

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



LES FACTEURS PREDICTIFS DE RESISTANCE A LA CHIMIOOTHERAPIE DANS LE CANCER GASTRIQUE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur HIJRI FATIMA ZAHRA
Née le 21 Juin 1983 à Fès

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

Sous la direction de :
Professeur MELLAS NAWFEL

Session Mai 2014



Je tiens à remercier :

Notre maitre,

M. OMAR EL MESBAHI

Professeur agrégée d'Oncologie Médicale.



Votre enseignement fut pour moi des plus enrichissants.

*Au cours de mes études j'ai pu apprécier vos qualités
pédagogiques et votre humanisme.*

*Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos
précieux conseils.*

*Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer l'expression
de ma plus profonde gratitude et de mon respect.*

Notre maitre

M. MELLAS NAWFAL

Professeur assistant d'Oncologie Médicale.



Vous m'avez fait un grand honneur d'accepter de diriger ce travail.

Je vous remercie de votre attention, de votre écoute et de votre soutien.

Votre rigueur scientifique et vos qualités pédagogiques m'ont aidé tout au long de la réalisation de ce travail.

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.

Veillez trouver, ici, l'expression de ma sincère gratitude et de mon grand respect.

Notre maitre

M. EL HESSOUNIE KHALID

Professeur agrégée De Radiothérapie.



Votre sagesse et vos qualités humaines resteront pour nous le meilleur exemple.

Votre sens scientifique ; Votre méthode de travail et votre dynamisme resteront pour nous un exemple à suivre.

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

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer l'expression de ma plus profonde gratitude et de mon respect.

Notre maitre

Mme.ARIFI SAMIA

Professeur assistant de Biologie.



*De votre enseignement brillant et précieux nous gardons
les meilleurs souvenirs.*

*Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre
modestie nous ont profondément marqué et nous servent
d'exemple.*

*Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre
profond respect et notre sincère gratitude.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos vifs
remerciements et de notre estime.*



*A nos maîtres et tous ceux qui ont contribué un jour à
notre éducation et formation de médecin,*

*Au personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de
Fès.*

*Au personnel médical et paramédical du CHU Hassan II
de Fès,*

*A tous ceux qui ont participé de prêt ou de loin à la
réalisation de ce travail.*

MERCI



Dédicaces



A ma Famille

Vous avez consenti par votre grand amour pour moi et par votre sacrifice, de patience, de bienveillance et d'encouragement à mon éducation et ma formation ce qui a fait toute ma force et m'a permis de mener à terme mes projets.

Aucune dédicace ne serait aussi belle pour vous exprimer mon profond amour et ma gratitude. Que Dieu tout puissant vous protège et vous réserve une longue vie.

SOMMAIRE

INTRODUCTION ET BACKGROUND	13
OBJECTIFS DE L'ETUDE	16
MATHERIELS ET METHODES	17
I- Epidémiologie descriptive	19
1- Les variables sociodémographiques	19
2 - Diagnostic et stadification de la maladie	19
3- Les marqueurs tumoraux	19
4- Les caractéristiques Anatomopathologique de la tumeur	20
5- Les traitements reçus et la réponse thérapeutique	22
5.1. Les traitements reçus	22
5.1.1. <i>Le traitement chirurgical</i>	22
5.1.2. <i>Traitement médical systémique</i>	22
5.1.3. <i>Radiothérapie</i>	23
5.2- l'évaluation de la réponse thérapeutique	23
5.3- Evaluation des survies	23
II- Epidémiologie analytique	24
1- Les survies	24
2- Les facteurs pronostiques	24
RESULTATS	25
I- Les caractéristiques de la population de l'étude	26
1- Les caractéristiques épidémiologiques	26
2- Les caractéristiques cliniques	26
3- Bilan d'extension et d'évaluation	29
4- Les marqueurs tumoraux	29
5- Caractéristiques anatomopathologique	30

II- Les Aspects Thérapeutiques	31
1-Traitement chirurgical	31
1-1-Chirurgie curative	31
1-2- Chirurgie palliative	31
1-3-Chirurgie des métastases	31
2-Traitement médical	31
2-1- Chimiothérapie	31
2-2 - Thérapie ciblée	32
III- LES RESULTATS THERAPEUTIQUES	32
1-Evaluation de la réponse thérapeutique	32
2-Evaluation de la survie	33
3-Evaluation des facteurs pronostiques	33
DISCUSSION	37
I- Les caractéristiques de la population de l'étude	38
1-Les caractéristiques épidémiologiques	38
2-Les caractéristiques cliniques	40
3-Bilan d'extension et d'évaluation	42
4-Caractéristiques anatomopathologique	43
II-Traitements et Résultats Thérapeutiques	44
1-Traitement chirurgical.....	44
1-1-La chirurgie curative	44
1-2- Le curage ganglionnaire.....	45
1-3-La chirurgie palliative.....	45
2- La chimiothérapie	46
2-1- La chimiothérapie adjuvante	46
2-2- La chimiothérapie Néo-adjuvante.....	47

2-3- La chimiothérapie palliative	48
3-La thérapie ciblée	50
III-Les Facteurs Pronostiques	51
1- La taille tumorale et l'infiltration pariétale	51
2- Le type histologique	52
3- Le curage ganglionnaire	53
4- L'envahissement ganglionnaire	53
5- L'âge jeune	54
6- Les limites chirurgicales.....	55
7- La présence de métastase hépatique	55
8- Les marqueurs tumoraux	56
9- Les marqueurs moléculaires	57
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	58
CONCLUSIN	59
PERSPECTIVES	61
RESUME	62
ABSTRACT	65
BIBLIOGRAPHIES	67
ANNEXES	76

ABVREVIATIONS

5 FU	: 5 Fluoropyrimidine
ASCO	: American society of clinical Oncology
DCF	: Docetaxel-Cisplatine- 5 Fluoropyrimidine
ECF	: Epirubicine-Cisplatine- 5 Fluoropyrimidine
EOF	: Epirubicine-Oxaliplatine- 5 Fluoropyrimidine
ESMO	: European society for medical Oncology
GST	: Gastrectomie sub-totale .
GT	: Gastrectomie totale.
H.P	: Helicobacter pylori
IHC	: Immuno-histochimie
INCA	: l'Institut Nationale de cancer.
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
RO	: Réponse objective
SG	: survie globale
SSP	: survie sans progression
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvien.
UICC	: Union for International Cancer Control

INTRODUCTION

Le cancer de l'estomac est un cancer du sujet âgé et en diminution de fréquence [1-2].

L'adénocarcinome de l'estomac est une tumeur dont le centre est à plus de 2 centimètres en dessous de la jonction oeso-gastrique [2].

Il est à distinguer du cancer du cardia. Mais en pratique le cancer de l'estomac, du cardia et du 1/3 inférieur de l'œsophage sont de plus en plus groupés en ce qui concerne les essais médicaux alors que les techniques chirurgicales varient avec chaque localisation. Les études incluent souvent estomac, cardia et bas œsophage [1-2-3].

Les facteurs de risque de l'adénocarcinome gastrique sont la gastrite chronique atrophiante secondaire à l'infection par *Helicobacter pylori*, la gastrite atrophique auto-immune ou maladie de Biermer et à un moindre degré l'hérédité, la consommation d'alcool et de tabac et l'infection à EBV [1-3-4]. L'antécédent de gastrectomie partielle ancienne (plus de 10 ans) représente un risque de cancer [4].

Le cancer gastrique est un cancer de mauvais pronostic. De ce fait, il est la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde et le cinquième cancer par la fréquence [1].

Peu de standard thérapeutique que se soit pour la chirurgie ou les thérapeutiques adjuvantes. Le seul traitement curatif reste la chirurgie complète. Cependant la chirurgie curative n'est possible que chez 30-50% des patients [5-6-7]

La majorité des cancers gastriques sont diagnostiqués à stade métastatique dont la survie médiane ne dépasse pas 12 mois sous chimiothérapie. Malgré le progrès thérapeutique et le nombre important des essais phase III ayant montré le bénéfice de plusieurs drogues de chimiothérapie ainsi que l'avènement de la thérapie ciblée le pronostic reste médiocre [1-6-7].

Le pronostic est sombre même dans les stades localisés pour lesquels la survie

ne dépasse pas 30 à 40% à 5ans.

La résistance au traitement est la cause majeure de l'échec thérapeutique et du pronostic sombre.

Différentes études ont montré que les facteurs de résistance à la chimiothérapie sont multiples et hétérogènes .Cependant, aucun facteur pronostic n'a jamais été soutenu avec des essais cliniques randomisés.

La connaissance des facteurs prédictifs de résistance à la chimiothérapie peut guider notre stratégie thérapeutique et sélectionner le groupe qui peut bénéficier plus de chimiothérapie néo-adjuvante et celui qui doit être opéré d'emblé en cas du cancer gastrique localement avancé opérable d'emblé et de faire une nouvelle stratification pronostic du cancer gastrique [1-3-7].

LES OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le but de notre étude est d'identifier les facteurs prédictifs de résistance à la chimiothérapie dans le cancer gastrique. C'est une étude observationnelle rétrospective portant sur les patients traités dans le service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II Fès sur une période de 2 ans (Avril 2009- Avril 2011), incluant un total de 76 patients avec un cancer gastrique.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les facteurs pronostiques de résistance à la chimiothérapie chez des patients ayant reçu une chimiothérapie pour un cancer gastrique. Puis d'identifier des facteurs pronostiques pour une meilleure sélection des patients qui bénéficieront mieux de la chimiothérapie.

MATERIELS

ET METHODES

Nous avons utilisé des informations du registre du cancer du service d'Oncologie médicale du CHU-Hassan-II-Fès, qui enregistre tous les cas incidents de cancer diagnostiqués. Cette étude a porté sur les cas de cancer gastrique ayant reçu une chimiothérapie, colligés entre Avril 2009- Avril 2011.

Les informations étaient recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque patient. Ces informations comprennent les données sociodémographiques, les circonstances de diagnostic, les modalités diagnostiques, les caractéristiques pathologiques de la tumeur, les traitements reçus, la réponse thérapeutique, la survie, la date et la cause du décès.

CRITERES D'INCLUSION :

Dans cette étude nous avons inclus :

- Ø Les patients ayant un diagnostic histologique d'un cancer gastrique. La preuve histologique est basée sur l'étude anatomopathologique et l'immunohistochimie de la tumeur primitive et/ou du site métastatique.
- Ø L'adénocarcinome gastrique ; comme type histologique
- Ø Patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie.
- Ø Réponse thérapeutique évaluée selon les critères RECIST.

CRITERES D'EXCLUSION :

- Ø Pas de preuve histologique du cancer.
- Ø Les lymphomes gastriques
- Ø Les tumeurs stromales.
- Ø Les tumeurs endocrines.
- Ø Patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie.
- Ø Réponse thérapeutique non évaluée.

