



*A mon maitre*

*Mr Le Professeur NAWFEL MELLAS :*

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

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

*Notre maitre*

*Mme .ARIFI SAMIA*

*Professeur agrégé 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.*

*Notre maitre*

*Mme. Ben Brahim Zineb*

*Professeur Agrégé 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.*

*A mes maitres :*

*Pr Oualla Karima*

*Pr Ammadour lamiae*

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

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

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

*A mes chers :*

*Mes parents Erraichi Abdessalam, Khadija Jeddi*

*mon frère samir Erraichi, A mon epoux Abdelaali mouaaïd*

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

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

*Je vous aime*

*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.*

*À mon cher fils Yanis :*

*Je te dédie ce travail, qu'on a élaboré ensemble Tu es ma plus grande joie dans la vie.*

*Je t'aime mon cœur.*

## LISTES DES ABRÉVIATIONS :

ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire.
ADCI	Adénocarcinome à cellules indépendantes.ue à
BAC	Bague à chaton
ADK	Adénocarcinome.
ADP	Adénopathie.
CG	Cancer gastrique.
RCC	Radio-chimiothérapie concomitante.
ECF	5FU + cisplatine + Epiadriamycine.
ECX	Xeloda + Cisplatine + Epiadriamycine.
EOX	Xeloda + Oxaliplatine + Epiadrimycine.
FOGD	Fibroscopie œsogastroduodénale.
FU	5-Fluoro-uracile.
FUFOL	5 FU + Acide folinique.
LN	Lymph node = ganglion lymphatique.
LNR	Lymph node ratio (ratio ganglionnaire).
LV	Leucovorine.
OMS	Organisation Mondiale de Santé. R0 Résection complète.
RCC	Radio-chimiothérapie concomitante.
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

**RR** Risque Relatif.

**RT** Radiothérapie.

**SG** Survie globale

**TDM TAP** Tomodensito-métrie thoraco-abdomino-pelvienne.

**TNCD** Thésaurus National de Cancérologie Digestive

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	13
MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	16
I. Matériels et méthodes .....	17
A. Matériels .....	17
B. Méthodes .....	17
RESULTATS .....	20
I. Les caractéristiques de la population de l'étude : .....	21
A. Les caractéristiques épidémiologiques : .....	21
1. Selon la fréquence .....	21
2. Selon le Sexe: .....	21
3. Selon L'Age .....	22
B. Les caractéristiques cliniques : .....	22
1. Les facteurs de risque.....	22
2. Le statut de performance .....	22
3. Les symptômes révélateurs.....	22
C. Les données paracliniques .....	24
1. Endoscopie œsogastrique : .....	24
a. la topographie de la tumeur.....	24
b. l'aspect macroscopique .....	25
2. Scanner TAP : .....	26
3. Bilan biologique :.....	26
D. Caractéristiques anatomopathologiques : .....	26

1. Le type histologique .....	26
2. L'extension tumorale :.....	27
3. Les emboles vasculaires.....	27
4. Les limites chirurgicales.....	27
E. LES ASPECTS THERAPEUTIQUES : .....	30
F. ETUDE DE LA SURVIE.....	33
1. Évaluation de la survie Globale :.....	33
2. Évaluation des facteurs pronostiques :.....	34
DISCUSSION .....	40
CONCLUSION .....	53
RÉSUMÉ .....	55
BIBLIOGRAPHIE.....	61
ANNEXES :.....	67

# INTRODUCTION

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

Au Maroc, L'incidence annuelle du cancer de l'estomac est en augmentation constante depuis vingt ans. Selon les résultats du Registre des cancers du grand Casablanca , durant ces trois années l'incidence chez l'homme a sensiblement augmenté. La moyenne d'âge des malades atteints du cancer de l'estomac a été de 58,6 ans chez les hommes et 55,5 ans chez les femmes.

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 [2].

Le seul traitement curatif reste la chirurgie complète .Cependant la chirurgie curative n'est possible que chez 30-50% des patients [3-4-5]

La majorité des cancers gastriques sont diagnostiqués à un 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 [1-4-5].

Nous rapportons une série rétrospective de 50 cas de cancer gastrique opéré colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant une période s'étalant de janvier 2014 à décembre 2019 à fin de déterminer les facteurs pronostiques cliniques, biologiques et histologiques ayant conditionné la survie de 50 patients opérés pour un carcinome gastrique

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

## I. Matériels et méthodes

### A. Matériels

#### 1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une analyse rétrospective monocentrique d'une série de cas de carcinomes gastrique localisée opéré en chirurgie viscérale et traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II entre janvier 2014 et janvier 2019 (5ans).

#### 2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient de plus de 18 ans qui présente un carcinome gastrique dont le diagnostic histologique a été porté sur l'examen histologique définitif de la pièce opératoire.

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

#### 3. Critères d'exclusion :

- Pas de preuve histologique du cancer.
- Cancer gastrique métastatique
- Les lymphomes gastriques
- Les tumeurs stromales.
- Les tumeurs endocrines.

### B. Méthodes

#### 1. Recueil des données

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 rechute, la date des dernières nouvelles et la date du décès.

## **2. Saisie des données et analyse statistique**

Les résultats ont été analysés statistiquement grâce à la collaboration du service d'épidémiologie de la faculté de médecine de Fès.

Pour mener à bien ce travail, l'ensemble des données trouvées a été regroupé et numérisé dans un tableau sur le mode Microsoft Excel.

L'ensemble des résultats a été obtenu statiquement par l'utilisation du logiciel IBM SPSS version 23.

### **1.1. Évaluation des survies :**

Nous avons évalué dans cette série de cas :

La survie globale pour l'ensemble des patients.

La survie selon les différents paramètres (facteurs pronostiques potentiels) pour les patients résequés.

Les paramètres analysées étaient : le sexe, l'âge, le siège de la tumeur, la différenciation de l'adénocarcinome, le type histologique selon Lauren, le stade TNM, l'envahissement ganglionnaire et les marges saines ou envahies de résection, le type de traitement reçu .

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 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.

- La courbe de survie a été estimée par l'analyse de Kaplan-Meier. Le test du log-rank a été utilisé pour examiner la signification des différences de survie entre les distributions groupes.

**1.2. 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<sup>er</sup> espèce consenti( $\alpha$ ) est de 5 %. Cette analyse consiste à comparer la survie globale en fonction de différents facteurs suspects ou décrit dans la littérature..

L'analyse a été faite au laboratoire d'épidémiologie, grâce au logiciel SPSS V.23.

# **RESULTATS**

## I. Les caractéristiques de la population de l'étude :

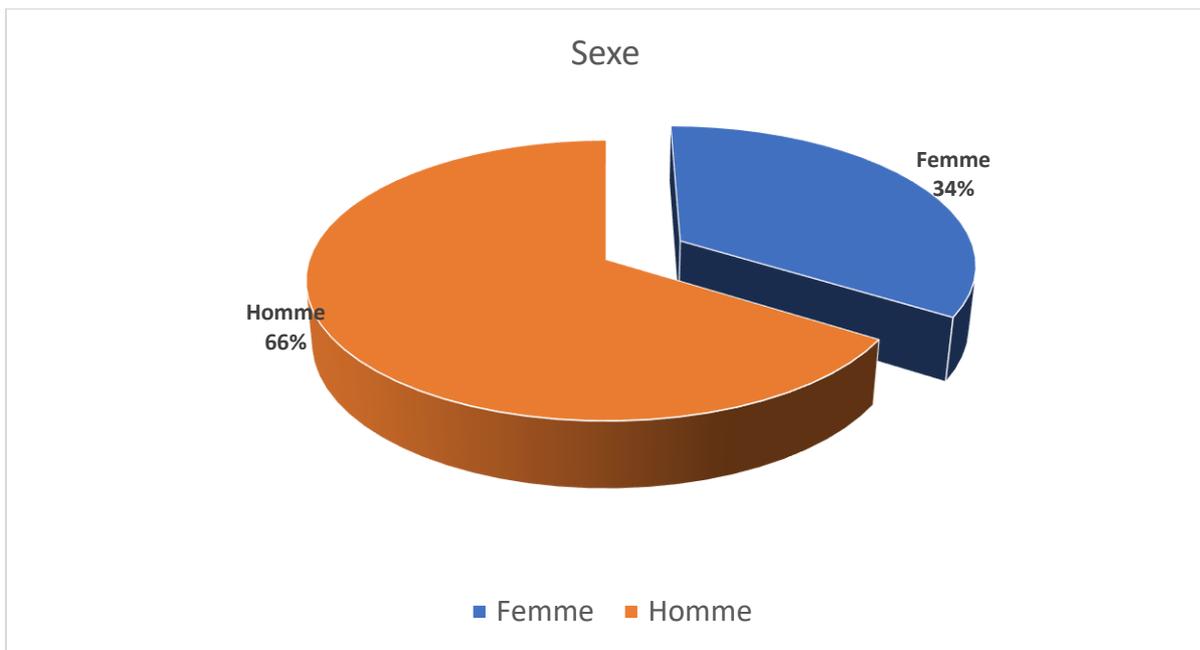
### A. Les caractéristiques épidémiologiques :

#### 1. Selon la fréquence

Sur la durée de notre étude s'étalant sur 5 ans janvier 2014 et janvier 2019 210 cas de carcinome gastrique ont été répertoriés dans notre service dont seulement 50 cas ont bénéficié d'un geste curatif .

#### 2. Selon le Sexe:

La prédominance masculine est nette. En effet, parmi les cas colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant la période d'étude, 38 cas sont de sexe masculin soit 66 % et 12 cas sont de sexe féminin soit 34 % , avec un sex-ratio Homme/Femme de 1 ,8



**Figure 1: Répartition des patients selon le sexe**

### **3. Selon L'Age**

L'âge moyen est de 59 ans (écart -type de 12,57ans ) tout sexe confondu

L'Age médian au moment de diagnostic est de 40 ans (30-78 ans).

Sept patients (14%) avaient un âge jeune de moins de 40 ans (Tableau 1).

