

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Salah BOUBNIDER Constantine 3

Faculté de Médecine  
Département de Médecine



THESE de

Doctorat en Sciences Médicales

Présentée et soutenue publiquement par

**BERKANE MOSTEFA-AZIZ**

Maître Assistant en Oncologie Médicale

**INTERET DE LA CHIMIOThERAPIE PERIOPERATOIRE TYPE FLOT  
(5-FLUOROURACILE, OXALIPLATINE, DOCETAXEL) DANS LA PRISE EN  
CHARGE DU CANCER GASTRIQUE NON METASTATIQUE**

Directeur de Thèse

Professeur : **SADOUKI Mohamed**

Le jury :

Présidente : Pr. <b>BENSALEM Assia</b>	Université de Constantine
Membres : Pr. <b>NIBOUCHA Mohamed-Lamine</b>	Université de Constantine
Pr. <b>DEKKOUMI Adel</b>	Université de Constantine
Pr. <b>YOUNSI Zaim</b>	Université de Blida
Pr. <b>BOUZITOUNA Redha</b>	Université de Constantine

Année universitaire

**2023-2024**

## Dédicaces

*À la mémoire de mes patients décédés et à mes malades.*

*À mes très chers parents. Aucune dédicace, chers parents, ne pourrait exprimer l'affection et l'amour que je vous porte. Vos sacrifices innombrables et votre dévouement furent pour moi la plus grande des motivations. Merci de m'avoir inculqué ces belles valeurs qui sont aujourd'hui des principes. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je vous aime.*

*À mon épouse :*

*Qui a toujours su m'encourager, pour sa patience et son aide qui m'ont permis d'évoluer dans ma carrière professionnelle.*

*A mes enfants, les prunelles de mes yeux, que dieu me les protège et me les garde.*

*A Tous ceux que j'ai omis de citer.*

*Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble. J'espère pour vous une vie pleine de bonheur*



## Remerciement

A notre maître, monsieur le professeur **SADOUKI Mohamed**

J'avais le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avais trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Veuillez cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A notre maître et présidente de thèse Pr. **BENSALEM Assia**

Je vous remercie de m'avoir facilité le travail au niveau de votre service, aussi un grand merci à toute votre équipe médicale. Je vous remercie aussi de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider notre jury. Veuillez trouver ici, Professeure, l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A notre maître et Professeur **ADANE Saida**

Je vous remercie de m'avoir facilité le travail au niveau de votre service d'Oncologie Médicale à l'Hôpital central de l'armée, également un grand merci à toute votre équipe médicale et paramédicale

A mes maîtres et honorables membres de Jury :

A notre maître et juge Pr. **NIBOUCHA Mohamed-Lamine**

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et mon profond respect.

A notre maître et juge Pr. **DEKKOUMI Adel**

Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de ma grande estime et ma sincère reconnaissance.

A notre maître et juge Pr. **YOUNSI Zaim**

je vous remercie de votre accompagnement dans la mise en œuvre et la finalisation de cette thèse. Veuillez croire cher maître à l'assurance de mon respect et de ma grande reconnaissance.

A notre maître et juge Pr. **BOUZITOUNA Redha**

Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez croire, cher maître, à l'assurance de mon respect et de ma grande reconnaissance.

Je remercie particulièrement Dr **SAADNA Adlen** maitre-assistant en Anatomie Pathologique pour son aide précieuse tout au long de ce travail.

Je remercie très chaleureusement et infiniment mes collègues et amis qui m'ont aidé directement ou indirectement pour leurs soutiens et encouragements. Merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce projet.

A toutes et à tous, un grand merci

## Table des matières

Table des matières .....	1
TABLES DES ILLUSTRATIONS .....	7
1. Liste des figures.....	7
2. Liste des tableaux.....	10
3. Liste des annexes .....	13
Liste des abréviations.....	14
<b>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE.....</b>	<b>17</b>
<b>I- INTRODUCTION .....</b>	<b>18</b>
<b>II- PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>19</b>
<b>III- QUESTION DE RECHERCHE .....</b>	<b>21</b>
<b>IV- BUT DE L'ETUDE .....</b>	<b>21</b>
<b>CHAPITRE 2 : PARTIE THÉORIQUE.....</b>	<b>22</b>
<b>I- RAPPELS : .....</b>	<b>23</b>
IV-1. ANATOMIE DE L'ESTOMAC: .....	23
IV-1.1. Anatomie descriptive: .....	23
IV-2. HISTOLOGIE DE L'ESTOMAC: .....	29
IV-2.1. Muqueuse: .....	29
IV-2.2. Sous-muqueuse : .....	30
IV-2.3. Musculeuse: .....	30
IV-2.4. Séreuse:.....	31
IV-3. PHYSIOLOGIE DE L'ESTOMAC : .....	31
<b>V- EPIDÉMIOLOGIE : .....</b>	<b>32</b>
V-1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE: .....	32
V-1.1. Incidence: .....	32
V-1.2. Mortalité : .....	34
V-2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE: .....	34
V-2.1. Factures de risque: .....	34
V-2.2. Facteurs protecteurs: .....	38
V-2.3. La prévention: .....	38
<b>VI- ANATOMIE PATHOLOGIQUE : .....</b>	<b>41</b>
VI-1. CARCINOGENE: .....	41
VI-2. ANATOMOPATHOLOGIE DES TUMEURS MALIGNES GASTRIQUES : .....	43
VI-2.1. Macroscopie:.....	43

VI-2.2. Microscopie:.....	43
VI-3. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE: .....	44
VI-3.1. Classification de Lauren: .....	45
VI-3.2. Classification de l'OMS (5ème édition) 2019 : .....	46
VI-4. LES BIOMARQUEURS MOLECULAIRES .....	47
VI-4.1. Statut HER: .....	47
VI-4.2. Évaluation du statut MSI, MMR .....	48
VI-4.3. Teste PDL1:.....	48
VI-4.4. Classification moléculaire :.....	49
VI-5. LA BIOPSIE LIQUIDE:.....	51
VI-6. ÉVALUATION DE LA REPONSE HISTOLOGIQUE:.....	51
VI-6.1. Les systèmes d'évaluation :.....	51
VI-6.2. La valeur de la réponse histologique : .....	53
VI-7. EXTENSION: .....	54
VI-7.1. Extension locale: .....	54
VI-7.2. Extension régionale:.....	54
VI-7.3. Extension par voie lymphatique:.....	54
VI-7.4. Extension par voie hématogène :.....	54
<b>VII- DIAGNOSTIC.....</b>	<b>55</b>
VII-1. CLINIQUE:.....	55
VII-1.1. Circonstances de découverte:.....	55
VII-1.2. Examen physique: .....	55
VII-2. LES EXAMENS PARACLIQUES:.....	56
VII-2.1. Marqueurs tumoraux: .....	56
VII-2.2. Endoscopie œsogastroduodénale:.....	57
VII-3. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....	58
VII-4. LES FORMES CLINIQUES: .....	59
<b>VIII- CLASSIFICATION : .....</b>	<b>59</b>
VIII-1. BILAN D'EXTENSION:.....	59
VIII-1.1. L'ECHOENDOSCOPIE: .....	59
VIII-1.2. La tomodensitométrie: .....	60
VIII-1.3. L'IRM: .....	60
VIII-1.4. Coelioscopie exploratrice: .....	61
VIII-1.5. Cytologie péritonéale:.....	61
VIII-2. CLASSIFICATION TNM: .....	62
VIII-2.1. Classification clinique TNM de UICC (8 <sup>ème</sup> édition) 2018 .....	63

VIII-2.2. Stades pTNM (8ème édition) 2018 : .....	64
VIII-2.3. Classification échoendoscopique: .....	65
<b>IX- FACTEURS PRONOSTIC : .....</b>	<b>65</b>
IX-1. FACTEURS LIES A LA TUMEUR: .....	65
IX-2. FACTEURS LIES AUX PATIENTS:.....	65
IX-3. FACTEURS LIES AU TRAITEMENT: .....	66
<b>X- TRAITEMENT .....</b>	<b>66</b>
X-1. BILAN PRE THERAPEUTIQUE .....	66
X-2. LA CHIRURGIE: .....	67
X-2.1. Principes de chirurgie: .....	67
X-2.2. Types de chirurgie: .....	68
X-2.3. Le curage ganglionnaire: .....	69
X-2.4. Chirurgie laparoscopique: .....	72
X-3. CHIMIOTHÉRAPIE: .....	73
X-3.1. Chimiothérapie néoadjuvante:.....	73
X-3.2. Chimiothérapie adjuvante:.....	74
X-3.3. Chimiothérapie périopératoire: .....	76
X-3.4. Intrapéritonéale hyperthermique (CHIP): .....	81
X-4. RADIOTHÉRAPIE: .....	83
X-4.1. Radiochimiothérapie préopératoire :.....	83
X-4.2. Radiochimiothérapie postopératoire : .....	83
X-4.3. Radiochimiothérapie pour les tumeurs non résécables :.....	85
X-5. THÉRAPIES CIBLÉES:.....	86
X-6. IMMUNOTHERAPIE: .....	88
<b>CHAPITRE 3 : PARTIE PRATIQUE .....</b>	<b>89</b>
<b>I- OBJECTIF DE L'ÉTUDE : .....</b>	<b>90</b>
I-1. OBJECTIF PRINCIPAL: .....	90
I-2. OBJECTIFS SECONDAIRES: .....	90
<b>II- PATIENTS, MATÉRIEL ET MÉTHODES: .....</b>	<b>90</b>
II-1. TYPE ET LIEU DE L'ÉTUDE: .....	90
II-2. DUREE DE L'ÉTUDE: .....	91
II-3. POPULATION ETUDIÉE: .....	91
II-3.1. Taille de l'échantillon: .....	91
II-3.2. Critères d'inclusion : .....	92
II-3.3. Critères de non-inclusion : .....	92

II-3.4. Critères d'exclusion :	92
II-4. METHODE ET CONDUITE DU TRAITEMENT :	92
II-4.1. Recrutement des patients :	92
II-4.2. Première phase: Traitement préopératoire:	93
II-4.3. Seconde phase : traitement postopératoire	94
II-4.4. La surveillance post-thérapeutique:	95
II-5. RECUEIL DES DONNEES :	95
II-5.1. Variables recueillis:	95
II-6. ANALYSE STATISTIQUE:	100
II-7. COLLABORATION SCIENTIFIQUE :	101
II-8. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	101
<b>III- RÉSULTATS :</b>	<b>102</b>
III-1. SCHEMA DE L'ETUDE :	102
III-2. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION ETUDIEE:	103
III-2.1. Répartition selon la structure hospitalière de recrutement :	103
III-2.2. Répartition selon le sexe:	103
III-2.3. Répartition selon l'âge :	104
III-2.4. Répartition par classes d'âges :	104
III-2.5. Répartition par classes d'âges selon le sexe :	105
III-2.6. Comorbidités :	106
A) Hypertension artérielle :	106
B) Diabète:	107
III-2.7. Les paramètres anthropométriques :	107
A) Taille des patients:	107
B) Poids des patients :	107
C) Indice de masse corporelle:	108
<b>III-3. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES:</b>	109
III-3.1. Répartition selon les facteurs de risques	109
III-3.2. Circonstances de découverte:	111
III-3.3. Le siège de la tumeur :	112
III-3.4. L'aspect macroscopique:	113
III-3.5. Bilan biologique :	114
III-4. CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES :	116
III-4.1. Le type histologique:	116
III-4.2. Grade de différenciation:	117
III-4.3. Statut HER:	117
III-5. CLASSIFICATION:	118

III-5.1. La tumeur primitive (cT) : .....	118
III-5.2. Adénopathies (cN) : .....	118
III-6. BILAN PRETHERAPEUTIQUE: .....	119
III-6.1. L'état général selon OMS .....	119
III-7. CHIMIOTHERAPIE PREOPERATOIRE: .....	119
III-7.1. Nombre de cures: .....	119
III-7.2. Évaluation de la tolérance: .....	120
III-7.3. Évaluation clinique : .....	122
III-7.4. Évaluation radiologique:.....	123
III-8. LA CHIRURGIE: .....	124
III-8.1. Délai entre la chimiothérapie préopératoire et la chirurgie : .....	124
III-8.2. Le type de la chirurgie: .....	125
III-8.3. Le curage ganglionnaire: .....	125
III-9. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA PIECE OPERATOIRE.....	125
III-9.1. La tumeur primitive ypT: .....	125
III-9.2. Adénopathies ypN: .....	126
III-9.3. Nombre de ganglions prélevés:.....	127
III-9.4. Limites de résection: R .....	129
III-9.5. Emboles vasculaires et engainements péri nerveux et effraction capsulaire: .....	130
III-10. LA REPONSE HISTOPATHOLOGIQUE:.....	130
III-10.1. TRG: .....	130
III-10.2. Facteurs prédictifs potentiels de réponse histologique TRG1 :.....	131
III-10.3. Réponse sur le stade anatomopathologique ypTNM : .....	136
III-10.4. Envahissement ganglionnaire selon l'infiltration locale .....	137
III-11. PHASE POSTOPERATOIRE:.....	138
III-11.1. Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie : .....	138
III-11.2. L'état général selon OMS .....	139
III-11.3. Nombre de cure: .....	139
III-11.4. Évaluation de la tolérance: .....	140
III-11.5. Modification de la durée d'administration du 5FU: .....	142
III-12. DEVENIR DES PATIENTS .....	143
III-12.1. Evolution actuelle:.....	143
III-12.2. Sièges de la récurrence : .....	143
III-13. LA SURVIE .....	145
III-13.1. Survie sans maladie : .....	145
III-13.2. L'impact de la réponse histologique sur la survie sans maladie : .....	148
III-13.3. Survie sans maladie selon la modification de la durée d'administration du 5FU.....	149
III-13.4. Facteurs prédictifs potentiels de survie sans maladie :.....	149

