



## ADENOCACRINOME DE L'ESTOMAC :

### OPERER D'EMBLEE OU CHIMIOOTHERAPIE PERIOPERATOIRE ?

*MÉMOIRE PRÉSENTÉ PAR*

**Docteur KARAM AZIZ**

Né le 11/12/1987 à OUJDA

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITÉ EN MÉDECINE**

**OPTION : CHIRURGIE GENERALE**

*MOTS-CLÉS*

Gastric cancer- Gastric cancer chemotherapy

*SOUS LA DIRECTION*

**Pr. IBN MAJDOUB HASSANI KARIM**

*Professeur agrégé en chirurgie générale*

**MEMBRE ASSOCIE : Pr. SOUIKI TARIK**

*Professeur assistant de chirurgie générale*

**JUILLET 2020**

PR SOUIKI TARIK  
PROFESSEUR ASSISTANT  
CHIRURGIE GÉNÉRALE  
CHU HASSAN II FES

Dr. Ibn Majdoub Hassani Karim  
Professeur Agrégé  
CHIRURGIE GÉNÉRALE  
CHU Hassan II Fès

# RESUME

### INTRODUCTION :

La place de la chimiothérapie NA-PO dans les stratégies thérapeutiques du cancer gastrique est diversement appréciée dans le monde. Elle est actuellement considérée comme étant un standard dans les recommandations des sociétés savantes occidentales. Cette attitude n'est par ailleurs pas adoptée par les équipes asiatiques. En fait, les différences épidémiologiques entre les populations asiatiques et occidentales font que les études ne sont pas transposables d'une population à l'autre. Dans ce sens, et pour cette même raison, nous nous posons la question sur quelles attitudes semblent-elles plus adaptées au profil de notre population ? Dans ce travail, nous évaluons l'impact de l'administration ou non de la Chimiothérapie NA-PO sur les indicateurs histopronostiques liés au cancer gastrique.

### MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une Cohorte analytique, rétrospective, auprès de 128 patients pris en charge pour cancer gastrique. Sont exclus les patients métastatiques et non opérables (n = 45). Nos patients étaient répartis en deux groupes selon que la chirurgie d'emblée a été réalisée (groupe S ; Surgery) : n = 62 ) ou qu'une chimiothérapie NA-PO a été administrée ( groupe C ; chemotherapy ( n = 21 ) . Une analyse statistique comparant les deux groupes de patients a été effectuée. Ont été analysés les indicateurs histopronostiques suivants : le stade pTNM, la survie, la récurrence, la morbi-mortalité.

### RESULTATS

L'âge moyen dans notre Cohorte était de 58 ans (extrêmes :26-89 ans). Le sexe ratio H/F était de 1.78. La localisation tumorale est fundique chez 18 % et distale chez 78 % patients. En analyse statistique, le stade pTNM n'était pas différent entre les 2 groupes. Le taux de récurrence et la survie à court terme n'était pas significativement différents dans les deux groupes. Le taux de complications post-opératoire et de la mortalité peri-opératoire étaient également statistiquement équivalents dans les deux groupes.

### CONCLUSION :

Dans notre expérience, il semble que la chirurgie d'emblée n'était pas associée à des stades tumoraux pTNM plus avancés ; probablement, l'administration de la chimiothérapie péri-opératoire n'impacterait pas la survie à court terme. Elle ne semblerait pas qu'elle est associée à une augmentation des complications post-opératoires. Des études prospectives avec des effectifs plus importants et une méthodologie scientifique plus robuste sont nécessaires pour évaluer l'impact de la chimiothérapie PO-NA.

# PLAN

INTRODUCTION .....	8
MATERIELS ET METHODES .....	10
A. Type et but de l'étude .....	11
B. Sélection des patients .....	11
1. Critères d'inclusion .....	11
2. Critères d'exclusion .....	11
3. Fiche d'exploitation .....	12
C. Schéma de l'étude .....	15
D. Analyse statistique .....	17
E. Revue de la littérature .....	17
RÉSULTATS .....	18
A. Caractéristique de la population étudiée .....	19
1. Données épidémiologiques .....	19
2. Données cliniques .....	21
2.1. Age et sexe .....	21
2.1.1. Groupe C avec chimiothérapie péri opératoire .....	21
2.1.2. Groupe S composé de patients opérés d'emblée .....	21
2.2. Signes physiques.....	21
3. Données paracliniques .....	22
3.1. la fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) avec biopsie .....	22
3.1.1. Le siège .....	22
3.1.2. L'histologie .....	22
3.2. Le bilan d'extension : .....	23
4. Données thérapeutiques .....	23
4.1. Traitement préopératoire : .....	23
4.2. Traitement chirurgical .....	23
B. Analyse statistique des indicateurs pronostiques .....	25
1. Morbimortalité .....	25
1.1. Mortalité post opératoire .....	25
1.2. Morbidité .....	25
2. ANATOMOPATHOLOGIE.....	26
3. LA SURVIE .....	28
4. LA RECIDIVE.....	29

4.1. Récidive tumorale .....	29
DISCUSSION .....	28
A. POPULATION ETUDIEE .....	29
B. TRAITEMENT CHIRURGICAL .....	30
1. Resection gastrique .....	30
2. Curage ganglionnaire .....	30
C. PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE PERIOP DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE....	31
1. En Occident .....	31
2. En Asie .....	34
3. Notre expérience .....	36
CONCLUSION .....	38
BIBLIOGRAPHIE.....	40

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ECF : Epirubicine, Cisplatine, 5Fluoro-uracile
- FFCD : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
- FLOT 3 : Docétaxel; Oxaliplatine; 5Fluorouracile ; AcFolinique
- FOGD: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
- JRSGC: Japanese Research Society for Gastric Cancer
- NA-PO : Néoadjuvante Peri-opératoire
- MAGIC : Medical research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy
- HER2 : Human Epidermal growth factor receptor 2
- HP : Helicobacter pylori
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- SFCD : Société française de chirurgie digestive
- SFRO : Société française de radiothérapie oncologique
- SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-entérologie
- TDM : Tomodensitométrie
- TEP : Tomographie par émission de positons
- TNM : Tumor, Node, Metastases
- UICC : Union for International Cancer Control

# INTRODUCTION

Au Maroc, le cancer de l'estomac représente le deuxième cancer digestif après le cancer colorectal en termes d'incidence (1). Malgré que le traitement chirurgical soit le seul traitement potentiellement curatif de ce cancer, le bénéfice de la chimiothérapie néo-adjudante (péri-opératoire) a été rapporté par plusieurs essais cliniques phase III. De ce fait, la plupart des recommandations des sociétés savantes occidentales ont actuellement intégré la chimiothérapie adjuvante (Péri-opératoire) comme un standard dans les stratégies thérapeutiques du cancer gastrique.

Or, cette attitude est loin d'être unanimement adoptée dans le monde. Ainsi, les pays asiatiques, où le cancer gastrique sévit avec de fortes incidences, critiquent largement ces études occidentales. Actuellement, les principales recommandations asiatiques retiennent toujours la chirurgie première comme un gold standard thérapeutique.

Dans ce contexte de controverse Est-Ouest, une étude Cohorte rétrospective fut réalisée afin d'analyser l'expérience de notre service en terme de recours ou non à la chimiothérapie périopératoire.

Dans la première partie de ce travail nous exposons les résultats de notre cohorte, dans la deuxième nous réalisons une revue des données de la littérature et nous discutons notre expérience.

# MATERIELS ET METHODES

## **A. TYPE ET BUT DE L'ETUDE :**

C'est une étude rétrospective, analytique dont l'objectif est de comparer la chimiothérapie NA-PO (NéoAdjuvante-Péri-Opératoire) suivie par chirurgie versus chirurgie d'emblée dans le traitement des cancers gastrique résécables.

## **B. SELECTION DES PATIENTS :**

### **1. CRITERES D'INCLUSION**

Ont été inclus tous les patients admis pour cancer gastrique au sein du service de chirurgie viscérale B du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 8 ans, du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2019. Au cours de cette période, le nombre de patients initialement recensé était n= 128.

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers papiers et via l'interrogation de la base de données électronique hospitalière HOSIX.

### **2. CRITERES D'EXCLUSION**

Parmi ces 128 patients, ont été exclus, les patients n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie curative (n = 45). Les raisons détaillées qui nous ont fait exclure ces dossiers étaient les suivantes :

- Patients dont la chirurgie a été récusée en raison d'une carcinose péritonéale
- Patients n'ayant bénéficié que d'un geste palliatif : (Dérivation digestive (n=29), tumeur localement avancée (n=11)).

Finalement, 83 patients ont pu bénéficier réellement d'un geste chirurgicale curatif.

### 3. FICHE D'EXPLOITATION :

## ADENOCARCINOME GASTRIQUE

### FICHE D'exploitation

DOSSIER MEDICAL N°.....

