



**CARCINOME GASTRIQUE A CELLULES INDEPENDANTES EN
BAGUE A CHATON : ANALYSE COMPARATIVE DES FACTEURS
CLINICOPATHOLOGIQUES**

**Mémoire présenté par
Docteur EFARED BOUBACAR
Né le 01 Janvier 1984 à Zourari (NIGER)**

**Pour l'obtention du
Diplôme Médical de Spécialité
Option : Anatomie Pathologique**

Sous la direction des Professeurs **CHBANI LAILA** et **HAMMAS NAWAL**

Session de mai 2018

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	4
INTRODUCTION.....	7
MATERIELS ET METHODES.....	10
RESULTATS.....	14
I- ETUDE DESCRIPTIVE.....	15
A- Les données démographiques.....	15
1- Répartition selon l'âge.....	15
2- Répartition selon le sexe.....	15
B- Les données cliniques.....	16
1- Répartition selon le siège de la tumeur.....	16
2- Répartition selon la taille tumorale.....	16
C- Données anatomopathologiques.....	17
1- Répartition selon l'aspect macroscopique de la tumeur.....	17
2- Répartition selon le type du prélèvement.....	19
3- Répartition selon le type histologique.....	20
4- Répartition selon le degré d'infiltration pariétale (stade T).....	21
5- Répartition selon la présence de métastase ganglionnaire.....	22
6- Répartition selon la présence d'emboles vasculaires.....	23
7- Répartition selon la présence d'engainements périnerveux.....	24
D- Données évolutives.....	25
1- Métastases évolutives.....	25
2- Mortalité.....	26
II- ETUDE ANALYTIQUE.....	27
A- Comparaison des paramètres cliniques et histopathologiques des CCIB et nCCIB.....	27
1- Corrélation entre l'âge des patients et le type histologique.....	27
2- Corrélation entre le siège tumoral le type histologique.....	28
3- Corrélation entre la présence des engainements périnerveux et le type histologique.....	29

4- Corrélation entre le stade tumoral et le type histologique.....	30
5- Corrélation entre le statut ganglionnaire et le type histologique.....	31
6- Tableau récapitulatif de la comparaison des différents paramètres clinicopathologiques des 2 groupes de carcinomes gastriques.....	32
B- Etude de survie.....	34
1- Courbe de survie globale.....	34
2- Comparaison des paramètres de survie.....	35
a- Comparaison des courbes de survie selon le type histologique.....	35
b- Comparaison des paramètres de survie selon la taille tumorale.....	36
c- Comparaison des paramètres de survie selon la présence d'embolies vasculaires.....	37
d- Tableau récapitulatif de comparaison des différents paramètres de survie.....	38
DISCUSSION.....	40
CONCLUSION.....	45
REFERENCES.....	47
ANNEXE.....	52

RESUME

Introduction : Les cancers gastriques constituent la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde. Ils représentent également le quatrième cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale. Le carcinome est de loin le type histologique le plus fréquent. Dans la région de Fès, le carcinome gastrique représente 29% des cancers digestifs. Les carcinomes gastriques constituent un groupe histologique hétérogène comportant plusieurs entités aux caractéristiques épidémiologiques, histologiques et moléculaires variables. Parmi ces entités histologiques, le carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton (CCIB) a fait l'objet dans la littérature de quelques études comparatives par rapport aux autres types de carcinomes gastriques non à cellules indépendantes en bague à chaton (nCCIB). Les résultats de ces études sont contradictoires sur plusieurs aspects.

Objectif : L'objectif de notre étude est de faire une analyse comparative des aspects épidémiologiques, cliniques, histopathologiques et évolutifs des CCIB et nCCIB.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 166 patients atteints de carcinome gastrique diagnostiqués dans la période allant de 2014 à 2017. Les patients ont été scindés en 2 groupes selon le type histologique de la tumeur : le groupe atteint de CCIB et le groupe atteint de nCCIB. Une analyse statistique comparative des variables clinicopathologiques a été réalisée entre ces 2 groupes. La différence est considérée statistiquement significative lorsque $p < 0,05$.

Résultats : Sur la durée d'étude, nous avons enregistré 166 patients dont 55 cas de CCIB (33,1%) et 111 cas de nCCIB (66,9%). L'âge moyen est de 56,71 ans (écart-type de 13,78); 55,4% des patients avaient moins de 60 ans. Le sexe ratio est de 1,63 avec une légère prédominance masculine. Les 166 cas sont répartis en 95 biopsies (57,2%) et en 71 pièces opératoires (42,8%). Les patients atteints du CCIB étaient plus jeunes que ceux atteints du nCCIB (âges moyens respectifs de 50,53 et 59,78 ans,

$p=0,014$). Comparé aux nCCIB, le CCIB est le plus souvent localisé au niveau fundique, antropylorique ou sur toute la paroi gastrique (respectivement 17 cas (34%), 26 cas (47,3%) et 10 cas (18,2%) contre 33 cas (30,8%), 48 cas (44,9%) et 6 cas (5,6%), $p=0,007$). On a noté également une différence significative ($p < 0,05$) entre le CCIB et le nCCIB, concernant la présence d'engainements périnerveux (EP), le degré d'infiltration pariétal et la survenue des métastases ganglionnaires. Le CCIB donnant plus d'EP, étant plus lymphophile et moins infiltrant que le nCCIB. La survie globale de l'ensemble des cas de notre série est de 84,9% (3,18 ans); elle est de 80% pour le CCIB et de 87,4% pour le nCCIB ($p=0,28$). L'analyse multivariée n'a pas trouvé de facteur prédictif de survenue de décès.

Conclusion : La présente étude montre que le CCIB gastrique est un sous-type histologique particulier présentant des caractéristiques clinicopathologiques le différenciant des autres sous-types de carcinomes. Il survient chez des sujets plus jeunes, siège à la partie moyenne et inférieure de l'estomac et présente un potentiel métastatique ganglionnaire plus important.

INTRODUCTION

Les cancers gastriques constituent la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde [1-4]. Ils représentent également le quatrième cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale. Le carcinome est de loin le type histologique le plus fréquent [1,5]. Selon la dernière classification de l'OMS de l'année 2010, les carcinomes gastriques sont essentiellement classés en adénocarcinomes (ADC) (tubuleux, vilieux ou tubulo-vilieux), en adénocarcinome mucineux et en carcinome à cellules indépendantes (discohésives) en bague à chaton (CCIB) ou sans aspect en bague à chaton [1]. Selon l'étendue des structures glandulaires, les ADC sont subdivisés en ADC bien différencié, moyennement différencié ou peu différencié. Les ADC mucineux sont caractérisés par la présence de foyers étendus de mucine extracellulaire ($\geq 50\%$); le CCIB est par définition un carcinome qui renferme au moins 50% des cellules caractéristiques dites en "bague à chaton" du fait qu'elles renferment une vacuole mucineuse intracytoplasmique qui refoule le noyau en périphérie [1,2,6]. Selon la classification de Lauren, les carcinomes gastriques sont subdivisés en 2 grands groupes : les carcinomes de type intestinal et les carcinomes de type diffus. Le type intestinal renferme certains ADC et les carcinomes mucineux, alors que le type diffus comprend le CCIB et les ADC peu différenciés à cellules discohésives (non en "bague à chaton") [1,7,8].

En effet, les carcinomes gastriques constituent un groupe hétérogène des tumeurs aux caractéristiques cliniques, épidémiologiques et histopathologiques variées. Les carcinomes de type intestinal (selon la classification de Lauren) seraient dus en partie à des facteurs environnementaux (gastrite à *Helicobacter pylori*, consommation d'alcool, de tabac ou d'aliments salés,...etc.) alors que des facteurs génétiques semblent jouer un rôle important dans la survenue du CCIB [1,2,9]. Sur le plan épidémiologique, on assiste à une tendance globale qui montre une diminution de

l'incidence des carcinomes gastriques de type intestinal du fait d'un meilleur contrôle des facteurs environnementaux en cause (notamment la gastrite à *Helicobacter pylori*), ce qui n'est pas le cas du CCIB.

Dans la littérature, de nombreuses études avaient essayé de comparer les caractéristiques du CCIB avec les autres carcinomes non CCIB (nCCIB). Les résultats de ces études sont contradictoires, tantôt elles montrent un pronostic plus mauvais pour le CCIB, tantôt meilleur ou bien un pronostic similaire aux autres types de carcinomes gastriques [2,3,6-14]. Il est à noter que la grande majorité de ces études proviennent des pays occidentaux ou asiatiques, aux caractéristiques socio-économiques très différentes de nos pays africains [9,15-17].

OBJECTIF DU TRAVAIL

L'objectif de notre travail est de faire une analyse comparative des caractéristiques épidémiologiques, histopathologiques et évolutives du carcinome gastrique à cellules indépendantes (CCIB) en bague à chaton avec les autres types de carcinomes gastriques (nCCIB), dans la région de Fès.

MATERIELS ET METHODES

1- Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients diagnostiqués pour carcinomes gastriques infiltrants dans le service d'anatomie et cytologie pathologique du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 4 ans (2014-2017).

2- Inclusion des patients

Sont inclus dans notre étude, tous les patients diagnostiqués histologiquement pour carcinome primitif infiltrant de l'estomac dans notre service. Notre étude n'a pas inclus les cas où le caractère infiltrant est douteux ou bien les autres types histologiques des tumeurs gastriques (notamment les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes, les tumeurs stromales ou les tumeurs métastatiques).

3- Paramètres cliniques et anatomopathologiques

Une fiche d'exploitation a été réalisée sur la base des dossiers médicaux et des comptes rendus anatomopathologiques des patients comprenant différents aspects (cliniques, chirurgicaux et histopathologiques) (voir annexe p. 52).

3- 1. Paramètres cliniques

Les paramètres cliniques (âge, sexe, évolution, type de prélèvement, siège tumoral) ont été recueillis sur les fiches de demande d'examen anatomopathologique ou sur les dossiers informatisés (système Hosix) des patients. L'âge est exprimé en moyenne \pm écarts-types, et les patients ont été répartis en 2 tranches (< 60 ans et ≥ 60 ans). Le sexe est exprimé en sexe ratio. En fonction de la topographie, les tumeurs étaient réparties en localisation cardiaque, fundique, antrale, antro-pylorique ou diffuse sur toute la paroi gastrique.

3- 2. Paramètres anatomopathologiques

Le diagnostic histologique a été posé sur des prélèvements biopsiques ou chirurgicaux (pièces de gastrectomie). Ces derniers ont été examinés après fixation au formol à 10% et inclusion en paraffine, coupés à 4 microns et colorés par les colorations standards d'Hématoxyline Eosine Safran (HES). Le diagnostic des différents sous-types de carcinome gastrique a été fait selon la dernière classification (2010) de l'OMS des tumeurs du système digestif. Dans certaines situations (en particulier en cas de tumeur indifférenciée), un recours à l'étude immunohistochimique a été réalisé. Les anticorps anti-cytokératines (Ventana®, clone AE1/AE3 & PCK26), anti-CD45 (Ventana®, clone RP2/18), anti-chromogranine A (Ventana®, clone LK2H10) et anti-synaptophysine (Ventana®, clone SP11) ont été utilisés afin d'éliminer les potentiels diagnostics différentiels (notamment un lymphome ou une tumeur neuro-endocrine).

Pour les pièces chirurgicales, la stadification a été réalisée selon la septième édition (2010) du système de stadification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Les paramètres histopathologiques suivants ont été analysés : l'aspect macroscopique de la tumeur, le type histologique, la présence d'embolies vasculaires (EV), la présence d'engainements périnerveux (EP), le degré d'infiltration pariétale (stade pT), le statut ganglionnaire (stade pN).

4- Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS version 20.0, software for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Les patients ont été scindés en 2 groupes selon le type histologique de la tumeur : le groupe atteint de carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton (CCIB) et le groupe atteint de carcinome non à cellules indépendantes en bague à chaton (nCCIB).

Une analyse statistique comparative des variables clinicopathologiques a été réalisée

entre ces 2 groupes. La différence est considérée statistiquement significative lorsque $p < 0,05$.

Les tests de Chi 2 et Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives, le test T de Student a été utilisé pour les variables quantitatives. L'analyse de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'étude de survie. La comparaison des courbes de survie a été faite par le test de log rank. L'association entre la survenue de décès et les variables d'intérêt a été testée par régression logistique binaire.

