



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique  
Université Salah BOUBNIDER – Constantine 3  
Faculté de Médecine  
Département de Médecine



Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

# CHIRURGIE ET CHIMIOThERAPIE COMBINÉE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER GASTRIQUE : ÉTUDE COMPARATIVE

PRÉSENTÉE PAR

DR. RACHIDA BENHAMADA

MAITRE-ASSISTANTE EN CHIRURGIE

Directeur de thèse : Pr Salim MAKHLOUFI

Composition du Jury :

**Président** : Pr. Kamel DJEROUA. Chirurgie générale, Faculté de Médecine de Constantine.

**Membres** :

Pr. Salim MAKHLOUFI. Chirurgie générale, Faculté de Médecine de Constantine.

Pr. Leila BEDDAR. Anatomie pathologique, Faculté de Médecine de Constantine.

Pr. Nadia FERDI. Onco-radiologie, Faculté de Médecine de Constantine.

Pr. Omar BAFEL. Chirurgie générale, Faculté de Médecine de Batna.

Pr. Mohammed Lamine NIBOUCHA. Chirurgie générale, Faculté de Médecine de Constantine.

Dr. Dalila REMACHE. MCA, Chirurgie générale, Faculté de Médecine de Constantine.

Présentée et soutenue publiquement le : 25 juillet 2022

## **REMERCIEMENTS**

A Monsieur le professeur MAKHLOUFI directeur de cette thèse, pour sa confiance et patience, son humilité, sa disponibilité, ses précieux conseils avisés, sa supervision éclairée tout au long de la réalisation et la rédaction de ce travail.

A Monsieur le professeur DJAROUA président de cette thèse. Ainsi qu'au membres du jury PR BEDAR, PR FERDI, PR BAFDEL, PR NIBOUCHA, PR REMACHE, je reste très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce modeste travail, et de lui consacrer de votre temps précieux, votre compétence, votre rigueur et expertise, votre culture scientifique, et vos qualités humaines. Veuillez accepter, chers maîtres, le témoignage de ma profonde reconnaissance, et l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A mes maîtres qui m'ont fourni les outils nécessaires de la réussite qui ont cru en moi et guidé mes premiers pas en chirurgie. PR MAAOUI, PR IMESSAOUDENE, PR ARBAOUI.

A mon Amie DR BENNAMOUN pour son aide et ses encouragements.

A toute l'équipe médical et paramédical du service de chirurgie « A » du CHUC et à leur tête Monsieur le PR BENDJABELLAH.

A Monsieur A. BRIHMAT pour toute l'aide qu'il m'a apporté pour l'accomplissement de ce travail.

A Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail. A tous mes patients, merci pour votre confiance.

## **DEDICACES**

A mes très chers parents

Qui ont cru en moi et qui m'ont encouragée dans toutes les étapes de ma vie.

Votre présence à mes côtés a été la principale source de ma force.

Que Dieu vous protège et vous prête longue et heureuse vie.

A ma sœur, mes frères, ma belle-sœur et mon beau frère

A mes adorables neveux et nièces.

A toute ma famille spécialement mon oncle Abdelali et ses enfants.

A tous mes amis

A la mémoire du défunt Abdelhalim qui aurai été heureux de voir l'accomplissement de ce travail.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	2
DEDICACES .....	3
SOMMAIRE.....	4
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	11
ABREVIATIONS .....	13
INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE .....	15
PREMIERE PARTIE : .....	16
ETUDE THEORIQUE .....	16
<b>1 BASES EPIDEMIOLOGIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>2 RAPPELS EMBRYO-HISTOLOGIQUES.....</b>	<b>19</b>
2.1 EMBRYOLOGIE .....	19
2.1.1 <i>Formation de l'ébauche gastrique</i> .....	19
2.1.2 <i>Rotations</i> .....	19
2.2 HISTOLOGIE .....	20
<b>3 BASES PHYSIOLOGIQUES .....</b>	<b>21</b>
3.1 MOTRICITE GASTRIQUE .....	21
3.2 SECRETION GASTRIQUE.....	22
3.3 BARRIERE MUQUEUSE GASTRIQUE .....	23
<b>4 BASES ANATOMIQUES.....</b>	<b>24</b>
4.1 SITUATION .....	24
4.2 CONFIGURATION EXTERNE .....	24
4.3 CONFIGURATION INTERNE.....	24
4.4 MOYENS DE FIXITE ET RAPPORTS DE L'ESTOMAC .....	25
4.5 VASCULARISATION.....	26
4.5.1 <i>Artérielle</i> .....	26
4.5.2 <i>Veineuse</i> .....	27
4.5.3 <i>Drainage lymphatique de l'estomac</i> .....	28
4.5.3.1 <i>Chaîne coronaire stomachique</i> .....	29



4.5.3.2	Chaîne ganglionnaire hépatique .....	30
4.5.3.3	Chaîne splénique .....	30
<b>5</b>	<b>BASES ANATOMOPATHOLOGIQUES.....</b>	<b>32</b>
5.1	MACROSCOPIE.....	32
5.2	MICROSCOPIE.....	32
5.3	CLASSIFICATION DE LAUREN .....	32
5.4	CLASSIFICATION OMS 2019 (5ÈME ÉDITION) .....	33
5.5	CLASSIFICATION TNM DE UICC 2017 (8ÈME ÉDITION) [ <a href="#">21</a> ] .....	34
5.6	MODE D'EXTENSION TUMORALE .....	36
5.6.1	<i>Extension pariétale</i> .....	36
5.6.2	<i>Extension ganglionnaire</i> .....	36
5.6.3	<i>Extension péritonéale</i> .....	37
<b>6</b>	<b>BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES .....</b>	<b>38</b>
6.1	FACTEURS DE RISQUES.....	38
6.1.1	<i>Régime alimentaire</i> .....	38
6.1.2	<i>Infection à hélicobacter pylori (HP)</i> .....	38
6.1.3	<i>Facteurs génétiques</i> .....	40
6.1.4	<i>Tabagisme</i> .....	41
6.2	LÉSIONS PRECANCEREUSES .....	41
6.2.1	<i>Gastrite chronique atrophique</i> .....	41
6.2.2	<i>Ulcère gastrique</i> .....	42
6.2.3	<i>Polypes gastriques</i> .....	42
6.2.4	<i>Maladie de Ménétrier</i> .....	42
6.2.5	<i>Gastrectomie partielle</i> .....	42
6.2.6	<i>Achlorhydries iatrogènes</i> .....	42
<b>7</b>	<b>DIAGNOSTIC .....</b>	<b>43</b>
7.1	MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	43
7.1.1	<i>Symptomatologie</i> .....	43
7.1.2	<i>Examen clinique</i> .....	43
7.2	ENDOSCOPIE DIGESTIVE HAUTE .....	44
7.3	BILAN D'EXTENSION .....	44
7.3.1	<i>Scanner thoraco-abdominopelvien</i> .....	44
7.3.2	<i>Écho-endoscopie</i> .....	44
7.3.3	<i>IRM</i> .....	44

7.3.4	<i>Laparoscopie exploratrice</i>	45
7.3.5	<i>Tomographie par émission de positons (TEP)</i>	45
7.3.6	<i>Marqueurs tumoraux</i>	45
<b>8</b>	<b>TRAITEMENT</b>	<b>46</b>
8.1	FORMES LOCALISEES	47
8.1.1	<i>Traitement endoscopique</i>	47
8.1.2	<i>Traitement chirurgical</i>	47
8.1.3	<i>Traitements systémiques</i>	48
8.1.3.1	Chimiothérapie périopératoire	48
8.1.3.2	Chimiothérapie adjuvante	48
8.1.3.3	Radiothérapie	48
8.1.3.4	Immunothérapie	48
8.2	FORMES LOCALEMENT AVANCEES ET/OU METASTATIQUES	48
<b>1</b>	<b>OBJECTIFS</b>	<b>51</b>
1.1	OBJECTIF PRINCIPAL	51
1.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	51
<b>2</b>	<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>52</b>
2.1	PROTOCOLE D'ETUDE	52
2.1.1	<i>Type d'étude</i>	52
2.1.2	<i>Population d'étude</i>	52
2.1.2.1	Critères d'inclusion	52
2.1.2.2	Critères de non inclusion	52
2.1.2.3	Critères d'exclusion	52
2.1.2.4	Taille d'échantillon	53
2.1.3	<i>Méthodes</i>	53
2.1.3.1	Recueil des données	53
2.1.3.2	Critères diagnostiques	53
2.1.3.2.1	Cliniques	53
2.1.3.2.2	Biologiques	54
2.1.3.2.3	Endoscopiques	54
2.1.3.2.4	Anatomopathologiques	54
2.1.3.2.5	Radiologiques	54
2.1.3.3	Randomisation	55
2.1.3.4	Protocoles	55
2.1.3.5	Suivi	56
2.1.3.5.1	Sur le plan oncologique	56
2.1.3.5.2	Sur le plan chirurgical	56

2.1.3.5.3	Sur le plan anatomo-pathologique .....	57
2.1.3.5.4	Sur le plan du suivi post thérapeutique .....	57
2.1.3.5.5	Sur le plan récidives .....	58
2.1.3.6	Critère de jugement .....	59
2.2	ANALYSE STATISTIQUE .....	59
<b>3</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>61</b>
3.1	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	61
3.1.1	<i>Nombre de patients</i> .....	61
3.1.2	<i>Âge</i> .....	61
3.1.3	<i>Sexe</i> .....	62
3.1.4	<i>Origine géographique des patients</i> .....	63
3.1.5	<i>BMI (body mass index)</i> .....	63
3.2	DONNEES CLINIQUES .....	64
3.2.1	<i>Répartition des patients selon les antécédents</i> .....	64
3.2.2	<i>Répartition des patients selon le délai diagnostic</i> .....	64
3.2.3	<i>Répartition des patients selon la symptomatologie révélatrice</i> .....	65
3.3	DONNEES ENDOSCOPIQUES .....	65
3.3.1	<i>Répartition selon le siège de la tumeur</i> .....	65
3.3.2	<i>Répartition selon l'aspect macroscopique</i> .....	66
3.4	DONNÉES ANATOMO-PATHOLOGIQUES .....	66
3.4.1	<i>Répartition selon la classification de LAUREN</i> .....	66
3.4.2	<i>Répartition selon le degré de différenciation</i> .....	66
3.5	DONNEES BIOLOGIQUES .....	67
3.6	GROUPAGE SANGUIN DES PATIENTS .....	68
3.7	DONNEES DE L'IMAGERIE (TDM) .....	68
3.8	CHIMIOTHERAPIE .....	69
3.8.1	<i>Répartition des patients selon les centres d'oncologie</i> .....	69
3.8.2	<i>Observance de la chimiothérapie</i> .....	69
3.8.3	<i>Toxicité de la chimiothérapie</i> .....	70
3.8.4	<i>Réévaluation post chimiothérapie</i> .....	71
3.9	CHIRURGIE .....	71
3.9.1	<i>Répartition selon le délai de l'acte chirurgical</i> .....	71
3.9.2	<i>Répartition selon le geste opératoire effectué</i> .....	72
3.9.3	<i>Répartition selon la durée opératoire</i> .....	73
3.9.4	<i>Répartition selon l'instauration d'une transfusion sanguine</i> .....	73

3.9.5	<i>Répartition selon la durée du séjour post opératoire</i>	73
3.9.6	<i>Répartition selon les complications post opératoires</i>	73
3.9.6.1	Mortalité	74
3.9.6.2	Morbidité	74
3.10	ANATOMIE PATHOLOGIQUE	75
3.10.1	<i>Répartition selon la taille tumorale</i>	75
3.10.2	<i>Répartition selon le curage ganglionnaire</i>	75
3.10.3	<i>Cytologie péritonéale</i>	75
3.10.4	<i>Emboles vasculaires (EV) et engrainement péri Nerveux (EPN)</i>	76
3.10.5	<i>Classification pTNM 8<sup>ème</sup> édition 2017</i>	76
3.11	RECIDIVES	77
3.11.1	<i>Répartition selon les récives ou décès</i>	77
3.11.2	<i>Répartition selon le délai d'apparition</i>	77
3.11.3	<i>Répartition selon le type de récive</i>	78
3.11.4	<i>Devenir des récives</i>	78
3.11.5	<i>Devenir des réponses complètes</i>	78
3.11.6	<i>Décès à Distance</i>	79
3.12	SURVIE	80
3.12.1	<i>Survie globale</i>	80
3.12.1.1	Survie Globale dans toute la série et par bras :	80
3.12.1.2	Survie Globale en fonction du pT	82
3.12.1.3	Survie globale en fonction du pN	82
3.12.1.4	Survie globale en fonction de la classification de Lauren	85
3.12.1.5	Survie globale en fonction des stades UICC	86
3.12.2	<i>Survie sans récive</i>	88
	– Survie sans récive par groupe	89
	– Survie sans récive en fonction de l'âge	90
	– Survie sans récive en fonction du stade ASA	90
3.13	RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS	99
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>101</b>
4.1	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	101
4.1.1	<i>Age et sexe</i>	101
4.1.2	<i>BMI</i>	101
4.2	DONNEES CLINIQUES	102
4.2.1	<i>Facteurs de risques</i>	102
4.2.2	<i>Circonstances de découverte</i>	102

4.2.3	<i>Examen clinique</i> .....	102
4.2.4	<i>Biologie</i> .....	103
4.2.5	<i>Données endoscopiques</i> .....	103
4.2.6	<i>Données morphologiques</i> .....	104
4.3	CHIMIOThERAPIE .....	105
4.3.1	<i>Observance de la chimiothérapie</i> .....	105
4.3.2	<i>Tolérance et toxicité de la chimiothérapie</i> .....	106
4.4	CHIRURGIE .....	109
4.5	MORTALITÉ ET MORBIDITÉ POST OPÉRATOIRE .....	114
4.6	RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	116
4.7	RÉCIDIVE ET SURVIE .....	121
4.8	LIMITES DE NOTRE TRAVAIL .....	126
<b>5</b>	<b>CONCLUSION &amp; RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>128</b>
<b>6</b>	<b>PERSPECTIVES</b> .....	<b>129</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>141</b>

# LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries</i> [8].....	18
<i>Figure 2: Rotations de l'estomac</i> [11] .....	19
<i>Figure 3: Histologie de la paroi gastrique</i> [12].....	20
<i>Figure 4: Cinétique de la vidange gastrique</i> [12] .....	21
<i>Figure 5: Mécanismes de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale gastrique</i> [12] .....	22
<i>Figure 6: Rapports antérieurs de l'estomac et moyens de fixités</i> [13] .....	26
<i>Figure 7: Anatomie et vascularisation de l'estomac (EMC)</i> [14] .....	28
<i>Figure 8: Différentes chaînes du drainage lymphatique</i> .....	29
<i>Figure 9: Classification Japonaise des relais ganglionnaires gastrique</i> [16] .....	31
<i>Figure 10: Hétérogénéité morphologique en GC. Plusieurs profils histologiques sont représentés selon la classification de l'OMS</i> [20].....	34
<i>Figure 11: Pathogénèse de l'infection à HP</i> .....	39
<i>Figure 12 : Répartition selon les tranches d'âge dans les 2 groupes</i> .....	61
<i>Figure 13 : Répartition selon le sexe dans le groupe CP</i> .....	62
<i>Figure 14 : Répartition selon le sexe dans le groupe CC</i> .....	62
<i>Figure 15 : Répartition des patients selon les antécédents dans le Groupe CP</i> .....	64
<i>Figure 16 : Répartition des patients selon les antécédents dans le groupe CC</i> .....	64
<i>Figure 17: Degré de différenciation</i> .....	67
<i>Figure 18: Survie globale par stade pN</i> .....	83
<i>Figure 19: Survie Globale par stade</i> .....	84
<i>Figure 20: Courbe de survie globale en fonction du type histologique de Lauren</i> .....	85
<i>Figure 21: Courbe de survie globale en fonction du type histologique de Lauren et par bras</i> ....	85
<i>Figure 22: Courbe de la survie sans récurrence dans la série</i> .....	89
<i>Figure 23: Survie sans récurrence par bras</i> .....	89
<i>Figure 24: Survie sans récurrence en fonction de l'âge</i> .....	90
<i>Figure 25: Courbe de SSR en fonction des stade pN</i> .....	95

# LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I: Stades de l'UICC 2017.....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau II : Répartition des patients selon l'âge .....</i>	<i>61</i>
<i>Tableau III : Répartition des patients selon le sexe .....</i>	<i>62</i>
<i>Tableau IV : Répartition des patients par wilaya .....</i>	<i>63</i>
<i>Tableau V : BMI des patients .....</i>	<i>63</i>
<i>Tableau VI : Délai diagnostique dans les 2 groupes .....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau VII : Répartition selon la symptomatologie .....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau VIII : Répartition selon le siège .....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau IX: Aspect macroscopique .....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau X : Type histologique selon la classification de LAUREN.....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau XI: Degré de différenciation.....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau XII : Résultats biologiques des patients .....</i>	<i>67</i>
<i>Tableau XIII : Répartition selon le groupage .....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau XIV : Classification cTNM des patients dans les deux groupes .....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau XV : Répartition des patients selon les services d'oncologie.....</i>	<i>69</i>
<i>Tableau XVI : Récapitulatif des cycles de chimiothérapie en pré et en post opératoire.....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau XVII : Répartition des patients en fonction du geste opératoire.....</i>	<i>72</i>
<i>Tableau XVIII : Durée opératoire dans les deux groupes.....</i>	<i>73</i>
<i>Tableau XIX: Durée du séjour post opératoire .....</i>	<i>73</i>
<i>Tableau XX : Répartition des complications selon le grade et se selon le groupe .....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau XXI : Taille tumorale moyenne à l'examen macroscopique .....</i>	<i>75</i>
<i>Tableau XXII : Répartition selon la présence des embolies vasculaires.....</i>	<i>76</i>
<i>Tableau XXIII : Répartition selon la classification pTNM.....</i>	<i>76</i>
<i>Tableau XXIV : Récidives .....</i>	<i>77</i>
<i>Tableau XXV : Délai de la récurrence .....</i>	<i>77</i>
<i>Tableau XXVI : Répartition selon le type de récurrence .....</i>	<i>78</i>
<i>Tableau XXVII : Détails des patients avec une réponse histologique complète.....</i>	<i>79</i>
<i>Tableau XXVIII: Répartition selon les différentes causes de décès.....</i>	<i>79</i>
<i>Tableau XXIX : Survie globale des patients dans toute la série et par bras.....</i>	<i>80</i>

<i>Tableau XXX : Survie globale par stade pT</i> .....	82
<i>Tableau XXXI : Survie globale en fonction des stades pN</i> .....	82
<i>Tableau XXXII : Survie globale par en fonction du stade pN par groupe</i> .....	83
<i>Tableau XXXIII : Survie globale en fonction des stades de l'UICC</i> .....	86
<i>Tableau XXXIV : Survie en fonction des stades UICC par groupe</i> .....	88
<i>Tableau XXXV : Survie sans récurrence en fonction du stade pN</i> .....	94
<i>Tableau XXXVI : Survie sans récurrence en fonction du type de gastrectomie</i> .....	96
<i>Tableau XXXVII : Récapitulatif et comparatif des stades pré thérapeutiques de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature</i> .....	105
<i>Tableau XXXVIII : Observance de la chimiothérapie dans la littérature et dans notre série</i> .....	106
<i>Tableau XXXIX : Délai moyen à la chirurgie</i> .....	109
<i>Tableau XL</i> .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>



# ABBREVIATIONS

ACE	antigène carcino-embryonnaire
ADCI	adénocarcinome a cellules en bague à chaton
ADK	Adénocarcinome
AG	Adénocarcinome Gastrique
ATCD	Antécédant
BMI	Body Masse Index
CA199	Carbohydrat Antigen 19.9
CG	Cancer gastrique
CHIP	Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale
CHUC	Centre hospitalier universitaire de Constantine
CMM	Complexe moteur migrant
CP	Carcinose péritonéale
CPO	Chimiothérapie péri opératoire
CVC	Circulation veineuse collatérale
DCD	Décédé
EPH	Etablissement public hospitalier
EPN	Engainement péri Nerveux
EV	Embol vasculaire
GB	Globules blancs
GT	Gastrectomie totale
HER2	Récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2
HP	Hélicobacter pylori
IL	Interleukine
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
JRSGC	Japanese Research Society for Gastric Cancer
MSI	Instabilité microsatellite
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PQTS	Plaquette
RAC	Réhabilitation Améliorée en Chirurgie.
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SG	Survie globale
SSR	Survie sans récurrence
TCK	Temps de céphaline kaolin
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TP	Taux de prothrombine
UICC	Union International Contre le Cancer
VR	Vivant en Récurrence
VSR	Vivant Sans Récurrence



# **INTRODUCTION**

## **INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE**

Le cancer gastrique se définit comme étant une tumeur dont le centre se situe au minimum à 2 cm en dessous de la jonction œsogastrique. Il s'agit dans plus de 90% des cas d'un adénocarcinome.

Malgré la nette diminution de fréquence au cours de ces dernières années, surtout dans les pays développés, le cancer gastrique demeure une pathologie fréquente dans le monde, le diagnostic étant souvent tardif lorsque la tumeur est localement avancée ou métastasée aggravant ainsi le pronostic. Si la plupart des auteurs préconisent actuellement la gastrectomie (distale ou totale en fonction du siège ou du type histologique) avec curage ganglionnaire D2 (sans splénectomie) pour les cancers gastriques stades II–III [1, 2], il n'en demeure pas moins que la seule exérèse du site tumoral et de son environnement ganglionnaire ne suffit pas à éviter les récurrences tumorales. Ainsi, plus d'un tiers des patients rechutent avant 5 ans avec une médiane de survie sans récurrence proche de 3 ans [3]. C'est pour cela qu'ont été développées différentes stratégies multimodales, à même de réduire les risques de récurrence.

Certes il n'existe pas actuellement de consensus relatif à une meilleure stratégie thérapeutique pour les tumeurs non métastatiques nécessitant une résection curative.

De ce fait, trois types de stratégies thérapeutiques se distinguent à travers le monde :

- La radiochimiothérapie postopératoire (Amérique du Nord) [4].
- La chimiothérapie adjuvante (Asie) [5].
- La chimiothérapie périopératoire (Europe) [6, 7].

A signaler que les différentes études effectuées en Algérie, souvent uni disciplinaires et uni centriques afin d'évaluer et analyser les résultats de la prise en charge des adénocarcinomes gastriques, n'ont pas permis d'établir un consensus.

L'objectif de notre travail réside dans l'analyse des résultats de deux stratégies thérapeutiques onco-chirurgicales réalisées au sein du service de chirurgie A » du CHUC que sont :

- Une chirurgie optimale associée à une chimiothérapie péri-opératoire.
- Une chirurgie optimale associée à une chimiothérapie adjuvante.

Dans le traitement du cancer gastrique résecable non métastatique afin d'évaluer le bénéfice sur la survie.



**PREMIERE PARTIE :**

**ETUDE THEORIQUE**

# **1 BASES EPIDEMIOLOGIQUES**

Pendant longtemps le cancer gastrique était le cancer le plus fréquent au monde, jusqu'à ces 60 dernières années où son incidence a commencé à diminuer de façon régulière occupant actuellement la cinquième place après les cancers du poumon, du sein, du colo-rectum et de la prostate. Plus d'un million de nouveaux cas ont été diagnostiqués dans le monde en 2020 [8].

Cette incidence varie en fonction de critères géographiques : les taux les plus élevés étant observés en Asie de l'est (Chine Japon) et en Amérique latine, contrairement à l'Amérique du nord et l'Europe du nord où ces taux sont généralement plus faibles et équivalents à ceux observés dans le continent africain.

La fréquence évolue différemment en fonction de la localisation et surtout des types de cancer, l'incidence des formes proximales et des formes diffuses est en augmentation par rapport aux formes distales et intestinales [9].

En Algérie il occupe également la cinquième place des cancers chez l'homme avec une incidence de 9,5 nouveaux cas par 100 000 habitants et la sixième place chez la femme avec une incidence de 7,6 nouveaux cas par 100 000 habitants (ref institut national de santé public registre des tumeurs d'Alger 2017).

Concernant le sexe et l'âge, le cancer gastrique est deux fois plus fréquent chez l'homme, l'âge moyen de survenue étant de 75ans.

Pour ce qui est de la mortalité le cancer gastrique représente la quatrième cause de mortalité, après avoir été le cancer le plus mortel dans le monde jusqu'au années 80 [10]. Actuellement, selon l'organisation mondiale de la santé, il a été dénombré en 2020, 768 793 décès enregistrés.

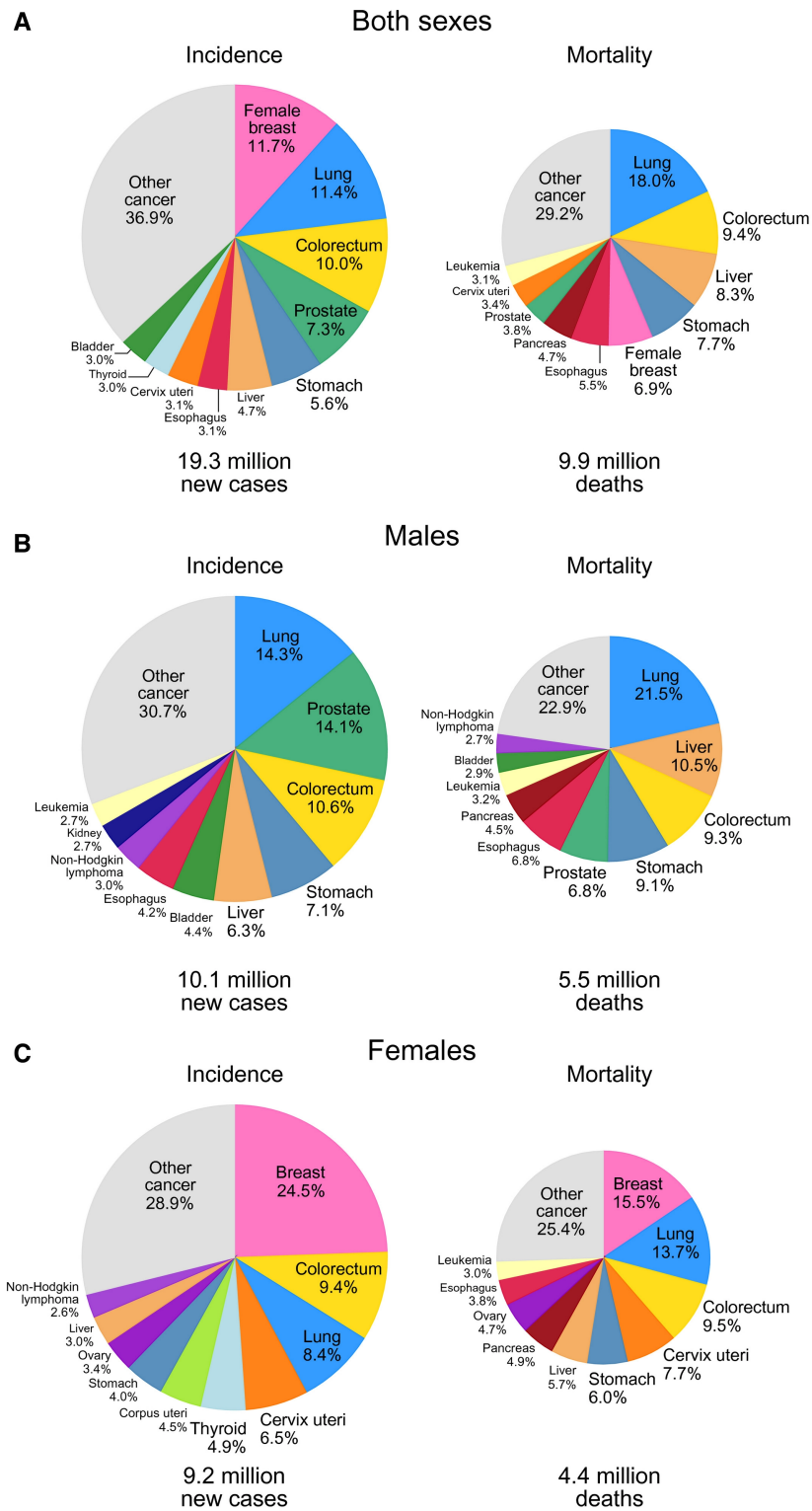


Figure 1: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[8]

## 2 RAPPELS EMBRYO-HISTOLOGIQUES

### 2.1 Embryologie

#### 2.1.1 Formation de l'ébauche gastrique

L'estomac se voit pour la première fois au début de la 4<sup>ème</sup> semaine après dilatation fusiforme à la partie moyenne de l'intestin primitif antérieur. Au cours de la cinquième semaine, la paroi dorsale de l'estomac grandit plus vite que la paroi ventrale donnant ainsi naissance à la grande courbure. Dans le même temps, la déformation que subit la paroi ventrale est à l'origine de la petite courbure de l'estomac.

La continuation de la croissance différentielle du segment supérieur de la grande courbure aboutit à produire à la fin de la septième semaine, le fundus et l'incisure cardiale [11].

#### 2.1.2 Rotations

L'estomac en voie de développement subit deux rotations ; une de 90° autour d'un axe crânio-caudal de telle sorte que la grande courbure se situe à gauche et la petite à droite.

Une deuxième rotation mais légère autour d'un axe ventro-dorsal de telle manière que la grande courbure regarde légèrement en direction caudale et la petite courbure, un peu crânialement. Cette rotation va créer l'arrière cavité des épiploons.

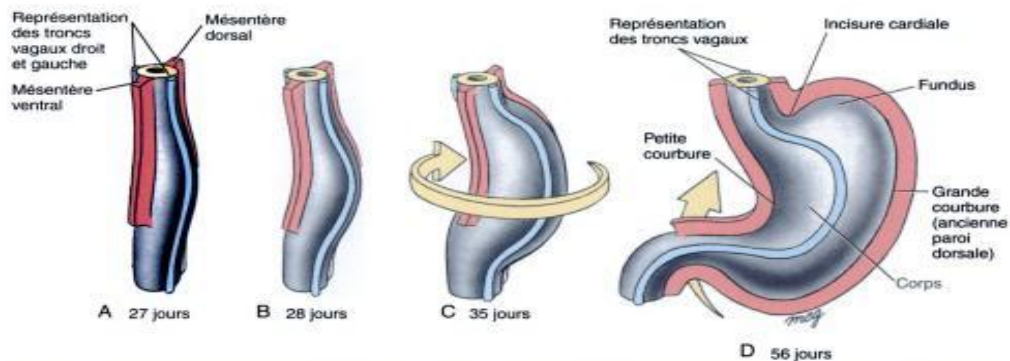


Figure 2: Rotations de l'estomac[11]

## 2.2 Histologie

La paroi gastrique est constituée d'une muqueuse (épithélium, chorion), une musculaire muqueuse, d'une sous-muqueuse, d'une musculeuse, et d'une sous-séreuse. Elle est recouverte d'une séreuse (péritoine viscéral).

Histologiquement, on distingue au niveau de la muqueuse gastrique des cryptes et des glandes.

L'épithélium de surface et celui des cryptes est le même dans tout l'estomac : il s'agit d'un épithélium à pôle muqueux fermé.

Les glandes gastriques sont différentes en fonction du type de muqueuse, la zone de renouvellement cellulaire est située à la base des cryptes [12].

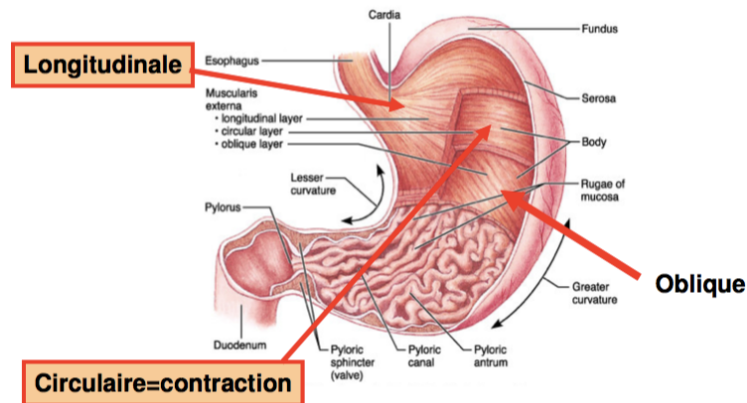


Figure 3: Histologie de la paroi gastrique [12]



### 3 BASES PHYSIOLOGIQUES

#### 3.1 Motricité gastrique

L'estomac est un organe creux constitué de deux zones fonctionnelles distinctes que sont le fundus et l'antré.

La principale fonction du fundus est de former un réservoir pour les aliments.

L'antré gastrique génère des contractions qui permettent de mélanger, malaxer et broyer les aliments, puis d'assurer activement la vidange gastrique, de façon à permettre un passage et une absorption optimale et régulière des nutriments dans l'intestin grêle.

En période de jeûne l'estomac et l'intestin grêle sont animés d'une activité motrice cyclique, le complexe moteur migrant (CMM). Le cycle dure entre 90 et 120 minutes, avec trois phases qui se succèdent :

Phase I : absence de contraction.

Phase II : contractions irrégulières.

Phase III : contractions d'intensité et de fréquence maximale (3 par minute dans l'estomac). Cette phase précède une nouvelle phase I, durant seulement quelques minutes, et permettant l'évacuation des particules indigestes dans l'intestin grêle.

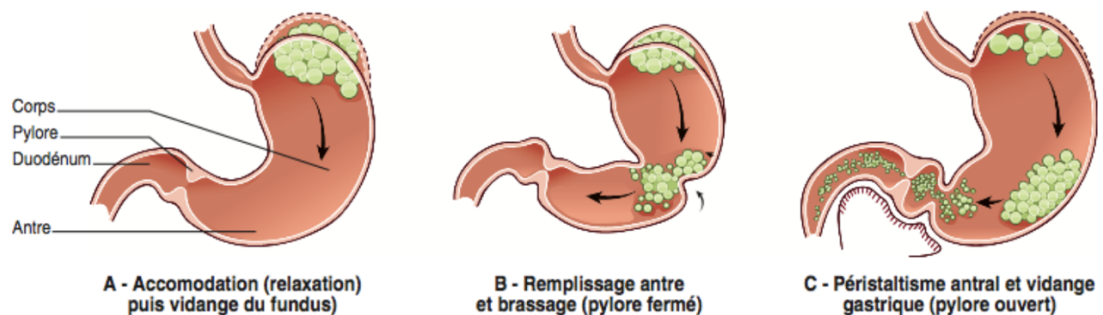


Figure 4: Cinétique de la vidange gastrique[12]

### 3.2 Sécrétion gastrique

La sécrétion gastrique est caractérisée essentiellement par une concentration élevée en acide chlorhydrique. Cette acidité permet de stériliser le bol alimentaire et d'initier la digestion, notamment des protéines alimentaires.

Le suc gastrique est un liquide acide, incolore et visqueux. Le volume quotidien sécrété varie entre 2 et 2,5 litres, et le débit de sécrétion est rythmé par les repas.

La sécrétion d'acide chlorhydrique détermine le débit sécrétoire gastrique : cette sécrétion est assurée par les pompes  $H^+/K^+-ATPase$  des cellules pariétales fundiques qui permettent de concentrer plus d'un million de fois les ions  $H^+$  entre l'intérieur (pH voisin de 7) et l'extérieur (pH entre 0,8 et 1) de la cellule pariétale.

La sécrétion concomitante de chlore est permise par l'ouverture de canaux ioniques perméables au chlore et au potassium, qui amorce l'action des pompes  $H^+/K^+$ .

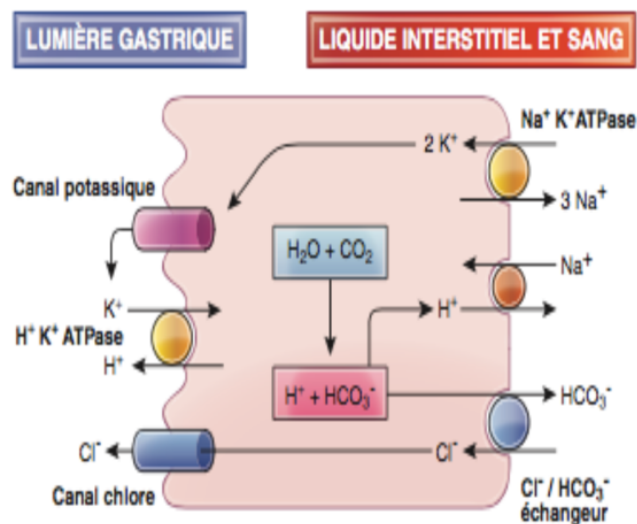


Figure 5: Mécanismes de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale gastrique[12]

Les cellules pariétales gastriques sécrètent également le facteur intrinsèque, petite glycoprotéine indispensable à l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub>, et le pepsinogène.

Cette protéine est activée par l'acidité luminale gastrique en pepsine, protéase qui hydrolyse les chaînes protéiques alimentaires.

Le Mucus et bicarbonates sont sécrétés par les cellules épithéliales de surface, qui génèrent également des prostaglandines et diverses protéines impliquées dans la protection muqueuse.