SERVICE DE CHIRURGIE VISCERALE B

CHU HASSAN II FES

MEDECIN TRAITANT : .....

DATE D'HOSPITALISATION : .....

#### I/ Identité

- IP.....NO.....
- Nom & Prénom.....
- Age.....ans
- Sexe :  M  F
- Origine.....
- Adresse : .....
- .....
- Milieu :  Rural  Urbain
- Province : .....
- Tél : .....

#### II/ Facteurs étiologiques :

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

Caractéristiques de la tumeur :

#### III/ Localisation de la tumeur

##### FOGD :

- Cardia
- Fundus
- Antre
- Pylore
- Corps
- Grande courbure
- Petite courbure
- Forme étendue

#### IV/ Type anatomopathologique :

##### 1/Macroscopie :

- Ulcérée
- Végétante
- Ulcéro-végétante

##### 2/Microscopie :

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

V/ Bilan radiologique :

- Radio pulmonaire :
  - Normale
  - Lésion métastatique
- Echographie abdominale :
  - Normale
  - Méta hépatique : caractéristiques :
  - ADPs: Caractéristiques :...
  - Epanchement péritonéal
- TDM TAP
  - Localement évoluée
  - ADPs loco régionales
  - Métastase hépatiques
  - Carcinose péritonéale
  - Méta pulmonaire
  - Méta osseuse
- TDM TAP post chimio Peri-opératoire :
  - Régression de l'envahissement local : Oui  Non
  - Régression de métastase à distance : Oui  Non

VI/ Biologie

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

VII/Traitement chirurgical réalisé :

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

VIII/Type de curage ganglionnaire fait :

- D1  D3
- D1,5  D4
- D2

IX/ Etude anatomopathologique de la pièce opératoire :

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

**X/ Classification pTNM :**

1. Stade 0 :
2. Stade I : IA  IB
3. Stade II : IIA  IIB
4. Stade III : IIIA  IIIB  IIIC
5. Stade IV

**XI/ Prise en charge péri op et adjuvante :**

- Chimiothérapie péri opératoire
- Chimiothérapie adjuvante
- RCC : Curative  Palliative
- Chimiothérapie palliative

**XII/ Evolution :**

- Complications post chirurgicale :
- Récidive locale.
- Récidive à distance : Localisation :
- Survie :
- Décès.

## C. SCHEMA DE L'ETUDE :

La population étudiée (n= 83) a été répartie en deux groupes selon que la chirurgie a été précédée (groupe C=21) ou non par une chimiothérapie préopératoire (groupe S : n=62).

Dans notre analyse de ces deux groupes, nous nous sommes intéressés à étudier les indicateurs pronostiques suivant :

- Le stade PTNM :
- La récurrence :
- Morbi-mortalité post-opératoire
- survie

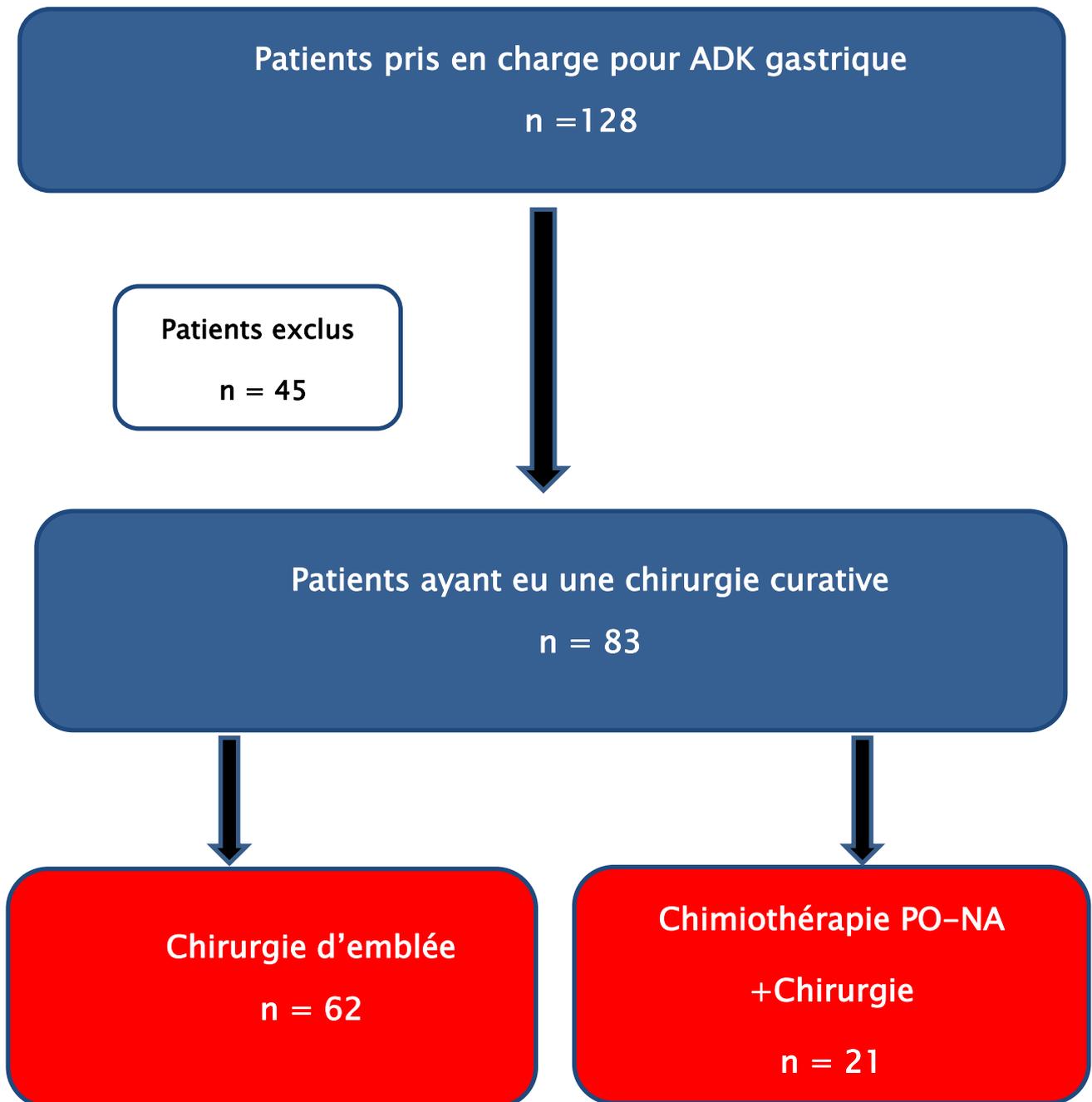


Figure 1. Design de l'étude

## D. ANALYSE STATISTIQUE :

Le logiciel utilisé pour la saisie des données était l'Excel et celui pour l'analyse statistique était le SPSS 21.0. Les comparaisons de moyennes et des pourcentages ont été faites à l'aide des tests statistiques de Kaplan-Meier pour les variables quantitatives, et khi-carré pour les variables qualitatives. Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme significative.

## REVUE DE LA LITTERATURE :

Recherche bibliographique en se référant aux bases de données bibliographiques MEDLINE en utilisant les mots clés suivants : Gastric cancer, Gastric cancer chemotherapy, gastric cancer surgery.

# RÉSULTATS

## A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

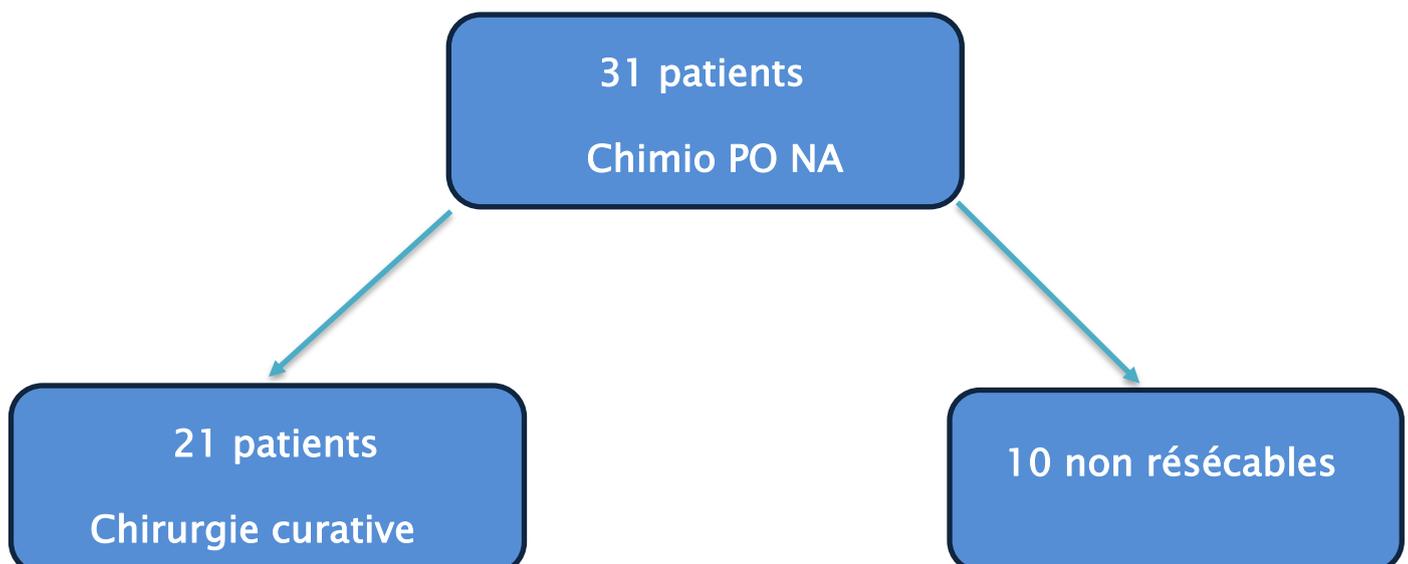
### 1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

