



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



Adénocarcinome Gastrique à Cellules Indépendantes : Particularités Histologiques, Pronostiques Et Thérapeutiques (à propos de 57 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur KANAB RAJAE
Née le 20/06/1986 à taza

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION :ONCOLOGIE MÉDICALE

Sous la direction de :
Professeur Mellas Nawfel

Session Juin 2016

A mon maitre Mr Le Professeur NAWFEL MELLAS :

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maitre, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A mon maitre Mr Le Professeur KHALID HASSOUNI :

Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous
une source d'admiration et de profond respect.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre
reconnaissance.

A mon maitre et ma chère amie Fatima Zahra El M'rabet :

Merci pour tous vos efforts avec moi depuis mon premier jour au service

Vous m'avez soutenu tout au long de mon parcours en oncologie
médicale et grâce à vous que j'ai pu dépasser toutes les difficultés que j
ai rencontré.

Nous vous restons à jamais reconnaissants.

A mes maitres :

Pr Arifi samia

Pr Bhafa Touria

Pr El Mazghi Abderahmane

Pr Benbrahim Zineb

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils. Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués

À mon cher fils Ghali :

Je te dédie ce travail, qu'on a élaboré ensemble

Tu es ma plus grande joie dans la vie.

Je t'aime.

A mes chers :

Mes parents Kanab mohamed, Rzeiek T ouria

A mon mari Kada Omar

A wafae et hicham kanab

Vous m'avez soutenu tout au long de mon parcours en médecine qui
était si long pour vous.

C'est grâce à vos encouragements que j'ai pu réussir ma carrière de
médecin.

Je vous aime

SOMMAIRE :

I-Introduction et background	10
II -Matériels et méthodes	13
1- Type de l'étude	13
2- Critères d'inclusion	13
3- Recueil de données	13
4- Analyse statistique	14
III- Résultats	16
1- Caractéristiques démographiques et clinicopathologiques	16
2- Modalités thérapeutiques	19
3- Suivi et analyse des survies	20
IV- Discussion	22
1. Introduction :	22
2. Caractéristiques démographiques.....	22
3. Présentation clinique et diagnostic	23
4. Classifications anatomopathologiques	26
5. Pronostic :	28
6. Traitement :	29
V- Conclusion	34
VI- Résumé	35
VIII- Annexes	39
VII- Références	44

LISTE DES

ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS :

ACE	: antigène carcino embryonnaire
ADCI	: adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes
AEG	: altération de l'état général
AJCC	: American joint committee on cancer
CA 19-9	: carbohydrate antigène 19 -9
CHU	: centre hospitalier universitaire
ECX	: epirubicine, cisplatine, et xeloda
FOGD	: fibro oesogastro duodéal
FOLFOX	: 5 fluoro uracile et xeloda
IC	: intervalle de confiance
IRM	: imagerie par résonance magnétique
OMS	: organisation mondiale de la santé
RC	: réponse complète
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire
RCRC	: registre du cancer de la région de Casablanca
RECIST	: response evaluation criteria in solid tumor
RGO	: reflux gastro oesophagien
RP	: réponse partielle
SG	: survie globale
SSR	: survie sans récidence
TDM TAP	: tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

INTRODUCTION ET

BACKGROUND

I-Introduction et background:

L'adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes (ADCI) est une entité de cancer gastrique particulière. Son incidence est en augmentation. La place de l'anatomopathologiste est centrale dans l'identification de ces lésions. L'histologie correspond à un adénocarcinome avec une composante de cellules indépendantes majoritaire (> 50 %). L'ADCI a le même pronostic que l'adénocarcinome gastrique mais apparaît plus agressif. Les cellules indépendantes ont une moindre sensibilité à la chimiothérapie.

Le cancer gastrique est le cinquième cancer dans le monde. Aux États-Unis, 20 000 nouveaux cas sont recensés tous les ans et il est responsable de plus de 10 500 morts par an [1]. En France, l'incidence est estimée à plus de 6000 cas par an. L'âge moyen de survenue est de 70 ans avec une prédominance masculine (sex ratio 2,5).

Au Maroc, L'incidence annuelle du cancer de l'estomac est en augmentation constante depuis vingt ans. Selon les résultats du RCRC, durant ces trois années l'incidence chez l'homme a sensiblement augmenté. La moyenne d'âge des malades atteints du cancer de l'estomac a été de 58,6 ans chez les hommes et 55,5 ans chez les femmes. A noter que le pourcentage des femmes âgées de moins de 50 ans est plus élevé que celui de l'homme (33,5% versus 25,5%).

Depuis les années 1980, la prise en charge s'est améliorée mais reste médiocre avec une survie à 5 ans qui est passée de 17 % dans les années 1980 à 27 % en 2007. Malgré de récents progrès thérapeutiques, le cancer de l'estomac reste un cancer grave avec un mauvais pronostic. Il représente la deuxième cause de décès par cancer dans le monde.

Il s'agit d'un adénocarcinome dans 95 % des cas et, dans 20 % des cas, il s'accompagne d'une surexpression du récepteur HER2. L'adénocarcinome à cellules indépendantes (ADCI) a longtemps été considéré comme un adénocarcinome gastrique et n'avait pas été identifié comme une entité à part. Au sein d'un

adénocarcinome, les cellules indépendantes sont fréquentes, de l'ordre de 8 à 25 % selon les études [2,3]. Elles correspondent à des cellules qui ont perdu leur propriété d'adhésion avec une perte d'expression du gène CDH1. La présence de quelques cellules indépendantes au sein d'un adénocarcinome gastrique ne modifie pas la prise en charge. En revanche, une proportion supérieure à 50 % correspond à un ADCI.

Sur le plan épidémiologique, par rapport à l'adénocarcinome gastrique, l'ADCI touche plus souvent les femmes et à un âge plus jeune (âge médian au diagnostic : 61,9 ans) [4]. Contrairement à l'adénocarcinome gastrique retrouvé plus fréquemment dans le fundus ou le cardia, l'ADCI siège préférentiellement dans l'antra et le corps de l'estomac. De plus, il peut être lié à une prédisposition génétique chez les porteurs de la mutation du gène CDH1 codant pour la E-cadhérine. L'ADCI apparaît comme une entité à part et pourrait avoir des caractéristiques d'agressivité propres.