<b>L'âge</b>	<b>Moins de 40ans</b>	<b>Plus de 40ans</b>
<b>Nombre</b>	7	43
<b>Pourcentage</b>	14%	86%

**Tableau 1 :Répartition des malades selon l'âge**

## **B. Les caractéristiques cliniques :**

### **1. Les facteurs de risque**

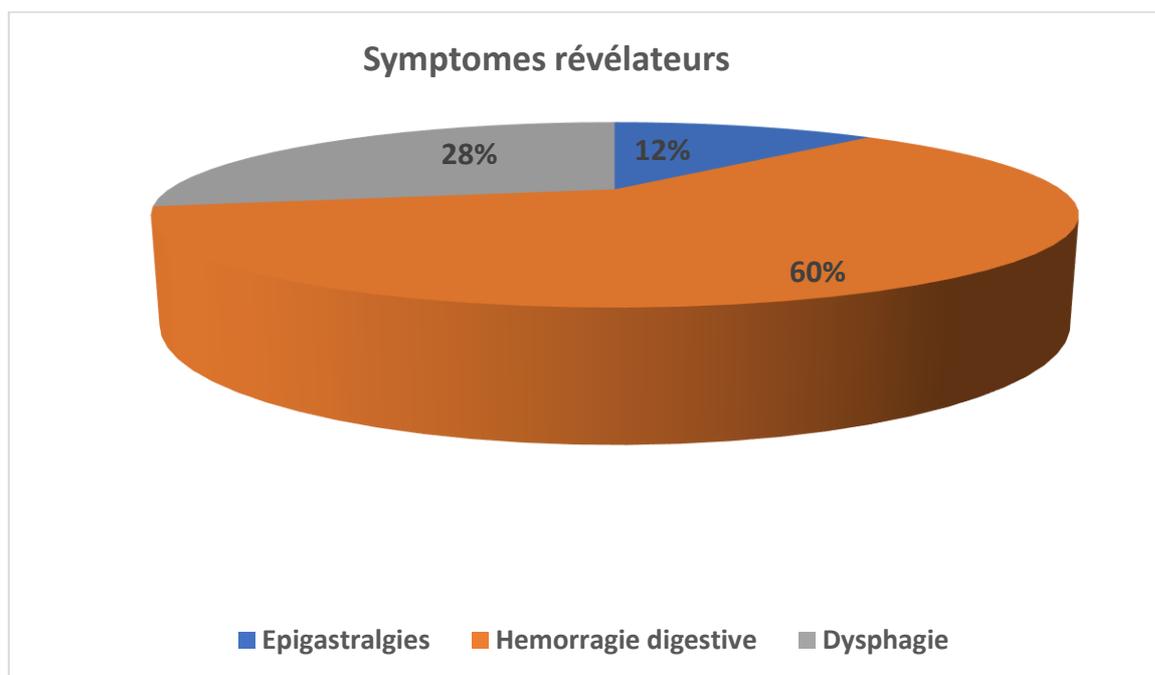
Parmi les facteurs de risque qui ont pu être précisés dans notre étude, l'anamnèse a noté 16 cas de tabagisme chronique( soit 32%), une infection à Helicobacter pylori chez 9 cas (soit 18 % des patients )soit 9, 1 cas d'alcoolisme chronique et 5 cas de tumeur gastrique chez un apparenté de 1er degré, soit 10% de nos malades.

### **2. Le statut de performance**

La majorité des patientes étaient en bon état général avec un statut de performance 0 et 1 chez 8 cas (4%) et 45 cas (94%) respectivement, Un seul patient avait un PS à 2.

### **3. Les symptômes révélateurs**

La majorité des patients admises, ont consulté suite à l'apparition d'hémorragie digestive type hématémèse ou méléna dans 60% des cas (soient 30 patientes ) ; suite à des épigastralgies dans 12%( soit 6 patients ),ou suite à une dysphagie dans 28% (soient 14 patients) .



**Figure 2 : répartition des malades selon les symptômes révélateurs**

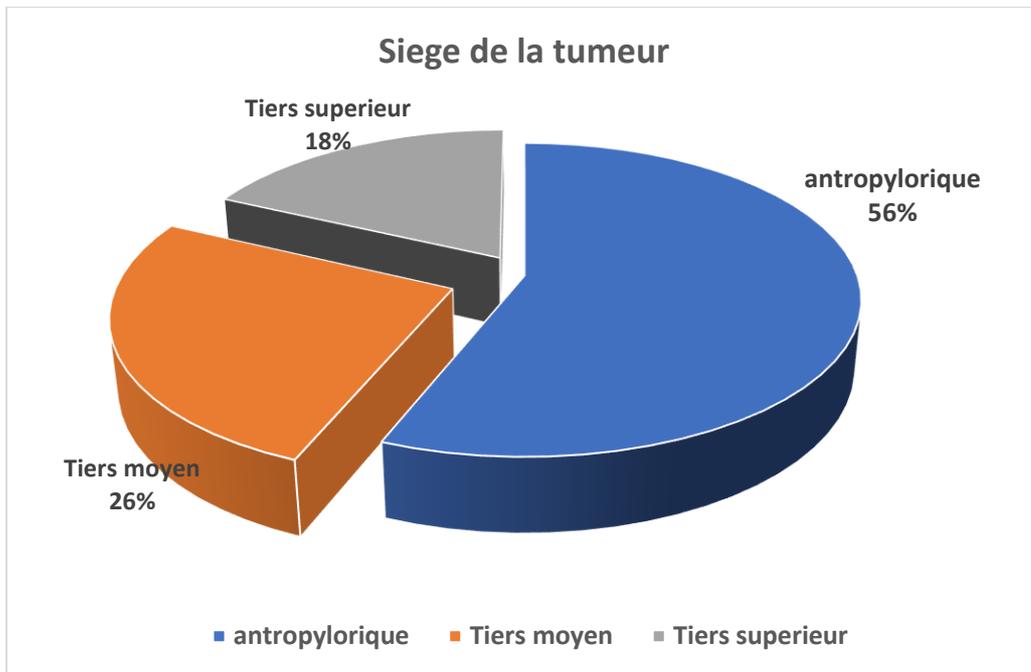
C. Les données paracliniques

1. Endoscopie œsogastrique :

Elle constitue l'élément principal du diagnostic. Effectuée chez tous nos patients, elle a permis de visualiser la lésion, préciser sa localisation, son aspect macroscopique et de faire des biopsies multiples pour examen anatomopathologique.

a. **la topographie de la tumeur**

Le siège de prédilection tumorale dans notre série a été antro-pylorique (tiers inférieurs) dans 56 % des cas (soient 28 patients), Les autres localisations sont représentées comme suit : au niveau du tiers supérieur dans 18% des cas et au niveau du tiers moyen dans 26% des cas .

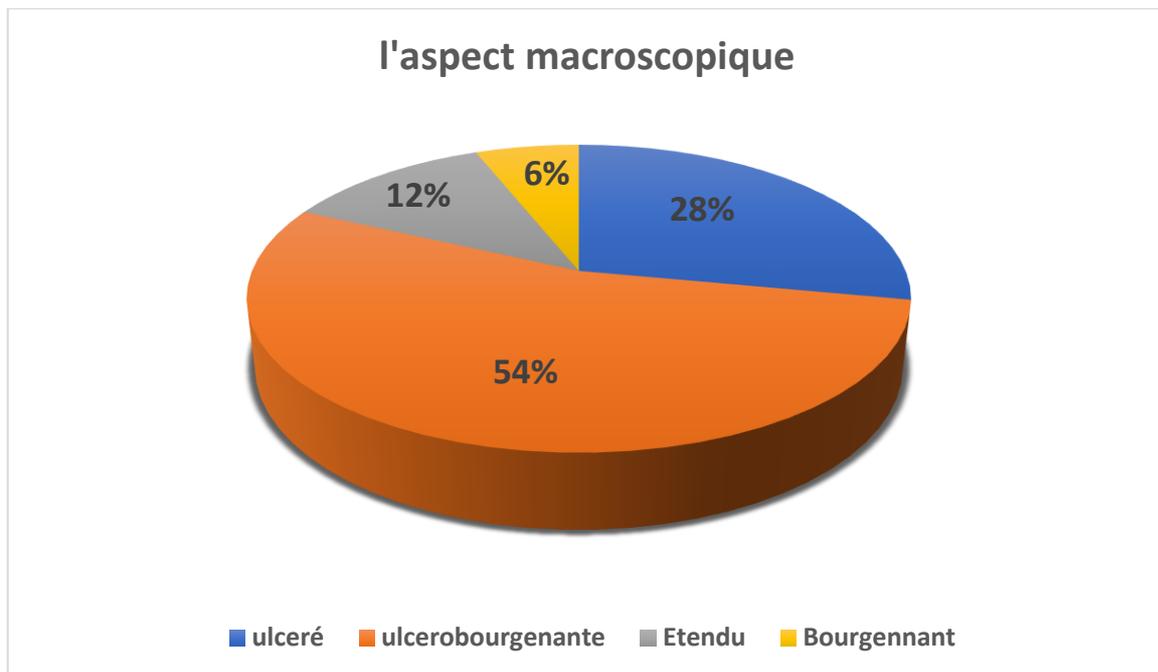


**Figure 3 :Répartition des malades en fonction de la localisation**

**b. l'aspect macroscopique**

La distribution des formes macroscopiques était comme suit :

- L'aspect ulcéro-bourgeonnant a été retrouvé chez 27 patients (soit 54% des cas)
- L'aspect bourgeonnant a été retrouvé chez 3 malades (soit 6 % des cas)
- L'aspect ulcéré a été retrouvé chez 28% des cas.
- La forme étendue (linite) a été retrouvée chez 6 patients, soit 12%



**Figure 4 :Aspect endoscopique de la tumeur au FOGD**

## **2. Scanner TAP :**

Le bilan d'extension de Baseline comportait un scanner thoraco-abdomino- pelvien (TDM TAP) chez tous les patients

## **3. Bilan biologique :**

### **Taux d'hémoglobine (Hb):**

On a noté une anémie chez 26 malades, alors que le reste des patients de la série soit patients présentaient un taux d'hémoglobine normal.

### **Les marqueurs tumoraux :**

Dans notre étude le marqueur ACE était élevé chez 5 patients (26%). Le taux de CA19.9 était élevé chez 6 patients (13%).

## **D. CARACTÉRISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES :**

### **1. Le type histologique**

L'étude anatomopathologique de la pièces opératoire a révélée la prédominance de l'adénocarcinome (56%) suivie de l'adénocarcinome à cellules indépendantes (44%).

		<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Adénocarcinome</b>	<b>Peu différencié</b>	8	16%
	<b>Moyennement</b>	14	50%
	<b>Bien différencié</b>	6	22%
<b>Carcinome en bague a chaton</b>		22	44%

**Tableau 2 :Fréquence des différents aspects microscopiques de la tumeur**

L'adénocarcinome était peu différencié chez 8 patients (16%), moyennement différencié chez 14 patients (50 %) et bien différencié chez 6 patients (22%).

**2. L'extension tumorale :**

T :la majorité avaient des tumeurs p T3 chez 23 patients (46%) suivi de pT3 chez 16 patients (32%),Et seulement 8 patients était pT4 soit 16% ,le reste était pT1 (3 patients).

N :L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 42patients, soit 88 % des patients réséqués. 8 patients n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire soit 16 % de l'ensemble des patients resèques.

**3. Les embolies vasculaires**

Les embolies vasculaires étaient présents dans 23 cas (46%).

**4. Les limites chirurgicales**

Les limites chirurgicales étaient saines chez 34 patients (13 %) et R1 chez 11,et R2 chez 5 patients (3 %).