De 2012 à 2019 nous avons colligé 128 patients atteints d'adénocarcinome gastrique au service de chirurgie viscérale 2, du CHU Hassan II de Fès, ce qui représente une moyenne de 16 malades par an.

Notre étude comporte deux groupes de patients :

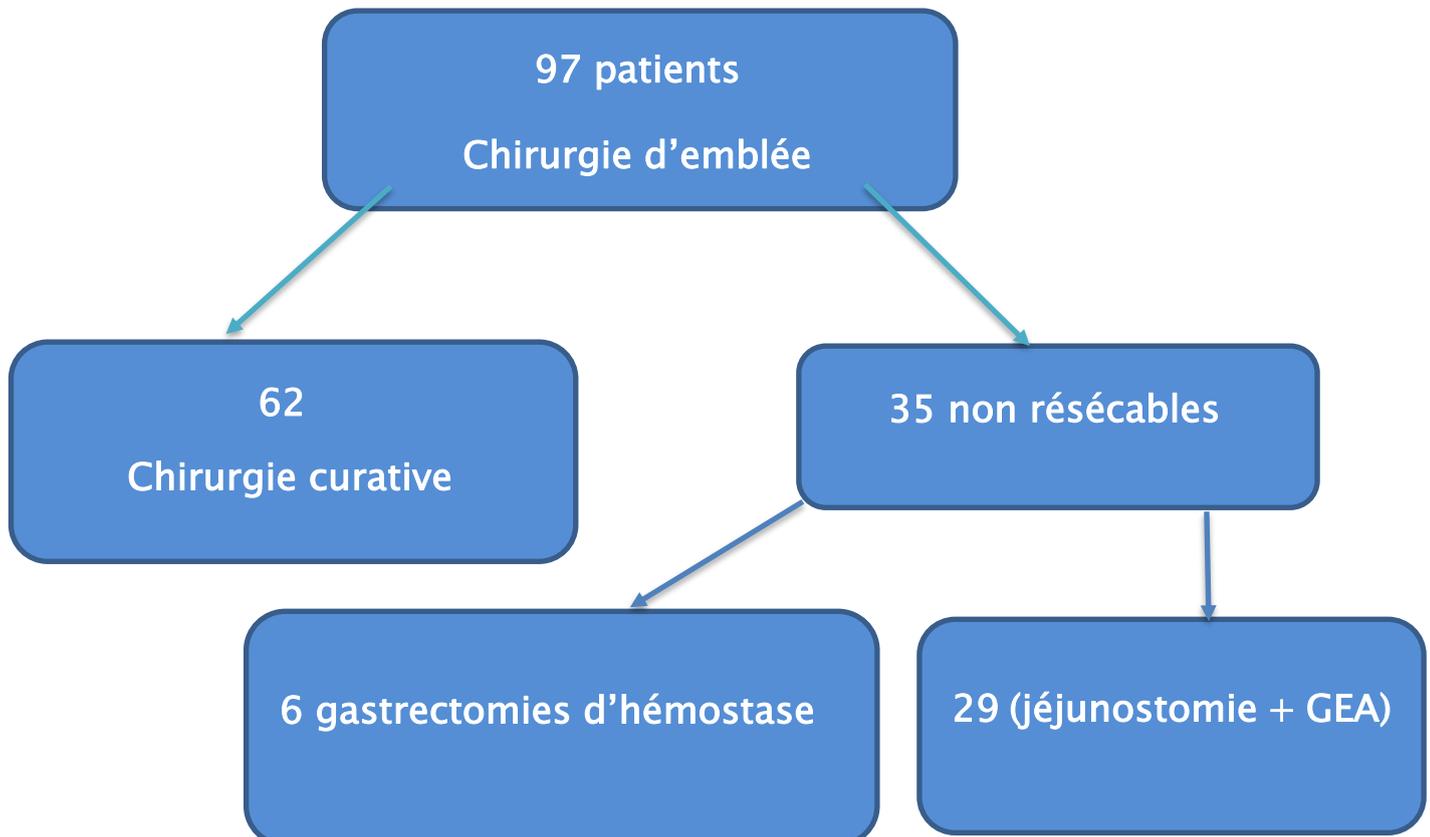
#### 1.1. Groupe C de patients qui ont bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire (31 patients):

- 31 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire (protocole ECF);
- 6 ont progressé sous chimiothérapie (TDM post chimiothérapie) mais au total 10 se sont révélés non résécables (après chirurgie).
- Donc 21 patients sur 31 ont eu une résection à visée curative (67%).



**1.2. Groupe S de patients opérés d'emblée (97 patients):**

- Sur les 97 cas opérés d'emblée: 14 patients ont été opérés pour hémorragie digestive, alors que 83 autres patients ont été opérés pour sténose tumorale ou dénutrition majeure.
- 62 (64%) patients ont eu une chirurgie à visée curative.
- 29 (30%) patients ont bénéficié d'une dérivation gastro-intestinale ou une jéjunostomie d'alimentation.
- 6 (6%) gastrectomies d'hémostase non carcinologiques ont été réalisées.
- L'adénocarcinome à cellules indépendantes découvert dans 46 (35%) cas, a été ainsi le type histologique prédominant dans ce groupe de patients.
- Le reste des cas hospitalisés en nombre de 45 étaient d'emblée métastatiques ou en carcinose péritonéale. Ce qui veut dire que le cancer de l'estomac est encore diagnostiqué à un stade tardif dans notre contexte.



## 2. DONNEES CLINIQUES

### 2.1. Age et sexe :

#### 2.1.1. Groupe C avec chimiothérapie péri opératoire :

L'âge médian au moment du diagnostic est de 55 ans (extrêmes 27 à 89 ans) composé à 65% d'homme ; sexe ratio = 1.8

#### 2.1.2. Groupe S composé de patients opérés d'emblée :

L'âge médian au moment du diagnostic est de 59 ans (extrêmes 26 à 88 ans) composé à 65% d'homme ; sexe ratio : 1.8

### 2.2. Signes physiques :

Dans les deux groupes la symptomatologie a été dominée par l'amaigrissement chez 95% des patients, suivie par les épigastalgies chez 84% des patients, une altération de l'état général dans 45% des cas, des mélénas dans 16% des cas et des hématuries dans 8% des cas.

Signes physiques	n	%
Amaigrissement	121	95
Epigastalgies	107	84
AEG	57	45
Mélénas	20	16
Hématémèse	10	08

**Tableau 1 : Montrant les principaux signes physiques**

### 3. DONNEES PARACLINIQUES

#### 3.1. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) avec biopsie :

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen fibroscopique dont les résultats sont détaillés dans les tableaux 1 et 2 :

##### 3.1.1. Le siège :( Tableau 2)

	Groupe C		Groupe S		p
	n	%	n	%	
Fundus	9	30	14	15	0.27
Antre	14	45	28	30	0.39
Distale	7	25	52	55	0.37

##### 3.1.2. L'histologie :(Tableau 3)

	Groupe C		Groupe S		p
	n	%	n	%	
Adénocarcinome en bague à chaton	15	48	33	33	0.26

### 3.2. Le bilan d'extension :

Dans la pratique médicale dans notre service tous les patients ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne à la recherche de métastases hépatiques, pulmonaires ou ovariennes, des adénopathies sus et sous diaphragmatiques, d'une carcinose péritonéale ou d'un envahissement des organes de voisinage.

D'autres examens d'imagerie non systématiques peuvent être utiles :

- Une TEP-TDM : discutée au cas par cas, notamment en cas de résultat de TDM équivoque.
- Deux coéloscopies exploratrices avant chimiothérapie.