La prise en charge des ADCI est principalement basée sur des données limitées et rétrospectives ou extrapolées des études sur les adénocarcinomes gastriques. Pour cela, une décision collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire est indispensable. Elle permet de discuter la place de la chimiothérapie en préopératoire et celle de la chirurgie, afin de proposer la meilleure stratégie médico-chirurgicale. Actuellement, en dehors de quelques cas particuliers nécessitant une chirurgie première (occlusion, hémorragie. . .), les recommandations du référentiel d'oncologie digestive considèrent, dans les adénocarcinomes gastriques et les ADCI, la chimiothérapie péri-opératoire comme le traitement de référence.

Nous rapportons une série rétrospective de 57 cas d'ADCI colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant une période s'étalant de janvier 2012 à décembre 2015 à fin de discuter des particularités histologiques, pronostiques et thérapeutiques de ce cancer.

MATERIELS ET

METHODES

II- Matériels et méthodes :

1- Type de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de 57 cas d'ADCI, traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II, entre la période étalée de Janvier 2012 à Décembre 2015. Il s'agit d'une analyse essentiellement descriptive ayant porté sur les particularités histologiques, pronostiques et thérapeutiques de cette entité, ainsi que les résultats thérapeutiques et l'évolution des patients atteints d'ADCI.

2- Critères d'inclusion:

Nous avons inclus tous les patients ayant ≥ 18 ans, qui présente un ADCI, et dont le diagnostic a été porté sur l'examen anatomopathologique d'une biopsie lors d'une FOGD, ou une pièce opératoire de gastrectomie, ou une biopsie péritonéale, ayant Indice de performance $<$ ou $=$ à 2, un bilan d'extension qui comprend obligatoirement une TDM TAP.

Tous les patients sont pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

3- Recueil des données :

Une base de données Excel a été constituée comportant :

- Les données démographiques, cliniques et paracliniques: âge, sexe, antécédents personnels antécédents familiaux de cancer de l'estomac ou d'un autre cancer, les symptômes, l'indice de performance, le taux des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19-9), et l'aspect endoscopique, le stade

de la maladie selon la classification TNM selon la 7ème édition de l'AJCC (annexe 1), et le site des métastases.

- Les traitements reçus : • Chimiothérapie périopératoires, chimiothérapie palliative. Chirurgie de la tumeur primitive +/- des métastases, splénectomie ou autre résection associée, traitement post-opératoire : chimiothérapie adjuvante en précisant le type de protocole, radiothérapie exclusive ou radio-chimiothérapie concomitante.
- La réponse au traitement : Clinique et radiologique selon les critères RECIST V1.1 (annexes 2).

Le suivi :

- L'intervalle libre de rechute est calculé à partir de la date de la fin du traitement à la date de la rechute.
- La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date du début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.
- Survie sans récurrence (SSR) est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute ou de la progression.
- La survie globale (SG) correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quelque soit sa cause.

4- Analyse statistique:

Analyse descriptif selon la procédure standard: mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

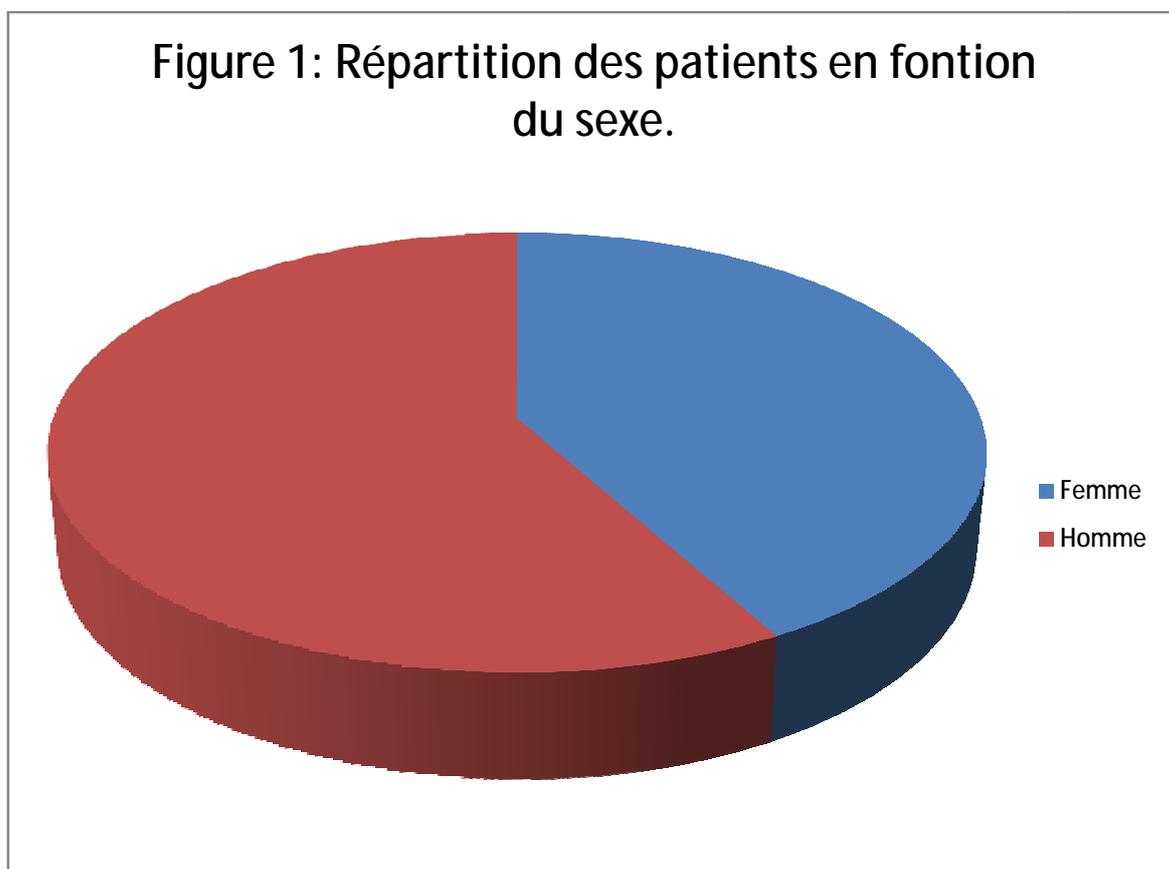
RESULTATS

III- Résultats :

1- Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques :

Sur une période étalée entre janvier 2012 et décembre 2015, nous avons analysé 57 observations de patients présentant une tumeur gastrique à cellules indépendantes, traités au service d'oncologie médicale au CHU Hassan II de Fès.

42 % des patients traités étaient des femmes (figure 1).



L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 50 ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 25 ans à 72 ans.