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

<b>CARACTERISTIQUES DES PATIENTES</b>	<b>NOMBRE DE PATIENTE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
<b>AGE : nombre d'années : ≤40 ans</b>		
≥ 40 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7</li> <li>• 43</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14%</li> <li>• 86%</li> </ul>
<b>Sexe :</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homme</li> <li>• Femme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 33</li> <li>• 17</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 66%</li> <li>• 34%</li> </ul>
<b>CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE :</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémorragie digestive.</li> <li>• Epigastralgie.</li> <li>• Dysphagie .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9</li> <li>• 32</li> <li>• 18</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18%</li> <li>• 64%</li> <li>• 36%</li> </ul>
<b>PS :</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 1</li> <li>• 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 48</li> <li>• 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 96%</li> <li>• 4%</li> </ul>
<b>Localisation :</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antro pylorique</li> <li>• Tiers moyen</li> <li>• Tiers supérieur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 28</li> <li>• 13</li> <li>• 9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 56%</li> <li>• 26%</li> <li>• 18%</li> </ul>

**FACTEURS PRONOSTIQUES INFLUENÇANT LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER GASTRIQUE LOCALISÉ**

<b>Classification TNM :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stade I et II</b></li> <li>• <b>Stade III</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>28</b></li> <li>• <b>22</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>56%</b></li> <li>• <b>44%</b></li> </ul>
<b>Type histologique ;</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adénocarcinome</li> <li>• BAC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>28</b></li> <li>• <b>22</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>56%</b></li> <li>• <b>44%</b></li> </ul>
<b>Envahissement ganglionnaire :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N0</b></li> <li>• <b>N1/N2/N3</b></li> <li>• <b>Nx</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>8</b></li> <li>• <b>38</b></li> <li>• <b>4</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>16%</b></li> <li>• <b>76%</b></li> <li>• <b>8%</b></li> </ul>

**E. LES ASPECTS THERAPEUTIQUES :**

**Chirurgie :**

Tout nos patient ont bénéficié d'un traitement chirurgicale dans un but curatif.@

Le geste chirurgicale était une Gastrectomie totale (57%)ou partielle (43%) avec curage « D1,5 » chez 29 ,Curage D2 chez 12 patients et D1 chez 9 patient

**Tableau 2 : Différents types du curage ganglionnaire réalisés**

Type de curage	N	%
D1	9	18%
D1 ,5	29	58%
D2	12	24%

**Chimiothérapie péri opératoire**

Une chimiothérapie péri-opératoire a été instauré chez 46% des cas de carcinome gastrique .

Les protocoles de chimiothérapie péri-opératoire étaient :

- ❖ FLOT :chez 7 patients. (Docetaxel Oxaliplatine ,5FU,)
- ❖ ECX : chez 9 patients (Epirubicine, Cisplatine et 5 Fluorouracile) •
- ❖ Folfox: chez 5 patients (Oxaliplatine, Acide folinique, 5 Fluorouracile)

Le nombre de cycles réalisés a été, en moyenne de :

- ❖ FLOT: 7 cycles, la médiane a été de 6 cycles avec des extrêmes de 5 et 8 cycles.
- ❖ ECX: 5 cycles, la médiane a été de 6 cycles avec des extrêmes de 3 et 6 cycles.
- ❖ Folfox : 5 cycles, la médiane a été de 6 cycles avec des extrêmes de 3 et 6 cycles.

Cette chimiothérapie a été administrée en association à des protocoles anti-émétiques de niveau 3 comprenant: un aprépitant, ondansétron et des corticostéroïdes

**Chimiothérapie adjuvante**

- ❖ Une chimiothérapie systémique adjuvante était réalisée chez 40% des patients porteurs d'un

carcinome gastrique

- ❖ Ces malades ont été opérées d'emblée : se sont des malades qui ont été reçu du secteur privé ou qui n'ont pas été discuté à la RCP .

### **RCC**

- ❖ la RCC post opératoire réalisée chez seulement 14% des malades en cas de résection R1 ou de N1

le Protocole utilisé était le McDonald : FUFOL+ Radiothérapie.

FUFOL faible : 5FU 425 mg/m<sup>2</sup> + acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J5

Puis 45 Gy (1,8 Gy/j) associés à 2 cycles de FUFOL faible modifié (5FU 400 mg/m<sup>2</sup>/j et acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup>/j) pendant les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie.

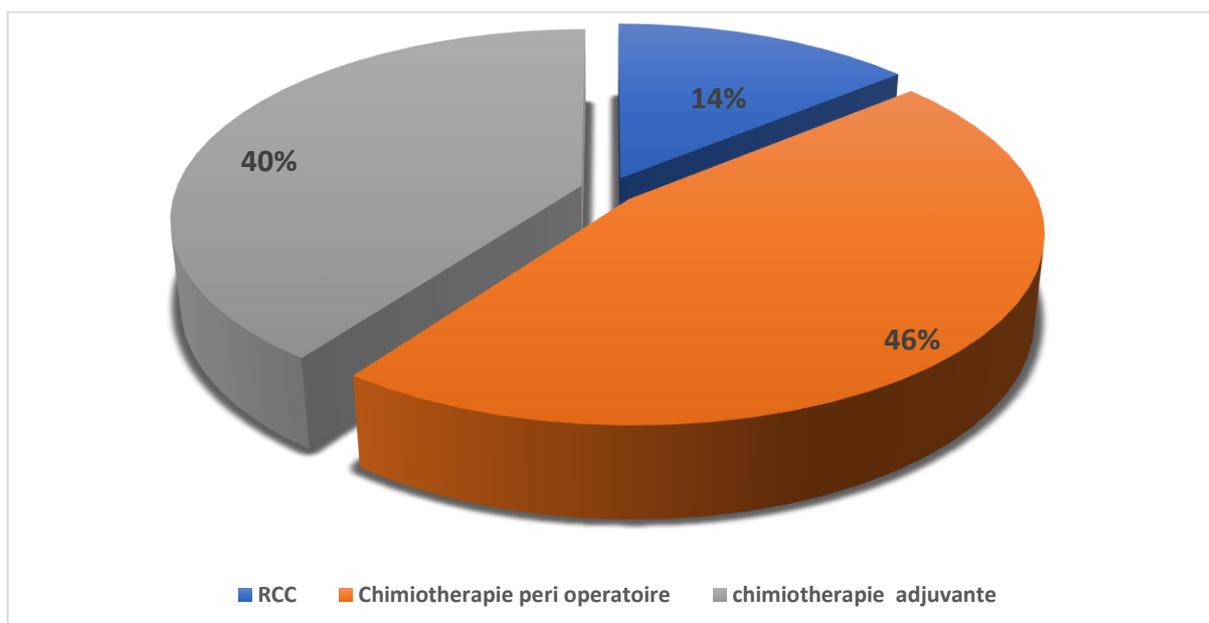
Un mois après la fin de la radiochimiothérapie : 2 cycles de FUFOL faible standard espacés d'un mois.

Les 5 cycles de FUFOL peuvent être remplacés par 9 cures de LV5FU2.

### **Profil de tolérance** :

Les principales toxicités consécutives au traitement observées dans notre série sont:

- ❖ l'anémie (36%),
- ❖ la neutropénie (36%) d'où le recours à des GCSF .
- ❖ les vomissements (10%).

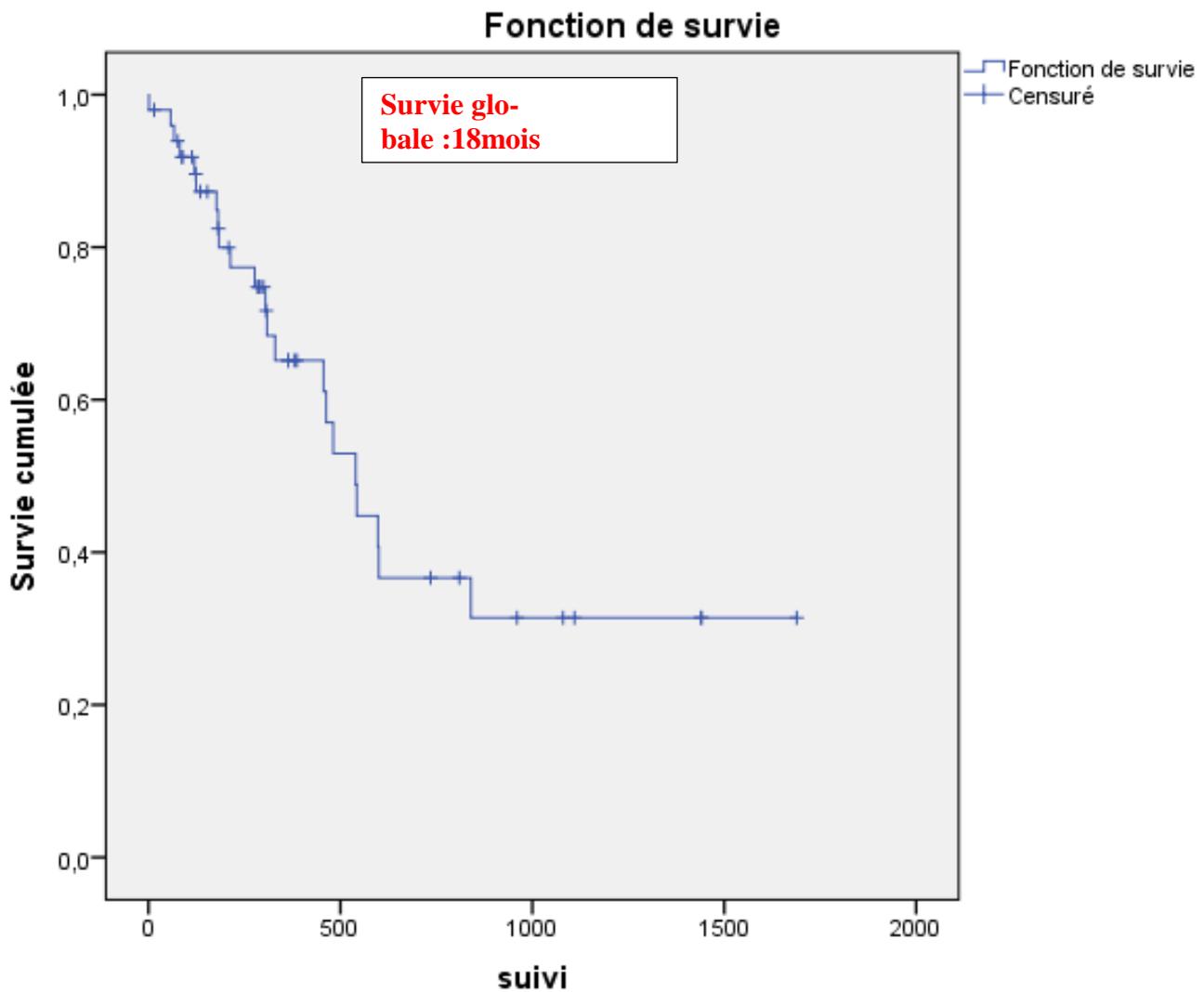


**Figure 4 : Répartition des malades selon le traitement recus**

F..ETUDE DE LA SURVIE

**1. Évaluation de la survie Globale :**

D'après la courbe de survie selon Kaplan Meier ,La médiane de survie globale des patients avec carcinome gastrique opéré a été de 18 mois avec un intervalle de confiance (IC 95 %) allant de 17,04 à 21,9 mois..