<b>IV- DISCUSSION :</b> .....	<b>155</b>
IV-1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES: .....	156
IV-1.1. Âge: .....	156
IV-1.2. Sexe: .....	156
IV-1.3. Indice de masse corporelle : .....	157
IV-1.4. Siège de la tumeur: .....	157
IV-1.5. Type histologique : .....	158
IV-1.6. Stade clinique TNM: .....	159
IV-2. COMPARAISON DES RESULTATS THERAPEUTIQUES: .....	160
IV-2.1. Types de chirurgie : .....	160
IV-2.2. Types de résection: .....	161
IV-2.3. Comparaison selon le stade tumoral ypTNM:.....	162
IV-2.4. Comparaison selon l’envahissement ganglionnaire ypTNM: .....	163
IV-3. COMPARAISON SELON LA REPOSE HISTOLOGIQUE : .....	163
IV-3.1. Comparaison selon la TRG.....	163
IV-3.2. Facteurs de réponse histologique : .....	165
IV-4. COMPARAISON DE LA CHIMIOTHERAPIE PREOPERATOIRE ET LA CHIMIOTHERAPIE POSTOPERATOIRE. ....	166
IV-4.1. L’état général selon l’OMS: .....	166
IV-4.2. Comparaison du nombre de cures reçues. ....	167
IV-4.3. Comparaison de la tolérance. ....	168
IV-5. COMPARAISON DES SURVIES:.....	171
IV-5.1. Survie sans maladie :.....	171
IV-5.2. Siège de la récurrence:.....	171
IV-5.3. Impact de la réponse histologique sur la survie sans maladie.....	172
IV-5.4. Survie globale:.....	173
<b>V- LIMITES ET POINTS FORTS DE L’ÉTUDE :</b> .....	<b>174</b>
<b>VI- CONCLUSION :</b> .....	<b>176</b>
<b>VII- RECOMMANDATION ET PERSPECTIVES :</b> .....	<b>177</b>
<b>VIII- ANNEXE :</b> .....	<b>179</b>
<b>IX- RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :</b> .....	<b>187</b>
RÉSUMÉ .....	204
ABSTRACT .....	205
ملخص .....	206



## Tables des illustrations

### 1. Liste des figures

Figure 1 : Morphologie externe de l'estomac .....	24
Figure 2 : Morphologie interne de l'estomac .....	25
Figure 3 : Les rapports de l'estomac .....	26
Figure 4 : Localisation des stations ganglionnaires selon la classification JGCA .....	28
Figure 5 : Histologie de la paroi gastrique.....	31
Figure 6 : incidence du cancer gastrique selon le sexe :GOLBOCAN 2022 .....	33
Figure 7 : Aspet macroscopique du cancer gastrique selon Bormann .....	43
Figure 8 : Classification des cancers de la jonction œsogastrique selon Siewert . .....	44
Figure 9 : Carcinogènèse l'adénocarcinome gastrique selon la voie de Correa .....	46
Figure 10 : Curages ganglionnaires D2 en fonction de la localisation tumorale. ....	70
Figure 11 : Répartition selon la structure hospitalière de recrutement.....	103
Figure 12 : Répartition selon le sexe .....	103
Figure 13 : Répartition selon les classes d'âge.....	104
Figure 14 : Répartition selon la tranche d'âge et selon le sexe .....	105
Figure 15 : Répartition des patients selon l'antécédent d'HTA .....	106
Figure 16 : Répartition des patients selon l'antécédent de diabète.....	107
Figure 17 : Répartition selon la classe d'IMC .....	108
Figure 18 : Répartition selon le tabagisme .....	109
Figure 19 : Répartition le nombre de paquets consommés par année .....	110
Figure 20 : Antécédents de gastrite dans la population d'étude.....	110
Figure 21 : Siège de la tumeur.....	112
Figure 22 : Aspect de la tumeur .....	113
Figure 23 : Grade de l'anémie .....	114

Figure 24 : type histologique selon Lauren .....	116
Figure 25 : Grade de la différenciation .....	117
Figure 26 : Tumeur primitive cT .....	118
Figure 27 : présence d'adénopathies (cN) .....	118
Figure 28 : L'état général des patients selon l'OMS.....	119
Figure 29 : Répartition des effets secondaires selon leurs grades .....	121
Figure 30 : Répartition selon la toxicité de haut grade.....	121
Figure 31 : L'évaluation radiologique.....	124
Figure 32 : Type de chirurgie.....	125
Figure 33 : stade histopathologique ypT.....	126
Figure 34 : Stades ypT en 2 groupes .....	126
Figure 35 : stade histopathologique ypN .....	127
Figure 36 : Stades ypN combinés : .....	127
Figure 37 : Nombre de ganglions prélevés.....	128
Figure 38 : Types de la résection chirurgicale .....	129
Figure 39 : Réponse histopathologique ( TRG ).....	130
Figure 40 : TRG en 2 groupes (répondeuses, non répondeuse).....	131
Figure 41 : Régression histopathologique selon la classification de Lauren.....	134
Figure 42 : État général selon l'OMS .....	139
Figure 43 : Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapie .....	139
Figure 44 : Effets secondaires selon le grade de la chimiothérapie postopératoire .....	141
Figure 45 : Grades de toxicité de la chimiothérapie postopératoire .....	141
Figure 46 : Répartition des patients selon leur évolution.....	143
Figure 47: Survie sans maladie à 6 mois .....	145
Figure 48: Survie sans maladie à 1an .....	146

Figure 49 : Survie sans maladie .....	147
Figure 50 : survie sans maladie selon la réponse histologique TRG .....	148
Figure 51 : Survie selon la modification du schéma FLOT.....	149
Figure 52: Survie globale à 1an .....	153
Figure 53: Survie globale .....	154

## 2. Liste des tableaux

Tableau 1 : Stations de l'extension ganglionnaire dans .....	29
Tableau 2 : systèmes d'évaluations de la TRG .....	52
Tableau 3 : Stades pTNM (8ème édition) 2018.....	64
Tableau 4 : Répartition selon l'âge des patients .....	104
Tableau 5 : Répartition de l'âge des patients en fonction du sexe.....	105
Tableau 6 : Répartition de l'âge des patients en fonction du sexe 2.....	106
Tableau 9 : Taille des sujets en cm.....	107
Tableau 10 : Poids des sujets avant traitement .....	108
Tableau 11: IMC des sujets .....	108
Tableau 12 : Classes d'IMC selon le sexe .....	109
Tableau 13: Répartition des patients selon la durée de l'évolution de la gastrite .....	111
Tableau 14 : Répartition des patients selon la symptomatologie initiale .....	111
Tableau 15 : Siège de la tumeur selon la proximité.....	113
Tableau 16 : Taux de l'hémoglobine .....	114
Tableau 17 : Répartition des patients selon le taux du CA 19-9.....	115
Tableau 18 : Répartition des patients selon le taux de l'ACE.....	115
Tableau 19 : Répartition selon le taux d'albumine .....	116
Tableau 20 : Statut HER.....	117
Tableau 21 : Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapie.....	119
Tableau 22 : Répartition des effets selon leurs grades.....	120
Tableau 23 : Interventions selon la toxicité .....	122
Tableau 24 : Évaluation du bénéfice clinique après la chimiothérapie préopératoire.....	123
Tableau 25 : Délai entre chimiothérapie préopératoire et la chirurgie.....	124
Tableau 26 : Nombre de ganglions prélevés.....	128

Tableau 27 : Type de la qualité de la chirurgie .....	129
Tableau 28 : Emboles vasculaires,engrainements péri nerveux,effraction capsulaire .....	130
Tableau 29: Réponse histologique selon l'âge des patients .....	131
Tableau 30 : Réponse histologique selon le sexe.....	132
Tableau 31 : Réponse histologique selon le stade clinique .....	132
Tableau 32 : Réponse histologique selon l'envahissement ganglionnaire .....	133
Tableau 33 : TRG selon le nombre de cures de chimiothérapie .....	133
Tableau 34 : Répartition de la réponse histologique selon le type histologique.....	134
Tableau 35 : Réponse histologique selon la réponse radiologique .....	135
Tableau 36 : Régression histopathologique selon le stade histopathologique ypTNM .....	136
Tableau 37 : Relation entre le stade clinique et histopathologique post-thérapeutique .....	136
Tableau 38 : Réponse sur les adénopathies ypN .....	137
Tableau 39 : Envahissement ganglionnaire selon l'infiltration locale.....	137
Tableau 40 : Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie postopératoire .....	138
Tableau 41 : Répartition des effets selon leurs grades.....	140
Tableau 42: Interventions sur le schéma thérapeutique postopératoire .....	142
Tableau 43 : Tolérance selon la durée de perfusion du 5FU .....	142
Tableau 44 : Durée de suivi en mois .....	143
Tableau 45 : Sièges de la récurrence .....	144
Tableau 46 : Sites de récurrence. ....	144
Tableau 47 : Moyennes de survie sans maladie à 6mois .....	145
Tableau 48 : survie sans maladie à 1 an.....	146
Tableau 49 : Moyennes de survie sans maladie .....	147
Tableau 50 : groupes de réponse histologiques .....	148
Tableau 51 : Facteurs prédictifs potentiels de survie sans maladie à 2 ans .....	150

Tableau 52 : Moyennes de survie globale à 1 an .....	152
Tableau 53 : Moyennes de survie globale.....	153
Tableau 54 : Tableau de comparaison selon l'âge et le sexe .....	156
Tableau 55 : Comparaison selon l'IMC.....	157
Tableau 56 : comparaison selon le siège de la tumeur.....	157
Tableau 57 : comparaison selon le type histologique.....	158
Tableau 58 : comparaison selon le stade TNM .....	159
Tableau 59 : comparaison selon la qualité de résection.....	161
Tableau 60 : Comparaison selon le Stade tumoral ypTNM.....	162
Tableau 61 : Comparaison selon le statut ganglionnaire ypN .....	163
Tableau 62 : Comparaison selon la réponse histologique .....	164
Tableau 63 : TRG1a/TRG1b selon le type histologique selon Lauren .....	165
Tableau 64 :. Comparaison de l'état général avant la chimiothérapie .....	166
Tableau 65 : comparaison selon l'état général de l' OMS .....	167
Tableau 66 : Compraison selon le nombre de cures.....	167
Tableau 67 : Comparaison selon la chronologie de la chimiothérapie .....	168
Tableau 68 : Effets secondaires selon la chimiothérapie périopératoire .....	169
Tableau 69 : Comparaison selon le grade de la neutropénie .....	170
Tableau 70 : comparaison selon la survie sans maladie .....	171
Tableau 71: Comparaison selon le siège de récurrence .....	172
Tableau 72 : Impact de la TRG sur SSM et la SG .....	173
Tableau 73 : comparaison selon la survie globale .....	173

### 3. Liste des annexes

Annexe 1 : Questionnaire.....	179
Annexe 2 : Évaluation de la réponse radiologique (critères RECIST v 1.1) .....	183
Annexe 3 : Grade de Régression tumoral (TRG) .....	183
Annexe 4 : indice de performance de l’OMS .....	184
Annexe 5 : Sévérité de l’anémie selon l’OMS .....	184
Annexe 6 : Grades de toxicité selon CTCAE v 5,0 .....	185
Annexe 7 : Formulaire de consentement éclairé .....	186

## Liste des abréviations

---

<b>5FU</b>	: 5Fluorouracyl
<b>ACE</b>	: Antigène Carcino-Embryonnaire
<b>ACP</b>	: Anatomie et Cytologie pathologiques
<b>ACTS-GS</b>	: Adjuvant Chemotherapy of TS-1 for Gastric cancer
<b>ADCI</b>	: Adénocarcinome à cellules indépendantes.
<b>ADK</b>	: Adénocarcinome
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>AEG</b>	: Altération de l'État général
<b>AGEO</b>	: Association des Gastro-Entérologues Oncologues
<b>AIO</b>	: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (Groupe de travail interne en oncologie)
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>AJCC</b>	: Association Japonaise Contre le Cancer
<b>ARC</b>	: Association Radio-Chimiothérapie ASCO
<b>ARID1A</b>	: AT-Rich Interaction Domain 1A
<b>CA 19-9</b>	: Carbohydrate antigen 19-9
<b>Cag A</b>	: Cytotoxin-associated gene A
<b>CD 117</b>	: Cluster of Differentiation 117
<b>CD 34</b>	: Cluster of Differentiation 34
<b>CDDP</b>	: Cisplatine
<b>CDH1</b>	: Cadherin-1
<b>CDKN2A</b>	: Cyclin Dependent Kinase inhibitor 2A
<b>CF</b>	: Cisplatine,5-fluorouracile
<b>CG</b>	: Cancer Gastrique
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>CIN</b>	: chromosomiquement instables
<b>CIN</b>	: Chromosomal Instability
<b>CRITICS</b>	: ChemoRadiotherapy after Induction ChemoTherapy In Cancer of the Stomach
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>D2</b>	: 2ème portion de duodénum
<b>DCX</b>	: Docetaxel,Cisplatin ,Capecitabine
<b>DFS</b>	: Disease free survival SSM en francais
<b>DPD</b>	: Dihydropyrimidine deshydrogenase
<b>EBV</b>	: Epstein–Barr virus
<b>ECF</b>	: 5FU + cisplatine + Epiadriamycine
<b>ECHO</b>	: Échographie
<b>ECX</b>	: Capecitabine + Cisplatine + Eprubicine
<b>EE</b>	: Echoendoscopie
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Factor