Environ la moitié des patients (51,5%) ont consulté dans un délai variant de 1 à 5 mois depuis l'apparition des premiers symptômes, 28,8% dans un délai inférieur à 1 mois et 17,7% dans un délai supérieur à 5 mois.

Les antécédent de reflux gastro-oesophagien (RGO) ou d'ulcère gastrique non pas étaient mentionnées dans les dossiers et l'intoxication alcoolo-tabagique a été observée chez 6 patients

Pas d'histoire familiale de cancer gastrique retrouvée chez nos patients.

La maladie a été révélée par des épigastralgies dans 47% des cas. Les autres symptômes rapportés sont : les vomissements dans 30% cas, les hématuries dans 11cas, altérations de l'état général (AEG) dans 17% cas et une dysphagie chez 3 patients.

Aucun antécédent de polype gastrique, ni de maladie de ménétrier ni de gastrectomie pour pathologie bénigne de l'estomac n'a été retrouvé.

Tous les patients ont bénéficié d'une fibroscopie oesogastroduodénale

(FOGD). Dans la majorité des cas soit 41% la tumeur primitive était de siège antrale, dans 10% des cas de siège fundique, et dans le reste des cas soit 49% la tumeur était étendue.

Des biopsies perendoscopiques ont été pratiquées chez tous les patients et ont permis de poser le diagnostic d'ADCI de l'estomac dans tous les cas.

On n'a pas de données sur la recherche de l'HP au niveau du tissu tumoral.

Tableau1 : données démographiques et cliniques

	Effectif Des patients N	%
Sexe :		
Femme	33	58%
Homme	24	42%
Signes fonctionnels :		
Epigastralgies	27	47%
Hémorragie digestive haute	6	11%
AEG	17	24%
Vomissements	17	30%
Dysphagie	3	5%

Dans le cadre du bilan d'extension, aucun de nos patients n'a eu une echo-endoscopie.

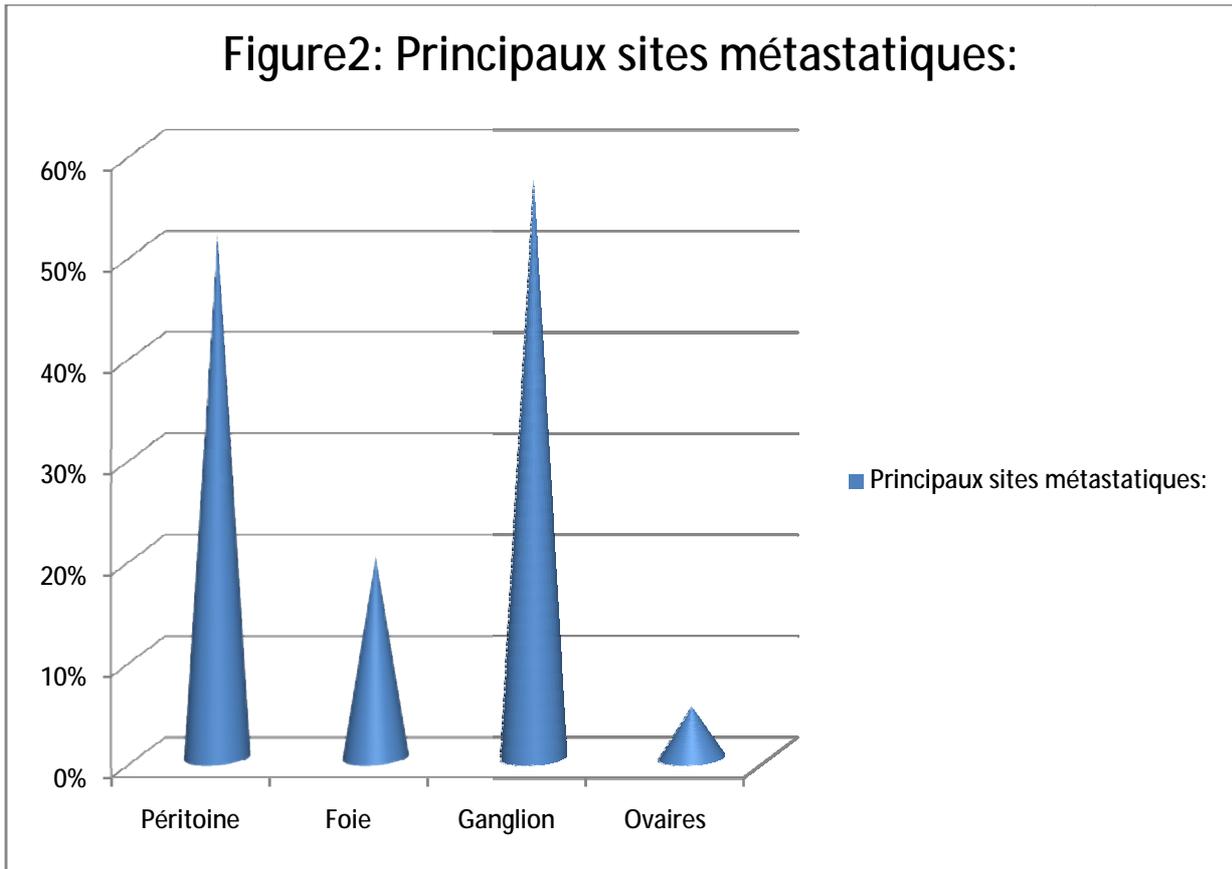
Une TDM thoraco-abdominale a été demandée chez tous les patients

Aucun de nos malades n'a eu un pet-scanner ou une scintigraphie osseuse dans le cadre du bilan d'extension.

L'IRM hépatique a été pratiquée chez 6,6 % des cas.

La répartition en fonction des stades trouvait une prédominance des tumeurs de stade IV 64% des patients au moment de diagnostic, elle était associée dans la plus parts des cas à une carcinose péritonéale généralisée (52 %), et à des métastases hépatiques 20%

Les principaux sites métastatiques notés dans notre série sont: le péritoine dans 52%, 57% dans les ganglions et le foie dans 20% ; 3 patientes avaient des métastases ovariennes (figure 2).