Les glycoprotéines ramifiées qui constituent le mucus forment un gel qui contient de l'eau et des bicarbonates, et qui recouvre l'épithélium gastrique d'un film protecteur contre l'environnement très acide de la cavité gastrique.

La gastrite chronique atrophique se caractérise par l'absence de sécrétion d'acide gastrique (achlorhydrie) et de facteur intrinsèque. Les conséquences potentielles sont une anémie macrocytaire par carence en vitamine B12, du fait de l'absence de facteur intrinsèque, ainsi qu'une pullulation microbienne intestinale. Les gastrectomies qui emportent le fundus ont les mêmes conséquences.

L'inhibition de la sécrétion acide gastrique à des fins thérapeutiques est obtenue de façon très spécifique par les inhibiteurs de la pompe à protons, L'inhibition de la sécrétion des prostaglandines par les anti- inflammatoires non stéroïdiens peut entraîner des lésions muqueuses gastriques par altération du fonctionnement des systèmes de protection.

### **3.3 Barrière muqueuse gastrique**

La muqueuse gastrique est exposée à un milieu agressif puisque l'estomac secrète de l'acide chlorhydrique avec un pH endoluminal bas, Les cellules du revêtement épithélial gastrique sont protégées de ce milieu agressif par un matelas de mucus et de bicarbonate. De ce fait, le pH des cellules épithéliales gastriques est égal à 7,4 comme celui des autres cellules de l'organisme.

Les cellules à mucus gastrique du revêtement épithélial sont responsables de la sécrétion de mucus et de bicarbonate qui est stimulée par la prostaglandine E2.

Celle-ci est produite à partir des lipides membranaires par une enzyme appelée la cyclo-oxygénase [12].

## 4 BASES ANATOMIQUES

L'estomac (ou en grec gaster =ventre) est une grandeglande digestive thoraco-abdominale en forme de poche, dont la branche verticale est parallèle à L1-L4.

### 4.1 Situation

L'estomac est l'organe essentiel de la loge sous phrénique gauche, compris entre le diaphragme et le lobe gauche du foie en haut, le côlon transverse et son méso en bas, et la région cœliaque de Luschka en dedans.

### 4.2 Configuration externe

L'estomac a la forme d'un J majuscule, avec une longueur moyenne de 25 cm, une largeur de 12 cm, la profondeur est de 8 cm et une capacité de 1 litre 200 ; c'est un organe très extensible et ses dimensions varient avec la réplétion.

Il présente deux faces antérieure et postérieure ; deux courbures, à droite la petite courbure divisée en deux portions verticale et horizontale séparée par un angle peu aigu qui est l'angulus, à gauche la grande courbure divisée en trois portions :

- Supérieure correspondant à la grosse tubérosité.
- Moyenne correspondant au corps elle est verticale
- Inférieure correspondant à la petite tubérosité.

Et deux orifices en haut le cardia en bas le pylore.

### 4.3 Configuration interne

L'estomac présente de la superficie à la profondeur quatre couches :

- La séreuse : mince et luisante qui correspond au péritoine viscéral.
- La musculuse : très développée, en raison du rôle de l'estomac dans la trituration des aliments et qui se subdivise en 3 plans : le superficiel avec des fibres longitudinales plus denses au niveau de la petite courbure ou existe un puissant faisceau ; le moyen avec des fibre circulaires qui continuent celles de l'œsophage et s'épaississent au niveau du pylore et enfin le profond avec des fibres obliques qui irradiant en éventail de l'angle de His aux deux courbures gastriques.
- La sous muqueuse : très lâche, parcourue par de nombreux vaisseaux et nerfs et permet à la muqueuse de glisser facilement soue la musculuse.

- La muqueuse : épaisse, cohérente, parcourue de fins sillons qui circonscrivent de petits mamelons de 2 à 3 mm de diamètre. Deux zones de sécrétion peuvent être distinguées :
- Acide au niveau de la portion verticale (grosse tubérosité et corps).
- Alcaline au niveau de la portion horizontale (petite tubérosité et antrum).

#### **4.4 Moyens de fixité et rapports de l'estomac**

Indépendamment de sa continuité avec l'œsophage abdominal d'une part, le duodénum d'autre part, l'estomac est fixé dans la loge gastrique par trois sortes de moyens.

- Le ligament gastrophrénique.
- Les épiploons : petit épiploon, grand épiploon, épiploon gastrosplénique.
- Les faux vasculaires : la faux de la coronaire stomacale ou (le ligament gastro-pancréatique de Huschke), la faux de l'hépatique ou (ligament duodeno-pancréatique).

Malgré sa mobilité l'estomac présente des rapports assez fixes.

- En antérieur : le diaphragme, la paroi thoracique, le foie gauche et la paroi abdominale.
- En postérieur : par l'intermédiaire de l'arrière cavité des épiploons avec en sus mésocolique : la rate, la surrénale gauche, le pancréas et le pôle supérieur du rein gauche ; en sous-mésocolique : le colon transverse parcouru par l'arcade de Riouan et le colon transverse.
- Au niveau de la petite courbure, le petit épiploon qui parcourt la région cœliaque qui elle répond à l'aorte abdominale, au tronc cœliaque et ses branches (splénique, hépatique et coronaire stomacale), et enfin aux ganglions lymphatiques pré et latéro-aortiques.

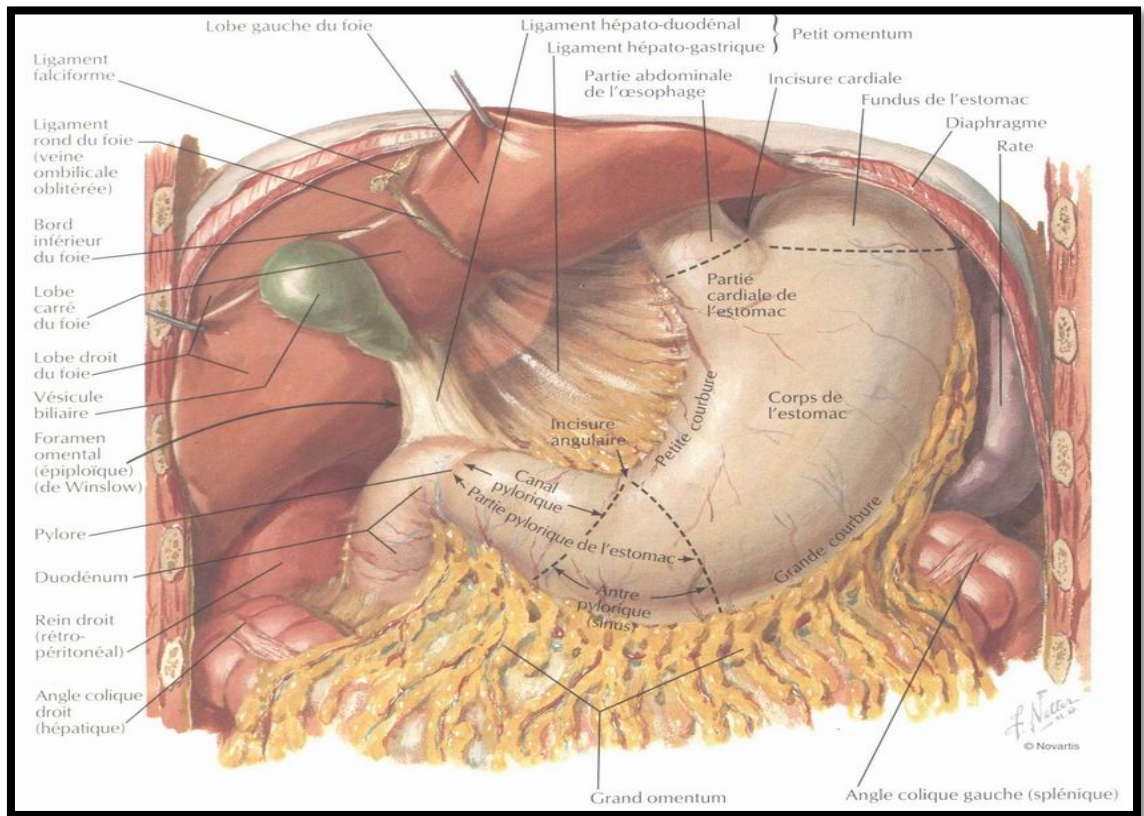


Figure 6: Rapports antérieurs de l'estomac et moyens de fixités [13]

## 4.5 Vascolarisation

### 4.5.1 Artérielle

- Est assurée par les trois branches du tronc cœliaque, s'anastomosant en arcades.
  - L'arcade de la petite courbure est formée par l'anastomose des branches de l'artère gastrique gauche avec les branches de l'artère gastrique droite.
  - L'arcade de la grande courbure est formée par l'anastomose entre l'artère gastro-epiploïque droite et l'artère gastro-epiploïque gauche.
    - Le fundus est vascularisé par les artères gastriques courtes et par les branches œsophagiennes de l'artère splénique et de l'artère gastrique gauche.
    - La partie proximale gauche du fundus ainsi que la grosse tubérosité ont une vascularisation assurée par les vaisseaux courts naissant de l'artère splénique, de ses branches de division ou de l'artère gastro-epiploïque, au nombre de 4 à 10 en moyenne.

- La jonction du tiers moyen et externe la face postérieure du fundus sa vascularisation assurée, dans 50 à 60 % des cas, par l'artère gastrique postérieure, naissant de l'artère splénique.

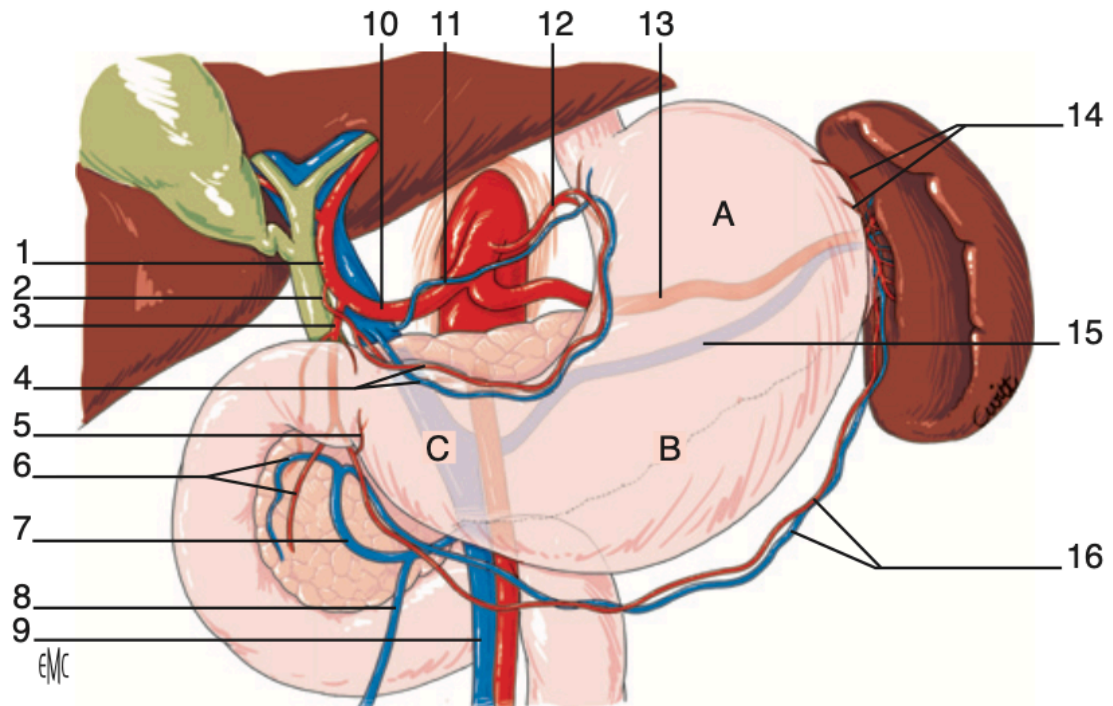
#### **4.5.2 Veineuse**

Elle est satellite de la vascularisation artérielle.

Les veines naissent du réseau veineux muqueux, traversent les plexus sous muqueux et sous-séreux, avant de constituer des troncs veineux satellites des artères et pourtant le même nom.

Le drainage s'effectue majoritairement dans la veine porte.

A signaler l'existence d'anastomoses porto-caves par l'intermédiaire des veines cardio-tubérositaires.



**Figure 1.** Anatomie gastrique et de sa vascularisation. 1. Artère hépatique propre ; 2. artère gastrique droite ; 3. artère gastroduodénale ; 4. arcade de la petite courbure ; 5. artère infra-pylorique ; 6. vaisseaux pancréaticoduodénaux supéro-antérieurs ; 7. veine gastro-omental droite ; 8. veine colica-média ; 9. veine mésentérique supérieure ; 10. artère hépatique commune ; 11. veine gastrique gauche ; 12. artère gastrique gauche ; 13. artère liénale (splénique) ; 14. vaisseaux courts ; 15. veine liénale (splénique) ; 16. arcade de la grande courbure.

*Figure 7: Anatomie et vascularisation de l'estomac (EMC) [14]*

#### 4.5.3 Drainage lymphatique de l'estomac

La connaissance du système lymphatique remonte à plusieurs siècles. Sa description détaillée a été réalisée par Rouvière en 1932 [15].

Les ganglions sont satellites des artères et un même organe peut se drainer dans plusieurs chaînes ganglionnaires à la fois, les ganglions étant désignés par le nom de l'organe d'origine, de l'artère à laquelle ils sont accolés. Il est ainsi possible d'en effectuer une description topographique.

Sa description actuelle est basée sur une orientation chirurgicale selon les recommandations de la Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) [16].

Ce drainage s'effectue selon 3 territoires principaux :



- Territoire de la chaîne coronaire stomachique (gastrique gauche).
- Territoire de la chaîne splénique.
- Territoire de la chaîne hépatique.

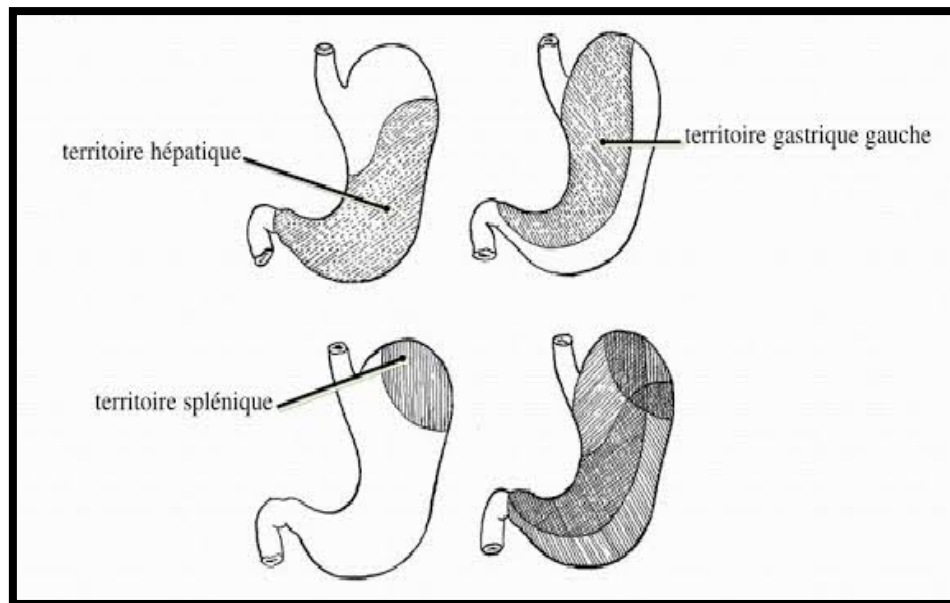


Figure 8: Différentes chaînes du drainage lymphatique

#### 4.5.3.1 Chaîne coronaire stomachique

Elle draine les lymphatiques des deux tiers médians de la portion verticale de l'estomac, et se constitue de trois groupes :

- a) Le groupe ganglionnaire de la faux de la coronaire stomachique : il est constitué de 3 à 8 ganglions avec des anastomoses à travers le petit épiploon. Il correspond selon la classification Japonaise au groupe 7.
- b) Le groupe ganglionnaire de la petite courbure : les ganglions sont disposés en avant, le long de la branche antérieure de l'artère coronaire stomachique, au nombre variable de 1 à 12 avec une moyenne de 7. Ce groupe correspond au groupe 3 de la classification Japonaise.
- c) Le groupe ganglionnaire pariétal et juxta cardiaque : situé sur la face postérieure du cardia. Il s'agit :
  - a. Du groupe ganglionnaire gauche correspondant au groupe 2 de la classification Japonaise.
  - b. Du groupe cardiaque postérieur droit correspondant au groupe 1.

#### 4.5.3.2 Chaîne ganglionnaire hépatique

Ce sont les lymphatiques de la portion horizontale de l'estomac, lesquels se répartissent en 5 groupes principaux :

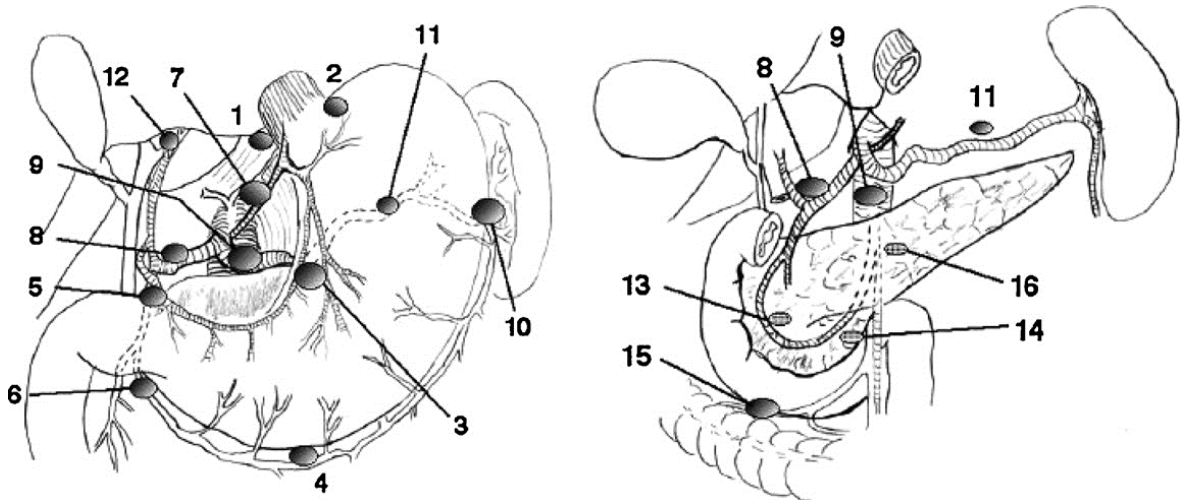
- a) Groupe de l'artère hépatique : ce groupe peut être subdivisé en deux segments
  - Un groupe horizontal, constitué d'une part par des ganglions du tronc cœliaque correspondant au groupe 9 de la classification Japonaise, d'autre part par un ganglion à l'origine de la gastroduodénale correspondant au groupe 8 de la classification Japonaise.
  - Un groupe vertical formé de 2 à 3 ganglions le long du bord droit ou gauche de l'artère hépatique (groupe 8).
- b) Le groupe de l'artère gastro-duodénale et retro-pylorique : il se situe au niveau du tronc de l'artère gastro-duodénale dans son trajet retro-pylorique ou retro-duodénal. Correspondant au groupe 5.
- c) Le groupe sous-pylorique et de l'artère gastro-épiploïque droite : dénommé groupe sous duodénal, comportant 3 à 4 ganglions sous-pyloriques, en regard de la trifurcation de l'artère gastro-duodénale et gastro-épiploïque droite. Ce groupe se subdivise en :
  - Groupe sous duodeno-pylorique (groupe 6).
  - Groupe gastro-épiploïque droit (groupe 4).
- d) Le groupe de l'artère pylorique : les ganglions se situent au niveau la partie gauche du pédicule hépatique dans le petit épiploon et le long de l'artère pylorique.
- e) Le groupe duodeno-pancréatique : se divise selon Rouvier(ref) en deux sous-groupes :
  - Antérieur : situé en avant de la tête du pancréas.
  - Postérieur : situé en arrière de la tête du pancréas (groupe 13)

#### 4.5.3.3 Chaîne splénique

Ce sont les lymphatique du tiers externe de la portion verticale de l'estomac. Les ganglions sont au nombre de 3 ou 4 le long de l'artère splénique (groupe 11), d'abord en sus pancréatique puis dans l'épiploon pancréatico-splénique jusqu'au hile de la rate (groupe 10) pour se terminer le long de l'artère gastro-épiploïque gauche et de l'arcade de la grande courbure (groupe 4).

Au début des années 80, certains auteurs Japonais ont proposé une meilleure classification des différents relais ganglionnaires gastriques, identifiant ainsi 16 sites regroupés en trois groupes :

- Les gg périgastriques (N1) : 1. Péricardiale droite ; 2. Péricardiale gauche ; 3. Petite courbure ; 4. Grande courbure ; 5. Suprapylorique ; 6. Infrapylorique.
- Les gg centraux (N2) : 7. Artère gastrique gauche ; 8. Hépatique ; 9. Cœliaque ; 10 et 11. Splénique.
- Les gg Distaux (N3) : 12. Hépatoduodénal ; 13. Péripancréatique ; 14. Mésentérique.
- Abdominaux (N4) : 15. Colique médiane ; 16. Para-aortique.



1. Péricardiale droite ; 2. Péricardiale gauche ; 3. Petite courbure ; 4. Grande courbure ; 5. Suprapylorique ; 6. Infrapylorique ; 7. Artère gastrique gauche ; 8. Hépatique ; 9. Cœliaque ; 10 et 11. Splénique ; 12. Hépatoduodénal ; 13. Péripancréatique ; 14. Mésentérique ; 15. Colique médiane ; 16. Para-aortique.

*Figure 9: Classification Japonaise des relais ganglionnaires gastrique [16]*

## **5 BASES ANATOMOPATHOLOGIQUES**

### **5.1 Macroscopie**

Selon l'aspect macroscopique BORMANN a proposé en 1926 une classification qui est encore largement utilisée par les pathologistes, les chirurgiens et les endoscopistes du monde entier [17], principalement basée sur l'apparence de l'état de croissance de la tumeur, et qui est divisée en 4 groupes.

- Type I : tumeur protruse, avec extension sous muqueuse limitée.
- Type II : tumeur en dépression sans extension sous muqueuse.
- Type III : tumeur en dépression avec extension sous muqueuse limitée.
- Type IV : tumeur en dépression avec extension sous muqueuse diffuse dans l'estomac.

### **5.2 Microscopie**

Les tumeurs primitives gastriques sont essentiellement d'origine épithéliale. L'adénocarcinome et ses variantes représentent 90% de ces cancers. Les tumeurs neuroendocrines sont rares et le plus souvent de bas grade de malignité ; les autres carcinomes sont exceptionnels. Parmi les tumeurs non épithéliales, il faut retenir les lymphomes du MALT qui sont souvent de faible grade de malignité et les tumeurs stromales.

Les sarcomes et autres cancers non épithéliaux sont exceptionnels.

Les tumeurs secondaires correspondent à l'extension d'un cancer d'organes de voisinage (œsophage, pancréas, colon, foie) ou à des métastases le plus souvent de cancer du sein, du poumon ou d'un mélanome.

Le cancer gastrique présente une variabilité des phénotypes morphologiques, comme en témoigne le grand nombre de classifications histopathologiques proposées au fil des années [18]. Les classifications histopathologiques les plus couramment utilisées sont celles proposées par Lauren [19] et l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

### **5.3 Classification de Lauren**

Distingue deux grands types, intestinal et diffus. Le premier est composé de glandes ou de papilles, habituellement sporadique, plus fréquent chez les populations à haut risque et les patients âgés et fortement associé à l'infection à *Helicobacter pylori*. Tandis que le second présente un schéma de croissance infiltrant et composé de cellules tumorales sans

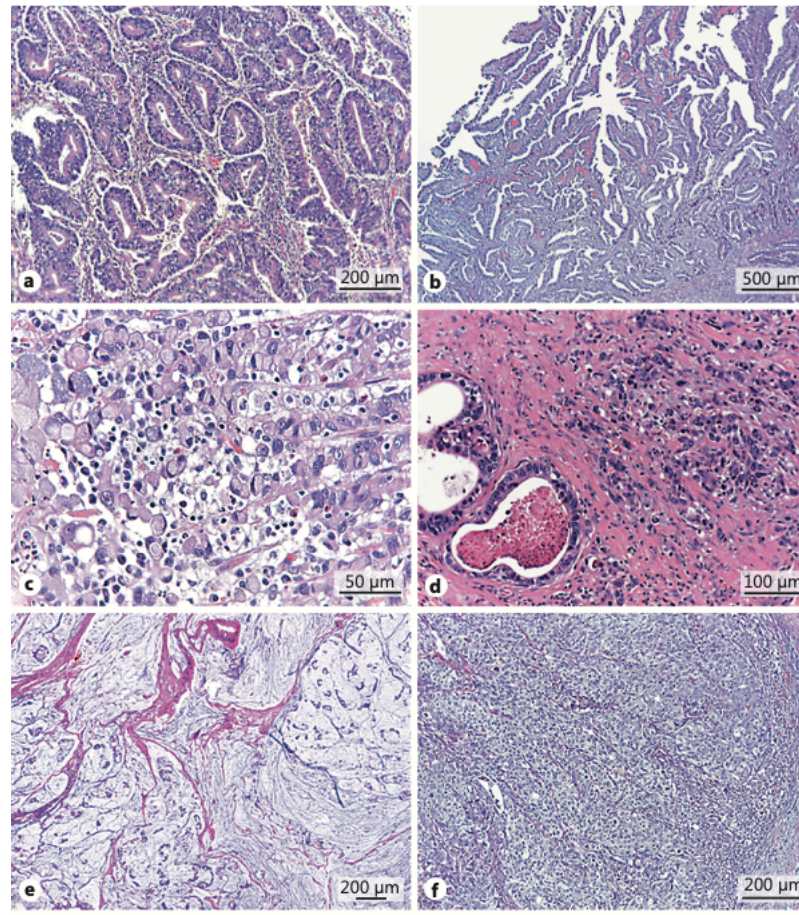
cohésion cellulaire, plus agressif que le type intestinal, généralement diagnostiqué chez les patients plus jeunes et associé à des formes héréditaires. Les tumeurs présentant à la fois des composants intestinaux et diffus sont appelées carcinomes mixtes.

Même si elle date de 1965, la classification de Lauren est toujours pertinente, car elle distingue des sous-types avec des contextes épidémiologiques, des profils clinicopathologiques et des comportements biologiques distincts.

#### **5.4 Classification OMS 2019 (5ème édition)**

La classification de l'OMS est basée essentiellement sur des critères morphologiques.

1. Adénocarcinomes :
  - a. Adénocarcinome tubuleux (bien, moyennement, peu différencié).
  - b. Adénocarcinome papillaire.
  - c. Adénocarcinome mucineux (>50 % colloïde muqueux).
  - d. Adénocarcinome à cellules peu cohésives (avec des cellules en bague à chaton ou autres cellules isolées).
  - e. Adénocarcinome mixte.
  - f. Adénocarcinome à cellules glandulaire fundique (micro papillaire).
2. Carcinomes :
  - a. Carcinome adéno-squameux.
  - b. Carcinome avec stroma lymphoïde (médullaire).
  - c. Carcinome hépatoïde.
  - d. Carcinome épidermoïde.
  - e. Carcinome indifférencié.
  - f. Carcinome neuroendocrine (Grade 1, Grade 2, Grade 3).
  - g. Carcinome mixte.
3. Degré de différenciation :
  - a. G1 : Bien différencié.
  - b. G2 : Moyennement différencié.
  - c. G3 : Peu différencié.
  - d. Gx : Pas évaluable.



**a** Adénocarcinome tubulaire, bien différencié. **b** Adénocarcinome papillaire, bien différencié. **c** Carcinome peu cohésif, composé de SRC (côté gauche) et de cellules pléomorphes peu cohésives (côté droit). **d** Carcinome mixte, présentant des éléments glandulaires/intestinaux (côté gauche) et mal cohésifs/diffus (côté droit). **e** Adénocarcinome mucineux, avec pools mucineux extracellulaires. **f** Carcinome indifférencié.

*Figure 10: Hétérogénéité morphologique en GC. Plusieurs profils histologiques sont représentés selon la classification de l'OMS [20]*

## 5.5 Classification TNM de UICC 2017 (8ème édition) [21]

- T : Tumeur
  - **Tis** : Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria, dysplasie de haut grade
  - **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 épiploon).
- **T4** : Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents.
  - T4a : Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral).
  - T4b : Tumeur envahissant un organe ou une structure de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine), L'envahissement de l'œsophage ou du duodénum n'est pas considéré comme l'envahissement d'un organe adjacent.
- N : Ganglions
  - **Nx** : Ganglions non évaluables.
  - **N0** : Pas d'envahissement ganglionnaire.
  - **N1** : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques.
  - **N2** : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques.
  - **N3** : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques.
    - N3a : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques.
    - N3b : 16 ou plus ganglions régionaux métastatiques.
- M : Métastases
  - **M0** : Pas de métastases.
  - **M1** : Métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires).



Tableau I: Stades de l'UICC 2017

Stade	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>IIIA</b>	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
<b>IIIB</b>	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
<b>IIIC</b>	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
<b>IV</b>	Tout T	Tout N	M1

## 5.6 Mode d'extension tumorale

### 5.6.1 Extension pariétale

L'extension pariétale s'effectue en intradural, dans la paroi gastrique et/ou en profondeur jusqu'à atteindre parfois les organes de voisinages.

L'extension intramurale sous-muqueuse peut être plus importante que la limite tumorale muqueuse visible.

### 5.6.2 Extension ganglionnaire

La diffusion métastatique ganglionnaire est multidirectionnelle et se draine dans les lymphatiques para-aortiques via quatre directions possibles :



- La direction diaphragmatique le long de l'artère phrénique inférieure gauche.
- La direction abdominale, le long de l'artère gastrique gauche, hépatique splénique et cœliaque.
- La direction mésentérique supérieure, le long de l'artère mésentérique supérieure via le réseau sous-pylorique.
- La direction rétropancréatique. Les cancers du fundus empruntent majoritairement les directions diaphragmatique et abdominale. Les cancers antraux empruntent majoritairement les directions mésentériques et rétropancréatiques.

### 5.6.3 Extension péritonéale

L'extension ou la récurrence péritonéale se développe par greffes de cellules tumorales issues de la tumeur primitive. L'exérèse chirurgicale et les manipulations s'attachent donc à éviter tout fractionnement tumoral de la tumeur primitive et des adénopathies. Les manipulations augmentent le risque de présence de cellules tumorales dans le péritoine [22].

La lumière gastrique avec tumeur en place ne doit pas être ouverte in vivo. Le péritoine prépancréatique et celui du méso-côlon transverse doivent être retirés pour les tumeurs envahissant la séreuse gastrique postérieure.

## **6 BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES**

Plusieurs facteurs environnementaux, génétiques et un certain nombre d'affections et de lésions précancéreuses ont été incriminés comme facteurs étiopathogéniques dans la survenue du cancer gastrique.

### **6.1 Facteurs de risques**

#### **6.1.1 Régime alimentaire**

Il joue un rôle important dans la cancérogenèse. Ainsi une forte consommation de sel ou d'aliments conservés par salaison expose à des taux élevés de nitrosamines, d'origine alimentaire, considérés comme substances cancérigènes pour de nombreux organes essentiellement l'estomac [23].

En Corée la consommation quotidienne de sel en 2005 était de 13.4 g par individu, alors que la dose recommandée par l'organisation mondiale de la santé était de 5 g [20].

Ceci explique l'incidence élevée du cancer gastrique en Asie du Sud.

Par contre un régime alimentaire riche en fruits et légumes frais réduit de 10% le risque de cancer gastrique. cependant ce taux n'est pas constamment retrouvé dans les récentes études publiées [24].

#### **6.1.2 Infection à *helicobacter pylori* (HP)**

Elle représente le principal facteur de risque du cancer gastrique. L'HP est une bactérie gram négatif à transmission oro-fécale, qui infecte la moitié de la population humaine mondiale. L'HP est reconnu depuis 1994 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme carcinogène gastrique certain [25].

En 2002 en estimant que 1.5 million de cas, (soit 17.8% de l'incident mondial du cancer), étaient attribuables à certaines maladies infectieuses, l'infection à H.P représentait la principale étiologie (5.5% de tous les cancers) [26].

L'HP est responsable, dans le monde, d'environ 63.4% de tous les cancers gastrique[26]. Malgré l'association étroite de l'infection à HP avec le cancer gastrique non cardiaque, la plupart des personnes infectées ne développent pas la maladie.

Le résultat clinique de l'infection à H.P est déterminé par de multiples facteurs, notamment la prédisposition génétique de l'hôte en particulier certains polymorphismes de cytokines [27].

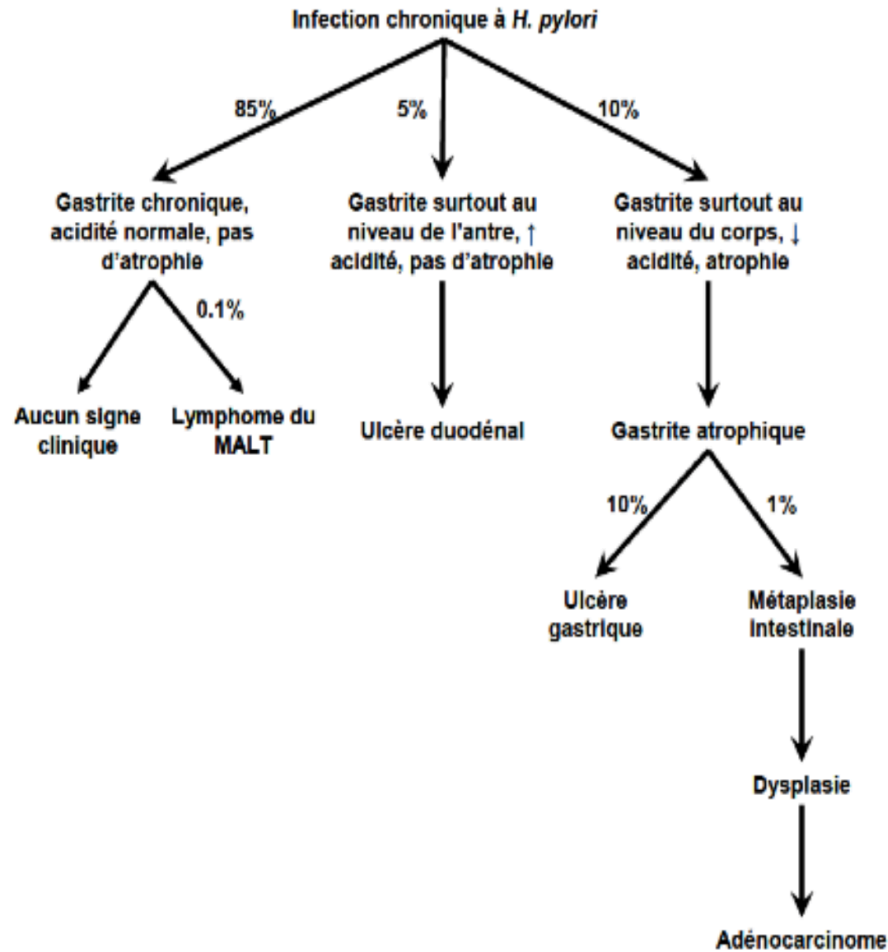


Figure 11: Pathogénèse de l'infection à HP

La gastrite superficielle induite par HP peut évoluer progressivement vers la gastrite chronique atrophique, la métaplasie puis la dysplasie et enfin le cancer (figure 11).

Il est possible qu'une seule souche, particulière de l'HP soit associée fortement au cancer gastrique en raison probablement de sa capacité à produire le maximum d'inflammation ; en outre il est possible que la transformation maligne complète des zones affectées (de l'estomac) demande que l'hôte ait un génotype particulier d'Interleukine (IL) [28].

Enfin il a été démontré que le fait d'être porteur des génotypes IL-17F 7488 GA et GG constituait un facteur d'augmentation du risque du cancer gastrique [29].

### 6.1.3 Facteurs génétiques

La grande majorité des cancers gastriques sont sporadiques. Dans 1 à 3% des cas il existe un syndrome héréditaire avec prédisposition génétique [9].

Les altérations moléculaires somatiques impliquées dans la genèse des cancers gastriques sporadiques sont différentes selon que les formes soient intestinales ou diffuses [30].

- a) De nombreux facteurs génétiques contribuent à la carcinogenèse gastrique :
- l'instabilité des microsatellites, les altérations génétiques ou épigénétiques des oncogène et des gènes suppresseurs de tumeurs [31], les mutations sémantiques du gène de la E-cadherine (CDH1) ou une hyperméthylation du promoteur de ce gène sont caractéristiques des adénocarcinomes de type diffus.
  - Parmi les nombreuses mutations décrites au cours des cancers de type intestinal, les plus fréquentes concernent le p53, les mutations des gènes APC et de la B.caténine bien que plus rares[32].
  - un déséquilibre allélique (LOH) est également observé pendant la carcinogenèse gastrique, plus fréquemment dans les cancers invasifs que superficiels, et à ce stade également plus dans les adénocarcinomes de type intestinale que diffus [9] ce qui témoigne du rôle joué par les gènes suppresseurs de tumeurs. Parmi ces gènes, runt-related gene 3 (RUNX3) et ceux de la voie TGF. B ont un rôle important [31].