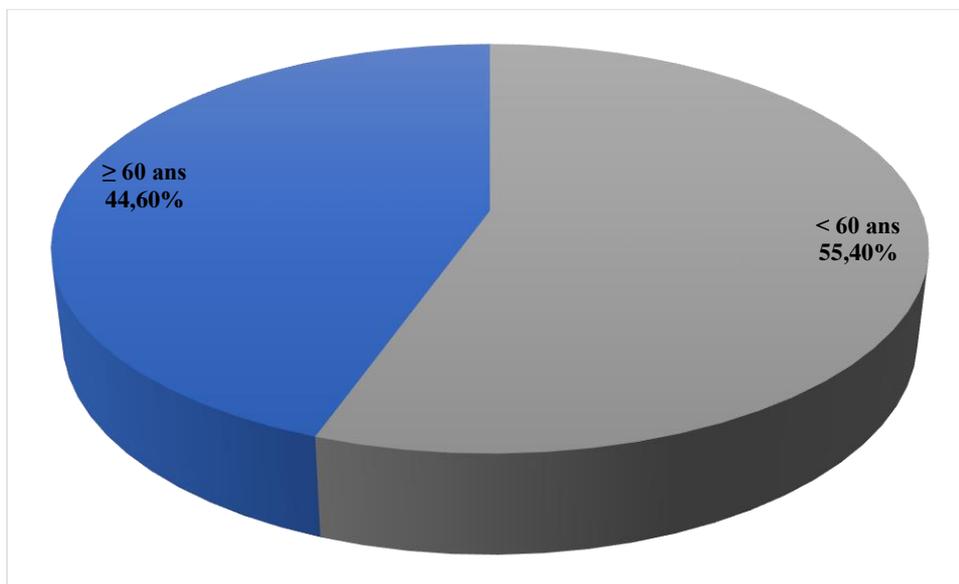
RESULTATS

I- ETUDE DESCRIPTIVE

A- Les données démographiques

1- Répartition selon l'âge

Nous avons enregistré 166 patients avec un âge moyen de 56,71 ans (écart-type de 13,78, avec des extrêmes de 19-94 ans); 55,4% (n=92) des patients avaient moins de 60 ans (graphique No.1).



Graphique No.1 : répartition selon les tranches d'âge.

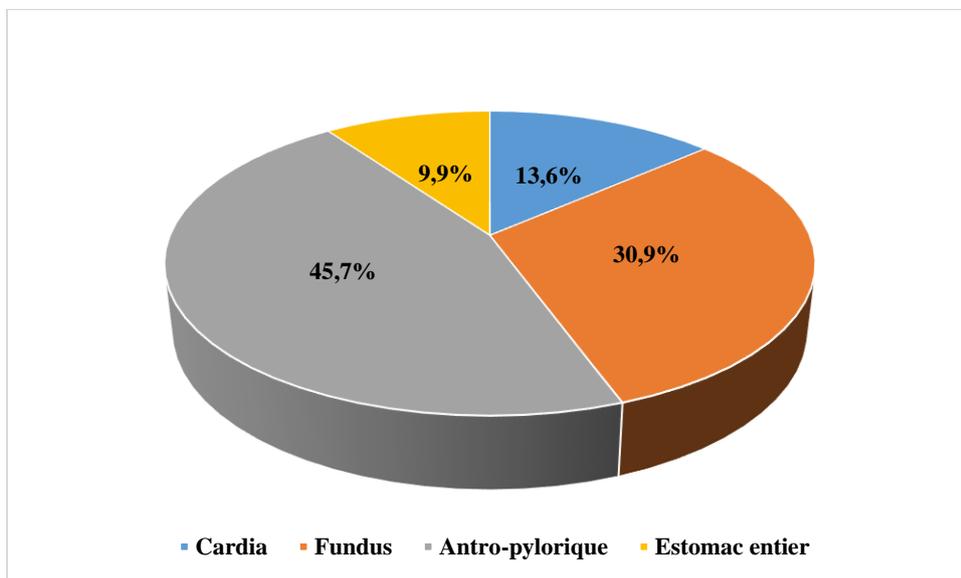
2- Répartition selon le sexe

Le sex ratio est de 1,63 avec une légère prédominance masculine (103 patients de sexe masculin et 63 de sexe féminin).

B- Les données cliniques

1- Répartition selon le siège de la tumeur

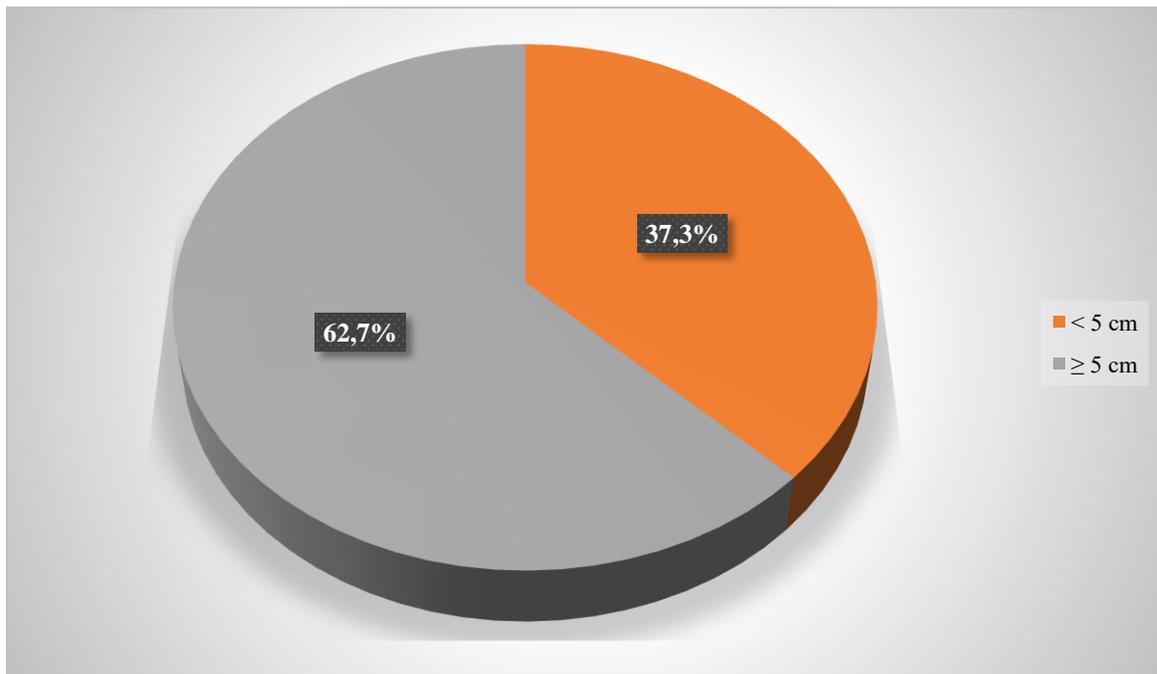
Les données topographiques n'étaient pas disponibles pour 4 patients. Parmi les cas restants (162 patients), 45,7% des tumeurs étaient localisées au niveau antro-pylorique. Les autres topographies sont présentées dans le graphique No.2



Graphique No.2 : Répartition selon la localisation tumorale.

2- Répartition selon la taille de la tumeur

La taille tumorale (évaluée selon l'endoscopie ou l'examen macroscopique des pièces de résection) était connue dans 75 cas. La taille tumorale moyenne est de 6,3 cm (extrêmes de 1,5 cm et 23 cm). La majorité des patients avaient des tumeurs ≥ 5 cm (47 cas, soit 62,7%). Le graphique ci-contre représente la répartition des patients selon la taille tumorale.

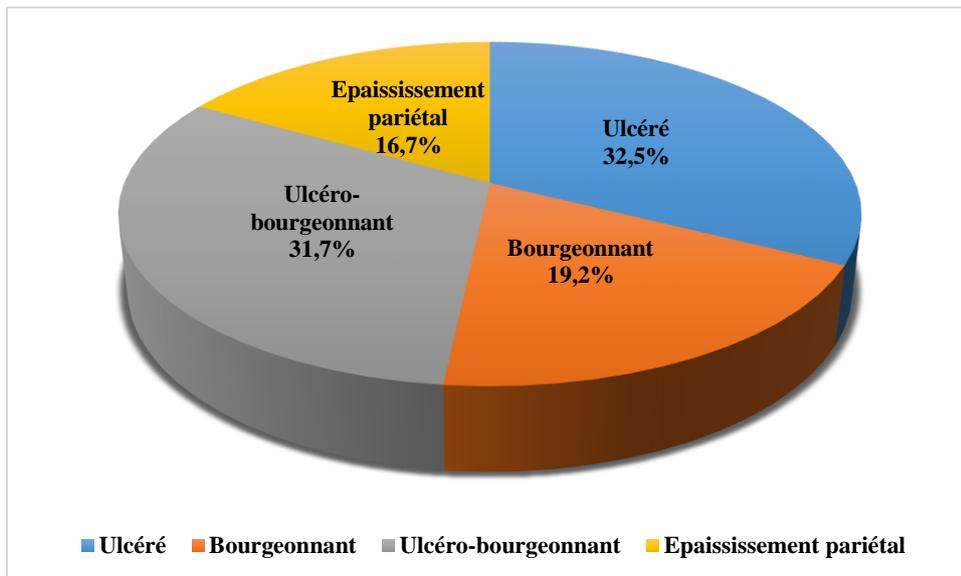


Graphique No.3 : Répartition selon la taille tumorale.

C- Données anatomopathologiques

1- Répartition selon l'aspect macroscopique de la tumeur

L'aspect macroscopique des carcinomes gastriques tel qu'apprécié par les données endoscopiques ou macroscopiques (sur pièce opératoire) montre que les tumeurs se présentent essentiellement avec un aspect ulcéré (n=39, soit 32,5%) ou ulcéro-bourgeonnant (n=38, soit 31,7%) (Figure 1). Les différents aspects macroscopiques sont représentés sur le graphique ci-dessous.



Graphique No.4 : Répartition selon l'aspect macroscopique de la tumeur.