---



<b>EGFR</b>	: Epithelial Growth Factor Receptor
<b>EGOC</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EOX</b>	: Capecitabine + Oxaliplatine + Epirubicine
<b>F</b>	: Féminin
<b>FAMTX</b>	: 5fluorouracile,doxorubicine,méthotrexate
<b>FFCD</b>	: Fédération francophone de cancérologie digestive
<b>FGF</b>	: Fibroblast growth factors
<b>FISH</b>	: Fluorescent In Situ Hybridization
<b>FNCLCC</b>	: Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
<b>FOLFOX</b>	: Oxaliplatine+Acide folinique+5FU
<b>FUFOL</b>	: 5 FU + Acide folique
<b>GCA</b>	: Gastrite Chronique Atrophique
<b>G-CSF</b>	: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
<b>GEA</b>	: Gastro-entéro-anastomose
<b>GIST</b>	: Gastro Intestinal Stromal Tumor
<b>GS</b>	: génomiquement stables
<b>Gy</b>	: Gray
<b>HER2</b>	: Humen Epidermal growth factor Receptor 2
<b>HMRG</b>	: Hémorragie
<b>HNPCC</b>	: Hereditary No Polyposis colorectal Cancer
<b>HP</b>	: Hélicobacter Pylori
<b>HR</b>	: Hazard Ratio
<b>IC</b>	: Intervalle de Confiance
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IGCA</b>	: Association internationale du cancer gastrique
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>IM</b>	: Intramusculaire
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>Inf</b>	: Inférieur
<b>IPP</b>	: Inhibiteur de la pompe à protons
<b>IRF</b>	: Insuffisance Rénale Fonctionnelle
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>JRSGC</b>	: Japanese Research Society For Gastric Cancer.
<b>KRAS</b>	: Kirsten Rat Sarcoma
<b>LMNH</b>	: Lymphome Malin Non Hodgkinien
<b>M</b>	: Masculin
<b>MAGIC</b>	: Medical research council /Adjuvant Gastrique infusional chemotherapy
<b>MALT</b>	: Mucosa- Associated Lymphoid Tissue
<b>MB</b>	: Maladie de Biermer
<b>MLH1</b>	: Humen Mult Homolog 1

<b>MMR d</b>	: Mismatch repair deficient
<b>MSI</b>	: Microsatellite Instability
<b>MUI</b>	: Million Unité Internationnal
<b>NFS</b>	: Numération de la Formule Sanguine
<b>NNI</b>	: Néoplasie Non Invasive
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>OS</b>	:Overall survival SG en francais
<b>PD-L</b>	: Programmed Death-Ligand
<b>PFS</b>	:Progression free survival SSP en francais
<b>PIK3A</b>	: Phosphoinositide 3-kinase A
<b>PS</b>	:Performance Status
<b>R0</b>	: Résection complète
<b>R1</b>	: Résection microscopiquement incomplète
<b>R2</b>	: Résection macroscopiquement incomplète
<b>RCC</b>	: Radio-chimiothérapie concomitante
<b>RCP</b>	: Réunion de Concentration pluridisciplinaire
<b>RECIST</b>	:Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
<b>RNRC</b>	:Réseau National des Registre du Cancer
<b>RHOA</b>	: Ras Homolog gene family, membr A
<b>Rx</b>	: Radiographie
<b>S-1</b>	:Association de Tegafur/gimeracil/oteracil
<b>SG</b>	: Survie globale OS en anglais
<b>SSM</b>	;Survie sans maladie DFS en anglais
<b>SSP</b>	:Survie sans progression PFS en anglais
<b>TCGA</b>	: The Cancer Genome Atlas
<b>TDM TAP</b>	: Tomodensito-métrie thoraco-abdomino-pelvienne.
<b>TEP</b>	: Tomographie par Emission de Positrons
<b>TNM</b>	: Tumor-Nodule-Métastase
<b>TOG</b>	: Turkish Oncology Group
<b>TOGD</b>	: Transit oeso-gastro-duodéal
<b>TP53</b>	: Tumor Protein p53
<b>TRG</b>	Tumor Regression Grade
<b>UICC</b>	: L'Union Internationale Contre le Cancer
<b>Vac A</b>	: Vacuolating Cytotoxin gène A :Vascular Endothelial Growth Factor

## CHAPITRE 1 : INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

## I-INTRODUCTION

Le cancer de l'estomac occupe le cinquième rang en matière d'incidence des cancers dans le monde [1] , et le deuxième rang des cancers de l'appareil digestif après les cancers colorectaux. Il est à la cinquième cause de décès par cancer dans le monde après le cancer du poumon le colon ,le foie et celui du sein [2].

Son incidence reste variable à travers le monde, il est caractérisé par une importante disparité géographique. En Algérie, c'est le 5<sup>em</sup> cancer en matière d'incidence chez l'homme, et le 6<sup>em</sup> chez la femme [3-8] .

Le cancer gastrique est une maladie multifactorielle, où de nombreux facteurs peuvent influencer son développement, à la fois environnementaux et génétiques [9]. Le principal facteur de risque est la gastrite chronique principalement secondaire à l'infection par l'Helicobacter Pylori, la prise en charge de cette dernière explique en partie la tendance baissière des cas de cancer de l'estomac dans le monde. De son caractère agressif et hétérogène, le cancer de l'estomac constitue un vrai problème de santé mondial [10] . C'est pourquoi la prévention par une bonne alimentation, un diagnostic précoce et un traitement approprié dès l'infection à HP conduit à la réduction des incidences enregistrées [11].

Le diagnostic repose sur l'endoscopie digestive haute avec réalisation des biopsies multiples. On distingue deux grands sous-types histologiques : l'adénocarcinome type intestinal et le type diffus (Adénocarcinome à cellules indépendantes) .

Le pronostic du cancer de l'estomac reste mauvais. Dans les formes localisées, le taux de survie globale à 5 ans après un traitement à visé curative est estimé à moins de 40 %.

## II-PROBLEMATIQUE

En Algérie, selon les dernières données de l'OMS, l'incidence et la mortalité annuelles du cancer gastrique sont respectivement de 2785 nouveaux cas et 2250 décès [7]. Le traitement des cancers gastriques aux stades non métastatiques repose sur la chirurgie. La gastrectomie avec curage D2 (sans splénectomie) est considérée comme le traitement chirurgical standard des cancers de l'estomac de stade II-III,

Afin de diminuer le risque de récurrence, différentes stratégies thérapeutiques ont été développées [12]. Il existe des différences géographiques dans les standards de ces stratégies de traitement, chacune basée sur des essais pivots de phase 3, telles que la radiochimiothérapie postopératoire en Amérique du Nord (intergroupe 0116 [13]), la chimiothérapie adjuvante en Asie (ACTS-GC [14] et CLASSIC [15]) et la chimiothérapie périopératoire en Europe (MAGIC [16]).

La chimiothérapie périopératoire a pour objectifs :

1. D'éradiquer les micrométastases et éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie.
2. De réduire la taille de la tumeur et faciliter le geste chirurgical.
3. De prolonger la survie sans maladie de la maladie ainsi que la survie globale du patient.

L'efficacité de la chimiothérapie périopératoire a été démontrée par deux études randomisées de phase 3, comparant la chirurgie encadrée par la chimiothérapie périopératoire à la chirurgie seule : Cunningham 2006 [16], et Y Chou 2011 [17]. Les chimiothérapies utilisées étaient l'association d'un triplet à base d'anthracycline (épirubicine-cisplatine-5Fluorouracile) dans l'étude MRC-MAGIC et l'association d'un doublet à base de platine (5FU-Cisplatine) dans l'étude de FNCLCC Accord 07-FFCD.

La survie sans maladie et la survie globale étaient significativement améliorées par la chimiothérapie périopératoire dans les deux études (survie à 5 ans de 23% et 24% dans le bras chirurgie seule contre 36% et 38 % dans le bras chirurgie et chimiothérapie respectivement).

Mais malgré ces progrès, le taux de survie reste compris aux alentours de 40 % selon les études et plus de 30% des patients rechutent avant 5 ans, il existe donc un besoin d'améliorer ces résultats. Comment faire donc premièrement, améliorer la qualité de la chirurgie en elle-même en la rendant plus optimale par la réalisation d'un curage étendu type D2 sans splénectomie et qui doit prélever au moins 25 ganglions, deuxièmement, optimiser les schémas thérapeutiques par utilisation de nouvelles associations comme le FLOT, qui est sujet de notre travail.

La dernière étude multicentrique du groupe allemand AIO, FLOT-4 [18] a montré qu'avec une trichimiothérapie à base de Docetaxel , le protocole FLOT (5-Fluorouracile,Acide folique,Oxaliplatine,Docetaxel) nous avant un allongement significatif de la survie globale par comparaison avec l'ancien protocole à base d'anthracyclines, ECF/ECX . La médiane de survie globale est augmentée de 15 mois (50 mois contre 35 mois).

Le schéma FLOT se révèle également supérieur à ECF en taux de résection complète, en taux de réponse pathologique complète et en survie sans maladie.

La problématique réside toutefois dans la possibilité d'extrapoler son utilisation chez tous nos patients, lorsqu'on sait que la gestion des toxicités engendrées par ce protocole impose en pratique une grande attention à la sélection des patients. D'où l'intérêt de ce travail qui va apporter une évaluation dans la pratique clinique de ce protocole chez nos patients avec les particularités locales et le comparer aux données de la littérature.

### III-QUESTION DE RECHERCHE

- Dans nos conditions, pratique, le schéma FLOT est-il efficace chez nos patients dans la prise en charge des cancers gastriques non métastatiques ?
  - Quel est le taux de réponse histologique relatif à ce schéma ?
  - Améliore-t-il le taux de la survie sans maladie ainsi que la survie globale ?
  - Quel est l'impact de la réponse histologique sur la survie sans maladie ? constitue-t-elle un facteur pronostic ?
- Quels sont les facteurs prédictifs de bonne réponse histologique ?
- La toxicité, liée à ce schéma, est-elle tolérable ?
- Comment ces résultats peuvent-ils orienter les conduites pratiques et améliorer la prise en charge des patients ?

### IV-BUT DE L'ETUDE

Le but de cette étude est d'évaluer de manière approfondie la faisabilité de la chimiothérapie type FLOT dans la prise en charge du cancer gastrique non métastatique dans des conditions pratiques, afin de mieux comprendre l'intérêt de cette stratégie thérapeutique. Les résultats visent à fournir des informations précieuses pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer gastrique au stade non métastatique en Algérie.

## CHAPITRE 2 : PARTIE THÉORIQUE



## I-RAPPELS :

### IV-1. Anatomie de l'estomac:

#### IV-1.1. Anatomie descriptive:

L'estomac est un organe sus-mésocolique occupant la région épigastrique et une grande partie de la loge sous phrénique gauche, l'estomac est une partie dilatée du tube digestif compris entre l'œsophage et le duodénum. Il est classiquement décrit comme un réservoir en forme de la lettre J .

##### IV.1.1.1: Morphologie externe:

On décrit à l'estomac :

- Une partie crâniale verticale : le fundus ou grosse tubérosité : le corps de l'estomac.
- Une partie caudale oblique à droite : l'antrum, qui fait suite au fond de l'estomac ou petite tubérosité.

Il présente :

- Deux faces : ventrale qui regarde vers la grande cavité péritonéale  
Dorsale qui regarde vers la bourse omentale
- Deux bords ou courbures :
  - Le bord droit est la petite courbure, concave. L'angle des parties verticales et obliques est très aigu en position debout. On l'appelle incisure angulaire.
  - Le bord gauche est la grande courbure, convexe. Il forme avec l'œsophage l'incisure cardiaque (angle de His)
- Deux orifices :
  - Orifice supérieur œsophagien : c'est le cardia, situé à 2 cm à gauche de la ligne médiane, à hauteur du bord gauche de T12.
  - Orifice inférieur duodénal : c'est le pylore : à 3 cm à droite de la ligne médiane, sur le flanc droit de L1, 6 ou 7 cm au-dessus de l'ombilic, il mesure 5 à 6 mm d'épaisseur. Il permet le passage progressif du contenu gastrique.

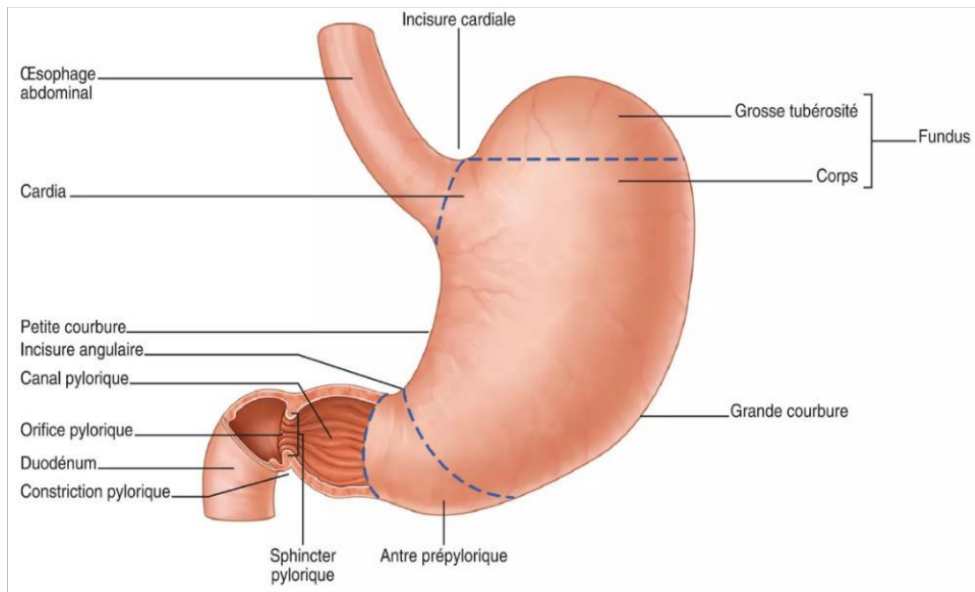


Figure 1 : Morphologie externe de l'estomac [19].