I- Epidémiologie descriptive :

Une base de données Excel a été créée. Les informations enregistrées pour chaque patient comprennent des données sociodémographiques, les circonstances du diagnostic, les modalités diagnostiques, le délai du diagnostic, les caractéristiques pathologiques de la tumeur, le type de chirurgie, les traitements reçus, les réponses thérapeutiques, la date de la progression, la date des dernières nouvelles et la date du décès.

1- Les variables sociodémographiques :

Les variables sociodémographiques considérées étaient l'âge, le sexe, l'évaluation de l'état général selon l'échelle OMS (annexe 1) et les facteurs de risque particulièrement la recherche d'infection par *Helicobacter pylori*, la gastrite atrophique auto-immune ou maladie de Biermer, la consommation d'alcool et de tabac, l'infection à EBV, l'antécédent de gastrectomie partielle ancienne (plus de 10 ans) et les ATCD familiaux.

2 - Le diagnostic et stadification de la maladie:

Les circonstances de diagnostic, ainsi que le délai entre le premier symptôme et le diagnostic du cancer ont été notés.

Nous avons aussi recherché à partir du dossier médical les données de l'examen clinique et radiologique initiales à l'admission afin de stadifier la maladie selon la classification UICC 2009 (7^{ème} Edition) (annexe 2) [5].

3- Les marqueurs tumoraux :

Le taux des marqueurs tumoraux ACE et Ca19.9 a été noté. Nous nous sommes intéressés à la valeur initiale au moment du diagnostic. La valeur normale diffère

d'un laboratoire à un autre en fonction des moyens utilisés pour le dosage. Les valeurs normales de l'ACE et du CA19.9 sont 5.0 ng/ml et 37 U/ml respectivement.

4- Les caractéristiques anatomo- pathologiques de la tumeur :

4.1- Type histologique:

Le type histologique a été regroupé en deux catégories: adénocarcinome gastrique et adénocarcinome gastrique avec composante en bague à chaton.

4.2- Taille tumorale :

Correspond à la taille de l'adénocarcinome à l'examen microscopique rapporté sur le compte rendu anatomopathologique ou la taille radiologique chez les patients non opérées.

4.3- Nombre de ganglion envahit :

Trois types de curage ont été identifiés :

Le curage ganglionnaire de type D1 : groupe I (ganglions paragastriques) , le curage de type D2, groupe II (tronc coeliaque, splénique, coronaire stomachique) et le curage appelé « D1,5 » (D1+ curage coeliaque, gastrique gauche, hépatique commune et en cas de gastrectomie proximale splénique sans splénectomie).

L'étude du curage ganglionnaire : au moins 15 ganglions doivent être analysés dans un curage D1 et 25 ganglions dans un curage D2. Dans le cas contraire la tumeur est considérée Nx.

Dans notre étude tous les patients opérés ont bénéficié d'un curage D1.5.

4.4- Le stade pTNM:

Le stade a été déterminé selon la classification p TNM UICC 2009 (7^{ème} Edition) (annexe 2).[5]

4.5- Les embolies tumorales vasculaires:

Correspond à la présence d'amas tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques, sanguins ou périnerveux. La présence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques a été cotée : oui/non.

4.7- Marges d'exérèse de la tumeur primitive:

Pour les cancers de l'antrum non linitique une gastrectomie des 4/5 est la référence. La marge de sécurité macroscopique in situ doit être au moins de 5 centimètres

Pour les limites antrales la gastrectomie totale est le traitement de référence. La marge de résection duodénale doit être de 1 centimètre sur pièce fraîche

Pour les cancers envahissant les organes de voisinage l'exérèse doit être monobloc sans dissection ni rupture de la pièce

4.6- Caractéristiques immuno-histochimiques et FISH:

Le statut HER 2 a été déterminé par l'immunohistochimie. Un complément par FISH a été réalisé pour les tumeurs scorées à 2 à l'étude IHC. Les tumeurs HER 2 score 3 et les tumeurs HER 2 score 2 avec FISH positive sont cotées HER2 positif. Les autres sont HER 2 négatif.

Score	Marquage
0	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives
1+	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de \geq 10% de cellules invasives
3+	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives

5- les traitements reçus et la réponse thérapeutique:

5.1. Les traitements reçus :

5.1.1. Le traitement chirurgical :

Nous avons distingué les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical curatif et d'un traitement chirurgical palliatif.

La réalisation ou non d'un curage ganglionnaire et le type du curage ont été précisés dans cette étude.

5.1.2. Traitement médical systémique:

Nous avons distingué deux types de traitement :

- La Chimiothérapie cytotoxique tout en précisant les différents types de protocoles administrés.
- La thérapie ciblée particulièrement le traitement par Trastuzumab (Herceptin®)

5.1.3. Radiothérapie :

Nous avons recherché sur les dossiers médicaux, la réalisation ou non d'une radiothérapie seul ou associée à la chimiothérapie pour chaque patient.

Une radiothérapie à visée palliative pour une complication de la maladie métastatique a été aussi notée.

5.2- l'évaluation de la réponse thérapeutique:

La réponse thérapeutique a été évaluée selon les Critères RECIST (annexe 3)

La réponse objective correspond à la somme des réponses partielles, complètes et les stabilités.

La récurrence locorégionale est considérée aussi comme une progression.

5.3- Evaluation des survies :

Nous avons évalué dans cette série de cas : la survie sans progression (SSP) et la survie globale.

La survie sans progression est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date de la progression.

La survie sans rechute locorégionale est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date de la récurrence locorégionale.

La survie globale est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date du décès.

II- Epidémiologie analytique :

1- Les survies :

Nous avons calculé la survie globale et la survie sans progression en utilisant les courbes de Kaplan Meier.

2- Les facteurs pronostiques :

Une analyse univariée a été faite par le test de log-Rank. Le degré de signification est de 0.05 .Le risque d'erreur de 1^{er} espèce consenti(α) est de 5 %.

Cette analyse consiste à comparer la survie sans progression en fonction de différents facteurs suspects ou décrit dans la littérature.

La survie sans progression en fonction de : l'âge, la taille tumorale, l'infiltration pariétale, le curage ganglionnaire, le nombre de ganglions envahis, le stade, les limites chirurgicales de la tumeur primitive, le type histologique, la présence de carcinose péritonéale, la nature des sites métastatiques (os/viscéral, métastase hépatique) et le nombre de métastase.

L'analyse multivariée n'a pu être faite vue le manque de puissance dû à un effectif faible.

L'analyse a été faite au laboratoire d'épidémiologie, grâce au logiciel SPSS V.17.

RESULTATS

I- Les caractéristiques de la population de l'étude :

1-Les caractéristiques épidémiologiques :

Selon le registre du service d'Oncologie médicale du CHU Hassan -II- Fès, le cancer du gastrique représente le quatrième cancer avec 80 cas par an, soit 8 % de l'ensemble des cas enregistrés.

Le cancer gastrique métastatique au diagnostique constitue 80 % de l'ensemble des cancers gastriques.

Sur la durée de notre étude s'étalant sur 2 ans (Avril 2009-2011), 76 cas de cancer gastrique ont été colligés.

L'âge médian au moment de diagnostique est de 49 ans (22-80 ans). 36 femmes et 40 hommes.

28 patients (36%) avaient un âge jeune de moins de 40 ans (Tableau 1).

47 patients (59%) étaient tabagiques, 11 patients (15%) avaient une infection à *Helicobacter pylori*, 11 patients (16%) étaient alcooliques et 7 patients (10%) avaient des antécédents familiaux.

2-Les caractéristiques cliniques :

La majorité des patientes étaient en bon état général avec des scores OMS 0 et 1 chez 8 cas (10%) et 45 cas (59%) respectivement.

20 patients (26%) étaient OMS 2 et seulement 3 patients(4%) avaient OMS 3 au diagnostic

La majorité des patientes admises, ont consulté suite à l'apparition d'hémorragie digestive. Avec un délai médian de 6 mois (1- 24 mois) entre l'apparition des symptômes et la première consultation. A noter que le cancer gastrique a été découvert chez 39 patientes (52 %) suite à une hémorragie digestive

(hématémèse ou Méléna) ; chez 21 patients (28%) suite à des épigastralgies et chez 16 patients (20%) devant une dysphagie.

Dans notre étude, on remarque la prédominance des tumeurs localement avancées c T4 chez 58 patients (76 %) et c T3 a été observé chez 16 patients (21%) .Cependant, seulement 2 patients (3%) avaient c T2.

L'envahissement ganglionnaire ont été découvertes chez 51 patients (67%), , l'absence d'envahissement ganglionnaire chez 20 patients (26%) et le curage était insuffisant chez 5 patients (7 %).

7 patients (9 %) étaient stade II de la classification TNM, 8 patients (10 %) étaient stade III et 61 patients (81%) étaient métastatiques au moment de diagnostic (stage IV). 37 patients (48%) présentent une carcinose péritonéale et 37 patients (48%) présentent des métastases viscérales dont juste 12 % avaient une métastase hépatique unique .La majorité des patients avaient des métastases multiples (72%) .

Sur le plan histologique ; 43 patients (56%) présentent un adénocarcinome et 33 patients (44%) présentent un carcinome en bague à chaton. (Tableau 2).

TABLEAU 1: *Les caractéristiques de la population de l'étude :*

CARACTERISTIQUES DES PATIENTES	NOMBRE DE PATIENTE	POURCENTAGE
AGE : nombre d'années :		
≤40 ans	50	66 %
≥ 40 ans	26	34 %
Sexe :		
Homme	40	53 %
Femme	36	47 %
CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE :		
Hémorragie digestive	39	52 %
Epigastralgie	21	28%
Dysphagie	16	20 %
dépistage	0	0 %
OMS :		
0	8	10 %
1	45	59 %
2	20	26 %
3	3	4 %
4	0	0 %
T CLINIQUE :		
T1	0	0%
T2	2	3%
T3	16	21 %
T4	58	76%
Envahissement ganglionnaire :		
N0	20	26%
N1	51	67 %
Nx	5	7 %
Classification TNM :		
Stade II	7	9 %
Stade III	8	10%
Stade IV	61	80 %
SITE DE METASTASE :		
OS	3	4%
VISCERALE :		
- FOIE	25	33%
- POUMON	15	19%
- CERVEAU	1	1 %
PERITOINE	37	48%
NOMBRE DE METASTASE :		
1 seul site	17	28 %
Plusieurs sites	44	72 %

3-Bilan d'extension et d'évaluation :

A-Endoscopie œsogastrique :

Endoscopie œsogastrique a été fait chez tous les patients avec des biopsies multiples .

B- Scanner TAP :

Le bilan d'extension de Baseline comportait un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP) chez tous les patients et une TDM cérébrale pour les 2 patientes qui ont présenté un syndrome d' HTIC au diagnostic.

Les évaluations radiologiques des réponses aux traitements ont été réalisées par des TDM TAP après un nombre médian de cures de chimiothérapie de 3 (2-5 cures).