## 4. DONNEES THERAPEUTIQUES

### 4.1. Traitement préopératoire :

Une chimiothérapie pré-opératoire a été réalisée chez 31 patients dont 6 ont progressé sous chimiothérapie sur les données d'une TDM post chimiothérapie alors que 10 se sont révélés non résecables après chirurgie.

Les protocoles de chimiothérapie utilisés dans notre série étaient à base de 5 Fluoro-Uracile + Cisplatine ou de 5 Fluoro-Uracile + Cis-platine +Epirubicine (protocole ECF).

### 4.2. Traitement chirurgical :

Dans la pratique de notre service on préconise généralement une gastrectomie totale avec un curage ganglionnaire D2 sans splénectomie, sauf dans les localisations distales où en plus du curage ganglionnaire on réalise une gastrectomie des 4 cinquièmes (4/5).

Au total des patients 83 (64%) ont eu une chirurgie à visée curative ;

- 21 patients sur 31 dans le groupe de patients ayant eu une chimiothérapie

préopératoire, soit un taux d'opérabilité de 67%

- 62 patients sur 97 dans le groupe de patients opérés d'emblée, soit un taux d'opérabilité de 63%

## B. Analyse statistique des indicateurs pronostiques

### 1. MORBIMORTALITE

#### 1.1. Mortalité post opératoire : (Tableau 4)

Dans notre étude la mortalité post opératoire était de 10 sur 129 patients dont 3 ayant reçu un traitement néoadjuvant, les causes du décès étaient prédominées par la péritonite post-opératoire par lâchage anastomotique :

	GROUPE C		GROUPE S		p
Mortalité postopératoire	3	9%	6	7%	0.39

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

#### 1.2. Morbidité : (Tableau 5)

Tableau présentant les morbidités post-opératoires présentés par les patients des 2 groupes

		RAS	Péritonite	Embolie pulmonaire	acidocétose	p
GROUPE C	n	26	3	2	0	0.36
	%	83	9	6	0	
GROUPE S	n	86	5	2	2	
	%	89	5	2	2	

## 2. ANATOMOPATHOLOGIE

Concernant le stade p TNM, on note que 64% des patients étaient classés PT3 et pT4.

Le nombre de ganglions envahis a été précisé uniquement pour les malades qui ont bénéficiés d'une chirurgie à visée curative. Ainsi, il s'agit de : N0 (49 %), N1 (14%), N2 (13%) , N3 (24%).

	GROUPE C (21)		GROUPE S (62)		P
	n	%	n	%	
T1	1	3	1	1	0.23
T2	4	12	10	10	
T3	17	45	33	34	
T4	1	3	8	8	
N0	13	41	23	23	0.23
N1	3	9	6	6	
N2	3	9	8	8	
N3	3	9	16	16	

**Tableau 6 : Comparatif des deux groupes montrant paradoxalement les stades avancés sont dans le groupe chirurgie d'emblée.**

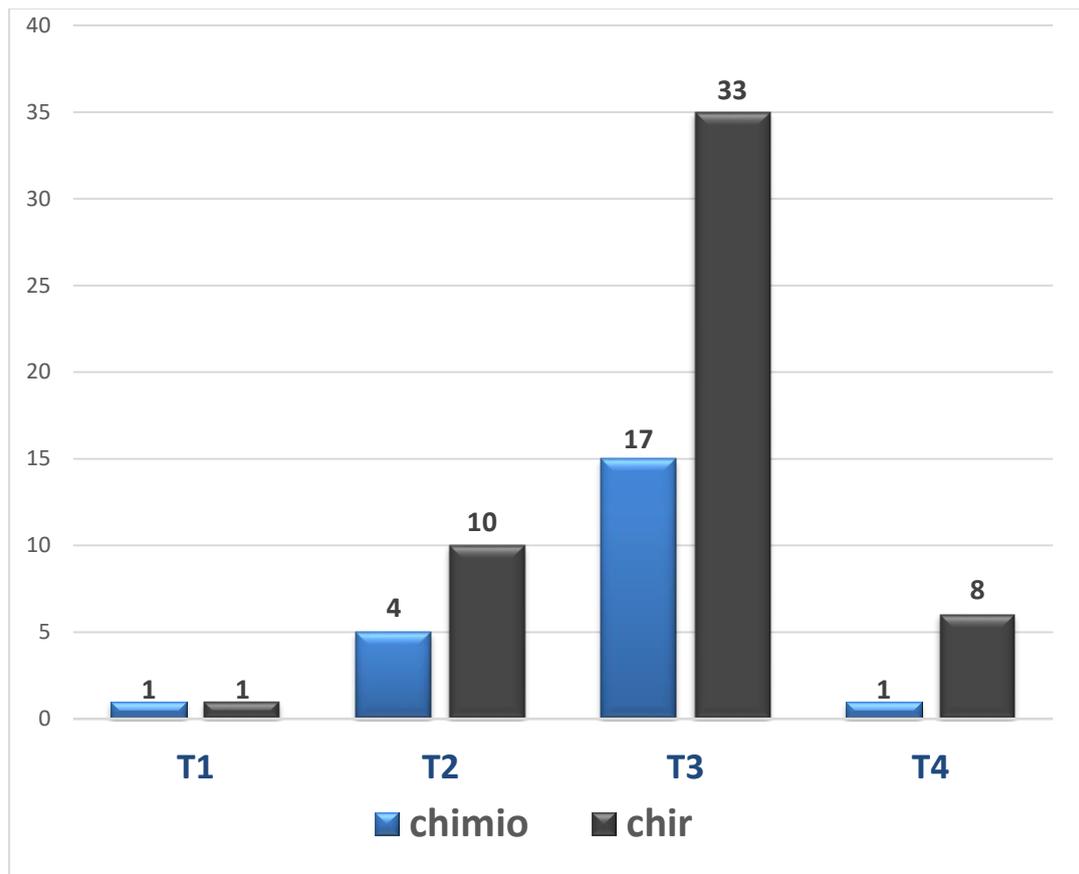


Figure1 : Comparant l'envahissement pariétal dans les deux groupes.

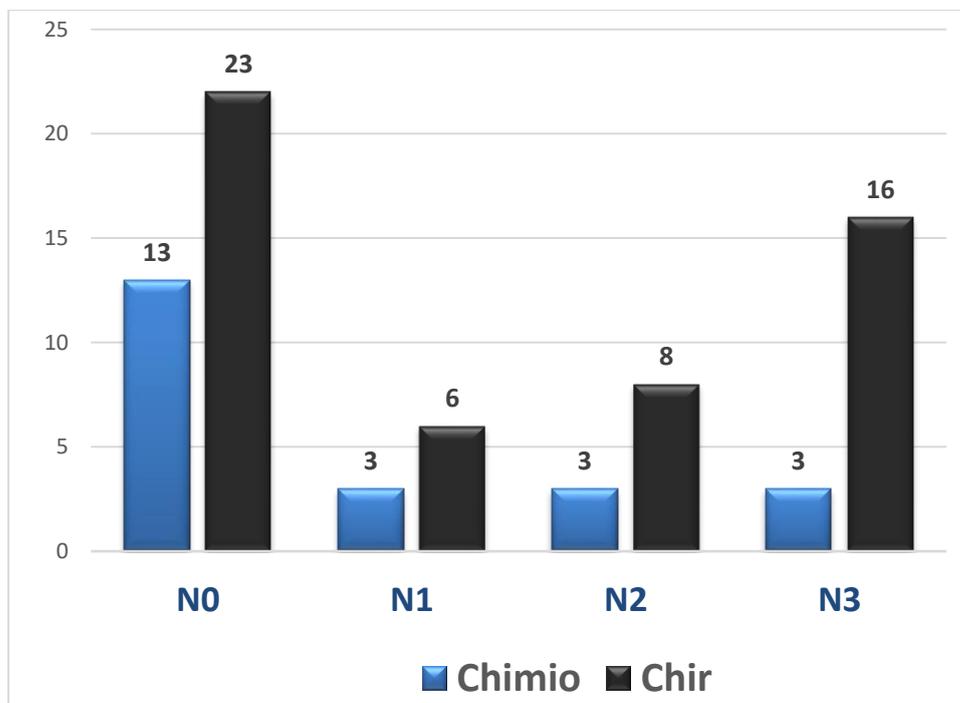


Figure 2 : Comparant l'envahissement ganglionnaire dans les deux groupes.

### 3. LA SURVIE

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

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

Nous avons suivi les patients à partir de la date de l'intervention chirurgicale jusqu'au décès quel qu'en soit la cause, ou jusqu'à la dernière date de suivi lorsque le décès n'était pas observé à la date point du 31 décembre 2019.

Au terme de notre étude, 48 patients étaient toujours vivants, 61 patients sont décédés (46.5%) et nous avons perdu de vue 19 patients.