2- Modalités thérapeutiques :

a. La chirurgie :

Parmi les patients non métastatiques, une résection chirurgicale a pu être proposée chez 15 patients soit 27%, et a consisté en une gastrectomie totale (6%) ou subtotale (94%) associée à :

- un curage D1/2 dans tous les cas
- une splénectomie vue un envahissement par contiguité chez 2 patients
- résection du colon transverse dans 1 cas en raison d'un envahissement par contiguité.
- Résection des métastases hépatiques dans 2 cas

b. Chimiothérapie dans un but curatif :

36% avait une tumeur localisée (stade II, III)

Parmi ces patients :

- Au terme du bilan d'extension et après une minutieuse évaluation de l'état général et nutritionnel de nos patients, ils étaient tous éligibles à recevoir une chimiothérapie. 71% ont eu une chimiothérapie péri opératoire protocole ECX
- Cette chimiothérapie néoadjuvante a été administrée en association à des protocoles anti-émétiques de niveau 3 comprenant: un aprépitant, ondansétron et des corticostéroïdes
- Tous les patients ont reçu 3 cycles de chimiothérapie avant de discuter la chirurgie
- une bonne tolérance (sauf quelques cas d'anémie et d'épigastralgies bien gérées par un traitement symptomatique)
- 29% ont été opérés d'emblée : se sont des malades qui ont été reçu du secteur privé ou qui n'ont pas été discuté à la RCP

c. Chimiothérapie palliative :

Parmi les 29% des patients qui ont été d'emblée métastatique, 70% ont reçu une chimiothérapie palliative, et 10 % ont reçu des soins de supports.

80% des patients qui ont reçu un traitement par chimiothérapie ont reçu le protocole ECX en première ligne, 20 % le protocole FOLFOX.

Les principales toxicités consécutives au traitement observées dans notre série sont: l'anémie (36%), la neutropénie (36%), les vomissements (10%).

3- Suivi et analyse des survies :

La durée médiane de contrôle de la maladie chez ces patients est de 6 mois. La médiane de survie sans récurrence (SSR) est de 12 mois et la médiane de survie globale (SG) est de 26 mois.

La survie médiane dans notre série était de 14 mois.

DISCUSSION

VI- DISCUSSION :

1. Introduction :

Malgré l'amélioration constante des outils diagnostiques et l'évolution de la prise en charge thérapeutique du cancer de l'estomac en Europe, depuis 2005, le pronostic de ce cancer reste sombre, avec un taux de survie à cinq ans, tous stades confondus, de seulement 25% [5] . De plus, alors que l'incidence globale des adénocarcinomes gastriques semble diminuer en Europe depuis plusieurs années, l'incidence spécifique des adénocarcinomes à cellules indépendantes (ADCI) est en constante augmentation, représentant jusqu'à 45% des cancers gastriques dans certaines séries occidentales récentes [6]. De par son pronostic supposé plus sombre, cette augmentation de la proportion d'ADCI parmi les adénocarcinomes gastriques a donc été évoquée comme potentiellement responsable de l'absence d'amélioration de la survie.

2. Caractéristiques épidémiologiques :

L'incidence du cancer gastrique a nettement diminué pendant les 25 dernières années dans la plupart des pays, cependant, cette néoplasie demeure préoccupante par sa fréquence et sa gravité [7;8]. On estime à 989.600 le nombre de nouveau cas/an et à 738.000 le nombre de décès /an dans le monde, représentant ainsi 8% de l'ensemble de nouveaux cas de cancers [9,10]. Il est situé au 2ème rang des cancers digestifs après le cancer colorectal et est la 2ème cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon [11]. L'incidence du cancer gastrique est l'objet de grandes variations géographiques; Selon une étude réalisée par l'Agence Internationale de la Recherche contre le Cancer [7,12], on distingue des zones à haute incidence représentées par : l'Asie de l'Est, l'Europe de l'Est et l'Amérique du

Sud, des zones à incidence intermédiaire comme l'Europe de l'Ouest et USA (race noire), et des zones à faible incidence regroupant l'Amérique du nord et l'Afrique.

Une nette prédominance masculine est constatée avec un Sex-Ratio variant de 1,4 à 2 [10,13]. Le cancer de l'estomac survient rarement avant l'âge de 40 ans avec un pic de fréquence situé pendant la 7ème décennie, des données épidémiologiques suggèrent un pic de fréquence situé pendant la 5ème et 6ème décennies dans les pays en voie de développement [12,14]. Le déclin d'incidence observé dernièrement intéresse uniquement les cancers distaux et du corps de l'estomac, cependant, l'évolution de l'incidence des cancers du cardia est controversée, plusieurs études suggèrent une augmentation de celle-ci et d'autre suggèrent plutôt une stabilité [15,16,17].

3. Présentation clinique et diagnostic :

a. Présentation clinique:

Le cancer de l'estomac n'est symptomatique qu'à un stade avancé, ce qui explique le diagnostic généralement tardif de cette pathologie. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont une perte de poids et des douleurs épigastriques qui sont non spécifiques du cancer gastrique. Cette perte de poids résulte plus d'une réduction des apports alimentaires liée à une satiété précoce, une anorexie, des nausées et des vomissements, qu'à une augmentation du catabolisme.

Elle peut également être en rapport avec une dysphagie, plus fréquemment rencontrée dans les tumeurs de la jonction oeso-gastrique ou du cardia que dans les cancers antro-pyloriques.

Un saignement extériorisé par une hématemèse ou un méléna est révélateur d'un cancer gastrique dans 20% des cas. Une anémie par carence martiale témoignant d'un saignement occulte peut aussi être observée.

L'examen physique reste, lui aussi, peu contributif avant un stade avancé du cancer de l'estomac. La présence d'un ganglion sus-claviculaire gauche (de Troisier), d'un nodule périombilical de carcinose péritonéale (nodule de soeur Marie Joseph), d'ascite ou d'une masse ovarienne (tumeur de Krükenberg) témoigne d'une dissémination métastatique lymphatique ou péritonéale de la tumeur.

Sur le plan épidémiologique, par rapport à l'adénocarcinome gastrique, l'ADCI touche plus souvent les femmes et à un âge plus jeune (âge médian au diagnostic : 61,9 ans) [3]. Contrairement à l'adénocarcinome gastrique retrouvé plus fréquemment dans le fundus ou le cardia, l'ADCI siège préférentiellement dans l'antra et le corps de l'estomac. De plus, il peut être lié à une prédisposition génétique chez les porteurs de la mutation du gène CDH1 codant pour la E-cadhérine. L'ADCI apparaît comme une entité à part et pourrait avoir des caractéristiques d'agressivité propres. Dans cette revue, nous aborderons les particularités anatomopathologiques, pronostiques et thérapeutiques de l'ADCI

b. Bilan diagnostique

Ø Diagnostic positif :

Lorsque le diagnostic de cancer de l'estomac est suspecté, le premier examen à réaliser est une endoscopie oeso-gastro-duodénale confirmant le diagnostic dans plus de 95% des cas [18]. Au cours de cette endoscopie, plusieurs biopsies (au moins huit) de la lésion doivent être réalisées, ce qui permet d'améliorer la précision diagnostique de cet examen [19], de définir le type histologique et le degré de différenciation de la tumeur, ainsi que de rechercher une hyperexpression de HER2 en immunohistochimie, nécessaire au choix du type de chimiothérapie à utiliser.

