

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



**TOLERANCE ET EFFICACITE D'UNE
CHIMIOThERAPIE D'INDUCTION A BASE
DU PROTOCOLE DOCETAXEL-CISPLATINE
ET 5-FLUOROURACILE DANS
LES ADENOCARCINOMES GASTRIQUES**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur BENHAMMANE HAFIDA
née le 13 Octobre 1981 à Meknès

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

Sous la direction de :
Professeur OMAR EL MESBAHI
Professeur ARNAUD ROTH

Jun 2013

SOMMAIRE

I-Introduction et background.....	4
II -Matériels et méthodes.....	6
1- Type de l'étude.....	6
2- Critères d'inclusion.....	6
3- Critères d'exclusion.....	7
4- Recueil de données.....	7
5- Analyse statistique.....	9
III- Résultats	10
1- Caractéristiques démographiques et clinicopathologiques.....	10
2- Modalités thérapeutiques.....	15
3- La réponse à la chimiothérapie d'induction	20
4- Suivi et analyse des survies	21
IV- Discussion	23
1- Analyse des aspects épidémiologiques des adénocarcinomes gastriques	23
2- Facteurs étiologiques.....	24
3- Aspects anatomopathologiques	25
4- Place des traitements adjuvants et péri-opératoires dans le traitement des adénocarcinomes gastriques	26
5- Chimiothérapie néoadjuvante : Quel bénéfice ?.....	29
6- L'apport de la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale.....	33
V- Conclusion	34
Résumé	35
Références	37
Annexes	46

LISTE DES ABREVIATIONS

5FU	: 5 Fluoro-uracile
ADK	: Adénocarcinome
CHU	: Centre hospitalier universitaire
HP	: Helicobacter pylori
IC	: Intervalle de confiance
JOG	: Jonction oesogastrique
PS	: Performans statut
RC	: Réponse complète
RCC	: Radio-chimiothérapie concomitante
RO	: Réponse objective
RP	: Réponse partielle.
SD	: Stabilisation.
TCF	: docetaxel (taxotère)-cisplatine-5 fluoro-uracile

INTRODUCTION

I-Introduction et background:

Malgré la diminution de son incidence au cours des 25 dernières années, le cancer de l'estomac reste une affection préoccupante par sa fréquence et sa gravité. Il se situe au 2^{ème} rang des cancers digestifs après le cancer colorectal et constitue la 2^{ème} cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon à l'échelle mondiale (1,2).

Des progrès récents ont permis d'éclaircir l'éthiopathogénie des cancers gastriques en confirmant la relation avec *l'Helicobacter Pylori* (HP) et en démontrant le rôle d'autres facteurs environnementaux (3).

Le diagnostic est basé sur l'endoscopie digestive haute mais seule l'étude anatomo-pathologique permet la preuve de malignité.

Le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac est en évolution depuis le début du XXI^{ème} siècle. Les progrès récents concernent principalement la chirurgie et les traitements associés à la résection. Le traitement à visée curative du cancer gastrique repose sur la résection chirurgicale complète de la tumeur primitive et des territoires de drainage lymphatiques (4). L'efficacité de la chimiothérapie systémique a été évaluée en utilisation postopératoire (adjuvante) et en utilisation périopératoire (pré- et postopératoire) et la radiothérapie a été évaluée dans plusieurs études mais les résultats restent difficilement interprétables. La chimiothérapie périopératoire a été validée par deux études randomisées qui ont montré une diminution du risque relatif de récurrence de 30 % (5-6), par ailleurs, la chimioradiothérapie postopératoire a permis une diminution du risque relatif de récurrence de 50% (7).

La trithérapie docétaxel-cisplatine- 5fluorouracile (TCF) a montré sa supériorité par rapport à la bithérapie cisplatine-5fluorouracile en terme de survie, de temps jusqu'à progression et de taux de réponse dans les adénocarcinomes gastriques avancés (8). Ces données suggèrent l'évaluation de l'impact du schéma

TCF sur les résultats thérapeutiques et la réponse histologique lors de son utilisation en situation néoadjuvante.

Au service d'oncologie médicale des hôpitaux universitaires de Genève (HUG), nous avons recensé 45 cas de cancers gastriques de stade II à IV potentiellement résecables traités par chimiothérapie néoadjuvante ou d'induction à base du schéma TCF en vue d'une résection chirurgicale, entre octobre 2006 et décembre 2011. Nous avons réalisé une analyse rétrospective de ces cas, dans l'optique d'analyser les caractéristiques anatomo-cliniques et radiologiques chez ces patients et d'évaluer la tolérance clinico-biologique de ce schéma thérapeutique et son impact sur la réponse histologique et la survie.

II- Matériels et méthodes :

1- Type de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de 45 cas d'adénocarcinomes de l'estomac de stade II à IV potentiellement résecables, traités par chimiothérapie néoadjuvante à base du schéma TCF, colligés au service d'oncologie médicale des HUG, entre octobre 2006 et décembre 2011. Notre analyse est essentiellement descriptive ayant porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques, ainsi qu'aux résultats thérapeutiques et à l'évolution des patients.

2- Critères d'inclusion:

- Age : entre 18 ans et 75 ans au moment du diagnostic.
- Sexe : Tout sexe confondu.
- Indice de performance 0 ou 1.
- Preuve histologique d'adénocarcinome (ADK) gastrique obtenue par des biopsies de la tumeur primitive.
- Patients non prétraités pour pathologie maligne de l'estomac
- Absence d'anomalies hématologiques, fonctions rénales et hépatiques normales.
- Bilan d'extension comprenant obligatoirement une écho-endoscopie, un scanner thoraco-abdominal et/ou tomographie par émission de positrons marqués au 18-FDG. Pour les tumeurs classées T3/T4 ou avec des adénopathies, ce bilan d'extension a été complété par une laparoscopie de staging.

- Tumeurs classées stade II, III ou IV avec des métastases potentiellement résécables, selon la 7^{ème} édition de la classification TNM de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) du cancer de l'estomac.
- Tous les patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante par TCF, suivie en cas de réponse ou de stabilisation d'une résection chirurgicale dans les 4-6 semaines depuis le premier jour du dernier cycle.

Tous les patients sont pris en charge au service d'oncologie médicale des HUG.

3- Les critères d'exclusion :

- Patients non éligibles à l'un des agents cytotoxiques composant le protocole (docétaxel, cisplatine ou 5FU).
- Patients ayant déjà reçu une chimiothérapie, une radiothérapie ou une hormonothérapie ou autre traitement médical spécifique du cancer dans les 5 dernières années avant le diagnostic de la néoplasie gastrique.
- Adénocarcinomes gastriques de stade IV avec des métastases non résécables au moment du diagnostic.

4- Recueil des données :

Une base de données Excel a été constituée comportant :

Les données démographiques, cliniques et paracliniques: âge, sexe, antécédents personnels d'ulcère gastrique, maladie de ménétrier, polype gastrique, gastrite chronique atrophique, métaplasie intestinale, gastrectomie pour pathologie bénigne de l'estomac, tabac et alcool, 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 7^{ème} édition de l'AJCC (annexe A), et le site des métastases.