Dans le tableau suivant, nous comparerons la survie à court terme à 1 an des patients ayant reçu une chimiothérapie néo adjuvante suivie de chirurgie et ceux ayant été traités par chirurgie seule.

Survie à 1 an			p
	n	%	
GROUPE S	46	74	0.37
	18	85	0.37

**Tableau 7 : Comparant la survie des deux groupes**

## 4. LA RECIDIVE

### 4.1. Récidive tumorale :

Dans notre série 14 patients ont présenté une récidive tumorale dont 4 ont reçu une chimiothérapie périopératoire :

#### Récidive locale : ( Tableau 8)

	n	%	p
GROUPE S	2	3	0.247
GROUPE C	2	9	

#### Récidive à distance : ( Tableau 9)

	n	%	p
GROUPE S	8	12	0.746
GROUPE C	2	9	

# DISCUSSION

## A. LA POPULATION ETUDIEE

Malgré une importante diminution de son incidence dans les pays occidentaux, Le cancer de l'estomac reste un problème majeur de santé dans le monde (2)

Le cancer gastrique survient majoritairement chez l'homme. La prédominance masculine avec un sex ratio variant entre 1,5 et 2,5 a été retrouvée dans plusieurs études (3-4). Dans notre étude le cancer gastrique survenait chez l'homme dans 76% avec un sex ration de 1.76.

L'âge moyen de survenue du cancer gastrique est de 65 ans pour les pays où les taux d'incidence sont modérément élevés. Il apparaît environ 10 ans plus tôt, peut-être du fait d'un diagnostic plus précoce, dans les pays où l'incidence est forte (5).

Dans notre série, l'âge moyen de survenue de l'adénocarcinome gastrique est de 52 ans chez les hommes et de 58 ans chez les femmes.

Les symptômes les plus fréquents sont l'amaigrissement et les épigastralgies. Dans notre série, l'amaigrissement a été noté dans 95% des cas et les épigastralgies dans 84% des cas, constituant ainsi les signes fonctionnels les plus représentés.

Un saignement extériorisé par une hématomèse ou un méléna est retrouvé dans 20% des cas (6). Dans notre série on a noté une altération de l'état général dans 45% des cas, des mélénas dans 16% des cas et des hématomèses dans 8% des cas.

L'endoscopie permet le diagnostic dans 95 % des cas (7) : Visualise l'aspect, la localisation et l'extension de la tumeur, permet de faire des biopsies multiples, après colorations vitales.

Les séries de la littérature individualisent souvent deux types de localisation : proximale et distale. Ainsi la localisation proximale a été retrouvée dans 25 à 40 % des cas et la limite gastrique dans 17% des cas (8-9).

Selon une étude française, la localisation proximale a été retrouvée dans 4,1% des cas, le corps dans 39,3% des cas et l'antré dans 43,6% des cas (4).

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste : nécessaire pour le bilan de résecabilité et la recherche de métastases hépatiques et pulmonaires.

## **B. TRAITEMENT CHIRURGICAL :**

### **1. LA RÉSECTION GASTRIQUE**

La prise en charge chirurgicale des cancers gastriques repose, comme pour la plupart des cancers, sur l'obtention d'une résection R0, c'est-à-dire macroscopiquement et microscopiquement complète.

L'obtention d'une résection R0 est liée à l'étendue de la gastrectomie qui dépend principalement de la localisation tumorale et des marges de sécurité. Il faut donc distinguer les cancers gastriques distaux des cancers gastriques proximaux.

Dans le cas spécifique des adénocarcinomes à cellules indépendantes, le développement longitudinal et son caractère infiltrant imposent la réalisation d'une gastrectomie totale, y compris pour les tumeurs distales,

En ce qui concerne le rétablissement de la continuité : quel que soit le type de gastrectomie, le choix revient au chirurgien [10].

Dans notre série, on note que 27 % des patients ont bénéficié d'une gastrectomie totale, 73 % d'une gastrectomie des 4/5

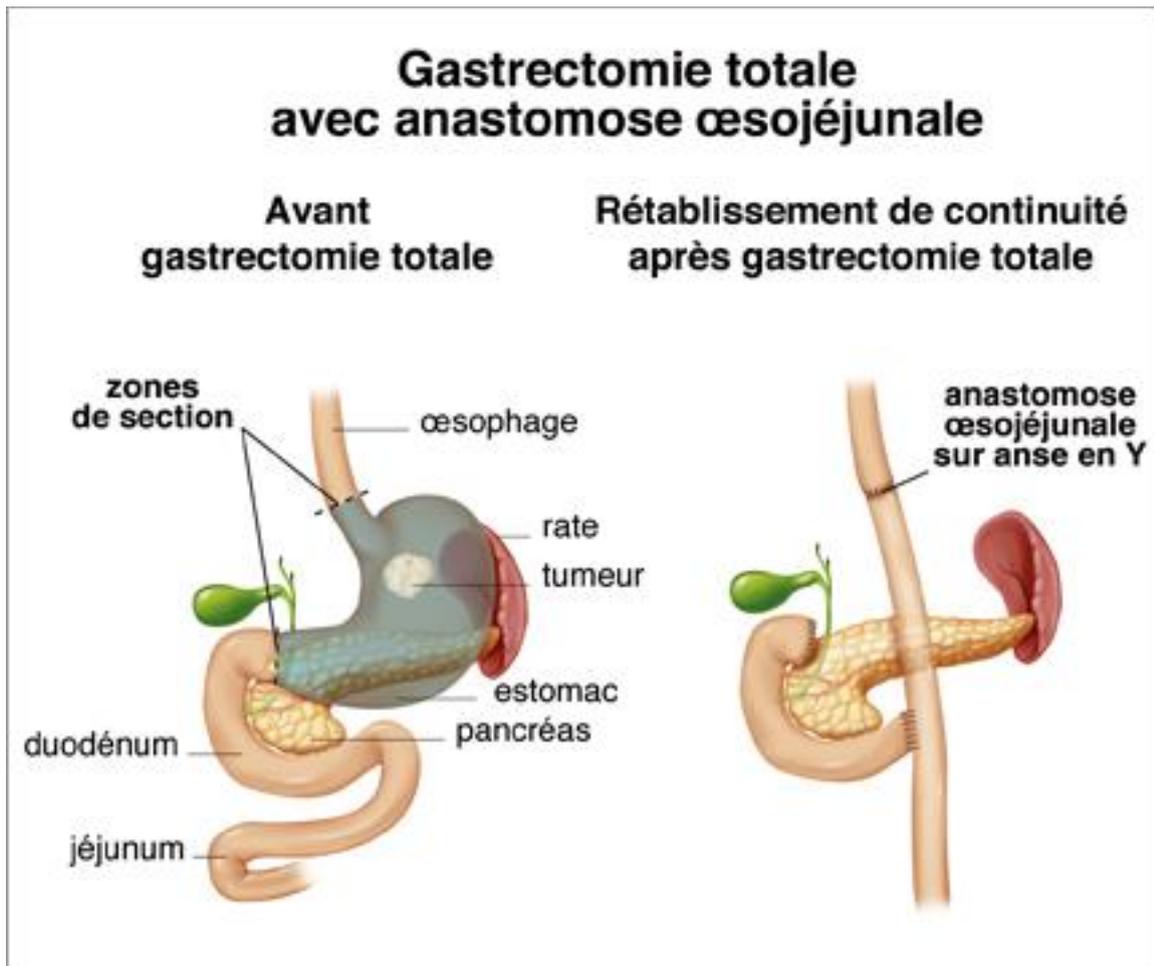


Figure 1 : montrant la gastrectomie totale avec rétablissement de continuité

(32)