4-Les marqueurs tumoraux :

Dans notre étude le marqueur ACE était élevé chez 20 patients (26%).

Le taux de CA19.9 était élevé chez 10 patients (13%). (Tableau 1)

5- Caractéristiques anatomopathologiques :

5-1 -Caractéristiques histologiques :

Sur le plan histologique, on a noté une fréquence élevée de l'adénocarcinome en bague à chaton trouvé chez 36 patients (47%).

L'adénocarcinome était peu différencié chez 10 patients (14%), moyennement différencié chez 19 patients (25 %) et bien différencié chez 11 patients (14%).
(Tableau 2)

Parmi les 12 patients ayant bénéficié d'une chirurgie la majorité avaient des tumeurs p T3 chez 10 patients (13%). Seulement 2 patients étaient p T2.

Les embolies vasculaires étaient présents dans 33 cas (53.2%).

Les limites chirurgicales étaient saines chez 10 patients (13 %) et tumorales chez 2 patients (3 %).

5-2 -Caractéristiques Immunohistochimiques :

La recherche du statut HER2 n'a été effectuée que chez 2 patients et était négatifs.

TABLEAU 2 : Les caractéristiques de la tumeur

		Effectif	Pourcentage
Adénocarcinome	Bien différencié	11	14 %
	Moyennement différencié	19	25 %
	Peu différencié	10	14 %
Adénocarcinome avec cellules en bague à chaton		36	47 %

II- LES ASPECTS THERAPEUTIQUES :

1- Traitement chirurgical :

1-1-Chirurgie curative :

Les patientes ont bénéficié de la chirurgie dans des centres différents.

La majorité des patientes étaient métastatiques au moment du diagnostic (81%). De ce fait, seulement 12 patients (15%) ont bénéficié d'une chirurgie curative :

- 2 patients ont bénéficié d'une chirurgie d'emblé
- 10 patients ont bénéficié d'une chirurgie après une chimiothérapie néo-adjuvante.

Le geste chirurgical était une Gastrectomie totale avec curage « D1,5 » chez 5 cas et une gastrectomie subtotale chez 7 cas.

- Les limites chirurgicales étaient saines chez 10 patients (13 %) et tumorales chez 2 patients (3 %).

1-2- Chirurgie Palliative :

Une chirurgie palliative était faite chez 5 patients : gastroentéro-anastomose chez 2 patients et jéjunostomie d'alimentation chez 3 patients.

1-3-Chirurgie des métastases :

- Aucune patiente n'a bénéficié d'une chirurgie curative des métastases même celles qui présentent une métastase unique.

2- Traitement médicale :

2-1- Chimiothérapie : (Tableau 4)

76 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie systémique : adjuvante chez 2 patients (2%) , péri-opératoire chez 10 patients(13 %) et palliative chez 64 patients(83%).

A-Chimiothérapie pré-opératoire :

- 10 patients ont reçu une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine en monothérapie en raison de l'altération d'état général : une moyenne de 4 cures.

B- Chimiothérapie palliative :

- 49 patients ont reçu une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine de cisplatine et de l'épirubicine (protocole ECX ou ECF) pour une moyenne de 7 cures.
- 13 patients ont reçu une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine et de cisplatine (protocole CX ou CF) pour une moyenne de 5 cures.
- 5 patients ont reçu une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine de Oxaliplatine et de l'épirubicine (protocole EOX ou EOF) pour une moyenne de 7 cures.
- 2 patients ont reçu une chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine de cisplatine et de Taxane (protocole DCF) avec les facteurs de croissance pour une moyenne de 3 cures.

2-2 - Thérapie ciblée :

Aucun patients n'a reçu Trastizumab : 3 patientes en pré-opératoire et 5 patientes en post opératoire.

III- LES RESULTATS THERAPEUTIQUES :

1- Evaluation de la réponse thérapeutique :

Après un suivi médian de 8 mois, une médiane de 3 cures (2 -9 cures) :

- Les patients stade II : 5 patients étaient en bon contrôle et 2 cas ont progressé.

- Les patients stades III et IV :10 patients étaient stables , 15 patients ont présenté une réponse partielle, 24 patients ont progressé et 20 patients sont décédés. (Tableau 3)

TABLEAU 3 : REPOSES THERAPEUTIQUES :

REPOSE THERAPEUTIQUE	NOMBRE DE PATIENTES (N= 76)	POURCENTAGE (%)
Réponse objectif (RO):		
Réponse complète	5	6 %
Réponse partielle	10	13 %
Stabilité	10	13 %
RO	25	32 %
Progression	26	34 %

2- Evaluation de la survie :

Après un suivi médian de 8 mois la médiane de survie sans progression est de 5 mois, la médiane de survie globale est de 10 mois.

3- Evaluation des facteurs pronostiques :

Afin d'évaluer les facteurs pronostiques responsables d'une résistance à la chimiothérapie c'est-à-dire les facteurs associés à une mauvais survie sans progression ; une analyse uni variée a été faite incluant les variables suivants : L'âge, le sexe , l'état général, la taille tumorale ,l'envahissement ganglionnaire, le type histologique , le stade, la différenciation tumorale, la présence de carcinose péritonéale, les métastases viscérales ,les métastases hépatiques et le nombre de métastases.

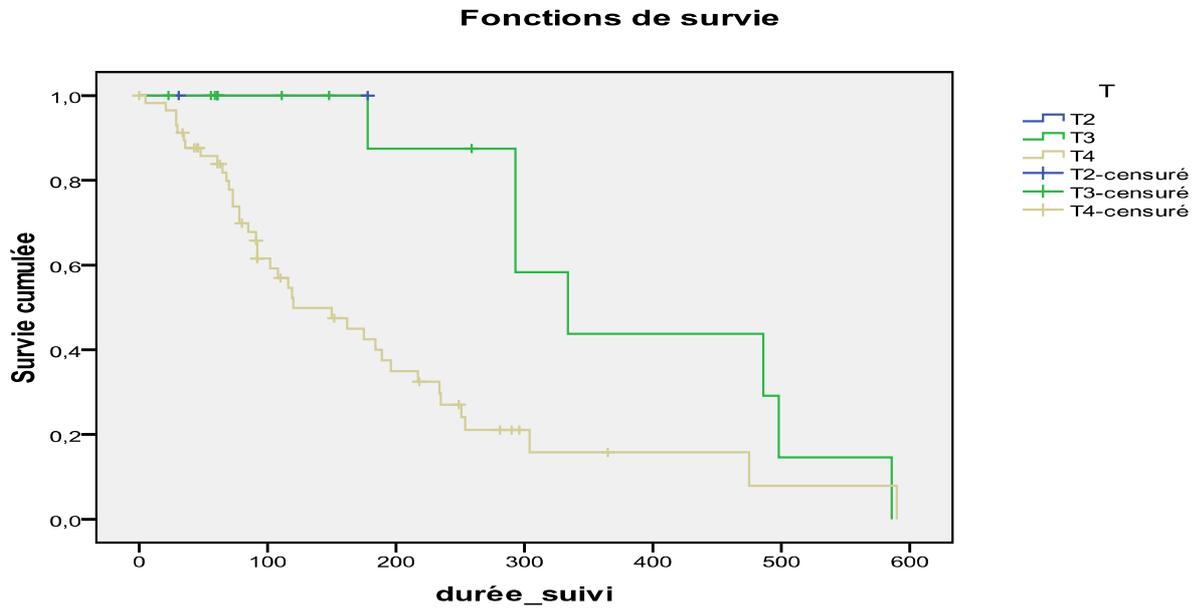
Les facteurs responsables de la résistance à la chimiothérapie retrouvés dans notre études sont :

- La taille tumorale : 70 % de progression dans T4 versus 40 % dans T3 versus 0% dans T2; $p = 0.03$
- Le type histologique : 70% de progression dans le carcinome en bague à chaton versus 40% dans l'adénocarcinome ; $p=0.02$. (Courbe 1)

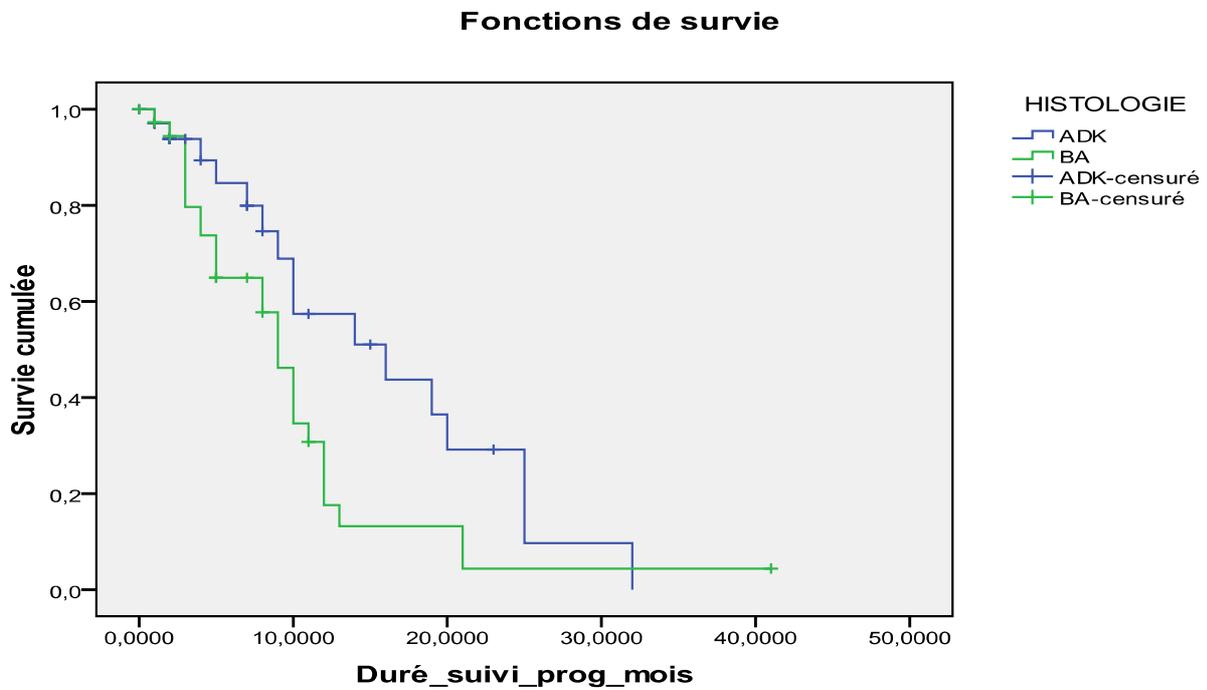
Cependant, L'âge, l'état général, le stade, la différenciation tumorale, la présence de carcinose péritonéale, l'envahissement ganglionnaire, les métastases viscérales ,les métastases hépatiques et le nombre de métastases ne sortent pas comme facteurs pronostiques de récurrence locorégionale (Tableau 4).