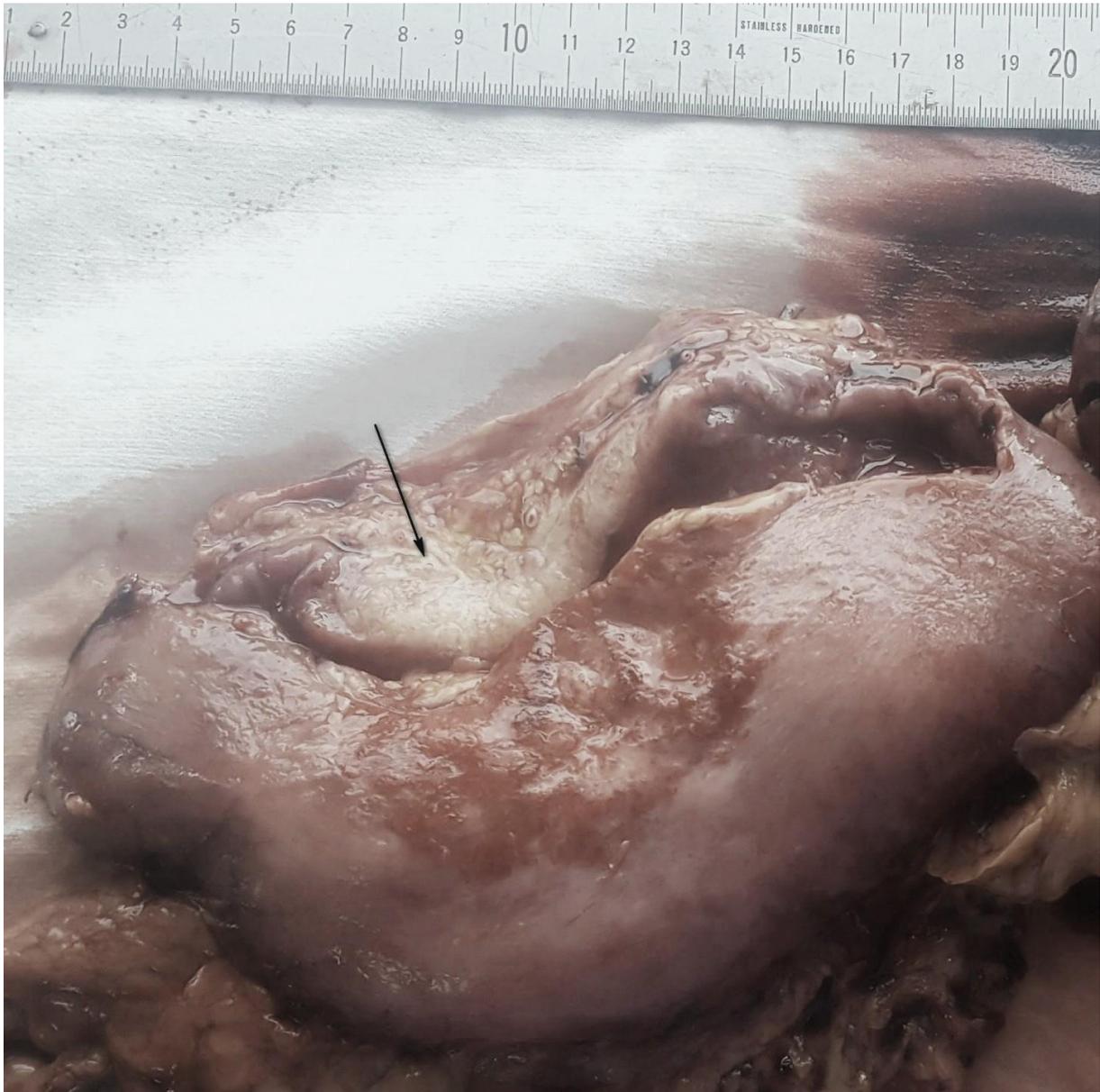


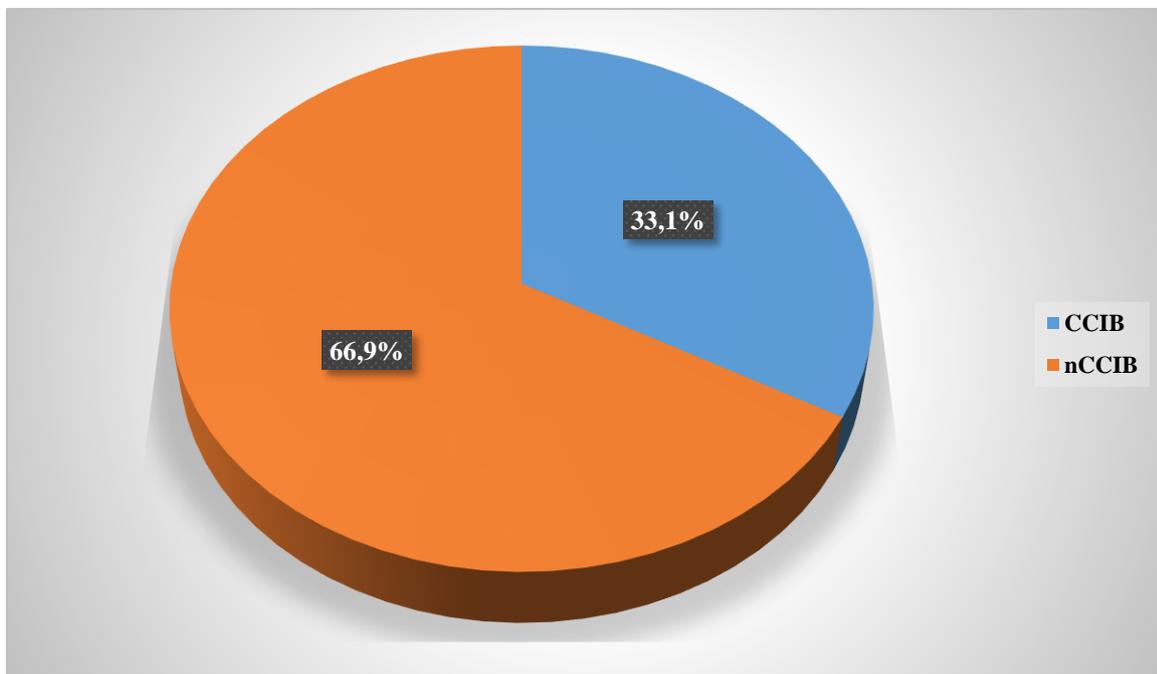
Figure 1 : Pièce de gastrectomie montrant une tumeur bourgeonnante occupant la région antro-pylorique (flèche noire).

2- Répartition selon le type du prélèvement

Les 166 cas de l'étude sont répartis en 95 biopsies (57,2%) et en 71 pièces opératoires (42,8%).

3- Répartition selon le type histologique

Nous avons enregistré 55 cas de carcinomes gastriques à cellules indépendantes en bague à chaton (CCIB) (33,1%) et 111 cas de carcinomes non à cellules indépendantes (nCCIB) (Graphique No.5, Figure 2). Parmi les nCCIB, on a diagnostiqué un cas de carcinome adénosquameux, 2 cas de carcinomes indifférenciés et 108 cas d'adénocarcinomes (bien (17 cas), moyennement (45 cas) et peu différenciés (46 cas)).



Graphique No.5 : Répartition selon le type histologique de la tumeur.

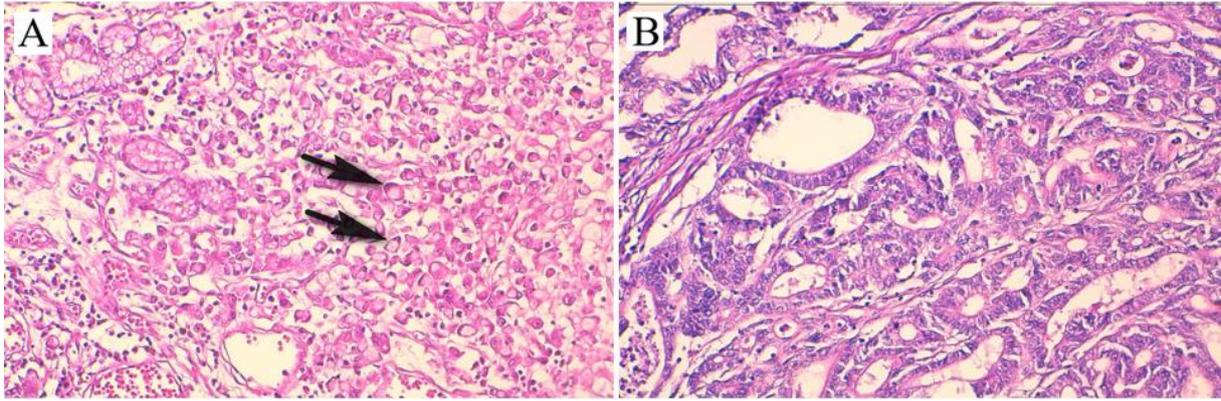
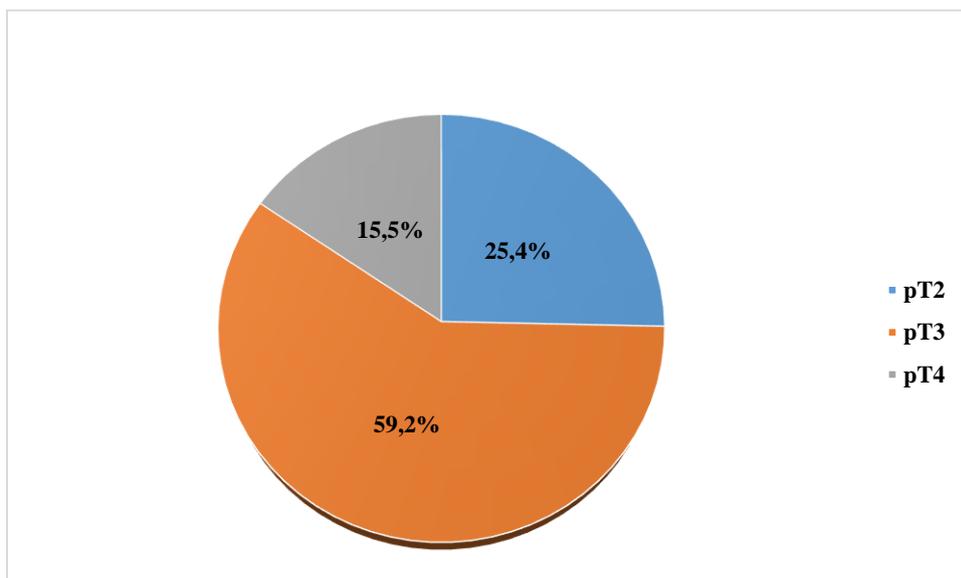


Figure 2 : Aspects histologiques des carcinomes gastriques. **A** : carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton montrant plusieurs cellules isolées infiltrantes avec leur aspect caractéristique (flèches). **B** : Adénocarcinome infiltrant bien différencié constitué essentiellement des structures glandulaires irrégulières. (HES x 200).

4- Répartition selon le stade tumoral (stade pT)

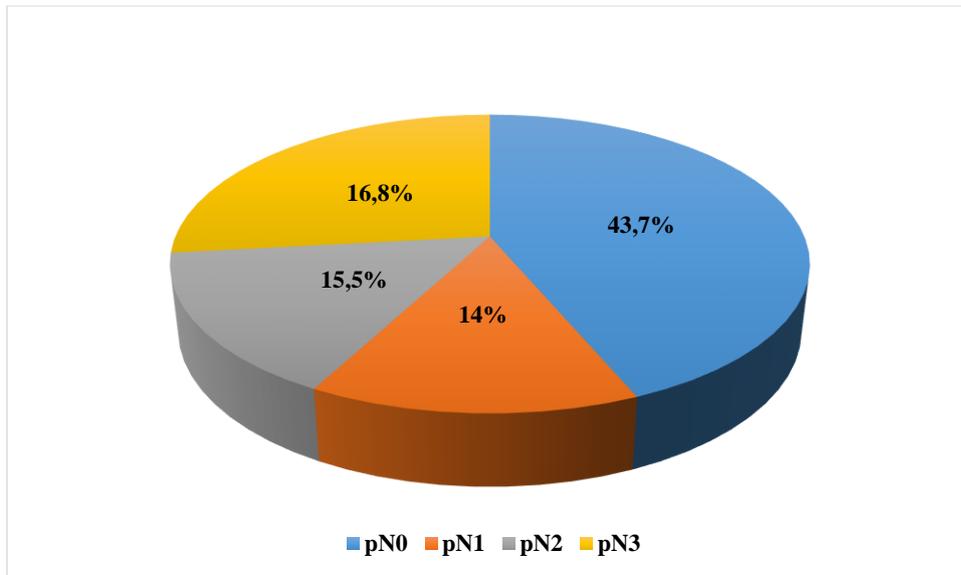
La plupart de nos cas opérés chirurgicalement (n=71) présentent des tumeurs classées pT3 (AJCC 2009), dans 59,2% des cas (42 patients). Le graphique ci-dessous représente la répartition des patients selon le stade tumoral.



Graphique No.6 : Répartition selon le stade tumoral.

5- Répartition selon la présence de métastase ganglionnaire

Chez les patients opérés (n=71), 56,3% des cas (40 patients) avaient des métastases ganglionnaires (Figure 3). Globalement, 31 cas étaient classés pN0, avec la majorité des cas de métastases ganglionnaires classées pN3.



Graphique No.7 : Répartition selon le statut ganglionnaire.

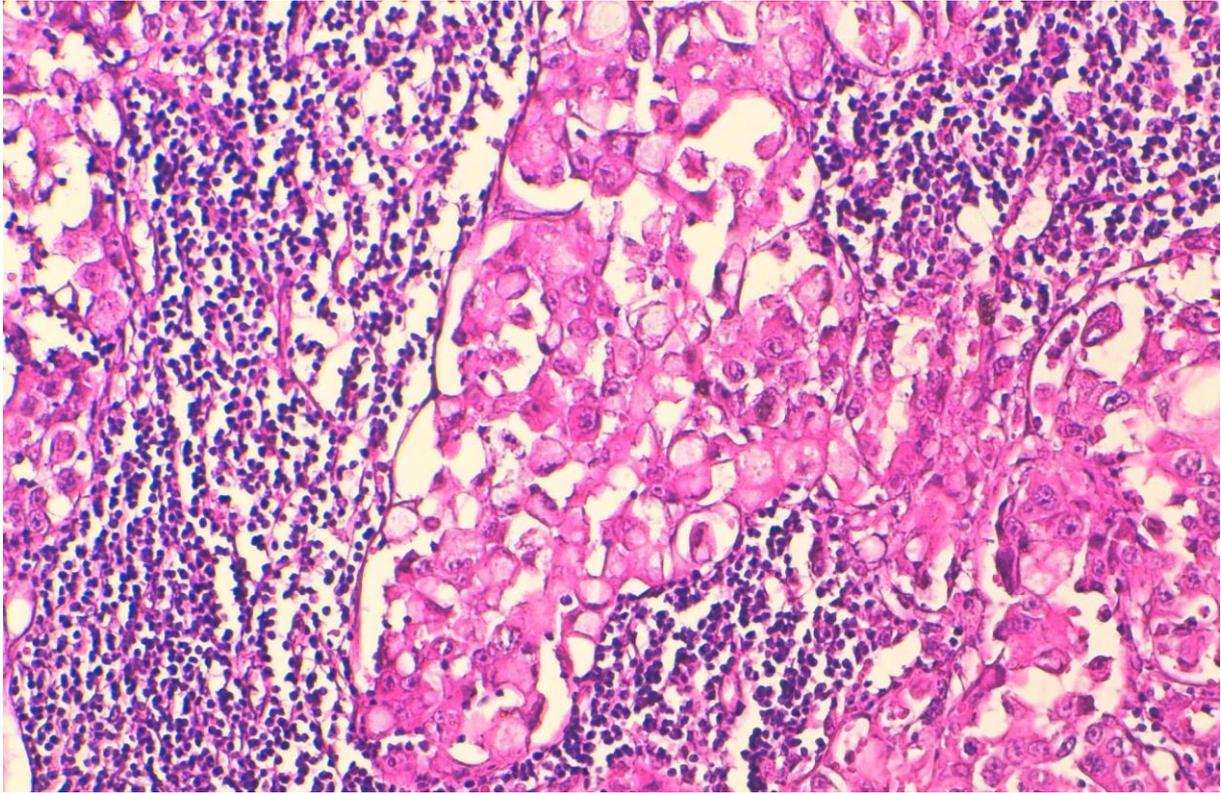


Figure 3 : Localisation ganglionnaire d'un carcinome à cellules indépendantes. (HES x 200).

