 1999.

39- P. Canedo, José Carlos Machado.

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

40- Lambert R, Hainaut P.

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

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

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

42- Szkaradkiewicz A, Majewski W, Wal M, Czyzak M, Majewski P, Biernat J, Kuch A.

Epstein-Barr-Virus infection and p53 protein expression in gastric cancer. Virus Research 118(2006) 115-119.

43- Qiu JL, Chen K, Zheng JN, Wang JY, Zhang LJ, Sui LM.

Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China World J Gastroenterol 2005; 11(28), 4311-4316.

44- P HILLON, J FAIVRE, L BEDENNE, C KLEPPING.

Alimentation et cancérogenèse digestive en France et dans le monde. Encycl. méd. Chir. (Paris, France), Estomac-Intestin, 9118 A 10, 12-1985, 8 p.

45- Thierry VALLOT.

Lésions précancéreuses de l'estomac, Les Journées EPU Paris VII. Journée de Gastroentérologie. Paris, 7 janvier 2005.

46- Y. Akasaka T. Ishii.

Histopathology and molecular pathology of intestinal metaplasia. Current Diagnostic Pathology 13 (2007), 331-339.

47- Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, Kameya A, Kano T, Ikari A.

A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. Jpn. J. Cancer Res. 83, p: 1137-1142, Novembre 1992.

- 48- Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow WH, Fraumeni JF Jr, Adami HO.  
The risk of stomach cancer in patient with gastric or duodenal ulcer disease The New England Journal of medicine (1996) 242-249.
- 49- Guez C. et al.  
Maladie de ménétrier associée à linite gastrique: aspect echo- endoscopique Gastroentérol. Clin. Biol. 1993, 17:599-603.
- 50- Alain Dusoleil, Jean-Philippe Barbier.  
Gastropathies hypertrophiques, EMC (Paris) Estomac – intestin, 90-17-A-20.
- 51- Nabil abderrahim.  
Profil épidémiologique, clinique et endoscopique des adénocarcinomes de l'estomac. Thèse méd. Casablanca (1995) No: 24.
- 52- K. F. R Schiller.  
Atlas d'endoscopie digestive.
- 53- Najat Mourra, Jean-François Fléjou.  
Cancer de l'estomac : anatomie pathologique. EMC, Gastro-entérologie, 9-027-A-05, 2001.
- 54- Cancer de l'estomac. Gastro-Entérologie. Editions ESTEM et MEDLINE. 1998 :95-104.
- 55- Adénocarcinome de l'estomac : anatomie pathologique. Monographies de l'Association Française de Chirurgie : Le Cancer de l'Estomac. 1998 ; ed Arnette : 17-39.

56- Benhamiche .AM, Faivre .J, Tazi .MA, Darsouni .R, Villing .AL, Couillant .C.

Les cancers superficiels de l'estomac : évolution de leurs caractéristiques sur une période de 20 ans dans une population. Gastroentérol. Clin. Biol. 1998 ; 22 : 13 - 18.

57- Thomas Aparicio.

Chimiothérapie des cancers du cardia. Hepato-Gastrol., Novembre 2003, 10 (6).

58- GUERBAOUI M.

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

59- LAUREN P.

The two histologic main types of gastric carcinoma : diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1965 ; 64 : 31-49.

60- Ming SC.

Gastric carcinoma. A pathobiological classification. Cancer, 1977 ; 39 : 2475-85.

61- Goseki N, Takizawa T, Koike M.

Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type : new histological classification of gastric carcinoma. Gut, 1992 ; 33 :606-12.

62- M. Ducreux, V. Boige, J. Taieb, E. Mitry, P. Rougier.

La linite : une forme particulière de cancer gastrique. Hépatogastro Juillet -Août 2000.

63- H. Nakazato, A. Koike , S. Saji , N. Ogawa , J. Sakamoto, H. Nakazato

Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Lancet,1994 ; 343 : 1122-6.

64- A. Barrier, M. Huguier

Tumeurs gastriques conjonctives. Résultats d'une étude multicentrique. Chirurgie, 1999 ; 124 : 494 - 502.

65- des Guetz G, de Mestier Ph.

Enfin un traitement efficace dans les sarcomes digestifs indifférenciés. J. Chir. 2002 ; 139 : 268 -273.