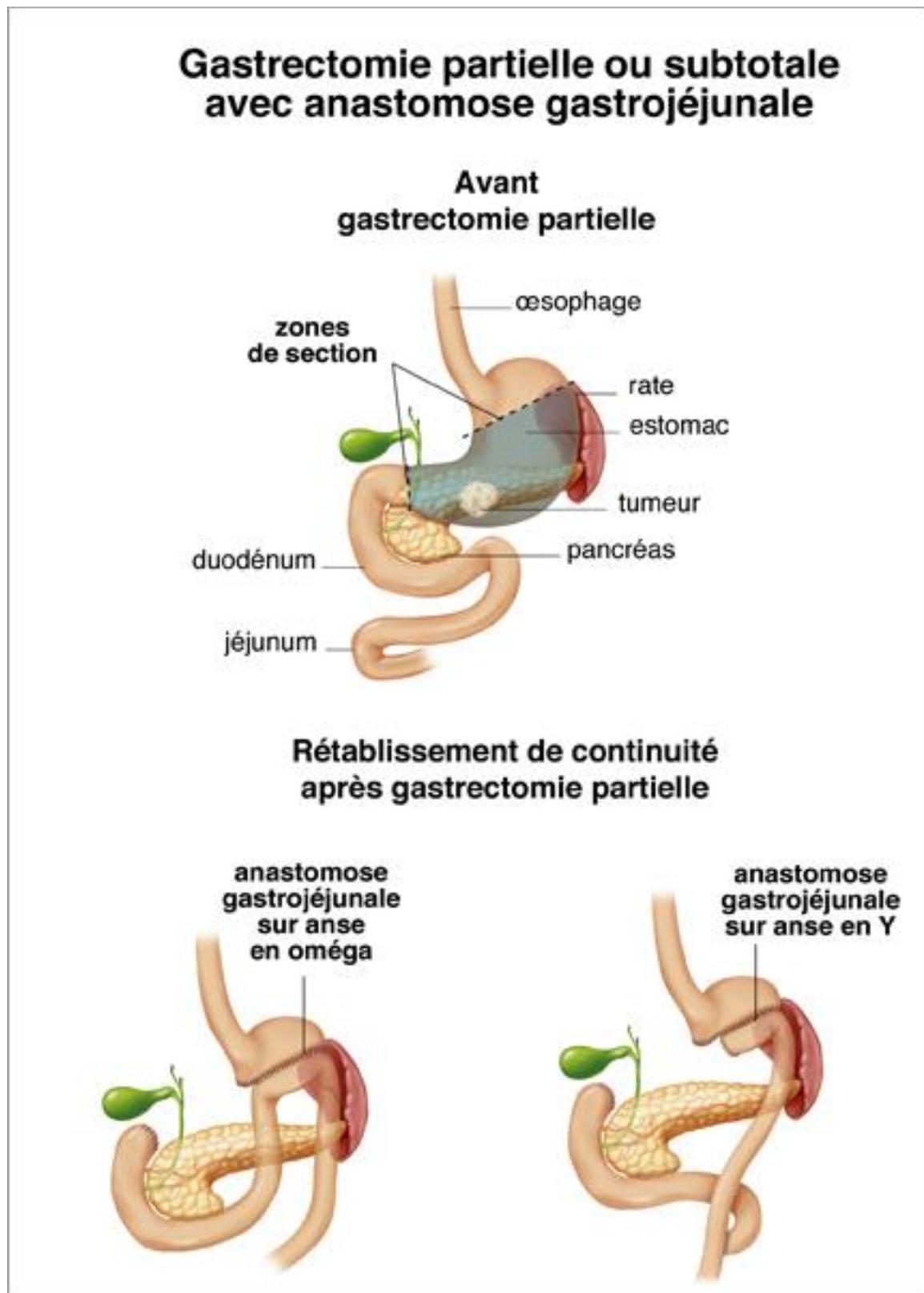


Figure 2 : Montrant la gastrectomie subtotale avec rétablissement de  
continuité (32)

## 2. LE CURAGE GANGLIONNAIRE

L'envahissement ganglionnaire est le principal facteur pronostique du cancer gastrique. La survie à 5 ans est de 70 % en l'absence de métastase ganglionnaire (N0), de 30 % en cas de métastase ganglionnaire péri gastrique (N1), et de 5 % en cas de métastase ganglionnaire régionale [11-12]. Ainsi, depuis ces trente dernières années, l'étendue du curage ganglionnaire a été un sujet primordial de discussion.

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

**Tableau 10 : Classification de la (JRS GC) en fonction du site tumoral (33)**

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

1- Para cardial droit

2- Para cardial gauche

3- Petite courbure

4- Grande courbure

5- Supra-pylorique

6- Infra-pylorique

7- Coronaire stomachique

8- Hépatique commune

9 - Tronc coeliaque

10 - Hile splénique

11 - Artère splénique

12- Artère hépatique propre

13- Retro-pancréatique

14 - Racine du mésentère

15 - Artère colique moyenne

16 - Para aortique

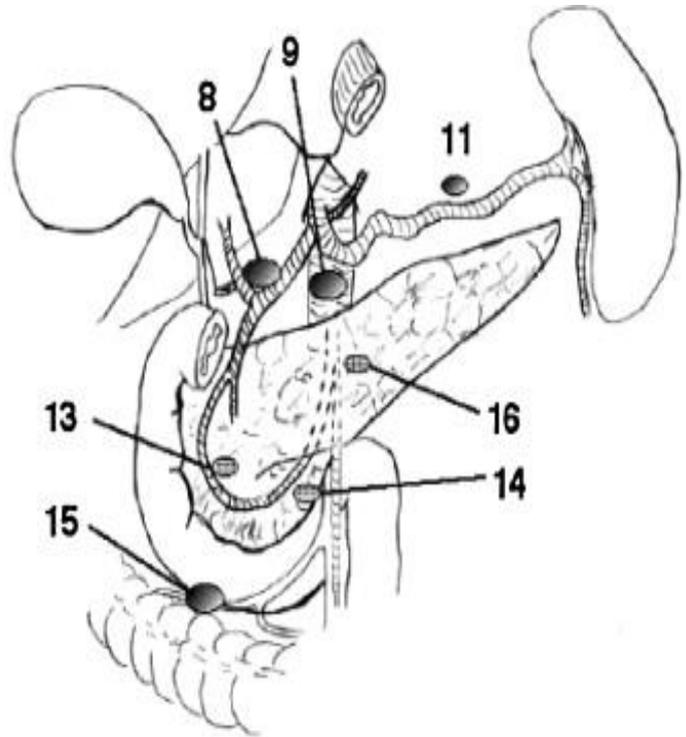
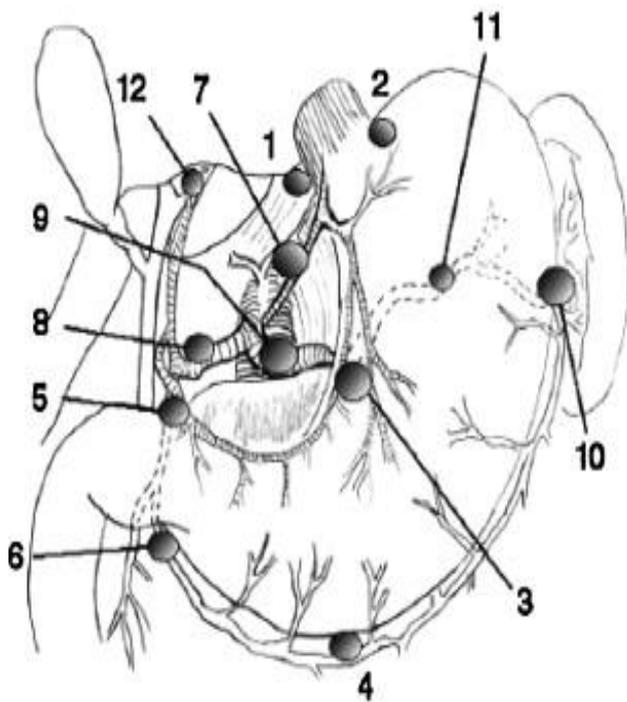


Figure 3 : Montrant les groupes ganglionnaires gastriques (36)

## C. PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE (PERIOPERATOIRE)

### DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE :

#### 1. EN OCCIDENT

Cunningham et al. (Etude **MAGIC**) Ont démontré, en réalisant une étude randomisée de phase III comparant la chirurgie seule à une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, un bénéfice en survie globale et en survie sans progression chez les patients traités dans le bras chimiothérapie(13).

La chimiothérapie utilisée est une combinaison de 3 molécules: le 5-fluorouracile (5-FU) administré en continu pendant 9 semaines, le cisplatine (CDDP) et l'épirubicine administrés tout deux toutes les 3 semaines (ECF)..

Les risques de récurrence et de décès étaient significativement diminués dans le bras chimiothérapie, respectivement HR= 0,7 (IC95% 0,56—0,88) p = 0,002 et HR= 0,75 (IC95 % 0,60—0,93) p = 0,009 (14,15).

On reproche à l'étude **MAGIC** la grande hétérogénéité des patients inclus confondant les tumeurs gastriques a celles du cardia et du bas œsophage et aussi le fait que uniquement 41.6% ont pu recevoir la chimiothérapie complète. Malgré ces critiques, cette étude a bouleversé les recommandations des sociétés savantes occidentales qui ont intégré la chimiothérapie peropératoire dans le traitement des cancers gastriques localement avancés (34).