Les traitements reçus :

- Chimiothérapie néoadjuvante par TCF : le nombre de cycles administrés, les doses, les toxicités cliniques et biologiques avec leurs grades.
- chirurgie : de la tumeur primitive +/- des métastases, splénectomie ou autre résection associée, chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale.
- Traitement post-opératoire : chimiothérapie adjuvante en précisant le type de protocole, radiothérapie exclusive ou radio-chimiothérapie concomitante.

La réponse au traitement :

Clinique : suivi des symptômes cliniques si présents initialement.

Radiologique : Elle évaluée selon les critères RECIST V1.1 (annexes B)

Le taux de réponse objective (RO) est défini par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC). Le taux de contrôle de la maladie est définie par la somme des RP+RC+SD (stabilisations).

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.

5- Analyse statistique:

L'analyse statistique est faite par le logiciel épi-info version 3.5.2011

- Analyse descriptif: mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
- Etude Analytique: Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes.

III- Résultats :

1- Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques :

Sur une période allant d'octobre 2006 à décembre 2011, nous avons colligé 45 cas d'adénocarcinomes gastriques de stade II à IV avec des métastases potentiellement résécables et qui ont pu être traités par une chimiothérapie néoadjuvante selon le protocole TCF ; la prédominance masculine est nette avec 27 cas de sexe masculin et 18 cas de sexe féminin soit un sex-ratio de 1,5 (figure 1).

L'âge médian des patients est de 50 ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 25 ans à 72 ans.

Douze patients soit 26,6% étaient d'origine suisse et 33 patients provenaient essentiellement des pays du pourtour méditerranéen (35,5%) et de l'Asie (22,2%) (Figure 2).

Environ la moitié des patients (51,5%) ont consulté dans un délai variant de 1 à 6 mois depuis l'apparition des premiers symptômes, 28,8% dans un délai inférieur à 1 mois et 17,7% dans un délai supérieur à 6 mois. La néoplasie a été découverte fortuitement dans un cas.

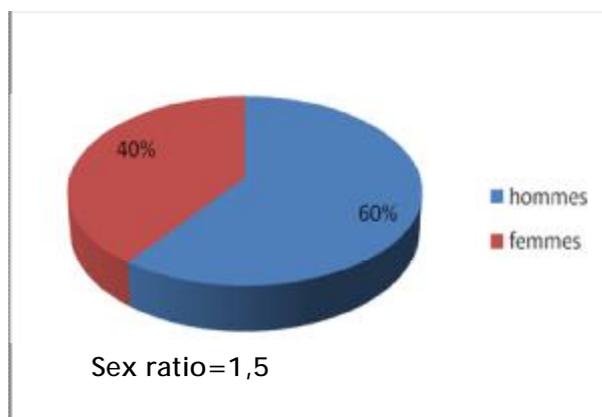


Figure 1: répartition des patients en fonction du sexe.

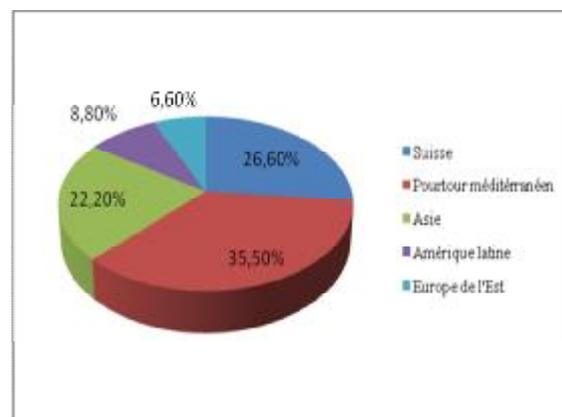


Figure 1: origine des patients

Un antécédent de reflux gastro-oesophagien (RGO) a été noté chez 8 patients, d'ulcère gastrique chronique chez 4 patients et d'intoxication alcoolo-tabagique chez 23 patients. L'histoire familiale de cancer gastrique a été retrouvée chez 9 patients dont 6 étaient âgés de moins de 50 ans.

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

La maladie a été révélée par des douleurs épigastriques dans 71,1% des cas, une perte pondérale dans 57,7%, des vomissements dans 26,6% et une hémorragie digestive haute dans 22,2%. Les autres symptômes rapportés sont : une dysphagie dans 20% des cas, un syndrome anémique dans 11,1% des cas (Tableau 1).

Tous les patients ont bénéficié d'une fibroscopie oesogastroduodénale (FOGD). Dans la majorité des cas soit 44,4% la tumeur primitive était de siège antro-pylorique, dans 31,1% des cas de siège fundique, dans 17,8% des cas de siège cardinal et dans 6,7% des cas la tumeur était étendue. L'aspect macroscopique était dominé par la forme ulcérée dans 53,3% des cas, la forme ulcéro-bourgeonnante a été notée dans 31,1% des cas, et dans 15,6% des cas il s'agissait d'une linite (Tableau 2).

Des biopsies perendoscopiques ont été pratiquées chez tous les patients et ont permis de confirmer le diagnostic d'adénocarcinome dans tous les cas. Selon le degré de différenciation, l'ADK peu différencié était le plus fréquent observé dans environ 50% des cas; à noter que la variante histologique à cellules isolées en bague à châton a été notée dans 53,3% des cas. La prolifération carcinomateuse se développait sur un fond de gastrite atrophique chronique dans 28,8% des cas, et sur métaplasie intestinale dans 24,4% des cas. La recherche de l'HP au niveau du tissu tumoral s'est révélée positive dans 35,6% des cas (Tableau 2).

L'analyse moléculaire à la recherche d'une amplification du gène Her2neu n'a été faite que chez 3 patients et a été négative.

Tableau I : données démographiques et cliniques

Caractéristiques des patients	Effectif des patients N	%
Patients inclus	45	
Sexe		
Homme	27	60
Femme	18	40
ATCD		
RGO	8	17,7
Ulcère gastrique	4	8,8
Alcool-tabac	23	51,1
Cancer gastrique familial	9	20
Signes fonctionnels		
Epigastralgies	32	71,1
Perte pondérale	26	57,7
Vomissements	12	26,6
Hémorragie digestive haute	10	22,2
Dysphagie	9	20
Syndrome anémique	5	11,1

Tableau II : données endoscopiques et anatomopathologiques

Caractéristiques endoscopiques et histologiques	Effectif des patients N	Pourcentage
Siège de la tumeur		
Antro-pylorique	20	44,4
Fundus	14	31,1
Cardia	8	17,8
Etendue	3	6,7
Aspect macroscopique		
Ulcéré	24	53,3
Ulcéro-bourgeonnant	14	31,1
Linite	7	15,6
Histologie		
Adénocarcinome	45	100
*Bien différencié	4	8,9
*Moyennement différencié	6	13,3
*Peu différencié	22	48,9
*Indifférencié	13	28,8
Histologie en bague à chaton		
*Oui	24	53,3
*Non	21	46,7
Lésions précancéreuses sous jacentes		
Gastrite chronique atrophique	13	28,8
Métaplasie intestinale	11	24,4
Hélicobacter pylori		
Oui	16	35,6
Non	29	64,4

Dans le cadre du bila d'extension, une echo-endoscopie a été pratiquée chez tous les patients, et a été complétée par une TDM thoraco-abdominale dans 73,3%, d'un Pet-Scanner du corps entier dans 55,6%, d'une scintigraphie osseuse dans 19% des cas et d'une IRM hépatique dans 6,6% des cas. Quand l'écho-endoscopie classe la tumeur T3/T4 ou montre la présence d'adénopathies locorégionales, on pose l'indication d'une laparoscopie de staging ; celle-ci a été réalisée chez 22 patients soit 48,8% et a mis en évidence des nodules de carcinose dans 10 cas et une cytologie péritonéale positive dans un cas.