**Figure 5 :La survie médiane globale**

## 2. Évaluation des facteurs pronostiques :

### ♦ Analyse univariée :

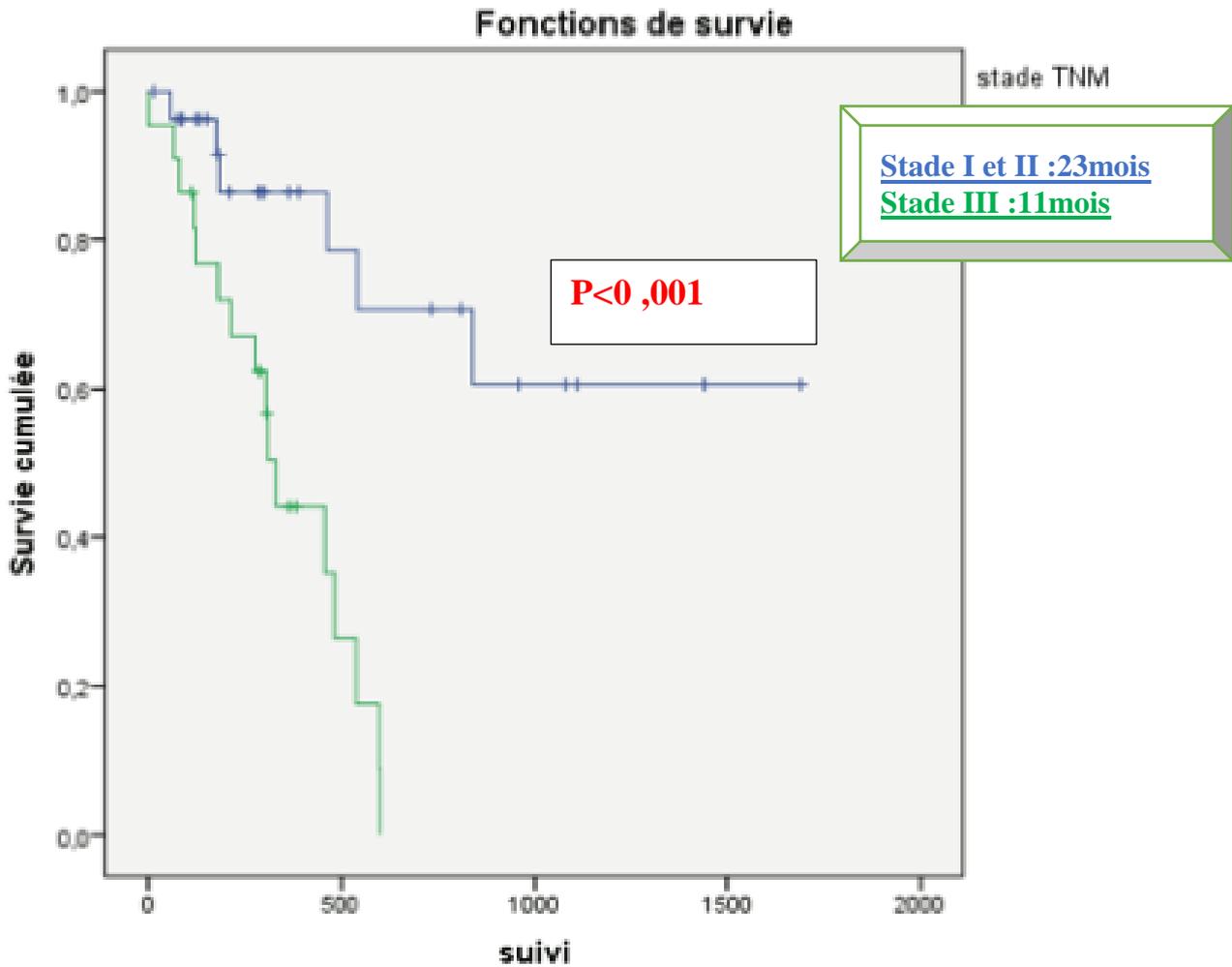
Afin d'évaluer les facteurs pronostiques influençant la survie globale des patient opéré pour un carcinome gastrique une analyse uni variée a été faite incluant les variables suivants : L'âge, le sexe , le statut de performance, l'extension tumorale , la localisation ,l'envahissement ganglionnaire, le type de curage ganglionnaire , le type histologique , le stade, la différenciation tumorale.

Les facteurs influençant la survie retrouvés dans notre études sont :

### ♦ **Le stade TNM :**

La survie selon le stade TNM a été différente de façon statistiquement significative ( $p=0,001$ ).

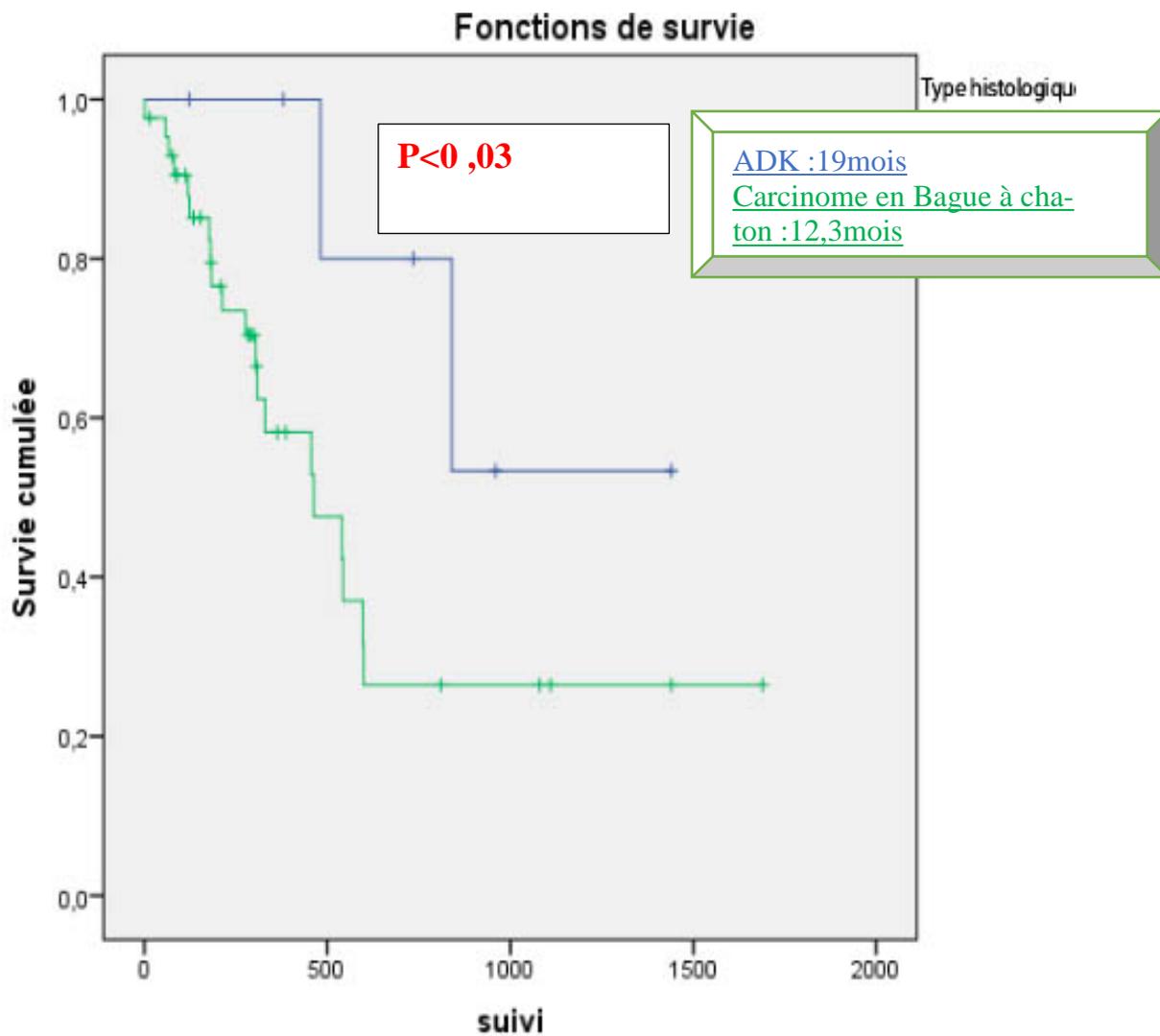
les stades I et II avaient une meilleure survie (23mois) par rapport aux stades III et IV (11mois) .



**Figure 6 : Courbe de la médiane de survie des patients selon le stade TNM**

♦ **Le type histologique :**

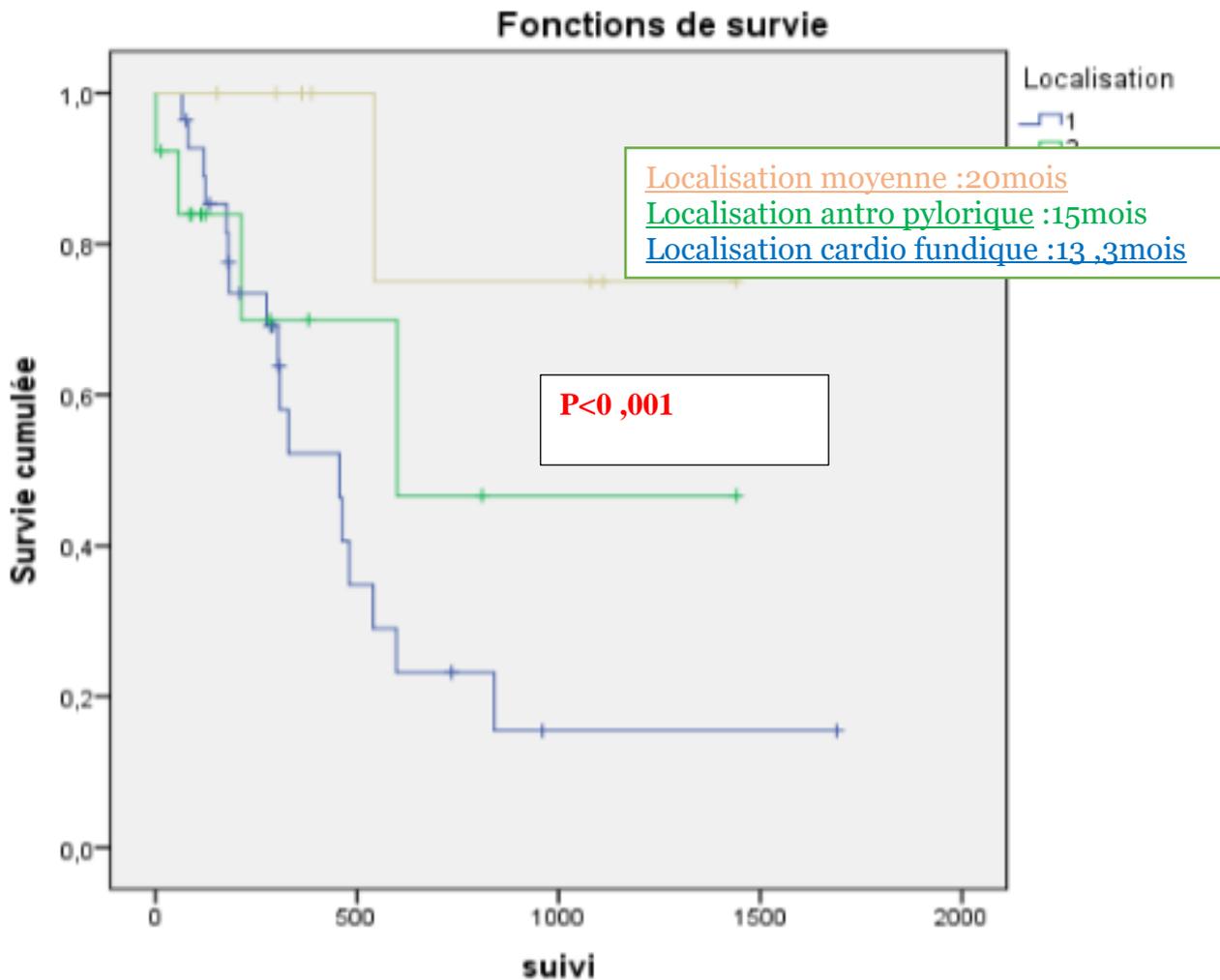
La survie médiane globale selon le type histologique était de 12,3 mois pour le carcinome en bague a chaton versus 19mois mois pour le l'adénocarcinome gastrique avec une différence très significative (  $p < 0,03$ ).