Les régimes de chimiothérapie ont évolué vers un nouveau standard. Dans une étude prospective le régime **FLOT** (fluorouracile/leucovorine, oxaliplatine et docetaxel, taxotère), comparé au régime **MAGIC** (epirubicine, cisplatine, et fluorouracile), a montré un bénéfice de survie de 11% après 3 ans et une survie médiane prolongée de 15 mois. Ainsi , les guidelines allemandes ont recommandé le **FLOT** comme nouveau standard de chimiothérapie pour l'adénocarcinome de

l'estomac et de l'œsophage (35)

Une étude française multicentrique (FFCD/FNCLCC) a comparé la chirurgie seule à la chirurgie encadrée de deux cures de chimiothérapie par 5-FU et cisplatine (protocole sur cinq jours tous les 28 jours) (16). Parmi les 224 patients inclus, 64 % avaient une tumeur du cardia. Les risques de récurrence et de décès étaient significativement plus faibles dans le groupe chimiothérapie, hazard ratio respectivement de 0,65 (IC95 % 0,48—0,89) et 0,69 (IC95 % 0,50—0,95) (17). Ces deux études convergentes montrent que la chimiothérapie périopératoire diminue de 30 à 35 % le risque relatif de récurrence et de 25 à 30 % le risque relatif de décès. Le risque relatif est une présentation méthodologiquement correcte, cependant cette notion est plus difficile à comprendre que celle du risque brut. Dans les études britannique et française, le risque brut de décès était diminué respectivement de 13 % et 14 % à cinq ans. De plus, dans la chimiothérapie périopératoire, l'effet semble principalement lié au traitement préopératoire.

Traitement	Nombre de patients	Ratio de résection R0	Survie		Références
			Médiane	Totale (5ans)	
ECF periop+chirurgie	250	69%	24mois	36%	CUNNINGHAM ET AL
Chirurgie seule	253	66%	20 mois	23%	
5FU/CIS periop+chirurgie	109	87%	-	38%	YCHOU ET AL
Chirurgie seule	110	74%	-	24%	

**Tableau 11 : Montrant les résultats de la phase III des essais sur la chimio périopératoire dans le cancer gastrique**

EVOLUTION OF NEOADJUVANT AND PERI-OPERATIVE (CHEMO)THERAPY 2002 - 2017

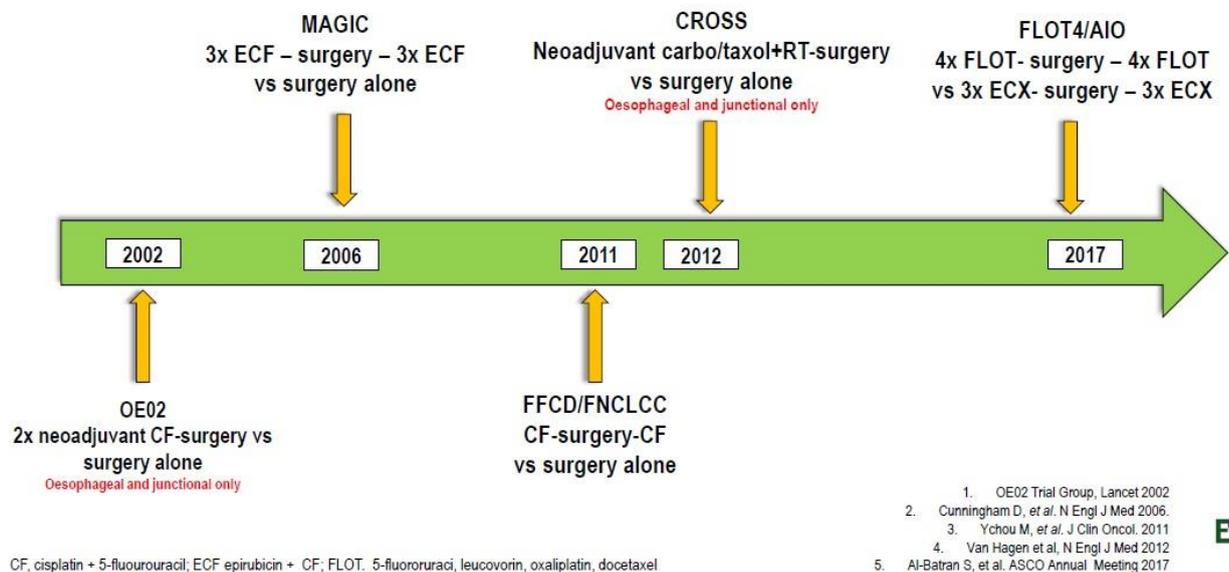


Figure 3 : Montrant l'Evolution de la chimiothérapie péri opératoire.

## 2. EN ASIE

Les asiatiques ont critiqué ces procédés. La principale critique porte sur la qualité chirurgicale du curage ganglionnaire dans ces essais (18). Dans l'essai INT 0116, seulement 10% des patients ont bénéficié d'un curage D2, 54% des patients ont bénéficié d'un curage D0 (19). De même, dans l'essai MAGIC, seulement 41% des patients ont bénéficié d'un curage D2 et chez 40% des patients, le curage était inconnu (20).

Les chirurgiens japonais prétendent que dans ce cas la chimiothérapie périopératoire ou même la chimio radiothérapie adjuvante compensait une chirurgie insuffisante.

La survie dans le bras de la chirurgie seule est beaucoup plus faible dans les deux études occidentales que ce qui est vu dans les essais ou séries japonaises (21).

Les japonais prétendent que l'utilisation de ces modalités n'est pas prouvée

chez les patients avec un curage D2. De plus, l'essai MAGIC comprenait des lésions bas œsophagiennes qui confondait les résultats (22).

Il est difficile de comparer les résultats des études Est et Ouest, principalement en raison des différences dans les techniques chirurgicales et Taux de survie. La survie dans les bras de la chirurgie seule dans tous les essais dans l'Est sont considérablement améliorés dans l'Ouest. Que ce soit après un curage plus étendu ou du type histologique de la tumeur

La survie dans les series japonaise ou la chirurgie première est un standard thérapeutique varient de 60 à 70% contre 30 à 40% dans les essais occidentaux. (23,24) les japonais soutiennent que cela est le résultat d'une chirurgie plus radicale alors que Les occidentaux affirment que cela est le résultat d'un diagnostic précoce et dépend du type histologique.

Il y a eu de nombreuses études qui ont essayé de comparer les résultats entre les populations de l'Est et de l'Ouest. **Theuer et al** a effectué une étude au California Cancer Registry et a comparé les résultats chez 2416 patients en se basant sur l'origine ethnique. (25,26) Ils ont trouvé que les patients asiatiques avaient tendance à être plus jeunes, à avoir un curage négatif, et ont des tumeurs situées au niveau de l'antra. La survie était meilleure chez les Américains d'origine asiatique avec un OR de 20,9% contre 10,2% ( $P < 0,0001$ ) et sur l'analyse multivariée, l'origine asiatique était un bon prédicteur de survie.

Il existe des différences évidentes entre le chirurgie seule et la chimiothérapie périopératoire dans le traitement des cancers gastriques ainsi que sur la survie entre l'Est et l'Ouest. Les Chirurgiens de l'Est effectuent des dissections de ganglions lymphatiques plus radicales, tandis que l'attitude en Occident est conduite par les résultats des essais qui ont été effectués au Royaume-Uni et en Allemagne privilégiant la chimiothérapie première(27).

Malgré les différences de la prise en charge thérapeutique entre l'Asie et l'Occident, les différents facteurs notamment le type histologique et le comportement des tumeurs semble influencer la survie globale des patients. Ces différences entre l'Asie de l'Est et le monde occidental peuvent être expliqué par les variations génétiques de ces populations (27).

L'interprétation des différences de prise en charge entre ces deux populations doit prendre en considération le contexte génétique et l'origine ethnique.

### 3. NOTRE EXPERIENCE :

Dans notre série, nous avons évalué l'impact de l'administration ou non de la Chimiothérapie NA-PO sur les indicateurs histopronostiques liés au cancer gastrique. Nos patients étaient répartis en deux groupes selon que la chirurgie d'emblée a été réalisée ou qu'une chimiothérapie NA-PO a été administrée. Nous avons analysé les principaux indicateurs histopronostiques tel que le stade PTNM, la survie, la récurrence et la morbi-mortalité.

Nous avons constaté que le stade pTNM n'était pas différent dans le groupe chirurgie d'emblée (41%) par rapport au groupe NO-PO (48%) stade T3 et T4 confondu. C'est probablement dû au faible effectif des patients notamment dans le bras chimiothérapie. Dans l'étude MAGIC on note des stades pTNM avancés dans le bras chirurgie seule (20).

Concernant le taux de récurrence n'était pas significativement différent dans les deux groupes, par ailleurs nous avons noté une influence de la chimiothérapie sur la récurrence à distance (6.5%) pour le groupe C par rapport à (8.2%) pour le groupe S. Dans les études occidentales, la chimiothérapie influençait le taux de récurrence locale et à distance, en effet dans l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Les métastases ganglionnaires ont été plus nombreuses dans le groupe chirurgie seule que dans le groupe chimiothérapie néo-adjuvante (76,5 % versus 61,4 % ;  $p = 0,018$ )(30).