La répartition en fonction des stades trouvait une prédominance des tumeurs de stade II représentant 57,7% de l'ensemble des cas, suivies des tumeurs d'emblée métastatique représentant 35,5% des cas, les tumeurs de stade III ont été notées dans 6,6% des cas seulement (figure 3).

Les principaux sites métastatiques notés dans notre série sont: le péritoine dans 11 cas (68,7%), les ganglions à distance dans 6 cas (37,5%) et le foie dans 4 cas (25%) ; l'atteinte osseuse et ovarienne ont été notées chacune dans un cas (figure 4).

Le dosage des marqueurs tumoraux sériques a été réalisé dans tous les cas au moment du diagnostic et a retrouvée une élévation de l'ACE dans 6 cas tous métastatiques, et a été associé à une élévation du CA 19-9 dans 5 cas.

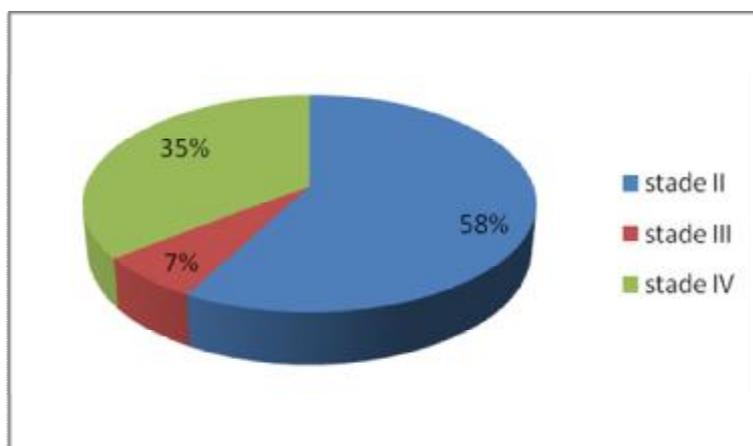


Figure 3 : répartition des patients en fonction des stades

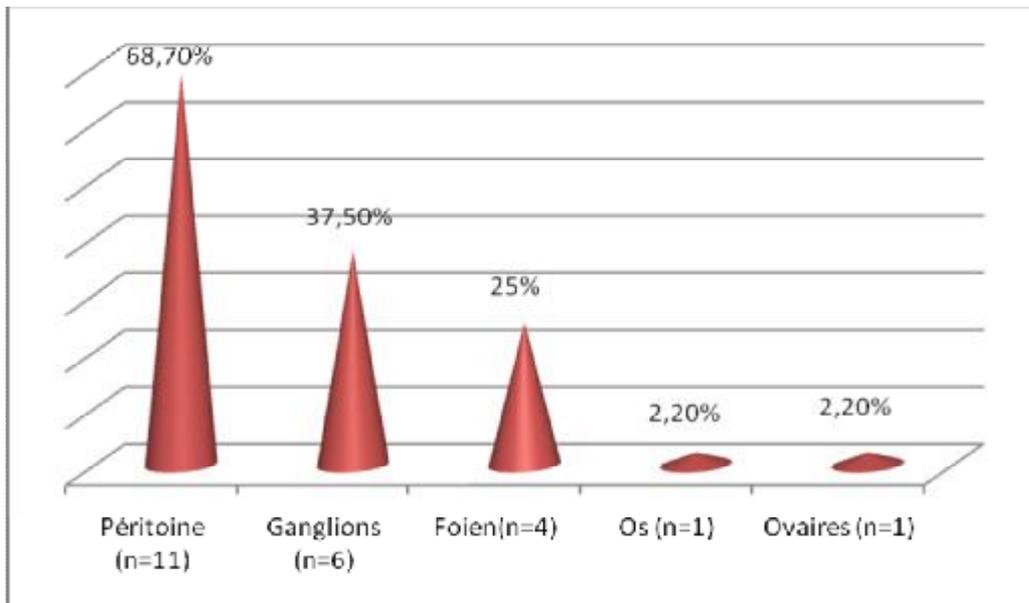


Figure 4 : localisation des métastases

2- Modalités thérapeutiques:

2.1) Chimiothérapie néoadjuvante :

Au terme du bila d'extension et après une minutieuse évaluation de l'état général et nutritionnel de nos patients, ils étaient tous éligibles à recevoir une chimiothérapie néoadjuvante associant : docétaxel 75 mg/m² J1, cisplatine 75 mg/m² J1 et 5 FU 300 mg/m²/j sur 7 j pompe 2 semaines / 3 soit de J2 à J14 (annexe C).

Concernant le performans statut (PS), 31 des patients soit 68,9% avaient un PS=1 et 14 patients soit 31,1% avaient un PS=0.

Cette chimiothérapie néoadjuvante a été administrée en association à des protocoles anti-émétiques de niveau 3 comprenant: un apripitant, ondansétron et des corticostéroïdes et sous couvert de facteurs de croissance granulocytaires en prévention primaire des neutropénies sévères.

Le nombre de cycles administrés dans la majorité des cas soit 91,1% est 4; deux patients ont reçu 3 cycles seulement en raison d'une oto-toxicité consécutive au cisplatine survenue après le 3^{ème} cycle dans un cas et d'une neutropénie grade 2

persistante dans l'autre cas. Par ailleurs, deux patients ont reçu 6 et 8 cycles respectivement en vue d'obtenir une réponse optimale avant l'intervention chirurgicale. Une réduction des doses de 25% des 3 molécules de chimiothérapie a été de mise chez 6 patients dès le 2^{ème} (4 cas) ou le 3^{ème} cycle (2 cas) en raison d'une neutropénie fébrile dans 2 cas, d'une diarrhée grade 4 dans 3 cas et d'une asthénie grade 4 dans un cas.