6- Répartition selon la présence d'emboles vasculaires

Les emboles vasculaires étaient présents chez 21 patients (29,6%) parmi les cas opérés (Figure 4).

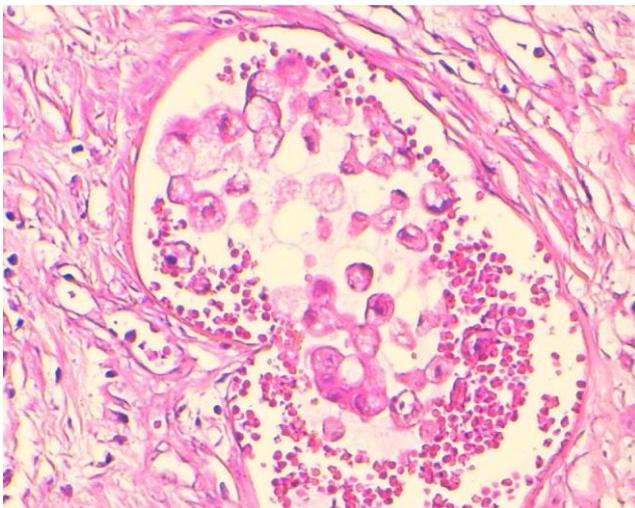
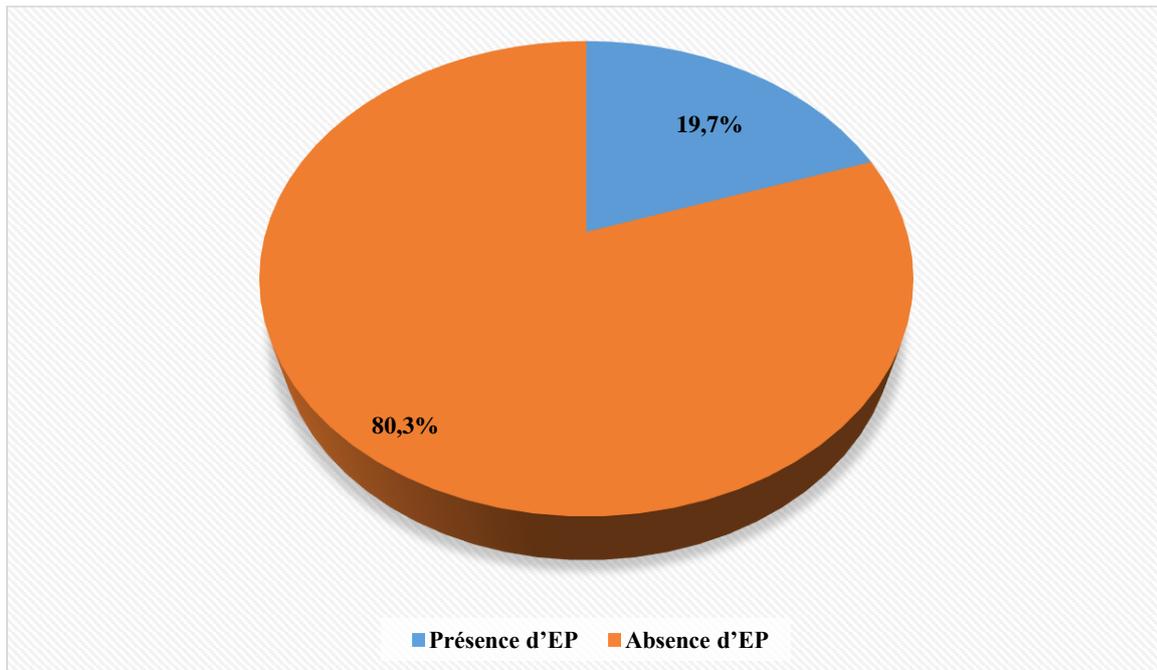


Figure 4 : Emboles vasculaires comportant des cellules tumorales en bague à chaton dans la lumière vasculaire. (HES x 400).

7- Répartition selon la présence d'engainements périnerveux

Parmi les 71 patients opérés, 14 (soit 19,7%) présentaient des engainements périnerveux (EP) (Figure 5).



Graphique No.8 : Répartition selon la présence d'engainements périnerveux.

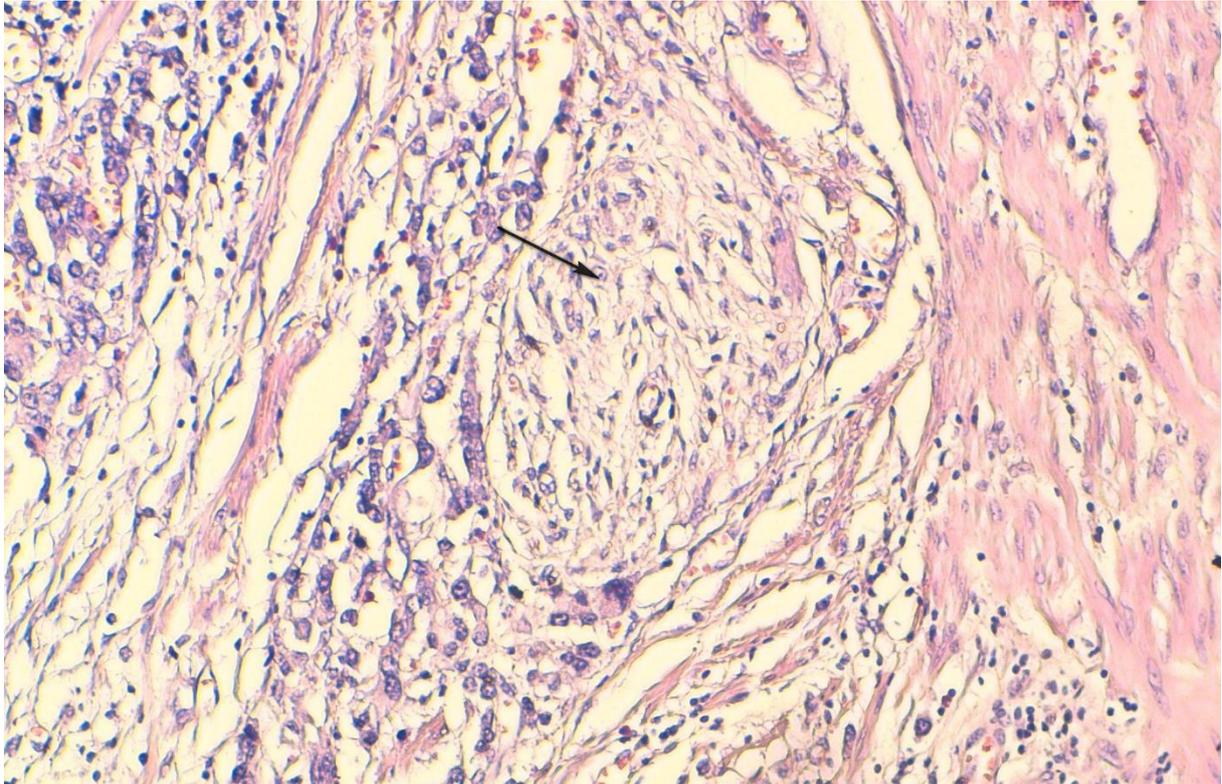
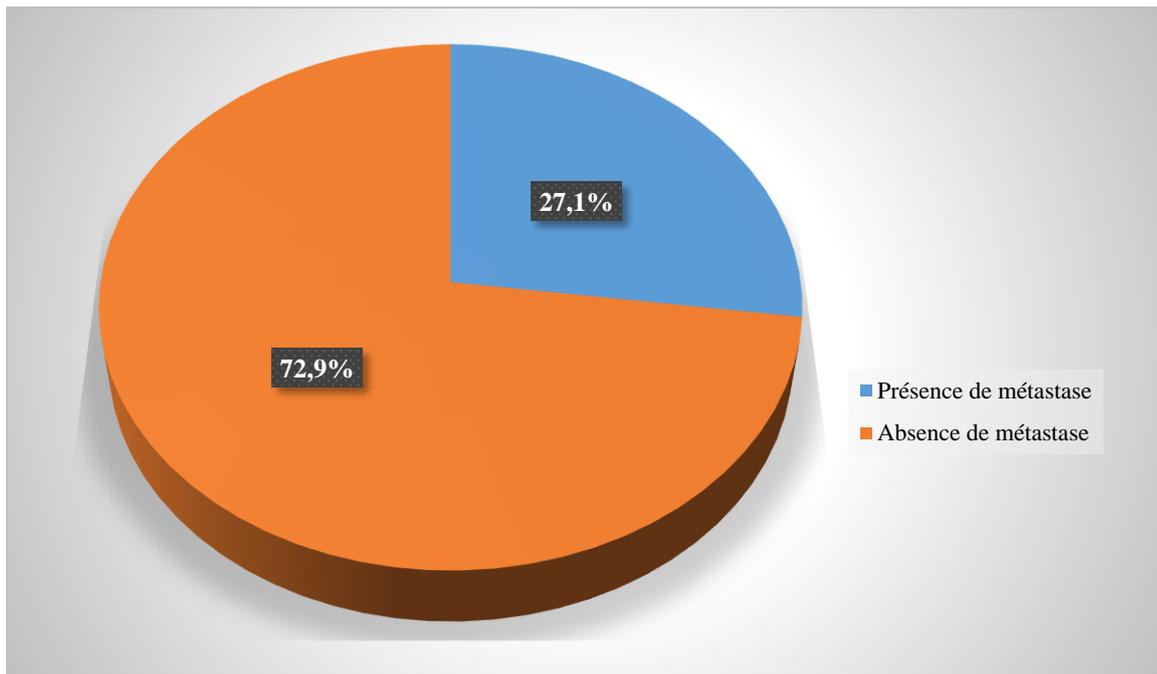


Figure 5 : Image histologique d'un engainement périnerveux. Plusieurs cellules tumorales entourent un filet nerveux (flèche) (HES x 200).

D- Données évolutives

1- Métastases

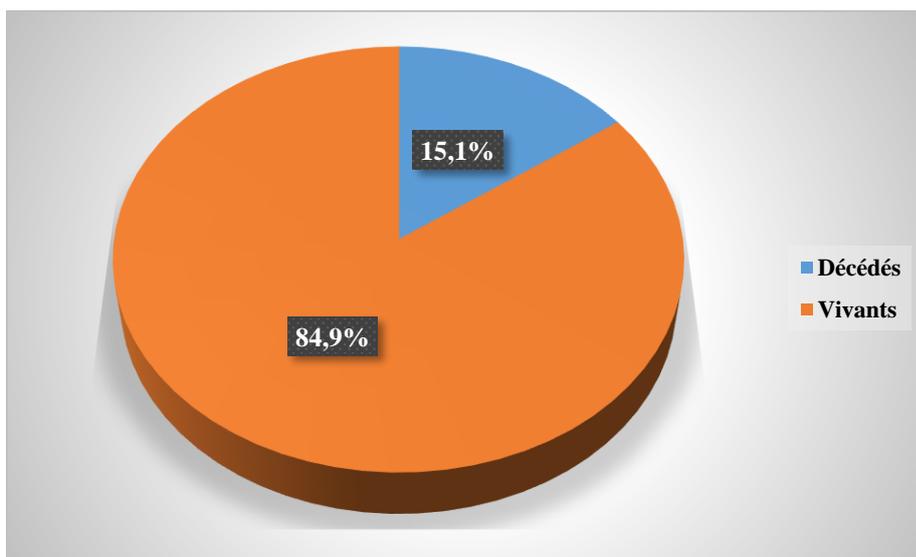
Les métastases viscérales étaient présentes chez 45 patients (27,1%). Le péritoine (17 cas) et le poumon (7 cas) constituent les 2 principales localisations (37,77% et 15,55% respectivement).