La survie à court terme n'était pas significativement différente dans les deux groupes. Nous avons recueilli peu de patients qui ont survécu plus que 5 ans, notre étude s'est limitée sur le taux de survie à 1 an seulement. D'où l'intérêt d'une étude prospective. Dans les études occidentales notamment l'étude britannique la survie globale à 5 ans ne semble pas être influencé par l'administration d'un traitement néoadjuvant. De même dans l'étude menée par l'UICC Après une durée médiane de suivi de 4,4 ans et 67 décès, aucun bénéfice n'a pu être démontré en termes de survie

(risque relatif, 0,84 ; IC à 95 %, 0,52 à 1,35 ; p =0,466) (30).

Le taux de complications post-opératoire et de la mortalité peri-opératoire étaient également statistiquement équivalents dans les deux groupes. Dans l'étude britannique le taux de complications post opératoires dans les 2 bras était identique malgré la toxicité de la chimiothérapie préopératoire(30). Par ailleurs dans un essai de phase III (essai randomisé 40954 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer -EORTC) Les complications post-opératoires ont été plus fréquentes dans le bras du traitement néo-adjuvant (27,1 % versus 16,2 % ; p =0,09) (30).

Dans notre expérience, il semble que La chirurgie d'emblée n'était pas associée à des stades tumoraux PTNM plus avancés ; probablement, L'administration du traitement néoadjuvant n'impacterait pas la survie à court terme. Il n'est pas associé une augmentation des complications post-opératoires.

Le caractère **rétrospectif** ainsi que la sélection de groupes **inhomogènes** dans notre étude constituaient les principales limites.

Des études prospectives avec des effectifs plus importants et une méthodologie scientifique plus robuste sont nécessaires pour évaluer l'impact de la chimiothérapie PO-NA.

# CONCLUSION

Le traitement de l'ADK gastrique dépend de différentes variables pouvant influencer la survie globale : le type de curage ganglionnaire, le rapport entre le nombre de ganglions métastatiques et le nombre de ganglions prélevés, le type de gastrectomie réalisée. Pour améliorer la survie différentes études mondiales ont été conduites introduisant la chimiothérapie périopératoire comme étant une pierre angulaire dans la prise en charge de l'ADK gastrique (études occidentales). Par ailleurs les asiatiques ont préféré la chirurgie d'emblée.

Ainsi notre étude est faite dans le sens de projeter les expériences occidentales et asiatiques sur notre contexte, de poser le pour et le contre à fin d'avoir une image claire à propos de la mise en route d'une chimiothérapie néo adjuvante chez nos patients.

Dans notre étude, la chirurgie d'emblée n'est pas associée à un stade tumoral plus avancé et il n'existait pas de différence significative en termes de récurrence et de survie entre les deux groupes et ceci est dû au nombre restreint de patient ayant reçu le traitement néoadjuvant et donc deux groupes non équitables en matière de nombre.

D'autres études prospectives s'avèrent nécessaires. Certes les profils de nos patients sont différents des patients asiatiques mais il faudrait assoir notre attitude sur des données factuelles robustes, des études prospectives s'imposent pour optimiser notre attitude thérapeutique.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Institut national des cancers : Incidence et mortalité nationales des cancers.
- [2]. Globocan2012 : Estimated Incidence, Mortality and prevalence Worldwide in 2012.
- [3]. Andriulli A, Recchia S, De Angelis C, Mazzucco D, Berti E, Arrigoni A et al. Endoscopic Ultrasonographic evaluation of patients with biopsy negative gastric clinitis. *GastrotentEndosc* 1990; 36: 611–615
- [4]. Faycal J, Bessaguet C, Noursbaum J-B, Cauvin J-M, Cholet F, Bideau K, et al. Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the French district of Finistere between 1984 and 1995. *GastroenterolClinBiol* .janv 2005;29(1):23–32
- [5]. N.MARCATO, K.SLIM, C.DARCHA, G.BOMMELAER : Tumeurs gastriques. *Traité de gastroentérologie*, 2ème édition, chapitre 31, P 374–384.
- [6]. T. APARICIO , M. YACOUB, P.KARILA6COHEN, E.RENE. Adenocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement. *EMC–Chirurgie 1* (2004) :47–66
- [7]. Dekker W, Tytgat GN. Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy . A follow-up analysis. *Gastroenterology* .oct 1977;73(4 Pt 1):710 – 4.
- [8]. Jemal A , Thomas A, Murray T, Thun M . Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J clin* .fév 2002;52(1):23 –47
- [9]. Kooby DA, Coit DG. Controversies in the surgical management of gastric cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* .janv 2003;1(1):115 – 24.
- [10]. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive : Cancer de l'estomac Le Thesaurus National de cancérologie digestive 27/10/2015

- [11]. Siewert J R, Böttcher K, Stein H J, Roder J D. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of surgery* 1998, 228(4):449.
- [12]. Dicken B J, Bigam D L, Cass C, Mackey J R, Joy A A et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of surgery* 2005, 241(1):27–39.
- [13]. Molloy RM, Sonnenberg A. Relation between gastric cancer and previous peptic ulcer disease. *Gut* .fév 1997 ;40(2) :247–52
- [14]. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: AFNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. Mar 28 201
- [15]. Van Cutsem E, Dico M, Arber N, Benson A, Cunningham D, Diaz–Rubio E, et al. The neo–adjuvant, surgical and adjuvant treatment of gastric carcinoma. Current expert opinion derived from the Seventh World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005. *Ann Oncol* 2006;17:vi13–8.
- [16]. 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.
- [17]. Boige V, Pignon JP, Saint–Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouche O, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:4510.
- [18]. Slim K, Blay JY, Brouquet A, Chatelain D, Comy M, Delperro JR, et al. (Digestive oncology : surgical practices). *J Chir (Paris)*. mai 2009;146 Suppl 2:S11–80.

- [19]. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T *et al.* Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 357(18), 1810–1820 (2007).
- [20]. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20. 28 Ychou M, Boige V, Pignon JP, 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.
- [21]. Lutz MP, Zalcborg JR, Ducreux M et al.; First St Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference 2012 Expert Panel. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer – differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur. J. Cancer* 48(16), 2941–2953 (2012).
- [22]. Forman D, Pisani P. Gastric cancer in Japan – honing treatment, seeking causes. *N. Engl. J. Med.* 359(5), 448–451 (2008).
- [23]. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4387–4393.
- [24]. Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, Kitamura M, Kinoshita T, Yamamura Y, et al; Gastric Cancer Surgical Study Group, Japan Clinical Oncology Group. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, Fluorouracil, and Cytosine arabinoside followed by oral Fluorouracil in serosaneegative gastric cancer: Japan Clinical Oncology

Group 9206– J Clin Oncol 2003;21:2282–2287.

[25]. Theuer CP. Asian gastric cancer patients at a southern California comprehensive cancer center are diagnosed with less advanced disease and have superior stage–stratified survival. Am Surg 2000;66:821–826.

[26]. Theuer CP, Kurosaki T, Ziogas A, Butler J, Anton–Culver H. Asian patients with gastric carcinoma in the United States exhibit unique clinical features and superior overall and cancer specific survival rates. Cancer 2000;89:1883–1892

[27]. Kai Bickenbach, and Vivian E Strong<sup>1</sup> Department of Surgery, University of Medicine and Dentistry of New Jersey–New Jersey Medical School, Newark, NJ, <sup>1</sup>Department of Surgery, Memorial Sloan–Kettering Cancer Center, New York, NY, USA J Gastric Cancer 2012;12(2):55–62

[28]. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Esres NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 6 Sept 2001;345(10) :725– 30.

[29]. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection : the artist trial. J Clin Oncol Off j Am Soc Clin Oncol. 20 Janv 2012;30(3) :268 – 73.

[30]. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P et al. Docetaxel, Cisplatin, and 5–Fluorouracil as perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma. 2016 The Authors. Cancer Medicine published by John Wiley & Sons Ltd.

[31]. E. A. Bringeland<sup>1</sup>, H. H. Wasmuth<sup>1</sup>, R. Fougner<sup>2</sup>, P. Mjones<sup>3</sup> and J. E.

- Grønbech<sup>1,4</sup>. Impact of perioperative chemotherapy on oncological outcomes after gastric cancer surgery. *BJO* 2014 ; 101 : 1712–1720
- [32]. Institut national de cancer Cancer info. Photos : © Yuri Arcurs – Fotolia.com. Illustrations, iconographie : © Anne–Christel Rolling, © Pierre Bourcier, © Olivier Cauquil
- [33]. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans* 1994, 61:1–241.
- [34]. W Allum D Cunningham S Weeden Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *J Clin Oncol* 2003 (22)
- [35]. Al–Batran SE Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro–oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4–AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open–label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016
- [36]. 19e Congrès national de la Société Française de Radiothérapie Oncologique 12–14 November 2008 • Paris Volume 12, Issues 6–7, Pages 503–764 (November 2008)