Le profil des toxicités induites par cette chimiothérapie était très variable d'un patient à l'autre. Les principales toxicités consécutives au TCF observées dans notre série sont: l'asthénie dans 60% des cas, les nausées dans 53,3% des cas (2,2% de grade IV), diarrhées dans 53,3% des cas (6,6% de grade IV), l'anémie dans 88,8% (2,2% de grade IV) et la neutropénie dans 66,6% des cas avec 11 cas (soit 24,4%) de neutropénie fébrile. Les autres toxicités sont: Les vomissements observés chez 28,8% des patients, le syndrome main-pied chez 8,9%, la neuropathie périphérique chez 11,1%, une thrombopénie chez 37,7%, une insuffisance rénale liée au cisplatine chez 11,1% et une ototoxicité chez un seul patient. A noter 5 cas d'accident thrombo-embolique ont été diagnostiqués au cours de la chimiothérapie (tableau III).

Tableau III : principales toxicités observées avec le protocole TCF

toxicités	Grade (%)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Asthénie	20%	26,6%	13,3%	2,2%
Diarrhée	15,6%	26,7%	11,1%	6,7%
Nausées	26,7%	20%	4,4%	2,2%
Vomissements	8,9%	13,3%	4,4%	2,2%
Anémie	42,2%	37,7%	6,7%	2,2%
Neutropénie	8,9%	11,1%	17,8%	28,8%
Neutropénie fébrile				24,4%
Thrombopénie	28,9%	6,7%	2,2%	-
Neuropathie périphérique	11,1%	-	-	-
Autres	Insuffisance rénale (11,1%), Sd main-pied (8,9%), ototoxicité (2,2%), douleurs abdominales (8,9%),			

2.2) Le traitement chirurgical:

Parmi les 45 patients inclus, une résection chirurgicale a pu être proposée chez 40 patients soit 88,8%, et a consisté en une gastrectomie totale (55%) ou subtotale (45%) associée à :

- un curage D2 dans tous les cas
- une splénectomie de principe dans 7 cas
- résection du colon transverse dans 4 cas en raison d'un envahissement par contiguïté.
- Annexectomie bilatérale dans 5 cas, pour des métastases ovariennes connues dans un cas, et de découvertes péroopératoire dans 4 cas.

- Oesophagectomie basse dans 2 cas.
- Résection des métastases hépatiques dans 3 cas
- Résection pancréatique dans 3 cas.

Sept patients qui avaient des tumeurs métastatiques d'emblée au niveau péritonéal ont bénéficié d'une péritonectomie suivie d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale.

Des complications post-opératoires sont survenues chez 4 patients et sont représentées par une disjonction et fuite anastomotique dans 2 cas, pancréatite nécrosante dans un cas et d'un choc septique ayant abouti au décès dans un cas.

Une résection chirurgicale n'était pas faisable chez 4 patients en raison d'une nette progression radiologique chez 2 patients, d'une réponse dissociée avec progression au niveau des métastases hépatiques chez un patient et d'une progression de la carcinose péritonéale découverte en per-opératoire chez un patient. Le geste chirurgical a été refusé par une patiente malgré une réponse radiologique complète au niveau de la tumeur gastrique, chez qui on a préconisé un suivi seulement (Tableau IV).

Tableau IV : détails des procédures chirurgicales

	Effectif des patients	
	N	%
Chirurgie		
Oui	40	88,8
Non	5	11,1
Gastrectomie		
totale	22	55
subtotale	18	45
Curage D2	40	100
Splénectomie	7	17,5
Péritonectomie + CHIP	7	17,5
Autres résections associées	14	35
colon	4	10
ovaires	5	12,5
foie	3	7,5
pancréas	3	7,5
Résection complète (R0)	39	97,5
Résection incomplète (R1)	1	2,5
Complications post-op	4	10
disjonction anastomotique	2	5
pancréatite nécrosante	1	2,5
choc septique (décès)	1	2,5

2.3) Traitement post-opératoire :

- Une chimiothérapie adjuvante a été indiquée chez un patient au vue de son jeune âge, le type histologique (en bague à chaton) et l'absence de réponse histologique au niveau de la tumeur.
- Trois patients ont reçu une radiothérapie adjuvante en raison d'une résection chirurgicale de type R1 dans un cas, et pour une atteinte ganglionnaire massive dans 2 cas.

3- La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante:

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie était basée sur le suivi des symptômes cliniques présents initialement, l'évolution des marqueurs tumoraux s'ils étaient élevés avant le début de traitement et l'évaluation radiologique par un scanner thoraco-abdominal en se basant sur les critères RECIST ou par un Pet-scanner en étudiant l'intensité des foyers hypermétaboliques (SUV Max). Un contrôle endoscopique a été pratiqué chez 5 patients de notre série.

Une diminution ou disparition complète des signes cliniques sous chimiothérapie a été observée chez 40 patients soit 88,8% des cas. Dans les 6 cas qui avaient un taux des marqueurs tumoraux élevé au moment du diagnostic, une normalisation de ce taux a été constatée à la fin des cycles de chimiothérapie.

Sur le plan radiologique, la chimiothérapie néoadjuvante à base du TCF a permis d'obtenir : 9 réponses complètes (RC) soit 20,5%, 14 réponses partielles (RP) soit 31,8% et 19 stabilisations (SD) soit 42,2%. Une réponse dissociée (RD) a été observée chez un patient (réponse partielle au niveau de la tumeur gastrique et progression au niveau des métastases hépatiques). L'évaluation radiologique parlait en faveur d'une progression dans 2 cas seulement soit 4,4% (tableau V).

L'évaluation endoscopique pratiquée chez 5 patients a mis en évidence une réponse complète dans un cas, réponse partielle dans 3 cas et un aspect macroscopique inchangé dans un cas.

Pour ce qui est de la réponse histologique, l'analyse des pièces opératoires des 40 patients opérés a permis d'objectiver :

- une réponse histologique dans 30 cas soit 75%, dont 5 complètes (12,5%).
- l'absence de signes de réponse à la chimiothérapie dans 10 cas soit 25%.

Tableau V: Réponse à la chimiothérapie

Taux de réponse	Total (N=45)	
	N	%
Meilleur réponse		
RC	9	20,5
RP	14	31,8
SD	19	42,2
progression	2	4,4
RD	1	2,2
Meilleur réponse objective (RC+RP)	23	51,1
IC 95%		9,8-47,6
Meilleur taux de contrôle de la maladie (RC+RP+SD)	42	93,3
IC 95%		9,8-56,8

4- Suivi et analyse des survies:

Après un suivi médian de 43 mois (rang : 7-78 mois), nous avons enregistré :

- Parmi les 40 patients ayant subi une attitude curative: une récurrence locale survenue dans un délai de 45 mois depuis la fin du traitement, une récurrence locale et métastatique (foie) survenue 11 mois après la fin du traitement et 12 rechute métastatiques survenues dans un délai médian de 16,4 mois (rang : 3 à 45 mois). Il s'agissait d'une rechute péritonéale dans

6 cas, hépatique dans 2 cas, surrénalienne dans 1 cas et multi-métastatique dans 3 cas.

- Une patiente ayant subi seulement un suivi, a présenté une rechute locale 50,5 mois depuis la fin de la chimiothérapie.

La durée médiane de contrôle de la maladie chez ces patients est de 20,3 mois (rang 6-48 mois).

La médiane de survie sans récurrence (SSR) est de 31 mois (rang 6- 75 mois) et la médiane de survie globale (SG) est de 37 mois (rang 6-60,5 mois).