**Figure 7: Courbe de la médiane de survie des patients selon le type histologique**

● **La localisation :**

la localisation moyen avait une meilleure survie par rapport à la localisation antropylorique ,cardio fundique avec un( $p < 0,000$ ).



**Figure 4 : Courbe de la médiane de survie des patients la localisation**

**1 :Antro pylorique 2 :tiers moyen 3 :cardio fundique**

Cependant, L'âge, le sexe , l'état général , la différenciation tumorale, le type de curage, l'envahissement ganglionnaire ne sortent pas comme facteurs pronostiques influençant la survie (Tableau 3).

**Tableau 4 : Facteurs pronostiques et survie globale**

<b>Facteurs pronostic</b>	<b>La survie globale</b>	<b><i>p</i></b>
L'âge		
- <40 ans	18mois	0,08
- >40ans	14mois	
Le sexe		
- H	16mois	0 ,41
- F	28mois	
PS		
- 0	18mois	0,81
- 1	16mois	
La localisation		
- Localisation sup	13 ,3mois	0,001
- Localisation moyenne	20 mois	
- Localisation inferieur	15mois	
Le type histologique		
- ADK	19mois	0,03
- BAC	12,3mois	
Différenciation :		
- Peu différencié	13mois	0,82
- Moyennement différencié	17mois	
- Bien différencié	19 mois	

**FACTEURS PRONOSTIQUES INFLUENÇANT LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER GASTRIQUE LOCALISÉ**

---

Le stade TNM		
- <b>Stade I et II</b>	23mois	0,000
- <b>Stade III</b>	11mois	
Curage ganglionnaire		
- <b>D2</b>	14,3mois	0,09
- <b>D1,D1,5</b>	12 ,9mois	
Modalités thérapeutiques :		
- <b>Chirurgie d 'emblée .</b>	10mois	0,07
- <b>Chimiothérapie péri opératoire.</b>	12,3mois	

# **DISCUSSION**

Bien que les stratégies thérapeutiques aient évolué depuis plus de 10 ans, le pronostic des adénocarcinomes gastriques reste sombre avec un taux de survie globale à 5 ans de 25% tous stades confondus [6]. Cependant ce taux de survie varie grandement en fonction de certains facteurs pronostiques dont l'influence sur la survie diffère selon les études. Ces facteurs pronostiques peuvent être liés au patient, au traitement et/ou à la tumeur.

### **La Survie selon le sexe :**

Selon les résultats de notre étude, le sexe n'influence pas la survie des patients. la survie selon ce paramètre n'a pas été différente de façon statistiquement significative ( $p= 0,355$ ) .

La médiane de survie chez les femmes a été de 28mois. Du côté des hommes, la médiane de survie a été de 16 mois .

On peut en déduire donc que le sexe n'a pas constitué un facteur pronostic dans le cancer gastrique dans notre série. Mais qu'en disent les autres études ?

Une étude réalisée au Japon et qui a étudié la survie des cancers gastriques diagnostiqués entre 1993 et 1999, a montré une survie relative du cancer gastrique à 5ans de 62,1 % chez les hommes et de 60,4 % chez les femmes. La différence de survie était non significative[14] .

Selon une autre étude réalisée sur une période de 20 ans dans la population de la Côte-d'Or en France, la survie relative à 5ans pour les patients avec adénocarcinome gastrique réséqué à visée curative était de 39,5 % chez les hommes et de 46 % chez les femmes, avec une différence de survie qui n'était pas statistiquement significative ( $p=0,19$ )[15] .

Une étude polonaise qui a étudié une série de cancer gastrique entre 1995 et 2001, avait montré une survie relative à 5 ans chez les hommes de 65,9 % et de 34,1% chez les femmes. La différence a été non significative également [9].

Ces données de littérature internationale viennent appuyer le résultat que nous avons constaté et confirment que le sexe n'est pas un facteur pronostique dans l'adénocarcinome de l'estomac .

### **La Survie selon l'âge :**

Dans notre travail, l'âge n'a pas été trouvé comme un facteur pronostic, la médiane de survie

chez les patients de plus de 40 ans a été de 18 mois ;La médiane de survie chez les patients jeunes a été de 14 mois. La survie a donc été moins bonne et le pronostic plus mauvais quand le sujet était jeune, mais avec une différence de survie qui n'était pas statistiquement significative ( $p=0,08$ ).

Une étude japonaise qui avait étudié les résultats de chirurgie entre les patients âgés et les patients d'âge moyen qui ont bénéficié d'une résection curative ; avait rapporté qu'il n'y avait pas de différence significative de survie globale entre les deux tranches d'âge [10].

Dans une analyse rétrospective qui a étudié la survie du cancer gastrique chez 72 patients âgés de moins de 40 ans, comparativement à 51 patients âgés de plus de 70 ans, Park et Al ont montré qu'il n'y avait pas de différence de survie entre les patients jeunes et ceux qui étaient âgés [11]

Ces différentes études renforcent donc le résultat que nous avons obtenu, ce dernier a montré que l'âge jeune n'a pas été un facteur pronostique dans notre série.

Survie selon la différenciation :

L'analyse de notre série a montré que la survie selon la différenciation des tumeurs n'était pas statistiquement significative ( $p= 0,82$ ). Et ça concorde pas avec les données de la littérature qui disent que plus l'adénocarcinome est différencié plus il est de bon pronostic et inversement [12] (Dans une série allemande publiée en 2011, la médiane de survie globale des patients atteints de cancer gastrique de type diffus après une résection était de 17 mois seulement [13].

L'absence de significativité statistique pourrait être en rapport avec une faible puissance de l'étude.

#### **Survie selon le siège de la tumeur :**

Il a été démontré dans la littérature que le siège est un facteur pronostique indépendant dans le cancer gastrique, avec pour les adénocarcinomes proximaux (du tiers supérieur de l'estomac) des pronostics pauvres en comparaison avec les cancers distaux (tiers moyen et inférieur) [13]. Ce qui est en de même dans notre étude avec un  $p<0,000$ .

Selon l'étude française réalisée en Cote d'Or [15] les taux de survie, pour les patients atteints de cancer gastrique réséqué à visée curative, étaient respectivement de 34,5 % pour le tiers inférieur, de 23,4

% pour le tiers supérieur, de 45,4 % pour le tiers moyen et de 13,5 % quand il y avait plus d'une localisation. Cette étude a montré que le siège avait un important impact sur la survie et qu'il y avait une relation entre le siège et le pronostic de ce cancer ( $p < 0,0001$ ). Les cancers du tiers moyen avaient le meilleur taux de survie, suivis par les cancers de l'antre (tiers inférieur) puis ceux du tiers supérieur et enfin les cancers localisés dans plus d'un site [8].

**la survie selon le Type histologique :**

la survie médiane globale selon le type histologique était de 12,3 mois pour le carcinome en bague à chaton versus 19mois mois pour le l'adénocarcinome gastrique avec une différence très significative (  $p < 0,03$ ).

En Europe, une étude cas-témoin portant sur 159 patients, appariés selon l'âge, le sexe, le score ASA, la localisation tumorale, et le stade pTNM .Les ADCI réséqués avaient plus souvent une récurrence péritonéale et un envahissement ganglionnaire. Dans cette étude, la présence d'un ADCI était un facteur indépendant péjoratif de survie [14]

**La survie selon L'envahissement ganglionnaire :**

Plusieurs études antérieures avaient déjà montré que l'atteinte ganglionnaire est l'un des facteurs pronostics indépendants les plus importants dans le cancer de l'estomac avec un pronostic médiocre quand il y avait envahissement ganglionnaire [8] [16]

Une étude qui a étudié les cancers superficiels après exérèse a trouvé que lorsqu'il existait des métastases ganglionnaires, la survie globale à 5 ans était de 91 % contre 98,7 % ( $p < 0,0001$ ) en l'absence d'extension ganglionnaire [16].

D'autres études avaient montré que la survie chez les patients atteints de cancer gastrique et qui ont été réséqués à visée curative était de 35% et s'élevait à 79% en cas d'envahissement ganglionnaire [17] [18].

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.

**La Survie selon le type du curage ganglionnaire:**

La nécessité d'un curage ganglionnaire D2 ou D3 a été débattue. Les auteurs japonais prônent un curage très étendu avec des résultats immédiats et tardifs impressionnant non confirmés par les études randomisées conduites en Europe comparant les curages D1 et D2.

L'augmentation de la mortalité et de la morbidité périopératoires était en partie liée à la spléno-pancréatectomie caudale. Ce type d'exérèse particulièrement lourd devrait s'adresser à des patients bien sélectionnés. La tendance est aujourd'hui de privilégier un curage plus limité sans pancréatectomie et même plus récemment sans splénectomie, ce qui préviendrait la survenue des principales complications périopératoires de la gastrectomie sans altérer la survie des patients.

Les recommandations actuelles chez un patient en bon état général, sont de pratiquer un curage D2 sans splénectomie sauf en cas d'adénopathies de l'artère splénique ou de cancer de la grosse tubérosité atteignant la séreuse. En cas de mauvais état général ou de cancer superficiel ou avancé (stade I ou IV), un curage plus limité est licite[19]

Dans notre étude le type de curage ganglionnaire n'était pas un facteur pronostic, mais ces résultats ne sont pas significatifs vu la faible taille de l'échantillon.