Enfin des anomalies des facteurs de croissance ont aussi été identifiées avec notamment sur expression d'EGFR ET HER2 [31] .

- b) Dans la genèse de la plupart des formes familiales il s'agit probablement d'une interaction de facteurs d'environnement et de facteurs génétique notamment le polymorphisme génétique de cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire. Parmi les cancers héréditaires, on distingue les risques de cancer intestinal, pour lesquels le cancer gastrique fait aussi partie du phénotype, et les « cancers gastriques diffus héréditaires », entité de description récente, cette entité, identifiée et définie en 1999, est liée à une mutation

germinale de l'anti oncogène CDH1 avec perte de fonction de la protéine E cadérine [32].

Le diagnostic doit être évoqué lorsqu'il existe dans une famille au moins deux cas de cancer gastrique de type diffus chez des apparentés au premier ou deuxième degré, dont un cas diagnostiqué avant 50 ans, ou bien trois cas chez des apparentés de premier ou deuxième degré quel que soit l'âge.

Le mode de transmission est autosomique dominant. Bien qu'exceptionnelle, cette entité doit être connue, afin de pouvoir adresser les familles vers une consultation d'oncogénétique.

#### **6.1.4 Tabagisme**

Des études prospectives ont démontré une relation dose-dépendante significative entre le tabagisme et le risque de cancer gastrique [33, 34]. Il était classé par l'agence internationale de recherche des cancers (IARC) comme carcinogène du groupe 1 au niveau gastrique. Plusieurs études coréennes avaient montré une association entre la durée du tabagisme l'incidence et la mortalité liée au cancer gastrique, ce risque est surtout accru en cas d'association avec l'infection par *Helicobacter pylori* [35].

Les études n'ont pas montré un rôle clairement établi de survenue du cancer gastrique et la consommation l'alcool [36].

## **6.2 Lésions précancéreuses**

### **6.2.1 Gastrite chronique atrophique**

Au cours de la gastrite chronique atrophique avec métaplasie intestinale, 11% des patients développent un cancer gastrique.

L'origine de la gastrite chronique atrophique est multifactorielle. La cause la plus fréquemment retrouvée est l'infection à *H. pylori* ; beaucoup plus rarement il peut s'agir d'une anémie de Biermer. Cette dernière cause augmente le risque de cancer gastrique d'un facteur 2 à 3 [37]. Le risque de développer un adénocarcinome est lié à l'intensité de la gastrite atrophique, mais également à son siège [38]. Le risque est maximal en cas d'atrophie sévère fundique. L'existence d'une dysplasie est un facteur de risque de dégénérescence important. Une étude sur 90316 patients a mis en évidence un risque de cancer gastrique au cours de la première année de surveillance après mise en évidence d'une gastrite de 0,7 % en cas de métaplasie, de 2,1 % en cas de dysplasie de bas grade et de 24,9 % en cas de dysplasie de haut grade [39].

### 6.2.2 Ulcère gastrique

Le risque relatif de cancer gastrique est de une fois et demi à deux fois plus élevé chez les sujets présentant un ulcère gastrique par rapport à une population témoin [40]. Cependant, il n'est pas clairement démontré qu'un ulcère gastrique soit un facteur carcinogène et pas simplement un cancer méconnu ou l'expression d'une infection par H. Pylori.

### 6.2.3 Polypes gastriques

Trois types de polypes peuvent être observés au niveau de l'estomac :

- Polypes glandulo-kystiques siégeant généralement sur le fundus gastrique.
- Polypes hyperplasiques siégeant sur le fundus ou l'antrum.
- Polypes adénomateux qui sont plus fréquents au niveau de l'antrum [41].

Les polypes glandulo- kystiques fundiques ne sont pas associés à une augmentation du risque de cancer. En revanche, les polypes hyperplasiques et surtout les polypes adénomateux sont associés à une augmentation du risque de cancer avec évolution possible vers la dysplasie et le cancer de type intestinal [41].

### 6.2.4 Maladie de Ménétrier

L'incidence du cancer gastrique est estimée à 14 % dans la gastrite hypertrophique de Ménétrier [42].

### 6.2.5 Gastrectomie partielle

Il existe un risque de dégénérescence sur moignon de gastrectomie partielle pour cancer ou pour une autre pathologie bénigne, ce risque augmente significativement au-delà de 15 ans d'évolution [43], ce qui impose une surveillance régulière endoscopique de ces moignons gastriques.

### 6.2.6 Achlorhydries iatrogènes

Elles sont liées à l'utilisation prolongée des inhibiteurs des récepteurs ( $H_2$ ) à l'histamine ou des inhibiteurs de la pompe à protons, l'administration prolongée au long cours lors d'un traitement d'entretien par l'oméprazole augmente le risque de gastrite atrophique chez les sujets infectés par Helicobacter pylori [44].

## 7 DIAGNOSTIC

Les tumeurs gastriques sont souvent asymptomatiques, ce qui fait que le cancer n'est diagnostiqué qu'à un stade évolué de la maladie ; ce qui explique son mauvais pronostic.

Il n'est diagnostiqué à un stade de début que dans les pays bénéficiant d'un programme de dépistage, là où la fréquence est la plus élevée (Japon), ou lors du suivi d'un ulcère gastrique ou d'une gastrite atrophique.

### 7.1 Manifestations cliniques

#### 7.1.1 Symptomatologie

Les antécédents d'ulcère gastrique ne sont retrouvés que dans  $\frac{1}{4}$  des cas environ [45].

L'épigastrie : est le symptôme le plus fréquemment retrouvé. Devant toute épigastrie une fibroscopie digestive haute s'impose.

L'amaigrissement : signe souvent une maladie assez évoluée, et dont la perte de poids est souvent la conséquence d'une anorexie ou d'une obstruction mécanique par la tumeur pouvant induire soit des dysphagies lorsqu'elle est de siège proximal ou des vomissements alimentaires très fréquents lorsque la tumeur est de siège soit medio gastrique ou pylorique. Rarement la tumeur peut être révélée par une hémorragie digestive haute extériorisée laquelle n'est retrouvée que dans 20% des cas ;

Il est à signaler la fréquence de l'anémie par saignement occulte.

#### 7.1.2 Examen clinique

Il est souvent pauvre, on peut palper une masse ou un empatement de la région épigastrique ou une hépatomégalie nodulaire métastatique, une ascite carcinomateuse, un ganglion sus claviculaire gauche (ganglion de Troisier), une métastase ombilicale (nodule de sœur Mary Joseph) tous signes d'extension tumorale et pouvant être révélateurs de la maladie.

A l'inverse, des manifestations systémiques des cancers gastriques, rarement inaugurales, peuvent se traduire par :

- Des manifestations cutanées (acanthosis nigricans) se traduisant par un large plaque cutanée hyper pigmentée à type de végétation rigoureuse au niveau du creux axillaire ou une kératose séborrhéique diffuse [46].

- Une hypercoagulabilité se manifestant cliniquement par des phlébites et des thromboses à répétition notamment au niveau du membre supérieur (syndrome de TROUSSEAU) ceci étant quasiment pathognomonique des cancers de l'estomac [47].
- Une anémie hémolytique.
- Une micro angiopathie.

## **7.2 Endoscopie digestive haute**

Toute symptomatologie digestive épigastrique persistante ou toute suspicion clinique d'un cancer gastrique doit faire pratiquer une fibroscopie digestive haute avec de multiples biopsies (au minimum 08) permettant de faire le diagnostic dans 95 % des cas. La FDH précise la taille de la tumeur son siège, de donner son aspect macroscopique (bourgeonnant ulcéré, hémorragique, rigide ou linite).

## **7.3 Bilan d'extension**

### **7.3.1 Scanner thoraco-abdominopelvien**

Cet examen a tendance à sous-évaluer l'extension locorégional. Selon les séries, la concordance avec la classification pTNM est pour le T de 51 à 67%, pour les métastases hépatiques de 57 à 87%, et pour la carcinose péritonéale de 30 à 71%.

L'envahissement des organes de voisinage est suspecté en cas de perte du liseré graisseux. Les ganglions sont considérés comme envahis s'ils mesurent plus de 15 mm. La dilatation gastrique à l'eau sensibilise l'examen pour évaluer l'infiltration tumorale et détecter des adénopathies perigastrique [48].

### **7.3.2 Écho-endoscopie**

Elle est surtout indiquée pour les tumeurs superficielles afin de déterminer l'éventualité d'un traitement endoscopique. Elle est aussi utile dans la linite gastrique, permettant d'évaluer l'extension trans pariétale de la tumeur et de guider les biopsies. Elle permet également de déterminer l'extension ganglionnaire périgastrique avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 80 à 90% [49]. L'échoendoscopie ne fait pas partie du bilan d'extension systématique des cancers gastriques.

### **7.3.3 IRM**

Elle est légèrement plus sensible que le scanner pour l'extension pariétale, mais moins performante que le scanner pour déterminer l'envahissement ganglionnaire [49].



L'IRM est une alternative au scanner en cas de contre-indication de celui-ci.

#### **7.3.4 Laparoscopie exploratrice**

Elle est utile en cas de volumineuse tumeur avec extension à la séreuse gastrique et dont la résecabilité est douteuse au scanner, ou de type diffus.

Elle permet la recherche :

- D'une carcinose péritonéale permettant d'éviter une laparotomie inutile dans 38% des cas.
- De métastases hépatiques [2].

#### **7.3.5 Tomographie par émission de positons (TEP)**

Sa place dans la prise en charge des cancers gastriques n'est pas définie et sa prescription doit être discutée au cas par cas lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) [50].

#### **7.3.6 Marqueurs tumoraux**

Les ACE et les CA19-9 n'ont aucun intérêt à visée diagnostique [51].

En revanche, ils peuvent être utiles dans le suivi après chirurgie curative ou pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie.

## **8 TRAITEMENT**

La première résection gastrique partielle pour cancer a été effectuée en 1879 par Jules Emile PEAN malheureusement, le patient fut décédé au 5<sup>ème</sup> jour postopératoire.

Une année plus tard (1880), Ludwig R. VON RYDYGIER, professeur de chirurgie à l'Université de Cracovie, réalisa la seconde tentative, avec décès la nuit de l'intervention.

C'est qu'en 1881 à Vienne que fut réussie par Theodor Billroth la première intervention sous forme d'une gastrectomie subtotale avec anastomose gastro-duodénale, la durée d'hospitalisation fut de 26 jours et le patient décède au 4<sup>ème</sup> mois d'une récurrence tumorale.

Seize ans plus tard, soit en 1897, Karl Schlatter réalisa la première gastrectomie totale pour cancer gastrique. Chez une patiente de 56 ans qui a subi une gastrectomie totale pour cancer gastrique diffus avec anastomose œsojejunaire. Malgré une évolution favorable postopératoire, elle décède 14 mois plus tard également d'une récurrence tumorale[52].

Il a été conclu que l'acte opératoire en lui-même(gastrectomie) était insuffisant et que les récurrences et les métastases étaient induites par l'absence de curage ganglionnaire notamment dans les tumeurs infiltrantes. [53]

En 1940, Coller, Kay et McIntyre ont publié une étude sur les ganglions lymphatiques régionaux[54]. ainsi sur 53 cas de carcinome gastrique, 40 se sont révélés avoir une atteinte ganglionnaire positive. Pour ces auteurs, les ganglions les plus concernés ont été ceux des sites gastriques et pylorique inférieur et supérieur. D'où la recommandation des auteurs d'inclure les 4 zones ganglionnaires dans la résection, que les ganglions soient palpables ou non pour de meilleures chances de guérison.

Ainsi fut reconnu le rôle des métastases ganglionnaires dans la genèse des récurrences tumorales. la technique opératoire a ainsi évolué en 1942 T. Kajitani et al, ont mis au point une technique originale de dissection ganglionnaire systémique ou chirurgie D2[55].

Entre novembre 1950 et janvier 1953, Sunderland et al. ont finalisé une étude sur les métastases ganglionnaires liées au cancer gastrique, préalablement entreprise 10 ans auparavant par Coller et al[54].

Pendant longtemps, la controverse concernant la chirurgie D1 et la chirurgie D2 comme meilleur choix a été un sujet brûlant dans le monde hospitalo-universitaire. Les résultats de l'essai britannique du MRC suggèrent que la chirurgie D2, qui préserve le

corps et la queue du pancréas et de la rate, pourrait être supérieure à la chirurgie D1, n'ayant pu s'imposer faute de résultats suffisamment fondés [56]. Ce n'est qu'en 2010, après publication des résultats de l'essai réalisé par Dunch [3] avec suivi sur 15 années, que la chirurgie D2 s'est finalement imposée comme technique standard dans le traitement chirurgical du cancer gastrique.

Cependant l'évolution des idées à l'inefficacité de la seule chirurgie de nombreuses études sur le cancer gastrique localement avancé ont démontré un bénéfice de survie pour les patients traités par chimiothérapie systémique comparativement aux patients ayant bénéficié des seuls soins de soutien (Murad et al 1993; [57] Glimelius et al 1994 [58]; Pyrhonen et al 1995 [59]). La base des protocoles de chimiothérapeutiques était souvent le 5-fluorouracile (5-FU) et le cisplatine (CDDP). Après ces premières études, plusieurs essais de phase III ont été effectués pour tenter de déterminer le protocole de chimiothérapeutique optimal dans le traitement du cancer gastrique avancé [60].

Les résultats ont été généralement décevants avec des taux de réponse positives ne dépassant pas 45 % et une médiane de survie ne égal ou inférieure à 10 mois (Wils et al 1991 [61]; Webb et al 1997 [62]; Vanhoefer et al 2000 [63]; Ross et al 2002 [64]; Ohtsu et al 2003 [65]).

## 8.1 Formes localisées

### 8.1.1 Traitement endoscopique

Le traitement endoscopique de l'adénocarcinome gastrique (AG) ne devra être réservé qu'aux tumeurs superficielles à risque faible d'extension ganglionnaire. Ce traitement s'adresse aux : tumeurs peu ou pas différenciées, non ulcérées, sans atteinte de la sous-muqueuse et de plus grand axe inférieur à 2 cm ; tumeurs bien différenciées, de taille inférieur ou égale à 3 cm en cas d'extension à la sous-muqueuse sm1 ou sans limite de taille pour les lésions non ulcérées limitées exclusivement à la muqueuse [66]. Deux techniques de résection sont possibles, la mucosectomie et la dissection sous-muqueuse.

### 8.1.2 Traitement chirurgical

La résection chirurgicale constitue la pierre angulaire de la prise en charge curative de l'AG localisé et devra être proposée aux patients non candidats à une résection endoscopique. Les modalités de l'exérèse carcinologique seront conditionnées par la localisation, la taille de la tumeur et son type histologique. Une gastrectomie partielle des 4/5<sup>e</sup> avec des marges

macroscopiques d'au moins 5 cm est recommandée en cas d'adénocarcinome (ADK) antral de forme intestinale. Dans les autres cas (ADK proximaux ou du corps gastrique et/ou forme diffuse), une gastrectomie totale reste le traitement de référence [2]. L'étendue du curage ganglionnaire reste débattue [67]. Le curage D2 sans splénectomie (emportant au moins 25 ganglions) est le traitement préconisé par la plupart des auteurs. La splénectomie ne sera discutée qu'en cas de cancer T3 ou T4 de la grosse tubérosité.

### 8.1.3 Traitements systémiques

#### 8.1.3.1 Chimiothérapie périopératoire

La chimiothérapie périopératoire par ECF (épirubicine, cisplatine, 5-fluoro-uracile ; trois cycles pré et postopératoires) ou 5-fluoro-uracile-cisplatine (deux à trois cycles en situation préopératoire et trois à quatre en situation postopératoire) le traitement standard européen pour les tumeurs de stades  $\geq$  IB [6, 68].

#### 8.1.3.2 Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est le standard de traitement en Asie, il repose sur deux études princeps. L'étude japonaise ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer) a démontré l'efficacité du S1, fluoropyrimidine orale, en situation postopératoire (pendant un an) par rapport à la chirurgie seule [69].

L'étude coréenne CLASSIC a démontré l'efficacité du XELOX (Xeloda<sup>®</sup> et oxaliplatine) en situation postopératoire (pendant six mois) par rapport à la chirurgie seule [70].

#### 8.1.3.3 Radiothérapie

La radiothérapie seule en pré et postopératoire a été peu évaluée et ne doit pas être proposée comme standard de prise en charge hors contre-indication à la chimiothérapie.

#### 8.1.3.4 Immunothérapie

Il s'agit d'un processus thérapeutique récent et à priori efficace, nécessitant des études approfondies [71].

## 8.2 Formes localement avancées et/ou métastatiques

Une chirurgie palliative gastrique ne doit être proposée qu'aux patients symptomatiques (dysphagie, hémorragie) ayant une espérance de vie supérieure à six mois [72]. Lorsqu'elle est techniquement réalisable, la gastrectomie est préférée à la dérivation chirurgicale. L'exérèse d'une maladie métastatique localisée peut être discutée

en l'absence d'évolution sous chimiothérapie. En présence d'une carcinose péritonéale, une résection ne sera réalisée qu'en cas de forme intestinale avec un indice de carcinose péritonéale inférieur ou égal à 7 [2].



**DEUXIEME PARTIE :**

**ÉTUDE PRATIQUE**

# **1 OBJECTIFS**

## **1.1 Objectif principal**

Réaliser une étude prospective, comparative et randomisée, mono centrique, entre deux attitudes thérapeutiques : chimiothérapie périopératoire et chirurgie première

Cette comparaison est basée essentiellement sur l'amélioration du taux de survie sans récurrence à 3 ans.

## **1.2 Objectifs secondaires**

Consistent :

- À évaluer les critères d'efficacité thérapeutique dans les deux groupes, sur les plans radiologique, anatomopathologique et qualité de vie.
- À comparer les taux de morbi-mortalité entre les deux groupes.
- À améliorer la survie globale à 3 ans dans le groupe chimiothérapie périopératoire.

## **2 MATERIEL ET METHODES**

### **2.1 Protocole d'étude**

#### **2.1.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective, comparative et randomisée, uni centrique réalisée au service de chirurgie « A » du CHUC et s'étalant sur une durée de 3 années (Mars 2018 – Mars 2021).

Le protocole thérapeutique proposé dans le groupe 1 (CP) comprend une chirurgie curative optimale associée à une chimiothérapie périopératoire et ce comparativement au groupe 2 (CC) bénéficiant d'une chirurgie optimale curative associée à une chimiothérapie adjuvante.

#### **2.1.2 Population d'étude**

##### **2.1.2.1 Critères d'inclusion**

Ont été concernés par nos critères d'inclusion :

- Tout Adénocarcinomes gastriques (forme intestinale et diffuse) résécables, non métastatiques, à partir du stade Ib (T1N+, T2N0 N+, T3N0 N+, T4N0 N+).
- Tous les patients adultes âgés de 18 à 80 ans, classés OMS 0 et 1 et ASA I – II, ayant bénéficié d'une évaluation par un scanner Thoraco-abdomino-pelvien, et présentant des bilans hématologique, hépatique et rénal normaux.

##### **2.1.2.2 Critères de non inclusion**

- Adénocarcinomes gastriques métastatiques ou compliqués (sténose, perforation, hémorragie grave) ou autres formes histologiques.
- ATCD de Chimiothérapie et/ou radiothérapie.
- Patients classés OMS  $\geq 2$  et ASA III, avec Index de Karnofsky inférieur 70% présentant un bilan biologique perturbé ou une contre-indication à la chimiothérapie.
- Circonstances particulières : Refus du patient, Grossesse et allaitement, autre localisation cancéreuse, conditions socio-économiques ou psychologiques ne permettant pas une bonne compréhension et/ou observance du traitement.

##### **2.1.2.3 Critères d'exclusion**

- Les résections R2



- Une carcinose péritonéale en per opératoire.
- Des métastases de découvert per opératoire.
- Les tumeurs T4 non résécables.

#### **2.1.2.4 Taille d'échantillon**

L'estimation du nombre de patient nécessaire à l'étude était de 100 patients (50 dans chaque groupe)

### **2.1.3 Méthodes**

#### **2.1.3.1 Recueil des données**

Les données ont été collectées, pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude, selon un questionnaire préétabli (questionnaire en annexe) précisant :

- Identification du patient
- ATCD médicaux chirurgicaux.
- Critères diagnostiques.
- Attitudes thérapeutiques adoptées.
- Résultats anatomopathologiques.
- Suivi du patient.
- Critères de jugements

#### **2.1.3.2 Critères diagnostiques**

Le diagnostic d'AG a été posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, et imageries.

##### **2.1.3.2.1 Cliniques**

- Interrogatoire relatif à l'histoire de la maladie et aux antécédents personnels et familiaux des patients, notamment la recherche de cas familiaux similaires ou de présomption clinique d'une prédisposition génétique familiale.
- Examen somatique complet et exhaustif avec examen détaillé de l'appareil digestif.
- Palpation des aires ganglionnaires notamment sus claviculaire gauche (ganglion de Troisier).
- Appréciation de l'état nutritionnel des patients et taux d'amaigrissement.
- État de la dénutrition et du statut dentaire.
- Statut de performance OMS, ainsi que de l'index de Karnofsky.

#### **2.1.3.2.2 Biologiques**

Évaluation par un bilan standard avec pour objectif une surveillance per et post thérapeutique.

#### **2.1.3.2.3 Endoscopiques**

- Confirmer l'existence macroscopique d'un processus néoplasique gastrique avec pratique de biopsies (10 à 12).
- Appréciation du siège par rapport aux orifices cardinal et pylorique.
- Vérification de l'état de la muqueuse gastrique sous-jacente et existence éventuelle d'autres lésions précancéreuses (gastrite atrophique, polypes, etc) ou de lésions synchrones.

#### **2.1.3.2.4 Anatomopathologiques**

- Définition du type histologique (adénocarcinome) et du degré de différenciation.
- Recherche d'une métaplasie avec ou sans dysplasie et d'une infection à HP.
- Etablissement de classifications (Lauren, OMS, UICC).
- Recherche d'une surexpression de HER2 en immunohistochimie (IHC), et du statut MSI (instabilité microsatellite) [73].

#### **2.1.3.2.5 Radiologiques**

Le bilan d'extension pré-thérapeutique ou de résecabilité par la pratique d'une tomodensitométrie (TDM) thoraco- abdomino-pelvienne injectée, avec réplétion gastrique à l'eau afin de mieux évaluer l'infiltration tumorale pariétale.

Cet examen doit être réalisé à jeun. Pour étudier spécifiquement la paroi gastrique, l'épaisseur de coupe ne doit pas excéder 3mm et les coupes doivent être reconstruites en 1,5mm. Le point essentiel étant d'obtenir une distension optimale de l'estomac par ingestion de 500ml à 1 litre d'eau tiède 15min avant l'examen, de manière à reconnaître l'épaississement de la paroi gastrique en les différenciant des pseudo-épaississements physiologiques qui disparaissent en réplétion.

La TDM nous a permis de préciser les caractéristiques de la tumeur primitive :

- Évaluation de l’envahissement pariétal et locorégional.
- Recherche d’adénopathies périe gastrique, cœliaques, pédiculaires, et à distance (inter aorto- cave,retro péritonéales, médiastinales).
- Recherche d’une carcinose péritonéale, de métastases hépatiques, pulmonaires, surrenaliennes, ovariennes et osseuses.

Au terme de cet examen morphologique, la tumeur a été évaluée selon la classification TNM (8<sup>ème</sup> édition de l’UICC 2017) [21].

### 2.1.3.3 Randomisation

Elle a été réalisée à l’enveloppe fermée avec un ratio 1/1. Tous les patients ont bénéficié d’un entretien avec consentement éclairé.

### 2.1.3.4 Protocoles

Adénocarcinome gastrique résécable et non métastatique à partir du stade Ib, dossier présenté et discuté en RCP, Les patients sont randomisés en deux groupes :

1. **Groupe 1 (CP) :** Chirurgie optimale (résection carcinologique avec curage de type D2) encadrée par 3 cures de chimiothérapie en pré et 3 autres en post opératoire.
2. **Groupe 2 (CC) :** Chirurgie optimale identique suivie d’une chimiothérapie adjuvante.
- 3.

Le protocole de chimiothérapie : EOX

- Épirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.
- Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5 %.
- Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup> x 2 par jour per os **de J2 à J21** Traitement reproduit tous les 21 jours.

### 2.1.3.5 Suivi

#### 2.1.3.5.1 Sur le plan oncologique

Nos critères d'évaluation ont été essentiellement basés sur l'évolution post chimiothérapie péri-opératoire. Elle se fait avant la chirurgie, deux semaines après la dernière cure de chimiothérapie par un examen clinique somatique afin de réévaluer l'état général et nutritionnel des patients et de les préparer à l'acte chirurgical. Une réévaluation morphologique par un scanner thoraco- abdomino-pelvien injecté a été effectuée.

L'objectif de cette réévaluation est double :

- S'assurer de l'absence de progression de la maladie (en local, loco-régional et à distance) tout en confirmant la résécabilité de la tumeur
- Évaluer la réponse tumorale au traitement néoadjuvant en utilisant les critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [74].

Cette réponse tumorale a été évaluée par le pourcentage de modifications de la somme des deux dimensions mesurées de la tumeur avant et après traitement :

- **Réponse Complète** : Correspond à une disparition de toutes les lésions.
- **Réponse Partielle** : Persistance de la lésion avec réponse estimée entre 30 et 50%.
- **Stabilité Tumorale** : Persistance des lésions avec réponse estimée à moins de 30%.
- **Progression Tumorale** : C'est l'apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions et/ou progression de plus de 20% des lésions existantes.

#### 2.1.3.5.2 Sur le plan chirurgical

Après immunonutrition et pratique d'une même chirurgie optimale dans les deux groupes, les résultats de l'intervention (gastrectomie totale ou partielle selon le type histologique et le siège de la tumeur, avec curage ganglionnaire type D2) seront appréciés par la réhabilitation améliorée dans la chirurgie (RAC).

Cette RAC des cancers digestifs est une approche multidisciplinaire des soins péri opératoires qui visent à réduire le stress chirurgical et à accélérer la récupération avec amélioration des suites opératoires, réduisant ainsi la durée du séjour hospitalier, et le coût de la prise en charge.

### 2.1.3.5.3 Sur le plan anatomo-pathologique

L'étude de la pièce opératoire nous permettra une évaluation précise de l'effet de la chimiothérapie péri-opératoire.

Le suivi a été basé sur différents critères :

- La taille précise de la tumeur et son siège exact.
- Le degré d'extension pariétal.
- Le type histologique et le degré de différenciation.
- Le nombre de ganglions prélevés et infiltrés.
- L'existence ou non d'embolies vasculaires (lymphatique et/ou veineux).
- L'existence ou non d'engainement péri-nerveux.
- Les limites de résection proximale et distale mesurées et précisées en centimètre.
- La cytologie péritonéale.
- La réponse tumorale à la chimiothérapie.
- La qualité de la résection chirurgicale en se basant sur les données de la pièce opératoire et les constatations per opératoires faites par le chirurgien :
  - R2 : résection macroscopiquement incomplète.
  - R1 : résection microscopiquement incomplète.
  - R0 : résection macroscopiquement et microscopiquement complète.
- La classification ypTNM AJCC 8<sup>ème</sup> édition 2017 [21].
- La réponse tumorale à la chimiothérapie n'a pas été évaluée selon la classification de BECKER [75]

### 2.1.3.5.4 Sur le plan du suivi post thérapeutique

Un examen clinique a été effectué à un mois puis tous les 3 mois pendant 2 ans puis une fois par 6 mois pendant 3 ans, avec un contrôle du poids et évaluation des séquelles fonctionnelles post gastrectomie à la recherche de signes de récurrence potentielle (douleurs, dysphagie, vomissement, ascite, ictère, hépatomégalie, masse palpable abdominale ou pelvienne, ganglion sus claviculaire gauche, etc).

- Une surveillance de la numération formule sanguine une fois par 6 mois avec dosage des ACE et des CA 19.9.
- Un scanner spiralé thoraco-abdomino-pelvien tous les 6 mois pendant 3 ans.
- En cas de gastrectomie partielle la surveillance du moignon gastrique par une endoscopie digestive haute à 2 ans puis chaque 3 ans, si patient asymptomatique. Tous les patients reséqués quel que soit le type de résection partielle ou totale ont été supplémentés systématiquement en vitamine B12 injectable soit en bi mensuel ou une fois chaque mois voire même une injection par trois mois en fonction des résultats de leurs hémogramme.
- En cas de splénectomie associée :
- Antibio prophylaxie par de la pénicilline V sera instaurée pendant au moins 2 ans. Avec une vaccination anti pneumococcique, une Vaccination anti-méningocoque et une Vaccination anti-Haemophilus

#### 2.1.3.5.5 Sur le plan récidives

Elle est révélée durant la surveillance post opératoire, essentiellement par un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou un autre examen morphologique ou endoscopique sous forme de :

- **Récidive locale** : Sur le moignon de gastrectomie ou péri anastomotique (intérêt d'une endoscopie digestive haute + biopsies)
- **Récidive locorégionale** : Sous forme de récidive ganglionnaire, carcinose péritonéale, ou de tumeur de krukenberg (localisation secondaire ovarienne). La découverte d'une ascite sur le scanner sans autres anomalies est considérée comme un signe indirect d'une carcinose péritonéale.
- **Récidive à distance** : Métastase à distance essentiellement hépatique, pulmonaire, cérébrale, osseuse, surrénalienne ou autre.

Le décès du patient quel que soit son étiologie est considéré comme une récidive de la maladie et il est comptabilisé dans la mortalité globale liée à la maladie.

### 2.1.3.6 Critère de jugement

Nos critères ont été principalement basés sur :

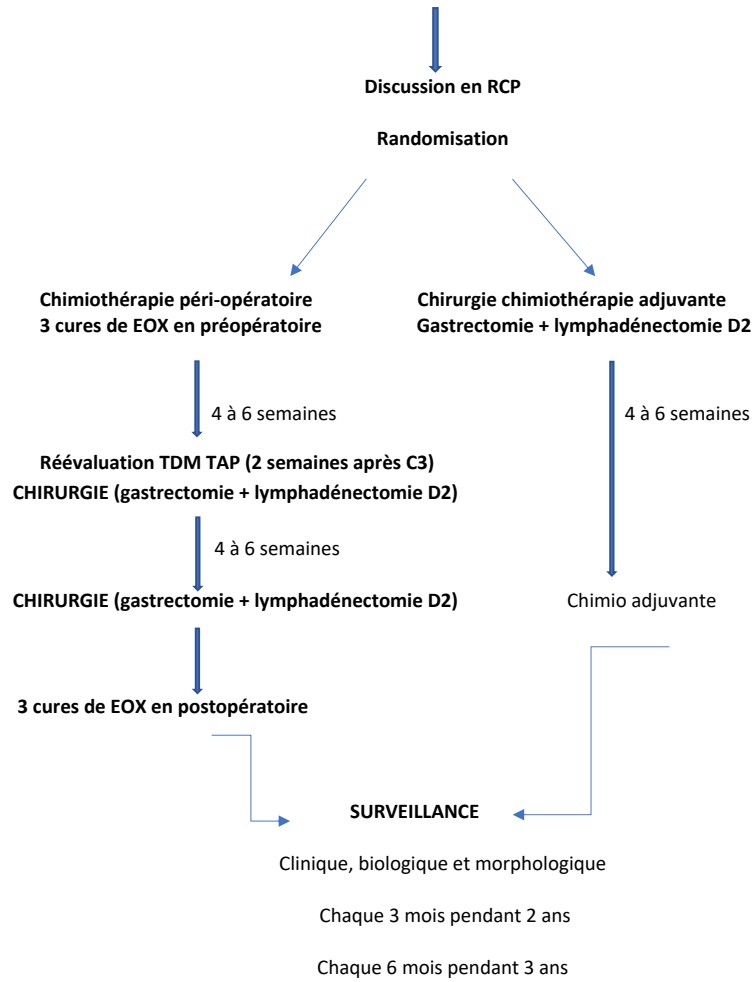
- **Un critère principal** axé sur l'efficacité de la chimiothérapie dans le groupe 1 avec augmentation de la survie sans récurrence à 3 ans
- La survie sans récurrence est calculée de la date de randomisation du patient à la date du diagnostic d'une récurrence quelle que soit sa nature (locale, locorégionale ou à distance).
- Des critères secondaires basés sur l'amélioration de la survie globale le suivi des complications post opératoires et d'éventuelles récurrences.

## 2.2 Analyse statistique

- La saisie des données ainsi que l'analyse statistique ont été réalisées par les logiciels « Epi-info version 6.04 d » et SPSS version 26.
- Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de fréquences absolues et relatives.
- Les variables quantitatives ont été présentées par des paramètres de position et de dispersion (moyenne, médiane, écart-type, extrêmes).
- Le test de Khi 2 a été utilisé pour la comparaison de pourcentages.
- Le test de Student a été utilisé pour la comparaison de 2 moyennes.
- Le seuil de significativité a été fixé à 5%

### Protocole thérapeutique

Adénocarcinomes gastriques résecables non métastatiques  $\geq$  Ib.





### 3 RESULTATS

#### 3.1 Données épidémiologiques

##### 3.1.1 Nombre de patients

Notre étude a inclus 100 patients (50 dans chaque groupe).

##### 3.1.2 Âge

Tableau II : Répartition des patients selon l'âge

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Population d'étude	100	26	78	62,70	12,456
Groupe CP	50	26	78	63,10	11,165
Groupe CC	50	30	76	62,24	12,621

L'âge moyen des patients était de 63 ans ( $\pm 12,456$ ), avec une médiane à 65 ans et des extrêmes de 26 à 78 ans.

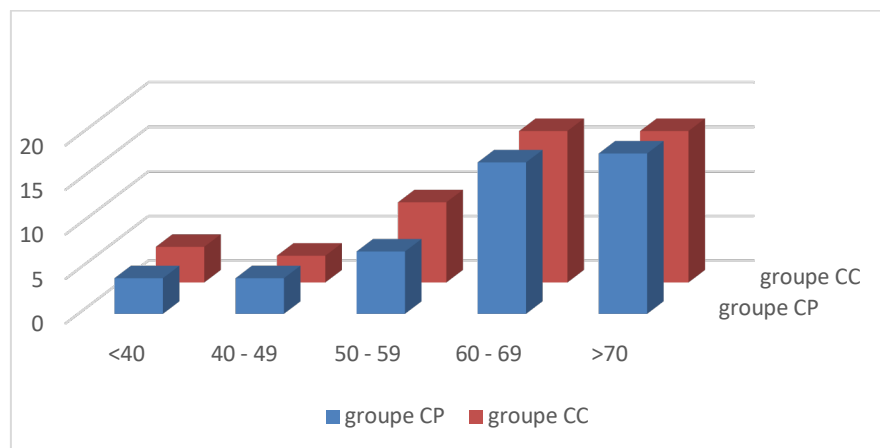


Figure 12 : Répartition selon les tranches d'âge dans les 2 groupes.

### 3.1.3 Sexe

Notre étude a concerné 59 patients de sexe masculin (59%) et 41 patients de sexe féminin avec un sex-ratio de 1,44

Tableau III : Répartition des patients selon le sexe

	Cp	C	Total	%
<b>Homme</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	<b>59</b>	<b>59</b>
<b>Femme</b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>41</b>	<b>41</b>
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

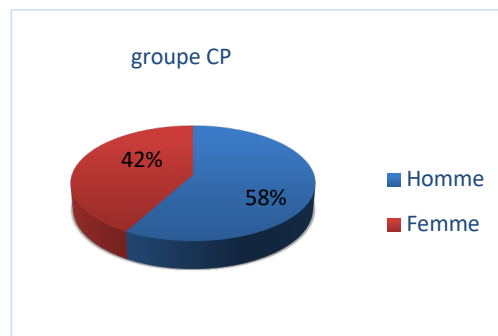


Figure 13 : Répartition selon le sexe dans le groupe CP

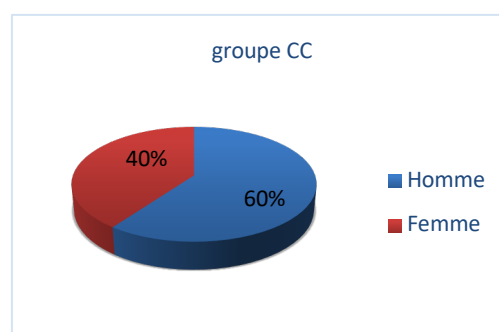


Figure 14 : Répartition selon le sexe dans le groupe CC

### 3.1.4 Origine géographique des patients

*Tableau IV : Répartition des patients par wilaya*

Willaya	CP	CC	Totale
Oum el bouaghi(O4)	3	4	7
Tébessa (12)	2	1	3
Jijel (18)	6	4	10
Sétif (19)	0	1	1
Skikda (21)	8	5	13
Guelma (24)	2	0	2
Constantine (25)	20	22	42
Khanchla (41)	2	3	5
Mila (43)	7	10	17

### 3.1.5 BMI (body mass index)

Le BMI moyen des patients était de 22,35 avec des extrêmes allant de 17 à 32.