COURBES DE SURVIE

SURVIE SANS PROGRESSION :



Survie sans progression en fonction de la taille tumorale



Survie sans progression en fonction du type histologique :

TABLEAU 4 : Facteurs pronostiques de résistance à la chimiothérapie :

FACTEURS PRONOSTIC	NOMBRE DE PATIENTE	SURVIE SANS PROGRESSION	<i>p</i>
La taille tumorale :			
T4	9	70 %	<i>p=0.03</i>
T3	22	40 %	
T2.	11	0%	
Le type histologique :			
Adénocarcinome	44	40 %	<i>p=0.02</i>
Carcinome en bague à chaton	22	70 %	
L'envahissement ganglionnaire :			
Oui	21	41 %	<i>p=0.4</i>
Non	9	36 %	
L'âge :			
< 40 ans	46	60 %	<i>p=0.09</i>
> 40 ans	30	40 %	
Présence de métastase :			
Oui	40	60%	<i>p=0.065</i>
Non	6	40 %	
Nombre de métastase :			
Unique	9	31 %	<i>p=0.1</i>
Multiple	14	47 %	
Métastase hépatique :			
Oui	57	57.1%	<i>p=0.17</i>
Non	7	31.6%	
Carcinose péritonéale :			
Oui	26	70 %	<i>p=0.072</i>
Non	16	50 %	

DISCUSSION

I- Les caractéristiques de la population de l'étude :

1-Les caractéristiques épidémiologiques :

Cette étude comporte 65 % des patients jeunes. Si on compare ce chiffre aux statistiques nationales ; les données des registres de Rabat et de Casablanca montrent une fréquence à 15 % et 22% des cas de cancer chez les patients de moins de 45 respectivement. [8-9].

Une étude rétrospective ayant portée sur 203 patients ayant un cancer gastrique à un âge jeune (moins de 45 ans) a montré que la fréquence est de 25 % colligées dans le service de gastro-entérologie de Fès; entre Avril 2001 et Avril 2010. [10]

Comparativement à la région du Maghreb, la fréquence du cancer gastrique chez les sujets jeunes Maghrébin de moins de 40 ans est de 11.7 % , en se basant sur une étude rétrospective comparative du cancer gastrique chez les sujets jeunes et âgés menée en Tunisie entre Janvier 1990 et Décembre 2004 [11].

Les facteurs de risques :

Les facteurs de risque de l'adénocarcinome gastrique sont la gastrite chronique atrophiante secondaire à l'infection par *Helicobacter pylori*, dans notre étude 15% des patients avaient une infection à *Helicobacter pylori*. Selon les études publiées l'infection à *Helicobacter pylori* augmente le risque du cancer gastrique de 4 à 5 fois . L'*Helicobacter pylori* est classé parmi les agents carcinogènes de l'estomac en 1994 (Agence Internationale de la Recherche Contre le Cancer) . Son rôle carcinogène est confirmé par plusieurs études prospectives [12-13].

L'autre facteur de risque retrouvé dans notre étude est le tabagisme, puisque 59 % des patients sont des tabagique chroniques .Des études ont montré que 18% des cancers gastriques sont attribués au tabagisme. Le Risque est très important après 30 ans d'exposition et persiste jusqu'à 14 ans après arrêt du tabac.[14]

La consommation d'Alcool est un facteur de risque controversé ; dans notre étude 16% sont alcoolique mais, ils sont tous tabagiques. De ce fait, son implication dans la survenue du cancer gastrique est controversée.

Malgré, l'âge jeune de la majorité des patients de notre étude .Cependant, juste 10 % qui avaient des ATCD familiaux. On n'a pas pu faire la consultation Oncogénétique chez aucun de nos patients.

Selon les recommandations FFCD : La survenue d'un adénocarcinome gastrique avant 40 ans justifie une consultation d'oncogénétique [7-12].

L'adénocarcinome gastrique appartient au spectre des cancers du syndrome HNPCC mais également au phénotype de la polypose adénomateuse familiale, du syndrome de Peutz-Jeghers et de la polypose juvénile.

Certaines formes familiales de cancers gastriques doivent faire rechercher, dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique, une mutation du gène de la E-Cadherine. Les « cancers gastriques diffus héréditaires » sont liés à une mutation germinale de l'anti-oncogène CDH1 avec perte de fonction de la protéine E-Cadherine. Le diagnostic doit être évoqué lorsqu'il existe dans une famille au moins 2 cas de cancer gastrique de type diffus chez des apparentés au premier ou au deuxième degré, dont un cas diagnostiqué avant 50 ans, ou bien 3 cas chez des apparentés de premier ou deuxième degré quel que soit l'âge [6]. De même, un antécédent personnel ou familial de cancer lobulaire du sein doit faire évoquer la prédisposition héréditaire par mutation de CDH1. Le mode de transmission est autosomique dominant. En cas de « cancers gastriques diffus héréditaires » avec mutation confirmée de l'anti-oncogène CDH1, une gastrectomie totale prophylactique doit être discutée dès l'âge de 20 ans chez les porteurs sains de la mutation [7]. Si la chirurgie est refusée ou dans l'attente de la gastrectomie, une chromo-endoscopie sera proposée annuellement dès le diagnostic, ou 5 ans avant l'âge de détection du plus jeune cas de la famille. Le risque élevé de cancer du sein

associé justifie également une surveillance annuelle par mammographie à partir de 35 ans.[7-12-14].

2-Les caractéristiques cliniques :

Les manifestations physiques du cancer de l'estomac sont nombreuses et trompeuses. La douleur épigastrique est fréquente et ressemble à celle de l'ulcère. Il existe souvent une altération de l'état général : fatigue majeure, perte d'appétit et perte de poids. D'autres signes sont moins évocateurs : dégoût des viandes, fièvre prolongée, vomissements. Par conséquent, le diagnostic ne peut être parfois établi que devant des signes tardifs du cancer de l'estomac, et parfois même au stade des complications : vomissements de sang, selles noires (ou méléna), phlébite ou métastases (au foie) [7-14]; comme le cas de la majorité des patients de notre étude où le diagnostic était suite à une hémorragie digestive (52%).

Le pronostic du cancer gastrique est lié au stade de la tumeur au moment du diagnostic [1-2]. Ceci suggère qu'un diagnostic précoce offre des meilleures chances de guérison. Cependant, dans notre étude, toutes les patientes étaient métastatiques au moment du diagnostic et représente une proportion importante de l'ensemble des cancers du sein (80 %).

On remarque aussi, la prédominance des tumeurs localement avancées T4 chez 33 patientes (76 %). Sachant que le délai médian de diagnostic est de 6 mois, les stades diagnostic pourraient témoigner d'une agressivité de la maladie tant au niveau local qu'à distance. Des études sont nécessaires ainsi que des analyses histologiques, moléculaires et génétiques pour expliquer le caractère agressif de ces tumeurs.

A coté du caractère agressif des tumeurs ; se rajoute l'absence de politique de dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*, car aucune patient des notre étude n'a bénéficié du dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* .*Sachant que l'infection à à Helicobacter pylori est un facteur de risuque majeur de survenue de cancer.*

Le dépistage est un élément clef permettant un diagnostic précoce et une amélioration du pronostic [12-13].

- Selon les recommandations de l'Institut Nationale de cancer (INCA) ; dans la famille d'un patient atteint de cancer gastrique, la recherche de l'infection à *Helicobacter pylori* des apparentés au 1er degré (enfants, frères/soeurs, parents) du patient est recommandée car :
 - 80 % des cancers de l'estomac sont dus à la bactérie *Helicobacter pylori* (la plupart des 20 % restants sont des cancers du cardia associés au reflux gastro-oesophagien)
 - l'infection à *Helicobacter pylori* s'acquiert dans l'enfance et persiste toute la vie
 - les apparentés au 1er degré (enfants, frères/soeurs, parents) des personnes ayant un cancer de l'estomac, ont un risque de cancer de l'estomac doublé voire triplé par rapport au risque de la population générale
 - la recherche puis l'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori* constituent une méthode de prévention efficace contre le cancer gastrique, surtout lorsqu'elles sont mises en œuvre tôt, c'est-à-dire avant l'apparition d'une lésion gastrique précancéreuse [12-13].
- En pratique, les méthodes de recherche de l'infection à *Helicobacter pylori* seront choisies en fonction de l'âge des apparentés :

- Âge < 40-45 ans : test respiratoire à l'urée marquée $^{13}C^*$ ou sérologie *Helicobacter pylori*
- Âge > 45 ans : endoscopie + biopsies.

D'où l'intérêt des campagnes de dépistage et de sensibilisation de la population afin de faire un diagnostic précoce. Ce qui permet d'améliorer les résultats thérapeutiques ; en passant d'une maladie métastatique incurable à une pathologie curable.

3-Bilan d'extension et d'évaluation :

L'endoscopie oesogastrique est indispensable pour le diagnostic positif, les biopsies et les mesures de distance de la tumeur par rapport au cardia et au pylore . Au moins 8 biopsies doivent être faites sur les anomalies de relief muqueux et atteindre autant que possible la sous-muqueuse. Des biopsies antrales à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* sont utiles. Dans la forme linéaire les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50 %.[15]

Dans notre étude tous les patients ont bénéficié d'une endoscopie œsogastrique.

Le diagnostic d'un cancer gastrique doit conduire à la réalisation systématique d'un bilan d'extension à la recherche de métastases à distance. Selon les dernières recommandations internationales le bilan d'extension comporte une Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP). Dans notre étude tous les patients ont bénéficié d'une scanner TAP avant début de la chimiothérapie et la majorité des patients étaient métastatique (80%).

La laparoscopie exploratrice peut être proposée en cas de tumeur volumineuse dont la résecabilité est douteuse sur le scanner, pour diagnostiquer une carcinose péritonéale limitée ou de petites métastases hépatiques périphériques. Dans notre

étude 4 patients ont bénéficié de laparoscopie exploratrice qui a révélé la présence de carcinose péritonéale chez les 4 patients.

Peut-on orienter le bilan d'extension à demander ou faire le diagnostic en se basant sur la valeur des marqueurs ?

Les marqueurs tumoraux ACE et CA19-9 : aucune étude méthodologiquement correcte n'a été réalisée sur l'utilité du dosage des marqueurs tumoraux. Leur dosage est optionnel lorsqu'ils peuvent être utiles à l'évaluation d'une thérapeutique. [11-12]

Ainsi des études non randomisée que ACE et CA19-9 sont élevés dans 30 à 40% des cancers gastriques et leurs dosages est plus utiles pour le suivi puisque, la sensibilité de détection des récives est de 44% pour ACE et de 56% pour CA19-9.

4- Caractéristiques anatomopathologique :

4-1 Caractéristiques histologiques :

L'adénocarcinome représente environ 90 % de l'ensemble des cancers gastriques. On distingue:

- Les adénocarcinomes bien différenciés dont la composante glandulaire représente plus de 95 %.