A noter que les médianes de SSR et de SG chez les patients ayant pu bénéficier d'une intervention chirurgicale sont largement supérieures à celle des patients non éligibles à une chirurgie: 33,5 mois versus 13,5 mois et 41,5 mois versus 16,5 mois respectivement.

La stratification en fonction de la réponse histologique post-chimiothérapie, permet d'observer une corrélation entre le degré de réponse histologique et la survie; les patients ayant eu une réponse histologique complète avaient de meilleurs taux de SSR et SG.

IV-Discussion:

1- Analyse des aspects 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 (1,2). 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 2^{ème} rang des cancers digestifs après le cancer colorectal et est la 2^{ème} 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 (1,12), 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 7^{ème} décennie, des données épidémiologiques suggèrent un pic de fréquence situé pendant la 5^{ème} et 6^{ème} 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).

2- Facteurs étiologiques:

Des facteurs environnementaux, génétiques, et un certain nombre d'affections ont été incriminés dans le développement des cancers gastriques.

La constatation d'une corrélation entre la prévalence des cancers gastriques et l'infection à l'hélicobacter pylori a suggéré l'existence d'une relation cause-effet entre l'infection à l'HP et la cancérogenèse gastrique. En 1994, l'Agence Internationale de la recherche contre le Cancer a classé l'HP parmi les agents carcinogènes de l'estomac (3) suite à plusieurs études prospectives confirmant cette relation de causalité. En effet, seulement 1% des infections HP qui évoluent vers la dégénérescence carcinomateuse (18,19).

Les facteurs nutritionnels jouent un rôle important dans la prévention et le développement du cancer de l'estomac. Récemment, the World Cancer Research Fund (WCRF) and the American Institute for Cancer Research (AICR), après une revue systématique de 722 publications sur le relation entre les facteurs nutritionnels et le cancer gastrique ont conclu qu'une alimentation riche en sel et en nitrites est associée à un risque accru de cancer estimé à 40%, et qu'une alimentation riche en fruit constitue un facteur protecteur, par ailleurs les preuves restent limitées quant au rôle protecteur du soja et des légumes (20). Une association significative a été établie entre la consommation de tabac et le cancer de l'estomac ; selon un rapport publié par The European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) project, le risque est corrélé à l'intensité et à la durée du tabagisme (21). La relation entre consommation d'alcool et la survenue d'un cancer de l'estomac a été explorée par plusieurs études qui ne permettent pas d'établir clairement une relation de causalité (22).

La présence de facteurs génétiques influençant le risque individuel de développer un cancer gastrique est suggérée, d'une part par l'existence d'un risque

multiplié par 2 ou 3 chez les apparentés au premier degré d'un sujet atteint et d'autre part par le polymorphisme d'une grande variété de gènes susceptibles de modifier l'effet de l'exposition aux carcinogènes environnementaux (23).

Un certain nombre de conditions pathologiques sont incriminées dans la cancérogenèse gastrique, notamment :

- La gastrite chronique atrophique auto-immune ou liée à l'infection à HP : augment le risque de survenu de cancer de 4-5 fois (12,24).
- La maladie de Ménétrier: associée à un risque de cancer estimé à 10-15% (25).
- L'ulcère gastrique chronique : le risque relatif est de 1,5 à 2 fois plus élevé par rapport à la population générale (26).
- La métaplasie intestinale: considérée comme lésion précancéreuse et est étroitement liée à l'infection à HP (12).

La cancérogenèse gastrique semble être multifactorielle et pourrait être influencée d'une part par le polymorphisme génétique d'enzymes de détoxification des carcinogènes et d'autre part par la consommation de tabac favorisant la progression de lésions précancéreuses.

3- Aspect anatomopathologiques:

L'adénocarcinome représente plus de 90% des cancers de l'estomac. Il existe plusieurs classifications anatomopathologiques. Celle de Lauren est la plus couramment utilisée; elle distingue deux catégories : la forme intestinale bien différenciée caractérisée par des cellules néoplasiques formant des structures glandulaires et la forme diffuse caractérisée par une prolifération cellulaire en amas non organisés, infiltrant de façon diffuse la paroi gastrique. La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reste la plus recommandée, elle décrit

quatre principaux types histologiques: papillaire, tubuleux, mucineux et à cellules indépendantes en « bague à chaton», celui-ci est le plus agressif noté chez % de notre série. Pour chaque type histologique, il faut préciser le degré de différenciation (bien, moyennement, peu différencié ou indifférencié) (27).

La linite gastrique est une forme particulière de cancer gastrique. Son diagnostic repose sur des arguments morphologiques représentés par une prise en masse de l'estomac par une tumeur infiltrante réalisant l'aspect de "leather bottle stomach" et des arguments anatomopathologiques associant des cellules indépendantes réalisant le plus souvent un aspect en "bague à chaton" et un stroma fibreux. Elle est caractérisée par une grande fréquence de l'atteinte péritonéale et lymphatique, rendant son pronostic sombre (28).

4- Place des traitements adjuvants et périopératoires dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique:

Bien qu'une exérèse chirurgicale carcinologique associée à une lymphadénectomie (D1, D1,5 ou D2) reste le seul traitement potentiellement curatif du cancer de l'estomac, le pronostic défavorable de ce cancer et la fréquence des rechutes locales et métastatiques ont justifié la réalisation de nombreux essais évaluant les traitements locaux et systémiques. L'intérêt des traitements périopératoires ou adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie ou les deux modalités) en terme de survie a été démontré par des essais randomisés. Quant à la chimiothérapie néoadjuvante, son intérêt n'est pas clairement validé, les résultats de quelques études de phases II autorisent un accord d'experts pour les tumeurs localement avancées.

Trois essais randomisés ont confirmé le bénéfice en survie de la radiochimiothérapie post-opératoire en comparaison à la chirurgie seule (7, 30,31).

Le plus large essai est celui de phase III de MacDonald et al (INT0116) évaluant l'impact d'une radiochimiothérapie adjuvante par rapport à la chirurgie chez 582 patients opérés d'une gastrectomie avec un curage ganglionnaire pour ADK gastrique ou de la JOG (T3/T4,N0/N1) une amélioration significative des taux de SSR et de SG a été démontrée dans le bras expérimenté avec un taux de SSR à 3 ans de 48 versus 31% et un taux de SG à 5 ans de 43 versus 28%, cependant, le protocole de chimiothérapie utilisée à base de 5-FU et de leucovorin a été à l'origine de la majoration de l'intolérance avec 41 versus 31% des toxicités grade 3/4, principalement hématologique et gastro-intestinale (7). L'analyse de sous-groupe présentée à l'ASCO 2009 a montré que la radiochimiothérapie postopératoire n'était pas efficace en cas de tumeur à cellules indépendantes [29]. La principale critique était par rapport à l'étendue du curage, celui-ci était de type D1 dans la majorité des cas, le curage de type D2 a été pratiqué chez 10% des patients seulement ce qui pourrait expliquer la fréquence des rechute dans le bras contrôle.