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale permet également de localiser la lésion par rapport à la jonction oeso-gastrique et au pylore, et d'effectuer des biopsies antrales à la recherche d'une infection par *Helicobacter pylori*.

Ø Bilan d'extension préopératoire :

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

Ce bilan d'extension consiste en:

- Un scanner TAP: nécessaire au bilan de résecabilité de la tumeur, il permet d'évaluer principalement l'extension aux organes de voisinage et l'existence de métastases hépatiques ou pulmonaires. Néanmoins, sa faible précision dans l'évaluation de l'extension pariétale de la tumeur (estimée selon les séries entre 51 et 67%) et dans la détection de ganglions métastatiques (sensibilité entre 48% et 91%) justifie la réalisation d'autres examens [20 ; 21]. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est peu sensible pour la détection de petits nodules de carcinose péritonéale, qui sera le plus souvent évoquée en cas d'ascite associée.
- Echo-endoscopie: complète le bilan d'extension obtenu par le scanner, avec une précision bien supérieure pour l'évaluation de l'extension pariétale (précision estimée entre 75% et 92%)[22 ; 24] et la détection de métastases ganglionnaires (précision estimée entre 55% et 87%) [23 ; 24]. Sa prescription n'est pas systématique si la tumeur est vue au scanner, paraît bien limitée en endoscopie, ne dépassant pas les limites de l'estomac et le patient opérable, en raison du faible impact décisionnel dans cette situation. Elle est surtout utile en cas de cancer de type diffus et notamment dans les limites où elle peut parfois seule parvenir à poser le diagnostic (infiltration sous muqueuse étendue avec biopsies muqueuses restées négatives). Elle peut être également indiquée pour s'assurer, avant une

résection endoscopique par mucosectomie, du caractère superficiel d'une lésion muqueuse.

En fonction des résultats obtenus sur les examens précédemment décrits, d'autres examens complémentaires pourront être prescrits:

- Une IRM hépatique ou une échographie abdominale afin de mieux caractériser certaines lésions hépatiques suspectes au scanner.
- Une coelioscopie exploratrice en cas de volumineuse lésion avec des doutes sur une carcinose péritonéale ou des lésions suspectes d'être des métastases hépatiques périphériques. L'utilisation de la coelioscopie exploratrice dans le bilan d'extension des cancers de l'estomac a permis de diagnostiquer une carcinose péritonéale chez 3% à 37% des patients et des métastases hépatiques chez 2 à 25% des patients [24 ;25 ; 26], et à ainsi modifié la prise en charge de ces patients. Elle doit être proposée avant toute décision thérapeutique lorsqu'il existe une forte probabilité de carcinose (tumeur volumineuse, altération importante de l'état général) ou un doute à l'imagerie (nodules ascite).

4. Classifications anatomopathologiques :

Le diagnostic d'ADCI repose sur l'analyse anatomopathologique, car cliniquement ou endoscopiquement, ce cancer ne présente pas de particularités permettant de le différencier de l'adénocarcinome gastrique. Il existe différentes classifications anatomopathologiques définissant les adénocarcinomes gastriques. L'une des plus anciennes, celle de Lauren, distingue plusieurs types : intestinal, diffus et indéterminé. L'ADCI, comme la linite gastrique, fait partie du type diffus [29]. Une autre classification, japonaise, sépare les adénocarcinomes gastriques en deux groupes : différenciés et indifférenciés [30]. Les cancers bien différenciés, les

moyennement différenciés et les adénocarcinomes papillaires forment le groupe des cancers « différenciés ». Le groupe des « indifférenciés » intègre l'adénocarcinome peu différencié et l'ADCI [31]. Plus récemment, la classification OMS a permis de définir plusieurs types de tumeur gastrique : l'adénocarcinome papillaire, l'adénocarcinome tubuleux, l'adénocarcinome mucineux, le carcinome mixte, l'ADCI, et des variantes histologiques rares (adéno-squameux, carcinome squameux, hépatoïde, carcinome à stroma lymphoïde et carcinome indifférencié) [28 ; 32]. Les cellules indépendantes sont des cellules mucosécrétantes ayant perdu leur capacité d'adhésion.

Elles sont également appelées cellules en « bague à chaton ». Elles sont riches en mucine, colorées par le PAS et le bleu Alcian. Leur cytoplasme est clair et repousse le noyau en périphérie. L'ADCI est défini comme un adénocarcinome gastrique avec un contingent prédominant, de plus de 50 %, de cellules indépendantes . Celles-ci sont isolées ou regroupées en petit amas. Lorsque l'infiltration tumorale pariétale est pro-fonde, elle induit une forte réaction stromale fibreuse réalisant un aspect de « linite ».

Sur le plan génétique, les mutations du gène CDH1 augmentent le risque d'ADCI. Ce gène code pour des protéines d'adhésion, les E-cadhérines. En cas de mutation, l'atteinte des E-cadhérines provoque une perte de l'adhésion cellulaire et facilite l'initiation d'une diffusion cellulaire [33]. Ces mutations peuvent apparaître au cours de la cancérisation, mais il existe aussi des mutations constitutionnelles du gène CDH1 favorisant des formes familiales d'ADCI. Ces nouvelles classifications, prenant notamment en compte la quantité de cellules indépendantes (> 50 %), permet une meilleure identification de cette entité et devrait permettre une meilleure compréhension du rôle pronostique des cellules indépendantes dans l'adénocarcinome gastrique.