66- Cancer de l'estomac. Gastro-Entérologie. Editions ESTEM et MEDLINE. 1998 :95-104.

67- National Cancer Institute : Phase II study of lapatinib in patients with locally advanced or metastatic gastric cancer : SWOG-S0413.

68- Tanaki Kajitani M. D.

The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Jpn. J. Surg., 1981 ; 11 : 127-39.

69- A. OUZZIF, T. LAMSIAH, H. KRAMI.

GIST. Médecine de Maghreb, octobre 2009, N°170.

70- Szanto P, Barbus A, Al Hajjar N, Zaharia T, Manciuola D.

Gastric Stromal Tumor: A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. J Gastrointestin Liver Dis december 2007 Vol.16 No 4, 441-443.

71- Ruskoné-Fourmestraux A.

Les lymphomes gastriques du MALT, La revue de médecine interne 25 (2004) 573-581.

72- Wotherspoon AC, Doglioni C, Isaacson PG.

Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) : a multifocal disease. Histopathology 1992 ; 20 : 29-34.

73- Youssouf KONE.

Cancer de l'estomac : Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques dans le service de chirurgie « A » au CHU du point G. Thèse de médecine, Bamako 2006.

74- F.MITHIEUX, P.MEEUS, M.RIVOIRE.

Cancer de l'estomac, Département de Chirurgie, Centre régional de lutte contre le cancer Léon Bérard, Lyon.

75- DOOLEY CP., LARSONAW, STACENH, RENNER IG., VALENZUELA JE., ELIASOPH J. et al.

Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. Ann. Intern. Med. 1984; 101 : 538-545.

76- TAEIB J., BOIGE V., DUCREUX M.

Chimiothérapie des cancers du tractus digestif haut. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9-120-A-30.

77- Dr Vivek K Mehta.

L'essentiel sur le cancer gastrique, 27 février 2013, [www.medscape.fr](http://www.medscape.fr)

78- Vincenzo et al.

Gastric cancer, Critical Reviews in Oncology-Hématology, 54(2005) 209-241.

79- Posner MR, Mayer RJ.

The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies.

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

80- GOUZI J.L. et al.

Acquisitions récentes dans le traitement chirurgical curatif du cancer de l'estomac. Ann. Chir., 1999 ; 53 : 874-882.

- 81- DAVIES J., CHALMERS AG., SUE-LING HM., MAY J., MILLER GV., MARTIN IG., JOHNSTON D.  
Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma : a comparison with histopathological staging. Gut. 1997 ; 41 : 314-9.
- 82- Mehtab Tunaci  
Carcinome of stomach and duodenum :radiologic diagnosis and staging.  
European Journal of Radiology 42 (2002), 181-192.
- 83- J.-P. Tasu, R. Vialle, P. Soyer, C. Silvain, M. Yacoub, C. Hoeffel.  
Imagerie préthérapeutique des cancers de l'estomac (2009). EMC. 33-120-A-20.
- 84- Jean-Noel Talbot, Françoise Montravers, Fabrice Gutman, Khaldoun Kerrou, Virginie Huchet, Dany Grahek.  
Tomographie par émission de positons et cancers digestifs, Presse Med. 2008; 37: e1-e24.
- 85- BADRE W., BELLEBAH A., CHERKAOUI A.  
Aspects endoscopiques des cancers gastriques.  
Les Cahiers du Médecin. 2002, 50 : 10 - 12.
- 86- SENDLER A., DITTLER HJ., FEUSSNER H., NEKARDA H., BOLLSCHWEILER E., FINK U., et al.  
Preoperative staging of gastric cancer as precondition for multimodal treatment.  
World J. Surg., 1995; 19 : 501-8.
- 87- Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, et al.  
Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. Gut 1993 ; 34 : 604-10.

88- Smith JW, Brennan MF, Botet JF, Gerdes H, Lightdale CJ.

Preoperative endoscopic ultrasound can predict the risk of recurrence after operation for gastric carcinoma. J Clin Oncol 1993 ; 11 : 2380-5.

89- EL BOUIHI M.

Actualités thérapeutiques des cancers de l'estomac.

Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine.2004

90- Yanai, Noguchi, Mizumachi, et al.

A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer. Gut 1999;44:361-365.

91- Ouahrouche, Rachida

Coeliochirurgie et cancer gastrique, Thèse 2002, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca.

92- Antony Axon

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

93- Kazerouni F. et al.

Bilan pré-opératoire du cancer gastrique

EMC Radiodiagnostic Appareil digestif (1998) 33-120-A-20.

94- Cunningham D, Allum WH, Stennig SP.

Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastrooesophageal cancer. N Engl J Med 2006 ; 355 :11-20.

95- Wol E, Devries A, Eisterer W, Hejna M, Keil F, Stein H, et al.

Chemotherapy in gastric cancer. Anticancer Res 2008 ; 28 :1213-9.

96- Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, et al.

Value of palliative resection in gastric cancer. Br J Surg 2002;89:1438.

97- Japanese Research Society for Gastric Cancer.

Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English ed. Gastric Cancer 1998;1:11.

98- Marc YCHOU, Guillaume GORY-DELABAERE, Pierre BLANC.

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

Disponible sur : <http://www.fnclcc.fr/sor.htm>

99- S. Msika, R. Kianmanesh.

Le traitement du cancer gastrique. Chirurgie 2000,124, 560-567.

100- Sobin LH, Gospodarowicz MK & Wittekind C (eds.). (2009). TNM Classification of Malignant Tumours. (7th Édition). Wiley Blackwell.

Disponible sur : [http://www.cancer.ca/fr-ca/Information sur le cancer / Type de cancer / Estomac / Pathologie et stadification / Stadification](http://www.cancer.ca/fr-ca/Information%20sur%20le%20cancer/Type%20de%20cancer/Estomac/Pathologie%20et%20stadification/ Stadification).

101- B. FINECH, A.AIT MOULAY, S. BERRADA, M. EL ALAOUI, M. AJBAL, B. KADIRI.

LINITE PLASTIQUE DE L'ESTOMAC (A propos de 29 cas). Médecine du Maghreb. Décembre 2007 - n°152.

102- R. MBIDA, M. ELABSI, M. BOUZIANE, A. ERROUGANI, R. CHKOFF, M. EL OUANANI, M. ECHARRAB.

LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES (A propos de 22 cas). Médecine du Maghreb. Septembre 2006 - n°139.

103- Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al.

Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. Ann Surg 1989 ; 209 : 162-6.

- 104- Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L.  
Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer : five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study. Group.  
Ann Surg 1999 ; 230 : 170-8.
- 105- Wu CW, Hsieh MC, Lo SS, Lui WY, P'eng FK.  
Results of curative gastrectomy for carcinoma of the distal third of the stomach.  
J Am Coll Surg 1996 ; 183 : 201-7.
- 106- Barchielli A, Amorosi A, Balzi D, Crocetti E, Nesi G.  
Long-term prognosis of gastric cancer in a European country : a population-based study in Florence (Italy). Eur J Cancer 2001 ; 37 : 1674-80.
- 107- Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J.  
Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. Eur J Cancer 2000 ;  
36 : 390-6.
- 108- D Mutter, J Marescaux.  
Gastrectomie pour cancer. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 40-330-B
- 109- Pierre de Wailly.  
Gastrectomie pour adénocarcinome gastrique : anatomie chirurgicale. Réunion  
de DESC Chirurgie Viscérale, Brest 19 juin 2008. CHU de Poitiers.
- 110- Philippe Lasser.  
Curages ganglionnaires dans le cancer de l'estomac, Hépto-Gastro, n° 5, vol.  
11, septembre-octobre 2004.
- 111- 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.

- 112- 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.
- 113- 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.
- 114- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al.  
Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group. *Br J Cancer* 1999;79:1522–1530.
- 115- Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F.  
A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131:401–407.
- 116- Elias D.  
Reflections and proposals for the worldwide standardization of lymphadenectomy for gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 1999;71:120–122.
- 117- 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.
- 118- Delphine Rouquie, Sylvie Bonvalot.  
Chirurgie des tumeurs stromales gastro-intestinales aux stades localisé et métastatique, *Bulletin du Cancer*. Volume 93, 167-72, Numéro hors-série, Avril 2006, Synthèse.