#### IV.1.1.2: Morphologie interne:

L'estomac est constitué de trois tuniques successives :

- La séreuse : c'est le péritoine viscéral.
- La musculuse : qui permet les contractions nécessaires pour pétrir les aliments
- La sous-muqueuse : Est formée de tissu conjonctif qui relie la muqueuse à la troisième tunique, la musculuse. Elle est richement vascularisée et contient une partie du plexus sous-muqueux (plexus de Meissner) qui joue un rôle important dans la régulation des sécrétions par le tube digestif.
- La muqueuse : Le revêtement interne, c'est une membrane muqueuse. Elle comprend trois couches :
  - 1 Un épithélium de revêtement, directement en contact avec les aliments.
  - 2 Une couche sous-jacente de tissu conjonctif appelée chorion.
  - 3 Une mince couche de muscle lisse appelée musculaire muqueuse.

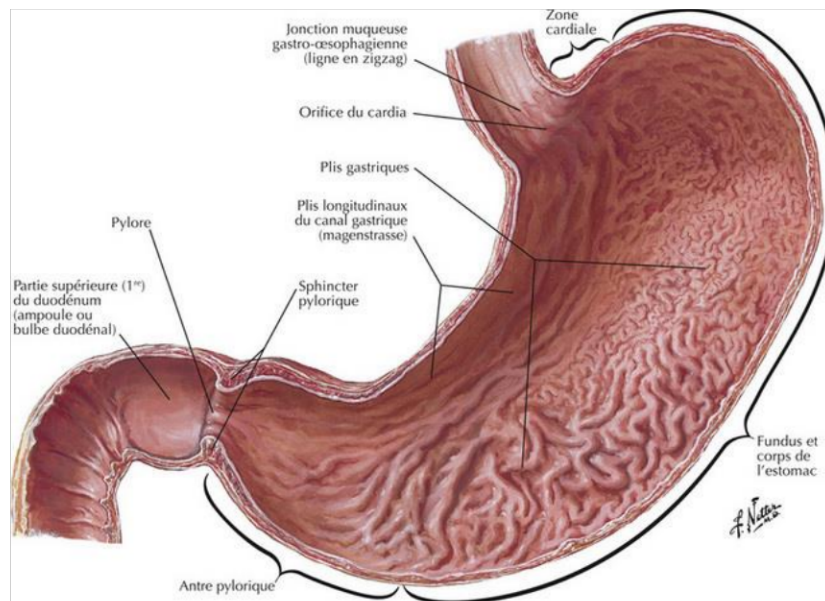


Figure 2 : Morphologie interne de l'estomac [20]

### 1) Moyens de fixité :

L'estomac est entièrement enveloppé par le péritoine. Le cardia est la partie la plus fixe. Elle est fixée par :

- Le ligament gastro-phrénique fixant le versant postérieur de la grosse tubérosité à la paroi phrénique gauche (fixe le fundus au diaphragme) se continuant à droite par le petit épiploon et à gauche par le ligament gastrosplénique.

- Le ligament gastro-hépatique ou le petit épiploon : allant de la petite courbure jusqu'au hile hépatique et se subdivise en 2 parties : la pars condensata, la pars flaccida.

- Le ligament gastro-splénique allant de la grande courbure de l'estomac au hile de la rate

- Le ligament gastro-colique ou la lame antérieure du grand épiploon (le grand épiploon) ou le tablier épiploïque, recouvre toute la masse intestinale.

#### IV.1.1.3: Rapports avec les organes:

##### a) En postérieur :

Avec les organes thoraciques : le pilier gauche du diaphragme, le cul-de-sac pleuro-costodiaphragmatique, la base du poumon gauche avec les organes abdominaux : le corps et queue du pancréas, la face gastrique de la rate, le pôle supérieur du rein gauche avec la surrénale

gauche, l'angle duodéno-jéjunal, le mésocôlon transverse et plus à gauche, le côlon transverse lui-même .

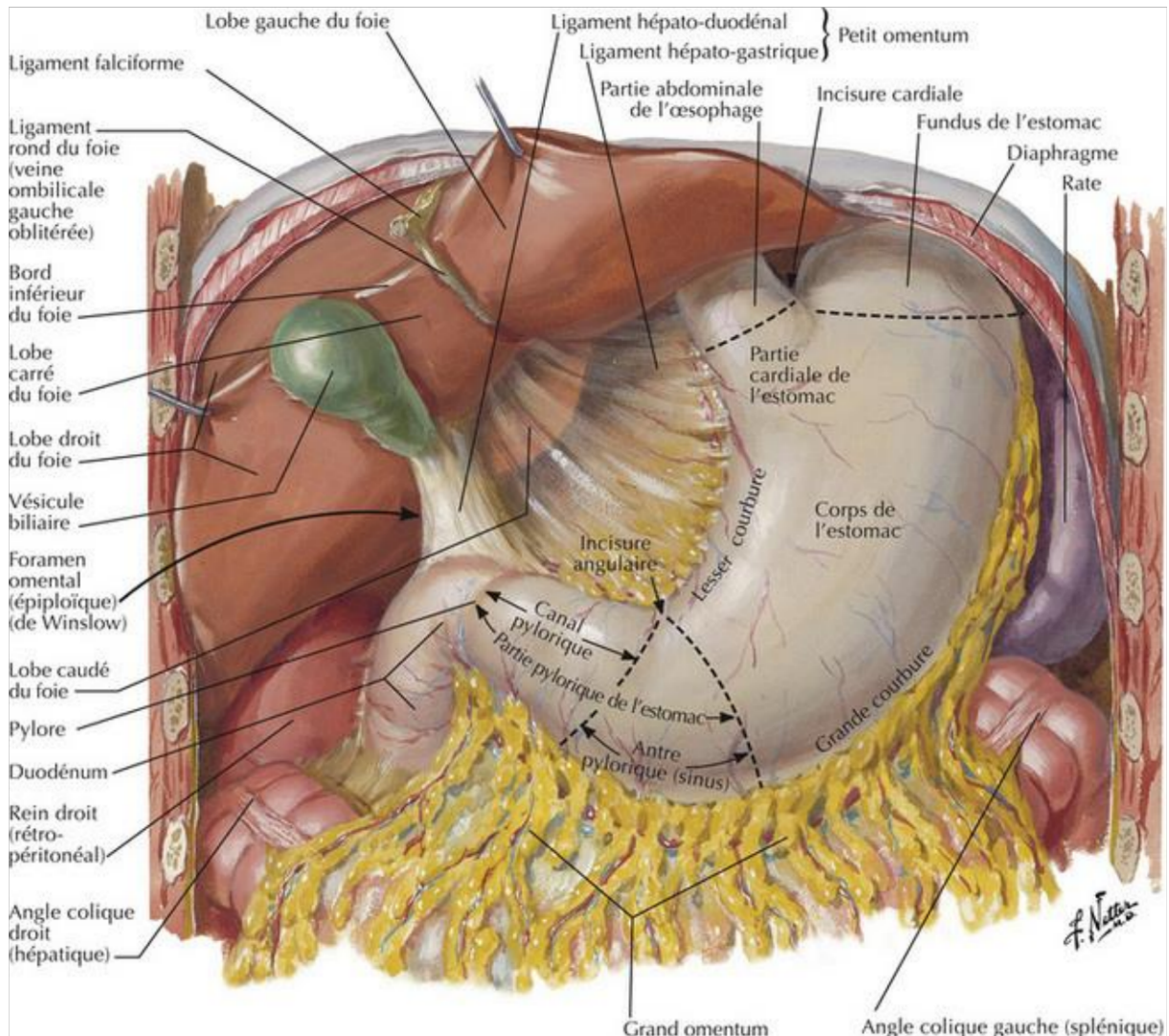


Figure 3 : Les rapports de l'estomac[20]

**b) En antérieur :**

La face inférieure du foie qui présente des structures rentrant en rapport direct avec l'estomac : face inférieure du lobe gauche et le lobe carré du foie, tous les éléments de la vésicule biliaire, le hile hépatique avec son pédicule et la partie terminale du petit omentum, le ligament rond, la partie adjacente du lobe droit



- c) **Latéralement** : L'estomac rentre en rapport avec du côté gauche : l'angle colique gauche, le bord antérieur de la rate, le ligament phréno-colique et du côté droit : le petit omentum dont la pars condensata.

#### IV.1.1.4: Vascularisation de l'estomac :

Les artères de l'estomac sont toutes issues du tronc cœliaque, le drainage veineux est tributaire du tronc porte et le drainage lymphatique constitue un réseau richement anastomosé.

- a) **Vascularisation artérielle** : issues du tronc cœliaque les artères gastriques sont organisées en 03 systèmes principaux : 2 cercles artériels (au contact de chacune des courbures) et le système des artères gastriques courtes irrigant le fundus.

**A-Cercle artériel de la petite courbure** : Il est formé par l'anastomose entre les artères gastriques gauches ou l'artère coronaire stomacique et droite ou l'artère pylorique située au contact de l'estomac, entre les 2 feuillets du petit épiploon.

**B- Cercle de la grande courbure** : Il est formé par l'anastomose entre les artères gastro-épiploïques droite et gauche. Situé à distance de l'estomac, entre les deux feuillets du grand épiploon : Artère gastro-épiploïque gauche et l'artère gastro-épiploïque droite

**C- Le système des vaisseaux courts** : Ensemble de vaisseaux courts gastriques destinés au fundus. Il est constitué par de nombreux rameaux plus dispersés.

- d) **Vascularisation veineuse** :

Elles sont nées du réseau sous-épithélial de la muqueuse, elles traversent les réseaux sous-muqueux et sous-séreux, et se jettent dans les troncs homologues des artères.

- e) **Drainage lymphatique** :

Ils sont issus du réseau muqueux, et se jettent dans le réseau sous-muqueux, et es drainent dans le réseau-séreux, les collecteurs vont rejoindre 3 chaînes ganglionnaires principales :

- 1- Chaîne de l'artère gastrique gauche : drainant les lymphatiques des 2/3 internes de la portion verticale supérieure de l'estomac.
- 2- Chaîne de l'artère splénique : drainant les lymphatiques du 1/3 externe de la portion verticale supérieure de l'estomac.
- 3- Chaîne de l'artère hépatique : drainant les lymphatiques de la portion horizontale de l'estomac.

Tous ces ganglions rejoignent un gros ganglion cœliaque (à l'origine de l'artère hépatique)

Les interconnexions entre les différentes chaînes sont nombreuses. Selon la Société japonaise de Recherche pour l'étude du cancer gastrique (JRSGC) [21] ,

**16** stations ganglionnaires ont été distinguées (Tableau 1), ainsi que leurs désignations comme extension locale (R1), régionale (R2) ou régionale- distale (R3) selon le siège anatomique.

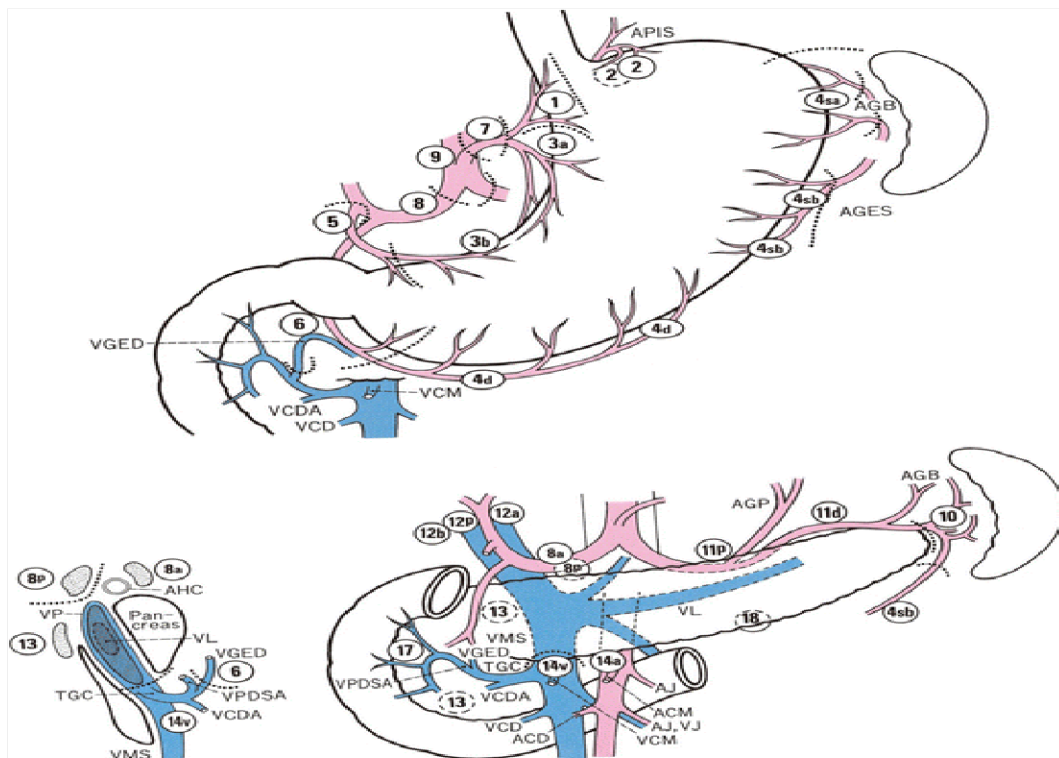


Figure 4 : Localisation des stations ganglionnaires selon la classification JGCA [21]

ACM :Artère colique médiane , AGB :Artère gastrique brève (courte) , AGES : Artère gastro-épiplœique sinistra (gauche), AGP :Artère gastrique postérieure, **AHC :Artère hépatique commune**, AJ : Artère jéjunale, APIS :Artère phrénique inférieure gauche, **TGC :Tronc gastrocolique (cœliaque)** , VCD :Veine colique droite, VCDA :Veine colique accessoire ,VCM :Veine colique moyenne, VGED :Veine gastro-épiplœique droite, VJ :veine jéjunale, VL :veine lienalis (splénique) , VMS :Veine mésentérique supérieure, VP :veine porte, VPDSA :Veine pancréatico-duodénale supéro-antérieure.