**La Survie selon le stade TNM:**

Dans notre étude, le stade TNM s'est révélé comme étant un facteur pronostic puisque la différence de survie selon les différents stades a été statistiquement significative ( $p=0,000$ ). La moyenne de survie chez les patients avec un cancer gastrique de stade I et II a été de 23 mois contre 11 mois chez les patients avec stade III, ce qui montre une survie meilleure dans les stades précoces du cancer gastrique.

Donc plus le cancer gastrique est diagnostiqué à un stade précoce plus la survie est meilleure et inversement. Le stade TNM a donc été un facteur pronostic pour le cancer gastrique dans notre série.

Les données antérieures de la littérature à travers le monde montrent que le stade TNM au moment du diagnostic est un important facteur pronostic dans le cancer de l'estomac [20] [21].

Les données sur la survie du cancer gastrique selon le stade TNM varient dans la littérature. Selon des études aux États-Unis et en Europe, le taux de survie globale à 5 ans des tumeurs de stade IA est de 78%; celle du stade IB est de 58%; celle du stade II de 34 %, pour le stade IIIA elle est de 20%, pour le stade IIIB de 18% et enfin pour le stade IV elle est seulement de 7% [16] [17].

En France, selon une étude réalisée par l'Association Française de Chirurgie (AFC), la survie relative à 1, 2 et 5 ans, en considérant les stades, est meilleure pour les stades précoces par rapport aux stades tardifs (voir tableau ci-dessous) [22].

**Tableau 3 :survie relative à 1, 2 et 5 ans selon le stade TNM du cancer gastrique [23]**

Stade TNM	Survie relative à 1 an (%)	Survie relative à 2 ans (%)	Survie relative à 5 ans (%)
Stade IA	94	94	87
Stade IB	88	82	72
Stade II	77	67	49
Stade IIA	66	45	29
Stade III B	52	29	17
Stade IV	25	12	7

**La Survie selon les modalités thérapeutiques :**

Dans notre étude la survie globale était bien meilleur dans le groupe des patient qui a reçu une chimiothérapie péri opératoire par rapport au patient qui ont été opérés d'emblé 12 , 3 mois versus 10mois respectivement.

**❖ Chimiothérapie néoadjuvante et péri-opératoire**

Des études randomisées ont évalué la chimiothérapie péri opératoire. Une étude britannique multicentrique (24,25) a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie pré- et post opératoire par épirubicine-cisplatine-5-fluorouracile (5-FU)versus chirurgie seule. Les risques de récurrence et de décès étaient significativement diminués dans le bras chimiothérapie,. Une étude française multicentrique a comparé la chirurgie seule à la chirurgie encadrée de deux cures de chimiothérapie par 5-FU et cisplatine (protocole sur cinq jours tous les 28 jours), Parmi les 224 patients inclus, 64 % avaient une tumeur du cardia. Les risques de récurrence et de décès étaient significativement plus faibles dans le groupe chimiothérapie, (26). Ces deux études convergentes montrent que la chimiothérapie périopératoire diminue de 30 à 35 % le risque relatif de récurrence et de 25 à 30 % le risque relatif de décès.

Par ailleurs, l'étude récente comparant l'ECF selon les modalités publiées dans l'étude initiale à l'association 5 FU, Oxaliplatine, Docetaxel (FLOT, 4 cures) pré et postopératoire montre une supériorité du schéma FLOT sur la réponse histologique complète (16% versus 6%), la survie sans récurrence (30 versus 18 mois) et la survie globale (50 versus 35 mois soit 45% versus 36% de survie à 5 ans, dans une population de patients avec tumeur avancée (81% de T 3/T4, 80% N+) et dont 25% avait plus de 70 ans (27).

**❖ Chimiothérapie adjuvante :**

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

de 25 essais randomisés et 6 méta-analyses publiés ont comparé chirurgie seule et chirurgie + chimiothérapie avec des résultats controversés et négatifs pour la plupart.

La dernière méta-analyse publiée en 2010 du GASTRIC group dans le JAMA [28], a inclus aussi bien des essais européens, américains et asiatiques, a permis de démontrer un bénéfice absolu en survie globale de 4%, certes minime mais significative.

L'étude CLASSIC (Corée, Chine et Taïwan) vient conforter ce standard asiatique comparant l'efficacité d'un traitement adjuvant à base de capécitabine et oxaliplatine (XELOX) après résection type D2, dans les stades II et III d'un cancer gastrique à une chirurgie seule [29]. Après un suivi de 34 mois, ses résultats furent comme suit :

- Survie sans récurrence à 3 ans : 74% (chirurgie plus chimiothérapie) contre 59% pour le groupe chirurgie seule,  $P < 0,0001$
- Survie globale à 3 ans : 83% versus 78%,  $P < 0,0001$
- Survie globale à 5 ans : 78% dans le groupe XELOX versus 69% dans le groupe chirurgie seule  $p=0.002$ .

#### ❖ **Radio-chimiothérapie postopératoire :**

intérêt de la radio-chimiothérapie comme traitement locorégional a été mis en évidence dans plusieurs études.

L'objectif d'un traitement adjuvant par radio-chimiothérapie est d'améliorer le taux de contrôle local mais aussi la survie.

En 2001, l'essai Intergroup 0116 (INT-0116) est la première étude contrôlée randomisée, incluant 556 patients opérés d'un cancer de l'estomac, qui a démontré l'intérêt d'une radio-chimiothérapie adjuvante sur la survie globale par rapport à une résection seule [30]. Les patients ont été assignés par randomisation pour recevoir une chirurgie seule ou une chirurgie suivie d'une radio-chimiothérapie. La radiochimiothérapie comprenait du fluorouracile en bolus (FU) et de la leucovorine (LV) administrés avant, pendant et après la radiothérapie. Après un suivi moyen de cinq ans, en comparaison avec la chirurgie seule,

la survie globale à cinq ans montrait une amélioration de 11,6 % (40 % versus 28,4 %, respectivement ;  $p < 0,001$ ), et la survie sans rechute était augmentée de 25 % à 31 % ( $p < 0,001$ ) dans le groupe avec radiochimiothérapie.

Une toxicité des grades 3 et 4 (principalement hématologique et gastrointestinale) est survenue chez 41 % et 32 % respectivement des patients, dans le groupe radio- chimiothérapie; trois patients sont décédés des effets toxiques du traitement.

Les auteurs ont conclu qu'une chimiothérapie adjuvante avec 5-FU + acide folinique et une radiothérapie devaient être envisagées pour tous les patients présentant un cancer de l'estomac de risque élevé.

Depuis la publication de ces résultats, la radio-chimiothérapie adjuvante est devenu le traitement de référence des adénocarcinomes gastriques réséqués aux Etats-Unis, bien que de vives critiques aient été émises concernant surtout le curage ganglionnaire, la lourdeur du traitement et le risque d'intolérance.

L'analyse multivariée réalisée secondairement sur la population de l'essai par Hundahl et al [31] n'a pas retrouvé d'interaction entre l'effet favorable du traitement adjuvant et le type de curage ganglionnaire. Une étude comparative non randomisée coréenne, après chirurgie R0, a inclus 990 patients dont 85 % avaient eu un curage D2. Au niveau du bras traitement post-opératoire, la radio chimiothérapie était réalisée selon les mêmes modalités que dans l'étude américaine. Le bénéfice sur la survie a été du même ordre de grandeur que dans l'étude de MacDonald [32]. L'analyse des sous-groupes de l'étude de MacDonald, présentée à l'ASCO 2009, a montré que la radio chimiothérapie post-opératoire n'était pas efficace en cas de tumeurs à cellules indépendantes [33].

Plus récemment, Lee J dans l'essai coréen ARTIST (Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors) a comparé une chimiothérapie adjuvante par capécitabine cisplatine (6cycles) par rapport à 2 cycles de chimiothérapie suivis d'une radio chimiothérapie concomitante à une chimiothérapie par capécitabine chez 458 patients après une résection gastrique et curage D2 [34].

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux bras. Toutefois, l'analyse des sous-groupes a montré une meilleure survie sans récurrence avec la radio- chimiothérapie chez les patients ayant

un envahissement ganglionnaire ou chez qui la chirurgie n'a pas été optimale.

La survie sans récurrence à 3 ans, était de 78.2% contre 74.2% dans le bras contrôle  $P=0.086$ .

On peut discuter que les résultats négatifs obtenus dans cet essai, sont dus d'une part au nombre assez élevé des patients avec un stade tumoral précoce dans les deux bras, car en effet, 60% des patients avaient un stade IB ou II; d'autre part, plus de 60% des patients avaient le type histologique diffus et sont plus prônes à des rechutes précoces et aux métastases à distance, en comparaison avec l'intergroupe 0116 où seulement 39% des patients présentaient ce type histologique.

Comparaison entre la chimiothérapie périopératoire et la radiochimiothérapie post-opératoire : Les deux études occidentales de l'Intergroupe 0116 et MAGIC ont changé la pratique clinique en ce qui concerne le traitement des adénocarcinomes gastriques résécables en se basant sur leurs résultats positifs, une nouvelle question se pose en ce qui concerne le bénéfice de la radio-chimiothérapie adjuvante par rapport à une chimiothérapie adjuvante, chez les patients traités par chimiothérapie néo-adjuvante, suivie d'une chirurgie oncologique.

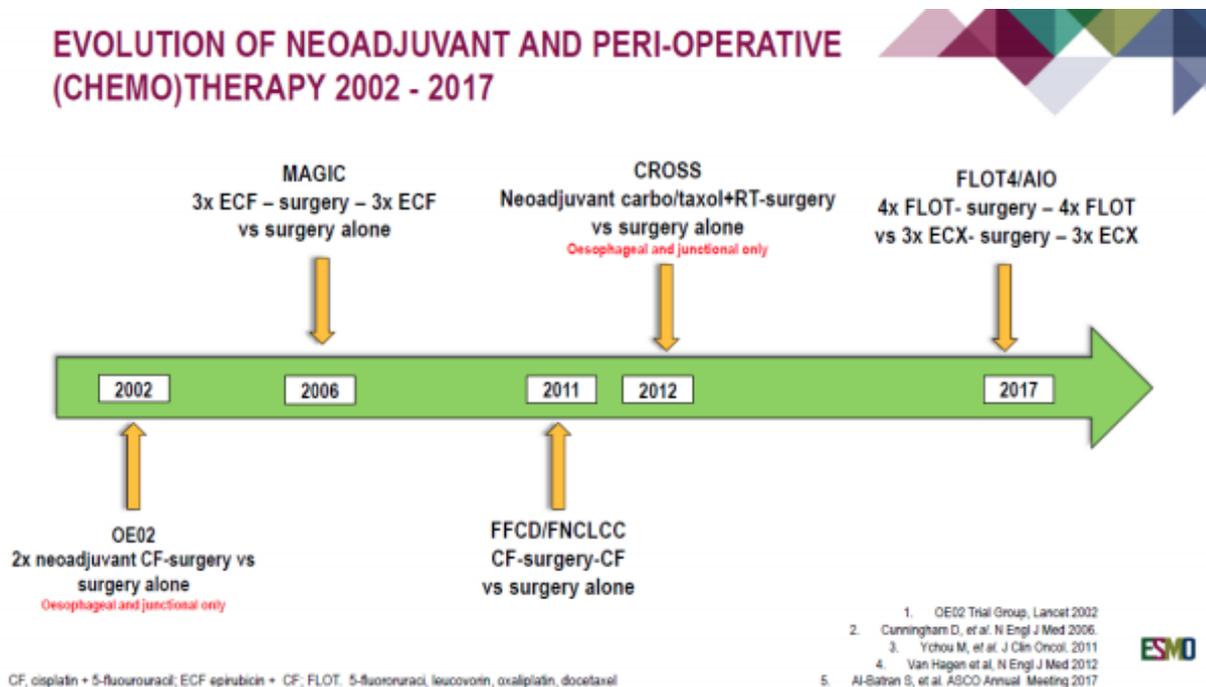
La comparaison des deux études est presque impossible et cela à cause des différences du design des études et des critères d'inclusion.