119- K. Shehzad et al.

Current status of minimal access surgery.

Surgical Oncology (2007) 16, 85- 98.

120- J. Esteban Varela et al.

Comparison of laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer.

The American Journal of Surgery (2006) 192, 837-842.

121- Dr Bruno LANDI.

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Gastroentérologie, 20 Rue Leblanc – 75015 Paris

122- Effets indésirables éventuels après chirurgie de l'estomac,

Disponible sur : [www.snfge.org](http://www.snfge.org)

123- Didier Mutter.

Complications des gastrectomies, EMC [40-350]

124- Takekoshi T, Baba Y, Ota H, Kato Y, Yanagisawa A, Takagi K, et al.

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

125- Tada M, Tokiyama H, Nakamura H, Yanai H, Olita K.

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

126- MOVERE J.F., MORNER F., PICCART M., NABHOTZ J.M.

Thérapeutique du cancer.

Springer-Verlag France 2001.

127- TAEIB J., BOIGE V., DUCREUX M.

Chimiothérapie des cancers du tractus digestif haut.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9-120-A-30

128- Stéphanie Lagarde, Elodie Scaglia, Olivier Bouché.

Chimiothérapie néoadjuvante des cancers gastriques résécables. Hépatogastro, vol. 14, n°1, janvier-février 2007

129- HOFF P.M.

The evolution of fluoropyrimidine therapy : from intravenous to oral.  
Oncologist., 2001 ; 6 Suppl 4 : 3-11.

130- Pharmacogénétique et Pharmacogénomique.

John Libbey Eurotext, 2004, pp. 155-157.

131- TANNOCK I F.

Radiother. Oncol., 1989, 16, p.83.

132- Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al.

Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-97

133- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al.

Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006;24:4991-7

134- Thésaurus national de cancérologie digestive.

Chapitre 2, Cancer de l'estomac.

Disponible sur : [www.tncd.org](http://www.tncd.org)

- 135- Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC et al.  
Combinaison de folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and Cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol* 2004 ; 15: 765-9
- 136- Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D.  
Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:1529-34.
- 137- Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al.  
Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008;26:1435-42
- 138- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F et al.  
Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:36-46
- 139- Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D et al.  
Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer.* 2005;92:1976-83.

- 140- Bouché O, Raoul JF, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G et al.  
Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol.* 2004;22:4319-28
- 141- Cirera L, Balil A, Batiste-Alentorn E, Tusquets I, Cardona T, Arcusa A, et al.  
Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3810-3815.
- 142- Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A et al.  
Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009 ;10:1063-9.
- 143- Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M.  
Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72(1):37-41.
- 144- Scheithauer W, Kornek G, Hejna M, et al.  
Palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer: A randomized trial. *Ann Hematol* 1994;73(Suppl 2):A181.
- 145- Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Première partie.  
Que faire devant un cancer digestif en 2013 ? , *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 :1140-1164.

- 146- Laurianne Jolissaint, Bruno Buecher,  
Le cancer de l'estomac (cancer gastrique), FFCD.
- 147- EML. Verschuur et al.  
Follow up after surgical treatment for cancer of the gastrointestinal tract.  
Digestive and Liver Disease, 38 (2006), 479-484.
- 148- D. Forman, V.J. Burley.  
Gastric cancer: global pattern of the disease and an over view of environmental risk factors. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology (2006) Vol 20, NO 4, 633-649.
- 149- Isabelle Ray-Coquard, Axel Le Cesne, Véronique Michallet,  
Tumeurs stromales du tractus digestif : actualités 2003  
Bulletin du Cancer. Volume 90, Numéro 1, 69-76, Janvier 2003, Actualités en Cancérologie
- 150- Philippe A Cassier, Jean-Yves Blay,  
Tumeurs stromales gastro-intestinales,  
Hépatogastro. Volume 17, Numéro 1, 60-6, janvier-février 2010, Mini-revue.
- 151- Asma Ouakaa-Kchaou, Dalila Gargouri, Héra Elloumi,  
Survie des patients atteints de lymphome gastrique. La Tunisie Médicale - 2011 ;  
Vol 89 (n°010) : 752 - 757
- 152- Albuja P, Diaz J, Salinas E.  
Primary gastrointestinal lymphomas: clinical and pathological aspects and survival. Rev Gastroenterol 1995; 45: 832-45.
- 153- Brousse N.  
Le lymphome à petites cellules est-il un pseudolymphome, un lymphome ou une maladie infectieuse ? Ann Path 1994; 14: 206-8.