#### f) Innervation :

Provenant des nerfs vagues et sympathiques, les nerfs de l'estomac se résolvent en 03 pédicules.

- 1- Pédicule de la petite courbure : formé par le plexus de terminaisons du nerf X.

2- Pédicule duodéno-pylorique ; filets nerveux issus des rameaux hépatiques du X innervant le pylore et la partie supérieure du duodénum.

3- Pédicule infra-pylorique : formé par les filets sympathiques accompagnant l'artère gastro-épiploïque droite.

Tableau 1 : Stations de l'extension ganglionnaire dans le CG, classées selon la JRSGC [22]

Station	Localisation	Antro-pylorique	Corps/fundus
1	Para cardinal droit	R2	R1
2	Para cardinal gauche	R2	R1
3	Petite courbure	R1	R2
4	Grande courbure	R1	R2
5	Supra pylorique	R1	R2
6	Infra pylorique	R1	R2
7	Coronaire stomachique	R1	R1
8	Hépatique commun	R2	R2
9	Tronc cœliaque	R3	R3
10	Hile splénique	R3	R1
11	Artère splénique	R3	R1
12	Ligament hépato duodéal	R2	R1
13	Rétro pancréatique	R2	R2
14	Racine du mésentère	R3	R3
15	Colica média	R3	R3
16	Para aortique	R3	R3

## IV-2.Histologie de l'estomac:

La paroi de l'estomac est constituée de l'intérieur vers l'extérieur d'une muqueuse (épithélium, chorion et musculaire muqueuse) [23].

### IV-2.1.Muqueuse:

On distingue au niveau de la muqueuse gastrique 3 zones : la surface, les cryptes et les glandes.

**a) Épithélium de surface :** Il est constitué d'une couche cellulaire prismatique dont le pôle contient des cellules muqueuses de revêtement. Le mucus libéré recouvre la surface de la muqueuse gastrique, qui la protège de l'acidité du suc gastrique (HCl). Ces glandes fundiques

sont constituées de cinq types cellulaires .Les cellules principales, les cellules pariétales, les cellules muqueuses des glandes, les cellules souches et les cellules entéro-endocrines

**b) Chorion :** Il est moins abondant au niveau de l'estomac ; il entoure de manière diffuse les glandes fundiques très rapprochées les unes des autres .

**c) Muscularis mucosae :** elle est bien développée. Outre les couches circulaires (intérieures) et longitudinales (extérieures) habituelles, une couche circulaire supplémentaire peut être présente à l'extérieur de la couche longitudinale.

Il existe ainsi trois principaux types de muqueuses gastriques :

- La muqueuse de type cardiale : située au niveau du cardia. Les glandes cardiales sont muco-sécrétantes.
- La muqueuse de type fundique : située dans la grosse tubérosité et le corps de l'estomac. Les glandes fundiques sont droites et faites essentiellement de cellules pariétales et de cellules principales , et de cellules neuroendocrines .
- La muqueuse de type pylorique: Dans l'antrum. Les glandes pyloriques sont constituées principalement de cellules mucosécrétantes, de cellules neuroendocrines à gastrine ou cellules G.

#### IV-2.2.Sous-muqueuse :

Cette couche de tissu aréolaire lâche relie la muqueuse à la musculature externe. Son relâchement permet une certaine mobilité de la muqueuse sur le muscle. De nombreux vaisseaux sanguins, lymphatiques et fibres nerveuses qui traversent la sous-muqueuse.

#### IV-2.3.Musculeuse:

La couche musculaire se compose (généralement) d'une couche interne de fibres musculaires et d'une couche longitudinale externe. Les deux couches sont en réalité constituées de faisceaux disposés en spirale. Exceptionnellement, la musculature de l'estomac comporte une troisième couche de muscle oblique interne située immédiatement sous la sous-muqueuse. Cette troisième couche ajoute une orientation oblique à la contraction musculaire de la paroi gastrique.



#### IV-2.4.Séreuse:

Cette couche est, simplement, le péritoine viscéral qui recouvre la plupart des parties du tractus gastro-intestinal. Dans certains endroits, où une couverture péritonéale est absente (par exemple, sur une partie de l'œsophage), la tunique musculaire est recouverte d'une adventice constituée de tissu conjonctif.

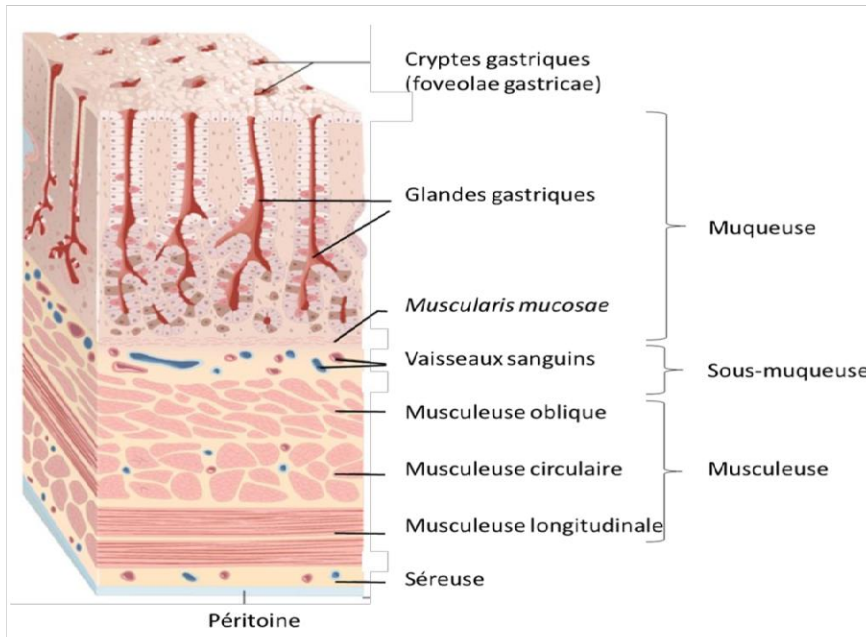


Figure 5 : Histologie de la paroi gastrique [24]

#### IV-3.Physiologie de l'estomac :

La structure complexe de l'estomac est justifiée par l'importance de ses fonctions. L'estomac. Les aliments sont exposés à l'action du suc gastrique que sécrète la muqueuse en même temps qu'ils sont brassés par les contractions de la musculature dont le rôle mécanique favorise l'action chimique [25]. L'estomac possède plusieurs structures qui l'aident à accomplir sa tâche: les plis gastriques ; les glandes qui produisent le mucus, l'acide chlorhydrique, l'enzyme qui digère les protéines (la pepsine), le facteur intrinsèque et la gastrine ; la musculature qui assure l'efficacité des mouvements mécaniques [26] .

## V-EPIDÉMIOLOGIE :

### V-1. Epidémiologie descriptive:

#### V-1.1. Incidence:

Dans le monde : Avec près d'un million de cas diagnostiqués en 2022, soit 4,8 % de l'ensemble des cancers. Le cancer de l'estomac est placé au 5<sup>em</sup> rang parmi les cancers les plus fréquents dans le monde et le deuxième cancer digestif après le cancer colorectal [1] .

En Algérie : c'est le 5<sup>em</sup> cancer en termes d'incidence chez l'homme et le 6<sup>em</sup> chez la femme avec des taux estimés à 6,1/100000 H et 4,7/100000 H respectivement selon RNRC [5], 8.6/100000 H et 4.1/100000 H selon les données 2018 du le registre de Constantine [4] , 9,6/100 000 et selon les dernières données de l'année 2021 du registre d'Alger [6] , cette incidence a très peu progressé au cours des cinq dernières années.

##### V.1.1.1: Répartition géographique:

Les taux d'incidence sont les plus élevés en Asie de l'Est (Japon et Mongolie) et en Europe de l'Est, alors que les taux en Amérique du Nord et en Europe du Nord sont généralement faibles et équivalents à ceux observés dans les pays africains [2].

Bien que le cancer de l'estomac soit souvent signalé comme une entité unique, il peut être classé en deux sous-types topographiques différents, le cardia et le non-cardia : différent en termes de facteurs de risque, de carcinogenèse et de schémas épidémiologiques. L'infection chronique à *Helicobacter pylori* est considérée comme la principale cause de cancer gastrique non cardiaque et un impact moindre sur la consommation d'alcool, le tabagisme et les aliments conservés par salage. Alors que les cancers non-cardia seraient liés en plus de l'infection à *H. pylori* à un excès de poids corporel et à une blessure par reflux gastro-œsophagien.

Les taux d'incidence et de mortalité du cancer gastrique non-cardia ont régulièrement diminué au cours du dernier demi-siècle dans la plupart des populations. Les tendances sont attribuées à la prévention non planifiée, y compris une diminution de la prévalence de *H. pylori* et des améliorations dans la conservation et le stockage des aliments. Alors que la tendance de l'incidence du cancer du cardia gastrique est en augmentation.

### V.1.1.2: Selon le sexe :

Selon le sexe, les hommes sont deux fois plus susceptibles que les femmes [2]. L'incidence affiche une grande diversité géographique. On note que plus de 50 % des nouveaux incidents surviennent dans les pays en développement. Les zones présentant la probabilité la plus élevée de développement de cancer de l'estomac englobent des régions telles que l'Amérique centrale et du Sud, l'Europe de l'Est et l'Asie de l'Est (Chine et Japon). Les régions à faible risque comprennent l'Australie et la Nouvelle-Zélande, l'Asie du Sud, l'Afrique du Nord et de l'Est et l'Amérique du Nord [1, 2]. Le taux de survie à cinq ans n'est modérément bon qu'au Japon. En Europe, le ratio oscille entre 10 et 30 % [18]. L'augmentation du taux de survie à cinq ans est probablement due au diagnostic précoce utilisant la méthode d'examen endoscopique, qui permet la détection et la résection précoces du cancer.

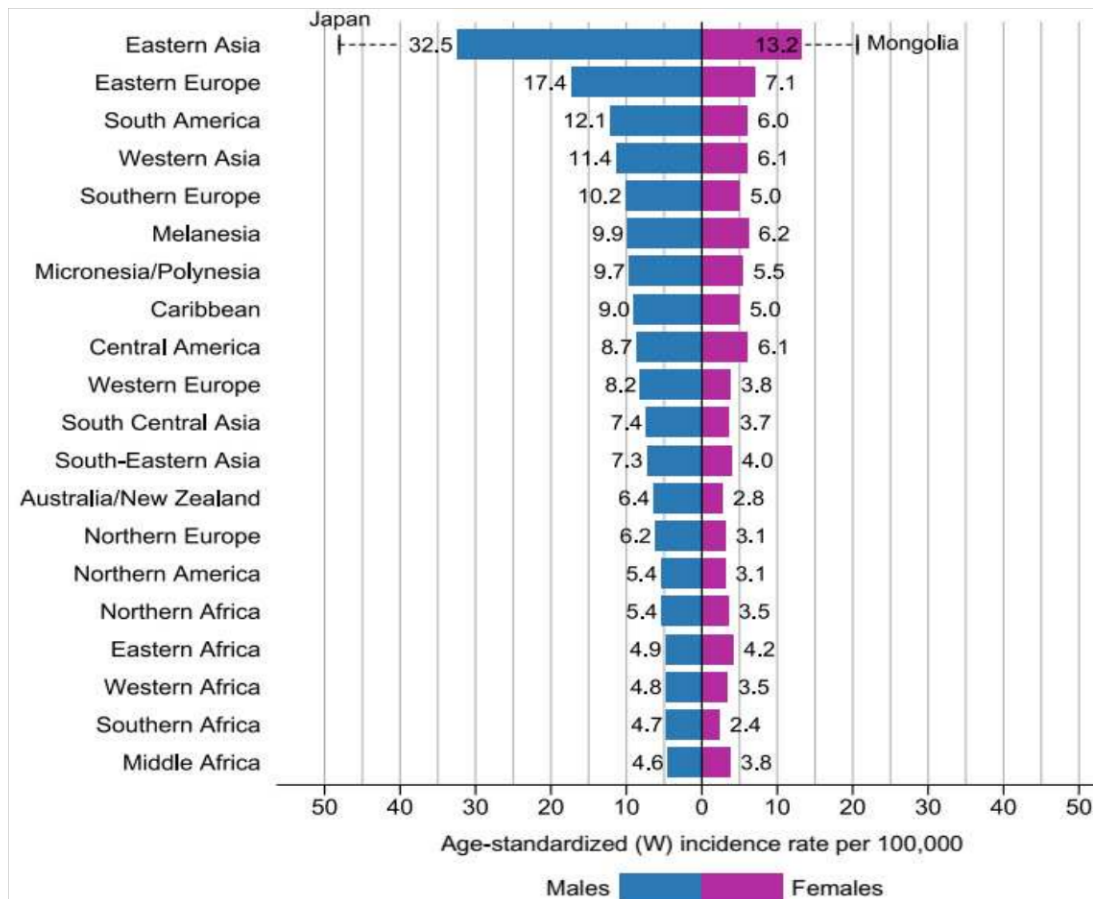


Figure 6 : incidence du cancer gastrique selon le sexe :GOLBOCAN 2022 [2]

### V.1.1.3: Selon l'âge :

Le taux d'incidence de cancer de l'estomac augmente progressivement avec l'âge. Selon le registre national d'Alger de l'année 2019, l'âge médian au moment du diagnostic de cancer de l'estomac est de 70 ans [6] .