5. Pronostic :

Les caractéristiques histologiques de l'ADCI ont longtemps fait considérer cette entité comme des lésions de plus mauvais pronostic que les cancers gastriques [33]. Récemment, Tagavhi et al. ont montré, sur une large cohorte de 10 246 patients ayant un adénocarcinome gastrique, qu'à stade égal, le pronostic de l'adénocarcinome gastrique avec cellules indépendantes était identique à celui des adénocarcinomes gastriques sans cellules indépendantes [28]. Cette étude rétrospective de registre portant sur un grand nombre de cas ne prend malheureusement pas en compte la nouvelle classification des ADCI et ne précise pas le contingent de cellules indépendantes afin de préciser réellement le pronostic des ADCI [31,34 ;35]. Si la présence de cellules indépendantes n'est pas identifiée comme un facteur de mauvais pronostic, l'étude de Taghavi et al. a exclu les tumeurs gastriques limitées à la muqueuse en raison d'une absence de données. Dans ces tumeurs T1 ou « early gastric cancer », la présence de cellules indépendantes semble au contraire être un facteur de bon pronostic [36. 37]. Les tumeurs T1 ont, dans ce cas, un aspect souvent déprimé, classé IIa-IIc selon la classification endoscopique de Paris [38]. Si l'étude de Tagavhi et al. n'identifie pas la présence de cellules indépendantes dans les tumeurs gastriques comme un critère de mauvais pronostic, elle met en évidence une plus grande agressivité tumorale avec une plus grande proportion de stade avancé. Un ADCI à un stade tumoral égal et avec un curage ganglionnaire équivalent aura plus fréquemment un envahissement lymphatique et une résection chirurgicale incomplète que l'adénocarcinome gastrique [28]. Pour cela, même si cette étude comporte plusieurs biais en raison de l'absence d'informations sur la quantité de cellules indépendantes, les ADCI sont considérés comme des tumeurs gastriques plus agressives et font proposer à certaines équipes un traitement spécifique pour cette

entité. Ainsi, l'ADCI est un type de cancer gastrique ayant un pronostic similaire voir meilleur à un stade précoce mais il présente un caractère plus agressif que l'adénocarcinome gastrique avec un plus grand risque d'envahissement ganglionnaire ou de carci-nose à un stade avancé.

6. Traitement :

Le traitement de l'adénocarcinome gastrique a fait l'objet de plusieurs recommandations et nécessite une prise en charge médico-chirurgicale. Le traitement curatif repose sur la chirurgie. La résection proposée dépend de la localisation tumorale [40]. En cas de lésion de l'antré, une gastrectomie des 4/5 avec anastomose gastro-jéjunale est indiquée [41,42]. Pour les autres localisations, on réalise une gastrectomie totale avec une anse grêle montée en Y [40]. La gastrectomie est associée à un curage ganglionnaire dit « D1,5 », sans spléno pancréatectomie [43]. Le curage doit ramener au minimum 15 ganglions. Depuis 2006, Cunningham et al. ont confirmé l'intérêt d'un traitement péri-opératoire dans les tumeurs résécables [44]. Le schéma actuellement recommandé dans les lésions résécables de l'estomac comprend une chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante par épirubicine, cisplatine et 5-fluorouracile. Cette association réalisée en péri-opératoire permet une amélioration significative de la survie sans récurrence et de la survie globale par rapport aux patients traités exclusivement par chirurgie (survie globale à 5 ans : 36,3 % versus 23 %). La survie globale médiane passe ainsi de 27 mois avec la chirurgie seule à 36 mois avec la chimiothérapie péri-opératoire [44]. Dès lors, cette stratégie est considérée comme le traitement de référence. Or dans cette étude, aucune information sur la présence de cellules indépendantes n'a été communiquée.

Ø Sur le plan oncologique :

À ce jour, aucune étude n'a spécifiquement évalué la chimio-sensibilité des cellules indépendantes. Plusieurs données concernant les ADCI et extraites des études sur les adénocarci-nomes gastriques suggèrent une chimiorésistance. En effet, deux études identifiant spécifiquement les vrais ADCI ont retrouvé un taux de réponse aux chimiothérapies étudiées plus faible dans les ADCI que dans l'adénocarcinome gastrique (65 versus 16 % [45] et 83 versus 22 % [46]). Ces résultats ne sont extraits que d'analyses de sous-groupes sur de petits effectifs de moins de 30 patients et doivent donc être confirmés à plus grande échelle. Néanmoins, l'hypothèse évoquée de cette chimiorésistance serait la présence de la vacuole de mucus intra-cytoplasmique qui diminuerait l'effet cytotoxique et cytostatique de la chimiothérapie [34]. Plus récemment, une étude rétrospective multicentrique française regroupant 924 cas d'ADCI a comparé la chimiothérapie péri-opératoire et la chirurgie première. Messenger et al. observent une absence de bénéfice de la chimiothérapie en raison de l'absence d'une réponse tumorale permettant un « down-staging » ou un « down-sizing » de la tumeur et des adénopathies lymphatiques afin d'augmenter le taux de résection R0 [34]. De même, dans cette étude rétrospective, aucun bénéfice sur la diminution du risque de récurrence n'a été constaté. Messenger et al. retrouvent ainsi une survie à deux ans de 26 % dans le groupe chirurgie première versus 24 % dans le groupe chimiothérapie puis chirurgie. Cette étude présente certains biais, notamment de sélection, avec un choix de traitement laissé à la discrétion de l'investigateur. Il existait également une hétérogénéité des chimiothérapies proposées. En revanche, il est intéressant de noter dans cet essai, des taux équivalents de résection dans les deux groupes (95 % versus 93 %) suggérant que la chimiothérapie néo-adjuvante dans cette indication ne diminuait pas le taux de résection. Ces données intéressantes plaident pour une

possible moindre voire non-efficacité de la chimiothérapie spécifiquement dans l'ADCI et nécessitent d'être validées à plus grande échelle. D'ici là, les recommandations du référentiel de cancérologie digestive de la fédération francophone de cancérologie digestive proposent toujours une chimiothérapie péri-opératoire dans les adénocarcinomes gastriques, avec ou sans cellules indépendantes, opérables non métastatiques dès le stade IA [43].

Ø Stratégie chirurgicale :

La prise en charge chirurgicale est bien codifiée, elle se rapproche de celle des adénocarcinomes gastriques mais en diffère par certains points. Le premier temps opératoire comprend une coelioscopie exploratrice à la recherche d'une carcinose périto- néale, sachant que celle-ci est plus fréquente dans les ADCI et que les examens radiologiques sont peu sensibles pour l'identifier (sensibilité de 47,5) [47]. À la différence de l'adénocarcinome gastrique, il est toujours proposé une gastrectomie totale avec un examen extemporané des marges. En cas d'envahissement des marges, une résection complémentaire est réalisée car dans les ADCI le taux d'envahissement des marges distales et proximales est compris entre 10 et 20 % [28]. La gastrectomie totale est associée à un curage lymphatique étendu qui doit emporter au moins 15 ganglions, préserver la rate et la queue du pancréas. Ce type de curage (dit D1,5) a une meilleure morbi-mortalité que les curages D2 [43,48]. En cas de carcinose péritonéale localisée, à la différence de l'adénocarcinome gastrique, il n'est pas recommandé de réaliser de résection palliative car elle n'a aucun impact sur la survie sans récurrence et la survie globale [49]. Les facteurs prédictifs de récurrence sous la forme d'une carcinose péritonéale sont la présence d'une linéaire, l'atteinte de la séreuse, l'atteinte ganglionnaire et une cytologie péritonéale positive [50].