154- Magid H, Akkad S.

Gastrointestinal lymphoma in adults: Clinical features and management of 300 cases. Gastroenterol 1994; 106: 846-58.

155- Richard K, Valicenti MD, Todd H, Wasserman MD, Kucik NA. Analysis of prognostic factors in localized lymphoma: the importance of Bulk of disease. Int J Rad Oncol Bio Phy 1993; 27: 591-8.

156- Sperenza J, Loranto D, Lezoche E.

Primary gastric lymphoma. Hepatogastroenterol 1995; 42: 371-6.

157- Olivier Bouché

Comment améliorer le pronostic du cancer gastrique en France?

Gastroenterol Clin Biol ,29 (2005), 7-10.

158- Dominique Lamarque.

Place de l'endoscopie dans le dépistage du cancer gastrique des pathologies néoplasiques ou préneoplasiques de l'estomac, Hépatogastro, vol. 16, n° 1, janvier-février 2009.

159- Les commissions Prévention des Cancers Digestifs de la SFED et du CREGG.

Fiche de Recommandation sur la prévention des cancers digestifs par endoscopie, Prévention du Cancer de l'Estomac.

160- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al.

Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345: 725-33

- 161- 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.
- 162- H. Xiong et al.  
Chemoradiation for respectable gastric cancer.  
*Lancet Oncol* (2003) 4, 498- 505.
- 163- E. Cotte et al.  
Chimiohyperthermie intrapéritonéale dans le traitement des carcinomes péritonéales d'origine gastrique. *Cancer/Radiothérapie* 12 (2008) 653-658.
- 164- P. Bohanes, A. D. Roth, O. Huber  
Cancer gastrique, une prise en charge multidisciplinaire.  
*Rev Med Suisse* 2009 ; 5 : 1569-75
- 165- AISSE L., FADIL A., ZEROUALI O. N.  
Epidémiologie du cancer de l'estomac.  
*Les Cahiers du Médecin* ; 50 : 6-7 ,2002
- 166- Arnaud D. Roth  
Curative treatment of gastric cancer: Towards a multidisciplinary approach.  
*Critical Review in Oncology/Hematology*, (2003) 46, 59-100.
- 167- International Agency for Research on Cancer  
Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012 [en ligne]  
Disponible sur : <http://globocan.iarc.fr/>
- 168- Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S, et al.  
Survival trends in European Cancer patients diagnosed from 1988 to 1999.  
*European J Cancer* 2009;45:1042-66.

169- Brenner H, Francisci S, de Angelis R, et al.

Long term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002.

European J Cancer 2009;45:1028-41.

170- Uemara N, Okamoto S, Yamamoto S et al.

Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J

Med 2001; 345: 784-9.

171- Rugge M, Cassaro M, Pennelli G et al

Pathology and cost-effectiveness of endoscopy surveillance for premalignant gastric lesions. Gut 2003; 52: 453-4

172- O. Glehen et al.

L'adénocarcinome de l'estomac: Evolution du traitement chirurgical dans une série de

350 cas. Ann. Chir. (2000) 125,744-751.

173- Hallissey M, Jewkes A, Dunn J et al. (1993)

Resection-line involvement in gastric cancer: a continuing problem. Br J Surg 80:

1418-20

174- E. Van Cutsem

Cancer de l'estomac, Thérapeutique du cancer © Springer-Verlag France 2011.

175- Adachi Y, Shiraishi N, Kitano S.

Modern treatment of early gastric cancer: review of the Japanese experience. Dig

Surg 2002;19(5):333-9.

176- Gastrectomie partielle supérieure (polaire supérieure) avec rétablissement de la continuité, par coelioscopie- Rapport d'évaluation (novembre 2009).

Disponible sur :<http://www.has-sante.fr>

177- Mutter D, Moriscaux J.

Gastrectomie pour cancer.

EMC, techniques chirurgicales- Appareil digestif, 40-330-B, 2001.