### V-1.2. Mortalité :

Il est responsable d'environ 660 175 décès dans le monde en 2022, se classant ainsi au 5<sup>è</sup>m rang pour la mortalité dans le monde [2]. Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et de la principale cause de décès par cancer dans plusieurs pays d'Asie centrale et du Sud, dont l'Iran, l'Afghanistan, le Turkménistan, la Mongolie.

## V-2. Epidemiologie Analytique:

Le cancer gastrique est une maladie multifactorielle, où de nombreux facteurs peuvent influencer son développement, à la fois environnementaux et génétiques [9].

### V-2.1.Factures de risque:

#### V.2.1.1: Sexe masculin:

Comparativement aux femmes, les hommes ont un risque plus élevé. Les raisons de ces différences ne sont pas claires [2]. Les expositions environnementales ou professionnelles peuvent jouer un rôle comme le tabagisme. Aussi les différences physiologiques. Les œstrogènes peuvent protéger contre le développement de cancer de l'estomac. Chez les femmes, une ménopause retardée et une fertilité accrue peuvent réduire le risque, mais cet effet est diminué après la ménopause pour rejoindre le même risque que les hommes, mais avec un décalage de 10 à 15 ans après leurs homologues masculins [27, 28]

#### V.2.1.2: Tabagisme :

Le rôle du tabagisme dans la cause de plusieurs autres cancers soit depuis longtemps établi. Le cas du cancer gastrique était confirmé dans plusieurs études [29, 30] ces métaanalyses internationales d'études de cohorte a montré que le risque de cancer gastrique est augmenté de 60 % (RR : 1,6) chez les hommes fumeurs et de 20 % (RR : 1,2) chez les

femmes fumeuses par rapport aux non-fumeurs, et les associations sont encore plus faibles chez les ex-fumeurs.

#### V.2.1.3: Origine ethnique :

L'association de la race avec l'incidence du cancer de l'estomac semble être médiée principalement par des effets environnementaux, plutôt que par des variations génétiques. C'est l'exemple du Japon où le taux d'incidence est le plus élevé au monde [31, 32]. Après la migration des Japonais vers les États-Unis, ils maintiennent des taux très élevés dans leur première génération. Cependant, leurs taux diminuent et deviennent similaires à ceux des Américains d'autre race après deux générations.

#### V.2.1.4: L'infection à l'*Helicobacter pylori* :

*Helicobacter pylori* est une bactérie, découverte en 1907 par Dr Walter Krienitz . Il s'agit d'une bactérie spiralée, microaérobie. Cette bactérie est commensale des muqueuses et se trouve exclusivement dans le mucus gastrique, milieu très acide. Elle a développé une résistance contre cette acidité grâce à une enzyme qui est l'uréase. *H. pylori* est immunogène, mais la réponse immunitaire ne protège pas contre les maladies qu'il induit. En 2005, Marshall et Warren reçoivent le prix Nobel de physiologie pour la découverte de la bactérie *Helicobacter pylori* et son rôle dans les gastrites chroniques [33]. La relation avec le développement du cancer de l'estomac et l'infection à *H. pylori* a été constatée sur une première étude cas témoin [34] avec un odds ratio de 3,6 . Puis plusieurs études ont suivi et qui ont établi *H. pylori* comme une cause incontestable de cancer gastrique [35-37] , avec des risques relatifs d'environ 6 pour les cancers gastriques non cardiaques . Certains types de *H. pylori* , en particulier ceux positifs pour le gène A associé à la cytotoxine du facteur de virulence (CagA), sont plus susceptibles de provoquer le cancer de l'estomac [35]. On estime que *H. pylori* cause 65 % à 80 % de tous les cas de cancers, soit 660 000 nouveaux cas par an [38] avec un risque relatif plus proche de 21 [39] . Il convient de noter que, au moins dans les pays occidentaux, *H. pylori* est un facteur de risque majeur uniquement pour les cancers gastriques non cardiaques, mais pas pour les cancers gastriques cardiaques [37]. Il n'est pas tout à fait clair comment *H. pylori* provoque le cancer gastrique. Deux voies potentielles sont les plus envisagées : l'action indirecte de *H. pylori* sur les cellules épithéliales gastriques en provoquant une inflammation, et l'action directe de la bactérie sur les cellules épithéliales. *H.*



pylori pourrait également moduler directement la fonction des cellules épithéliales par le biais d'agents bactériens, tels que CagA. Bien que la relation entre les deux voies ne soit pas claire, les deux voies semblent fonctionner ensemble pour favoriser le développement de GC [40]. La métaplasie intestinale est la lésion précancéreuse la plus fréquemment retrouvée chez les sujets infectés par H. pylori. Elle est irréversible, même après l'éradication de H. pylori. La bactérie peut disparaître spontanément au stade de métaplasie intestinale et la concentration sérique d'anticorps anti-H. pylori diminuer. Tenant compte de l'incidence importante de la gastrite chronique et de la fréquence de métaplasies intestinales dans la population générale, la transformation maligne favorisée par H. pylori n'est pas une évolution fréquente.

#### V.2.1.5: Facteurs alimentaires :

Une consommation élevée de sel augmente le risque de cancer gastrique de 22 % selon une méta-analyse de 11 études de cas-témoins et études de cohorte [41]. De plus, de grandes études de cohorte en Corée ont montré que les personnes qui ont tendance à préférer les aliments salés ont un risque plus élevé de cancer gastrique [42]. Le sel peut augmenter le risque de cancer gastrique par des dommages directs à la muqueuse gastrique entraînant une gastrite. Plusieurs autres facteurs alimentaires ont été étudiés en relation avec le cancer gastrique comme les fumaisons .

#### V.2.1.6: Obésité :

L'obésité est un problème croissant dans le monde. Elle a été associée à plusieurs néoplasies, y compris le cancer de l'estomac spécifiquement du cardia, les individus avec un IMC de 30 à 35 ont un risque double, et ceux avec un IMC > 40 ont un risque triple de cancers de la jonction œsogastrique, y compris le cardia [43-45]. En revanche, l'obésité n'est pas un facteur de risque du cancer non cardia [44]. Plusieurs mécanismes ont été proposés. La graisse abdominale peut causer directement le RGO, un facteur de risque de cancer de l'œsophage et du cardia, de plus, la graisse est métaboliquement active et produite de nombreux composés qui circulent dans le corps. Ces produits métaboliques, tels que le facteur de croissance analogue à l'insuline, ont été associés à des tumeurs malignes par l'induction de changements cellulaires pro-néoplasiques : sur le cycle cellulaire et l'apoptose [46].

### V.2.1.7: Reflux Gastro-Œsophagien (RGO) :

Le RGO est fortement associé au risque d'adénocarcinome de l'œsophage, avec une augmentation d'environ 5 à 7 fois du risque [47]. Plusieurs études ont également rapporté des associations statistiquement significatives entre le RGO et le cancer du cardia [48, 49], avec des risques de 2 à 4 fois, le mécanisme pourrait être similaire à ceux de l'association entre le RGO et l'adénocarcinome de l'œsophage, le RGO provoque une métaplasie qui est une lésion précancéreuse avec une évolution potentielle vers un l'adénocarcinome.

### V.2.1.8: Autres facteurs de risque potentiels :

Certains facteurs de risque ont été étudiés en relation avec le cancer de l'estomac, mais les résultats ne sont pas convaincants. Parmi ces facteurs de risque figurent une mauvaise hygiène buccodentaire [50], et l'infection par le virus Epstein-Barr [51, 52] .

### V.2.1.9: Facteurs génétiques:

Seuls 1 à 3 % des cas de cancer gastrique surviennent à la suite de syndromes héréditaires [53]. Les autres sont des cas sporadiques.

#### A) Syndromes héréditaires :

##### 1) Le cancer gastrique diffus héréditaire (HDGC) :

Est une forme autosomique dominante de l'adénocarcinome type diffus de l'estomac, un adénocarcinome faiblement différencié qui pénètre dans la paroi de l'estomac, entraînant l'épaississement de la paroi, sans produire de masse explicite. L'âge médian d'apparition du HDGC est d'environ 38 ans, avec une fourchette de 14 à 69 ans [54, 55], Le HDGC doit être envisagé pour le dépistage dans des situations comme : [56]

- ✓ Deux cas documentés ou plus d'adénocarcinome diffus chez des parents au premier, ou au deuxième degré, avec au moins un cas diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- ✓ Trois cas ou plus de cancer gastrique diffus documentés chez les apparentés au premier/deuxième degré, indépendamment de l'âge d'apparition.

Lorsque les caractéristiques cliniques et les antécédents familiaux sont insuffisants, l'identification d'un variant pathogène hétérozygote germinale CDH1 par dépistage avec les tests génétiques disponibles permet de valider le diagnostic et de permettre la recherche

familiale [55-57]. D'autres mutations sont présentes dans d'autres gènes comme : BRCA2, STK11, ATM, SDHB, PRSS1, MSR1, CTNNA1 et PALB2, chez les patients négatifs pour la mutation CDH1 au sein des familles HDGC [57]. Par conséquent, dans les familles HDGC, sans altération détectée du gène CDH1, l'importance d'autres gènes suppresseurs de tumeurs doit être prise en compte.

## **2) La polypose adénomateuse familiale (PAF) :**

C'est un syndrome de cancer colorectal autosomique dominant, causé par une mutation du gène de la polypose adénomateuse du colibri [58]. Les patients atteints de PAF présentent un risque de 100 % de cancer colorectal à l'âge de 35 à 40 ans, ainsi qu'un risque élevé d'autres tumeurs malignes, y compris le cancer gastrique.

## **3) Le syndrome de Peutz -Jeghers :**

Une affection héréditaire autosomique dominante rare, caractérisée par une polypose gastro-intestinale hamartomateuse et des taches de mélanine sur les lèvres et la muqueuse buccale [59]. La mutation germinale du gène LKB1, qui code pour une sérine/thréonine kinase qui agit comme un suppresseur de tumeur est la cause de PJS.

### **V-2.2. Facteurs protecteurs:**

Alimentation riche en fruits frais, en légumes crus ou en vit C. Des études ont suggéré que les régimes méditerranéens, riches en fibres [60-62], sont associés à un risque plus faible.

### **V-2.3. La prévention:**

Les deux principales activités de prévention primaire du carcinome gastrique au niveau de la population pourraient englober une meilleure habitude alimentaire et une diminution de l'incidence de l'infection à H. pylori, la principale cause du cancer gastrique. La stratégie de prévention secondaire est la détection précoce en utilisant principalement l'endoscopique.

#### **V.2.3.1: Prévention primaire :**

Certains facteurs de risque, comme l'âge et le sexe, ne sont pas modifiables, alors que d'autres comme le tabagisme et l'infection à H. pylori le sont potentiellement modifiables.



## **1. Hygiène de vie :**

La prévention par une intervention diététique pourrait être possible grâce à une consommation plus élevée de fruits et légumes frais et à une consommation restreinte de sel et d'aliments en conserve. Des modifications du mode de vie, y compris un niveau plus élevé d'activités physiques [63] et une limitation du tabagisme, pourraient également réduire le risque de contracter la maladie. Les fruits et légumes sont de riches sources de folate, de caroténoïdes, de vitamine C et de composés phytochimiques, qui pourraient avoir un rôle protecteur dans le processus de carcinogenèse [64]. Dans une enquête prospective européenne sur le cancer gastrique et la nutrition (EPIC-EURGAST) [65], 330 patients, hommes et femmes, ont été examinés. Un rôle préventif de la consommation de légumes a été mis en évidence, principalement pour les adénocarcinomes de type intestinal.

### **1. L'Éradication d'*Helicobacter pylori* :**

L'explication selon laquelle la bactérie est un facteur pathogène a permis à certains auteurs d'examiner l'action d'éradiquer l'infection au sein de la population, afin de limiter le développement de la maladie. Une méta-analyse menée par Ford et al [66] a montré qu'après deux semaines d'administration d'antibiotiques pour *H. pylori*, la prévalence des lésions gastriques précancéreuses a diminué. Dans l'essai prospectif réalisé par Choi et al. 2014, l'éradication de *H. pylori* après la résection endoscopique des CG n'a pas réduit l'incidence du carcinome gastrique [67]. Fukase et al. (2008) ont vérifié l'effet prophylactique de l'éradication de *H. pylori* sur le développement du carcinome gastrique métachrone après la résection endoscopique d'un CG précoce [68]. L'étude a confirmé que l'éradication prophylactique de *H. pylori* après la résection endoscopique du CG précoce devrait être utilisée pour prévenir le développement du carcinome gastrique métachrone .

#### **V.2.3.2: Dépistage:**

Les tests de dépistages sont radiographiques et endoscopiques qui sont recommandés pour les dépistages ciblés des personnes à haut risque. Les tests d'anticorps *H. pylori* et de pepsinogène sérique ne sont pas recommandés pour en raison de preuves insuffisantes [69].

### **a) Photofluorographie :**

La photofluorographie est utilisée pour le dépistage du cancer gastrique au Japon depuis les années 1960 [69, 70]. Actuellement, plus de 6 millions de personnes sont examinées chaque année. La sensibilité et la spécificité de la photofluorographie sont respectivement de 70 à 90 % et de 80 à 90 %. Le taux de survie à cinq ans est de 15 à 30 % meilleur parmi les cas détectés par dépistage que chez les patients diagnostiqués avec des symptômes [71].