*Tableau V : BMI des patients*

BMI	CP	CC
Moyen	21,32	22,25
Extrême	17 - 34	17 - 32

## 3.2 Données cliniques

### 3.2.1 Répartition des patients selon les antécédents

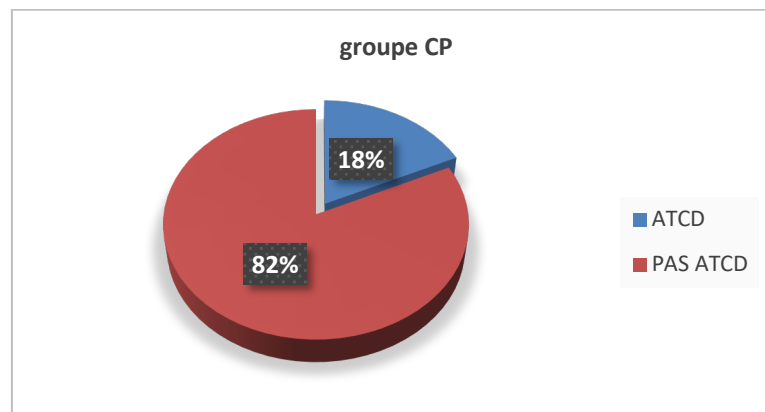


Figure 15 : Répartition des patients selon les antécédents dans le Groupe CP

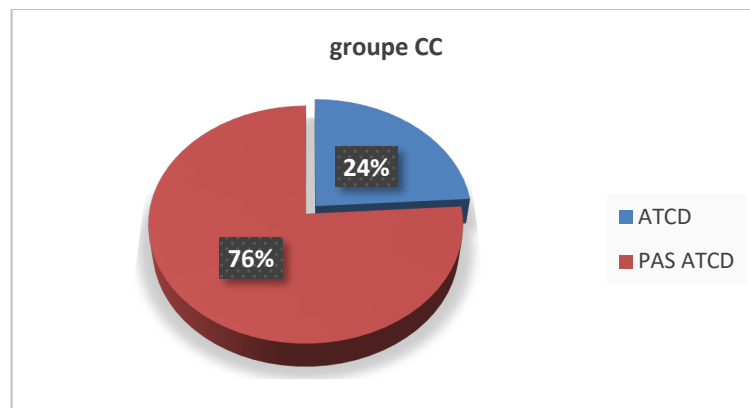


Figure 16 : Répartition des patients selon les antécédents dans le groupe CC

### 3.2.2 Répartition des patients selon le délai diagnostic

Tableau VI : Délai diagnostic dans les 2 groupes

	CP	CC
Délai moyen	5,42 mois	5,21 mois
Extrêmes	2 sem à 24 mois	4 sem à 18 mois

### 3.2.3 Répartition des patients selon la symptomatologie révélatrice

Les circonstances de découverte ont été

*Tableau VII : Répartition selon la symptomatologie*

	CP	CC	Totale	%
<b>Douleurs</b>	<b>42</b>	<b>38</b>	<b>80</b>	<b>80</b>
<b>Vomissement</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>28</b>	<b>28</b>
<b>Hémorragie digestive</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>24</b>	<b>24</b>
<b>Amaigrissement</b>	<b>18</b>	<b>24</b>	<b>42</b>	<b>42</b>
<b>≤10%</b>	<b>13</b>	<b>18</b>	<b>31</b>	<b>31</b>
<b>&gt;10%</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>11</b>

## 3.3 Données endoscopiques

### 3.3.1 Répartition selon le siège de la tumeur

*Tableau VIII : Répartition selon le siège*

	CP (N)	C (N)	Totale	P
<b>Sous cardial</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>--</b>
<b>Fundique</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>21</b>	<b>0,773</b>
<b>Antro-fundique</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>22</b>	<b>0,486</b>
<b>Angulus</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>0,851</b>
<b>Antre</b>	<b>19</b>	<b>24</b>	<b>43</b>	<b>0,350</b>
<b>Diffus</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>--</b>

### 3.3.2 Répartition selon l'aspect macroscopique

Tableau IX: Aspect macroscopique

	<b>Cp</b>	<b>C</b>	<b>Totale</b>	<b>%</b>
<b>Ulcéro-bourgeonnant</b>	<b>28</b>	<b>31</b>	<b>59</b>	<b>59</b>
<b>Ulcération</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>37</b>	<b>37</b>
<b>Infiltrant</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>4</b>

## 3.4 Données anatomo-pathologiques

### 3.4.1 Répartition selon la classification de LAUREN

Tableau X : Type histologique selon la classification de LAUREN

	<b>CP</b>	<b>CC</b>	<b>Totale</b>	<b>%</b>
<b>Intestinal</b>	<b>29</b>	<b>27</b>	<b>56</b>	<b>56</b>
<b>Diffus</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>43</b>	<b>43</b>
<b>Mixte</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Totale</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

### 3.4.2 Répartition selon le degré de différenciation

Tableau XI: Degré de différenciation

	<b>Cp</b>	<b>C</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Bien différencié</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>26</b>	<b>26</b>
<b>Moyennement différencié</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>23</b>	<b>23</b>
<b>Peu différencié</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>18</b>
<b>indifférencié</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>13</b>

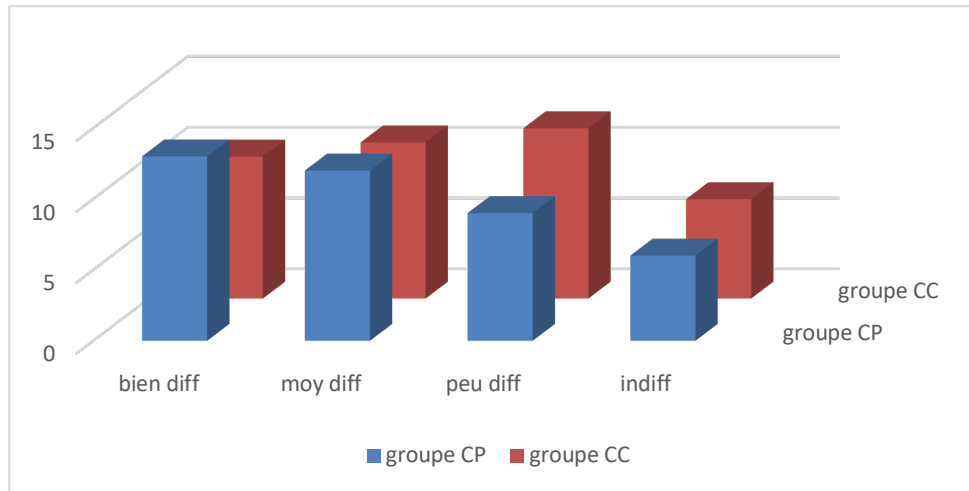


Figure 17: Degré de différenciation

### 3.5 Données biologiques

Tableau XII : Résultats biologiques des patients

	CP	CC	Total
<b>HB&lt;10 g/dl</b>	<b>18</b>	<b>16</b>	<b>34</b>
<b>Albumine &lt;32g/l</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>20</b>
<b>ACE élevé</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
<b>CA19 9 élevé</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

Le dosage des ACE et CA 199 ont été effectués à titre de référence en préopératoire chez 89 patients.

### 3.6 Groupage sanguin des patients

Tableau XIII : Répartition selon le groupage

	CP	CC	%
<b>A+</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>37</b>
<b>O+</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>36</b>
<b>O-</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>AB+</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>9</b>
<b>B+</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>15</b>

### 3.7 Données de l'imagerie (TDM)

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté a été réalisé chez tous les patients, ce qui nous a permis de faire un bilan d'extension tumorale locale, locorégionale et à distance et de classer les tumeurs en utilisant la 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM de l'UICC 2016 .

Tableau XIV : Classification cTNM des patients dans les deux groupes

	CP		C		Totale	
	N	%	N	%	N	%
<b>cT2</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>11</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
<b>cT3</b>	<b>38</b>	<b>76</b>	<b>37</b>	<b>74</b>	<b>75</b>	<b>75</b>
<b>cT4</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>N0</b>	<b>18</b>	<b>36</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>38</b>	<b>38</b>
<b>N+</b>	<b>32</b>	<b>64</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>62</b>	<b>62</b>
<b>M0</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>100</b>



### 3.8 Chimiothérapie

Tous les patients randomisés dans le bras chimiothérapie périopératoire ont reçu leur premier cycle de chimiothérapie entre la deuxième et troisième semaine après la date de randomisation. Le délai moyen était de  $14 \pm 1,23$  jours avec des extrêmes de [10 - 19] jours. Aucun patient n'a dépassé le délai de 3 semaines.

#### 3.8.1 Répartition des patients selon les centres d'oncologie

Tableau XV : Répartition des patients selon les services d'oncologie

	Nombre	Pourcentage %
CHUC	14	28
Didouche Mourad	10	20
EPH Mila	9	18
EPH Jijel	6	12
EPH Skikda	8	16
EPH Tebessa	2	4
EPH Guelma	1	2

La moitié des patients ont reçu leur protocole de chimiothérapie péri opératoire aux services d'oncologie de la willaya de Constantine 28% aux CHUC et 20% à Didouche Mourad.

#### 3.8.2 Observance de la chimiothérapie

La chimiothérapie périopératoire telle que décrite par le protocole devait comporter 06 cycles par patient, ce qui représente un nombre total de 300 cycles, répartis en deux phases : 150 cycles en pré opératoire et 150 cycles en post opératoire.

Le nombre de cycle effectués par l'ensemble des patients était de 286 cycles soit 95,33% des cycles de chimiothérapie prévus.

- 149 cycles de chimiothérapie ont été effectués en préopératoire, soit 99,33%.
- 134 cycles de chimiothérapie ont été effectués en postopératoire, soit une observance de la chimiothérapie postopératoire de l'ordre de 89,33%.

Tableau XVI : Récapitulatif des cycles de chimiothérapie en pré et en post opératoire

	Chimio pré opératoire	%	Chimio post opératoire	%
<b>0 cycle</b>	<b>0</b>	--	<b>4</b>	--
<b>1 cycle</b>	<b>0</b>	--	<b>1</b>	<b>0,66</b>
<b>2 cycles</b>	<b>1</b>	<b>1,33</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>3 cycles</b>	<b>49</b>	<b>98</b>	<b>41</b>	<b>82</b>
<b>4 cycles</b>	<b>0</b>	--	<b>1</b>	<b>2,66</b>
<b>Totale</b>	<b>149</b>	<b>99,33</b>	<b>134</b>	<b>89,33</b>

- Quatre patients n’ont pas reçu de chimiothérapie postopératoire (2 par refus des patients et les 2 autres pour dénutrition).
- Un patient a reçu 2 cures en pré opératoire et 4 cures en post opératoire.
- Deux patients ont refusé de terminer leurs cures de chimiothérapie postopératoire un après avoir reçue 1 cycle et un après avoir reçu 2 cycles.
- Deux patients non pas reçu leur 3ème cure par toxicité.
- 82% des patients ont fait les 6 cycles au complet comme prévu dans le protocole.

### 3.8.3 Toxicité de la chimiothérapie

Durant les 286 cycles de chimiothérapie faits on note la survenue de 73 évènements de toxicité soit une toxicité globale de 25,52 %. 48 évènements toxiques étaient de grade 2 (65,75 %), 25 évènements étaient de grade 3 (8,5%). 39 évènements toxiques sont survenus chez 27 patients durant la chimiothérapie préopératoire et 41 évènements toxiques sont survenus chez 28 patients durant la chimiothérapie post opératoire, 13 évènements toxiques de grade 3 sont survenus durant la chimiothérapie préopératoire et 14 évènements toxiques de grade 3 sont survenus durant la chimiothérapie postopératoire. Sans différence entre la chimiothérapie préopératoire et postopératoire.

### 3.8.4 Réévaluation post chimiothérapie

Tous les patients dans le bras chimiothérapie périopératoire ont été revus deux semaines après la dernière cure de chimiothérapie préopératoire une TDM thoraco-abdomino-pelvienne injecté selon le protocole sus décrit.

Deux patients étaient cliniquement fatigués et ont nécessité des soins et une préparation spécifique avec un impératif de différer la chirurgie de deux semaines au delà de la date pré établie initialement. Chez les autres patients on a noté la disparition ou la régression de la symptomatologie initiale avec une amélioration de l'état nutritionnel et une prise pondérale chez 12 patient allant de 500g à 3500g.

Sur le plan évaluation morphologique de la réponse tumorale (RECIST sur la TDM) [76]

- une progression tumorale a été notée dans notre série.
- Pas de réponse morphologique complète.
- Chez 31 patients (62%) une stabilité tumorale a été rapportée.
- Une réponse partielle (estimée entre 30 à 50%) chez 12 patients (26%).
- Une réponse estimée à plus de 50% chez 6 patients (12%).

## 3.9 Chirurgie

Tous les patients ont été opérés dans le service de chirurgie « A » du CHUC, par une incision médiane sus ombilicale.

### 3.9.1 Répartition selon le délai de l'acte chirurgical

Les patients randomisés dans le bras chirurgie seule ont été opérés en moyenne à 14 jours après randomisation avec des extrême de [7 - 18] jours

Pour les patients randomisés dans le bras chimiothérapie périopératoire : Le délai entre la dernière cure de chimiothérapie préopératoire et la chirurgie était pré établi dans le protocole de ce travail (4 à 6 semaines), le délai moyen a été de 89+/-2,5 jours avec des extrêmes de [76 - 136] jours.

### 3.9.2 Répartition selon le geste opératoire effectué

Tableau XVII : Répartition des patients en fonction du geste opératoire

	CP		CC		Totale	
	N	%	N	%	N	%
<b>Gastrectomie totale</b>	<b>41</b>	<b>85,41</b>	<b>38</b>	<b>82,60</b>	<b>79</b>	<b>84,04</b>
<b>Gastrectomie 4/5<sup>ème</sup></b>	<b>7</b>	<b>4,58</b>	<b>8</b>	<b>17,39</b>	<b>15</b>	<b>15,95</b>
<b>Geste associé</b>	<b>2</b>	<b>4,16</b>	<b>4</b>	<b>8,69</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
<b>Curage D1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Curage D2</b>	<b>48</b>	<b>100</b>	<b>46</b>	<b>100</b>	<b>94</b>	<b>100</b>

- Sur les 100 patients randomisés 94 ont été opérés, 48 patients dans le bras chimiothérapie périopératoire et 46 dans le bras chirurgie .ce qui nous fait un taux de résection carcinologique macroscopique de 94%.
  - Soixante-dix-neuf patients (84,04%) ont été traités par gastrectomie totale.
  - La gastrectomie totale a représenté 85,41% des gestes opératoires réalisés dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 82,60% dans le bras chirurgie.
  - Quinze patients (15,95%) ont été traités par gastrectomie partielle, 7 patients dans le bras chimiothérapie péri opératoire versus 8 patients dans le bras chirurgie.
  - Un curage ganglionnaire de type D2 a été réalisé chez tous les patients réséqués.
  - Après gastrectomie totale la continuité digestive a été rétablie par une anastomose oeso-jéjunale mécanique en utilisant une pince circulaire (21 ou 25 mm) chez 23patients, et par une anastomose manuelle chez 56 patients. L’anastomose était termino-latérale sur une anse en Y passée en trans mésocolique.
  - Après gastrectomie partielle le rétablissement de la continuité digestive s’est fait par une anastomose manuelle gastro-jéjunale de type Finsterer.

### 3.9.3 Répartition selon la durée opératoire

Elle correspond au temps opératoire chirurgical qui commence depuis l'incision au dernier point de suture cutanée. La durée opératoire moyenne a été de 235 minutes, avec des extrêmes de [130 - 360] minutes.

*Tableau XVIII : Durée opératoire dans les deux groupes*

Durée opératoire	CP	CC	P
Moyenne	240 mn	234 mn	0,342
Extrêmes	[ 130 - 360 ] mn	[ 140 - 340 ] mn	--

### 3.9.4 Répartition selon l'instauration d'une transfusion sanguine

Vingt deux patients ont eu une transfusion sanguine en per opératoire, avec une moyenne de deux concentrés globulaires par transfusion et des extrêmes d'un à trois concentrés globulaires iso groupe iso rhésus. Six (13) patients ont été transfusés en peropératoire dans le bras chimiothérapie périopératoire (13%), et 9 patients transfusés en peropératoire dans le bras chirurgie seule (9%). L'indication d'une transfusion sanguine était posée après concertation entre le médecin réanimateur et le chirurgien opérateur en prenant en considération plusieurs paramètres liés à l'état physiologique du patient (âge, score ASA), des difficultés per opératoires, des paramètres hémodynamiques et biologiques.

### 3.9.5 Répartition selon la durée du séjour post opératoire

La durée de séjour post opératoire a été en moyenne de 11 +/- 2,5 jours avec des extrêmes allant de [6 - 22] jours.

*Tableau XIX: Durée du séjour post opératoire*

	CP	C
Moyenne	10,87	11,01
Extrêmes	[6 - 16]	[7 - 22]

### 3.9.6 Répartition selon les complications post opératoires

### 3.9.6.1 Mortalité

La mortalité post opératoire est calculée dans l'effectif des patients randomisés et inclus (99 patients) et sur la période des 90 jours post opératoires.

Deux patients décédés durant cette période des 90 jours post opératoires.

Une patiente décédée à J63 suite à une progression de la maladie sous forme d'une carcinose péritonéale, et une autre patiente décédée à J46 par Covid ; ce qui fait une mortalité postopératoire de 2,53%.

### 3.9.6.2 Morbidité

La morbidité postopératoire est calculée dans l'effectif des patients randomisés et inclus (94 patients) et sur la période des 90 jours post opératoire, en utilisant la classification de Clavien et Dindo [77] (annexe ).

Nous avons observé 21 complications (22,34%) chez 13 patients. (6 complications majeurs et 15 complication mineurs).

- Dix complications chez 7 patients dans le bras chimiothérapie périopératoire.
- Treize complications chez 6 patients dans le bras chirurgie seule.

*Tableau XX : Répartition des complications selon le grade et se selon le groupe*

	Type	CP	CC	N	Total (%)
<b>Complication mineure grade II</b>	<b>Sepsis pariétal</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>15 (71,42)</b>
	<b>Pneumopathie</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	
	<b>Infection urinaire</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	
	<b>Covid</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	
<b>Complications Majeurs grade III</b>	<b>Fistule anastomotique</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>6 (28,57)</b>
	<b>Collection intra abdominale</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	
	<b>Occlusion intestinale</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	

### 3.10 Anatomie pathologique

#### 3.10.1 Répartition selon la taille tumorale

La taille tumorale a été mesurée en cm dans au moins deux plans par le médecin pathologiste lors de l'examen macroscopique de la pièce opératoire et rapportée sur le compte rendu anatomopathologique. La taille tumorale moyenne était de 4,65 x 3,33 cm avec des extrêmes de 0 à 16 cm.

*Tableau XXI : Taille tumorale moyenne à l'examen macroscopique*

Taille tumorale	CP	CC	P
Moyenne	4,01 – 2,84 cm	5,49 – 3,87 cm	0,019
Extrêmes	0 - 15	3 - 16	--

On a noté la disparition totale des lésions macroscopiques chez 3 patients dans le bras chimiothérapie périopératoire.

La marge de résection distale varie de 1cm à 8cm, avec une moyenne de 3,4cm.

Aucune marge de résection distale n'était infiltrée ni à l'examen macroscopique ni microscopique de la pièce opératoire.

#### 3.10.2 Répartition selon le curage ganglionnaire

La recherche et le comptage exhaustif des ganglions se sont fait par le médecin pathologiste par dissection des mésos et de la graisse péri-gastrique 24 heures après fixation de la pièce opératoire. Nous ne pratiquons pas de dissection de la pièce opératoire qui est orientée puis envoyée en monobloc avec les curages pour étude anatomopathologique. La technique de dissolution chimique des graisses pour la recherche des ganglions sur la pièce opératoire est très nocive et elle n'a pas été utilisée dans notre série. Le nombre moyen des ganglions étudiés par curage était de 26,90 avec des extrêmes de [16 - 68 ]ganglions.

#### 3.10.3 Cytologie péritonéale

Faite uniquement chez 69 patients (70,6%). La Cytologie péritonéale était positive avec la présence de cellules tumorales chez deux patients (1,8%) dans le bras chirurgie seule. Dans les autres cas la cytologie était réactionnelle, acellulaire. Il existe une différence entre les deux bras sans que ça ne soit significative  $p=0,150$ .

Les patients avec une cytologie péritonéale positive ont été classés M1 (carcinose péritonéale microscopique), et la résection chirurgicale a été considérée R1.

### 3.10.4 Emboles vasculaires (EV) et engainement péri Nerveux (EPN)

L'embole vasculaire a été retrouvé chez 14 patients (14,7%).

L'engainement des fils nerveux a été retrouvé chez 17 patients (17,4%).

*Tableau XXII : Répartition selon la présence des emboles vasculaires*

	CP	CC	P
EV	5	9	0,243
EPN	6	11	0,036

### 3.10.5 Classification pTNM 8<sup>ème</sup> édition 2017

*Tableau XXIII : Répartition selon la classification pTNM*

	CP	CC	P
<b>pT0</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>0,012</b>
<b>pT1</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0,298</b>
<b>pT2</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	
<b>pT3</b>	<b>29</b>	<b>32</b>	
<b>pT4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	
<b>pN0</b>	<b>23</b>	<b>11</b>	<b>0,136</b>
<b>pN1</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	
<b>pN2</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	
<b>pN3</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	
<b>pM0</b>	<b>48</b>	<b>44</b>	--
<b>pM1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	



### 3.11 Récidives

#### 3.11.1 Répartition selon les récurrences ou décès

Si on considère uniquement les récurrences de la maladie sans les décès, on a 26 patients qui ont présenté des récurrences, (26/94) soit un taux de récurrence de 27,65% : 7 patients dans le bras chimiothérapie péri opératoire versus 19 patients dans le groupe chirurgie.

Tableau XXIV : Récurrences

	CP		CC		Totale		P
	N	%	N	%	N	%	
<b>Récurrence</b>	<b>7</b>	<b>23,92</b>	<b>19</b>	<b>40,7</b>	<b>26</b>	<b>28,44</b>	<b>0,026</b>

Trente six patients ont présenté soit une récurrence ou sont décédés, ce qui nous donne un taux de récurrence globale de 38,29% dans toute la série. Dans le bras chimiothérapie périopératoire nous avons enregistré 14 récurrences ou décès (29,16%) versus 22 récurrences ou décès (47,82%) dans le bras chirurgie avec un  $p=0,026$ .

L'estimation du risque de récurrence par rapport à la présence ou pas de la chimiothérapie, retrouve un Odds Ratio de 0,410 (avec un intervalle de confiance de 95% ; 0,186-0,903).

#### 3.11.2 Répartition selon le délai d'apparition

Le délai moyen de survenue d'une récurrence est de 21 mois avec des extrêmes [2 à 41] mois.

Tableau XXV : Délai de la récurrence

Mois	CP		CC		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
<b>0 – 12 mois</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>7,4</b>	<b>7</b>	<b>25,7</b>
<b>13 – 24 mois</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>22</b>	<b>13</b>	<b>46</b>
<b>Au-delà de 25 mois</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>28,5</b>

### 3.11.3 Répartition selon le type de récurrence

Sur les 26 patients ayant présenté des récurrences on a noté 32 récurrences (vu que 7 patients ont présenté plus qu'une récurrence)

*Tableau XXVI : Répartition selon le type de récurrence*

	CP N	CC N	Totale N
<b>Carcinose péritonéale</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>21</b>
<b>Métastase hépatique</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Métastase pulmonaire</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Ganglionnaire</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Osseuse</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Totale</b>	<b>12</b>	<b>20</b>	<b>32</b>

### 3.11.4 Devenir des récurrences

Toutes les récurrences ont été suivies en oncologie soit pour une chimiothérapie palliative avec des protocoles divers soit pour des soins de support. Un patient a bénéficié en plus de la chimiothérapie de la thérapie ciblée à base de trastuzumab vu son statut HER2 positif.

Un patient a bénéficié d'un drainage biliaire radiologique pour ictère cholestasique par infiltration de la voie biliaire principale et du pédicule hépatique par une récurrence ganglionnaire, puis patient adressé en oncologie médicale pour une chimiothérapie palliative. Patient décédé 3 mois après.

A la date de point 7 patients étaient vivants en récurrence : 2 patients dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 5 patients dans le bras chirurgie seule.

### 3.11.5 Devenir des réponses complètes

Cinq patients avaient une réponse pathologique complète sur pièce opératoire (10,41%) dans le bras chimiothérapie péri opératoire.

Tableau XXVII : Détails des patients avec une réponse histologique complète.

	Localisation	Type histologique	Type de résection	N/N+	Survie globale	Survie sans récurrence	Type de récurrence	Devenir des patients
H 73 ans	Antre	ADK bien différencié	G4/5+D2	26/0	37	37	--	VSR
F 54 ans	Angulus	ADCI	GT+D2	32/0	33	33	--	VSR
F 57 ans	Antre	ADCI	GT+D2	16/0	18	14	CP	DCD
H 46ans	fundus	ADK peu différencié	GT+D2	23/0	26	26	--	VSR
H 71ans	fundus	ADCI	GT+D2	32/0	23	23	--	DCD

ADK : adénocarcinome, ADCI : adénocarcinome à cellules en bague à chaton, GT : gastrectomie totale, G4/5 : gastrectomie des 4/5, D2 : curage de type D2, CP : carcinose péritonéale, VSR : vivant sans récurrence, DCD : décès.

Deux patients ayant présenté une réponses pathologiques complètes sont décédées. Une patiente à 18 mois postopératoire suite a une récurrence sous forme de carcinose péritonéale survenue à 14 mois postopératoire et le deuxième patient décédé à 23 mois post opératoire sans récurrence (scanner et fibroscopie digestive haute normales) par dénutrition et altération de l'état général.

### 3.11.6 Décès à Distance

Le décès a concerné 30 patients (31,91%), 11 patients (22,91%) dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 19 patients (41,30%) dans le bras chirurgie seule. Le décès a été en rapport avec la maladie cancéreuse chez 23 patients.

Tableau XXVIII: Répartition selon les différentes causes de décès.

	Nombre de patients	%
<b>Maladie</b>	<b>23</b>	<b>76,66</b>
<b>COVID 19</b>	<b>3</b>	<b>10</b>
<b>Accident vasculaire cérébrale</b>	<b>1</b>	<b>3,33</b>
<b>Dénutrition</b>	<b>1</b>	<b>3,33</b>
<b>Dépression sévère</b>	<b>1</b>	<b>3,33</b>
<b>Inconnu</b>	<b>1</b>	<b>3,33</b>

### 3.12 Survie

#### 3.12.1 Survie globale

##### 3.12.1.1 Survie Globale dans toute la série et par bras :

La survie globale (SG) moyenne de toute la série était de 43,52 mois avec une médiane 52 mois.

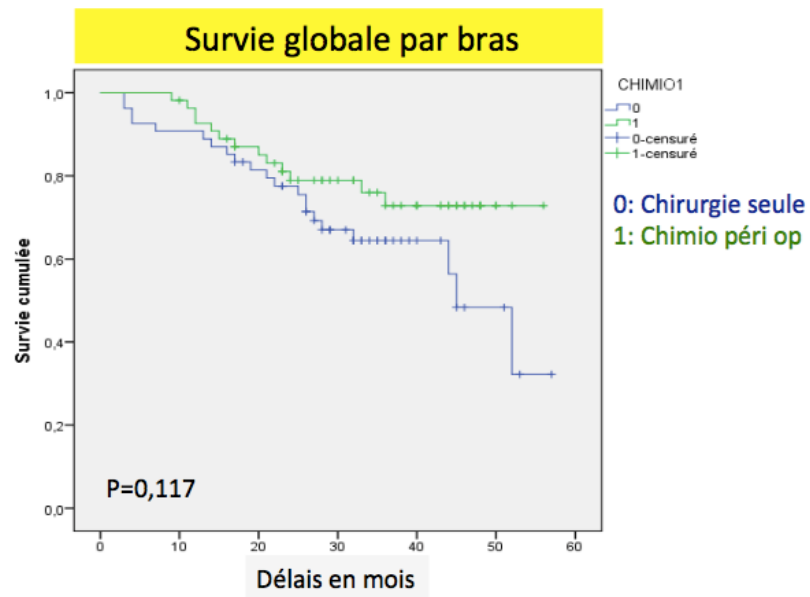
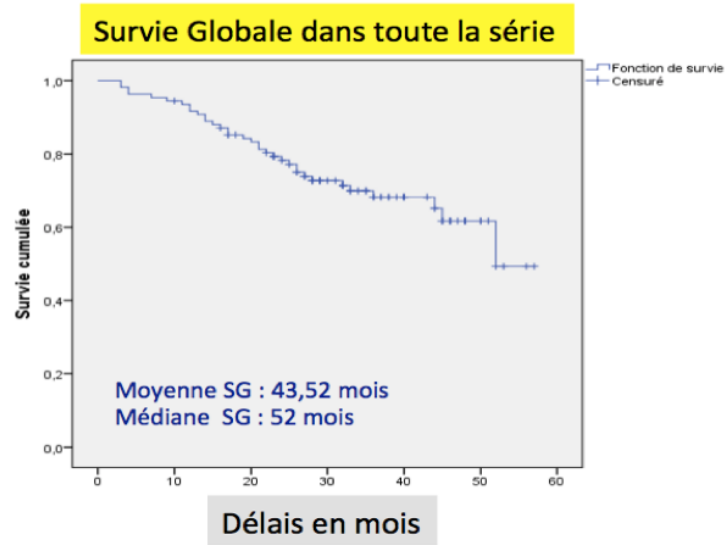
Dans le bras chirurgie chimiothérapie, elle était de 40,210 mois versus 46,345 mois dans le bras chimiothérapie périopératoire avec un  $p=0,117$ .

**Moyennes et médianes de survie globale dans la série et par bras**

CHIMIO 1	Moyenne				Médiane			
	Estimation (Mois)	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation (Mois)	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
			Limite infé	Limite supé			Limite infé	Limite supé
0	40,210	2,756	34,808	45,613	45,000	3,681	37,785	52,215
1	46,345	2,336	41,767	50,924				
Global	43,527	1,896	39,810	47,244	52,000			

*Tableau XXIX : Survie globale des patients dans toute la série et par bras*

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
<b>SG toute la série</b>	<b>91,7%</b>	<b>78,3%</b>	<b>68,2%</b>	<b>61,7%</b>
<b>SG CP</b>	<b>92,6%</b>	<b>78,9%</b>	<b>72,8%</b>	<b>67%</b>
<b>SG CC</b>	<b>88,9%</b>	<b>75,5%</b>	<b>64,4%</b>	<b>48,3%</b>



### 3.12.1.2 Survie Globale en fonction du pT

Tableau XXX : Survie globale par stade pT

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
pT0/pT1	94,1%	88,2%	88%	88%
pT2	93,3%	85,6%	85,6%	85%
pT3	86,5%	66,2%	57,3%	52,6%
pT4	66,7%	44,4%	22,2%	--

### 3.12.1.3 Survie globale en fonction du pN

	Moyenne de survie globale				Médiane de survie globale			
	Estimation (Mois)	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation (Mois)	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
			Limite infé	Limite supé			Limite infé	Limite supé
pN0	48,001	2,527	43,047	52,954	52,000			
pN1	44,793	3,238	38,447	51,139				
pN2	37,829	4,498	29,013	46,645	32,000			
pN3	28,409	2,976	22,577	34,241	28,000	3,713	20,722	35,278
Global	43,527	1,896	39,810	47,244	52,000			

Tableau XXXI : Survie globale en fonction des stades pN

	12mois	24mois	36mois	48mois
pN0	95%	87,2%	87,2%	73,5%
pN1	91,6%	85%	73,6%	73,6%
pN2	84,2%	67,4%	49,9%	49,9%
pN3	86,4%	61,8%	24,6%	--

Dans notre série, le degré d’envahissement ganglionnaire constitue un facteur pronostic très important déterminant dans la survie globale des patients. Ainsi la survie globale à 3 ans passe de 87,2% pour les patients pN0 à 24,6% pour les patients classes pN3, avec une différence statistiquement significative  $p=0,004$ .

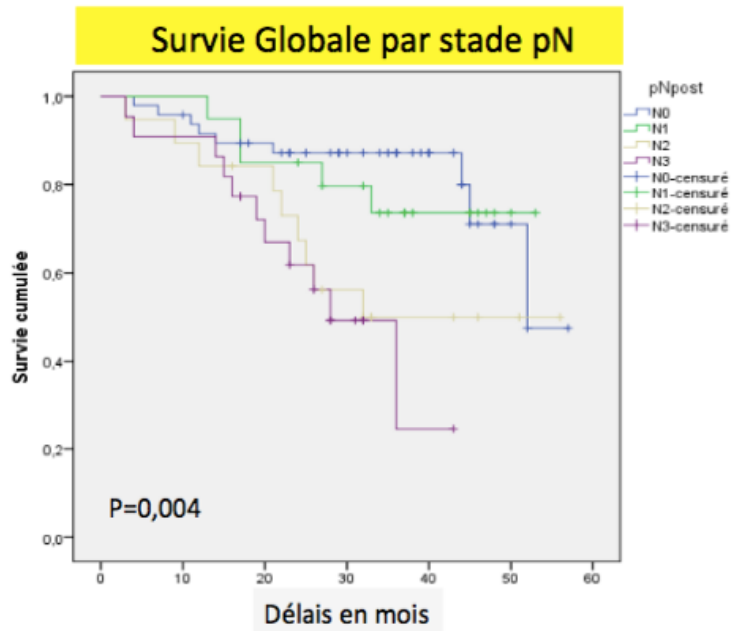


Figure 18: Survie globale par stade pN

Tableau XXXII : Survie globale par en fonction du stade pN par groupe

	pN	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
CP	pN0	93,1%	86,1%	86,1%	86,1%
	pN1	88,9%	88,9%	76,2%	76,2%
	pN2	75%	60%	60%	60%
	pN3	87,5%	58,3%	29,2%	--
CC	pN0	91,9%	91,9%	88,9%	53,3%
	pN1	90,9%	72,7%	72,7%	72,7%
	pN2	90,9%	63,6%	45,5%	45,5%
	pN3	78,6%	54,4%	--	--

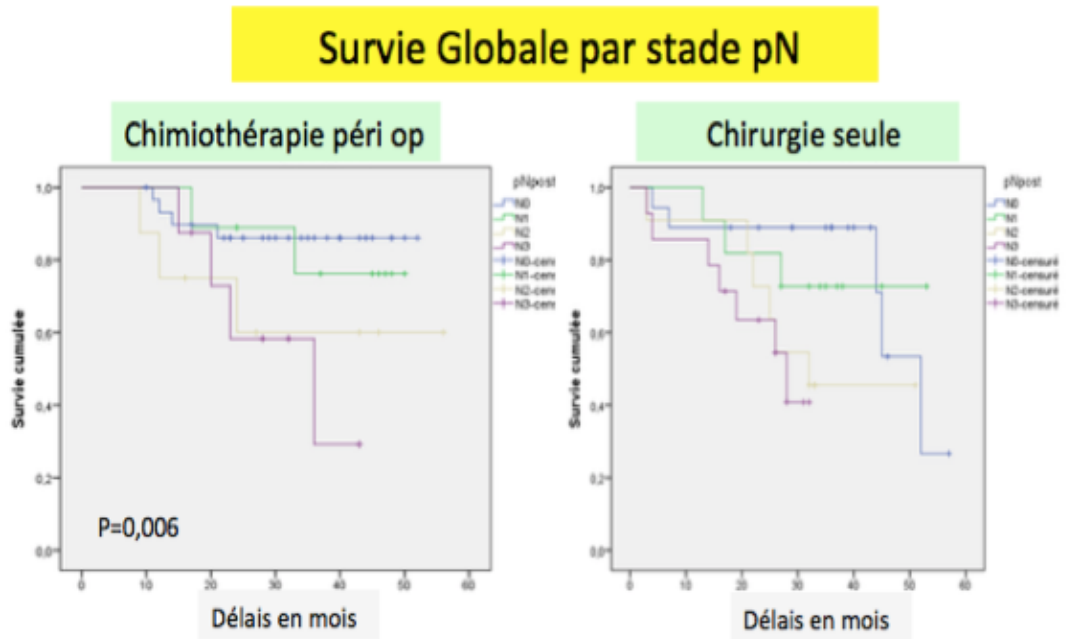


Figure 19: Survie Globale par stade

En comparant la survie globale des patients à des stades pN identiques dans les deux bras, on constate une amélioration significative ( $p=0,006$ ) de la survie globale dans le bras chimiothérapie péri opératoire quelque soit le stade pN.