Graphique No.9 : Répartition selon la présence des métastases viscérales.

2- Mortalité

Le taux de mortalité est de 15,1% (25 cas) dans notre étude. La majorité des patients décédés sont ceux qui n'ont pas pu bénéficier de traitement chirurgical (17/25 cas soit 68%).



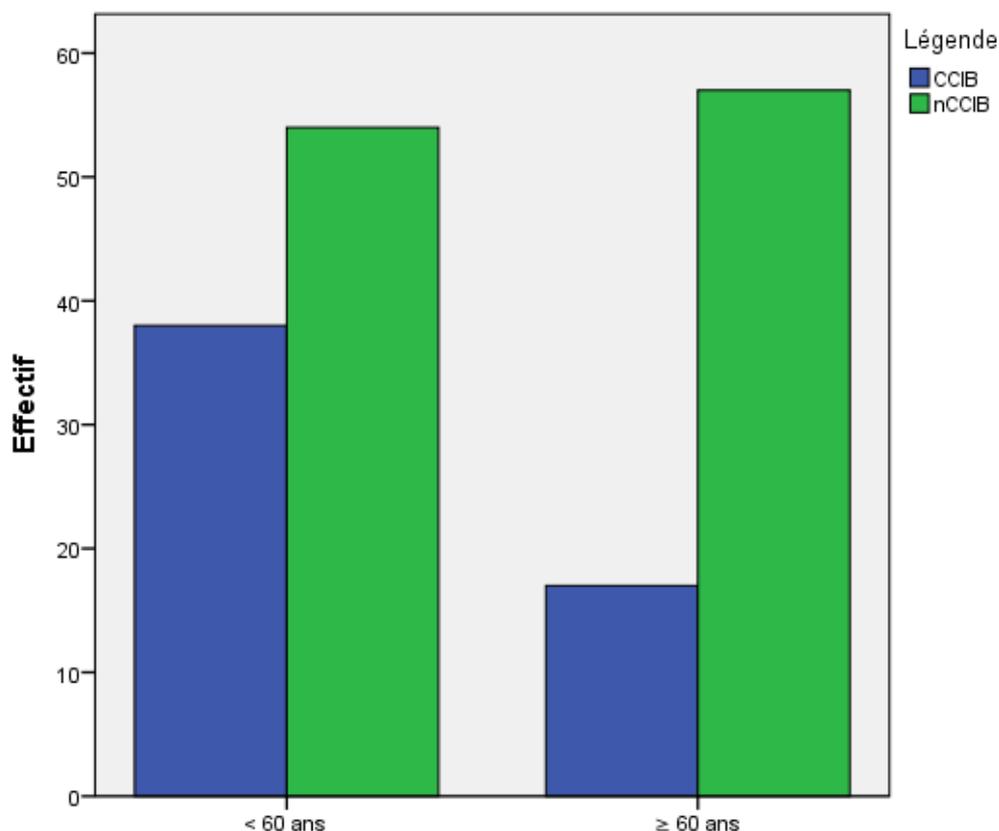
Graphique No.10 : Répartition des patients selon le taux de mortalité.

II- ETUDE ANALYTIQUE

A- Comparaison des paramètres cliniques et histopathologiques des CCIB et nCCIB

1- Corrélation entre l'âge des patients et le type histologique

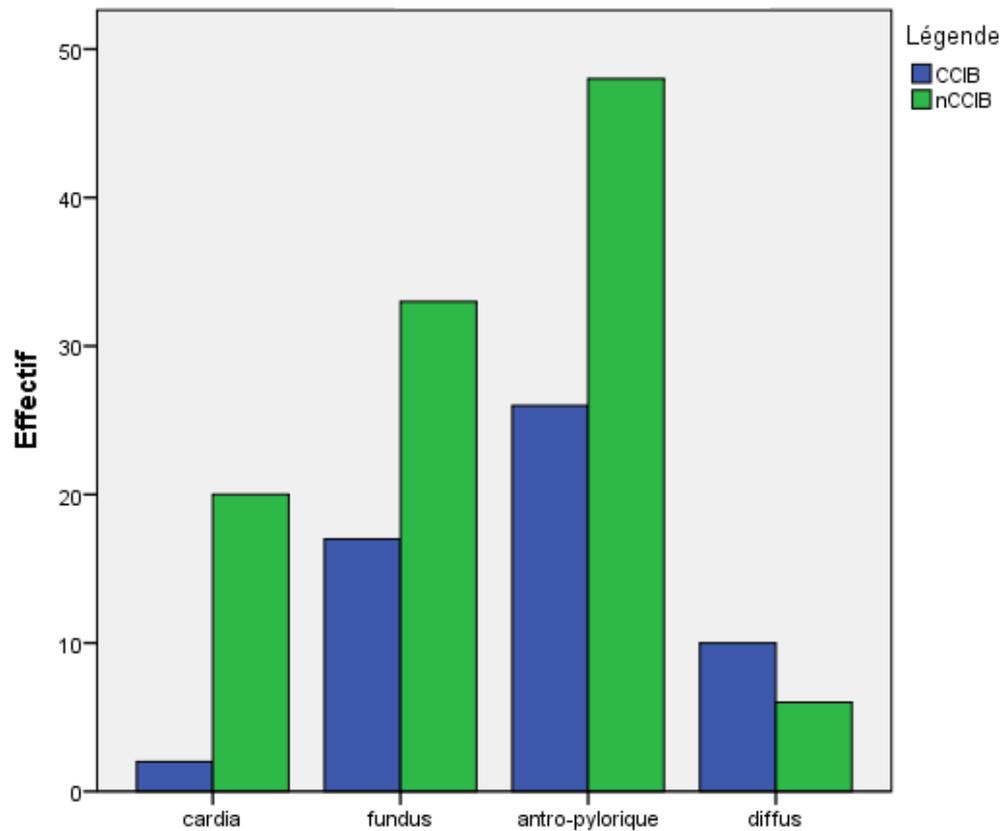
L'analyse statistique montre une différence significative entre l'âge des patients atteints du CCIB et ceux atteints du nCCIB. Le CCIB se rencontre chez des sujets plus jeunes. Le graphique ci-dessous montre que 69,1% (n=38) des patients du groupe CCIB avaient moins de 60 ans, contre 48,6% (n=54) pour les patients du groupe nCCIB ($p = 0,014$, voir tableau de corrélation No.I).



Graphique No.11 : Corrélation entre l'âge des patients et le type histologique.

2- Corrélation entre le siège tumoral le type histologique

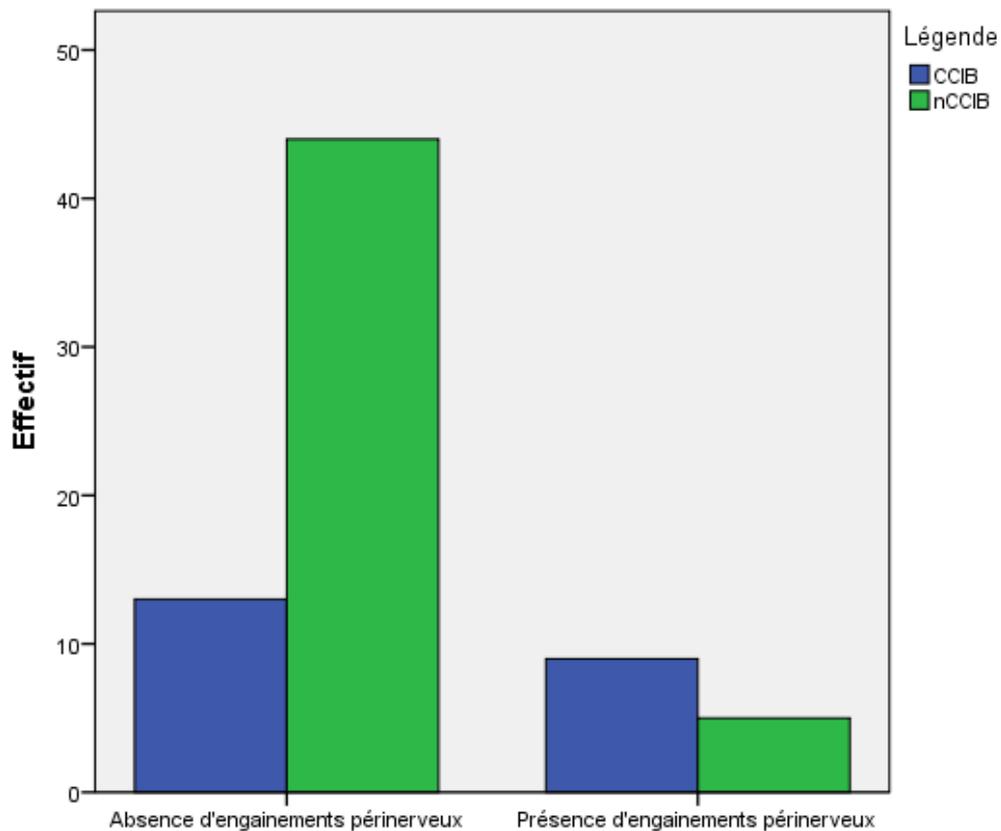
La comparaison de la proportion des CCIB en fonction de la localisation montre une proportion plus importante au niveau de la localisation antro-pylorique et diffuse ($p = 0,007$) (graphique ci-dessous et tableau de corrélation No.I).



Graphique No.12 : Corrélation entre le siège tumoral et le type histologique.

3- Corrélation entre la présence des engainements périnerveux et le type histologique

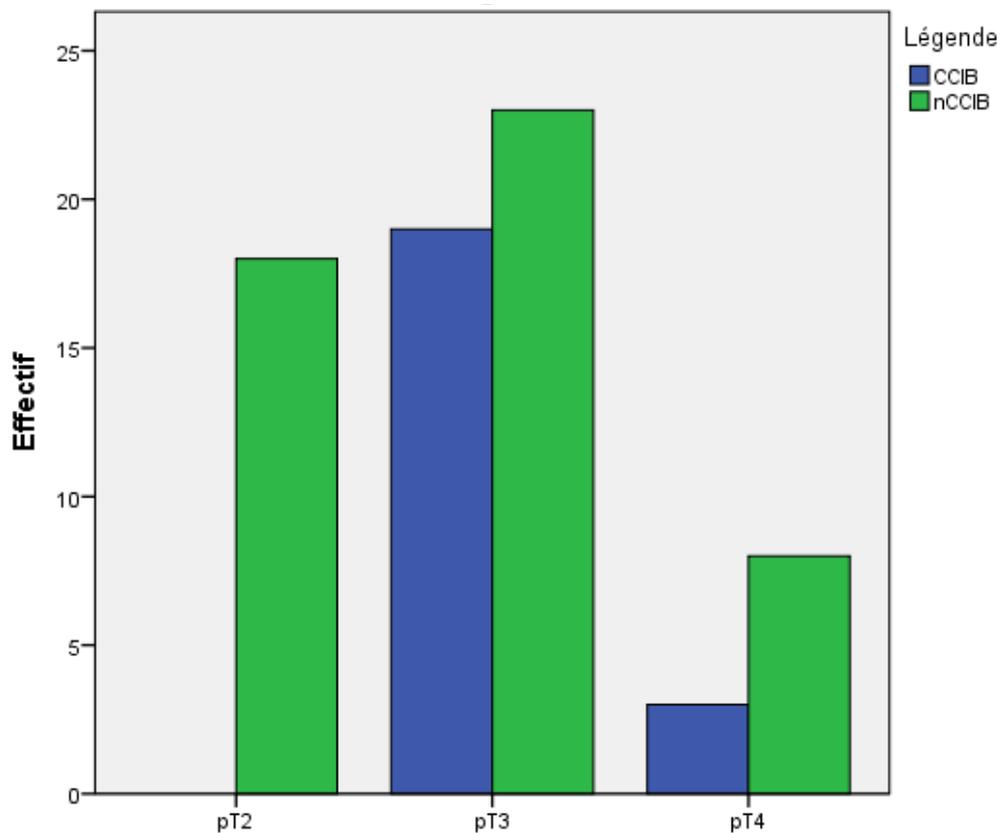
Notre étude a trouvé une différence significative entre le CCIB et le nCCIB en ce qui concerne la présence d'engainements périnerveux. Ces derniers se rencontrent plus dans le CCIB (n=9 soit 40,9% contre 10,2% (n=5); $p = 0,005$).