- Les adénocarcinomes moyennement différenciés (50 à 90 %).

- les adénocarcinomes peu différenciés (moins de 49 %)

Cependant notre étude comporte un grand nombre de patients qui présentent un cancer gastrique en bague à chaton (47%). Contrairement aux données de la littérature l'adénocarcinome gastrique bien différencié n'est retrouvé que chez 14% des patients de notre étude.

Ce caractère anatomopathologique surtout la prédominance de sous type histologie bague à chaton se rajoute pour expliquer le caractère agressif des tumeurs dans notre série.

4-2 Caractéristiques Immunohistochimiques :

Dans notre série ; l'étude anatomopathologique a été faite selon les recommandations internationales. Des comptes rendus complets détaillant tous les éléments nécessaires pour la prise en charge thérapeutique des patientes. A noter que la recherche du statut HER2 n'a été faite que chez 2 patients et était négatifs.

Dans l'étude TOGA qui a donné l'AMM au Trastuzumab dans cancer gastrique , le taux de positivité de HER2 (définie comme IHC3+ et/ou FISH+) était de 22 % sur 3 807 patients évalués [16]. Ce taux était plus élevé pour les cancers de la Jonction oesogastrique (33 %) et les formes dites intestinales en histologie (32 %) [16]. En revanche, les cancers de type diffus n'étaient HER2 positif que dans 6% des cas [16].

II-LE TRAITEMENT ET RESULTATS THERAPEUTIQUES :

1-Traitement chirurgicale :

1-1 La Chirurgie curative :

La chirurgie complète reste le seul traitement curatif .La chirurgie de la tumeur primitive diffère en fonction de la localisation du cancer :

- Tumeurs du 1/3 sup: oesogastrectomie polaire sup ou totale
- Tumeurs du corps gastrique: gastrectomie totale
- Tumeurs distales: une gastrectomie totale (GT) ou une gastrectomie sub-totale (GST) est controversée. Une étude randomisée menée chez 624 patients comparant 2 bras : bras GT vs GST a montré que la morbi-mortalité post-opératoire plus élevée dans bras GT mais la survie globale est similaire entre les 2 bras .Une

autre étude française menée chez 169 patients a montré que la différence entre les 2 gestes opératoires n'est pas significative en matière de survie globale et de morbi-mortalité [17-18].

Dans notre étude, juste 12 patients ont été opérés car la majorité était métastatique ou localement avancé. 2 patients ont bénéficié d'une gastrectomie subtotal pour une tumeur antral. La comparaison entre les GT et GST n'a pas été faite, en raison du faible effectif des patients opérés dans notre étude.

1-2 Le curage ganglionnaire :

Dans notre étude tous les patients opérés ont bénéficié d'un curage D1.5.

Selon les recommandations ; le curage « D1,5 » est recommandé. Il doit emporter au moins 25 ganglions (accord d'experts). Un curage plus étendu que D2 ne doit pas être réalisé en dehors d'études cliniques.

Un curage D1 est recommandé pour les cancers de stade I et pour les patients à risque opératoire élevé. Le curage D1 doit emporter au moins 15 ganglions (accord d'experts). La valeur thérapeutique de l'étendue du curage reste controversée. L'allongement de la survie par le curage D2 par rapport au curage D1, suggéré par des études non randomisées, n'est pas démontré [17-18].

L'analyse du ganglion sentinelle et la recherche de micrométastases n'ont pas actuellement de validation autorisant leur utilisation systématique ou leur prise en compte en pratique courante. Dans le cas contraire la tumeur est considérée Nx[17-18].

1-3 La chirurgie palliative :

Une chirurgie palliative était faite chez 5 patients : gastroentéro-anastomose chez 2 patients et jéjunostomie d'alimentation chez 3 patients.

La chirurgie palliative de l'estomac ne doit s'envisager, en réunion de concertation pluridisciplinaire, que pour les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez des malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois). La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible [17-18]. Dans les autres cas les traitements endoscopiques et/ou médicaux doivent être discutés. Dans notre étude, en raison des tumeurs très localement avancées, la gastrectomie n'a pas pu être faite chez aucun des patients.

2- La chimiothérapie :

Tous les patients de notre étude ont été traités selon les recommandations internationales.

2-1 La chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 2 patients après décision multidisciplinaire.

La chimiothérapie adjuvante dans l'estomac reste largement controversée, plus de vingt essais randomisés méthodologiquement fort critiquables car ils se sont révélés négatifs pour la plus part des chirurgies R1 et R2 avec des chirurgies et des protocoles de chimiothérapie inhomogènes.

Plus de 25 essais R et 6 méta-analyses publiés ont comparé chirurgie seule et chirurgie + chimiothérapie avec des résultats controversés et négatifs pour la plus part (sauf les essais asiatiques avec une tendance en faveur d'une CMT adjuvante avec gain en survie très modeste).

La dernière méta-analyse publiée en 2010 du GASTRIC group publié dans le JAMA , et qui a inclus aussi bien des essais européens, américains , européens et asiatique , a démontré un bénéfice absolu en SG de 4%, certes minime mais significative

Une étude phase III récente (J nat cancer Institute) ayant randomisé 258 patients après chirurgie R0 avec min D1 entre surveillance et chimiothérapie adjuvante par CDDP-epirubicine- 5FU-elv : pas de différence significative en SSP et SG

Chez les asiatiques Sakuramoto a publié au NEJM en 2007 une phase III randomisée de chimiothérapie adjuvante par S1 vs surveillance et qui a permis une augmentation de la survie globale à 3 ans et de ce fait devient le standard chez les asiatiques.

ASCO 2011 : étude phase III R japonaise du XELOX en adjuvant chez les stades II, IIIa et IIIb opérés dont l'objectif principal est la SSR à 3 ans a démontré une augmentation significative de la SSP.

La chimiothérapie adjuvante dans le cancer gastrique est une option recommandée et doit être discuté en RCP.

2-2 La chimiothérapie néo-adjuvante :

10 patients de notre étude ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante pour un cancer de l'estomac localement avancée.

Selon les recommandations la chimiothérapie néo-adjuvante est un standard thérapeutique dans le cancer gastrique localement avancé résécable en se basant sur 2 études randomisées:

- une étude britannique multicentrique randomisée (MAGIC) ayant comparé une chimiothérapie à base d'Epirubicine-Cisplatine et 5 FU (3 cures en pré et en post-opératoire) versus la chirurgie seule dans le cancer gastrique localement avancé résécable d'emblé .La chimiothérapie néo-adjuvante a montré un bénéfice en survie globale et en survie sans progression.[21-22]
- Une autre étude française multicentrique randomisée, incluant 224 patients comparant la chirurgie seule vs chimiothérapie péri-

opératoire à base de 5FU+CDDP péri-opératoire suivie de chirurgie .Cet essai a montré le bénéfice de la chimiothérapie néo-adjuvante en survie sans récurrence locale et en survie globale : 34% des malades en vie à 5 ans sans récurrence dans le bras chimiothérapie vs 17% dans le bras chirurgie.[21-22]

Aucune étude de sous-groupes concernant le stade, le type histologique ou le nombre de cures réalisées n'est disponible. Ces publications justifient la recommandation de présenter les malades en réunion de concertation multidisciplinaire dans la période pré-opératoire [21-23-24].

2-3 La chimiothérapie palliative :

La chimiothérapie palliative a été administrée chez la majorité des patients de notre étude (80%) car ils étaient métastatiques au moment du diagnostic.

Les protocoles de chimiothérapie administrés étaient selon les recommandations internationales.

2-3-1 La monochimiothérapie :

10 patients dans notre étude ont reçu une monochimiothérapie à base de Fluoropyrimidine en raison de l'altération de leurs états généraux.

La monochimiothérapie est validée dans la littérature avec des réponses objectives de 15 à 30% .Les drogues utilisées en monochimiothérapie étaient le 5FU, la mitomycine C et le Cisplatine.Dans notre série : 6 patients ont reçu 5 FU et 4 patients ont reçu la capecitabine.

Parmi les nouvelles molécules, le paclitaxel a donné 23% de réponses objectives lorsqu'il était administré en perfusion continue, le docétaxel 24% de réponse chez 33 patients traités toutes les 3 semaines .L'efficacité du Docetaxel semblait identique que les patients soient traités en première ou deuxième lignes .L'Irinotecan a également une bonne efficacité en monothérapie avec 6 réponses dont 3 complètes chez 40 patients .

2-3-2 Les polychimiothérapies :

L'efficacité des polychimiothérapies a été testée dans de nombreux essais de phase II et III .Jusqu'en 1980, les études de phases II publiées apportaient des résultats extrêmement décevants avec moins de 35 % de réponses. Les protocoles de seconde génération associant 5FU /Cisplatine, 5 FU/acide folinique /etoposide ou 5FU /adriamycine /méthotrexate (FAMTX), ont donné des résultats un peu supérieurs avec en phase II 45 à 50 % de réponses. Ces 3 protocoles ont été comparés dans un grand essai randomisé de l'EORTC incluant près de 400 patients.

2-3-3 Chimiothérapies palliatives : principaux protocoles

Dans notre étude 49 patients ont reçu l'ECF. L'ECF associant épirubicine, cisplatine et 5-FU continu est un schéma de référence [25,26]. Le bénéfice en survie est faible comparé au FAMTX (9 versus 6 mois) [27]. Les données de tolérance et d'efficacité de l'étude REAL [28] montrent une équivalence entre le cisplatine et l'oxaliplatine, le 5FU et la capecitabine. Les protocoles ECC, EOF et EOX peuvent remplacer le schéma ECF même si l'oxaliplatine n'a pas obtenu l'AMM dans cette indication. Dans notre étude 2 patients ont reçu EOF

La capecitabine a l'AMM dans l'adénocarcinome gastrique, ce qui a conduit certaines équipes à simplifier le protocole ECF en l'utilisant pour remplacer le 5FU continu [29]

L'association docetaxel-cisplatine-5-FU (DCF) a l'AMM en Europe en première ligne des cancers gastriques métastasés. Cette association a été comparée en phase III au 5-FU-cisplatine. Les résultats sont en faveur du DCF pour le taux de réponse, la survie sans récurrence et la survie globale (10,2 mois versus 8,5 mois, $p=0,006$), au prix d'une toxicité hématologique plus importante [30]. Une administration fractionnée du docetaxel permet de diminuer la toxicité hématologique [31,32].

L'association docetaxel et 5fluorouracil ou capecitabine semble aussi efficace que la trithérapie [33,34] .Dans notre série 2 patients DCF.