178- S. Curringham, R. Schulik.

Palliative management of gastric cancer.

Surgical Oncology (2007) 16, 267- 275.

179- Thomas J, Miner et al.

Defining palliative surgery in patients receiving non curative resections for gastric cancer. J. Am. Coll. Surg (2004) 198, 1013- 1021.

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

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

181- Guimbaud R, Louvet C, Bonnetain F, Viret F, Samalin E, Gornet J, et al.

Final results of the intergroup FFCD-GERCOR-FNCLCC 03-07 phase III study comparing two sequences of chemotherapy in advanced gastric cancer. Ann Oncol 2010;21 (suppl 8) abst 8010.

182- Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicholson M et al.

Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer N Engl J Med 2006; 355:11-20

- 183- 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
- 184- The GASTRIC Group.  
Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2010;303: 1729-37.
- 185- Bang Y, Kim YW, Yang H, Chung HC, Park Y, Lee K et al.  
Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer : results of the phase III CLASSIC trial. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl) abstr.LBA4002
- 186- Pr G. Freyer.  
Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, la décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade. Service d'Oncologie Médicale, Centre Hospitalier Lyon Sud 69495 PIERRE BENITE Cedex.
- 187- 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.
- 188- 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.

- 189- Dahan L, Atlan D, Bouche O, Mitry E, Ries P, Artru P et al. Postoperative radiochemotherapy after surgical resection of adenocarcinoma of the stomach : can we reduce the toxic effects of Mac Donald regimen by using LV5FU2 ?  
Gastroenterol Clin Biol 2005; 29:11-5
- 190- Caudry M, Ratoanina JL, Escarmant P, Maire JP.  
Les volumes cibles de la radiothérapie des adénocarcinomes gastriques.  
Cancer/radiother 2001 ; 5 : 523-33
- 191- L. Mineur et al.  
Chimioradiothérapie dans le traitement adjuvant des adénocarcinomes gastriques: réelle avancée?  
Cancer/ Radiotherapy (2002) 6, suppl 1, 13-23.
- 192- Curran D, Pozzo C, Zaluski J, Dank M, Barone C, Valvere V et al. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. Qual Life Res. 2009 ;18:853-61
- 193- Thésaurus national de cancérologie digestive.  
Chapitre 12, Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).  
Disponible sur : [www.tncd.org](http://www.tncd.org)
- 194- Thésaurus national de cancérologie digestive.  
Chapitre 10, Lymphomes digestifs.  
Disponible sur : [www.tncd.org](http://www.tncd.org)
- 195- Cancer de l'estomac - Encyclopédie médicale - Medix  
Disponible sur : <http://www.medix.free.fr/>

196- S. Manfredi, B. Leconte,

Place des biothérapies dans les cancers digestifs non colorectaux

Hépto-Gastro. Volume 16, Numéro 5, 323-8, septembre-octobre 2009, Mini-revue.

197- O. Bouché, S. Lagarde,

Les biothérapies ciblées : une nouvelle ère dans le traitement des cancers digestifs ?

Hépto-Gastro. Volume 11, Numéro 4, 249-51, Juillet-Août 2004, Éditorial

198- Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, Blanke C, Von Mehren M, Maki R et al.

Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST : intergroup S0033 early results. Proc Am Soc Clin Oncol 2003 ; 22 : 3271a (abstract).

199- Verweij J, Casali PG, Zalcborg Z, Le Cesne A, Reichard P, Blay JY et al.

Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastro-intestinal stromal tumors (GIST) : interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. Proc Am Soc Clin Oncol 2003 ; 22 : 3272a (abstract).

200- Référentiel par médicament Observatoire dédié au Cancer B PL – Septembre

2012. Rituximab Mabthéra®

Disponible sur : <http://www.omedibretagne.fr>

201- L. Mineura et al.

Cancer de l'estomac.

Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S84-S93.

202- Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y et al.

Gastrectomie totale contre gastrectomie partielle pour adéno-cancer de l'antre.

Une étude française prospective contrôlée. Ann Chir 1989 ; 43 : 356-60.

203- Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, et al.

Total versus subtotal gastrectomy : surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study

Group. Ann Surg 1997 ; 226 : 613-20.