En effet pour pouvoir le faire, ces deux protocoles doivent être comparés d'une manière randomisée et prospective, pour cela une étude a été mise en place.

Il s'agit de l'étude de phase III CRITICS (chemoradiotherapy after induction chemotherapy in cancer of the stomach) et dont les premiers résultats ont été dévoilés au congrès de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) lors de sa 18ème édition [35]. CRITICS a porté sur 788 patients avec cancer gastrique résécable de stade Ib- IVa qui ont tous reçu une chimiothérapie pré-opératoire de 3 cycles comportant de l'épirubicine, un dérivé platine et du capécitabine. Les patients ont été randomisés ensuite en deux groupes : l'un a poursuivi avec 3 cycles de la même chimiothérapie et l'autre a reçu une radiothérapie, à raison de 45 Gy en 25 fractions, plus une chimiothérapie combinant paclitaxel hebdomadaire et capécitabine. Après un suivi de 50 mois, 405 patients sont décédés.

La survie à 5 ans était similaire dans les deux groupes (40,8 % et 40,9 %) avec une tolérance différente : plus d'effets secondaires de type hématologique dans le groupe chimiothérapie et de type gastro-intestinal dans le groupe radiochimiothérapie.

A noter que l'adhérence était globalement faible avec seulement 52 % et 47 % respectivement des patients qui ont bénéficié du traitement dans sa totalité.



**Figure 5: Évolution de la chimiothérapie péri opératoire.**

**La survie globale :**

Dans notre étude, la médiane de survie globale des patients est de 18 mois ;Ce chiffre témoigne de la gravité de ce cancer .au niveau mondial, le pronostic de ce cancer sombre et redoutable. Le taux de survie à 5 ans est de 15 % tous stades confondus [36]. Grâce au dépistage précoce, sa survie reste bonne au Japon avec un taux de survie de 61,6 % à 5 ans[7], alors que la survie globale à 5 ans aux Etats-Unis, en Europe et en Chine est seulement de 20-25 %[37].

# CONCLUSION

L'adénocarcinome de l'estomac reste un cancer au pronostic très grave d'autant plus s'il est diagnostiqué à un stade tardif.

A travers notre étude, qui s'est donnée la mission de combler le vide marqué par l'absence d'études de survie concernant ce cancer, nous avons pu apporter des éléments de réponse à la lumière des données de la littérature :

Au Maroc, le cancer gastrique a un pronostic médiocre comme c'est le cas à l'échelle mondiale. L'analyse de la survie nous a permis de retenir **3** facteurs pronostics qui ont influencé la survie des patients de notre série, il s'agit:

- le type histologique
- la localisation .
- du stade TNM.

Le dépistage et le diagnostic à un stade précoce restent la meilleure manière d'améliorer son pronostic. Il serait aussi souhaitable de recruter les malades de cancérologie digestive dans des services dédiés à cette pathologie pour avoir une meilleure expertise en la matière et ainsi un meilleur résultat.

# RÉSUMÉ

**Introduction :**

Le cancer gastrique est la 2ème cause de décès lié au cancer chez l'homme et la quatrième chez la femme, représentant ainsi un véritable problème de santé dans le monde. Le seul traitement curatif est la Résection chirurgicale qui ne concerne que 30-40% des patients seulement, Le cancer de l'estomac se caractérise par un pronostic sombre même dans les stades localisés pour lesquels la survie ne dépasse pas 30 à 40% à 5ans.

**Objectif :**

L'objectif de cette étude est d'analyser les différents facteurs pronostiques ayant conditionné la survie de 50 patients opérés pour un carcinome gastrique en utilisant une étude multivariée selon le modèle de Cox.

**Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée entre janvier 2014 et janvier 2019 (5ans). L'inclusion avait concerné le carcinome gastrique confirmé par les biopsies et l'examen histologique définitif de la pièce opératoire et qu'ont été traité au service d'oncologie médicale CHU Hassan II de Fès .Différents facteurs pronostiques étaient identifié en analyse univariée après analyse de la survie selon Kaplan-Meier et comparaison des taux de survie par le test du Log-rank à savoir, l'âge, le sexe, la localisation, le type histologique, la différenciation, le stade TNM , le degré d'extension locorégionale et à distance .

**Résultats :**

Durant cette période 210 cas de carcinome gastrique ont été répertorié dans notre service dont seulement 50 cas ont bénéficié d'un geste curatif .150 patients inclus étaient âgés en moyenne de 59 ans (écart -type de 12,57ans ) avec un sex-ratio (hommes/femmes) de 1,8. Dans tous les cas le carcinome était confirmé par les biopsies et l'examen histologique définitif de la pièce opératoire. Sur le plan histologique, il était moyennement différencié dans 28 cas (56%), peu différencié dans 14cas (28 %) et bien dans 8 cas (16 %),et l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent 56% des cas.Le carcinome était de siège antropylorique dans 56 % des cas et au niveau du cardia dans 26% cas . Selon

la classification TNM 56 % des cas étaient stade I et II , 44% étaient stade III. Une chimiothérapie péri-opératoire a été instauré chez 46% des cas de carcinome gastrique (pour les stades localement avancé ).Une chimiothérapie systémique adjuvante était réalisée chez 40% des patients porteurs d'un carcinome gastrique ,la RCC post opératoire réalisée chez seulement 14% malades . La survie médiane globale est de 18 mois avec un intervalle de confiance (IC 95 %) allant de 17,04 à 21,9 mois.. En analyse multivariée selon le modèle de Cox et après stratification selon les stades, la survie médiane globale selon le type histologique était de 12,3 mois pour le carcinome en bague à chaton versus 19mois mois pour le l'adénocarcinome gastrique avec une différence très significative (  $p < 0,03$ ). les stades I et II avaient une meilleure survie (23mois) par rapport aux stades III et IV (11mois) avec un  $p < 0,001$ la localisation antropylorique était associé à une meilleure survie  $p < 0.000$  .l'analyse des autres facteurs pronostiques n'était pas statistiquement significative dans notre étude.

**Conclusion :**

Dans cette série, l'étude multivariée des différents facteurs pronostiques conditionnant la survie des carcinomes gastrique en utilisant le modèle de Cox, n'a permis de retenir que trois facteurs influençant la survie de façon directe, à savoir le type histologique en bague à chaton et le stade TNM et la localisation .

# **ABSTRACT**

**Introduction:**

Gastric cancer is ranked as the fifth cancer in the world.. The mean age of onset is 70 years with a predominance of the male gender (sex ratio 2.5).

In Morocco, the annual incidence of stomach cancer has been steadily increasing for twenty years. During these three years, the incidence in humans has increased significantly.

**Objective:**

The objective of this study is to analyze the different prognostic factors that conditioned the survival of 50 patients operated on for gastric carcinoma using a multivariate study according to the Cox model

**Material and methods:**

This is a single-center retrospective study carried out between January 2014 and January 2019 (5 years). The inclusion concerned gastric carcinoma confirmed by biopsies and the final histological examination of the surgical piece and which were treated at the medical oncology service CHU Hassan II in Fez. Kaplan–Meier analysis and log-rank testing were used for the survival comparisons. Adjusted HRs with 95% CIs were calculated using univariate and multivariate Cox regression models to estimate the prognostic factors.  $P < 0.05$  was regarded as statistically significant.

**Results:**

This study found that The median overall survival is 18 months with a confidence interval (95% CI) ranging from 17.04 to 21.9 months .In univariate analysis, according to the Cox model and after stratification by stages, the median overall survival according to the histological type was 12.3 months for signet ring cell carcinoma\_ versus 19 months for gastric adenocarcinoma with a very significant difference ( $p < 0.03$ ) .Stages I and II had better survival (23 months) compared to stages III (11 months) with a  $p < 0.001$ .The average localization had better survival compared to the antropyloric, cardio fundal localization with a significant difference ( $p < 0.000$ ) .In multivariate analysis, we came to only 3 prognostic

factors, the signet ring cell carcinoma type ( $p < 0.01$ ) and the TNM stage ( $p < 0.02$ ). Moreover, no significant link was found in the analysis of the other prognostic factors.

**Conclusion:**

In this series, the multivariate study of the various prognostic factors conditioning the survival of gastric carcinomas, has only allowed to retain three factors influencing the survival in a direct way, namely the histological type in signet ring cell and TNM stage and localisation .

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10- 29.
- [2]. Talley NJ. Is time to screen and treat H Pylori to prevent gastric cancer? *Lancet* 2008; 372 :350-1
- [3]. De Angelis, R. et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-- 5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 15, 23–34 (2014).
- [4]. Henson, D. E., Dittus, C., Younes, M., Nguyen, H. & Albores-Saavedra, J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 128, 765–70 (2004).
- [5]. Waterhouse J, Muir C, Correa P: Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication no.15, International Agency for Research on Cancer, Lyon1976
- [6]. De Angelis R, Sant M, Coleman M P, Francisci S, Baili P et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *The lancet oncology* 2014, 15(1) :23 - 34.
- [7]. Tomohiro Matsuda, WakikoAjiki, Tomomi Marugame, AkikoIoka, Hideaki T sukumaand TomotakaSobue, Research Group of Population-Based Cancer Registries of Japan. Population-based Survival of Cancer Patients Diagnosed Between 1993 and 1999 in Japan: A Chronological and International Comparative Study.*Jpn J ClinOncol* 2011;41(1)40–51.
- [8]. S. Msika, A.M. Benhamiche, J.-L.Jouve, P. Rat, J. Faivre. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer.A population-based study.*European Journal of Cancer* 36 (2000) 390±396.
- [9]. WitoldKycler ACDEF, MarekTeresiak B, CezaryŁoziński B. Prognostic factors for patients with gastric cancer after surgical resection. *Rep PractOncolRadiother*, 2006; 11(5): 235-246.
- [10]. ChikaraKunisaki, M.D., Ph.D.\*, Hirotoshi Akiyama, M.D., Ph.D., Masato Nomura, M.D., Goro Matsuda, M.D., YuichiOtsuka, M.D., Hidetaka Andrew Ono, M.D., Ph.D., Hiroshi Shimada, M.D., Ph.D. Comparison of surgical outcomes of gastric cancer in elderly and middle-aged patients. *The American Journal of Surgery* 191 (2006) 216– 224).