L'essai CALGB80101 a comparé le protocole précédent avec une chimiothérapie adjuvante type ECF avant et après une radiochimiothérapie à base de 5FU bolus chez 546 cas d'ADK gastrique ou de la JOG. Les résultats en terme de SG et SSR étaient similaires dans les 2 bras ne permettant pas de conclure à la non-infériorité de l'addition d'une chimiothérapie adjuvante par ECF par rapport à la radio-chimiothérapie (30).

Plus récemment, l'essai ARTIST a comparé une chimiothérapie adjuvante par capécitabine-cisplatine -XP- (6cycles) par rapport à 2 cycles -XP- suivis d'une radiochimiothérapie concomitante à une chimiothérapie par capécitabine chez 458 patients après une résection gastrique et curage D2. L'addition de la radiothérapie n'a pas permis de réduire le taux de rechute, toutefois, l'analyse des sous groupes a montré une meilleure SSR avec la radio-chimiothérapie chez les patients avec un envahissement ganglionnaire (31).

Bien que la radio-chimiothérapie adjuvante soit une approche raisonnable aux états unis, le choix du protocole de chimiothérapie optimal n'est pas encore bien défini. En Europe, la chimiothérapie péri-opératoire est devenue l'attitude standard majoritairement utilisée suite aux résultats de 2 études randomisées multicentriques (5,6) :

- L'étude britannique (MAGIC) a évalué chez 503 patients présentant un adénocarcinome de l'estomac, de la JOG ou du 1/3 inférieur de l'œsophage (T2 au moins) l'intérêt d'une chimiothérapie périopératoire de type ECF (50 mg/m² d'épirubicine j1, 60 mg/m² de cisplatine j1 et 200 mg/m² en perfusion continue de 5-fluoro-uracile j1), administrée tous les 21 jours à raison de trois cycles préopératoires et trois autres cycles postopératoires. Cette chimiothérapie périopératoire a été à l'origine d'une amélioration significative des taux de survie sans progression et de survie globale à cinq ans (36% contre 23 %) (5).
- L'étude française multicentrique randomisée a comparé la chirurgie seule à la chirurgie encadrée de deux cures de chimiothérapie par 5fluoro-uracile et cisplatine chez 224 patients atteints d'adénocarcinome gastrique de stade II au moins potentiellement résecable et dont 64% étaient localisés au cardia. Les risques de récurrence et de décès étaient significativement réduits dans le groupe chimiothérapie de 35 et 31% respectivement (6).

Il serait important de noter que dans l'essai MAGIC seulement 50% des patients étaient aptes à recevoir une chimiothérapie en post-opératoire.

Le protocole FOLFOX (5FU, leucovorin et oxaliplatine) a montré une certaine efficacité dans les cancers avancés avec des taux de réponse aux alentours de 45%. En situation périopératoire dans les stades localement avancés, selon les résultats d'une étude prospective randomisée ce protocole a permis d'obtenir 6% de RC et 64% de RP; le taux de SG à 4 ans a été amélioré de 27% par rapport au FOLFOX post-

opératoire ($p=0,031$), le bénéfice était plus marqué pour les sous groupes ayant eu une résection R0, celle-ci a été réalisée dans 86% (vs 55% $p=0,011$) (32).

Le rôle de la chimiothérapie adjuvante a été comparé à une chirurgie seule dans plus de 30 essais randomisés. Mais aucune conclusion formelle n'en est ressortie. Par ailleurs une méta-analyse récente rapportée par le groupe GASTRIC - ayant porté sur les données individuelles de 3838 patients d'origine asiatique ou européenne inclus dans 17 essais- a trouvé une réduction significative du risque de décès de 18% chez les patients recevant une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU (Hazard Ratio 0,82 IC95 % : 0,76-0,90, $p<0,001$) (33). Dans l'essai phase III multicentrique (CLASSIC) comparant 8 cycles Xelox versus surveillance chez une population asiatique après une gastrectomie D2, l'administration du Xelox a été associée à une amélioration significative du taux de SSR à 3 ans (74 vs 59%), avec une légère supériorité de la SG à la limite de significativité (34). En Asie de l'Est, étant donné les résultats de l'essai ACTS-GC, l'administration post-opératoire du S-1 (fluoropyrimidine orale) est devenue un standard (35).

5- Chimiothérapie néoadjuvante: Quel bénéfice ?

Compte tenu de la faible efficacité de la chimiothérapie adjuvante notée dans les essais randomisés et contrôlés et de la fréquente difficulté de l'administration de cette chimiothérapie en post-opératoire, un protocole de chimiothérapie pré-opératoire pourrait constituer une option intéressante.

Le rôle de chimiothérapie ou la radiochimiothérapie néoadjuvante a été bien démontré dans le traitement du cancer de l'œsophage et de la JOG localement avancé; pour les carcinomes gastriques, cette approche n'est pas encore validée au vu du nombre limités d'essais et l'absence de bénéfice claire en terme de survie.

L'addition du docétaxel à une chimiothérapie à base de cisplatine et 5FU a permis une amélioration significative de la survie globale, du temps jusqu'à progression et du taux de réponse dans le cancer de l'estomac métastatique (8), et un meilleur taux de réponse en faveur du docétaxel-cisplatine (TC) versus épirubicine, cisplatine et 5FU a été observé dans les cancers localement avancés et métastatiques selon une étude phase II (36). Ces données ont suggéré un bénéfice probable de ce protocole en situation néoadjuvante.

Dans une étude phase II réalisée au HUG comparant une chimiothérapie néoadjuvante par TCF versus une chirurgie d'emblée suivie d'une chimiothérapie selon le même protocole 70 patients atteints d'adénocarcinomes gastriques localement avancés (T3-T4 et/ou N1-3), une résection chirurgicale a été réalisée dans 94% après la chimiothérapie néoadjuvante, avec 85% de résection R0, 11,7% de réponse pathologique complète et 55% de réponse pathologique partielle ; les taux de morbidité et de mortalité liées à la chirurgie étaient similaires dans les 2 bras, cependant les taux de toxicités sévères liées à la chimiothérapie étaient plus élevés dans le bras chimiothérapie adjuvante (23% vs 11% p=0,07). L'impact sur la survie ne faisait pas partie des objectifs de l'étude (37).

Une étude chinoise de phase II a évalué le même protocole thérapeutique en préopératoire (TCF) dans des tumeurs classées T4NxM0 ; à la fin de 2-3 cycles de chimiothérapie, 91.7% des patients étaient éligibles à une chirurgie, celle-ci était complète (R0) dans 80% des cas; un downstaging tumorale a été obtenu dans 70.8%, avec 12.5% de réponse pathologique complète. Une résection R0 et un downstaging tumoral semblaient améliorer le taux de survie à 3 ans (38).