Graphique No.13 : Corrélation entre la présence des engainements périnerveux et le type histologique.

4- Corrélation entre le degré d'infiltration pariétale et le type histologique

Dans notre étude, on a trouvé une différence significative en matière du degré d'infiltration tumorale (stade pT) entre les patients opérés pour CCIB et ceux opérés pour nCCIB. L'infiltration de la sous-séreuse (stade pT3) est plus retrouvée dans le CCIB en comparaison avec les nCCIB (86,4% et 46,9% respectivement, $p = 0,000$). Par contre, la proportion des stades pT2 et pT4 est plus importante pour les nCCIB (36,7% et 16,3% respectivement, $p = 0,000$).

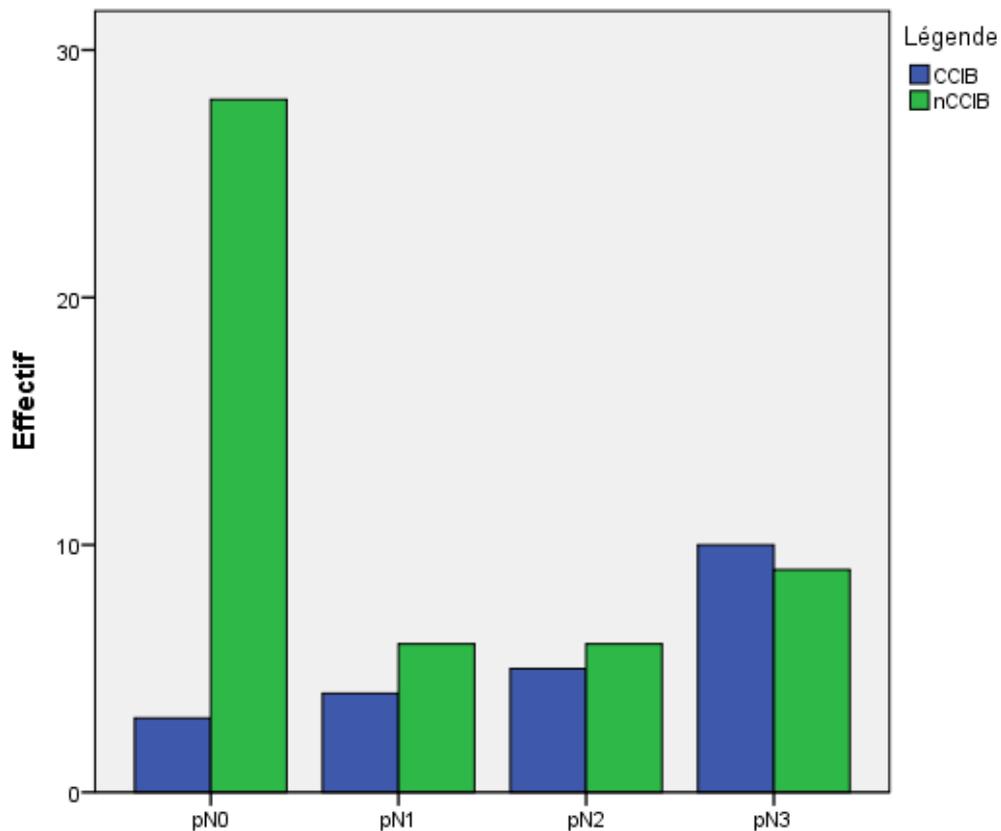


Graphique No.14 : Corrélation entre le degré d'infiltration pariétale le type histologique

5- Corrélation entre le statut ganglionnaire et le type histologique

Notre étude montre que chez les sujets opérés, les métastases ganglionnaires sont l'apanage du CCIB en comparaison avec le nCCIB (86,4% contre 42,9%; $p = 0,001$).

La plupart des patients du groupe CCIB étaient classés au stade ganglionnaire pN3 (45,5% pour les CCIB contre 18,4% pour les nCCIB; $p = 0,003$).



Graphique No.15 : Corrélation entre le statut ganglionnaire et le type histologique

6- Tableau récapitulatif de la comparaison des différents paramètres clinicopathologiques des 2 groupes de carcinomes gastriques

Le tableau ci-dessous résume la comparaison des différents paramètres clinicopathologiques des 2 groupes de carcinomes gastriques (CCIB et nCCIB). Les différences significatives ($p < 0,05$) sont retrouvées en matière d'âge, de siège tumoral, d'engainements périnerveux, du degré d'infiltration pariétale (stade pT), et de métastase ganglionnaire (stade pN).

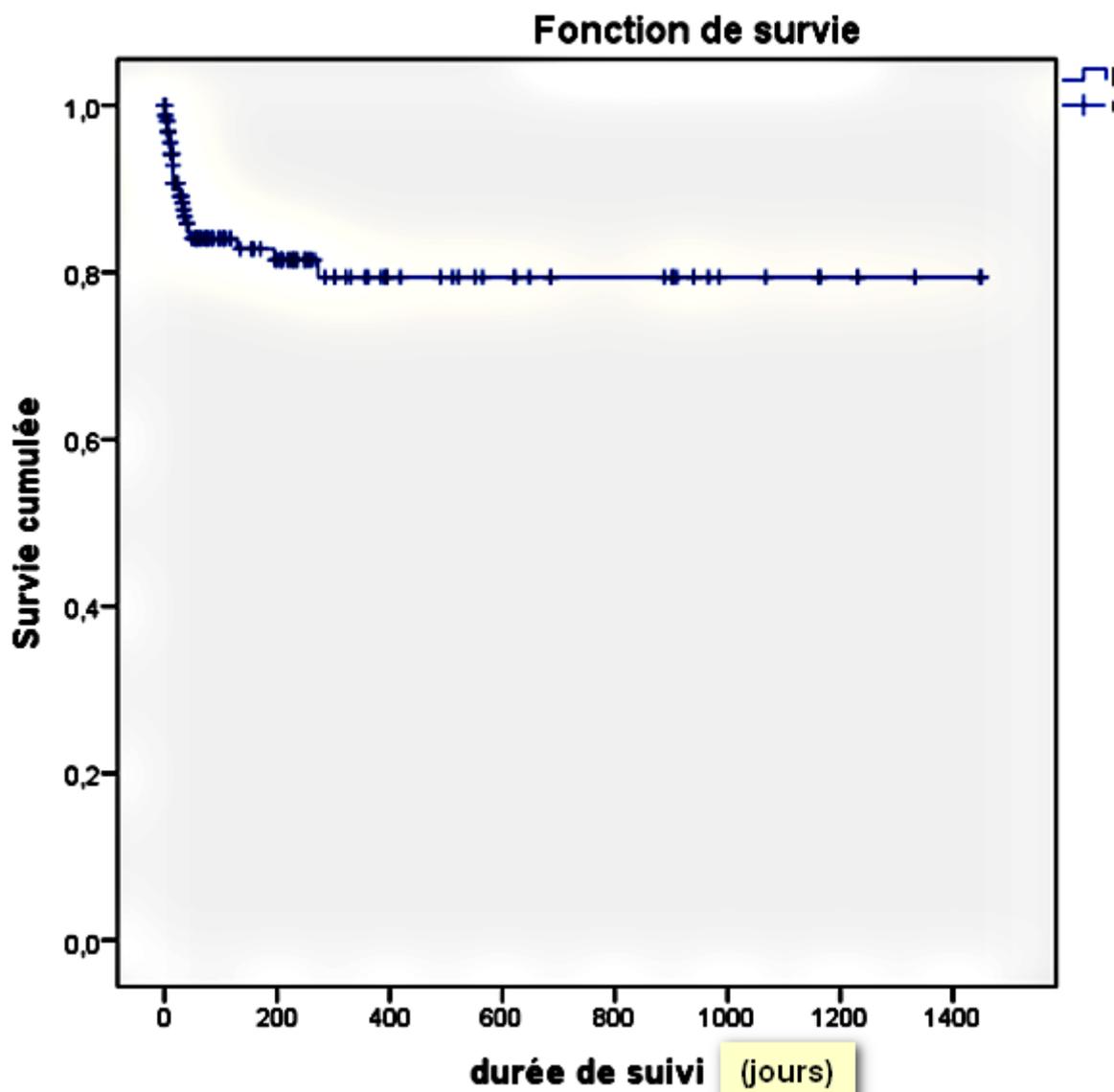
Tableau I : Comparaison des différents paramètres clinicopathologiques des 2 groupes de carcinomes gastriques (CCIB et nCCIB).

<u>Paramètres</u>	<u>CCIB</u> No. de cas (%)	<u>nCCIB</u> No. de cas(%)	<i>P</i>
Age (n=166) - Moyenne (années) < 60 ans ≥ 60 ans Total	50,53 38 (69,1%) 17 (30,9%) 55 (100%)	59,78 54 (48,6%) 57 (51,4%) 111 (100%)	0,014
Sexe (n=166) - Féminin - Masculin Total	21 (38,2%) 34 (61,8%) 55 (100%)	42 (37,8%) 69 (62,2%) 111 (100%)	1,00
Siège (n=162) - Cardia - Fundus - Antro-pylorique - Diffus Total	2 (3,6%) 17 (34%) 26 (47,3%) 10 (18,2%) 55 (100%)	20 (18,7%) 33 (30,8%) 48 (44,9%) 6 (5,6%) 107 (100%)	0,007
Aspect macro. (n=120) - Ulcéré - Bourgeonnant - Ulcéro-bourg - Epaissis. pariétal Total	15 (34,9%) 9 (20,9%) 8 (18,6%) 11 (25,6%) 43 (100%)	24 (31,2%) 14 (18,2%) 30 (39%) 9 (11,7%) 77 (100%)	0,071
Emboles vasc.(n=71) - Absence - Présence Total	17 (77,3%) 5 (22,7%) 22 (100%)	33 (67,3%) 16 (32,7%) 49 (100%)	0,421
Engainements périnerv.(n=71) - Absence - Présence Total	13 (59,1%) 9 (40,9%) 22 (100%)	44 (89,8%) 5 (10,2%) 49 (100%)	0,005
Stade T (n=71) - pT2 - pT3 - pT4 Total	0 (0%) 19 (86,4%) 3 (13,6%) 22 (100%)	18 (36,7%) 23 (46,9%) 8 (16,3%) 49 (100%)	0,000
Stade ganglionnaire (n=71) - pN0 - pN1 - pN2 - pN3 Total	3 (13,6%) 4 (18,2%) 5 (22,7%) 10 (45,5%) 22 (100%)	28 (57,1%) 6 (12,2%) 6 (12,2%) 9 (18,4%) 49 (100%)	0,003
Métastase (n=166) - Absence - Présence Total	37 (67,3%) 18 (32,7%) 55 (100%)	84 (75,7%) 27 (24,3%) 111 (100%)	0,270
Survie (n=166) - Vivants - Décédés Total	44 (80%) 11 (20%) 55 (100%)	97 (87,4%) 14 (12,6%) 111 (100%)	0,250

B- ETUDE DE SURVIE

1- Courbe de survie globale

La survie globale de nos patients est de 84,93%. L'étude de survie selon la méthode de Kaplan-Meier montre une durée de survie moyenne de 1163,847 jours \pm 54,090 (soit 3,18 ans) (IC = 95%, 1057,832-1269,863).