### 3.12.1.4 Survie globale en fonction de la classification de Lauren

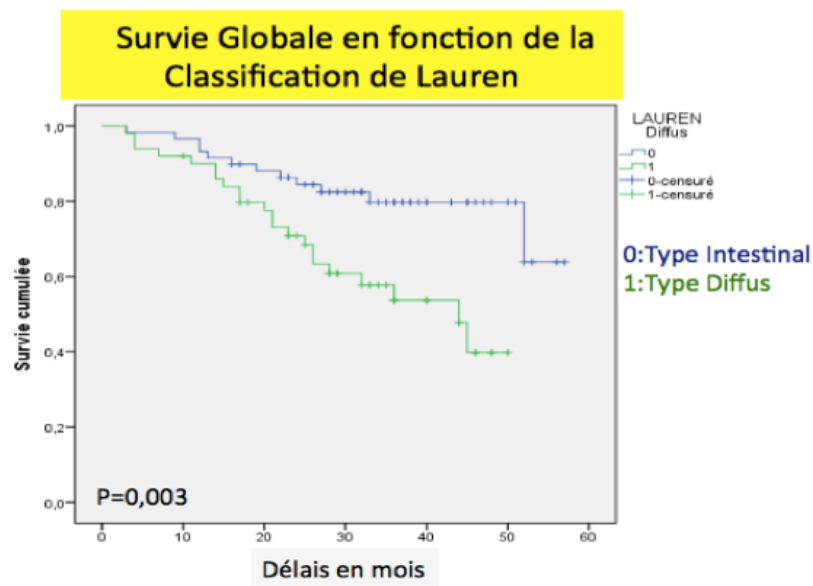


Figure 20: Courbe de survie globale en fonction du type histologique de Lauren

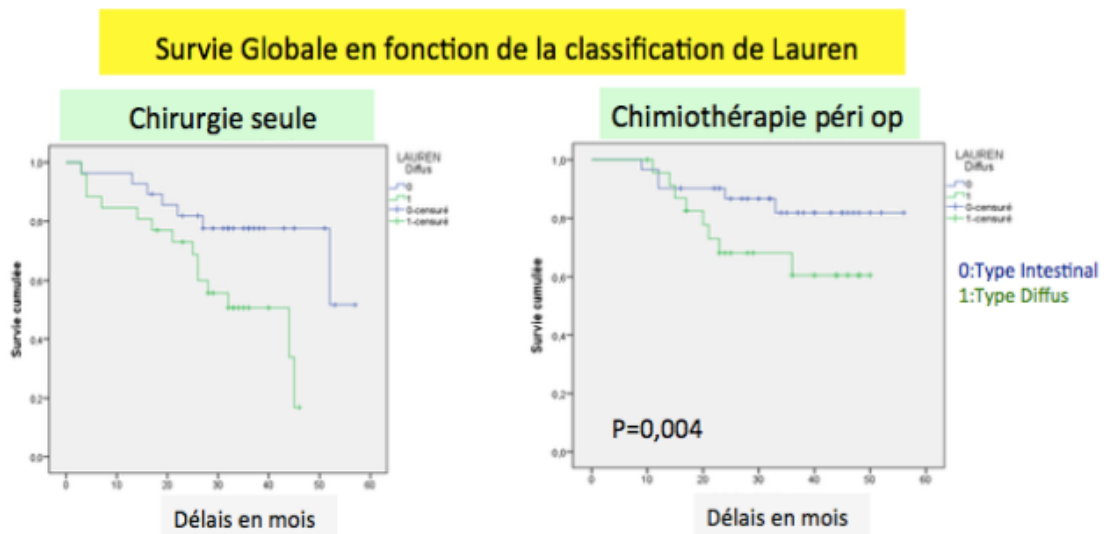


Figure 21: Courbe de survie globale en fonction du type histologique de Lauren et par bras

## 3.12.1.5 Survie globale en fonction des stades UICC

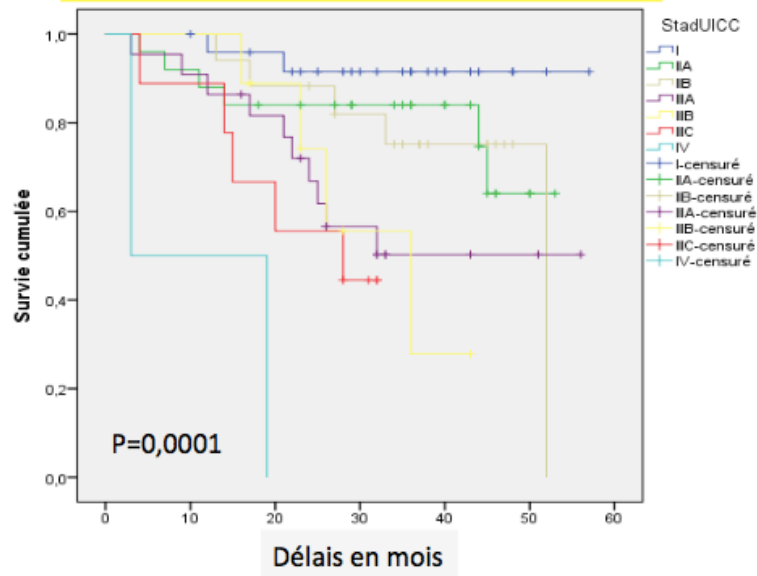
	Moyenne de survie globale				Médiane de survie globale			
	Estimation (Mois)	Erreur std	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation (Mois)	Erreur std	Intervalle de confiance à 95 %	
			Limite infé	Limite supé			Limite infé	Limite supé
I	53,557	2,340	48,970	58,143				
IIA	44,267	3,267	37,864	50,669				
IIB	44,774	3,631	37,658	51,890	52,000	0,000		
IIIA	37,984	4,228	29,697	46,271				
IIIB	31,944	3,641	24,807	39,082	36,000	7,941	20,436	51,564
IIIC	23,222	3,265	16,823	29,622	28,000	11,926	4,626	51,374
IV	11,000	8,000	0,000	26,680	3,000			
Global	43,527	1,896	39,810	47,244	52,000			

On classe les patients en stade UICC en se basant sur le stade pT et pN, ces deux paramètres constituent un facteur pronostic déterminant dans la survie globale des patients. On retrouve les mêmes constatations en comparant la survie globale des patients en fonction des stades l'UICC, ainsi la moyenne de survie globale a été estimée à 53,55 mois pour le stade I versus 11 mois pour le stade IV, avec une différence statistiquement significative, avec un test de Log Rank qui retrouve un  $p=0,0001$ .

Tableau XXXIII : Survie globale en fonction des stades de l'UICC

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
Stade I	95,8 %	91,5%	91,5%	91,5%
Stade IIA	94,1%	88,2%	84%	75,1%
Stade IIB	88%	84%	75,1%	72%
Stade IIIA	86,1%	66,8%	50,3%	50,3%
Stade IIIB	88,9%	74,1%	27,8%	--
Stade IIIC	77,8%	44,4%	--	--
Stade IV	50%	--	--	--

### Survie Globale par stade de l'UICC



### Survie Globale par stade de l'UICC

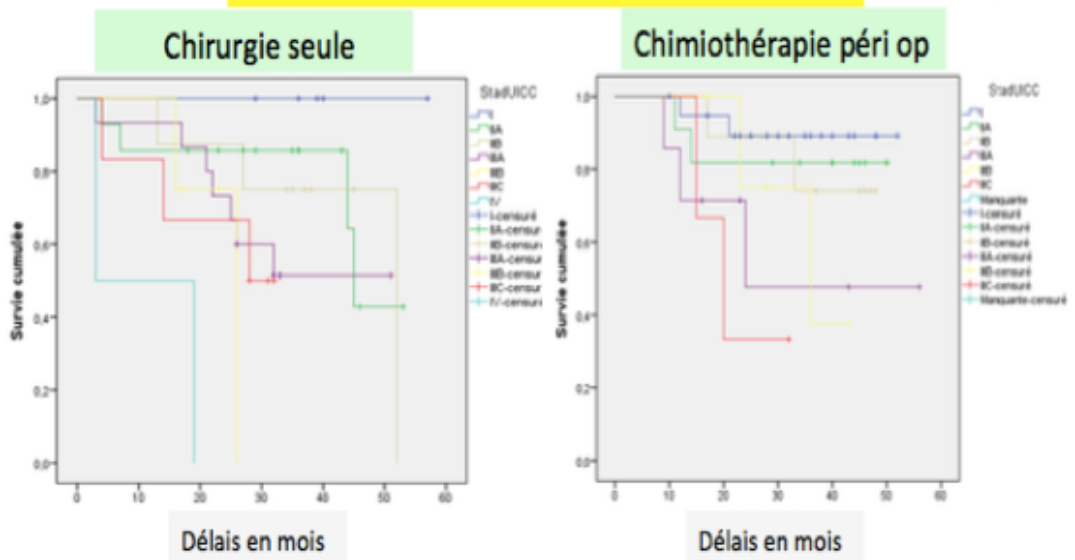


Tableau XXXIV : Survie en fonction des stades UICC par groupe

	UICC	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
CP	Stade I	95,8%	89,2%	89,2%	89,2%
	Stade IIA	88,7%	84,8%	84,8%	74,82%
	Stade IIB	87,5%	87,5%	74,1%	74,1%
	Stade IIIA	86,5%	66,7%	51,4%	51,4%
	Stade IIIB	75%	75%	37,5%	--
	Stade IIIC	66,7%	75%	--	--
	Stade IV	--	--	--	--
CC	Stade I	92,9%	92,9%	92,9%	53,3%
	Stade IIA	81,8%	81,8%	81,8%	70,9%
	Stade IIB	88,9%	85,9%	45,5%	45,5%
	Stade IIIA	71,4%	47,6%	47,6%	47,6%
	Stade IIIB	75%	50%	--	--
	Stade IIIC	66,7%	33,3%	--	--
	Stade IV	50%	--	--	--

### 3.12.2 Survie sans récurrence

La survie sans récurrence à 3 ans constitue l'objectif principal de notre travail, on a analysé la survie sans récurrence dans toute la série et dans chaque bras et en fonction de plusieurs paramètres liés aux patients, à la maladie et au choix thérapeutique.

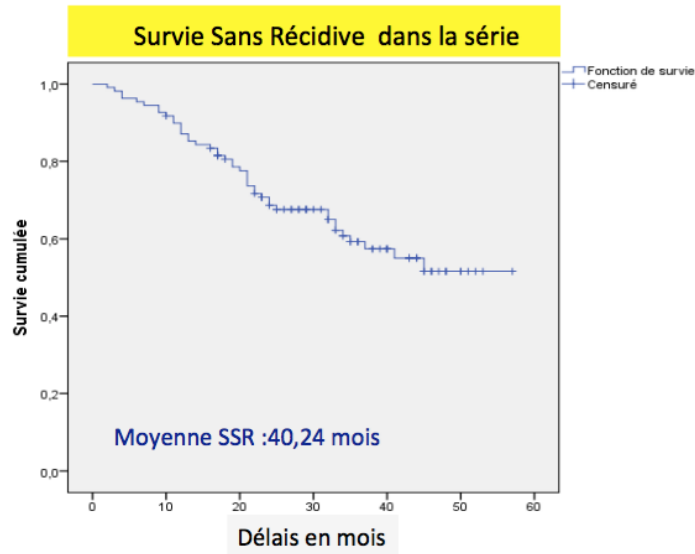


Figure 22: Courbe de la survie sans récidive dans la série

– **Survie sans récidive par groupe**

La chimiothérapie périopératoire nous a permis d’améliorer la survie sans récidive des patients avec une moyenne de SSR dans le bras chimiothérapie périopératoire de 41,04 mois versus 35,88 mois dans le bras chirurgie avec une différence statistiquement significative avec un test log rank  $p=0.046$ .

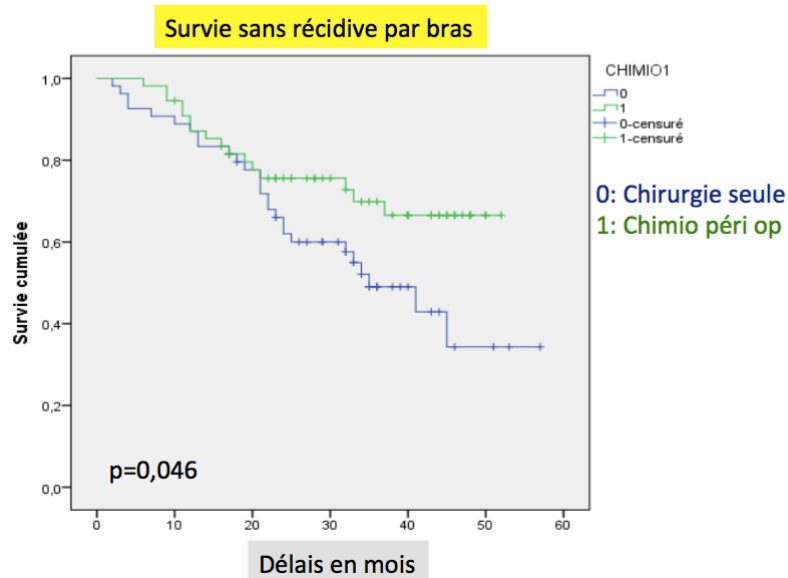


Figure 23: Survie sans récidive par bras

– **Survie sans récurrence en fonction de l'âge**

Les statistiques et les analyses de la récurrence en fonction du sexe dans la série ont été faites en utilisant le test t de student dans un tableau croisé et un test khi-deux.

L'âge des patients ayant présenté une récurrence était de 56,80 ans versus 59,70 ans pour les patients non récidivés, les patients ayant présenté une récurrence étaient plus jeunes mais sans que ça soit significatif  $p=0,279$ .

Par une courbe ROC on a pu estimer à 60 ans l'âge de risque de récurrence. La survie sans récurrence moyenne est donnée par le tableau suivant :

AGE	Moyenne survie sans récurrence			
	Estimation (Mois)	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
			Limite inférieure	Limite supérieure
Age > 60 ans	42,704	2,635	37,540	47,868
Age ≤ 60 ans	34,512	2,424	29,761	39,264
Global	40,242	1,980	36,362	44,122

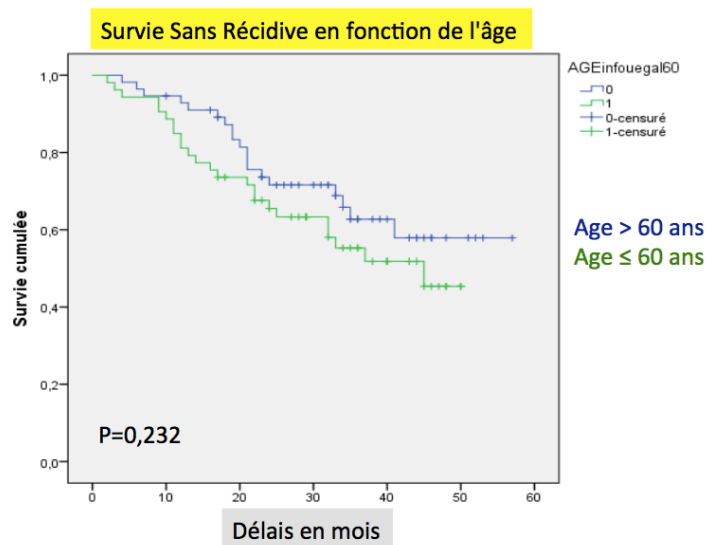


Figure 24: Survie sans récurrence en fonction de l'âge

– **Survie sans récurrence en fonction du stade ASA**

Les patients ont récidivé d'une façon identique dans les deux stades de la classification ASA (ASA 1, ASA 2), comparaison faite avec un test de khi-deux de Pearson. Il n'existe pas de différence significative  $p= 0,682$ .

– **Survie sans récurrence en fonction du groupage sanguin**

Le groupage sanguin A Rh positif n'influence pas la survenue de récurrence avec un  $p=0,068$ , les autres groupages sanguins aussi ont été testés et comparés par les mêmes tests statistiques sans qu'il y ait de différence significative avec un  $p=0,309$ .

**Tableau croisé A rh+ / récurrences et décès**

			Récurrences et décès		Total
			0	1	
A rh+	0	Effectif	34	31	65
		%	52,3%	47,7%	100%
	1	Effectif	32	14	46
		%	69,6%	30,4%	100%

– **Survie sans récurrence en fonction du BMI**

Les BMI moyen des patients ayant présenté une récurrence était de 23,55 versus 24,74 pour les patients non récidivés avec une différence statistiquement non significative  $p=0,175$ .

– **Survie sans récurrence en fonction du sexe**

Dans le bras chirurgie 33,3% des hommes ont présenté une récurrence versus 73,1% des femmes, alors que dans le bras chimiothérapie périopératoire les hommes ont récidivé dans la même proportion 33,3% ; par contre les femmes ont récidivé dans 25%, largement moins que les femmes randomisées dans le bras chirurgie avec une différence statistiquement significative  $p=0,03$ .

– **Survie sans récurrence en fonction du siège de la tumeur**

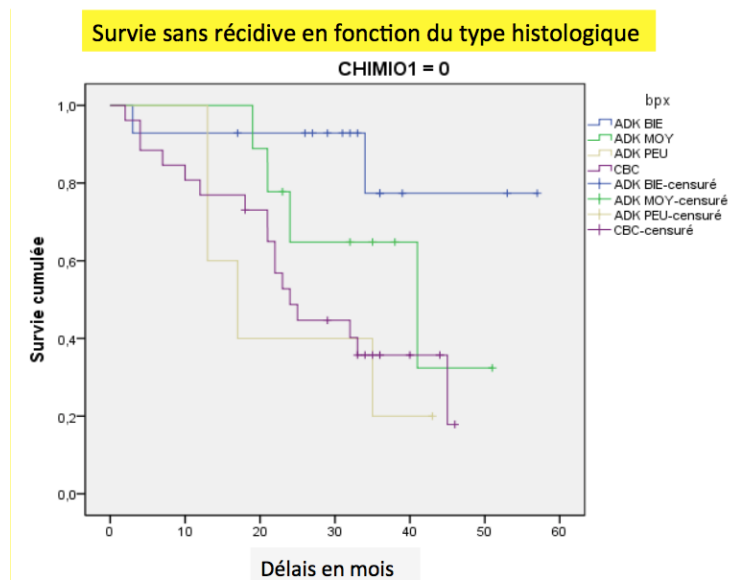
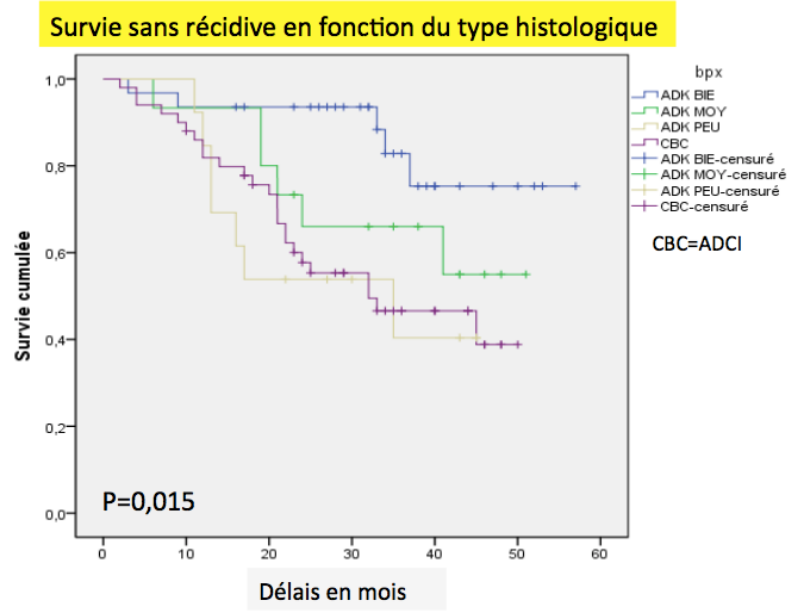
Les tumeurs du fundus et de l'antre récidivent plus fréquemment que les autres localisations avec des valeurs  $p$  respectivement de 0,007 et 0,012.

– **Survie sans récurrence en fonction du type de LAUREN**

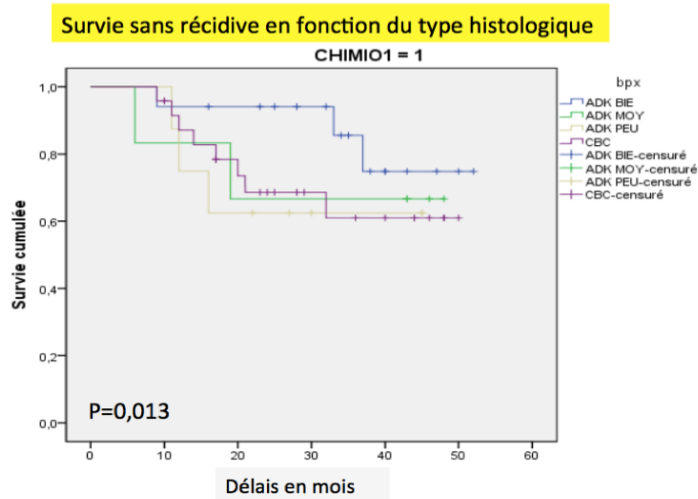
Le type diffus de LAUREN récidive plus fréquemment que le type intestinal, 51% des patients porteurs d'un adénocarcinome de type diffus de LAUREN ont présenté une récurrence, cette différence est statistiquement significative  $p=0,039$ .

– **Survie sans récurrence en fonction du type histologique**

L'adénocarcinome bien différencié a une meilleure survie sans récurrence que les autres types histologiques. L'ADCI a une survie sans récurrence meilleure que l'adénocarcinome peu différencié d'une façon significative statistiquement avec un test Log Rank (Mantel Cox)  $p=0,015$ .



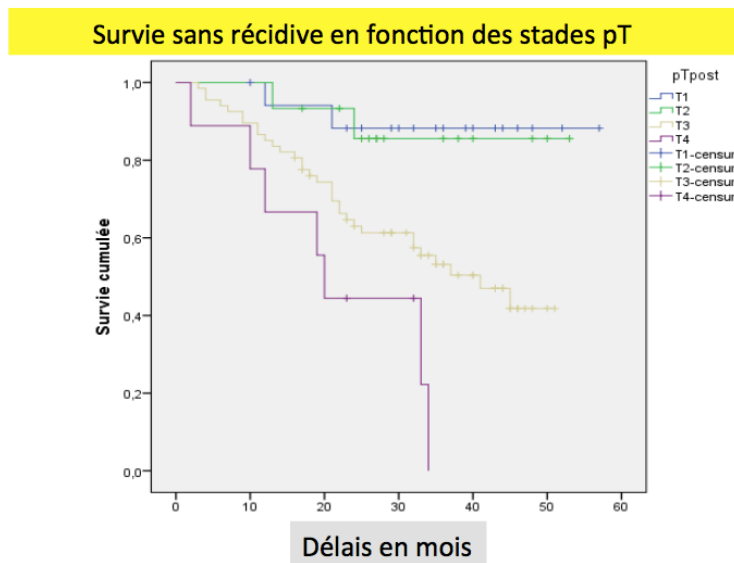




On note une amélioration de la moyenne de survie sans récurrence des adénocarcinomes peu différenciés et de l’adénocarcinome à cellules indépendantes dans le bras chimiothérapie par rapport à la moyenne de survie sans récurrence dans le bras chirurgie seule. Elle est respectivement de 33 mois versus 24 mois pour le peu différencié et de 37,66 mois versus 27,76 mois pour l’ADCI. Cette différence est statistiquement significative avec un test de log Rank (Mantel-cox) qui retrouve un  $p=0,013$ .

– **Survie sans récurrence en fonction du stade pT**

La survie sans récurrence moyenne dans la série été de 40,242 mois. Le risque de récurrence augmente avec le degré d’envahissement tumoral pariétal Il était de 11% pour les tumeurs classées pT0 - pT1, de 13,3% pour les tumeurs classées pT2, de 48% pour les tumeurs classées et de 78% pour les tumeurs pT4.



– **Survie sans récurrence en fonction du stade pN***Tableau XXXV : Survie sans récurrence en fonction du stade pN*

	<b>12mois</b>	<b>24mois</b>	<b>36mois</b>	<b>48mois</b>
<b>pN0</b>	<b>91,6%</b>	<b>87,3%</b>	<b>84%</b>	<b>71,5%</b>
<b>pN1</b>	<b>85%</b>	<b>75%</b>	<b>61,9%</b>	<b>53%</b>
<b>pN2</b>	<b>84,2%</b>	<b>56%</b>	<b>43%</b>	<b>32,2%</b>
<b>pN3a</b>	<b>79,5%</b>	<b>45%</b>	<b>22,7%</b>	<b>--</b>
<b>pN3b</b>	<b>63,6</b>	<b>18%</b>	<b>--</b>	<b>--</b>

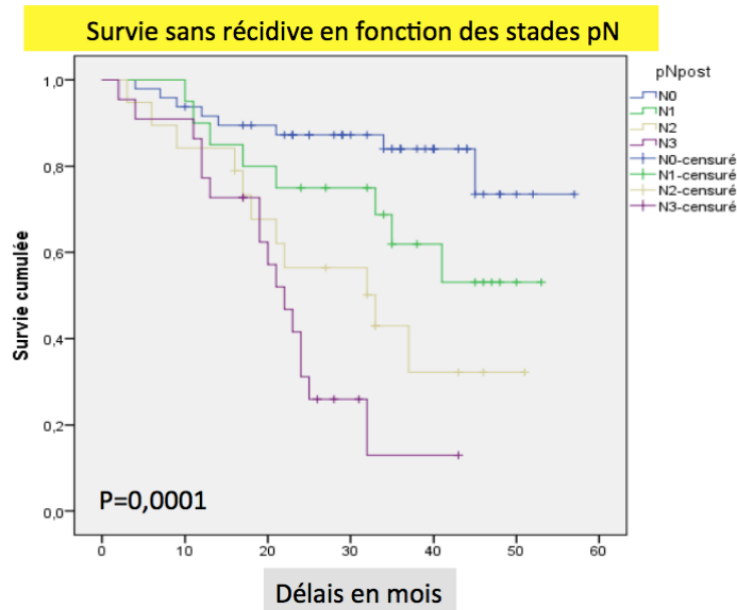
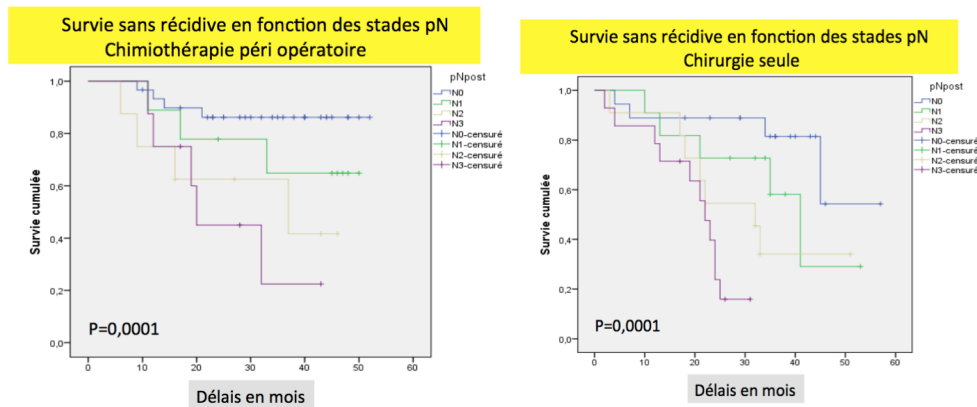


Figure 25: Courbe de SSR en fonction des stade pN



La survie sans récurrence moyenne était de 35,889 mois dans le bras chirurgie seule versus 41,041 mois dans le bras chimiothérapie périopératoire avec un  $p=0,0001$ .

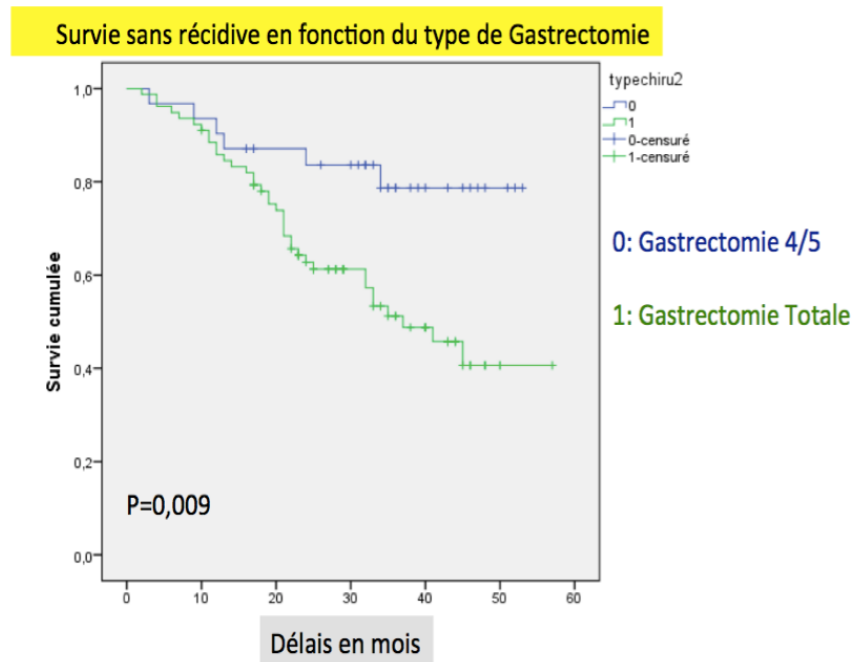
– **Survie sans récurrence en fonction du ratio ganglionnaire**

Le ratio ganglionnaire était un facteur pronostic déterminant dans la survie sans récurrence chez nos patients. Il était en moyenne de 0,273 chez les patients qui ont présenté une récurrence versus 0,0698 chez les patients non récidivés, avec une valeur du  $p=0.0001$ .

– **Survie sans récidence en fonction du type de gastrectomie**

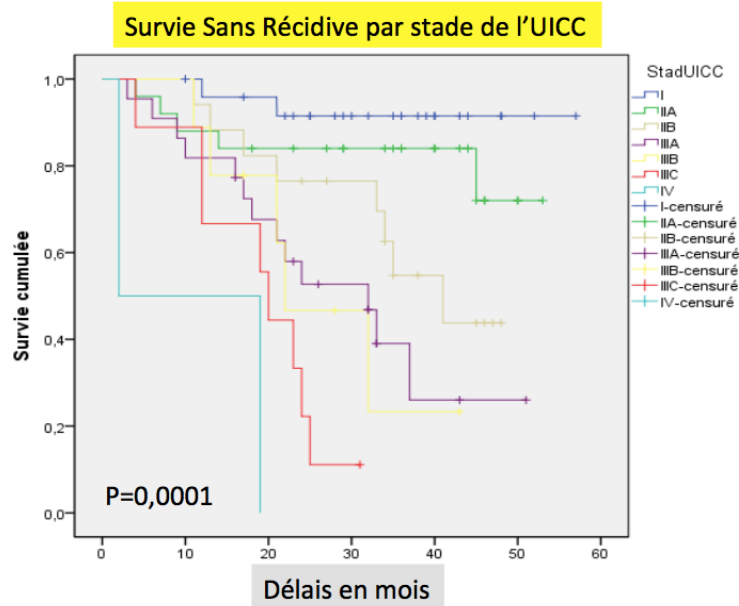
Tableau XXXVI : Survie sans récidence en fonction du type de gastrectomie

	12mois	24mois	36mois	48mois
<b>Gastrectomie totale</b>	<b>85,8%</b>	<b>62,8%</b>	<b>51,2%</b>	<b>40,6%</b>
<b>Gastrectomie 4/5</b>	<b>90,3%</b>	<b>83,6%</b>	<b>78,7%</b>	<b>78,7%</b>



– **Survie sans récidence en fonction des stades de UICC**

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
<b>Stade I</b>	<b>95,8 %</b>	<b>91,5%</b>	<b>91%</b>	<b>91%</b>
<b>Stade IIA</b>	<b>84%</b>	<b>84%</b>	<b>84%</b>	<b>64%</b>
<b>Stade IIB</b>	<b>88,2%</b>	<b>76,5%</b>	<b>54,1%</b>	<b>43,8%</b>
<b>Stade IIIA</b>	<b>81,8%</b>	<b>52,8%</b>	<b>26%</b>	<b>26%</b>
<b>Stade IIIB</b>	<b>77,8%</b>	<b>46,1%</b>	<b>23,8%</b>	--
<b>Stade IIIC</b>	<b>66,8%</b>	<b>22,4%</b>	--	--
<b>Stade IV</b>	<b>50%</b>	--	--	--



#### – Analyse uni variée pour les récides

Nous avons étudié et évalué le rôle de plusieurs variables pertinents susceptibles d'influencer le risque de récidence et de décès des patients selon un modèle de régression de COX ce qui nous a permis d'estimer le Hazard Ratio avec des intervalles de confiance à 95%, et une valeur « p » estimée par un test de khi deux.

En analyse uni variée, les facteurs prédictifs de récidence sont : le groupage sanguin A rh+, la localisation fundique ou antro-fundique, le type diffus de Lauren, le degré de différenciation tumorale, la cytologie peritonéale, la transfusion sanguine peropératoire, l'engainement péri nerveux, le type de gastrectomie d'une façon significative. En revanche, les stades pT et pN, les stades de UICC, le ratio ganglionnaire et les résections R1, sont ressortis d'une façon très fortement significative.

La chimiothérapie périopératoire ne constitue pas un facteur prédictif de récidence ou de mauvais pronostic. Elle ressort comme un facteur protecteur de même que le siège antral de la tumeur.

## – Analyse multi variée pour les récives

Variables	P	HR	95,0% IC pour HR	
			Inférieure	Supérieure
Type histologique	0,001	1,862	1,288	2,691
Ratio N+/N > 0,11	0,0001	5,864	2,937	11,710
Résection R1	0,040	2,818	1,050	7,562
EPN	0,042	2,083	1,028	4,219
Siege antral de la tumeur	0,003	0,363	0,186	0,707

Dans l'analyse multi variée 4 facteurs ressortent d'une façon significative : le type histologique, le ratio ganglionnaire supérieur à 0,11 avec un HR très élevé à 5,864, la résection R1 et l'engainement péri nerveux.

Le siège antral de la tumeur semble être un facteur protecteur.

La chimiothérapie ne ressort pas dans cette étude multi variée ni comme facteur de risque ni comme facteur protecteur.

## – Analyse uni variée pour les décès

En analyse uni variée, les facteurs prédictifs de décès sont la localisation fundique, le type diffus de Lauren, le degré de différenciation tumorale, la cytologie péritonéale, la résection R1, le type de gastrectomie, les stades pT et pN, les stades de UICC et le ratio ganglionnaire.

La chimiothérapie périopératoire ne ressort pas comme un facteur prédictif de décès ni comme un facteur protecteur.

## – Analyse multi variée pour les décès

L'objectif de notre étude est de concrétiser l'efficacité de la chimiothérapie périopératoire dans les adénocarcinomes gastriques résécables non métastatiques. Nous intégrons donc la chimiothérapie dans l'analyse multi variée dans l'objectif qu'elle soit un facteur protecteur telle qu'elle ressorte dans l'analyse de survie sans récive des patients.

Dans l'analyse multi variée des facteurs prédictifs de décès, 4 facteurs ressortent d'une façon significative : la perte pondérale supérieure à 10 %, le type diffus de Lauren, une cytologie péritonéale positive avec un HR très élevé à 32,639, la récive de la maladie. La chimiothérapie ne ressort pas dans cette étude multi variée ni comme facteur de risque ni comme facteur protecteur.

Variables	P	HR	95,0% IC pour HR	
			Inférieure	Supérieure
<b>Amaigrissement &gt;10%</b>	0,047	3,171	1,1015	9,911
<b>Type Diffus</b>	0,004	3,163	1,430	6,998
<b>Cytologie péritonéale</b>	0,0001	32,639	5,752	185,206
<b>Récidive</b>	0,0001	5,665	2,614	12,278

### 3.13 Récapitulatif des résultats

Durant les 36 mois de notre étude, nous avons randomisé 100 patients en deux groupes homogènes sur tous les paramètres étudiés, vérifiés et attestés par les différents tests statistiques utilisés. Cinquante (50) patients dans le bras chimiothérapie périopératoire (CP) et 50 patients dans le bras chirurgie chimiothérapie adjuvante (CC). L'observance de la chimiothérapie était de l'ordre de 82%, avec une toxicité de 25,6% essentiellement de grade 2 dans 17% des cas, grade 3 dans 9%. Nous avons eu à résectionner d'une façon curative 94 patients (94%), 48 dans le bras chimiothérapie versus 46 dans le bras chirurgie seule. Nous avons eu 02 décès sur la période des 90 jours post opératoire, ce qui représente une mortalité opératoire de 2,08%. La morbidité post opératoire durant les 90 jours post opératoires était identique dans les deux bras, de l'ordre de 25,6%. La durée opératoire moyenne était de 240 minutes dans le bras CP versus 234 minutes dans le bras CC et le séjour hospitalier de 10,87jours versus 11,01jours. Une gastrectomie totale a été réalisée dans 84,04% et une gastrectomie partielle dans 15,95%. Un curage de type D2 a été réalisé chez tous les patients résectionnés avec une moyenne de ganglions totaux et de ganglions métastatiques sur pièce opératoire respectivement de 25,42 et 2,75 dans le bras CP versus 26,44 et 5,59 dans le bras CC.