Dans une étude de phase III de l'EORTC ayant porté sur 144 cas d'ADK gastrique ou de la JOG localement avancés randomisés en 2 bras: chimiothérapie néoadjuvante (cisplatine 50mg/m² j1 j15 et j29, 5FU 2000mg/m² en perfusion continue sur 24h j1 j8 j15 j22 et j29, ac. folique 500mg/m²) ->chirurgie versus

chirurgie seule, Schuhmacher et al. a rapporté un taux plus élevé de résections complètes (R0) après une chimiothérapie néoadjuvante (81.9 vs 66.7%), avec 65.7% de tumeurs classées pT0/1/2 (versus 50% dans le bras chirurgie seule) et 7.1% de réponses pathologiques complètes. Le taux d'envahissement ganglionnaire était plus élevé dans le bras chirurgie seule (76.5 vs 61.4%). La chimiothérapie néoadjuvante a été accompagnée d'un taux plus important de complications post-opératoires. Par ailleurs, cette étude n'a pas réussi à démontrer un bénéfice en survie (39).

Au Japon, le traitement des tumeurs localement avancées est basé sur une gastrectomie associée à un curage D2 suivie d'une chimiothérapie adjuvante par S1 qui est une fluoropyrimidine orale. Des protocoles néoadjuvants à base de S1 ont fait l'objet de plusieurs essais phase II. L'association S1 et cisplatine, a fait l'objet d'un essai phase II multicentrique publié récemment évaluant l'efficacité et la tolérance de ce schéma pour les stades localement avancés. Le taux de réponse à la chimiothérapie était de 63%, 48% des patients ont subi une résection complète R0, la médiane de SG et le taux de SG à 3 ans pour tous les patients étaient de 31.4 mois et 31% respectivement, ces taux passent à 50,1 mois et 53,8% après une résection R0 suggérant la faisabilité du S1-cisplatine en préopératoire chez des patients candidats à une chirurgie radicale (40).

L'addition du docétaxel au schéma précédent (DCS) est en cours d'évaluation dans des études phase II (41,42).

Pour les tumeurs résécables représentant la grande majorité des cas de notre série, l'étude ACCORD07-FFCD 9703 rapporte une amélioration significative des taux de survie sans récurrence et de survie globale chez des patients atteints d'adénocarcinome gastrique ou du bas œsophage d'emblée résécables traités par chimiothérapie néoadjuvante à base de 5FU-cisplatine puis chirurgie par rapport à la chirurgie seule : SSR à 5 ans 34 vs 21% ($p=0,003$) et SG à 5 ans 38 vs 24% (43).

A la lumière des données retrouvées dans les séries rapportées dans la littérature, la chimiothérapie néoadjuvante ou d'induction pourrait constituer une approche thérapeutique prometteuse permettant d'améliorer les résultats chirurgicaux et le downstaging histologique ; cependant, son impact sur la survie reste à valider.

Dans notre étude, bien que plusieurs éléments importants ont été significativement en faveur de l'approche néoadjuvante notamment le taux de résection complètes et des réponses histologiques, il nous a été difficile de mettre en évidence un bénéfice statistiquement significatif en terme de survie en raison du faible nombre des malades colligés d'une part, et du faible nombre d'évènements observés d'autre part. La non mise en évidence de ce bénéfice pourrait être influencé également par les meilleures techniques chirurgicale utilisées; en fait tous les patients opérés ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de type D2, associé à une résection optimale ou suboptimale.

Il est important de souligner que le taux d'achèvement des cycles de chimiothérapie en situation néoadjuvante reste plus élevé qu'en situation adjuvante; dans l'essai MAGIC, seulement 86% des patients ont reçu les 6 cycles de chimiothérapie prévus, dans l'essai ACT-GC 25% des patients n'ont pas pu recevoir les 2 ans de chimiothérapie adjuvante à base de S1, dans notre étude 95,5% ont achevé les 4 cycles de chimiothérapie prévus dont seulement 13% ont nécessité une réduction des doses des traitements. Ceci pourrait être expliqué par la tolérance moins bonne de la chimiothérapie post-opératoire par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante.

6- L'apport de la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale:

Une approche multimodale associant une chirurgie de cytoréduction et une chimiothérapie intrapéritonéale, en particulier, une chimiohyperthermie intrapéritonéale, a été évaluée par plusieurs études non randomisées principalement japonaises dans le traitement des carcinomes péritonéaux d'origine gastrique (44,45). Il a été rapporté des survies de longue durée qui variaient de 11,2 à 21,3 mois notamment dans les cas les plus favorables : carcinomes limités et réséqués en totalité (46). Quant aux modalités de la chimiothérapie intrapéritonéale, contrairement aux carcinomes péritonéaux d'origine colorectale, pour lesquelles un consensus international d'experts a été décidé en 2006 à San Diego (47), aucun consensus n'a été obtenu pour les carcinomes péritonéaux d'origine gastrique. Les principaux schémas utilisés sont à base de : mitomycine C en monothérapie, mitomycine C +CDDP +/- etoposide ou 5FU-oxaliplatine ; ce dernier est le schéma utilisé chez nos patients.

IV- Conclusion :

Le traitement à but curatif de l'adénocarcinome gastrique évolue en optimisant à la fois les traitements chirurgicaux et les traitements complémentaires. La chimiothérapie péri-opératoire a démontré son efficacité mais ne diminue que modestement le taux de récurrences. La radiochimiothérapie post-opératoire réduit le risque de récurrence locorégionale mais reste un traitement lourd et difficilement toléré après une chirurgie majeure. La chimiothérapie néoadjuvante semble être une option thérapeutique acceptable associée à des meilleurs résultats chirurgicaux et histologiques et à une meilleure adhérence au traitement. Cette modalité est en cours d'optimisation et nécessitera d'autres études prospectives, avec un effectif plus large de patients et un recul plus prolongé. Enfin, la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale est également une technique prometteuse qui est en évaluation dans des centres spécialisés.

Rappelons que les principaux points faibles de notre étude sont représentés par l'analyse rétrospective et le faible effectif des patients.

RESUME

Dans ce travail rétrospectif, nous avons recensé 45 cas de cancers gastriques de stade II à IV potentiellement résecables traités par chimiothérapie néoadjuvante à base du protocole TCF en vue d'une résection chirurgicale, colligés au service d'oncologie médicale des hôpitaux universitaires de Genève (HUG), entre octobre 2006 et décembre 2011.

- L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 50 ans.
- La variante à cellules isolées en bague à chaton a été notée dans 53% des cas.
- La répartition en fonction des stades trouvait une prédominance des tumeurs de stade II représentant 57,7%, suivies des tumeurs d'emblée métastatiques représentant 35,5% des cas, les tumeurs de stade III ont été notées dans 6,6% des cas seulement.
- Tous les patients étaient éligibles à recevoir une chimiothérapie néoadjuvante associant : docétaxel 75 mg/m² J1, cisplatine 75 mg/m² J1 et 5 FU 300 mg/m²/j sur 2 semaines (cycles de 21 jours), et ce à raison de 4 cycles dans la majorité des cas.
- Les principales toxicités consécutives au TCF observées dans notre série sont: l'asthénie (60%), les nausées (53,3%), les diarrhées (53,3%), l'anémie (88,8%) et la neutropénie (66,6% des cas dont 24,4% neutropénie fébrile).
- une résection chirurgicale a pu être proposée chez 40 patients soit 88,8% (type R0), et était associée à une péritonectomie avec une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale dans sept cas.
- L'analyse des pièces opératoires des 40 patients opérés a permis d'objectiver une réponse histologique dans 30 cas soit 75%, dont 5 complètes (12,5%).