### **b) L'endoscopie :**

L'endoscopie a une sensibilité plus élevée que la méthode radiographique [72]. La sensibilité de la méthode endoscopique dans l'étude de population était plus élevée pour le dépistage des cancers gastriques distaux que pour les proximaux. L'endoscopie gastro-intestinale haute a été établie comme l'examen de référence pour le diagnostic du carcinome gastrique [73]. Dans une étude cas-témoins qui a étudié l'évaluation de la réduction de la mortalité des patients par examen endoscopique. Les résultats ont montré une réduction de 30 % de la mortalité par cancer gastrique en utilisant le dépistage endoscopique par rapport à un groupe témoin [74]. La rentabilité de l'endoscopie dépend fortement des compétences de l'endoscopiste et de sa capacité à détecter des modifications très subtiles de la muqueuse [75]. Des modalités d'imagerie endoscopique avancées ont montré une plus grande précision pour le diagnostic de la néoplasie gastrique que l'endoscopie standard à « lumière blanche ». Par exemple, la chromoendoscopie, utilisant des colorants et des colorants muqueux (généralement du carmin d'indigo ou du bleu de méthylène) est fréquemment utilisée au Japon et en Corée pour mettre en évidence les irrégularités subtiles de la muqueuse et délimiter les zones à résecter par endoscopie [76]. Aussi l'endoscopie par imagerie à bande étroite, une technologie d'amélioration basée sur un filtre, augmente le rendement et la précision du diagnostic pour la détection de la néoplasie gastrique [77].

#### **1) Dépistage ciblé :**

Dans les régions à faible risque, seules les personnes atteintes de certaines conditions peuvent bénéficier du dépistage, y compris les personnes âgées atteintes d'atrophie gastrique chronique ou d'anémie pernicieuse, et les patients qui ont eu des polypes gastriques, une gastrectomie partielle, une polypose adénomateuse familiale et un cancer du côlon héréditaire sans polypose.

## 2) Dépistage de masse :

L'intérêt du dépistage des populations de masse pour le cancer gastrique reste controversé [70] , il a été appliqué dans certains pays à forte incidence de cancer gastrique, comme le Japon, le Venezuela et le Chili. En revanche, dans les pays à faible incidence, cette stratégie est coûteuse et injustifiée.

## VI-ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

### VI-1.Carcinogene:

L'infection par l' H. pylori est responsable d'une infection chronique de la muqueuse gastrique conduit à une gastrite atrophique et à une métaplasie intestinale selon une progression par étapes connue sous le nom de cascade de Correa [78]. On suppose que l'infection chronique à H. pylori provoque des mutations de l'ADN et des modifications génétiques des cellules épithéliales de l'estomac .

De multiples altérations génétiques et épigénétiques se produisent au cours de la carcinogenèse gastrique et de sa progression et plusieurs groupes ont proposé des classifications dont la plus adoptée est celle de l'TCGA (The Cancer Genome Atlas ) en 2014.Le projet (TCGA) a été lancé avec pour objectifs de développer une classification moléculaire robuste afin d'identifier les différentes voies dérégulées dans plus de 30 types de cancers et notamment dans le cancer gastrique [79, 80].Ce projet a abouti à proposer une classification moléculaire du cancer gastrique en 4 sous-types :

#### 1 Les tumeurs infectées par le virus d'Epstein Barr :

Le sous-type EBV positif représente environ 10% des cancers gastriques. Il est associé à la pathogénicité du virus et montre la présence d'aberrations chromosomiques et de modifications épigénétiques via la méthylation de régions promotrices de gènes suppresseurs de tumeurs. Les études du TCGA ont démontré une dérégulation de la voie de signalisation 3-kinase/ protéine kinase B (PI3K/Akt) et de la voie des Janus kinase 2 (JAK2) dans ces tumeurs.

#### 2 Les tumeurs génomiquement stables (GS) :

Les tumeurs génomiquement stables (GS) représentent 20% des cancers gastriques, mais sont représentatives de près de 75% des formes héréditaires. Ce sous-type est caractérisé par

la présence de mutations des gènes *RHOA* et *CDH1*, ainsi que de la fusion des gènes *CLDN18* et *ARHGAP26*. Le gène *RHOA* code la GTPase RhoA intervenant dans différentes voies de signalisation et notamment dans le cycle cellulaire, l'organisation du cytosquelette et la motilité cellulaire. Les mutations de ce gène vont entraîner une progression tumorale et la formation de métastases due à l'augmentation de la motilité et à la dégradation du cytosquelette. Le gène *CDH1* code la protéine E-cadhérine impliquée dans l'adhésion cellulaire, la perte de son expression est un marqueur génétique du type diffus entraînant dans un premier temps la formation néoplasique, puis du fait de la perte d'adhésion la progression métastatique précoce.

### **3 Les tumeurs chromosomiquement instables (CIN) :**

Les tumeurs chromosomiquement instables (CIN) représentent près de 50 % des cancers gastriques. Ce sous-type est caractérisé par un fort taux d'aneuploïdie (un nombre anormal de chromosomes). En plus de ces aberrations chromosomiques, le sous-type CIN-positif est caractérisé par la présence de mutations du gène *TP53* (71%). De plus, de nombreuses voies de signalisation sont dérégulées, notamment la voie HER2, qui est actuellement le seul biomarqueur thérapeutique validé par la communauté scientifique du cancer gastrique. Parmi les autres voies dérégulées, on retrouve : le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR), le récepteur au facteur de croissance hépatocytaire (HGFR), et le récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR2).

### **4 Les instabilités des microsatellites (MSI) :**

Les cancers gastriques avec instabilités des microsatellites (MSI) sont retrouvés dans environ 20% des cas. Dans ce sous-type, les altérations génétiques majeures entraînent une inactivation de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, les gènes Mismatch repair (MMR).

L'anomalie somatique la plus fréquente est l'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* dont l'inactivation va induire un taux de mutations somatiques élevé dans le génome à l'origine de la carcinogenèse. Bien que plusieurs études aient analysé la relation entre le sous-type MSI et la chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluorouracile dans le cancer du côlon, les informations concernant les bénéfices de la chimiothérapie dans le cancer gastrique MSI sont

limitées, impliquant des résultats non cohérents et controversés. Le statut MSI ne peut donc pas encore être utilisé comme marqueur pronostic, mais il peut jouer un rôle important dans la classification de la tumeur ou la mise en place d'un traitement adjuvant.

## VI-2. Anatomopathologie des tumeurs malignes gastriques :

### VI-2.1. Macroscopie:

Le système de classification le plus utilisé est celui de *Bormann*, l'apparition du cancer gastrique peut être divisée en quatre types, comme le montre la figure 08 : [21, 81]

1. Type I Tumeur bourgeonnante : tumeurs polypoïdes bien circonscrites.
2. Type II ulcérée : tumeurs polypoïdes avec infiltration centrale marquée.
3. Type III Ulcéro-infiltrante : tumeurs ulcérées à marges infiltrantes.
4. Type IV Infiltrante : tumeurs sans ulcération, la paroi gastrique est épaissie et indurée et la marge n'est pas nette, carcinome avancé.

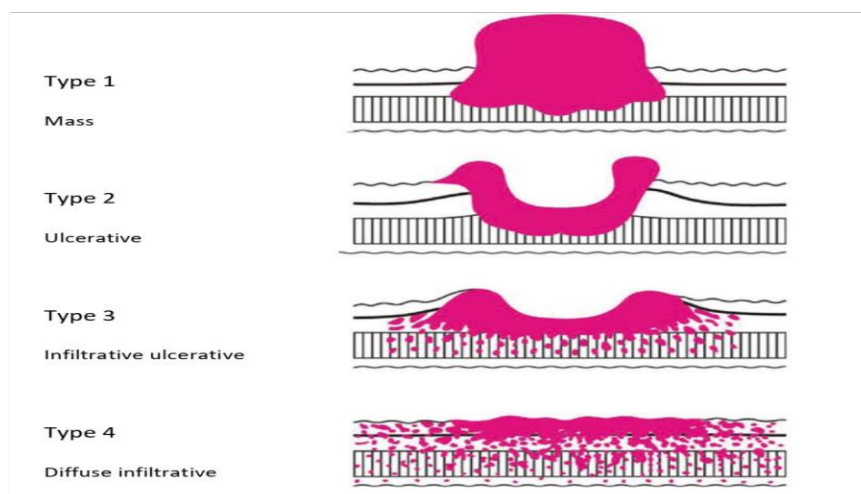


Figure 7 : Aspect macroscopique du cancer gastrique selon Bormann

### VI-2.2. Microscopie:

#### L'adénocarcinome de l'estomac :

Les adénocarcinomes primitifs de l'estomac se développent à partir des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique. On distingue trois types d'adénocarcinomes différents selon la localisation et la forme histologique. L'adénocarcinome distal de type intestinal et l'adénocarcinome distal de type diffus qui ont été décrits initialement par Lauren [82].



Puis l'adénocarcinome proximal de la jonction œsogastrique dont la localisation anatomique précise a été décrite par Siewert [83].

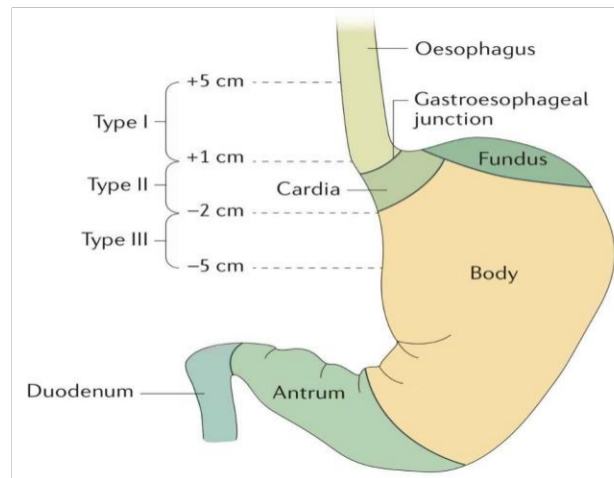


Figure 8 : Classification des cancers de la jonction œsogastrique selon Siewert [83] .

Il existe également une autre forme d'adénocarcinome particulière: la limite plastique ou carcinome squirrheux'. Cette tumeur a la particularité d'être très peu différenciée et de s'infiltrer au niveau de toute l'épaisseur de la paroi gastrique.

#### **Les autres types de cancers :**

Les autres types de cancers ne représentent que 10 % des cancers gastriques. Parmi ces cancers, on retrouve les lymphomes non hodgkiniens qui sont généralement des lymphomes de type MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Les tumeurs stromales gastro-intestinales, de façon non exhaustive, ont été décrites dans la littérature des sarcomes. Des tumeurs neuroendocriniennes et des carcinomes lympho-épithéliaux qui ont été associés à l'infection par le virus d'Epstein Barr.

#### **VI-3. Classification anatomopathologique:**

Il existe actuellement différentes classifications du cancer de l'estomac, plusieurs systèmes ont été proposés ,de façon non exhaustive, on retrouve la classification de Ming en 1977 [84], la classification de Goseki en 1992 [85] , mais les classifications les plus utilisées restent celles de Lauren en 1965 [82] , et de l'OMS avec la dernière mise à jour qui est la 5em édition [81] .

### VI-3.1. Classification de Lauren:

Depuis 1965, selon la classification de Lauren [82], les adénocarcinomes gastriques peuvent être divisés en 2 types majeurs : intestinal et diffus. Un troisième type, appelé carcinome mixte, caractérise des tumeurs contenant à proportion égale des composants intestinaux et diffus. Pour l'estimation du pronostic, la classification de Lauren est importante au sens où l'adénocarcinome de type diffus est associé à un mauvais pronostic que l'adénocarcinome de type intestinal [86].

#### **A) L'adénocarcinome de type intestinal :**

Ce premier type est dit intestinal, car d'un point de vue histologique il est défini par l'apparition de structures glandulaires anormales ressemblant à l'épithélium intestinal. Cette voie cancéreuse fait toujours suite à une gastrite chronique qui évoluera ou non en différents stades pathologiques selon la voie de Correa [78] . (Figure 10)

#### **B) L'adénocarcinome de type diffus :**

D'un point de vue histologique, ce type ressemble à la classification de l'OMS des carcinomes à cellules rondes dites en bagues à chaton. Les cellules ont la particularité de pouvoir infiltrer toute la paroi de l'estomac. Cette infiltration tumorale anarchique est souvent le résultat de la mutation d'une protéine d'adhésion cellulaire (l'E-cadhérine). Des mutations du gène de l'E-cadherine (gène *CDH1*) sont retrouvées dans 30 % des cas des types diffus. Dont la voie de la carcinogénèse est encore mal connue et n'est pas aussi bien décrite que pour le type intestinal.