Le délai médian de suivi dans notre série est de 36 mois avec des extrêmes de 17 à 53 mois. La récurrence a concerné 35 patients soit 32%, elle était essentiellement péritonéale et plus fréquente dans le bras CS. L'analyse des sous-groupe montre que tous les patients du bras CPO quel que soit leur sexe, l'âge, leur origine géographique, le siège de la tumeur, le type histologique et le stade TNM tirent bénéfice de la chimiothérapie périopératoire d'une façon cohérente et statistiquement significative avec amélioration de la survie sans récurrence avec une moyenne de SSR qui passe de 35,88 mois à 41,04 mois avec un gain de 20,9% à 3 ans avec un  $p=0,046$ , ce qui répond à l'objectif principal de notre travail, de plus la chimiothérapie périopératoire a significativement amélioré

d'autres critères de jugement secondaire, tels que la survie globale des patients qui passe de 40,21 mois à 46,34 mois avec un  $p=0,117$ , avec une morbidité et une mortalité chirurgicale similaire dans les deux bras à 30 et à 90 jours post opératoire.

En analyse uni variée les facteurs prédictifs de récurrence sont le groupage sanguin

A rh+, la localisation fundique ou antro-fundique, le type diffus de Lauren, le degré de différenciation tumorale, la cytologie péritonéale, la transfusion sanguine peropératoire, l'engainement péri nerveux, le type de gastrectomie, les stades pT, pN et les stades de UICC, le ratio ganglionnaire. La chimiothérapie périopératoire ne constitue pas un facteur prédictif de récurrence ou de mauvais pronostic, au contraire elle ressort comme un facteur protecteur, ainsi que le siège antral de la tumeur.

Dans l'analyse multi variée des facteurs prédictifs de récurrence, 4 facteurs ressortent d'une façon significative, le type histologique, le ratio ganglionnaire supérieur à 0,11, la résection R1 et l'engainement péri nerveux. Le siège antral de la tumeur semble être un facteur protecteur, la chimiothérapie ne ressort pas dans cette étude multi variée ni comme facteur de risque ni comme facteur protecteur.

En analyse uni variée, les facteurs prédictifs de décès sont la localisation fundique, le type diffus de Lauren, le degré de différenciation tumorale, la cytologie péritonéale, la résection R1, le type de gastrectomie, les stades pT et pN, les stades de UICC, le ratio ganglionnaire. La chimiothérapie périopératoire ne ressort pas comme un facteur prédictif de décès ni comme un facteur protecteur.

Dans l'analyse multi variée des facteurs prédictifs de décès, 4 facteurs ressortent d'une façon significative, la perte pondérale supérieure à 10 %, le type diffus de Laurent, une cytologie péritonéale positive, et la récurrence de la maladie.



## 4 DISCUSSION

### 4.1 Données épidémiologiques

#### 4.1.1 Age et sexe

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients était de 63 ans, 62ans dans le bras chimiothérapie périopératoire et 63 ans dans le bras chirurgie seule avec un  $p= 0,213$ , 15 % des patients étaient âgés de moins de 50 ans et 69 % des patients avaient un âge supérieur à 60 ans.

La répartition des patients selon le sexe entre les deux groupes était globalement homogène, avec une légère prédominance masculine, 57 hommes pour 54 femmes avec un sex- ratio à 1,44.

Dans la littérature, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 70,1 ans pour les hommes et de 75,2 ans pour les femmes, avec une prédominance masculine et un sex-ratio allant de 1,5 à 2,5 [78]

Nos résultats se rapprochent plus des chiffres retrouvés dans les études maghrébines et africaines (Fadlouallah et al, 2014, Bouglouga et al 2015) [79, 80] que des chiffres occidentaux, indiquant un âge moyen de 58 ans tous sexes confondus, avec des extrêmes allant de 20 à 79 ans, avec un pic dans la tranche d'âge entre 60 et 69 ans. L'âge moyen des patients en Afrique est nettement inférieur à celui des patients occidentaux. Cette différence pourrait s'expliquer d'une part, par une prise en charge tardive des affections prédisposantes, la pauvreté, les mauvaises conditions hygiéno-diététiques et essentiellement l'infection à *Helicobacter pylori* mal ou non traitée.

#### 4.1.2 BMI

Le BMI moyen de nos patients était de 22,255 avec des extrêmes de [17-32] et un  $p= 3,0908$

Soixante-quatre pour cent de nos patients étaient classés ASA I et 36% ASA II.

Le groupe sanguin A Rh positif représente 37% de nos patients, ce groupe sanguin est considéré pour certains auteurs comme facteur de risque de cancer gastrique sans donner d'explication physiopathologique [81].

## 4.2 Données cliniques

### 4.2.1 Facteurs de risques

Dans notre série, la notion de tabagisme actif a été retrouvée chez 35% de nos patients, dans la littérature le rôle du tabac est bien reconnu comme un facteur de risque majeur dans la cancérologie digestive en général et dans la genèse des adénocarcinomes gastriques d'une façon plus spécifique[82], ce risque est encore plus important s'il est associé à l'infection à HP[28] ; 13 patients dans notre série avaient ces deux facteurs de risque, infection à HP plus tabac.

La gastrite chronique atrophique a été retrouvée chez 19 patients (19%) et l'infection à HP retrouvée chez 35 patients (35%). La prévalence de l'infection à Helicobacter pylori varie fortement entre les pays développés et les pays en voie de développement, elle est de 30% dans les pays développés et de 80 à 90% dans les pays en voie de développement. Par ailleurs Forman [83] estime que l'infection par HP s'associe à 20% de risque de cancer gastrique.

### 4.2.2 Circonstances de découverte

Le cancer gastrique est souvent diagnostiqué à des stades évolués à travers le monde ; en dehors du Japon où il y a un programme de dépistage. C'est le cas dans notre série où 75% de nos patients étaient classés T3 et 80% N+.

Les signes cliniques dans notre série ont été dominés essentiellement par les épigastralgies, les vomissements et l'hémorragie digestive basse à type de méléna, avec ces fréquences respectives 80%, 28%, 16% des cas. L'amaigrissement supérieur à 10 % a été présent chez 15% des patients, le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était en moyenne de 5,42 mois avec des extrêmes de 2 semaines à 24 mois, et une médiane de 4 mois. Nos résultats sont identiques à ceux rapportés dans les séries maghrébines, africaines et occidentales où le premier signe d'appel était les épigastralgies [84].

### 4.2.3 Examen clinique

L'examen clinique était habituellement normal en dehors d'une pâleur cutanéo-muqueuse, témoignant d'une anémie retrouvée dans 24% des cas. Une sensibilité épigastrique dans 6% des cas. L'examen clinique a été normal dans 86% des cas.

#### 4.2.4 Biologie

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique complet, une anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl a été retrouvée chez 34 patients, alors que le reste des patients présentaient un taux d'hémoglobine normal. Dans la littérature l'anémie est retrouvée plus souvent chez les patients, elle est de l'ordre de 82% dans certaines séries.

Le dosage des marqueurs tumoraux ; ACE et CA 199 a été fait chez 89 patients (89%). Le CA19-9 a été dosé avec des valeurs supérieures aux normes chez 7 patients (7%), l'ACE a été dosé avec des valeurs supérieures aux normes chez 11 patients (11%). Les marqueurs tumoraux ne permettent pas de porter le diagnostic du cancer de l'estomac, l'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire) peut être élevé en cas de cancer de l'estomac, mais il n'a pas de valeur de spécificité car il existe également dans les cancers colorectaux, sa valeur n'est pas corrélée ni à la taille ni au stade de la tumeur. Par contre, il représente un élément de la surveillance post-thérapeutique, sa réapparition ou son augmentation signe la récurrence ou la présence de métastases. Le CA 19-9 (Antigène Carbohydraté 19-9) est également peu spécifique au cancer de l'estomac [85].

Trente-sept % de nos patients étaient du groupe sanguin A Rh positif, ce groupe sanguin est considéré pour certains auteurs comme facteur de risque de cancer gastrique sans donner d'explication physiopathologique [81].

#### 4.2.5 Données endoscopiques

La tumeur était de localisation distale (antro-pylorique) dans 43% des cas, alors que dans 24% des cas elle siégeait dans le 1/3 proximal de l'estomac. L'aspect macroscopique ulcéro-bourgeonnant de la tumeur a été retrouvé dans 59% des cas, une ulcération dans 37% des cas, et dans 4% une forme infiltrante.

Ces constatations endoscopiques sont compatibles avec certaines publications, qui retrouvent 58% de forme ulcéro-bourgeonnante, 20 % de forme ulcérée, 10% de forme infiltrante [84, 86].

L'adénocarcinome de type intestinal de Lauren était le plus fréquent, retrouvé chez 56 patients (56%) alors que la forme diffuse a été retrouvée chez 43 patients. Dans la littérature la forme diffuse de Lauren représente entre 20 et 40 % des adénocarcinomes de l'estomac, dans notre série cette forme a été retrouvée dans 43% des cas.

L'adénocarcinome bien différencié a été le type histologique le plus fréquent des adénocarcinomes de type intestinal. Dans notre série 26 patients avaient un adénocarcinome bien différencié, suivi par l'adénocarcinome moyennement différencié 23 patients (23%) puis vient l'adénocarcinome peu différencié avec 23 patients (23%). Ces proportions concordent avec les données rapportées dans la littérature [87].

#### 4.2.6 Données morphologiques

La classification cTNM des patients, se fait sur la base du scanner. C'est un examen avec une bonne sensibilité dans la détection des tumeurs gastriques, elle est de 64% à 93% même pour les petites tumeurs superficielles à condition de respecter le protocole [88]. Dans notre série 75 patients (75%) étaient classés cT3, 37 patients dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 38 patients dans le bras chirurgie seule, trois patients (3%) avaient des tumeurs qui dépassaient la séreuse de l'estomac (cT4a), 2 patients dans le bras chimiothérapie périopératoire et un patient dans le bras chirurgie seule.

L'envahissement ganglionnaire a été évalué par le scanner, qui reste l'examen de référence, même si sa performance et surtout sa spécificité restent faibles compte tenu des critères de discrimination qui sont : la taille, le nombre, l'aspect morphologique, la forme ronde ou arrondie (rapport des deux diamètres inférieur à 1,5), excentration ou disparition du hile graisseux, la présence d'une nécrose centrale et/ou d'un rehaussement marqué, une vascularisation périphérique anarchique. Mais parfois, il peut exister une micro-métastase au sein d'un ganglion de taille et d'aspect normal, et une adénopathie de taille supérieure à 10 mm peut être inflammatoire ou réactionnelle [76]. Dix-huit patients de notre série étaient classés N0, 80 patients étaient classés N+, patients (82%) dans le bras chirurgie versus 39 patients (78%) dans le bras chimiothérapie périopératoire. Ces résultats ressemblent et concordent avec les données rapportées dans la littérature [89].

*Tableau XXXVII : Récapitulatif et comparatif des stades pré thérapeutiques de notre série par rapport à d'autres séries dans la littérature*

	N	T1/T2	T3	T4	N0	N+
<b>Cunningham (2006) [6]</b>	<b>503</b>	<b>12/32</b>	<b>49,5</b>	<b>6,5</b>	<b>29</b>	<b>72</b>
<b>Ychou (2011) [68]</b>	<b>224</b>	<b>35,5</b>	<b>63</b>	<b>--</b>	<b>26,5</b>	<b>73,5</b>
<b>Al Batran (2019) [90]</b>	<b>716</b>	<b>1/15,5</b>	<b>72,5</b>	<b>8,5</b>	<b>20,5</b>	<b>79,5</b>
<b>Notre série (2022)</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>75</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>80</b>

### 4.3 Chimiothérapie

#### 4.3.1 Observance de la chimiothérapie

Sur les 300 cycles de chimiothérapie prévus, 286 cycles ont été faits ce qui nous donne un taux d'observance globale de 95,33%. 149 cycles de chimiothérapie préopératoire ont été faits ce qui nous donne un taux d'observance de la chimiothérapie préopératoire de 99,33%. Sur les 150 cycles de chimiothérapie postopératoire, 134 cycles ont été faits avec une observance de la chimiothérapie postopératoire de l'ordre de 89,35%. Comparativement aux deux études princeps dans ce domaine, essai Magic de Cunningham [6], et l'étude de la FFCD de Marc Ychou [68], l'observance de la chimiothérapie préopératoire était respectivement de 90,7% et 87% et l'observance de la chimiothérapie postopératoire était respectivement 50 % et 54,8%. Et Sur les 50% des patients ayant reçu la chimiothérapie postopératoire uniquement 23% ont terminé leur protocole [68].

Dans l'essai Magic 41,6% des patients ont terminé leurs cycles de chimiothérapie péri opératoire, alors que dans notre série 82% des patients ont reçu la totalité des cycles de la chimiothérapie péri opératoire [6].

Dans l'essai publié dans the Lancet en avril 2019 par Al Batran (chimiothérapie périopératoire ECF versus FLOT), l'observance de la chimiothérapie préopératoire était 91% dans le bras ECF versus 90% dans le bras FLOT. L'observance de la chimiothérapie postopératoire était de 52% dans le bras ECF versus 60% dans le bras FLOT, 37% des patients ont terminé complètement leur protocole de chimiothérapie dans le bras ECF versus 46% dans le bras FLOT. Dans ce papier 21% des patients ont arrêté leur chimiothérapie dans le bras EFC versus 13% dans le bras FLOT soit pour progression de la maladie, décès, ou à la demande des patients suite à une toxicité.

Dans notre travail 6 patients (10,9%) ont arrêté leur chimiothérapie postopératoire, un patient après un cycle et 5 patients après deux cycles. Chez un patient la chimiothérapie a été arrêtée pour toxicité et chez les autres patients suite à leur demande [90].

Comparativement aux protocoles asiatiques de chimiothérapie adjuvante, l'observance de la chimiothérapie postopératoire était de 66% dans l'essai japonais ACTS-GC, et de 67% dans l'étude coréenne CLASSIC [70, 91]. On note la bonne observance de la chimiothérapie pré et postopératoire dans notre série.

*Tableau XXXVIII : Observance de la chimiothérapie dans la littérature et dans notre série*

Observance de la chimiothérapie	Chimio préop	Chimio post op	Protocole complet
Cunningham (2006) [6]	90,7%	41,6%	41,6%
Ychou (2011) [68]	87%	54,8%	23%
Al Batran (2019) [90] ECF	91%	52%	37%
FLOT	90%	60%	46%
Sakuramoto (2007) [91]	--	66%	66%
Sung Hoon (Classic-2014) [70]	--	67%	67%
Notre série (2022)	99,33	89,35	82%

#### 4.3.2 Tolérance et toxicité de la chimiothérapie

Durant les 286 cycles de chimiothérapie faits on note la survenue de 73 évènements de toxicité soit une toxicité globale de 25,52 %. 48 évènements toxiques étaient de grade 2 (65,75 %), 25 évènements étaient de grade 3 (8,5%). 39 évènements toxiques sont survenus chez 27 patients durant la chimiothérapie préopératoire et 41 évènements toxiques sont survenus chez 28 patients durant la chimiothérapie post opératoire, 13 évènements toxiques de grade 3 sont survenus durant la chimiothérapie préopératoire et 14 évènements toxiques de grade 3 sont survenus durant la chimiothérapie postopératoire. Dans notre série il n'y a pas de différence en matière de toxicité entre la chimiothérapie préopératoire et postopératoire.

La toxicité de grade 3 était essentiellement de l'asthénie dans 1,89%, neutropénie dans 0,63%, une toxicité digestive dans 1,89%, douleurs abdominales 2,21%, un syndrome mains pieds dans 0,63% et une toxicité neurologique périphérique dans 1,26%. Nous n'avons pas noté de toxicité de grade 4 dans notre série. On note un SAE représenté par

la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle chez une patiente, suite à une toxicité digestive faite de vomissements et de diarrhée ayant nécessité une hospitalisation pour réhydratation et un traitement symptomatique et l'arrêt de la chimiothérapie.

Comparativement aux données de la littérature dans l'essai de la FFCD, la toxicité globale était de 38% de grade 3 et 4, avec 20,2% de neutropénie, 9,2% de nausées et vomissements, 5,5% de thrombopénie [58]. Dans l'essai Magic la toxicité globale de grade 3 et 4 n'a pas été précisée, mais on note la survenue durant les cycles de la chimiothérapie préopératoire 11,5% de leucopénies, 4,7% d'anémie, 12% de nausées et vomissements, 4,3% de stomatite, 2,6% de diarrhée et 3,8% de neurotoxicité de grade 3 et 4 et durant la chimiothérapie post opératoire la survenue de 11,1% de leucopénies, 0,7% d'anémie, 22,4% de nausées et vomissements, 3,6% de stomatite et de diarrhée, 3,6% neurotoxicité de grade 3 et 4[6].

Dans la série publié par Al Batran en 2019[90], la toxicité de grade 3 et 4 est représentée comme suit : 16% de nausées dans le bras ECF versus 27% dans le bras FLOT, 8% de vomissements dans ECF versus 2% dans FLOT, 3% de thrombopénie dans ECF versus 6% dans le FLOT, 3% d'anémie dans ECF versus 20% dans le FLOT, 2% de neuropathie dans ECF versus 24% dans FLOT, 1% de neutropénie fébrile dans ECF versus 2% dans FLOT, 51% de neutropénie dans ECF versus 39% dans FLOT, 27% de SAE dans ECF versus 27% dans FLOT.

L'étude ARTIST [92], est une étude sud coréenne prospective randomisée de phase III, c'est la première étude à comparer la radiochimiothérapie postopératoire à la chimiothérapie adjuvante à base de capécitabine et de cisplatine chez des patients ayant subi une résection curative avec un curage ganglionnaire de type D2 pour cancer de l'estomac. Les auteurs rapportent une toxicité de grade 3 digestive à type de vomissements, nausées, diarrhées et de stomatites allant de 1% à 12% dans les deux bras, une neutropénie de grade 3 a été constatée chez 35% des patients dans le bras chimiothérapie adjuvante versus 43,6% des patients dans le bras radiochimiothérapie adjuvante. Une neutropénie de grade 4 chez 5,7% des patients dans le bras chimiothérapie adjuvante versus 4,8% dans le bras radiochimiothérapie adjuvante. Les SAE sont survenues chez 52% des patients dans le bras chimiothérapie adjuvante versus 35% des patients dans le bras radiochimiothérapie adjuvante ayant obligé les auteurs soit à alléger ou à modifier le protocole thérapeutique des patients. On note deux décès par toxicité, un décès par choc septique sur neutropénie dans le bras chimiothérapie adjuvante et un décès par pneumonie isolée chez un patient dans le bras radiochimiothérapie adjuvante.

Dans notre série la chimiothérapie a été arrêtée pour toxicité chez 4 patients, alors que dans la série d'Al Batran la chimiothérapie a été arrêtée pour toxicité chez 13% des patients dans le bras ECF versus 10% dans le bras FLOT.

Dans notre série six patients (12%) ont été hospitalisés pour toxicité de la chimiothérapie, une patiente durant la chimiothérapie préopératoire et 5 patients durant la chimiothérapie postopératoire. Comparativement aux données de la littérature, le taux d'hospitalisation pour toxicité de la chimiothérapie était de 26% dans le bras ECF versus 25 % dans le bras FLOT chez Al Batran.

Il n'y a pas eu de décès par toxicité à la chimiothérapie dans notre série, la même constatation dans l'essai Magic [6], alors que dans l'essai de la FFCD un décès par toxicité cardiaque a été rapporté [68], 4 décès par toxicité chez Al Batran, 2 décès dans le bras ECF versus 2 décès dans le bras FLOT [90]

Dans notre série 10 cycles (3,49%) de chimiothérapie ont été décalés d'une semaine et 7 cycles (2,44%) de deux semaines pour diverses raisons ; patients fatigués, anomalie sur le bilan biologique, problème au niveau du plateau technique, erreur de programmation. Pour les mêmes raisons médicales, Al Batran a rapporté dans sa série un retardement des cycles de la chimiothérapie supérieur à 7 jours dans 2% dans le bras ECF versus 3% dans le bras FLOT.

Au terme de cette analyse comparative de la tolérance, de l'observance et de la toxicité du protocole de chimiothérapie périopératoire de notre série par rapport aux données de la littérature, notre protocole de chimiothérapie a été bien observé et toléré par nos patients avec une morbidité et toxicité moins importante que ce qui est rapporté dans la littérature.

Lors de la réévaluation morphologique postchimiothérapie nous avons retrouvé une stabilité tumorale chez 32 patients (62%), une réponse incomplète (estimée entre 30 à 50%) chez 15 patients (30%) et une réponse estimée à plus de 50% chez 6 patients (12%). 4 patients ont présenté une progression de la maladie soit (8% des cas). Dans la série de la FFCD, 11% des patients ont présenté une progression de la maladie sur le scanner de réévaluation post chimiothérapie [68].



#### 4.4 Chirurgie

Dans notre série, 94% des patients randomisés dans les deux bras ont abouti à la chirurgie, dans un délai moyen de 14 jours après la date de randomisation pour les patients randomisés en chirurgie première avec des extrêmes de 7 à 18 jours, et un délai moyen de 89 jours avec des extrêmes de 71 à 136 jours dans le bras chimiothérapie périopératoire. Comparativement à l'essai de la FCCD, 100% des patients randomisés dans le bras chirurgie ont pu avoir leur chirurgie dans un délai moyen de 13 jours versus 98 % dans le bras chimiothérapie périopératoire dans un délai moyen de 78 jours. Dans la série d'Al Batran, 95% des patients dans le bras ECF ont abouti à la chirurgie dans un délai moyen de 91,7 jours versus 97% des patients dans un délai de 77,7 jours dans le bras FLOT. Les causes rapportées dans la littérature de non aboutissement des patients à la chirurgie étaient soit la progression de la maladie, le refus ou le décès du patient [68, 90].

*Tableau XXXIX : Délai moyen à la chirurgie*

	CP	CC
Ychou (2011) [68]	78 jours	13 jours
Al Batran (2019) [90] ECF FLOT	77,7 jours	--
	91,7 jours	--
Notre série (2022)	88,3 jours	14 jours

Tous les patients dans notre série ont été opérés par laparotomie, la laparoscopie dans les cancers de l'estomac a deux intérêts. D'abord une laparoscopie exploratrice avec lavage péritonéal pour cytologie, utile en cas de volumineuses tumeurs qui infiltrent ou dépassent la séreuse gastrique, limite gastrique, en cas d'envahissement ganglionnaire massif sur le scanner, ou l'existence d'une ascite; tous ces signes morphologiques sont des signes prédictifs d'existence d'une carcinose péritonéale, non vue au scanner, qui garde une sensibilité très limitée 47,5% dans la détection de cette carcinose péritonéale. C'est un vrai challenge technique pour les radiologues car souvent, la carcinose péritonéale se présente sous forme de lésions de petites tailles avec une faible prise de contraste spontanée, et un réhaussement peu significatif à l'injection, et souvent l'examen est gêné par les artéfacts de mouvement vu le contact de ces nodules avec les anses

digestives mobiles, notamment chez le patient maigre et en absence d'ascite, d'où l'intérêt de cette laparoscopie exploratrice pour diagnostiquer une carcinose péritonéale limitée, infra centimétrique et parfois de petites métastases hépatiques superficielles périphériques [93]. Mais même la laparoscopie a ses limites dans la détection de cette carcinose péritoéale par rapport à certaines localisations invisibles en laparoscopie (sous les coupoules diaphragmatiques, derrière la rate et le foie, dans le pelvis, intra mésentérique, sur les piliers diaphragmatiques, rétrogastrique). Une exploration laparoscopique première a été réalisée chez 41% des patients dans le bras ECF versus 39% dans le bras FLOT, dans la série d'AL Batran.

Actuellement la chirurgie laparoscopique des cancers de l'estomac et comme toute la chirurgie carcinologique digestive, a gagné du terrain en validant plusieurs procédures carcinologiques par laparoscopie. L'objectif de cette chirurgie mini invasive était initialement de réduire la morbidité postopératoire en minimisant le traumatisme chirurgical, tout en gardant un résultat oncologique à court et à long terme non-inférieur voir supérieur par rapport à la chirurgie conventionnelle.

La première gastrectomie laparoscopique pour cancer a été rapportée par Kitano en 1994 [94]. Initialement la chirurgie laparoscopique s'est limitée à la gastrectomie distale pour les cancers gastriques précoces et qui a rapidement gagné en popularité. Au cours des années 2000, plusieurs études rétrospectives [95, 96], et des essais randomisés comparatifs [97, 98] ont démontré la faisabilité, l'innocuité et la reproductivité de cette procédure sans différence significative en termes de morbidité et de mortalité et avec plusieurs avantages de la laparoscopie notamment la réduction des pertes sanguines peropératoires, diminution de la douleur postopératoire, récupération fonctionnelle rapide, diminution des complications respiratoires post opératoires, une hospitalisation plus courte et une qualité de vie améliorée.

Un certain nombre d'études et d'essais cliniques ont ensuite comparé la gastrectomie totale carcinologique par voie laparoscopique à la gastrectomie totale carcinologique par chirurgie ouverte. Ils ont montré des résultats oncologiques à court terme similaires dans les deux approches en matière de radicalité, de marges de résection, de qualité et de nombre de ganglions lymphatiques ramenés dans le curage. En 2012 une revue systématique et une méta-analyse[99, 100], ont conclu que la gastrectomie totale par laparoscopie était associée à une réduction significative des pertes sanguines peropératoires et des complications postopératoires, ainsi qu'un séjour hospitalier plus court, par rapport à la gastrectomie totale ouverte, avec un résultat carcinologique

identique à court et à long terme, quelque soit le stade des patients et de la stratégie onco-chirurgicale adoptée à condition que ça soit fait dans un centre référant spécialisé dans la chirurgie carcinologique laparoscopique .

Dans notre série 92 patients ont été abordés par une incision médiane sus ombilicale et 2 patients par une incision bi sous costale. Dans la littérature pour réaliser une gastrectomie qu'elle soit totale ou partielle avec curage ganglionnaire de type D 2 pour cancer chez un patient n'ayant pas de facteurs de risque (surpoids, dénutrition majeure, bronchopneumopathie chronique obstructive), il n'existe pas de critère pertinent cliniquement permettant de recommander avec un fort niveau de preuve un type d'incision plutôt qu'un autre (médiane ou bi sous costale). L'incision bi sous costale entraîne moins de douleurs et altère moins la spirométrie dans la période post opératoire précoce que l'incision médiane, mais ses avantages ne se traduisent pas par une diminution de la durée de séjour ou du taux de complications respiratoires post opératoires. Le risque de complications pariétales superficielles (hématome, abcès) est équivalent. L'incision bi sous costale est plus solide que l'incision médiane avec une diminution du risque d'éviscération et d'éventration post opératoire (niveau de preuve intermédiaire) [101].

Dans la littérature, la cytologie péritonéale est positive dans 10 à 20 % des cas. Elle a la même valeur pronostic qu'une carcinose péritonéale macroscopique, les patients avec une cytologie péritonéale positive sont classés M1. A ce jour il n'existe pas de traitement consensuel standardisé pour les patients avec une cytologie péritonéale positive, pour certains auteurs une chimiothérapie adjuvante pour d'autres une chimiothérapie intrapéritonéale avec ou sans hyperthermie, pour d'autres aussi un lavage péritonéal intensif suivi d'une chimiothérapie intrapéritonéale [102]

Dans notre série la cytologie péritonéale a été faite chez 70 patients (69,30%), elle était positive chez deux patientes (2%) dans le bras chirurgie, dans le bras chimiothérapie péri opératoire aucun patient n'avait une cytologie péritonéale positive. Cette différence par rapport aux chiffres de la littérature peut s'expliquer par la technique de lecture utilisée dans notre série. La cytologie péritonéale est faite par la technique de papanicolaou et MGG, alors que dans la littérature on utilise une étude d'immunohistochimie sur cytobloc qui est plus sensible et spécifique. La différence entre les deux bras, est que dans le bras chimiothérapie périopératoire il peut y avoir une éventuelle cyto-conversion induite par la chimiothérapie pré opératoire, tel que rapporté dans la littérature, dans 24% des cas la conversion cytologique se fait d'une cytologie négative à une cytologie positive sous

chimiothérapie systémique, alors que dans 37% des cas elle passe d'une cytologie positive à une cytologie négative après une chimiothérapie systémique, cette cyto-conversion péritonéale induite par la chimiothérapie pré opératoire s'accompagne avec une amélioration des résultats carcinologiques et du pronostic. Les patients ayant eu une cyto- conversion péritonéale avaient une survie meilleure par rapport à ceux qui présentaient une maladie péritonéale persistante (survie médiane de 36,1 mois contre 9,2 mois ; taux de survie à 2 ans de 71,4% contre 25%). Néanmoins la cyto-conversion péritonéale du positif au négatif ne signifie que la survie à court terme, les taux de survie globale à 5 ans ne sont pas significativement différents des patients n'ayant pas répondu à la chimiothérapie [103].

Dans notre série 79 patients (84,04%) ont été traités par gastrectomie totale, 15 patients (15,95%) ont été traités par gastrectomie partielle. Ces proportions concordent avec les chiffres rapportés dans la littérature où la gastrectomie totale est le type de résection le plus fréquent dans la majorité des séries des patients opérés pour adénocarcinome de l'estomac. Sur les 99 patients opérés 94 patients ont été réséqués ce qui nous donne un taux de résection chirurgicale de 94,94%; cette résection a été jugée curative en peropératoire. Dans la littérature la résection chirurgicale curative varie d'un papier à l'autre, dans l'essai Magic elle va de 66,4% dans le bras chirurgie versus 79.3% dans le bras chimiothérapie périopératoire, dans l'essai de la FFCO de Marc Ychou elle va de 74% dans la bras chirurgie seule versus 84% dans le bras chimiothérapie périopératoire, alors que dans le FLOT 4 d'Al Batran la résection chirurgicale a été faite chez 94% des patients opérés dans le bras ECF versus 97% des opérés dans le bras FLOT.

Il était nécessaire d'élargir la gastrectomie ou d'associer un geste supplémentaire chez 10 patients . 4 patients dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 6 patients dans le bras chirurgie seule. Dans l'essai Magic la gastrectomie a été élargie chez 8% des patients dans le bras chirurgie seule versus 4% des patients dans le bras chimiothérapie peropératoire, dans le FLOT 4 une résection multi viscérale était nécessaire chez 3% des patients dans le bras ECF versus 4% dans le bras FLOT.

La résection était élargie par nécessité carcinologique (résection R0) chez 5 patients (5,31%) où une résection gastrique carcinologique élargie en monobloc à une structure ou à un organe de voisinage était réalisée :

- Trois résections coliques transverses segmentaires étaient nécessaires pour un envahissement découvert en per opératoire du méso colon transverse.
- Une splénectomie de nécessité carcinologique vu le contact direct et l’envahissement de la capsule splénique.
- Une burssectomie par envahissement de la séreuse pancréatique.
- 5 cholécystectomies pour lithiase vésiculaire.

L’intérêt de l’élargissement de la gastrectomie aux organes de voisinage en monobloc pour nécessité carcinologique a été évalué et suggéré dans le travail publié par Martin et al. Dans une étude comparative issue d’une base de données prospective [104], colligeant 865 gastrectomies non élargies et 268 gastrectomies élargies, il n’existait pas de différence ni dans la mortalité postopératoire 4% dans les deux groupes, ni dans la morbidité post opératoire. Une médiane de survie meilleure en cas d’exérèse non élargie (63 mois versus 32 mois,  $p < 0,01$ ), mais dans l’analyse du sous groupe des résections élargies R0, la survie globale à 5 ans était de 23% et comparable à celle des gastrectomies non élargies. 52% des patients ayant nécessité une gastrectomie élargie ont présenté une récurrence versus 42% dans le groupe de gastrectomie non élargie. Dans l’analyse uni et multivariée des facteurs prédictifs de récurrence, ni le type d’organe ni le nombre d’organe réséqué ne ressort comme facteur prédictif de récurrence. C’était essentiellement et d’une façon très significative statistiquement  $p < 0,001$ , le stade pT et le degré d’envahissement ganglionnaire des tumeurs [104].

La meilleure indication pour une résection élargie en monobloc c’est en cas d’envahissement d’un seul organe, avec une atteinte ganglionnaire  $\leq N2$ , pour les adénocarcinomes gastriques autres que l’indifférencié.

L’adénocarcinome gastrique est un cancer lymphophile, l’envahissement ganglionnaire est un facteur pronostic déterminant dans la survie des patients, puisque la survie des patients à 5 ans passe de 70% pour les patients pN0 à 30% pour les patients pN1 et à 5% pour les pN2. Cette extension lymphatique est directement corrélée à la profondeur de l’atteinte pariétale, ce risque de dissémination ganglionnaire est évalué à 25-30% pour les tumeurs qui arrivent à la muscularis mucosae et à 50% pour les tumeurs qui infiltrent la sous muqueuse gastrique [105].

Le curage ganglionnaire : tous les patients réséqués dans notre série ont eu un curage de type D2 qui correspond au type d’exérèse gastrique faite, et en respectant la classification japonaise des groupes ganglionnaires.

Les recommandations dans la littérature sont d'élargir la résection aux organes de voisinage, en monobloc pour nécessité carcinologique, pour atteindre l'objectif principal de la chirurgie, réaliser une résection chirurgicale R0. La meilleure indication pour une résection élargie en monobloc c'est en cas d'envahissement d'un seul organe, avec une atteinte ganglionnaire  $\leq N2$ , pour les adénocarcinomes gastriques autres que l'indifférencié et en l'absence de métastases hépatiques, péritonéales ou ganglionnaires à distance [106].

La durée opératoire moyenne dans toute la série a été de 235 minutes avec des extrêmes de 120 à 390 minutes. La durée moyenne dans le bras chimiothérapie a été de 238 minutes versus 232 minutes dans le bras chirurgie seule avec un  $p=0,530$ . Les pertes sanguines en moyenne étaient de 150cc avec des extrêmes de 50-400cc dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 151cc dans le bras chirurgie avec un  $p=0,909$ . Neuf (9) patients (8%) ont nécessité une transfusion sanguine en peropératoire avec une moyenne de deux concentrés de culot globulaire par transfusion et des extrêmes de 1 à 3 concentrés globulaires et un  $p=0,284$ .

#### 4.5 Mortalité et Morbidité post opératoire

Dans notre série aucun décès n'a été enregistré dans les 30 jours post opératoires, en revanche deux décès (2,12%) sont survenus à 90 jours postopératoires. Les deux décès sont survenus respectivement à J46 et J68 postopératoires dans le bras chirurgie seule, aucun décès n'a été constaté dans le bras chimiothérapie périopératoire. Dans le FLOT 4, la mortalité postopératoire à 90 jours était de 8% dans le bras ECF versus 5% dans le bras FLOT. Dans l'essai Magic la mortalité a été rapportée sur les 30 jours post opératoires, elle était de 5,6% dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 5,9% dans le bras chirurgie seule. Dans l'essai de la FFCD, la mortalité postopératoire a été rapporté sur les 30 jours postopératoires, elle était de 4,5% dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 4,6% dans le bras chirurgie seule[6, 68, 90]

Dans notre série il y a eu 2 décès dans le bras chirurgie seule versus aucun décès dans le bras chimiothérapie périopératoire. Ces chiffres rejoignent les données de la littérature avec une mortalité postopératoire légèrement plus élevée dans le bras chirurgie versus chimiothérapie périopératoire.

Dans notre travail la morbidité globale a été évaluée dans les deux bras de l'étude sur la période de 90 jours postopératoires, et elle a été gradée en complications mineures et majeures en utilisant la classification de CLAVIEN et DINDO [77]. Vingt-huit (28) complications (25,68%) ont été rapportés chez 17 patients (15,45%), 9 patients dans le bras chimiothérapie périopératoire ont présenté 13 complications versus 8 patients dans le bras chirurgie seule ont présenté 15 complications. Dans 62,28% des cas il s'agissait de complications mineures grade II de CLAVIEN et DINDO à type de transfusion sanguine chez 6 patients, d'antibiothérapie systémique chez 10 patients et d'une pneumopathie et d'une infection urinaire. Dans 35,71% des cas il s'agissait de complications majeures grade IIIb et IV de CLAVIEN et DINDO, 10 patients (9,17%) ont été réopérés dans le postopératoire immédiat, 6 patients pour collection résiduelle post opératoire, un patient pour fistule sur l'anastomose oeso-jejunale et 1 patients pour hémopéritoine. Dans l'étude de la FFCD la morbidité postopératoire à 30 jours était de 25,7% dans le bras chimiothérapie péri opératoire versus 19,1% dans le bras chirurgie seule alors que dans le Magic elle était de 45,7% dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 45,3% dans le bras chirurgie seule.

Sur les 13 patients qui ont présenté une complication, 11 patients avaient subi une gastrectomie totale, 2 patients des gastrectomies partielles. Six (3) patients avaient nécessité une gastrectomie élargie : 2 résections segmentaires coliques, et 1 splénectomie.

Dans notre série la gastrectomie totale était plus morbide que la gastrectomie partielle, ce risque de morbidité postopératoire augmente à chaque fois que la gastrectomie est élargie à une autre structure [78].