- La durée médiane de contrôle de la maladie chez ces patients est de 20,3 mois (rang 6-48 mois). La médiane de survie sans récurrence (SSR) est de 31 mois (rang 6- 75 mois) et la médiane de survie globale est (SG) est de 37 mois (rang 6-60,5 mois).

REFERENCES

1- Waterhouse J, Muir C, Correa P: Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication no.15, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976.

2-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.

3- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Lyon: IARC 1994; 61:177.

4- P. Michel: Gastric cancer. Treatment in 2008. Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 649-652.

5-Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicholson M et al.: Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer N Engl J Med 2006; 355:11-20.

6-Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G et al: Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:1715-1721.

7-Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al.: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345: 725-33.

- 8-Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C et al.: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997.
- 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- Uemura N: Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med* (2001) 345, 784–788.
- 19- Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ: Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373–2379.
- 20- WCRF & AICR: Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR; 2007.
- 21-Gonzalez CA, Pera G, Agudo A: Smoking and the risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003;107: 629–34.
- 22-Ji BT, Chow WH, Yang G, McLaughlin JK, Gao RN, Zheng W, et al: The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer* 1996;77: 2449–2457.
- 23-Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, et al: Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990;66: 2047–2051.

- 24- Elzimaity HMT: Recent advances in the histopathology of gastritis. *Current Diagnostic pathology*, 13 (2007), 340-348.
- 25- Roseau G, Leport J, Cerf M: Malignant degeneration of Menetrier disease. *Ann Gastroentérol Hépatol* 1987;23: 247-249
- 26- Molloy RM, Sonnenberg A: Relation between gastric cancer and previous peptic ulcer disease. *Gut* 1997;40: 247-252.
- 27- Stanley R. Hamilton et Lauri A. Aaltonen: WHO. Pathology and genetics of tumours of the digestive system: Tumours of the stomach IARC Press Lyon, 6(2000), 37-67.
- 28- Mohamed Issam Beyrouti, Ramez Beyrouti et al.: Linite plastique gastrique. *Presse Med.* 2007; 36: 1782-6.
- 29- Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, Haller D, Hundhal S, Jessup J, et al: Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116(SWOG9008). *J Clin Oncol* 2009; 27 (suppl) abstr 4515.
- 30- Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D : Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101 (abstract 4003). *J Clin Oncol* 2011; 29:256s.

31-Lee J, Lim do H, Kim S: 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* 2012; 30:268.

32- Li ZY, Koh CE, Bu ZD, Wu AW, Zhang LH, Wu XJ et al: Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2012 Jun 15;105(8):793-799.

33- Paoletti X, Oba K: Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. *JAMA* 2010; 303:1729.

34-Bang YJ, Kim YW, Yang HK: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:315.

35-Sasako M, Sakuramoto S, Katai H: 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.

36- Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P: Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3217-3223.

37- Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Roth A et al: Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2010 Feb 21;16(7):868-74.

38- Guo MG, Zheng Q, Cheng Z, Wang Y, Feng CN, Yang Z :The combination of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of T4 stage gastric cancer. *Surg Oncol*. 2010 Mar;19(1):1-3. Epub 2008 Nov 8.

39-Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Van Cutsem E et al: Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5210-8. Epub 2010 Nov 8.

40-Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H et al: Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Feb;38(2):143-9. Epub 2011 Dec 9.

41- Sachio Fushida, Atsushi Nashimoto, Norimasa Fukushima, Yasuyuki Kawachi, Takashi Fujimura,Shiro Kuwabara et al: Phase II Trial of Preoperative Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin and S-1 for T4 Locally Advanced Gastric Cancer. DCS Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 2012 42 (2): 131-133.

42-Hiroshi Katayama, Seiji Ito, Takeshi Sano, Daisuke Takahari, Junki Mizusawa, Narikazu Boku et al: A Phase II Study of Systemic Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, and S-1 (DCS) Followed by Surgery in Gastric Cancer Patients with Extensive Lymph Node Metastasis. Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1002. Clin Oncol 2012 42 (6): 556-559.

43- Boige V, Pignon J, Saint-aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O et al: Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD 07-FFCD 9703 trial. J Clin Oncol, 2007 ASCO annual meeting Proceedings, Vol 25, Supp 20: 4510.

44- Glehen O, Mohamed F, Gilly FN: Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: newmanagement by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. Lancet Oncol 2004; 5:219-28.

45-Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. Arch Surg 2004;139:20-6.

46- E. Cotte, FN. Gilly, AC. Beaujard, O. Glehen: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 653-658.

47- Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14:128-133.

ANNEXES

A-Classification TNM et stade AJCC 2009 du cancer de l'estomac (7^e édition) :

Tumeur primitive (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 musculature
T3	Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)
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)
Ganglions régionaux* (N) (noter combien de ganglions ont été examinés)	
N0	pas d'envahissement ganglionnaire
N1	1 à 2 ganglions régionaux métastatiques
N2	3 à 6 ganglions régionaux métastatiques
N3	plus de 6 ganglions régionaux métastatiques
N3a	7 à 15 ganglions métastatiques
N3b	plus de 15 ganglions métastatiques
Nx	ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés
Métastases (M)	
M0	Absence de métastase
M1	Métastases à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)
Mx	Statut métastatique inconnu

Stades :

Stade 0 : Tis NO MO

Stade IA : T1N0M0

Stade IB : T1N1M0

T2N0M0

Stade IIA : T1N2M0

T2N1M0

T3N0M0

Stade IIB : T1N3 M0

T2N2M0

T3N1M0

T4a NOM0

Stade IIIA : T2N3M0

T3N2M0

T4aN1M0

Stade IIIB : T3N3M0

T4a N2M0

T4b NO,N1M0

Stade IIIC : T4a N3M0

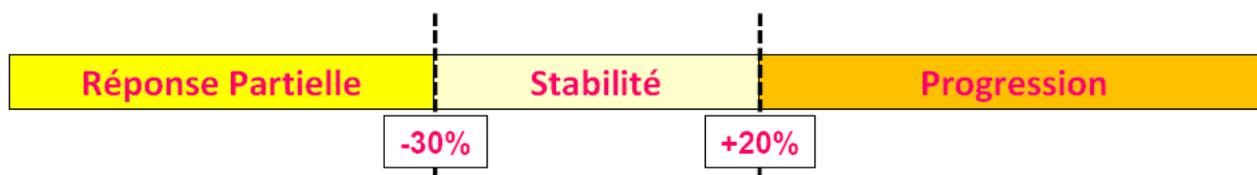
T4b N2,N3 M0

Stade IV : Tous T, tous N, M1

B- Les critères de réponse RECIST V1.1 :

B.1- 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.2- 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)...)

B.3- 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

C-schéma d'administration du protocole TCF :