L'association 5-FU et cisplatine sous sa forme classique sur 5 jours [35] ou sous forme de LV5FU2-cisplatine est largement utilisée. Une étude française suggère une équivalence d'efficacité et une meilleure tolérance du LV5FU2-cisplatine par rapport au schéma classique [36]. La capecitabine peut remplacer le 5Fluorouracile injectable dans l'association au cisplatine [37]. La méta-analyse des données individuelles de deux grands essais randomisés montre une différence significative en faveur de la capecitabine par rapport au 5 FU injectable [38] .Dans notre série 8 patients ont reçu Cisplatine-5FU et 5 patients ont reçu Cisplatine-Capecitabine.

Tous les patients de notre étude ont été traités selon les recommandations internationales. Cependant, les résultats thérapeutiques étaient médiocres en se comparant à la littérature d'où l'intérêt de rechercher des facteurs pronostiques de résistance à la chimiothérapie pour expliquer nos résultats thérapeutiques.

3- Thérapie ciblée :

Chez les patients dont la tumeur surexprime le récepteur HER2 (famille des récepteurs de l'EGF) l'étude de phase III ToGA a montré que l'association 5FU-cisplatine-trastuzumab, ou capecitabine-cisplatine-trastuzumab, (Herceptin[®], inhibiteur de HER2) augmentait significativement la survie par rapport au traitement de référence par chimiothérapie seule (5FU-cisplatine ou capecitabine-cisplatine) 13,8 versus 11,1 mois, (HR 0,74 IC 95 % : 0,60-0,91, p=0,0046) [28]. Cependant, moins de 20 % des cancers de l'estomac surexprimaient HER2.

Dans notre étude, la recherche de la surexpression d'HER2 a été faite chez 2 patients et était négative.[39]

III-Les facteurs pronostiques:

Le cancer gastrique se caractérise par ailleurs par une absence de critères biologiques permettant d'apprécier son agressivité. Il y a des formes agressives, rapidement évolutives et d'autres qui le sont moins. Or, la seule classification existante qui est une classification anatomique, qui ne permet pas de rendre compte de cela. Sur un plan histologique, on peut être face à une limite gastrique (aspect ligneux de l'estomac) de pronostic très sombre, ou à un adénocarcinome dont le diagnostic de gravité est plus difficile à appréhender [40].

On n'a donc pas à l'heure actuelle de facteur pronostique de l'agressivité de ces cancers. De ce fait, certains peuvent être sous-traités et d'autres sur-traités.

Dans notre étude on a traité tous les patients selon les recommandations internationales, mais les résultats thérapeutiques étaient médiocres par rapport à la littérature .D'ou l'intérêt de rechercher les facteurs pronostiques de résistance à la chimiothérapie spécifique de notre population, afin d'expliquer nos résultats thérapeutiques.

1- La taille tumorale et l'infiltration pariétale :

- Dans notre étude la survenue de progression a été plus importante chez les patientes qui présentent des tumeurs localement avancées : 70 % de progression a été observée chez les patientes avec des tumeurs classées T4 versus 40 % de progression a été observée chez les patientes avec des tumeur classées T3 .Alors, que les patientes qui présentent une petite taille tumorale (T2), n'ont pas progressé ($p = 0,03$).

En se basant sur les données de notre étude et celle de la littérature ; La taille tumorale est un facteur pronostique indépendant de résistance à la chimiothérapie, démontré par plusieurs études rétrospectives. Dans les stades

précoces T 1-2 la survie à 5 ans est de 60 à 80%.Cependant, dans les stades avancés T3-4 , la survie à 5 ans est inférieur à 20 %.[40-41-42]

2- Le type histologique :

Dans notre étude la progression était plus importante chez les patients qui ont un carcinome en bague à chaton, par rapport à ceux qui ont un adénocarcinome gastrique : 70% de progression dans le carcinome en bague à chaton versus 40% dans l'adénocarcinome ; $p = 0.02$

Dans la littérature, comme a été montré dans notre étude ; Le carcinome en bague à chaton est un type histologique très agressif, résistant à la chimiothérapie. Elle apparaît à un âge plus jeune que le carcinome gastrique classique, le plus souvent avant 40 ans, parfois chez des plus jeunes patients (de 20 à 25 ans). Comme notre étude, la majorité des patients était jeune avec une prédominance de carcinome en bague à chaton.[41-42]

Contrairement aux autres cancers gastriques, l'extension péritonéale et lymphatique est fréquente. Le gène PSCA, qui semble impliqué dans la régulation de la prolifération des cellules épithéliales gastriques, pourrait être un gène de susceptibilité aux cancers gastriques de type diffus. Des mutations du gène de la E-cadhérine (CDH, 16q22.1) ont été détectées chez plusieurs membres d'une famille atteinte de linite gastrique [12].

Cependant, la chirurgie curative n'est possible que dans 20 à 25% des cas à cause de la fréquence très élevée de l'extension péritonéale et lymphatique à distance. Dans ces cas, la chimiothérapie est la seule alternative thérapeutique, mais son efficacité est limitée dans ce type de cancer [15].

Le pronostic est réservé à cause de la fréquence de l'extension péritonéale, lymphatique et régionale. Le taux de survie à 5 ans est de 10-20% au Japon et en Europe [15].

Dans notre étude la majorité des patients présentent des tumeurs de grande taille avec infiltration de la séreuse de type histologique bague à chaton : ce sont 2 facteurs majeur de résistance à la chimiothérapie : ce qui explique les résultats thérapeutiques médiocres de notre étude.

3-Le curage ganglionnaire:

Une étude randomisée incluant 711 patients a comparé deux bras : bras curage D2 vs curage D1. La survie globale et la survie sans progression étaient pareilles mais la mortalité était plus dans le bras curage D2 (4 vs10%).

Le curage de type D2 : stades III et IV permettant d'améliorer la survie à 5 ans(48,3 et 14,9% respectivement vs 23,4 et 2, 6% en cas de curage D1).[43]

Dans notre étude le type de curage ganglionnaire n'était pas un facteur pronostic, mais ces résultats ne sont pas significatifs en raison du faible effectif des patients opérés dans notre étude (15 patients).

4-L'envahissement ganglionnaire :

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostic de résistance à la chimiothérapie indépendant

La survie à 5 ans dans le cancer gastrique sans envahissement ganglionnaire est de 60 à 80 % versus 20 à 30% en cas d'envahissement ganglionnaire.

Le nombre de ganglions envahis a une valeur pronostique et, dans l'étude d'Hermanek [4], lorsqu'il y a moins de 6 ganglions envahis (pN1) la survie est de

44 %, lorsqu'il y a entre 7 et 15 ganglions envahis (pN2) elle est de 22 % et lorsqu'il y a plus de 15 ganglions envahis (pN3) elle n'est plus que de 11 %. Enfin, un facteur pronostique important est le pourcentage de ganglions envahis par rapport au nombre de ganglions examinés (N ratio). Dans l'étude de Siewert [5], lorsque le pourcentage de ganglions envahis par rapport aux ganglions prélevés est inférieur à 20 %, le risque relatif est de 1,8 et, lorsque ce pourcentage est supérieur à 20 %, il est de 2,8, la survie à 5 ans étant respectivement de 35 % et de 10 %. Cela est confirmé par l'étude de Nitti [6] : lorsque le ratio est inférieur à 25 %, la survie à 5 ans est de 50 % et le risque relatif de 1,72, lorsque le ratio est supérieur à 25 %, la survie à 5 ans n'est plus que de 14 % et le risque relatif de 5,52. C'est dire l'importance des curages ganglionnaires dans la technique d'exérèse des cancers de l'estomac qui ont un intérêt pronostique et thérapeutique.

Dans notre étude l'envahissement ganglionnaire n'était pas un facteur pronostic, mais ces résultats ne sont pas significatifs en raison du faible effectif des patients de notre étude.

5-L'âge jeune :

Dans notre étude l'âge n'a pas été trouvé comme un facteur de résistance à la chimiothérapie.

En comparant nos résultats à ceux de la littérature ; le cancer gastrique chez le sujet jeune est le plus souvent agressif : stade avancé au moment de diagnostic, présence de la carcinose péritonéale, des métastases hépatiques, des cancers peu différenciés, des tumeurs non opérables.

De ce fait, le pronostic est médiocre et les tumeurs sont résistantes à la chimiothérapie.

Une étude coréenne rétrospective menée par Kim et coll , incluant 2014 patients ayant comparé deux sous groupes < 36 ans et > 70 ans ; l'âge jeune n'est pas retrouvé comme un facteur indépendant de mauvais pronostic[44].

Une revue de la littérature comportant 501 patients de moins de 40 ans, confirme également les mêmes constatations. Il ressort que le taux de survie chez le jeune est de 3,5% à 5 ans contre 5% de façon générale mais p non significatif. [45]

IL semble d'après la littérature que l'âge jeune ne soit pas un facteur indépendant de mauvais pronostic néanmoins la fréquence des limites et cancers peu différenciés sont un facteur confondant.

Il y a un intérêt particulier à réaliser des études prospectives spécifiques au sujet jeune.

6- Les limites chirurgicales :

La chirurgie complète est le seul traitement curatif du cancer gastrique.

Les limites chirurgicales est un facteur pronostic : la survie à 5 ans lors d'une résection curative R0 est de 22 à 47% vs 10 % lors d'une résection R1 ou R2.

Dans notre étude les limites chirurgicales n'était pas un facteur pronostic, mais ces résultats ne sont pas significatifs en raison du faible effectif des patients opérés dans notre étude (15 patients).[46]

7- la présence de métastatse hépatique :

La présence de métastase hépatique est un facteur de mauvais pronostic .Le pronostic s'améliore en cas de résection complète des métastases hépatiques .Cette

chirurgie est rarement possible . La survie dans les meilleurs cas peut atteindre 20 à 38 % à cinq ans, mais elle est plus souvent inférieure à 20 %, avec très peu de survivants à long terme. Les facteurs de pronostic sont plus en relation avec la tumeur primitive (envahissement séreux, veineux et lymphatique du cancer de l'estomac) qu'avec les caractéristiques des métastases.[46-47]

Les facteurs pronostiques de la chirurgie hépatique sont en partie liés à la tumeur primitive mais surtout aux caractéristiques des métastases, notamment le nombre de métastases, la taille et le caractère R0 de la résection [46-47]

Quelle que soit la nature des métastases, il semble acquis que les patients qui peuvent avoir la résection chirurgicale doivent être sélectionnés au vu des facteurs pronostiques dégagés dans la littérature. Dans la série de l'AFC, l'étude multifactorielle individualisait l'absence de maladie extra-hépatique comme seul facteur statistiquement significatif [47]. De plus, cette série mettait en évidence le mauvais pronostic des résections hépatiques lorsque la tumeur primitive était un cancer du cardia (0 % de survie à trois ans).

Dans notre étude la présence de métastase hépatique n'a pas été trouvé comme facteur pronostique de résistance à la chimiothérapie .Ce résultat n'est pas significatif parce que la majorité de nos patients avaient des métastases multiples (72%) , seul 12 % des patients de notre étude avaient une métastase hépatique unique .De ce fait, la comparaison entre deux bras métastase hépatique et pas de métastase hépatique était impossible.