Le taux de réintervention chirurgicale pour complication précoce (30 jours post opératoire) dans notre série était de 9,17%, comparativement à 11% dans le bras ECF et 10% dans le bras FLOT de l'étude FLOT 4.

En ce qui concerne notre mortalité et morbidité chirurgicales, des résultats similaires ont été observés dans les deux bras de l'étude FLOT 4 d'Al Batran en termes de taux de mortalité postopératoire à 30 jours (2% dans le bras FLOT et 3% dans le bras ECF), et 51% de complications chirurgicales dans le bras FLOT versus 50% dans le bras ECF.

Ces chiffres concordent avec les données récemment rapportées dans les annales of surgery 2017 à propos des complications de la chirurgie oesogastrique dans un centre à grand volume, sur 2704 résections la mortalité à 30 jours était de 2,4%, la mortalité à 90 jours était de 5% et un taux de complications de 59% [105]. A travers l'analyse des résultats de notre série, en matière de morbidité et de mortalité qui rejoint les résultats des

différentes études rapportées dans la littérature en termes de chimiothérapie périopératoire. On peut conclure que la chimiothérapie périopératoire telle qu'elle a été instaurée dans notre protocole thérapeutique n'augmente pas la morbidité ni la mortalité périopératoires. Les valeurs morales à 90 jours de notre série étaient de 26% de morbidité globale et 2% de mortalité, dans une série de 100 patients porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac, dont 80% des patients avaient des stades avancés de la maladie (stades T3 / T4 et N+). Cette morbi-mortalité à 90 jours, reflète la nature agressive de cette maladie plutôt que la morbi-mortalité chirurgicale.

Le séjour hospitalier post opératoire de nos patients était en moyenne de 11,25 jours ; 10,87 jours dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 11,01 jours dans le bras chirurgie. Notre séjour hospitalier est plus court que ce qui est rapporté dans la littérature, il était de 13 jours dans l'essai Magic, 16 jours dans le bras ECF versus 15 jours dans le bras FLOT dans l'étude FLOT4.

#### **4.6 Résultats anatomopathologiques**

La taille tumorale moyenne était de 3,36 cm dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 4,62 cm dans le bras chirurgie seule avec un  $p=0,019$ . Le même constat a été rapporté dans l'essai Magic avec une taille tumorale moyenne de 3 cm dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 5 cm dans le bras chirurgie seule. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature pour conclure que la chimiothérapie périopératoire provoque un downsizing tumoral.

La résection a été jugée R0 chez 94 patients (96%), après analyse macro et microscopique par le médecin pathologiste des limites de résection en proximal, distal et circonférentiel. Dans le bras chimiothérapie périopératoire 48 patients (98%) avaient eu une résection R0 versus 46 patients (92,45%) dans le bras chirurgie seule  $p=0,089$ .

Dans la littérature la chimiothérapie périopératoire quelque soit le protocole thérapeutique a permis d'améliorer le taux des résections R0. Dans l'étude de la FFCD, la résection R0 est passé de 74% dans le bras chirurgie seule à 84% dans le bras chimiothérapie périopératoire, avec 4% de résections R1 dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 5% dans le bras chirurgie seule. Dans l'essai Magic cette résection R0 a été estimée à 69,4% dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 66,4% dans le bras chirurgie seule. Dans l'étude FLOT 4 la résection R0 était de 78% dans le bras ECF versus 85% dans le bras FLOT ( $P=0,0162$ ).



La résection R1 a été définie par le collège américain des pathologistes par la présence de cellules tumorales viables au niveau de la tranche de section gastrique, qu'elle soit proximale ou distale, pour la marge radiaire ou circonférentielle c'est la distance entre la tumeur et le tissu adipeux non péritonisé (ligament gastro- splénique, gastro-hépatique ou gastro-colique), elle est analysée et mesurée microscopiquement par le pathologiste sur pièce fixée, orientée et encrée à l'encre de Chine par le chirurgien au bloc opératoire [107]. La proportion de cette résection R1 est très variable dans la littérature elle va de 1,8% jusqu'à 29 % des résections gastriques jugées curatives par le chirurgien en peropératoire. Les facteurs prédictifs de cette marge de résection microscopique incomplète sont essentiellement les grosses tumeurs pan gastriques et surtout les limites, les tumeurs classées cT3, cT4 et cN+, le type histologique diffus de Lauren et l'adénocarcinome peu différencié, le volume d'activité du centre moins de 20 gastrectomies par an.

Il n'y a pas assez de données dans la littérature pour juger de l'influence du traitement néoadjuvant sur cette marge de résection R1 [108].

En ce qui concerne les résultats pathologiques, nous avons comparé les patients dans les deux bras en utilisant les catégories ypT, pT et ypN, pN séparément plutôt que les stades ypTNM, pTNM afin de rendre nos résultats comparables aux résultats des autres essais publiés dans la littérature en matière de chimiothérapie périopératoire, et pour pouvoir les comparer aux stades initiaux cT et cN qui étaient répartis d'une manière similaire et homogène dans les deux bras de la série.

Dans les résultats pathologiques ; 5 patients dans le bras chimiothérapie périopératoire étaient classés ypT0 , 8 patients classés ypT1, 5 dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 3 patients dans le bras chirurgie seule.

Une réponse histologique majeure (pT0/pT1) était retrouvée chez 13 patients 27,27% dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 5,76% dans le bras chirurgie seule avec un  $p=0,009$ . 14,54% des patients dans le bras chimiothérapie périopératoire étaient classés pT2 versus 13,46% dans le bras chirurgie seule avec un  $p=0,293$ , 54,54% des patients étaient classés ypT3 dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 71,15 % étaient classés pT3 dans le bras chirurgie seule avec un  $p=0,293$ , alors qu'en préthérapeutique 75% des patients étaient classés cT3, d'une façon identique et homogène dans les deux bras, il y avait plus de patients classés pT4 dans le bras chirurgie seule que dans le bras chimiothérapie périopératoire (13,46% versus 3,63%  $p=0,293$  ). A travers l'analyse de ces chiffres, on peut dire qu'il existe un glissement des stades ypT dû à l'effet

downstaging tumoral provoqué par la chimiothérapie périopératoire, alors que dans le bras chirurgie seule on ne retrouve pas de différence entre les stades cT et pT.

Un curage ganglionnaire de type D 2 a été réalisé chez tous les patients reséqués, 2866 ganglions ont été retrouvés dans le produit de ce curage, 1386 ganglions dans le bras chimiothérapie périopératoire avec une moyenne de 25,42 versus 1480 ganglions avec une moyenne de 26,44 dans le bras chirurgie (On a retrouvé plus de ganglions dans le bras chirurgie que dans le bras chimiothérapie mais sans que ça ne soit statistiquement significatif  $p=0,640$ ).

Dans la littérature le comptage et la recherche exhaustive des ganglions se fait soit par le médecin pathologiste sur une pièce fixée comme c'est le cas dans notre série, soit par dissection de la pièce opératoire fraîche par le chirurgien en fin d'intervention. Le chirurgien prélève d'une façon systématique et assez exhaustive tous les groupes ganglionnaires qui seront par la suite envoyés séparément pour étude anatomopathologique. Cette deuxième façon de faire facilite le travail du médecin pathologiste et surtout permet d'augmenter le nombre de ganglions étudiés, et une meilleure évaluation de l'extension ganglionnaire groupe par groupe et par conséquence mieux classer les patients pour un pronostic meilleur [109].

Dans nos résultats le degré d'envahissement ganglionnaire était directement corrélé à la profondeur de l'extension pariétale de la tumeur. Ce risque a été évalué à 10% pour les tumeurs classées pT0, pT1, 46,6% pour les tumeurs classées pT2, 68,6% pour les tumeurs classées pT3, 77,8% pour les tumeurs pT4. Ces proportions sont logiques et identiques aux données rapportées dans la littérature, et reflète le tropisme lymphophile du cancer gastrique et l'importance thérapeutique et pronostic du curage ganglionnaire. Le nombre de ganglions métastatiques était de 332 ganglions dans toute la série, 151 ypN+ avec une moyenne de 2,75 ganglions par patient versus 181 pN+ avec une moyenne de 5,59 ganglions par patient avec un  $p=0,048$ .

Il existe une différence dans le nombre de N entre les deux bras mais qui n'est pas significative  $p=0,640$ . Par contre il existe une différence significative en matière de N+ dans les deux groupes de patients avec un avantage pour la chirurgie seule. Cette différence dans le nombre moyen de ganglions (ypN et ypN+) n'est pas liée à une insuffisance de la chirurgie ni à celle de la lecture du pathologiste puisque c'est la même technique chirurgicale et la technique de lecture anatomopathologique était bien standardisée pour tous les patients et dans les deux bras de la série. Ces résultats sont cohérents avec les résultats rapportés dans la littérature, où il est admis que le traitement

néoadjuvant quelque soit sa nature diminue de manière significative le nombre de ganglions lymphatiques retrouvés sur pièce opératoire. Ces résultats ont été retrouvés aussi dans le cancer du rectum après un traitement néoadjuvant, cette différence est due au downstaging tumoral et ganglionnaire provoqué par le traitement néoadjuvant, voire même parfois une réponse pathologique complète. Rullier a comparé le rendement du curage ganglionnaire lors d'une résection chirurgicale pour cancer du rectum dans deux populations de patients (Avec ou sans radiochimiothérapie préopératoire) dans cette étude. La radiochimiothérapie préopératoire a diminué de manière significative le nombre moyen de ganglions lymphatiques retrouvés sur les pièces opératoires [110] Cette diminution du nombre de ganglions lymphatiques sur pièce après un traitement néoadjuvant nous pose un vrai dilemme. D'abord pour la stadification et la classification des patients, et surtout quelle valeur pronostic lui donner. Il est admis que plus on prélève de ganglions, plus on trouve de ganglions envahis, comme ça a été montré par Hermanek, le nombre de ganglions retrouvés sur la pièce opératoire a une valeur pronostique. Ce résultat a été confirmé dans la série de Lee [111] et celle de Karpeh [112]. La première étude coréenne a colligé 4789 patients ayant eu une résection gastrique R0, et qui a montré que la survie à 5 ans est variable en fonction du nombre de ganglions examinés sur pièce opératoire, lorsqu'il y a eu plus de 15 ganglions examinés, la survie globale des patients était augmentée de 10 % pour les stades Ib, de 12 % pour les stades II et surtout de 27 % pour les stades III. Dans la deuxième étude, qui a porté sur 1038 patients opérés au Memorial Cancer Center de New York, la survie globale est passée de 30 à 54 % pour les stades II et de 19 % à 37 % pour les stades IIIa lorsqu'il y a plus ou moins 15 ganglions examinés. Cela montre bien non seulement la valeur pronostique du curage ganglionnaire mais aussi une valeur thérapeutique.

Ces résultats sont identiques aux données décrites dans la littérature notamment dans l'étude FLOT4, avec la même cinétique et glissement des stades cN, on retrouve une tendance à une augmentation significative des stades ypN0 par rapport aux stades cN0 et un downstaging et régression des ypN+ par rapport aux cN+.

Le ratio ganglionnaire moyen dans notre série était de 0,148, avec des extrêmes de 0 - 0,95. Il était de 0,106 dans le bras chimiothérapie versus 0,194 dans le bras chirurgie seule, cette différence est statistiquement significative avec un  $p=0,038$ . 73,4% des patients avaient un ratio ganglionnaire inférieur ou égal à 0,2 dans toute la série, dans le bras chimiothérapie périopératoire 82% des patients avaient un ratio ganglionnaire

inférieur ou égal à 0,2 versus 65% dans le bras chirurgie seule. Dans la littérature, il n'y a pas de valeur référence qui fait l'unanimité entre les différents continents. Au delà d'un simple rapport entre le nombre de ganglions métastatique qui témoignent de l'agressivité et du stade de la maladie sur le nombre totale des ganglions examinés sur la pièce qui témoignent de l'étendue et de la qualité du curage et de la chirurgie, à chaque fois que la chirurgie est partie au delà de la maladie le produit de ce ratio a tendance à diminuer et la survie des patients a augmenté d'une façon inversement proportionnelle au ratio ganglionnaire. Pour les chirurgiens asiatiques la valeur de 0,10 est considérée comme une valeur cut off de ce ratio, alors que pour les nord américains c'est 0,35, les chirurgiens européens considèrent la valeur de 0,2 comme une valeur cut off déterminante dans le pronostic des patients.

Dans notre série et à travers une courbe ROC on a déterminé la valeur de 0,11 comme un cut off prédictif de récurrence et de survie des patients et d'une façon significative  $p=0,0001$ . Dans une publication récente la valeur du ratio  $\geq 0,10$  était un facteur discriminant dans le choix du traitement adjuvant des cancers de l'estomac ainsi ils proposent une radiochimiothérapie postopératoire après une résection R0 au lieu d'une chimiothérapie adjuvante à chaque fois que le Ratio était  $\geq 0,10$  [113].

La réalisation de splénectomie de principe associée à une gastrectomie n'améliore pas le pronostic ni à court ni à long terme. La rate fait partie du système immunitaire, elle a un rôle dans le stockage des macrophages et des plaquettes, la maturité des réticulocytes et un rôle protecteur contre les infections à Gram négatif, un rôle de filtre des cellules vieillies ou lésées et des particules comme les bactéries [114]. Les patients ayant nécessité une gastrectomie élargie à une splénectomie sont plus exposés à des complications postopératoires notamment les complications infectieuses intra abdominales et respiratoires d'une façon très significative qu'après une gastrectomie seule, et sans bénéfice sur la survie des patients [115, 116]. Il existe dans la littérature de nombreuses études rétrospectives, prospectives, randomisées et non randomisées, des méta analyses qui montrent une meilleure survie des patients dans le groupe sans splénectomie. En tenant compte d'un probable biais de sélection, avec la probabilité que les patients splénectomisés avaient un stade plus évolué que les patients non splénectomisés, pour cela nous rapportons les résultats de ces deux études randomisées, l'une japonaise, celle de Toge [115], qui a comparé 64 patients. Après avoir éliminé les cancers cardio-tubérotaires avec un envahissement de la séreuse et les patients qui avaient en

peropératoire un envahissement ganglionnaire évident du hile splénique, cette étude a montré qu'il y a un bénéfice sur la survie globale des patients pour les stades III et IV (12% versus 51%) dans le groupe splénectomisé.

Le chirurgien chilien Attila Csendes a publié en 2002 les résultats d'une étude prospective randomisée comparant la gastrectomie totale avec un curage de type D2 versus gastrectomie totale avec un curage de type D2 associée à une splénectomie de principe pour les cancers du tiers supérieur de l'estomac [116]. Dans le premier groupe (97 patients), il a été fait une gastrectomie totale avec un curage réséquant les ganglions proximaux N1 (groupes 1 à 6) et les ganglions distaux N2 (groupes 7 à 11), en réséquant les ganglions situés le long de l'artère et du hile splénique mais sans pancréatectomie ni splénectomie. Dans le deuxième groupe (90 patients), il a été réalisé une gastrectomie totale associée à une splénectomie emportant le groupe 10. Dans cette étude, il a été retrouvé 9 % de ganglions N+ au niveau du hile splénique et 11 % le long de l'artère splénique. La morbidité était plus importante dans le groupe avec splénectomie avec 11 % d'abcès sous-phréniques versus 4%. La survie à 5ans était de 36% dans le groupe sans splénectomie et de 42 % dans le groupe avec splénectomie mais sans que ça soit significatif. La conclusion de cette étude était que la splénectomie n'améliore pas la survie après gastrectomie totale dans les stades localisés. Cependant, en fonction des stades de la maladie, on constate une amélioration de la survie pour les stades IIIa (20 % versus 45 %) et pour les stades IIIb (15 % versus 40 %) [116].

En se basant sur les conclusions de ces études on peut dire que la splénectomie reste un geste de nécessité carcinologique, elle est indiquée en cas de volumineuses tumeurs cardio-tubérositaires avec envahissement de la séreuse gastrique, et lorsqu'il existe un envahissement évident de la rate ou du hile splénique. La splénectomie est inutile voire morbide dans tous les autres cas.

#### **4.7 Récidive et Survie**

Au moment de l'analyse, le suivi médian était de 36 mois (des extrêmes de 17 à 53 mois) ce délai était identique dans les deux bras de la série. Trente et un patients ont présenté 35 récurrences, (35/109) un taux de récurrence de 32,11%, la carcinose péritonéale était le mode de récurrence le plus fréquent 57% des récurrences (24/42), 2/3 de ces récurrences étaient dans le bras chirurgie seule. Cette carcinose péritonéale était isolée dans 48% des cas (20/42), elle était associée soit à des métastases hépatiques, osseuses ou ganglionnaires dans 4 cas (9.5%). Toutes les récurrences ont été adressées en oncologie soit

pour une chimiothérapie palliative avec des protocoles divers soit pour des soins de support, un patient a bénéficié en plus de la chimiothérapie de la thérapie ciblée à base de trastuzumab vu son statut HER2 positif, dans l'analyse multi variée des facteurs prédictifs de récurrence en plus des stades pT et pN qui ressortent d'une façon très significative avec un  $p < 0,0001$ , le type histologique de la tumeur (adénocarcinome peu différencié et le type diffus de Lauren) avec un  $p = 0,001$ , et un HR : 1,86 ( IC 95% 1,28-2,69), le Ratio ganglionnaire  $> 0,11$  avec un  $p = 0,0001$  et un HR : 5,86 (IC 95% 2,93-11,71), la résection R1 avec un  $p = 0,040$  et un HR : 2,81 ( IC 95% 1,05-7,56), l'engainement péri nerveux avec un  $p = 0,042$  et un HR : 2,08 ( IC 95% 1,02-4,21).

Dans la littérature 40% des cancers gastriques sont diagnostiqués au stade de carcinose péritonéale synchrone. Elle est le mode de récurrence le plus fréquent après une résection carcinologique radicale, elle représente 10 à 60% des récurrences, qui surviennent précocément entre 12 et 24 mois post opératoires. Elle est isolée dans 10-40% des cas [117]. Les facteurs prédictifs de cette carcinose péritonéale sont essentiellement l'atteinte de la séreuse gastrique, l'envahissement ganglionnaire, une cytologie péritonéale positive, et le type diffus de la classification de Lauren. La carcinose péritonéale est à l'origine d'une altération significative de la survie des patients avec des médianes de survie globale de 6 à 9 mois, et d'une altération de la qualité de vie des patients due aux complications mécaniques par compression induite par l'ascite carcinomateuse qui accompagne cette carcinose, et des occlusions intestinales aiguës hautes et basses par envahissement intestinal [118].

Malheureusement dans la majorité des cas, cette carcinose péritonéale est synonyme d'un stade très évolué de la maladie avec très peu d'options thérapeutiques efficaces.

La chimiothérapie systémique est le traitement standard, mais avec une efficacité limitée et des résultats très peu encourageants. Des approches thérapeutiques innovantes et des stratégies multimodales comprenant diverses combinaisons; de chimiothérapie systémique, de chimiothérapie intra péritonéale hyperthermique (CHIP) avec ou sans chirurgie de cytoréduction sont nécessaires pour améliorer la survie des patients.

Le lavage extensif de la cavité péritonéale, réalisé après la fin du geste opératoire, consiste à faire un lavage et un rinçage abondant de la cavité péritonéale avec 1 litre de sérum physiologique tiède suivi d'une aspiration complète du liquide, cette opération est renouvelée 10 fois de suite jusqu'à arriver à 10 litres de sérum physiologique. C'est une méthode simple, qui prend très peu de temps, peu coûteuse, elle n'est pas limitée ni par le lieu ni par le temps, et elle n'a pas besoin de techniques ou d'appareils spéciaux pour être

appliquée [119]. Le rationnel de cette technique c'est qu'il est clairement prouvé l'existence d'un ensemencement néoplasique iatrogène de la cavité péritonéale par des cellules tumorales libres après une lymphadénectomie, même lorsque la séreuse gastrique n'était pas atteinte, et une cytologie péritoneale initiale négative [120] ce qui peut expliquer le risque accru de carcinose péritonéale après une exérèse curative. Le but de ce lavage en plus de son action mécanique qui permet de détacher les cellules tumorales contenues dans les dépôts de fibrine permet de diluer et de réduire le nombre de cellules tumorales libres dans la cavité péritonéale à zéro avec une nette diminution du risque de carcinose péritonéale [119], les auteurs recommandent ce lavage en cas de cytologie péritonéale positive et pour tous les patients avec un cancer gastrique avec envahissement de la séreuse ou ganglionnaire, quel que soit leur status cytologique [121].

La chirurgie de cytoréduction complète seule constitue une autre option thérapeutique précieuse mais elle n'est possible et complète que chez 56% des patients. Sous réserve d'une sélection stricte des patients, c'est une chirurgie complexe, lourde et morbide avec 4% de mortalité et 40 % de morbidité majeure. Elle est réservée à des centres spécialisés. Elle permet une amélioration de la survie globale des patients avec un gain jusqu'à 15 mois et une survie globale à 5 ans de 13 à 23% [122].

Pour les patients avec une carcinose péritonéale macro nodulaire diffuse avec des scores de sugarbaker supérieurs à 12, en plus d'une chimiothérapie systémique et de thérapie ciblée, il existe d'autres alternatives thérapeutiques qui associent une chimiothérapie systémique à une chimiothérapie intra péritonéale avec du cisplatine à faible dose et de la doxorubicine administrée en aérosol sous pression (PIPAC), par voie laparoscopique permettant une distribution homogène dans l'ensemble de la cavité péritonéale. La PIPAC est effectuée avec une pression de travail de 12 mmHg. Cette pression supplémentaire permet une pénétration tissulaire de la chimiothérapie jusqu'à sept couches cellulaires, permettant une pénétration tissulaire de la chimiothérapie bien plus importante que lors de la CHIP. Le traitement des lésions centimétriques devient possible avec cette PIPAC, sans la nécessité d'une chirurgie de cytoréduction complète. De plus la technique mini invasive permet une application répétitive de cette technique, majorant considérablement son efficacité. La PIPAC permet une régression tumorale objective 63-88% avec diminution de l'index PCI, une morbidité acceptable et

moins lourde 10-29%, avec une survie globale des patients assez prometteuse [123, 124].



### La survie sans récurrence

La survie sans récurrence dans toute la série était de 40,24 mois, dans le bras chirurgie seule elle était de 35,88 mois alors que dans le bras chimiothérapie péri opératoire elle était de 41,04 mois avec une différence statistiquement significative  $p=0,046$ . La chimiothérapie nous a permis d'améliorer la survie sans récurrence à trois ans, elle est passée de 49% dans la chirurgie seule à 69,9% dans le bras chimiothérapie périopératoire, et cela quelque soit le siège, le type histologique et le stade de la tumeur.

La médiane de survie globale était de 52 mois, avec une moyenne de 40,21 mois dans le bras chirurgie seule versus 46,34 mois dans le bras chimiothérapie périopératoire, à 3 ans la survie globale était de 68,2% dans toute la série, 72,8% dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 64,4% dans le bras chirurgie seule. Comparativement aux données de la littérature nos résultats soutiennent et confortent ceux rapportés dans l'essai MAGIC et dans l'essai ACCORD 07 de la FFCD qui ont évalué l'impact de la chimiothérapie périopératoire dans les adénocarcinomes gastriques et de la jonction oesogastrique en utilisant dans l'essai MAGIC une association d'épirubicine, de cisplatine et du FU en perfusion continue. Dans l'essai ACCORD 07 une bithérapie à base de cisplatine et du 5FU en perfusion continue, les auteurs de ces deux essais ont rapporté un bénéfice de survie globale et sans récurrence à 5 ans. Pour la survie globale dans l'essai MAGIC elle était de 36% dans le bras chimiothérapie versus 23% dans le bras chirurgie seule. Alors que dans l'essai ACCORD 07 la survie globale était de 38% dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 24% dans le bras contrôle. La survie sans récurrence à 3 ans dans l'essai MAGIC n'a pas été précisée. Par contre dans l'essai ACCORD 07 de la FFCD elle était de 34% dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 19% dans le bras chirurgie seule [68]. Dans le FLOT4 la survie globale à 3 ans était de 57% dans le bras FLOT avec une médiane de 50 mois versus 48% avec une médiane de 35 mois dans le bras ECF, et une médiane de survie sans récurrence de 18 mois dans le bras ECF versus 30 mois dans le bras FLOT [90].

Comparativement aux données rapportées par les asiatiques essentiellement les japonais et les coréens mais qui portent exclusivement sur la chimiothérapie adjuvante après une résection carcinologique pour adénocarcinome de l'estomac, les deux études princeps sont l'étude ACTS-GC publiée par Sakuramoto en 2007 [72] puis actualisée par Sasako en 2011 [125]. C'est une étude de phase III comparant la survie des patients après



une résection R0 pour adénocarcinome gastrique, les patients ont été randomisés en deux groupes : surveillance simple versus chimiothérapie adjuvante à base de S-1 (une pro drogue du fluoropyrimidine par voie orale). La survie globale à 3 ans était de 80,1% dans le bras chimiothérapie adjuvante versus 70.1% dans le bras surveillance. La survie sans récurrences à 3 ans est passée de 59,6% dans le bras surveillance à 72,2% dans le bras chimiothérapie adjuvante avec un  $p=0,003$  et un HR de décès= 0,68 ,95% IC=0,52 à 0,87. La deuxième étude, c'est l'étude coréenne CLASSIC publiée en 2012 par Bang [70]. Etude prospective de phase III qui a comparé la survie des patients après résection R0 et un curage de type D2 pour adénocarcinome de l'estomac. Les patients étaient randomisés en deux bras surveillance versus chimiothérapie adjuvante à base de XELOX pendant 6 mois, avec un suivi médian de 34 mois. La survie sans récurrence à 3 ans était de 74% dans le bras chimiothérapie adjuvante versus 59% dans le bras chirurgie seule, HR= 0.56, 95%CI : 0.44-0.72,  $p<0.0001$ . La survie sans récurrence à 5 ans confirme les résultats précédents 68% versus 53%, HR =0.58, 95%CI : 0.47-0.72,  $p<0.0001$ . La survie globale à 3 ans était de 83% dans le bras chimiothérapie adjuvante versus 78% dans le bras chirurgie seule avec un HR de décès : 0.72 (0.52-1.00),  $p<0.0001$  [125].

La radiochimiothérapie postopératoire (RCTP) après résection carcinologique précédée d'une chimiothérapie préopératoire ne fait pas mieux qu'une chimiothérapie périopératoire (CPO). La survie globale à 5 ans était de 41.3% dans le bras chimiothérapie périopératoire versus 40.9% dans le bras radiochimiothérapie post opératoire  $p=0.99$ , avec une toxicité essentiellement hématologique de grade III et IV de 44% vs 34% ;  $p=0.01$  et une toxicité digestive de grade III et IV de : 42% vs 37% ;  $p=0.14$  respectivement dans le bras RCTP et CPO [126].

## 4.8 Limites de notre travail

Notre travail est une étude prospective randomisée comparant deux stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des adénocarcinomes gastrique résécables non métastatiques. Dans un bras les patients ont bénéficié d'une résection curative suivie d'une éventuelle chimiothérapie et dans le deuxième bras une résection curative encadrée par de la chimiothérapie périopératoire. Notre objectif principal était de démontrer la supériorité du groupe chimiothérapie périopératoire par rapport au groupe chirurgie en matière de survie sans récurrence à trois ans, les deux groupes étaient statistiquement homogènes, nous avons réussi à atteindre cet objectif principal et on a répondu à tous les objectifs secondaires. Certains points et limites de notre étude méritent d'être discutés ; c'est une étude uni centrique faite dans un centre volume élevé de chirurgie carcinologique digestive, par une équipe multidisciplinaire qui travaille en étroite collaboration dans le cadre d'une coopération dictée par la RCP d'oncologie digestive hebdomadaire, c'est une étude avec un effectif de 100 patients, les deux groupes de patients étaient homogènes statistiquement, mais avec un effectif plus important et plus de recul on pourrait avoir plus d'informations et de précisions dans l'interprétation des résultats, notamment dans l'analyse des sous groupes. Dans notre étude, nous avons un recul médian de 36 mois (17 mois à 53 mois).

Dans l'évaluation clinique préthérapeutique notamment en ce qui concerne le bilan d'extension tumorale, le stade cT et le statut ganglionnaire cN ont été faits sur la base d'un scanner, souvent on a tendance à surévaluer ces deux paramètres, mais ce risque de surévaluation n'a pas causé de biais significatif car tous les patients ont été évalués de la même façon et le statut cT et cN était similaire dans les deux groupes de la série, l'étude anatomopathologique de l'ensemble des pièces opératoires n'a pas été évaluée par le même pathologiste, ceci a été fait par la même équipe suivant une fiche anapath et un protocole bien défini et une technique standardisée.

La survie globale et sans récurrence ont été rapportées à 3 ans et elles peuvent changer avec un temps de suivi plus long. Cependant ceci est similaire à la plupart des essais randomisés comparatifs, publiés dans la littérature où les taux de survie sans récurrence et globale sont d'abord rapportés à 2 et à 3 ans puis à 5 ans voire plus. Dans notre série nous pouvons considérer nos résultats comme satisfaisants à court terme après plus de 3 ans de suivi

comparativement aux chiffres de la littérature. Notre travail va continuer et on pourra actualiser nos résultats à long terme.

Nous ne voyons pas de biais pertinent qui pourrait affecter l'interprétation de nos résultats. Nous avons utilisé le terme de survie sans récurrence pour décrire le délai entre la randomisation et soit la progression de la maladie, soit la récurrence ou le décès.

Nous avons comparé les deux groupes en utilisant les catégories : âge, sexe, BMI, siège de la tumeur, type histologique, les classes ; cT, cN, ypT et ypN plutôt que les stades ypTNM afin de rendre nos résultats comparables aux résultats rapportés dans la littérature, et pour plus de pertinence et de précision.

La chirurgie dans notre série a été réalisée dans un seul centre, par le même chirurgien, elle a été réalisée uniquement et exclusivement par laparotomie, la chirurgie laparoscopique des cancers de l'estomac est valide dans la littérature dans des centres experts dédiés à cette chirurgie.

La dissection de la pièce opératoire en fin d'intervention n'a pas été pratiquée dans notre série, alors qu'il est prouvé dans la littérature que le staging ganglionnaire voire même le pronostic des patients est meilleur quand la pièce est disséquée par le chirurgien que par le médecin pathologiste.

Une meilleure classification histologique et moléculaire des patients vue l'hétérogénéité histologique, phénotypique et moléculaire des adénocarcinomes gastriques qui peut être utile dans un avenir proche pour instaurer un traitement à la carte individualisé et adapté à chaque patient.

La chimiothérapie était réalisée dans 7 centres d'oncologie suivant le même protocole en matière de dose, de dose et de timing.

Nous n'avons pas utilisé un questionnaire écrit pour évaluer la toxicité de la chimiothérapie, elle a été évaluée verbalement par des questions réponses lors des consultations.

Nos résultats ont été d'abord analysés, traités et interprétés par un méthodologiste statisticien Pr A LEKHAL, puis analysés, synthétisés et interprétés par un chirurgien et enfin comparés aux données de la littérature. Le médecin oncologue n'a pas participé ni à l'analyse ni à la synthèse ni à l'interprétation de ces résultats.

## **5 CONCLUSION & RECOMMANDATIONS**

L'exérèse chirurgicale R0 reste le seul traitement curatif des cancer gastriques résécables non métastatiques, cette chirurgie est bien codifiée en matière d'étendue d'exérèse et de type de gastrectomie accompagnée d'un curage ganglionnaire minutieux de type D2 sans spléno pancréatectomie gauche de principe. Une laparoscopie première avec cytologie péritonéale est recommandée si on a un doute sur l'existence d'une carcinose péritonéale. Une résection élargie de nécessité carcinologique à un organe de voisinage est recommandée à chaque fois qu'une exérèse R0 est possible, la splénectomie doit être réalisée de nécessité carcinologique jamais de principe

Dans le monde, la chirurgie laparoscopie est validée quel que soit le stade de la maladie et le type d'exérèse à réaliser, sous réserve que ça soit fait dans un centre référant habitué à cette chirurgie. Notre environnement et réalité est loin de nous autoriser la réalisation routinière de ces exérèses laparoscopiques en dehors de quelques centres spécialisés et dans le cadre d'un travail bien précis et une sélection rigoureuse des patients.

La chirurgie des cancers de l'estomac doit être réalisée dans des centres à volume annuel supérieur à 20 résections par an, pour l'optimisation des résultats et une diminution de la morbidité et mortalité postopératoire et une meilleure survie.

La chimiothérapie péri opératoire à base de 5FU et d'Oxaliplatine telle qu'elle a été réalisée dans notre série nous a permis d'améliorer significativement la survie sans récurrence des patients avec une bonne observance et tolérance et sans majoration ni de la morbidité ni de la mortalité postopératoire des patients et cela quelque soit les paramètres liés aux patients, le siège, le type histologique et le stade de la tumeur. Ce protocole est réalisable sûr et reproductible puisqu'il a été réalisé en plus du CHUC, au niveau des services d'oncologie de 7 EPH de l'est algérien. Bien qu'actuellement le FLOT est instauré comme une recommandation consensuelle nationale pour tous les adénocarcinomes gastriques résécables non métastatiques mais qui ne peut être administré que dans les centres d'oncologie nationaux compte tenu de sa toxicité nécessitant une surveillance stricte uniquement réalisable en milieu hospitalier

La prise en charge d'un cancer de l'estomac quel que soit le terrain, le stade et la stratégie ne doit être envisagée que dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire à partir d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

## 6 PERSPECTIVES

Malgré tous les progrès réalisés en matière de thérapeutique médicamenteuse, La chirurgie curative R0 reste le seul traitement curatif des adénocarcinomes gastriques résecables non métastatiques. C'est une chirurgie bien codifiée, malgré quelques controverses et divergences dans le passé notamment sur l'étendue du curage ganglionnaire entre les chirurgiens asiatiques et leurs confrères occidentaux. Malgré tous les efforts fournis au bloc opératoire et même après une résection R0. Malheureusement 2/3 des patients récidivent précocément dans les deux premières années sous forme de carcinose péritonéale essentiellement d'où la nécessité d'une stratégie onco-chirurgicale. La chimiothérapie péri opératoire est une bonne stratégie thérapeutique efficace et adaptée à nos patients et à nos moyens, pour améliorer le pronostic sombre de cette pathologie, chose qui a été bien démontrée durant ce travail, en absence de recommandations nationales claires dans ce domaine précis, nous espérons que notre expérience et nos résultats seront pris en considération et serviront de référence nationale pour une meilleure prise en charge de nos patients, dans l'attente d'un travail multicentrique national voir même régional maghrébin ou méditerranéen.

Intégration des nouvelles technologies notamment la coelio-chirurgie dans notre travail pour améliorer encore d'avantage nos résultats.

Le scanner a un rôle très important dans la réalisation du bilan d'extension de la maladie, indispensable pour élaborer une stratégie thérapeutique adaptée, l'évaluation de la réponse tumorale et la surveillance post opératoire des patients, on doit l'utiliser aussi comme moyen d'évaluation plus précis et objectif de l'état nutritionnel des patients en mesurant la sarcopénie qui constitue un facteur prédictif de morbidité post opératoire et justifier une préparation pré opératoire spécifique pour améliorer les résultats post opératoires[127]

Dépistage, traitement et surveillance des lésions de dysplasie précancéreuses, lutte contre le tabac et l'éradication des infections à HP.

Intégration des nouvelles molécules et thérapeutiques médicamenteuses pour espérer gagner encore d'avantage en matière d'observance de tolérance, et d'efficacité thérapeutique. Avoir une classification histologique et moléculaire, notamment le statu MSI des patients. Il est évident que l'avenir va à immunothérapie technique d'avenir mais qui nécessite encore un certain recul, avec études multicentrique algérienne et

international nous permettant d'entreprendre de nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques.

Généralisation des RCP d'oncologie en général et en oncologie digestive essentiellement pour une prise en charge meilleure et la plus globale de la maladie et du patient.

### La classification des complications chirurgicales selon Clavien

<b>Grade</b>	<b>Définition</b>	<b>Exemples</b>
<b>Grade I</b>	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
<b>Grade II</b>	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
<b>Grade III</b>	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
<b>IIIa</b>	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
<b>IIIb</b>	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
<b>Grade IV</b>	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
<b>IVa</b>	Défaillance d'un organe	Dialyse
<b>IVb</b>	Défaillance multi-viscérale	
<b>Grade V</b>	Décès	
<b>Suffixe d</b>	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

Annexe 2 classification OMS

<b>Score</b>	<b>Activité</b>
<b>0</b>	<b>Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie</b>
<b>1</b>	<b>Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail</b>
<b>2</b>	<b>Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps</b>
<b>3</b>	<b>Capable seulement de quelques activités Alité ou en chaise plus de 50% du temps</b>
<b>4</b>	<b>Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence</b>



## Annexe 3 classification ASA

Classification ASA		Exemples (non exhaustif)
ASA I	Personne normale en bonne santé	Bonne santé, non fumeur, pas ou consommation minimale d'alcool
ASA II	Patient atteint d'une affection organique peu sévère, bien contrôlée sous traitement, sans atteinte des organes cibles.	HTA traitée, obésité (30 < BMI < 40), consommation alcool social, tabagisme, grossesse, HTA ou diabète bien contrôlé.
ASA III	Patient atteint d'une maladie organique sévère sans menace vitale à court terme, avec limitation fonctionnelle.	HTA ou diabète mal contrôlé, obésité morbide (BMI>40), insuffisance rénale chronique avec dialyse, BPCO avec exacerbations intermittentes, angine stable, stent coronarien, pacemaker implanté, FE modérée, IMA > 3 mois, hépatite active.
ASA IV	Patient atteint d'une maladie organique invalidante mettant constamment sa vie en danger.	Angine instable, BPCO décompensé, infarctus myocarde ou AVC récent < 3 mois, FE sévèrement abaissée
ASA V	Patient moribond, dont l'espérance de vie est inférieure à 24h sans intervention chirurgicale.	Anévrisme aortique rompu, trauma majeur, hémorragie intracrânienne avec engagement, sepsis avec MOF
ASA VI	Patient en état de mort cérébrale donneur d'organe.	