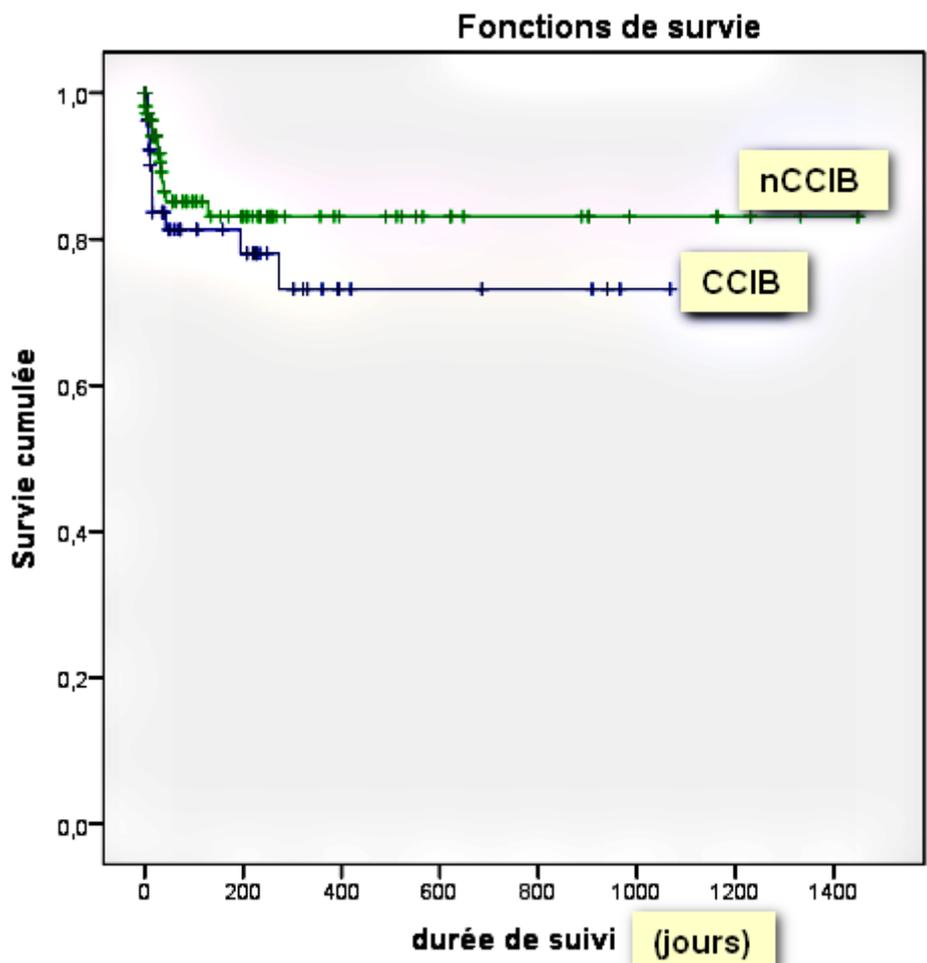


Graphique No.16 : Courbe de survie globale

2- Comparaison des paramètres de survie

a- Comparaison des courbes de survie selon le type histologique

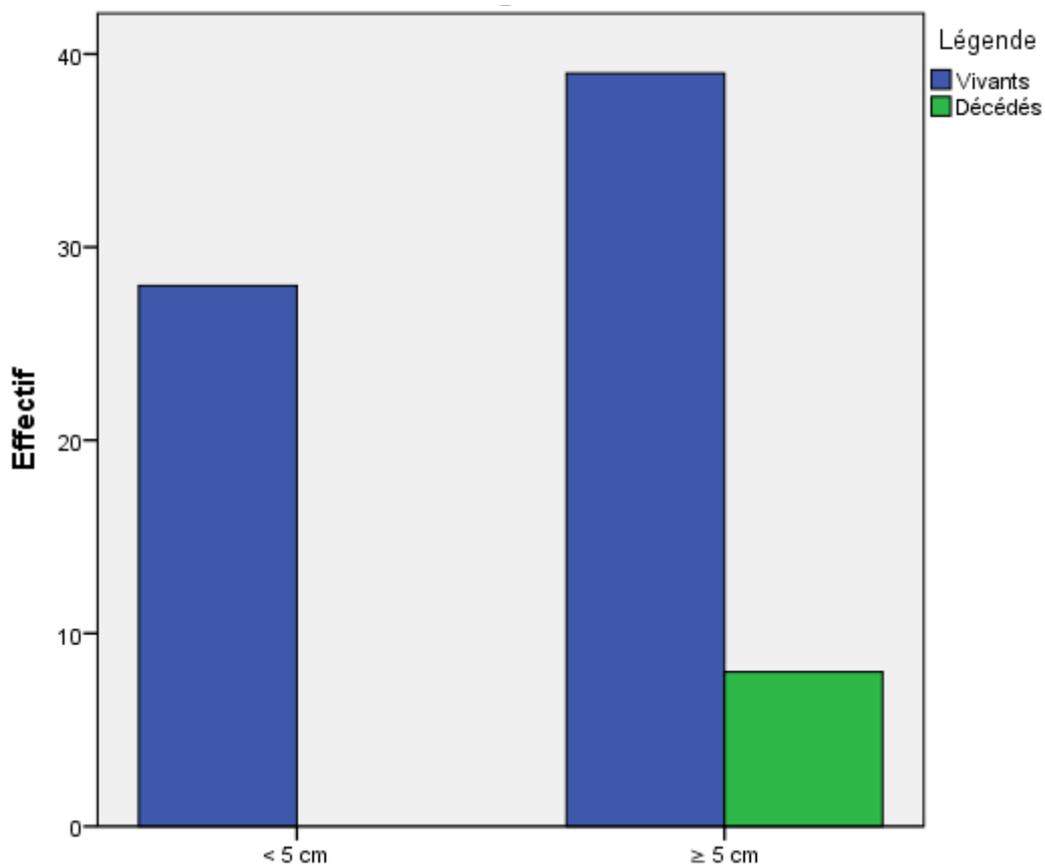
La durée de survie moyenne des patients atteints de CCIB est inférieure à celle des patients du groupe nCCIB (durées de survies moyennes respectives de 2,20 ans \pm 0,12 contre 3,31 ans \pm 0,26). Cependant cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,284$, IC=95%).



Graphique No.17 : Comparaison des courbes de survie selon le type histologique

b- Comparaison des paramètres de survie selon la taille tumorale

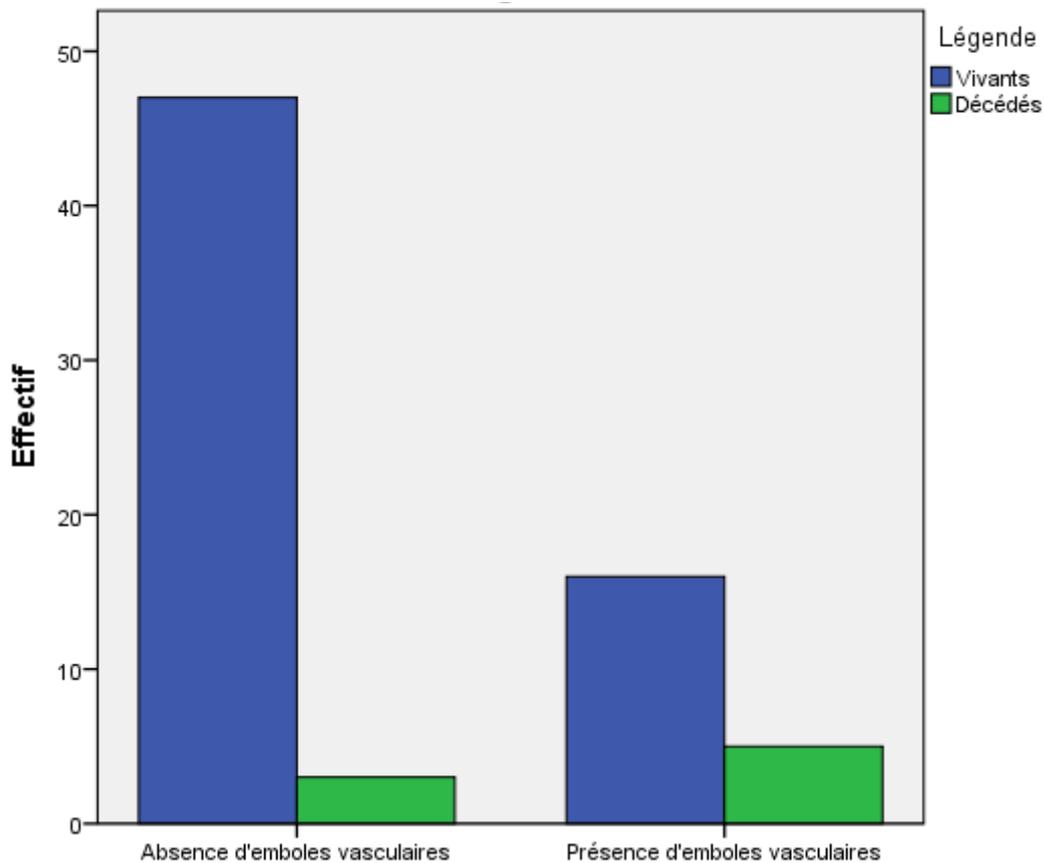
Tous les patients décédés avaient une tumeur ≥ 5 cm (100% contre 58,2% pour les survivants, $p = 0,022$). Les patients vivants avaient des tumeurs de moins de 5 cm. Cependant, ce paramètre n'est pas un facteur prédictif de mortalité selon l'analyse multivariée.



Graphique No.18 : Comparaison des paramètres de survie selon la taille tumorale

c- Comparaison des paramètres de survie selon la présence d'embolies vasculaires

Les embolies vasculaires étaient retrouvés chez la majorité des patients décédés (n=5 soit 62,5% contre 25,4% (n=16) chez les survivants; $p = 0,044$). Cependant, ce paramètre n'est pas un facteur prédictif de mortalité selon l'analyse multivariée.



Graphique No.19 : Comparaison des paramètres de survie selon la présence d'embolies vasculaires

d- Tableau récapitulatif de comparaison des différents paramètres de survie

Le tableau ci-dessous présente la comparaison globale des différents paramètres entre les patients vivants et les patients décédés. Des différences significatives sont notées au niveau de la taille tumorale et des embolies vasculaires ($p < 0,05$).

Cependant, l'analyse multivariée (régression logistique) n'a pas retrouvé de facteurs prédictifs de survie ($p > 0,05$, IC = 95%).

Tableau II : Comparaison des différents paramètres entre les patients vivants et les patients décédés

<u>Paramètres</u>	<u>Vivants</u> No. de cas (%)	<u>Décédés</u> No. de cas(%)	<i>P</i>
Age (n=166)			
< 60 ans	76 (53,9%)	16 (64%)	0,389
≥ 60 ans	65 (46,1%)	9 (36%)	
Total	141 (100%)	25 (100%)	
Sexe (n=166)			
- Féminin	55 (39%)	8 (32%)	0,656
- Masculin	86 (61%)	17 (68%)	
Total	141 (100%)	25 (100%)	
Type histologique (n=166)			
- CCIB	44 (31,2%)	11 (44%)	0,250
- nCCIB	97 (68,8%)	14 (56%)	
Total	141 (100%)	25 (100%)	
Taille tumorale (n=75)			
<5 cm	28 (41,8%)	0 (0%)	0,022
≥5 cm	39 (58,2%)	8 (100%)	
Total	67 (100%)	8 (100%)	
Emboles vasc.(n=71)			
- Absence	47 (74,6%)	3 (37,5%)	0,044
- Présence	16 (25,4%)	5 (62,5%)	
Total	63 (100%)	8 (100%)	
Engainements péricerv.(n=71)			
- Absence	52 (82,5%)	5 (62,5%)	0,186
- Présence	11 (17,5%)	3 (37,5%)	
Total	60 (100%)	8 (100%)	
Stade T (n=71)			
- pT2	17 (27%)	1 (12,5%)	0,317
- pT3	35 (55,6%)	7 (87,5%)	
- pT4	11 (17,5%)	0 (0%)	
Total	63 (100%)	8 (100%)	
Stade ganglionnaire (n=71)			
- pN0	26 (41,3%)	5 (62,5%)	0,728
- pN1	10 (15,9%)	0 (0%)	
- pN2	10 (15,9%)	1 (12,5%)	
- pN3	17 (27%)	2 (25%)	
Total	63 (100%)	8 (100%)	
Métastase (n=166)			
- Absence	103 (73%)	18 (72%)	1,000
- Présence	38 (27%)	7 (28%)	
Total	141 (100%)	25 (100%)	

DISCUSSION

Nous rapportons une étude comparative des aspects épidémiologiques et anatomo-cliniques entre 2 groupes histologiques de carcinomes gastriques : le carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton (CCIB) et les autres types de carcinomes gastriques non à cellules en bague à chaton (nCCIB). Le carcinome gastrique est le 5^{ème} cancer le plus fréquent au monde, avec une incidence élevée dans certains pays en développement en Asie et en Amérique du sud [2]. En Afrique, l'incidence du carcinome gastrique serait plus faible, mais cette faible incidence est probablement liée à des données insuffisantes dans la littérature résultant du manque des moyens diagnostiques adéquats [9]. Dans la région de Fès, les carcinomes gastriques constituent 29,64% des cancers digestifs [16]. Dans ce travail, l'âge moyen était de 56,71 ans avec une prédominance du sexe masculin. Ces données sont superposables à celles rapportées dans la littérature notamment en Afrique [15,17,18]. Au Nigeria, Afuwape *et al.* avaient rapporté un âge moyen de 56 ans avec une prédominance de sexe masculin [15]; et au Maroc 2 études sur les cancers gastriques par Brittney L. Smith *et al.* et Elmajjaoui S. *et al.* avaient respectivement rapporté un âge médian de 60 ans et un âge moyen de 55 ans [17,18].