8- Les marqueurs tumoraux

Le dosage de l'ACE est controversé.

Si cancer résecable: élévation pré-opératoire de l'ACE est associée à un mauvais pronostic.

9- Les marqueurs moléculaires

Les mutations de p53, p21, VEGF, EGFR, UPA et PAI-1 sont corrélées à un mauvais pronostic en se basant sur des études non randomisées.

La valeur prédictive de ces mutations à la réponse à une chimiothérapie est controversée.

A noter que des chercheurs Américains ont constaté que les personnes atteintes d'un cancer de l'estomac qui sont originaires de l'Asie ou des îles du Pacifique ont un meilleur pronostic que les personnes provenant d'autres groupes ethniques comme les Blancs ou les Africains. On doit faire plus de recherches pour déterminer si des facteurs biologiques et socio-économiques spécifiques pourraient expliquer ces différences et surtout expliquer le caractère agressif des tumeurs de notre population en se basant sur des études de biologie moléculaire [48].

CONCLUSION
ET PERSPECTIVE

CONCLUSION

Le cancer gastrique est un cancer de mauvais pronostic. De ce fait, il est la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde et le cinquième cancer par la fréquence.

Peu de standard thérapeutique que se soit pour la chirurgie ou les thérapeutiques adjuvantes. Le seul traitement curatif reste la chirurgie complète .Cependant la chirurgie curative n'est possible que chez 30-50% des patients

La majorité des cancers gastriques sont diagnostiqués à stade métastatique dont la survie médiane ne dépasse pas 12 mois sous chimiothérapie. Malgré le progrès thérapeutique et le nombre important des essais phase III ayant montré le bénéfice de plusieurs drogues de chimiothérapie ainsi que l'avènement de la thérapie ciblée le pronostic reste médiocre.

Le pronostic est sombre même dans les stades localisés pour lesquels la survie ne dépasse pas 30 à 40% à 5ans.

La résistance au traitement est la cause majeure de l'échec thérapeutique et du pronostic sombre.

Différentes études ont montré que les facteurs de résistance à la chimiothérapie sont multiples et hétérogènes .Cependant, aucun facteur pronostic n'a jamais été soutenu avec des essais cliniques randomisés prospectifs.

Les patientes atteintes du cancer gastrique sont de mauvais pronostiques. Le pronostic est sombre même dans les stades localisés pour lesquels la survie ne dépasse pas 30 à 40% à 5ans.

La résistance au traitement est la cause majeure de l'échec thérapeutique et du pronostic sombre.

Différentes études ont montré que les facteurs de résistance à la chimiothérapie sont multiples et hétérogènes. Cependant, aucun facteur pronostic n'a jamais été soutenu avec des essais cliniques randomisés prospectifs.

Dans notre étude, les facteurs de résistance à la chimiothérapie retrouvés sont le type histologique carcinome en bague à chaton et la taille tumorale.

Tout en étant conscient, des limites de notre étude : l'effectif limité et le caractère rétrospectif. Les résultats de notre étude restent à prouver par des études prospectives incluant un nombre important de patient.

Dans notre étude, la majorité des patients avaient des tumeurs agressives, avec des résultats thérapeutiques médiocres en se comparant à la littérature. D'où l'intérêt d'une étude prospective déterminant les caractéristiques génomiques afin de bien comprendre les vrais mécanismes et les caractéristiques moléculaires responsable de la résistance à la chimiothérapie des cancers gastrique dans notre population.

PERSPECTIVES

Seul un essai clinique prospectif randomisé va pouvoir répondre à la question de savoir les facteurs de résistance à la chimiothérapie dans le cancer gastrique.

La plus grande difficulté et la question qui reste sans réponse : c'est l'identification de critères de choix des patients qui peuvent bénéficier le plus de la chimiothérapie dans le cancer gastrique .Jusqu'à l'heure actuelle aucune institution n'a l'expérience suffisante pour répondre à cette problématique. D'où l'intérêt des études prospectives randomisées incluant un nombre très important de patients avec un cancer gastrique. Un examen attentif des données concernant le malade, les comorbidités, les caractéristiques de la maladie .En outre des études génomiques et de la biologie moléculaire peuvent aider à sélectionner les patients qui peuvent bénéficier plus de la chimiothérapie dans ces études.

Nous proposons de réaliser une étude randomisée incluant un nombre plus important de patients sous chimiothérapie, avec une stratification sur les facteurs de résistances à la chimiothérapie retrouvés dans cette série et dans la littérature.

RESUME :

La résistance au traitement est la cause majeure d'échec thérapeutique et du pronostic sombre du cancer gastrique. Différentes études ont montré que les facteurs de résistance à la chimiothérapie sont multiples et hétérogènes.

Le but de notre étude est d'identifier les facteurs prédictifs de résistance à la première ligne de chimiothérapie dans le cancer gastrique chez des patients traités dans le service d'oncologie médicale CHU Hassan-II-Fès.

MATERIELS AND METHODES :

Etude rétrospective des patients traités pour un cancer gastrique dans le service d'oncologie médicale CHU Hassan-II-Fès entre 2009 et 2011. Tous les patients ayant bénéficié de la chimiothérapie ont été colligés.

Une analyse univariée à la recherche des facteurs clinico-pathologiques influençant la réponse à la première ligne de chimiothérapie a été faite par le test de log-Rank.

RESULTATS :

76 patients ont été colligés .36 femmes et 40 hommes. L'âge moyen au moment de diagnostic est de 49 ans (22-80 ans).

7 patients (9 %) étaient stade II de la classification TNM, 8 patients (10 %) étaient stade III et 61 patients (81%) étaient métastatiques au moment de diagnostic (stage IV). 37 patients (48%) présentent une carcinose péritonéale, 37 patients (48%)

présentent des métastases viscérales et 51 patients (67%) présentent un envahissement ganglionnaire. Sur le plan histologique ; 43 patients (56%) présentent un adénocarcinome et 33 patients (44%) présentent un carcinome en bague à chaton.

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie: péri-opératoire chez 7 patients, adjuvante chez 8 patients et palliative chez les autres patients.

Les protocoles de chimiothérapie administrés sont : fluoropyrimidine (5 Fluoro-uracile ou capecitabine) en monothérapie chez 10 patients, fluoropyrimidine associé au cisplatine et à l'épirubicine chez 49 patients, 5 fluoro-uracile associé au cisplatine chez 13 patients, fluoropyrimidine associé à l'Oxaliplatine et à l'épirubicine chez 2 patients et fluoropyrimidine associé au Cisplatine et les Taxanes chez 2 patients.

Après un suivi médian de 8 mois : 5 patients (6%) ont présenté une réponse complète ,15 patients (20 %) ont présenté une réponse partielle ,10 patients étaient stables (14%) ,26 patients (34 %) ont progressé et 20 patients (26%) sont décédés .La médiane de survie sans progression est de 5 mois et la médiane de survie globale est de 10 mois.

Les facteurs responsables de la résistance à la chimiothérapie retrouvés dans notre études sont la taille tumorale (70 % de progression dans T4 versus 40 % dans T3 versus 0% dans T2; P = 0.03) et le cancer gastrique en bague à chaton (70% de

progression dans le carcinome en bague à chaton versus 40% dans l'adénocarcinome ; $p=0.02$).

Cependant l'âge, le stade, la présence de carcinose péritonéale et l'envahissement ganglionnaire ne sont pas retrouvés comme facteurs prédictifs de résistance à la chimiothérapie.

CONCLUSION :

La résistance à la chimiothérapie est la barrière majeure du traitement et la cause essentielle du pronostic sombre du cancer gastrique. Les facteurs de résistance à la 1ère ligne de chimiothérapie retrouvés dans notre étude sont le type histologique carcinome en bague à chaton et la taille tumorale.

Abstract

Therapy resistance is the main cause of therapeutic failure and death in patients with gastric carcinoma.

The aim of this study was to identify predicting factors of resistance to chemotherapy in gastric cancer in the Moroccan population .

MATERIALS AND METHODS :

A retrospective study was conducted from 2009 to 2011 in our institution, during witch all patients with gastric cancer who received systemic chemotherapy were analyzed . We evaluated the influence of clinico-pathologic factors on the response to chemotherapy.

RESULTS :

We selected 76 cases studies. There were 40 women and 60 men. The mean age was 50 years (range: 22-80).

76 % of patients were T4, 21% were T3 and 3 % were T2 .9 % of patients were stage II of TNM classification, 21% were stage III and 70% were stage IV . 20% of patients have peritoneal metastases and 24% have visceral metastases . Signet-ring cells were found in

43 % of patients.

All patients received systemic chemotherapy : perioperative in 10 patient, adjuvant in 9 patients and the rest received palliative chemotherapy.

The protocols of systemic chemotherapy were : fluoropyrimidine (5 FU or capecitabine) monotherapy in 10 patients, fluoropyrimidine combined with cisplatin and epirubicin in 49 patients , 5 fluorouracil combined with cisplatin in 13 patients, fluoropyrimidine combined with oxaliplatin and epirubicin in 2 patients and fluoropyrimidine combined with cisplatin and taxane in 2 patients.

Average follow-up was 8 months : 5 % of patients presented a complete response , 15 % presented a partial response , 10% were stable and 26% presented a progressive disease . The median progression-free survival was 5 months and the median disease free survival was 10 months.

The prognostic factors associated of resistance to chemotherapy were the degree of gastric wall invasion (disease progression was observed at 70 % of T4 versus 40 % at T3 versus 0% at T2; $p = 0.03$) and the tumor histology (70% of progression was observed in signet ring carcinoma versus 40% in adenocarcinoma ; $p = 0.02$).

CONCLUSION :

Resistance to chemotherapy remains a significant barrier in patients with gastric cancer. It is major contributors to the poor prognosis of gastric cancer. The prognostic factors associated with resistance to chemotherapy in gastric cancer in our study were the degree of gastric wall invasion and the tumor histology.

BIBLIOGRAPHIES

1. Talley NJ. Is time to screen and treat H Pylori to prevent gastric cancer? *Lancet* 2008; 372 :350-1
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–1403
3. Andriulli A, Recchia S, De Angelis C, Mazzucco D, Berti E, Arrigoni A et al. Endoscopic evaluation of patients with biopsy negative gastric linitis plastica. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 611-4
4. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633–649.
5. Kumano S, Murakami T, Kim T, Hori M, Iannaccone R, Nakata S et al. T staging of gastric cancer: role of multi-detector row CT. *Radiology*. 2005;237: 961-6.
6. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology*. 2007;242:472-82
7. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-44.
8. Tazi MA, Benjaafar N, Er-Raki A. Registre des cancers de Rabat. Incidence des cancers à Rabat, année 2005, édition 2009.