## Annexe 4 index de performance de KARNOFSKY

<b>Capable de mener une activité normale</b>	<b>100 %</b>	<b>normal, pas de signe de maladie</b>
	<b>90 %</b>	<b>peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome</b>
	<b>80 %</b>	<b>peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome</b>
<b>Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire</b>	<b>70 %</b>	<b>peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler</b>
	<b>60 %</b>	<b>nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome</b>
	<b>50 %</b>	<b>nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome</b>
	<b>40 %</b>	<b>handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers</b>
<b>Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent</b>	<b>30 %</b>	<b>sévèrement handicapé, dépendant</b>
	<b>20 %</b>	<b>très malade soutien actif, absence totale d'autonomie</b>
	<b>10 %</b>	<b>moribond, processus fatal progressant rapidement</b>

## Annexe 5 Fiche renseignement patient

Numéro fiche :

Numéro dossier :

Nom :

Prénom :

Age :

Adresse :

Téléphone :

Date de randomisation :

Date d'entrée :

Date d'intervention :

Date de sortie :

Mode de sortie :

---

Motif d'hospitalisation :

---

Profession :

Situation familiale

Antécédents personnels :

Antécédents familiaux :

Facteurs de risque :

Date début des troubles :

Epigastralgies :

Masse abdominale :

Hématémèse :

Méléna :

Anémie :

Vomissements :

Amaigrissement :

Altération de l'état général :

Découverte fortuite :

Anorexie :

Autre :

### Examen clinique :

Etat général :

Coloration cutanéomuqueuse :

Asthénie :

Température :

Déshydratation :

Dénutrition :

Dyspnée :

Etat hémodynamique :

Examen digestif :

Dentition :

Abdomen : Asymétrie : voussure : CVC : Cicatrice de chirurgie

Météorisme : Masse palpable :

Hépatomégalie : Splénomégalie : Ascite :

Orifices herniaires :

Ganglion sus claviculaire gauche :

Régions inguinales :

Autre :

### **Fibroskopie digestive haute :**

Date :

- Siège de la lésion :
- Aspect macroscopique :

Ulcération : Masse bourgeonnante : Linite :

Masse ulcéro-bourgeonnante : Gros pli :

- Circonférence: 1/4 1/2 3/4 4/4

- Lésion sténosante :
- Etendue de la lésion :
- Autre :
- Biopsies :

### **Anatomie pathologique :**

Date :

- Type histologique :
- Degré de différenciation :
- Métaplasie :
- Hélicobacter pylori :
- Her2:
- Autre :

### **Scanner thoraco-abdomino-pelvien :**

- Date:
- Siège de la lésion :
- Etendue de la lésion :
- Infiltration de la séreuse :
- Infiltration d'un organe de voisinage :
- Ganglions : - Métastases : - Ascite : - Krukenber:
- Carcinose péritonéale :
- Classification cTNM :
- Lésion résécable : OUI NON
- Autre :

### **Echographie abdominale :**

**Echo endoscopie :**

**IRM abdominale :**

**Laparoscopie exploratrice :**

**Autre :**

**Biologie :**

Groupage :

TP :

TCK :

Hémoglobine :

GB :

PQTS :

Glycémie :

Urée :

Créatinine :

Na + :

K+ :

Bilan hépatique :

Marqueurs tumoraux : ACE :

CA199 :

Autre :

**Bilan nutritionnel :**

Poids :

Perte pondérale :

IMC :

Taux d'albumine :

Protides totaux :

**Consultation réanimation anesthésie**

Date :

Classification ASA :

Statut de performance OMS :

Indice de Karnofsky :

Fonction cardiaque :

Fonction respiratoire :

**Chimiothérapie péri opératoire :**

**- La chimiothérapie pré opératoire**

Nombre de cures de chimiothérapie :

Protocole de chimiothérapie :

Date de début :

Date de la dernière cure :

Service d'oncologie :

Par docteur :

Retard ou report d'une cure de chimio :

Toxicité de la chimiothérapie :

Type :

Grade :

Traitement :

Toxicité globale de la chimiothérapie pré opératoire :

Evènement grave :

Hospitalisation :

Cause :

Traitement :

Arrêt de la chimiothérapie : Date :

Cause :

Facteur de croissance :

Autre traitement symptomatique :

Chimiothérapie post opératoire :

Date de début :

Le protocole :

Nombre de cures :

Report ou annulation d'une cure :

Toxicité globale de la chimiothérapie post opératoire :

Evènement grave :

Hospitalisation :

Cause :

Traitement :

Arrêt de la chimiothérapie :

Date :

Cause :

Facteur de croissance :

Autre traitement symptomatique :

Évaluation post chimiothérapie :

TDM TAP :

- Downstaging :

**Autre :**

La chirurgie :

Date

d'intervention

:

Voie d'abord :

- Médiane sus ombilicale :

- Médiane sus et sous ombilicale :

- Bi Sous costale

- Laparoscopie :

- Exploration per opératoire :

- Ascite : Carcinose péritonéale :

Métastases hépatiques :

- Siège de la lésion :

- Infiltration de la séreuse :

- ADP périgastrique : ADP coeliaque :

ADP Pédicule hépatique : - Autre :

- Cytologie péritonéale :

Geste opératoire :

Type du curage ganglionnaire :

Gestes associés :

Type de rétablissement de la continuité digestive :

Anastomose : Manuelle Mécanique

Type du Drainage :

Siège du drainage :

Transfusion sanguine per opératoire :

Incident per opératoire :

Pertes sanguines per opératoire :

Durée de l'intervention chirurgicale :

Séjour en réanimation :

Alimentation parentérale :

Durée de l'alimentation parentérale :

Morbidité post opératoire en réanimation :

transféré dans le service le :

Alimentation orale liquide autorisée le :

Test au bleu de méthylène fait le :

Ablation du drainage :

Sortie le :

**Traitement de sortie :**

RDV de consultation :

**Morbidité et mortalité :**

Mortalité post opératoire :

Date :

Cause :

Morbidité post opératoire :

Type :

Classification de clavien et dindo : Date (jour post op) :

Signes

d'appel

:

Bilan biologique : Bilan morphologique :

Traitement :

Réopéré :

le :

Par

:

Motif de la reprise :

Exploration per opératoire :

Prélèvements bactériologiques :

Gestes faits :

- Evolution :

- Résultats des prélèvements bactériologiques :

**Résultats Anatomopathologie :**

Numéro anaph :

L'étude anatomo-pathologique faite par :

Siège et taille de la tumeur :

Aspect macroscopique :

Le type histologique de la tumeur (classification OMS, LAUREN) :

Degré de différenciation : bien      moyen      peu      indifférencie :

L'étendue de l'envahissement pariétal :

Le nombre de ganglions prélevés :

Le nombre de ganglions infiltrés :

Ratio n+/n :

Site des n+ :

Emboles vasculaires :

Emboles péri nerveux :

Les limites de résection :

Proximale :      Distale :      Circonférentielle :

Cytologie péritonéale :      Classification de BECKER :

**Classification pTNM AJCC 8ème édition 2017 : pT N M (stade)**

**chimiothérapie pos-opératoire**

Nombre de cures de chimiothérapie :

Protocole de chimiothérapie :

Date de début :

Date de la dernière cure :

Service d'oncologie :

Retard ou report d'une cure de chimio :

Toxicité de la chimiothérapie :

**Follow up :**

Un mois :

Trois mois :

Six mois :

Neuf mois :

12 mois :

24 mois :

36 mois :

**Récidive :**

Date de la récidive :

Type de la récidive :

Traitement de la récidive :

**Décès :**

Date du décès :

Cause du décès :



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D: **Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2016, **27**(suppl 5):v38-v49.
2. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, Fares N, Granger V, Lefort C, Gagniere J *et al*: **Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO).** *Digestive and Liver Disease* 2018, **50**(8):768-779.
3. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, van de Velde CJH: **Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial.** *The Lancet Oncology* 2010, **11**(5):439-449.
4. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM *et al*: **Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.** *N Engl J Med* 2001, **345**(10):725-730.
5. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M *et al*: **Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis.** *Jama* 2010, **303**(17):1729-1737.
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ *et al*: **Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.** *N Engl J Med* 2006, **355**(1):11-20.
7. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet J-M, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A: **Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study.** *Journal of Clinical Oncology* 2014, **32**(31):3520-3526.
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** *CA Cancer J Clin* 2021, **71**(3):209-249.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: **Global cancer statistics.** *CA Cancer J Clin* 2011, **61**(2):69-90.
10. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J: **Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden.** *Int J Cancer* 1993, **55**(6):891-903.
11. Larsen WJ, Dhem A: **Embryologie humaine trad. de la 3e éd. anglaise par Antoine Dhem, 2e éd. française edn. Bruxelles [Paris]: De Boeck; 2003.**

12. Beaugerie L, Sokol H, hépato-gastroentérologie Cdue: **Les fondamentaux de la pathologie digestive enseignement intégré, appareil digestif coordonné par Laurent Beaugerie, Harry Sokol [rédigé par Christophe Aubé, Marc Bardou, Laurent Beaugerie, et al.]**. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2014.
13. Netter FH: **Atlas d'anatomie humaine**, 6e éd. edn. [Issy-les-Moulineaux]: Elsevier-Masson; 2015.
14. Dumont F, Thibaudeau E: **Gastrectomie pour cancer**. . *EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif* 2018, **13**(1):1-23 [Article 40-330-B].
15. Sarrazin R, Pissas A, Dyon JF, Bouchet Y: **Le drainage lymphatique de l'estomac**. *Anatomia clinica* 1979, **2**(2):95-110.
16. Adachi Y, Oshiro T, Okuyama T, Kamakura T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K: **A simple classification of lymph node level in gastric carcinoma**. *The American Journal of Surgery* 1995, **169**(4):382-385.
17. Borchard F: **Classification of gastric carcinoma**. *Hepatogastroenterology* 1990, **37**(2):223-232.
18. Solcia E, Klersy C, Mastracci L, Alberizzi P, Candusso ME, Diegoli M, Tava F, Riboni R, Manca R, Luinetti O: **A combined histologic and molecular approach identifies three groups of gastric cancer with different prognosis**. *Virchows Archiv* 2009, **455**(3):197-211.
19. Lauren P: **The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification**. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965, **64**:31-49.
20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. *CA Cancer J Clin* 2018, **68**(6):394-424.
21. Wittekind C, Asamura H, Sobin LH, Sauvage M, Union internationale contre le cancer: **TNM atlas guide illustré de la classification TNM des tumeurs malignes sous la direction de Ch. Wittekind, H. Asamura, L. H. Sobin traduit de l'anglais par Martine Sauvage**, Sixième éd. edn. Paris: Cassini; 2016.
22. Han TS, Kong SH, Lee HJ, Ahn HS, Hur K, Yu J, Kim WH, Yang HK: **Dissemination of free cancer cells from the gastric lumen and from perigastric lymphovascular pedicles during radical gastric cancer surgery**. *Ann Surg Oncol* 2011, **18**(10):2818-2825.
23. Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S: **Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women**. *Br J Cancer* 2004, **90**(1):128-134.
24. Riboli E, Norat T: **Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk**. *Am J Clin Nutr* 2003, **78**(3 Suppl):559s-569s.
25. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ: **Helicobacter pylori Infection and the Development of Gastric Cancer**. *New England Journal of Medicine* 2001, **345**(11):784-789.

26. Parkin DM: **The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002.** *Int J Cancer* 2006, **118**(12):3030-3044.
27. Amieva MR, El-Omar EM: **Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection.** *Gastroenterology* 2008, **134**(1):306-323.
28. Tan MC, Graham DY: **Gastric cancer risk stratification and surveillance after Helicobacter pylori eradication: 2020.** *Gastrointest Endosc* 2019, **90**(3):457-460.
29. González CA, Agudo A: **Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: Where we are and where we should go.** *International Journal of Cancer* 2012, **130**(4):745-753.
30. Bretagne JF: **[Could Helicobacter pylori treatment reduce stomach cancer risk?].** *Gastroenterol Clin Biol* 2003, **27**(3 Pt 2):440-452.
31. Fuchs CS, Mayer RJ: **Gastric carcinoma.** *N Engl J Med* 1995, **333**(1):32-41.
32. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, Lewis FR, Huntsman DG, Pharoah PD, Jankowski JA *et al*: **Familial gastric cancer: overview and guidelines for management.** *J Med Genet* 1999, **36**(12):873-880.
33. Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, Kuriyama S, Shibuya D, Matsuoka H, Tsuji I: **Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan.** *Int J Cancer* 2004, **112**(6):1049-1055.
34. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H *et al*: **Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC).** *Int J Cancer* 2003, **107**(4):629-634.
35. Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS: **Smoking and cancer risk in Korean men and women.** *Cancer Causes Control* 2004, **15**(4):341-348.
36. Franceschi S, La Vecchia C: **Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum.** *Dig Dis* 1994, **12**(5):276-289.
37. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A, Fraumeni JF, Jr.: **Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study.** *Cancer* 1993, **71**(3):745-750.
38. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, Graham DY: **Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system.** *Gut* 2007, **56**(5):631-636.
39. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ: **Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands.** *Gastroenterology* 2008, **134**(4):945-952.
40. Molloy RM, Sonnenberg A: **Relation between gastric cancer and previous peptic ulcer disease.** *Gut* 1997, **40**(2):247-252.
41. Borch K, Skarsgård J, Franzén L, Mårdh S, Rehfeld JF: **Benign gastric polyps: morphological and functional origin.** *Dig Dis Sci* 2003, **48**(7):1292-1297.

42. Roseau G, Leport J, Cerf M: **[Malignant degeneration of Ménétrier disease]**. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 1987, **23**(5):247-249.
43. Zerbib P, Khoury-Helou A, Chio F, Vandenbrouke F, Chambon JP, Lozac'h P: **[Adenocarcinoma of the gastric stump]**. *Ann Chir* 2003, **128**(8):521-525.
44. Delchier J-C: **Les lésions pré-cancéreuses gastriques : quelle prévention ?** *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2004, **28**(5, Supplement 1):172-177.
45. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R: **Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons.** *Ann Surg* 1993, **218**(5):583-592.
46. Brown J, Winkelmann RK: **Acanthosis nigricans: a study of 90 cases.** *Medicine (Baltimore)* 1968, **47**(1):33-51.
47. Sack GH, Jr., Levin J, Bell WR: **Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features.** *Medicine (Baltimore)* 1977, **56**(1):1-37.
48. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, Wu MT, Liu GC: **Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results.** *Radiology* 2007, **242**(2):472-482.
49. Tunaci M: **Carcinoma of stomach and duodenum: radiologic diagnosis and staging.** *Eur J Radiol* 2002, **42**(3):181-192.
50. Blencowe NS, Whistance RN, Strong S, Hotton EJ, Ganesh S, Roach H, Callaway M, Blazeby JM: **Evaluating the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in multi-disciplinary team recommendations for oesophago-gastric cancer.** *Br J Cancer* 2013, **109**(6):1445-1450.
51. Posner MR, Mayer RJ: **The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies.** *Hematol Oncol Clin North Am* 1994, **8**(3):533-553.
52. Santoro E: **The history of gastric cancer: legends and chronicles.** *Gastric Cancer* 2005, **8**(2):71-74.
53. Rogy MA, Bünger MA: **The historical perspective of gastric cancer.** In: *Gastric Cancer*. edn.: Springer; 2015: 3-21.
54. Kay EB: **Regional lymphatic metastases of carcinoma of the stomach.** *Ann Surg* 1941, **113**(6):1059-1061.
55. Kajitani T: **The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification.** *Jpn J Surg* 1981, **11**(2):127-139.
56. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P: **Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group.** *Br J Cancer* 1999, **79**(9-10):1522-1530.

57. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M: **Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer.** *Cancer* 1993, **72**(1):37-41.
58. Gimelius B: **Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer.** *Ann Oncol* 1994, **5**:189-190.
59. Pyrhonen S: **Ku itunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with nonresectable gastric cancer.** *Br J Cancer* 1995, **71**(3):587-591.
60. Tetzlaff ED, Cheng JD, Ajani JA: **Review of docetaxel in the treatment of gastric cancer.** *Ther Clin Risk Manag* 2008, **4**(5):999-1007.
61. Wils J, Klein HO, Wagener D, Bleiberg H, Reis H, Korsten F, Conroy T, Fickers M, Leyvraz S, Buyse M: **Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group.** *J Clin Oncol* 1991, **9**(5):827-831.
62. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A: **Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer.** *Journal of Clinical Oncology* 1997, **15**(1):261-267.
63. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, Planker M, Santos JGD, Piedbois P, Paillot B: **Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group.** *Journal of Clinical Oncology* 2000, **18**(14):2648-2657.
64. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T: **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.** *Journal of clinical oncology* 2002, **20**(8):1996-2004.
65. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, Yamamichi N, Miyata Y, Ikeda N, Yamamoto S: **Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205).** *Journal of clinical oncology* 2003, **21**(1):54-59.
66. Japanese Gastric Cancer A: **Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4).** *Gastric Cancer* 2017, **20**(1):1-19.
67. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT *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):2069-2077.
68. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B *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**(13):1715-1721.
  69. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y: **Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer.** *Journal of Clinical Oncology* 2011, **29**(33):4387-4393.
  70. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, Kim HH, Choi JH, Kim HK, Yu W *et al*: **Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial.** *Lancet Oncol* 2014, **15**(12):1389-1396.
  71. Booth ME, Smyth EC: **Immunotherapy in Gastro-Oesophageal Cancer: Current Practice and the Future of Personalised Therapy.** *BioDrugs* 2022, **36**(4):473-485.
  72. Mariette C, Bruyère E, Messenger M, Pichot-Delahaye V, Paye F, Dumont F, Brachet D, Piessen G, the FWG: **Palliative Resection for Advanced Gastric and Junctional Adenocarcinoma: Which Patients will Benefit from Surgery?** *Annals of Surgical Oncology* 2013, **20**(4):1240-1249.
  73. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, Fassan M, Ruge M, Valeri N, Okines A *et al*: **Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial.** *JAMA Oncol* 2017, **3**(9):1197-1203.
  74. Fournier LS, Ammari S, Thiam R, Cuénod CA: **Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST, mRECIST, Cheson.** *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 2014, **95**(7):678-692.
  75. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H: **Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy.** *Cancer* 2003, **98**(7):1521-1530.
  76. Fournier L, Ammari S, Thiam R, Cuénod C-A: **Critères de la réponse tumorale en imagerie: RECIST, mRECIST, Cheson.** *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 2014, **95**(7-8):678-692.
  77. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: **Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.** *Ann Surg* 2004, **240**(2):205-213.
  78. TAJIMA K: **Cancer mortality and morbidity statistics.** *Monograph on Cancer Research* 2004, **51**.

79. Fadlouallah M, Krami H, Errabih I, Benzoubeir N, Ouazzani L, Ouazzani H: **Le cancer gastrique: aspects épidémiologiques au Maroc.** *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer* 2015, **7**(1):8-15.
80. Bouglouga O, Lawson-Ananissoh L, Bagny A, Kaaga L, Amegbor K: **Stomach cancer: Epidemiological, clinical and histological aspects at the Lome Campus teaching hospital (Togo).** *Medecine et Sante Tropicales* 2015, **25**(1):65-68.
81. Dinis-Ribeiro M, Areia M, De Vries A, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A: **Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED).** *Endoscopy* 2012, **44**(01):74-94.
82. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H *et al*: **Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC).** *International Journal of Cancer* 2003, **107**(4):629-634.
83. 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**(4):633-649.
84. Mellouki I, Laazar N, Benyachou B, Aqodad N, Ibrahim A: **[Epidemiology of gastric cancer: experience of a Moroccan hospital].** *Pan Afr Med J* 2014, **17**:42.
85. Samalin-Scalzi E, Ychou M: **Marqueurs tumoraux et cancers du tractus gastro-intestinal.** *Encycl Méd Chir.*
86. Hosokawa O, Kaizaki Y, Nakaya T, Hinoshita T, Watanabe K, Douden K, Hayashi H: **Retrospective study of endoscopic findings: 250 cases of gastric cancer.** *Digestive endoscopy* 2000, **12**(2):136-140.
87. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, Fassan M, Rugge M, Valeri N, Okines A: **Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) trial.** *JAMA oncology* 2017, **3**(9):1197-1203.
88. Boudiaf M, Bedda S, Soyer P, PANIS Y, ZIDI S, KARDACHE M: **Bilan préopératoire des adénocarcinomes gastriques: comparaison des résultats de la tomomodensitométrie avec les constatations peropératoires et les résultats anatomo-pathologiques.** In: *Annales de chirurgie (Paris): 1999*; 1999: 115-122.
89. Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M, Pokieser P, Teleky B, Lechner G: **Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases.** *Radiographics* 2003, **23**(3):625-644.
90. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K *et al*: **Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-**

**oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial.** *Lancet* 2019, **393**(10184):1948-1957.

91. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H *et al*: **Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine.** *N Engl J Med* 2007, **357**(18):1810-1820.
92. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY *et al*: **Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial.** *Lancet* 2012, **379**(9813):315-321.
93. Denzer U, Hoffmann S, Helmreich-Becker I, Kauczor HU, Thelen M, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW: **Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography.** *Surg Endosc* 2004, **18**(7):1067-1070.
94. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K: **Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy.** *Surg Laparosc Endosc* 1994, **4**(2):146-148.
95. Kim MC, Jung GJ, Kim HH: **Learning curve of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymphadenectomy for early gastric cancer.** *World J Gastroenterol* 2005, **11**(47):7508-7511.
96. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Kishida S, Nishikawa M, Ogata A, Osugi H: **Laparoscopic distal gastrectomy with regional lymph node dissection for gastric cancer.** *Surg Endosc* 2005, **19**(9):1177-1181.
97. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y: **A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report.** *Surgery* 2002, **131**(1 Suppl):S306-311.
98. Kim YW, Baik YH, Yun YH, Nam BH, Kim DH, Choi IJ, Bae JM: **Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: results of a prospective randomized clinical trial.** *Ann Surg* 2008, **248**(5):721-727.
99. Haverkamp L, Weijs TJ, van der Sluis PC, van der Tweel I, Ruurda JP, van Hillegersberg R: **Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Surg Endosc* 2013, **27**(5):1509-1520.
100. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, Ponzano C: **Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial.** *Ann Surg* 2005, **241**(2):232-237.
101. Sauvanet A, Msika S: **Gastrectomy: median laparotomy or bilateral transverse subcostal incision?** In: *Annales de Chirurgie: 2006*; 2006: 268-270.
102. Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N: **A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan.** *Ann Surg* 2007, **245**(1):68-72.



103. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, Ryu SW, Lee HJ, Song KY: **Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial).** *Ann Surg* 2010, **251**(3):417-420.
104. Martin RC, 2nd, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M: **Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity.** *Ann Surg* 2002, **236**(2):159-165.
105. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling G, Davies A, D'Journo XB, Gisbertz SS, Griffin SM *et al*: **Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy.** *Ann Surg* 2019, **269**(2):291-298.
106. **Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach.** *J Gastric Cancer* 2019, **19**(1):1-48.
107. van der Werf LR, Cords C, Arntz I, Belt EJT, Cherepanin IM, Coene P-PLO, van der Harst E, Heisterkamp J, Langenhoff BS, Lamme B *et al*: **Population-Based Study on Risk Factors for Tumor-Positive Resection Margins in Patients with Gastric Cancer.** *Annals of Surgical Oncology* 2019, **26**(7):2222-2233.
108. van der Werf LR, Cords C, Arntz I, Belt EJT, Cherepanin IM, Coene PLO, van der Harst E, Heisterkamp J, Langenhoff BS, Lamme B *et al*: **Population-Based Study on Risk Factors for Tumor-Positive Resection Margins in Patients with Gastric Cancer.** *Ann Surg Oncol* 2019, **26**(7):2222-2233.
109. Jiang L, Yao Z, Zhang Y, Hu J, Zhao D, Zhai H, Wang X, Zhang Z, Wang D: **Comparison of lymph node number and prognosis in gastric cancer patients with perigastric lymph nodes retrieved by surgeons and pathologists.** *Chin J Cancer Res* 2016, **28**(5):511-518.
110. Rullier A, Laurent C, Capdepon M, Vendrely V, Belleannée G, Bioulac-Sage P, Rullier E: **Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival.** *Am J Surg Pathol* 2008, **32**(1):45-50.
111. Lee HK, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP: **Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer.** *Br J Surg* 2001, **88**(10):1408-1412.
112. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF: **Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients.** *Ann Surg* 2000, **232**(3):362-371.
113. Jabo B, Selleck MJ, Morgan JW, Lum SS, Bahjri K, Aljehani M, Garberoglio CA, Reeves ME, Namm JP, Solomon NL *et al*: **Role of lymph node ratio in selection of adjuvant treatment (chemotherapy vs. chemoradiation) in patients with resected gastric cancer.** *J Gastrointest Oncol* 2018, **9**(4):708-717.
114. Jeong O, Jung MR, Ryu SY: **Clinicopathological features and prognostic impact of splenic hilar lymph node metastasis in proximal gastric carcinoma.** *Eur J Surg Oncol* 2019, **45**(3):432-438.

115. Toge T, Kameda A, Kuroi K, Seto Y, Yamada H, Hattori T: **[The role of the spleen in immunosuppression and the effects of splenectomy on prognosis in gastric cancer patients]**. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1985, **86**(9):1120-1123.
116. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F: **A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma**. *Surgery* 2002, **131**(4):401-407.
117. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Okajima K: **Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer**. *World J Surg* 1995, **19**(4):532-536.
118. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Squires MH, Poultsides GA, Fields RC, Schmidt C, Weber SM, Votanopoulos K, Maithel SK *et al*: **Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis**. *J Am Coll Surg* 2014, **219**(4):664-675.
119. Batista TP, Martins MR, Martins-Filho ED, Santos RL: **A PHASE II TRIAL EXPLORING THE EXTENSIVE INTRA-OPERATIVE PERITONEAL LAVAGE (EIPL) AS A PROPHYLACTIC STRATEGY FOR PERITONEAL RECURRENCE IN LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER: reporting postoperative morbidity and mortality after early closure**. *Arq Gastroenterol* 2015, **52**(2):161-164.
120. Yu XF, Ren ZG, Xue YW, Song HT, Wei YZ, Li CM: **D2 lymphadenectomy can disseminate tumor cells into peritoneal cavity in patients with advanced gastric cancer**. *Neoplasma* 2013, **60**(2):174-181.
121. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Kuhara H, Eto K, Baba H: **A proposal of a practical and optimal prophylactic strategy for peritoneal recurrence**. *J Oncol* 2012, **2012**:340380.
122. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, Schiller D: **Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity**. *J Surg Oncol* 2011, **104**(6):692-698.
123. Khomyakov V, Ryabov A, Ivanov A, Bolotina L, Utkina A, Volchenko N, Kaprin A: **Bidirectional chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis combining intravenous XELOX with intraperitoneal chemotherapy with low-dose cisplatin and Doxorubicin administered as a pressurized aerosol: an open-label, Phase-2 study (PIPAC-GA2)**. *Pleura Peritoneum* 2016, **1**(3):159-166.
124. Solass W, Kerb R, Mürdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, Zieren J, Schwab M, Reymond MA: **Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy**. *Ann Surg Oncol* 2014, **21**(2):553-559.
125. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y: **Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer**. *J Clin Oncol* 2011, **29**(33):4387-4393.

126. Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel H, Lind PA, Putter H, Jansen EP, Boot H, van Grieken NC, van de Velde CJ, Verheij M: **Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS)**. *BMC cancer* 2011, **11**(1):1-8.
127. Menezes TM, Dias MO, Dos Reis R, Elias J, Jr., Lucchesi FR, Araujo RLC: **Prognostic value of muscle depletion assessed by computed tomography for surgical outcomes of cancer patients undergoing total esophagectomy and gastrectomy**. *J Surg Oncol* 2020, **121**(5):814-822.

## **Résumé**

La résection chirurgicale R0 est le seul traitement curatif du cancer gastrique, mais avec des résultats décevants, moins de 25% de survie à 05 ans, tous stades confondus.

Dans le monde, il existe de multiples stratégies onco-chirurgicales associant à la chirurgie d'exérèse soit une chimiothérapie périopératoire, une chimiothérapie adjuvante ou une radio-chimiothérapie. L'objectif principal de notre étude, était d'améliorer la survie ainsi que le pronostic de cette affection, en comparant la chimiothérapie périopératoire associée à la chirurgie carcinologique (groupe 1) versus chirurgie carcinologique associée à une chimiothérapie adjuvante (groupe 2).

## **Matériel et méthodes**

Il s'agit d'une étude uni centrique, prospective, comparative et randomisée réalisée au service de chirurgie « A » du CHUC de ( Mars 2018 / Mars 2021). Tous les patients étaient âgés de plus de 18ans et présentaient un adénocarcinome gastrique résécable non métastatique. La randomisation consistait soit en une chirurgie carcinologique encadrée par une chimiothérapie périopératoire (3 cures de EOX avant et après la chirurgie), soit en une chirurgie carcinologique première suivie d'une chimiothérapie adjuvante (EOX). Notre critère de jugement principal a été basé sur l'efficacité de la chimiothérapie dans le groupe 1 avec augmentation de la survie sans récurrence à 03ans.

## **Résultats**

Cette étude a inclus 100 patients, 50 pour chaque groupe. La résection R0 a été réalisée dans 94,5% des cas, l'observance de la chimiothérapie a été de 82%, avec une toxicité essentiellement de grade 2 soit de l'ordre de 25,6%. La mortalité opératoire à 90 jours a été de 2,02% (soit 2 patients), la morbidité a été de 22,34%, avec 9.17% de complications majeures (Clavien III- IV). La survie sans récurrence (SSR) a été de 59.3% à 3 ans. La SSR à 3 ans dans le groupe 1 était de 69.9% versus 49% pour le groupe 2 (p=0.046). La survie globale ( groupe 1 + groupe 2) a été à 3 ans de 68,2% répartie comme suit - groupe 1 : 72,8%,- groupe 2 : 64,4% avec p=0,117. Tous les patients, quelque soit l'âge, le sexe, le BMI, le stade ASA, le siège, l'aspect macroscopique, le type histologique et le stade tumoral, ont bénéficié de cette chimiothérapie périopératoire, les principaux facteurs pronostic étant le ratio ganglions  $\geq 0,11$ , la résection R1, et la présence d'engainement péri nerveux.

## **Conclusion**

La chimiothérapie périopératoire (EOX 3x3) améliore la survie sans récurrence ainsi que le pronostic des adénocarcinomes gastriques non métastatiques résectables, sous réserve d'une chirurgie carcinologique R0, qui constitue la base du traitement curatif.

La chimiothérapie périopératoire se doit d'être recommandée systématiquement, comme traitement de référence pour nos patients, et ce dans l'attente d'autres plus larges essais cliniques multicentriques, à caractère régional ou national.

**Mots clés :** adénocarcinome résectable non métastatique de l'estomac, résection carcinologique R0, lymphadénectomie D2, chimiothérapie péri opératoire.

**Summary:** Surgical resection R0 is the only curative treatment of gastric cancer, but with disappointing results, less than 25% survival at 05 years for all stages combined, worldwide there are multiple oncosurgical strategies which combine this surgery with either perioperative chemotherapy , adjuvant chemotherapy or radiochemotherapy, whose main objective is to improve the survival and prognosis of this pathology, in Algeria there is no clear recommendation or strategy.

**Material and methods:** This is a prospective, comparative, randomized uni-center study carried out in the "A" surgical service of the CHUC. From March 2018 to March 2021, 100 non- metastatic resectable adenocarcinoma of the stomach were randomized in two arms, excision surgery versus excision surgery supervised by perioperative chemotherapy (3 courses of EOX before and after surgery), the main objective of this study was the disease- free survival at 3 years.

**Results:** the resection R0 was carried out in 94,5% of the cases, the observance of the chemotherapy was 82%, with a toxicity essentially of grade 2 of the order of 25.6%, The operative mortality at 90 days was 3.6 % (02 patients), the morbidity was 25.6%, with 9.17% of major complications (Clavien III-IV), disease free survival (DFS) of the series was 59.3% at 03 years, DFS at 03 years in the chemotherapy arm was 69.9% versus 49% for the surgery only arm (p = 0.046), the overall survival of the entire series at 3 years was 68.2%, in the chemotherapy arm it was 72.8 % versus 64.4% in surgery alone with a p = 0.117, all patients regardless of their age, sex, BMI, ASA, site and gross appearance, histological type and stage of the tumor, benefit of this perioperative chemotherapy. The main prognostic factors are the lymph node ratio  $\geq 0.11$ , resection R1, and the presence of peri-nervous sheathing.

**Conclusion:** Perioperative chemotherapy (EOX 3x3) improves disease-free survival at 3 years, and the prognosis of non-metastatic resectable gastric adenocarcinomas subject to carcinological surgery R0, which constitutes the basis of curative treatment, perioperative chemotherapy must be systematically recommended as a reference for our patients while waiting for other clinical trials with a larger workforce, national or regional multicentre trials.

**Key words:** non-metastatic resectable adenocarcinoma of the stomach, carcinological resection R0, lymphadenectomy D2, perioperative chemotherapy.

## ملخص :

يعد الاستئصال الجراحي الكلي RO العلاج الوحيد لسرطان المعدة ، لكن مع النتائج المخيبة للأمال مع نسبة البقاء على قيد الحياة أقل من 25 % في خمسة سنوات لجميع المرضى و في جميع المراحل مجتمعة و في جميع أنحاء العالم، هناك استراتيجيات متعددة التي تجمع بين هذه الجراحة الكلية، إما مع العلاج الكيميائي المحيط بالجراحة، أو العلاج الكيميائي المساعد أو العلاج الإشعاعي، و الهدف الرئيسي منه هو تحسين نسبة البقاء على قيد الحياة دون تكرار المرض، في الجزائر توجد المواد و الطرق: أحادية المركز مقارنة و عشوائية التي أجريت في مصلحة الجراحة العامة أ للمركز الاستشفائي الجامعي ابن باديس قسنطينة من شهر مارس 2018 إلى غاية شهر مارس 2022 تم اختيار و توزيع المرضى بصورة عشوائية، 100 مريض مصاب بورم خبيث في المعدة إلى ذراعيه، جراحة كلية مقابل جراحة كلية تحت إشراف علاج كيميائي محيط بالجراحة (03 دورات من EOX قبل و بعد الجراحة) كان الهدف الرئيسي من هذا العمل هو نسبة البقاء على قيد الحياة دون تكرار المرض في 03 سنوات.

## النتائج :

تم إجراء استئصال كلي للأورام RO في 94.5 % و كان الامتثال للعلاج الكيميائي من الدرجة الثانية في 25.6 %، و كان معدل الوفيات في 90 يوم بعد الجراحة 2.02 % (02 مريض) و كانت نسبة التعقيدات بعد الجراحة و المضاعفات 22.34 % كان البقاء على قيد الحياة دون تكرار المرض (SSR) عند جميع المرضى 59.3 % عند 3 سنوات . بالنسبة للمرضى الذين استفادوا من العلاج الكيميائي 72.8 % مقابل 64.4 % في الجراحة مع  $P = 0.117$  جميع المرضى بغض النظر عن العمر و الجنس مؤشر كتلة الجسم، ASA و الموقع و المظهر الإجمالي، و نوع النسيج و مرحلة الورم، استفادوا من هذا العلاج الكيميائي المحيط بالجراحة.

العوامل الرئيسية التي تقدر على حدة و شدة خبث الورم هي نسبة العقدة اللمفاوية المصابة  $\leq 0.11$  ، الاستئصال الغير الكامل R1 ، و وجود تغليف و انتشار الورم عبر النهايات العصبية.

## الخلاصة :

العلاج الكيميائي المحيط بالجراحة يزيد من فرصة البقاء على قيد الحياة بدون انتكاس و تكرار المرض ، الأورام السرطانية للمعدة القابلة للاستئصال غير المنقولة، و التي تشكل أساس العلاج يجب التوصية بالعلاج الكيميائي المحيط بالجراحة بشكل منجي مرجع لمرضانا في انتظار تجارب سريرية أخرى مع أكبر تعداد و مشاركة لمصالح متعددة على المستوى الوطني و الإقليمي.

## الكلمات المفتاحية :

سرطان المعدة قابل للاستئصال الكلي RO، استئصال العقد اللمفاوية المحيطة D2، علاج محيط بالجراحة.