Les carcinomes gastriques, notamment les CCIB et les nCCIB présentent des différences majeures sur le plan épidémiologique, clinique et histopathologique. Dans notre étude, environ 1/3 des patients (55 cas, 33,1%) avaient un CCIB. Ces derniers étaient plus jeunes que ceux atteints du nCCIB (âges moyens respectifs de 50,53 et 59,78 ans, $p = 0,014$). Cet aspect épidémiologique a été rapporté par certaines études. Dans leur étude sur 768 patients atteints de carcinomes gastriques, L. M. Postlewait *et al.* avaient rapporté 40,6% de CCIB et leur âge moyen était plus bas par rapport aux patients atteints du nCCIB (61 ans contre 67 ans) [19]. Des résultats similaires étaient rapportés par J. Yu *et al.* avec cependant une prédominance du sexe féminin

contrairement à notre présente étude [6]. A l'instar de notre série, d'autres études n'ont pas trouvé de différence significative entre le CCIB et le nCCIB en matière du sexe des patients [10,11]. L'association du CCIB avec le sexe féminin serait liée à une influence hormonale et la différence d'âge des patients entre ces 2 types de carcinomes serait en rapport avec les facteurs de risques variables entre ces 2 cancers [14,20]. Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la pathogénèse des nCCIB et ces facteurs requièrent une longue période d'exposition de l'individu pour entraîner la séquence des modifications de la muqueuse gastrique afin d'aboutir au carcinome infiltrant (gastrite chronique, gastrite atrophique, métaplasie intestinale, dysplasie puis carcinome) [1,2,9]. Le rôle des facteurs environnementaux est controversé dans le CCIB, et des facteurs génétiques seraient plutôt impliqués expliquant ainsi la survenue de ce carcinome à un âge plus jeune [2].

Un autre aspect différentiel controversé du CCIB, c'est sa localisation et son aspect macroscopique. Nous avons trouvé dans notre étude que le CCIB est le plus souvent localisé à la partie distale de l'estomac (région fundique et antropylorique) ou bien diffus comparé aux nCCIB ($p = 0,007$), sans différence significative quant à l'aspect macroscopique de la tumeur. En effet, le CCIB étant un carcinome de type "diffus" selon la classification de Lauren, il est formé de cellules discohésives mobiles qui donnent facilement une infiltration diffuse de la paroi gastrique avec un aspect classiquement décrit sous le terme de "linite gastrique". Le CCIB serait dérivé des glandes fundiques, d'où sa localisation plus distale comparé aux autres types de carcinomes gastriques nCCIB [14,21]. Dans la littérature, on retrouve divers constat quant à la localisation du CCIB, tantôt certaines études (à l'instar de notre série) rapportent une prédilection du CCIB pour la partie distale et moyenne gastrique, tantôt aucune différence significative pour le siège tumoral par rapport aux nCCIB [10-13,19].

Dans notre étude, on a noté également une différence significative ($p < 0,05$) entre le CCIB et le nCCIB concernant le degré d'infiltration pariétale, avec le CCIB étant moins infiltrant que le nCCIB. Dans notre série, l'infiltration de la sous-séreuse (stade pT3) est plus retrouvée dans le CCIB (86,4% contre 46,9%; $p = 0,000$), à l'inverse des stades pT2 et pT4 qu'on retrouve plus dans le nCCIB (36,7% contre 0%, et 16,3% contre 13,6% respectivement; $p = 0,000$). Dans la littérature, certaines études rapportent une fréquence importante du CCIB au stade pT1 [12,22], alors que d'autres rapportent un stade plus élevé par rapport au nCCIB [3,19,14]. Tout comme dans notre étude, Zhang *et al.* avaient rapporté que le stade pT4 était moins rencontré dans le CCIB comparé au nCCIB [12]. A l'instar de nombreuses études dans la littérature, nous avons trouvé que le CCIB est un carcinome très lymphophile avec une tendance à donner des métastases ganglionnaires, en comparaison avec le nCCIB (86,4% contre 42,9%; $p = 0,001$) [11,13]. La plupart des patients du groupe CCIB étaient classés au stade ganglionnaire pN3 (45,5% contre 18,4% pour les nCCIB; $p = 0,003$). Nous avons également trouvé que les engainements périnerveux sont beaucoup plus rencontrés dans le CCIB (40,9% contre 10,2%; $p = 0,005$). L. M. Postlewait *et al.* avaient rapporté la même tendance du CCIB à donner des engainements périnerveux [19].

Dans notre étude, les patients atteints du CCIB avaient une moyenne de survie globale inférieure à ceux du groupe nCCIB, mais cette différence n'est pas significative (durées de survies moyennes respectives de 2,20 ans \pm 0,12 contre 3,31 ans \pm 0,26), et nous n'avons pas trouvé de paramètre influençant la survie. Bien que nous n'ayons pas assez de recul pour l'étude de survie, nos conclusions sont similaires à la plupart des études dans la littérature [14,19]. La grande majorité de ces études avaient montré que le CCIB n'est pas un facteur prédictif de mortalité [2]. Une récente méta-analyse sur le CCIB incluant 19 études portant sur un effectif de 35947 patients, n'avait pas

trouvé de différence significative concernant le taux de survie globale entre le CCIB et le nCCIB [23].

CONCLUSION

La présente étude montre que le CCIB gastrique est un sous-type histologique particulier présentant des caractéristiques clinicopathologiques le différenciant des autres sous-types de carcinomes. Il survient chez des sujets plus jeunes, siège à la partie moyenne et inférieure de l'estomac et présente un potentiel métastatique ganglionnaire plus important.

Bien que la durée de survie des patients atteints du CCIB soit légèrement inférieure à celle des patients atteints de nCCIB, l'analyse statistique n'a pas trouvé de différence significative ni de facteur clinicopathologique lié à la survie.

Cependant, l'âge plus jeune des patients ainsi que le potentiel métastatique ganglionnaire plus important dans le CCIB, doivent orienter vers une prise en charge particulière par rapport aux autres types de carcinomes gastriques.

La poursuite du présent travail sur un échantillon plus large et sur une durée plus longue pourrait aboutir à des résultats beaucoup plus concluants permettant de se pencher sur les facteurs de risque propres à ce type histologique en particulier la prédisposition génétique.

REFERENCES

1. Bosman FT, Fátima C, Hruban RH, Theise ND, et al. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon, France: *IARC Press*; 2010.
2. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11428-38.
3. Hass HG, Smith U, Jäger C, Schäffer M, Wellhäuber U, Hehr T, et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach is significantly associated with poor prognosis and diffuse gastric cancer (Lauren's): single center experience of 160 cases. *Onkologie*. 2011;34(12):682-6.
4. Nasri B, Inokuchi M, Ishikawa T, Uetake H, Takagi Y, Otsuki S, et al. High expression of EphA3 (erythropoietin-producing hepatocellular A3) in gastric cancer is associated with metastasis and poor survival. *BMC Clin Pathol*. 2017;17:8.
5. Villano V, Di Stadio CS, Federico A, Altieri F, Miselli G, De Palma M, et al. Gastrokine 1 mRNA in human sera is not informative biomarker for gastric cancer. *J Negat Results Biomed*. 2016;15(1):14.
6. Yu J, Zhao Q. The demographic characteristics of histological types of gastric cancer with gender, age, and tumor location. *J Gastrointest Cancer*. 2009;40(3-4):98-100.
7. Jiang CG, Wang ZN, Sun Z, Liu FN, Yu M, Xu HM. Clinicopathologic characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach: results from a Chinese mono-institutional study. *J Surg Oncol*. 2011;103(7):700-3.

8. Kwon KJ, Shim KN, Song EM, Choi JY, Kim SE, *et al.* Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 2014;17(1):43-53.
9. Asombang AW, Kelly P. Gastric cancer in Africa: what do we know about incidence and risk factors? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012;106(2):69-74.
10. Kim DY, Park YK, Joo JK, Ryu SY, Kim YJ, *et al.* Clinicopathological characteristics of signet ring cell carcinoma of the stomach. *ANZ J Surg*;74(12):1060-4.
11. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg*. 2009;250(6):878-87.
12. 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(4):601-6.
13. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3493-8.
14. Liu X, Cai H, Sheng W, Yu L, Long Z, *et al.* Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Primary Signet Ring Cell Carcinoma in the Stomach: Retrospective Analysis of Single Center Database. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144420.
15. Afuwape OO, Irabor DO, Ladipo JK, Ayandipo B. A review of the current profile of gastric cancer presentation in the university college hospital Ibadan, a tertiary health care institution in the tropics. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(2):177-80.

16. Chbani L, Hafid I, Berraho M, Mesbahi O, Nejari C, Amarti A. Epidemiological and pathological features of cancer in Fez Boulemane region, Morocco. *East Mediterr Health J.* 2013;19(3):263-70.
17. Smith BL, Khouchani M, Karkouri M, Lazenby AJ, Watkins K, Tahri A, *et al.* Incidence of Gastric Cancer in Marrakech and Casablanca, Morocco. *J Cancer Epidemiol.* 2015;2015:704569.
18. Elmajjaoui S, Ismaili N, Zaidi H, Elkacemi H, Hassouni K, *et al.* Epidemiological, clinical, pathological, and therapeutic aspects of gastric cancer in Morocco. *Clin Cancer Investig J.* 2014;3:3-8.
19. Postlewait LM, Squires MH 3rd, Kooby DA, Poultides GA, Weber SM, Bloomston M, *et al.* The Prognostic Value of Signet-Ring Cell Histology in Resected Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S832-9.
20. Matsuyama S, Ohkura Y, Eguchi H, Kobayashi Y, Akagi K, Uchida K, *et al.* Estrogen receptor beta is expressed in human stomach adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002;128(6):319-24.
21. Sørđal Ø, Qvigstad G, Nordrum IS, Sandvik AK, Gustafsson BI, Waldum H. The PAS positive material in gastric cancer cells of signet ring type is not mucin. *Exp Mol Pathol.* 2014;96(3):274-8.

22. Gronnier C, Messenger M, Robb WB, Thiebot T, Louis D, Luc G, *et al.* Is the negative prognostic impact of signet ring cell histology maintained in early gastric adenocarcinoma? *Surgery*. 2013;154(5):1093-9.

23. Nie RC, Yuan SQ, Li YF, Chen YM, Chen XJ, Zhu BY, *et al.* Clinicopathological Characteristics and Prognostic Value of Signet Ring Cells in Gastric Carcinoma: A Meta-Analysis. *J Cancer*. 2017;8(17):3396-3404.

ANNEXE

FICHE DE RECOLTE DE DONNEES

Thème : Carcinome gastrique à cellules indépendantes en bague à chaton : analyse comparative des facteurs clinicopathologiques (2014-2017)

Généralités

N° anapath..... IP..... Année.....

Sexe..... Age.....

Type de prélèvement : biopsie résection.....

Aspects macroscopiques

Taille tumorale.....

Siège.....

Aspect macroscopique.....

Aspects histologiques

Type histologique (composante principale) : Adénocarcinome C. à cellules indépendantes C. mucineux

Différenciation (ADK) : Bien Moyennement Peu

Composante tumorale mineure associée.....

Infiltration maximale (T) : T1 T2 T3 T4

Emboles vasculaires : Absents Présents

Engainements périnerveux : Absents Présents

Ganglions (N) : Non métastatiques Métastatiques (N)..... Emboles sous capsulaires
Effraction capsulaire

Limites : Saines Tumorales

Lésions associées.....

Métastases (M)/Siège : Non Oui.....Siège.....

Stade pTNM.....

Réponse thérapeutique (si traitement néoadjuvant) :

Evolution/Pronostic

Date du diagnostic.....Date de dernière consultation.....

Rechute : Locale..... Métastase/siège :.....

Survie : Vivant..... Décédé.....