9. Abahssain H, Lalya I, El M' Rabet F et al. Outcome in young women with breast cancer: moroccan experience. Abstract book of the 35th European society of medical oncology congress, Milan 8-12 Oct.2010.
10. N. Lahmidani, et all Agressivité du cancer gastrique chez le sujet jeune : mythe ou réalité ? Journal Africain d'Hépto-Gastroentérologie .September 2012, Volume 6, Issue 3, pp 196-199
11. W. Rebai, et All .Caractéristiques clinicopathologiques de l'adénocarcinome gastrique chez les sujets jeunes et âgés en Tunisie: étude comparative Journal Africain d'Hépto-Gastroentérologie .December 2010, Volume 4, Issue 4, pp 210-215
12. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. Surgery 2001;130:612-7
13. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. Cancer 2000;88:274-9
14. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/oral_impact_13_juillet_2010_2642_avis.pdf
15. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V et al. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long term results of the Medical Research Council (MRC) randomized surgical trial. Br J Cancer 1999; 79: 1522-30

16. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97
17. Hartgrink HH, Van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit ? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: (11): 2069-77.
18. Songun I, Putter H, Kranenberg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer : 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch DGD2 trial. *Lancet Oncology* 2010 ;11 :439-49
19. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicholson M et al. The GASTRIC Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2010;303: 1729-37.
20. Bang Y, Kim YW, Yang H, Chung HC, Park Y, Lee K et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer : results of the phase III CLASSIC trial. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl) abstr.LBA4002
21. 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

22. Ychou M, Boige V, Pignon JP., Conroy T., Bouché O., Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21
23. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-6
24. Dahan L, Atlan D, Bouche O, Mitry E, Ries P, Artru P et al. Postoperative radiochemotherapy after surgical resection of adenocarcinoma of the stomach : can we reduce the toxic effects of Mac Donald regimen by using LV5FU2 ? *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:11-5
25. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-7
26. Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P et al. Long-term survival after Epirubicin, Cisplatin and Fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999; 80: 269-72
27. Ross P, Nicholson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1996-2004

28. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F et al. Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:36-46
29. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer.* 2005;92:1976-83.
30. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4991-7
31. Shah M, Shibata S, Stoller RG, Kemeny M, Ritch PS, Krishnamurthi SS et al. Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2010;28 (suppl) abstr 4014
32. Van Cutsem E, C. Boni, J. Tabernero, B. Massuti, D. A. Richards, H. Prenen, I. Steinberg, P. Rougier. Randomized phase II study (GATE study) of docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl) abstr 4018

33. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Micheel S et al. Docetaxel and Continuous -Infusion Fluorouracil Versus Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil for Advanced Gastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:494-501.
34. Tebutt NC, Cummins MM, Sourjina T, Strickland A, Van Hazel G, Ganju V et al. Randomised, non comparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5 fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer : the AGITG ATTAX trial. *Br J Cancer* 2010;102: 475-81
35. Rougier Ph, Ducreux M, Majhoubi M, Pignon JP, Belleqih S, Oliviera J et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatinum in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1263-9
36. Mity E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC et al. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and Cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol* 2004 ; 15: 765-9
37. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2009;20:666-73.

38. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1529-34.
39. Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G et al. HER2 diagnostics in gastric cancer- guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010; 457:299-307
40. Tsujitani S, Oka S, Suzuki K, et al: Prognostic factors in patients with advanced gastric cancer treated by noncurative resection: A multivariate analysis. *Hepatogastroenterology* 48:1504–1508, 2001
41. Louvet C, Carrat F, Mal F, et al: Prognostic factor analysis in advanced gastric cancer patients treated with hydroxyurea, leucovorin, 5-fluorouracil, and cisplatin (HLFP regimen). *Cancer Invest* 21:14–20, 2003
42. Ian Chau, Andy R. Norman et al . Multivariate Prognostic Factor Analysis in Locally Advanced and Metastatic Esophago-Gastric Cancer—Pooled Analysis From Three Multicenter, Randomized, Controlled Trials Using Individual Patient Data .*American Society of Clinical Oncology*
43. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: Validation in a large, multicenter series *EJSO* 34 (2008)
44. Kim et col. *World journal gastroentr* Jan 2005
45. R. L. Holman Capt . P. D. Stewart Lt.-Col. R.A.M.C Gastric cancer in young adults *British Journal of Surgery* . Volume 46, Issue 198, pages 397–400
46. Cheon S, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Kim SH, Kim HR, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach and liver in gastric cancer with liver metastases. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 1146-53.

47. Adam R, Chiche L. Chirurgie des métastases hépatiques des cancers non coloproctaux non endocrines. Monographies de l'AFC. Arnette : AFC, 2005
48. www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/stomach/research-and-development. Recherche et développement pour le cancer de l'estomac

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle OMS

OMS	DEFINITION
0	Activité normale sans restriction
1	Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger
2	Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps
3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
4	Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise

Annexe 2 : Classification UICC 2009 (7em Edition)

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 musculuse

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

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, retropéritoine)

Adénopathies régionales (N) :

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

Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés

N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques

N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 : plus de 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 a : 7 à 15 ganglions métastatiques

N3b : plus de 15 ganglions métastatiques

Métastase (M) :

M0 : pas de métastase

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

Classification PAR STADE

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade IA : T1N0M0

Stade IB : T1N1M0 -T2N0M0

Stade IIA : T1N2M0 -T2N1M0 -T3N0M0

Stade IIB : T1N3 M0 -T2N2M0 -T3N1M0 -T4a N0M0

Stade IIIA : T2N3M0 -T3N2M0 -T4aN1M0

Stade IIIB : T3N3M0 -T4a N2M0 -T4b N0,N1M0

Stade IIIC : T4a N3M0 -T4b N2,N3 M0

Stade IV : Tous T, tous N, M1

Annexe 3 : RECIST

Définition des lésions mesurables

- Les **lésions mesurables** correspondent à des lésions qui peuvent être mesurées précisément dans au moins une dimension et dont le **plus grand axe est ≥ 10 mm au scanner** (épaisseur des coupes ≤ 5 mm);
[grand axe ≥ 20 mm avec les techniques d'imagerie conventionnelle (comme le cliché de thorax) qui doivent être évitées dans la mesure du possible].
- Les **adénopathies** ne peuvent être considérées comme des lésions cibles que lorsque qu'elles sont mesurables et que leur **petit axe est ≥ 15 mm au scanner**. C'est alors la mesure du petit axe uniquement qui est prise en compte lors des évaluations tumorales
- Les **lésions tumorales cliniques** sont considérées comme mesurables si elles sont superficielles (nodules cutanés; adénopathies superficielles ..).
Dans le cas des lésions cutanées, elles doivent être repérées avec une règle pour les mesurer puis photographiées en couleur.

Annexe 3 : RECIST

Définition des lésions mesurables

Les **lésions « non mesurables »** correspondent

- à des **lésions de petite taille**, c'est-à-dire de grand axe < 10 mm et de petit axe ≥ 10 mm mais < 15 mm pour les adénopathies (les ganglions dont le petit axe est < 10 mm ne sont pas considérés comme pathologiques).
- à des **lésions réellement non mesurables**: localisations méningées, lésions osseuses ostéolytiques ou ostéocondensantes, épanchements pleuraux, péritonéaux ou péricardiques, lymphangite carcinomateuse, lésions purement kystiques.
- à des **lésions localisées dans des régions préalablement irradiées** et/ou ayant fait l'objet d'un traitement loco-régional antérieur.

Les lésions non mesurables **ne peuvent être définies comme « lésions cibles »** mais doivent être **prises en compte lors des différentes évaluations** pour juger de l'évolution tumorale.

Définition des lésions cibles

- Les lésions cibles correspondent à **une ou plusieurs lésions mesurables**.
- Elles doivent être clairement identifiées lors de l'évaluation initiale et se prêter facilement à une analyse comparative avec mensurations précises lors des évaluations ultérieures.
- Elles doivent être **représentatives de la dissémination métastatique**, c'est-à-dire intéresser les différents organes atteints.
- Le **nombre total maximal** de lésions cibles est de **5** et le **nombre maximal par organe** de **2**.

Modalités d'étude de la réponse tumorale

Examens

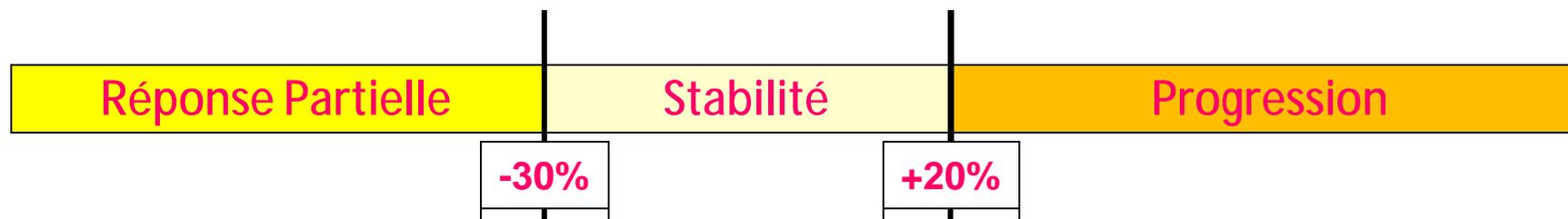
- L'évaluation de la réponse tumorale par imagerie médicale doit être préférée à l'évaluation clinique lorsque ces deux méthodes sont utilisables.
- L'évaluation tumorale initiale et les évaluations ultérieures doivent être réalisées avec la **même technique et selon la même procédure**.
- Le scanner (épaisseur des coupes $\leq 5\text{mm}$) doit être préféré aux autres techniques d'imagerie compte tenu à la fois de sa sensibilité et de sa reproductibilité.

Périodicité

- **Evaluation tumorale initiale:** réalisée aussi près que possible du début du traitement et jamais plus de 4 semaines avant
- **Evaluations ultérieures:** périodicité spécifiée dans les essais thérapeutiques; généralement toutes les 6 à 8 semaines en dehors d'un essai.
- Les réponses complètes et partielles observées dans le cadre d'essais cliniques où la réponse correspond au critère de jugement principal doivent faire l'objet d'une confirmation à 4 semaines.

Evaluation de la réponse des lésions cibles

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>



Evaluation de la réponse des lésions non cibles

Les lésions non cibles, mesurables et non mesurables,

- doivent être **identifiées et répertoriées initialement**.
- leur présence ou leur absence doit être notée **lors des évaluations ultérieures**, sans qu'il soit nécessaire de mesurer les lésions mesurables et, en indiquant si l'on est en situation de **Réponse complète**, de **Progression** ou de **Non Réponse Complète / Non Progression** en se rapportant aux critères suivants:

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)...))

Evaluation de la réponse tumorale globale

Principe: prise en compte, à chaque évaluation, des 3 paramètres suivants:

- 1 - Evolution des **lésions cibles**
- 2 - Evolution des **lésions non cibles** (mesurables & non mesurables)
- 3 - Apparition de **nouvelle(s) lésion(s)**

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