En raison de la perte de l'adhésion des cellules, l'ADCI a deux particularités. D'une part, la question d'une résection endoscopique se pose lorsque la tumeur est diagnostiquée à un stade précoce. Ainsi, Tong et al. ont confirmé la place d'une résection endoscopique dans les ADCI diagnostiqués à un stade précoce, compte tenu de leur meilleur pronostic [51]. D'autre part, en raison de l'agressivité des ADCI dès le franchissement de la muqueuse, une gastrectomie totale préventive est recommandée dès l'âge de 20 ans chez les patients sains mais ayant une mutation CDH1 avec des antécédents familiaux de cancers gastriques diffus héréditaires.

Ø Approche médico-chirurgicale :

La prise en charge des ADCI est principalement basée sur des données limitées et rétrospectives ou extrapolées des études sur les adénocarcinomes gastriques. Pour cela, une décision collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire est indispensable. Elle permet de discuter la place de la chimiothérapie en préopératoire et celle de la chirurgie, afin de proposer la meilleure stratégie médico-chirurgicale.

Actuellement, en dehors de quelques cas particuliers nécessitant une chirurgie première (occlusion, hémorragie. . .), les recommandations du référentiel d'oncologie digestive considèrent, dans les adénocarcinomes gastriques et les ADCI, la chimiothérapie péri-opératoire comme le traitement de référence. Une étude multicentrique évaluant spécifiquement les ADCI devrait être mise en place dans les prochains mois afin d'évaluer l'intérêt de la chirurgie en première intention dans ces tumeurs.

CONCLUSION

V- Conclusion :

L'incidence de l'ADCI augmente ces dernières années. La nouvelle classification anatomopathologique va permettre de mieux identifier cette entité. Leur pronostic est réservé par rapport à celui des adénocarcinomes gastriques, voire meilleur dans les stades précoces. En revanche, l'ADCI est une lésion avec un potentiel d'agressivité supérieur à celui des adénocarcinomes gastriques. Le traitement actuellement recommandé reste la chimiothérapie péri-opératoire associée à une gastrectomie totale. Dans le futur, des études prospectives dédiées à l'ADCI sont nécessaires afin d'évaluer la place de la chimiothérapie

RESUME

VI- Résumé :

Introduction :

L'adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes (ADCI) est une entité de cancer gastrique particulière. L'histologie correspond à un adénocarcinome avec une composante à cellules indépendantes majoritaire (>50 %). L'ADCI apparaît plus agressif, moins sensible à la chimiothérapie, et avec pouvoir métastatique plus important que l'adénocarcinome gastrique. Ce travail a pour objectif de discuter des particularités histologiques, pronostiques et thérapeutiques de ce cancer.

Matériels et méthodes :

Dans ce travail rétrospectif, nous avons analysé 57 observations de patients présentant une tumeur gastrique à cellules indépendantes, traités au service d'oncologie médicale au CHU Hassan II de Fès entre janvier 2012 et décembre 2015. L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 50 ans. 42 % des patients étaient des femmes. La maladie a été révélée par des épi gastralgies dans 47% des cas. Les autres symptômes rapportés sont : les vomissements dans 30% cas, les hématomèmes dans 11cas, altérations de l'état général (AEG) dans 17% cas et une dysphagie chez 3 patients. Le délai médian du diagnostic est de 5 mois. La tumeur primitive était de siège antrale dans 41 % des cas. 64% des patients avait un stade IV de leur maladie au moment de diagnostic, elle était associée dans la plus parts des cas à une carcinose péritonéale généralisée (52 %), et à des métastases hépatiques (20%). 70% de ces patients ont reçu une chimiothérapie palliative, et 10 % ont reçu des soins de supports. 80% ont reçu le protocole ECX en première ligne, 20 % le protocole FOLFOX. 17% ont présenté des récives précoces après arrêt de chimiothérapie première ligne, 10% ont reçu une 2ème ligne de chimiothérapie, 36% avait une tumeur localisée (stade II, III), ils ont eu une chimiothérapie péri opératoire dans 71% des cas, et 29% ont été opérés d'emblée.

La durée médiane de contrôle de la maladie chez ces patients est de 6 mois. La médiane de survie sans récurrence (SSR) est de 12 mois et la médiane de survie globale (SG) est de 26 mois. Aucun patient n'a eu une RCC post opératoire. Les principales toxicités consécutives au traitement observées dans notre série sont: l'anémie (36%), la neutropénie (36%), les vomissements (10%). La survie médiane dans notre série était de 14 mois.

Annexes

VII- Annexes :

1. Classification UICC 2009 (7eme Edition) :

T : Tis : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la *lamina propria*

T1 : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)

T1a : Tumeur envahissant la *lamina propria* ou la musculaire muqueuse

T1b : Tumeur envahissant la sous muqueuse

T2 : Tumeur étendue à la musculuse

T3 : Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro- hépatique ou grand epiploon)

T4 : Tumeur perforant la séreuse ou envahissant les organes de voisinage

T4a : Tumeur perforant la séreuse

T4b : Tumeur envahissant un organe de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine)

N : N0 : pas d'envahissement ganglionnaire (noter combien de ganglions ont été examinés)

Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés

N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques

N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 : plus de 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 a : 7 à 15 ganglions métastatiques

N3b : plus de 15 ganglions métastatiques

M : M0 : pas de métastase

M1 : métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)

Stades :

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade IA : T1N0M0

Stade IB : T1N1M0

T2 N0M0

Stade IIA : T1N2M0

T2 N1M0

T3N0M0

Stade IIB : T1 N3 M0

T2N2M0

T3N1M0

T4a NOM0

Stade IIIA : T2N3M0

T3N2M0

T4aN1M0

Stade IIIB : T3N3M0

T4a N2M0

T4b N0,N1 M0

Stade IIIC : T4a N3M0

T4b N2,N3 M0

Stade IV : Tous T, tous N, M1

2. Les critères de réponse RECIST V1.1 :

a) Lésion cible mesurable:

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> Disparition de toutes les lésions cibles Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), <i>en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres</i>
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>



b) Lésion non mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u> Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u> Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	<ul style="list-style-type: none"> Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u> Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	<ul style="list-style-type: none"> Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

c) Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

3. Performans status de l’OMS :

C est l’indicateur le plus simple et le plus rapide pour juger de l’état d autonomie d’une personne.