- [11]. Park YK, Kim JC, Koh YS, et al. Early gastric carcinoma in young patients. *Int Surg*. 2006;91:316–319.
- [12]. Schauer M, Peiper M, Theisen J, Knoefel W. Prognostic factors in patients with diffuse type gastric cancer (linitis plastica) after operative treatment. *Eur J Med Res* 2011;16:29–33.
- [13]. Van Krieken JH, Sasako M, van de velde CJ. Gastric cancer. In: Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O’Sullivan B, Sobin LH, Wittekind C, editors. *Prognostic factors in cancer*. New York: Wiley- Liss; 2001. p. 251–65.
- [14]. Taghavi S, Jayarajan S N, Davey A, Willis A I. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012, 30(28):3493-3498
- [15]. WitoldKycler ACDEF, MarekTeresiak B, CezaryŁoziński B. Prognostic factors for patients with gastric cancer after surgical resection. *Rep PractOncolRadiother*, 2006; 11(5): 235-246
- [16]. C. Kunisaki, H. Akiyama, M. Nomura, G. Matsuda, Y. Otsuka, H. Ono, H. Shimada. Surgical Outcomes for Early Gastric Cancer in the Upper Third of the Stomach. *J Am CollSurg* 2005;200:15-19.
- [17]. Kooby DA, Surawinata A, Klimstra DS et al: Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg*, 2003; 237: 828–37.
- [18]. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and results: incidence, stomach cancer. Available at: [http://www.seer.cancer.gov/faststats/html/inc\\_stomach.html](http://www.seer.cancer.gov/faststats/html/inc_stomach.html)2004
- [19]. 43. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: Validation in a large, multicenter series *EJSO* 34 (2008)
- [20]. .Joseph FAYÇAL, Christophe BESSAGUET, Jean-Baptiste NOUSBAUM, Jean-Michel CAUVIN, Franck CHOLET, Karine BIDEAU, Michel ROBASZKIEWICZ, Hervé GOUÉROU. Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the French district of Finistère between 1984 and 1995. *GastroenterolClinBiol* 2005;29:23-32. Masson, Paris, 2005.

- [21]. A.E. Dassen, V.E.P.P. Lemmens, L.V. van de Poll-Franse, G.J. Creemers, S.J. Brenninkmeijer, D.J. Lips, A.A.M. vdWurff, K. Bosscha, J.W.W. Coebergh. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: A population-based study in the Netherlands. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 46 (2010) 1101– 1110.
- [22]. Meyer Ch, Lozac'h P, Schaffer P, Hedelin G, Sartori V. Enquête de l'Association Française de Chirurgie. In *Le cancer de l'estomac. Rapport du 100ème congrès de chirurgie Français*. Paris, France, Editions Arnette, 1998.
- [23]. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Study. *Ann Surg* 1998;228:449–61.
- [24]. Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, Benson A, Cunningham D, Diaz-Rubio E, et al. The neoadjuvant, surgical and adjuvant treatment of gastric carcinoma. Current expert opinion derived from the Seventh World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005. *Ann Oncol* 2006;17:vi13—8.
- [25]. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11—20.
- [26]. Slim K, Blay JY, Brouquet A, Chatelain D, Comy M, Delperro JR, et al. (Digestive oncology : surgical practices). *J Chir (Paris)*. mai 2009;146 Suppl 2:S11-80.
- [27]. Al Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol* 2017. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0515
- [28]. 87-Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a metaanalysis. *Jama* 2010.303(17):1729-1737.

- [29]. Yung-Jue B, Young-Woo K, Han-Kwang Y, Hyun Cheol C, Young-Kyu P et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2012, 379(9813):315-321.
- [30]. 89- Macdonald JS et al. "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction." *New England Journal of Medicine* (2001). 345(10): 725-730.
- [31]. 90-Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T. Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of under treatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 278-86.
- [32]. 91- Kim S, Lim DH, Lee J, Ki Kang W, MacDonald JS, Park CH et al.  
An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach.
- [33]. 92-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.
- [34]. 93-Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *Journal of clinical oncology* 2012.30(3):268-273.
- [35]. 94-Dikken JL, Van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, Lind PA, Putter H, Jansen EP et al. CANCER DE L'ESTOMAC A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study.

ESMO 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer (Barcelone):

29 juin – 2 juillet 2016.

- [36]. ARTRU Pascal. Radio-chimiothérapie des cancers gastriques. POSTU 2003 PARIS.
- [37]. Anne-Marie Bouvier a, Milena Sant b, ArduinoVerdecchia c, David Forman d,RonaldDamhuis e, Jan Willem Coebergh f, EmanueleCrocetti g, Paolo Crosignani h, Lorenzo Gafa i, Guy Launoy j, Carmen Martinez-Garcia k, Ivan Plesko l, Vera Pompe- Kirn,JadwigaRachtan , Michel Velten, Marina Vercelli, Maria Zwierko, Jacques Esteve, Jean Faivre. What reasons lie behind long- term survival differences for gastric cancer within Europe? EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 46 (2010) 1086– 1092.

# **ANNEXES**

## 1. Classification clinique UICC (2009) (7<sup>em</sup> Edition)

- **Tx** : renseignements insuffisants pour classer la tumeur
- **T0** : Pas de tumeur primitive
- **Tis** : carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria (dysplasie de haut grade)
- **T1** : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous muqueuse (kc superficiel)
  - T1a** : tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse
  - T1b** : tumeur envahissant la sous-muqueuse
- **T2** : Tumeur envahissant la musculuse
- **T3** : Tumeur envahissant la sous-séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)
- **T4** : Tumeur envahissant la séreuse ou les structures adjacentes
  - T4a** : tumeur envahissant la séreuse
  - T4b** : tumeur envahissant les structures adjacentes (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine)
- **Nx** : renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux ou moins de 15 gg examinés
- **N0** : Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- **N1** : 1 à 2 gg +
- **N2** : 3 à 6 gg+

- **N3** : envahissement de 7 gg ou plus
  - N3a** : envahissement de 7 à 15 gg
  - N3b** : plus de 15 gg
- Métastases à distance
  - **Mx** : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
  - **M0** : Pas de métastases à distance
  - **M1** : Présence de métastases à distance (dont les gg rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques et sus-clav)

**Stades :**

**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

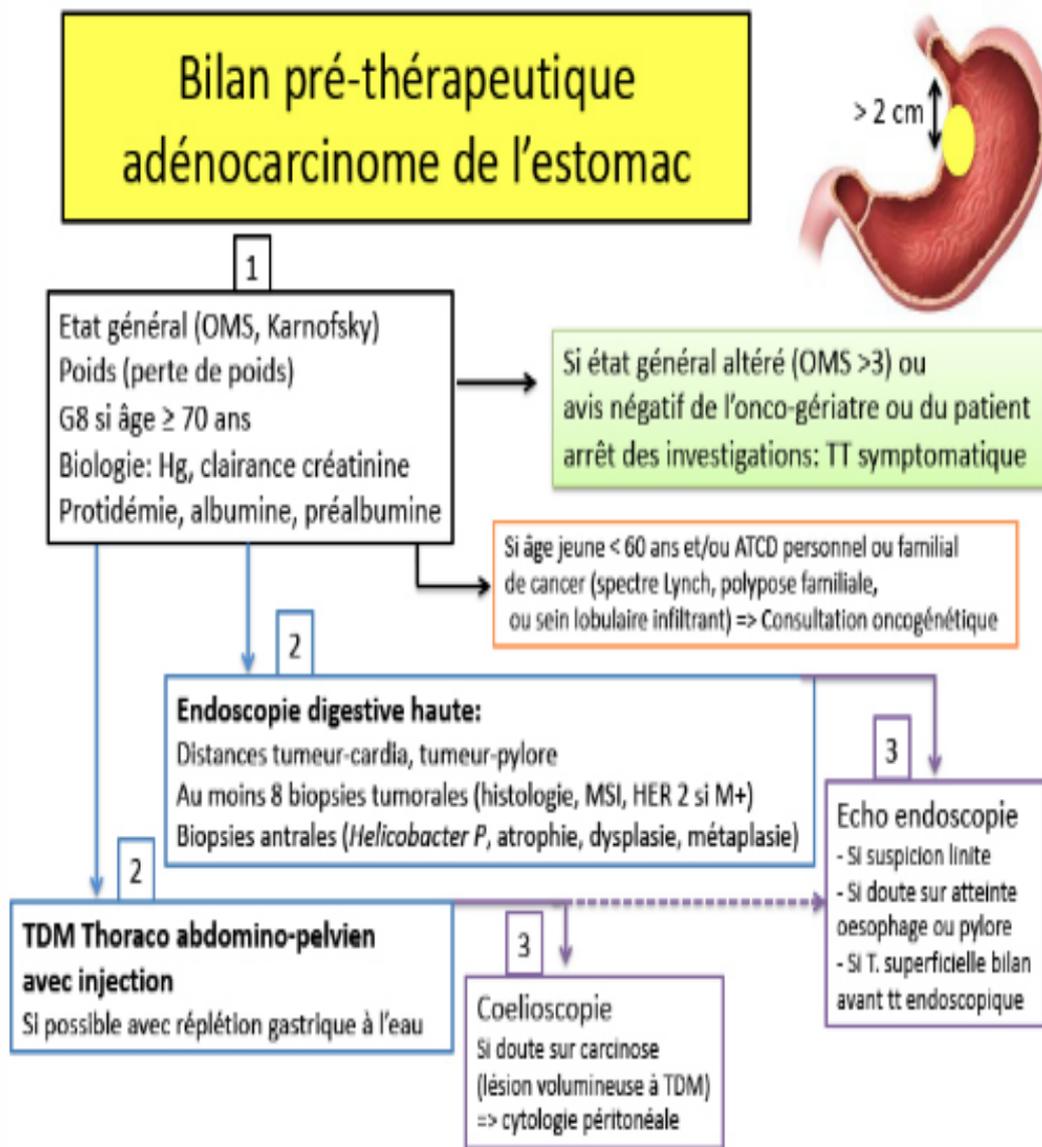
## 2. Performances status de l'OMS :

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

- **OMS 0** : personne normale, activité physique intacte, efforts possibles sans limitation
- **OMS 1** : réduction des efforts, autonomie complète
- **OMS 2** : personne encore autonome, se fatigue facilement, nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour
- **OMS 3** : personne dépendante, lever possible, ne fait pas sa toilette seule.
- **OMS 4** : dépendance totale, état quasi grabataire

### 3. Explorations pré-thérapeutiques (Algorithme 1)

Le bilan pré-thérapeutique doit être adapté à l'état général.



4. Traitement des formes localisées (algorithme2)

Traitement de l'adénocarcinome gastrique non linitique chez un patient opérable non métastatique (TDM TAP<sup>1</sup>)