OMS 0 : personne normale, activité physique intacte, efforts possibles sans limitation

OMS 1 : réduction des efforts, autonomie complète

OMS 2 : personne encore autonome, se fatigue facilement, nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour

OMS 3 : personne dépendante, lever possible, ne fait pas sa toilette seule.

OMS 4 : dépendance totale, état quasi grabataire

REFERENCES

VI- référence :

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
2. Jiang H, Zhang H, Tian L, Zhang X, Xue Y. The difference in clinic-pathological features between signet ring cell carcinoma and gastric mucinous adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2013;34:2625-31.
3. Zhang M, Zhu G, Zhang H, Gao H, Xue Y. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology. *J Gastrointest Surg* 2013;14:601-6.
4. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3493-8.
5. De Angelis, R. *et al.* Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-- 5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 15, 23-34 (2014).
6. Henson, D. E., Dittus, C., Younes, M., Nguyen, H. & Albores-Saavedra, J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 128, 765-70 (2004).
7. Waterhouse J, Muir C, Correa P: Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication no.15, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976.
8. Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson CD: Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. *Br J Surg* 2007; 94:1162
9. Jemal A, Bray F, Center MM: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69.

10. Parkin DM: Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 102-103:227.
11. World Cancer Report. Stewart BW, Kleihues P: IARC Press, Lyon 2003.
12. Jon R. Kelly, Jon M. Duggan: Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(2003) 1-9.
13. van Loon AJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Socioeconomic status and stomach cancer incidence in men: results from The Netherlands Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:166-171.
14. Katherine D. Crew, Alfred I. Neugut Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006 January 21; 12(3): 354-362.
15. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterol* 1992;87:572-579.
16. Golematis B, Tzardis P, Hatzikostas P, Papadimitriou K, Haritopoulos N: Changing pattern of distribution of carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 1990;77:63-64.
17. Hansson LE, Sparen P, Nyren O: Increasing incidence of carcinoma of the gastric cardia in Sweden from 1970 to 1985. *Br J Surg* 1993;80: 374-377.
18. Tatsuta, M., Iishi, H., Okuda, S., Oshima, A & Taniguchi, H. Prospective evaluation of diagnostic accuracy of gastrofiberscopic biopsy in diagnosis of gastric cancer. *Cancer* 63, 1415-20 (1989). 38.
19. Graham, D. Y., Schwartz, J. T., Cain, G. D. & Gyorkey, F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 82, 228-31 (1982).
20. Ziegler, K. et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 34, 604-10 (1993).

21. Cho, J. S. et al. Preoperative assessment of gastric carcinoma: value of two-phase dynamic CT with mechanical iv. injection of contrast material. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 163, 69–75 (1994).
22. Botet, J. F. et al. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 181, 426–32 (1991).
23. Akahoshi, K. et al. Preoperative evaluation of gastric cancer by endoscopic ultrasound. *Gut* 32, 479–82 (1991).
24. Cardoso, R. et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* 15 Suppl 1, S19–26 (2012).
25. Burke, E. C., Karpeh, M. S., Conlon, K. C. & Brennan, M. F. Laparoscopy in the management of gastri adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 225, 262–7 (1997).
26. Muntean, V. et al. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestin. Liver Dis.* 18, 189–95 (2009).
27. D’Ugo, D. M. et al. Selection of locally advanced gastric carcinoma by preoperative staging laparoscopy. *Surg. Endosc.* 11, 1159–62 (1997)
28. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3493–8.
29. Lauren P. The two histological 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.
30. Nakamura T, Nakano G. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. *J Clin Pathol* 1985;38:754– 64.
31. Lee HH, Song KY, Park CH, Jeon HM. Undifferentiated-type gastric adenocarcinoma: prognostic impact of three histological types. *World J Surg Oncol* 2012;10:254.

32. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. The World Health Organization's histologic classification of gastrointestinal tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1990;66:2162-7.
33. Humar B, Blair V, Charlton A, More H, Martin I, Guilford P. E-cadherin deficiency initiates gastric signet-ring cell carcinoma in mice and man. *Cancer Res* 2009;69:2050-6.
34. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, Jean- Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009;250:878-87.
35. Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg* 2012;254:684-93 ([Discussion 93]).
36. Piessen G, Messenger M, Robb WB, Bonnetain F, Mariette C. Gastric signet ring cell carcinoma: how to investigate its impact on survival. *J Clin Oncol* 2013;31:2059-60.
37. Zhang M, Zhu G, Zhang H, Gao H, Xue Y. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology. *J Gastrointest Surg* 2010;14:601-6.
38. Huh CW, Jung da H, Kim JH, Lee YC, Kim H, Yoon SO et al. Signet ring cell mixed histology may show more aggressive behavior than other histologies in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013;107:124-9.
39. Ha TK, An JY, Youn HK, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Indication for endoscopic mucosal resection in early signet ring cell gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:508-13.
40. www.e-cancer.fr/./soins/recommandations/cancers-digestifs.

41. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Ann Surg* 1999;230:170-8. [20]
42. 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. [21]
43. Snfdg-eBdIS. Thésaurus de cancérologie digestive. Available from: <http://www.tncd.org/> [22]
44. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20. [23]
45. Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, Pignon JP, Bellefqih S, Oliveira J et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994;30A:1263-9. [24]
46. Takiuchi H, Hirata I, Kawabe S, Egashira Y, Katsu K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor can predict response to 5-fluorouracil and cisplatin in patients with gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2000;7:841-6. [25]
47. Denzer U, Hoffmann S, Helmreich-Becker I, Kauczor HU, Thelen M, Kanzler S et al. Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography. *Surg Endosc* 2004;18:1067-70. [26]
48. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49. [27]

49. Mariette C, Bruyere E, Messenger M, Pichot- Delahaye V, Paye F, Dumont F et al. Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery? *Ann Surg Oncol* 2013;20:1240-9. [28]
50. Honore C, Goere D, Messenger M, Souadka A, Dumont F, Piessen G et al. Risk factors of peritoneal recurrence in eso-gastric signet ring cell adenocarcinoma: results of a multi-center retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:235-41. [29]
51. Tong JH, Sun Z, Wang ZN, Zhao YH, Huang BJ, Li K et al. Early gastric cancer with signet-ring cell histologic type: risk factors of lymph node metastasis and indications of endosco- pic surgery. *Surgery* 2011;149:356-63.