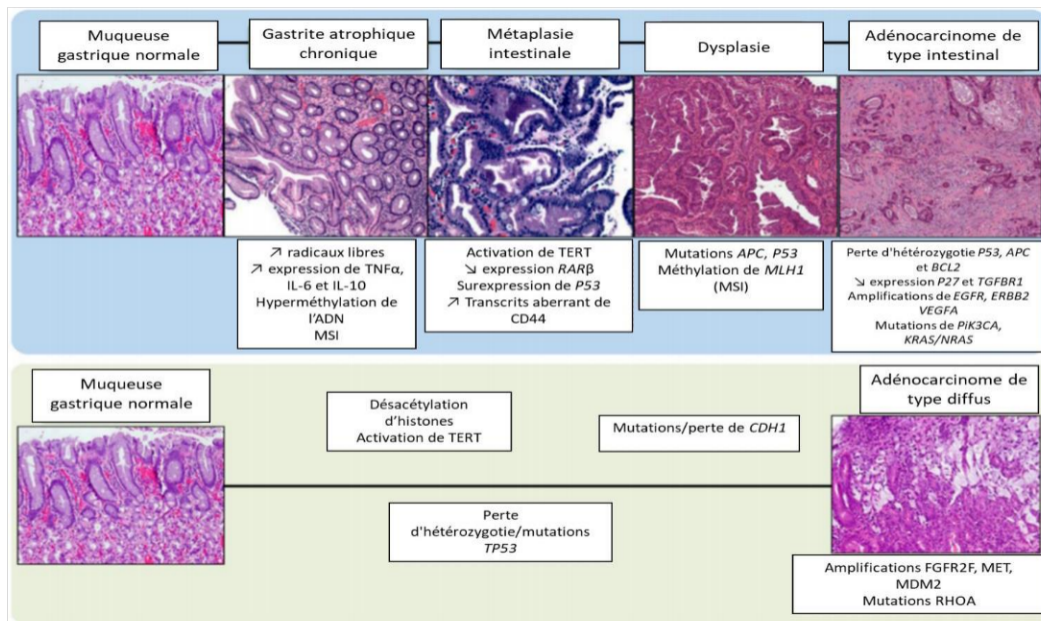


Figure 9 : Carcinogénèse l'adénocarcinome gastrique selon la voie de Correa [78]

### VI-3.2. Classification de l'OMS (5ème édition) 2019 :

À l'examen microscopique, les carcinomes gastriques présentent une variété de morphologies classées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) dans sa cinquième édition de l'année 2019 [81].

#### Adénocarcinome :

- Adénocarcinome tubuleux
- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome mucineux (>50% de mucine extracellulaire)
- Adénocarcinome à cellules peu cohésives (>50% de cellules peu cohésives, qui peuvent être des cellules en bague à chaton ou des cellules peu cohésives de type NOS (not otherwise specified)
- Adénocarcinome mixte (au moins 2 contingents distincts, l'un glandulaire, l'autre à cellules peu cohésives)
- Adénocarcinome micropapillaire
- Carcinome avec stroma lymphoïde (médullaire)
- Carcinome adéno-squameux



- Carcinome hépatoïde, carcinome à différenciation entéroblastique
- Carcinome épidermoïde
- Carcinome indifférencié
- Carcinome neuroendocrine

### Degré de différenciation

- G1 : Bien différencié
- G2 : Moyennement différencié
- G3 : Peu différencié
- Gx : pas évaluable

### VI-4. Les biomarqueurs moléculaires

Actuellement, les tests moléculaires pour le statut HER2, le statut d'instabilité des microsatellites (MSI), l'expression du ligand de mort cellulaire programmé 1 (PDL1) sont impliqués dans la gestion clinique du cancer gastrique métastatique.

#### VI-4.1. Statut HER:

La surexpression ou l'amplification du gène ou de la protéine HER2 a été impliquée dans le développement de l'adénocarcinome gastrique. Cependant la valeur pronostique du statut HER2 dans le cancer gastrique n'est pas claire, elle reste un sujet de débat. Certaines études suggèrent que la positivité HER2 est associée à un mauvais pronostic [87], tandis que d'autres ont montré qu'il ne s'agit pas d'un facteur pronostique indépendant, sauf dans un très petit sous-groupe de patients présentant une histologie intestinale [88, 89].

Les taux de positivité HER2 chez les patients atteints de cancer gastrique varient de 12 % à 23 %. La positivité HER2 varie également selon le sous-type histologique (intestinal > diffus) et le grade de la tumeur (modérément différencié > peu différencié) l'étude HEREAGLE, qui a examiné le taux de positivité HER2 dans une importante population multinationale de près de 5000 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou la JOG, a rapporté que 14,2 % des échantillons étaient HER2 positifs [90]. La positivité HER2 était significativement plus élevée

chez les hommes que chez les femmes, dans les tumeurs de la jonction œsogastrique que l'estomac et dans les types intestinaux par rapport aux types diffus .

Le test HER2 est recommandé pour tous les patients atteints d'adénocarcinome gastrique métastatique et l'ajout d'anticorps monoclonaux HER2 aux régimes de chimiothérapie est une option de traitement prometteuse pour les patients atteints d'une maladie métastatique HER2 positive [91].

#### VI-4.2.Évaluation du statut MSI, MMR

Le test du statut MSI doit être effectué pour tous les patients atteints d'un cancer gastrique nouvellement diagnostiqué. Le statut MSI est évalué par PCR pour mesurer les niveaux d'expression génétique des marqueurs microsatellites [92] .

Le déficit en MMR est évalué par IHC pour évaluer l'expression nucléaire des protéines impliquées dans la réparation d'ADN [93] . La PCR pour MSI et IHC pour les protéines MMR mesure différents effets biologiques provoqués par une fonction MMR déficiente. Les tests sont effectués sur des tissus fixés au formol et inclus en paraffine et les résultats sont interprétés comme ayant un MSI élevé (MSI-H) ou un MMR déficient (dMMR), conformément aux recommandations sur les biomarqueurs de réparation d'ADN du Collège américain de pathologistes [94] .

Comme l'immunothérapie de type, le Pembrolizumab est recommandé en deuxième ligne de traitement des tumeurs solides non résecable ou métastatique à instabilité élevée des microsatellites (MSI-H) ou de la réparation déficiente d'ADN (dMMR) [95]. Le statut MSI-H/dMMR doit être évalué chez tous les patients atteints d'adénocarcinome gastrique si une maladie localement avancée ou métastatique et les patients atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR doivent bénéficier d'une consultation oncogénétique.

#### VI-4.3.Teste PDL1:

Le Pembrolizumab est aussi recommandé comme option de traitement en troisième ligne pour les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PDL1  $\geq 1$  [95]. Le test de diagnostic est un test d'IHC qualitatif utilisant des anticorps anti PDL1 pour la détection des niveaux de protéine PDL1 dans le tissu tumoral, et le score est déterminé par le nombre de cellules colorées par PDL1 (Cellules tumorales, lymphocytes, macrophages) divisé par le nombre total de cellules tumorales

viables évaluées multiplié par 100. Un échantillon est considéré comme ayant une expression de PDL1 si le score est  $\geq 1$ .

#### VI-4.4. Classification moléculaire :

Malgré les différentes approches thérapeutiques, les taux de récurrence et la SG restent sous-optimaux et de nouvelles améliorations seront probablement dues à une meilleure compréhension biologique pour éclairer la sélection des patients. Une classification moléculaire qui définit quatre sous-types moléculaires majeurs selon le TCGA [96] a été adoptée.

- 1 Tumeurs avec l'instabilité des microsatellites (MSI)
- 2 Tumeurs associées au virus d'Epstein-Barr (EBV)
- 3 Tumeurs chromosomiquement instables (CIN)
- 4 Tumeurs génomiquement stables (GS)

L'applicabilité clinique de cette classification a été explorée dans une étude récente intégrant les données de la TCGA pour produire un modèle de prédiction avec une valeur pronostique et prédictive dans le cancer gastrique localisé résectable [80]. Grâce au séquençage des gènes tumoraux, les auteurs ont pu générer des signatures d'expression d'ARN correspondant aux quatre principaux sous-types moléculaires de TCGA, puis appliquer ces signatures aux ensembles des données des patients. Les auteurs de l'étude ont observé que:

- ✓ Le sous-type EBV était associé au pronostic le plus favorable, suivi des sous-types MSI et CIN.
- ✓ Le sous-type GS présentait le plus mauvais pronostic.
- ✓ Le TCGA du cancer de l'œsophage a montré et solidifié les similitudes moléculaires fortes entre l'adénocarcinome de la JOG et le sous-type CIN de CG [96].
- ✓ La variation de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie adjuvante différait selon le sous-type, le plus grand bénéfice étant associé au sous-type CIN (HR 0,39 ; IC à 95 % : 0,16–0,94 ; P = 0,03). À l'inverse, le moindre bénéfice semblait concerner les patients présentant le sous-type GS (HR 0,83 ; IC à 95 % : 0,36–1,89 ; P = 0,65). Il a été observé que la chimiothérapie adjuvante apportait un bénéfice modéré aux patients atteints du sous-type MSI (HR 0,55 ; IC à 95 % : 0,22 à 1,31 ; P = 0,18).

- ✓ Enfin, un système de notation dérivé du séquençage des gènes tumoraux a été développé pour fournir un outil permettant de quantifier le risque de récurrence [score de risque TCGA brut =  $(1 - \text{probabilité EBV}) + (1 - \text{probabilité MSI}) + (\text{probabilité GS} \times 2) + \text{probabilité CIN}$ ]. Les scores peuvent varier de 3,2 à 85,27 avec le risque de récurrence défini comme :
  - a) Risque faible (<20)
  - b) Risque intermédiaire [20-30]
  - c) Risque élevé de récurrence (>30).

Aussi de manière analogue aux implications du statut MSI sur le bénéfice du traitement adjuvant dans les cancers colorectaux réséqués de stade II, une récente analyse post-hoc de l'essai MAGIC a cherché à évaluer le rôle du dMMR et du MSI chez les patients de l'essai [97]. Les CG avec dMMR hébergent une charge mutationnelle élevée, ce qui peut conférer une meilleure immunosurveillance antitumorale, et s'est traduit par des résultats favorables sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires dans le contexte métastatique [98].

Sur les 503 patients inscrits à l'essai MAGIC, 303 ont finalement pu déterminer avec succès le statut MSI de la tumeur. Les tumeurs à MSI faible représentaient 283 patients, tandis que 20 patients présentaient des tumeurs à MSI élevé (MSI-H) (6,6 %). Il est intéressant de noter que les patients du groupe de chimiothérapie périopératoire présentant des tumeurs MSI-H ou dMMR présentaient une SG médiane de 9,6 mois, contre une SG médiane de 19,5 mois chez les patients ne présentant ni tumeurs MSI-H ni dMMR (HR 2,18 ; IC à 95 % : 1,08–4,42, P=0,03). Les patients de la cohorte chirurgicale uniquement atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR présentaient une SG médiane qui n'était pas atteinte par rapport à une SG médiane de 20,5 mois chez les patients sans tumeurs MSI-H ou dMMR (HR 0,42 ; IC à 95 % : 0,15–1,15, P=0,09). Ces résultats suggèrent que le statut MSI ou dMMR pourrait aider à identifier les patients pouvant ou non bénéficier d'une chimiothérapie périopératoire, bien que cette observation reste génératrice d'hypothèses. Cette analyse illustre également la faible proportion (6,6 %) de tumeurs MSI-H dans un contexte non métastatique, ce qui rend une évaluation de routine difficile à recommander dans la pratique clinique actuelle. Cependant, le statut MSI de la tumeur devra peut-être pris en compte dans les essais en cours portant sur l'ajout d'inhibiteurs de PD-1 chez les patients non métastatiques. [99-102]

Une autre étude récente a évalué l'impact du statut d'instabilité des microsatellites (MSI) et (PD-L1) comme prédicteurs du pronostic et de bénéfice de la chimiothérapie pour le cancer gastrique de stade II/III, dans le cadre d'une analyse post-hoc des données de l'essai adjuvant CLASSIC [103]. Semblable à l'analyse de l'essai MAGIC. Sur les 592 cas de tumeurs pouvant être analysés sur le total de 1 035 patients inscrits, 36 (6,1 %) étaient des MSI-H tandis que les autres étaient des microsatellites stables (MSS) (93,9 %). Le MSI-H semblait conférer un pronostic favorable par rapport au MSS avec un taux de DFS amélioré à 5 ans chez les patients non traités par traitement adjuvant (HR 0,244 ; IC à 95 % : 0,069–0,867 ; P = 0,0292). De plus, la chimiothérapie adjuvante par rapport à la chirurgie seule peut bénéficier strictement à la DFS chez les patients atteints de tumeurs MSS (HR 0,634 ; IC à 95 % : 0,485–0,828 ; P = 0,0008), alors qu'aucun bénéfice clair ne peut être établi dans la cohorte MSI-H (HR 1,877 ; IC à 95 % : 0,284–12,390 ; P = 0,5130). Bien que les résultats de l'étude restent limités compte tenu du petit nombre de patients atteints de tumeurs MSI-H, ces résultats soutiennent que le statut MSI et l'expression de PD-L1 sont des biomarqueurs cliniquement exploitables pour stratifier les patients et prédire les bénéfices d'une chimiothérapie adjuvante après une gastrectomie D2 pour un cancer gastrique de stade II/III.

Ces résultats sont très convaincants . Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires, avec validation dans des études prospectives et standardisation des outils d'expression des gènes tumoraux pouvant être utilisés en clinique.

#### VI-5.La biopsie liquide:

Les altérations génomiques des cancers solides peuvent être identifiées en évaluant l'ADN tumoral circulant dans le sang [104, 105].La biopsie liquide est utilisée chez les patients atteints d'une maladie avancée, en particulier ceux qui ne peuvent pas subir de biopsie classique pour tester les différents biomarqueurs.

#### VI-6. Évaluation de la réponse histologique:

##### VI-6.1.Les systèmes d'évaluation :

La chimiothérapie préopératoire ou périopératoire, suivie d'une résection chirurgicale est le traitement standard pour les tumeurs gastriques résécables qui engendrent des effets sur la tumeur primitive qui peuvent être évalués par un examen macroscopique et surtout

histopathologique des pièces rééquées. Il existe plusieurs systèmes d'évaluation de cette réponse histologique dite : grade de régression tumoral ou (TRG ) [106] et qui sont presque équivalents et qui se réfèrent soit à l'étendue de la fibrose induite par le traitement par rapport à la tumeur résiduelle, soit à la proportion estimée de la tumeur résiduelle dans l'ancienne zone tumorale, les systèmes TRG les plus couramment utilisés sont : Mondar [107] , Becker [108] et celui de l'American Joint Committee of Cancer and College of American Pathologists (AJCC/CAP) [109] réservé aux tumeurs du rectum .

Tableau 2 : systèmes d'évaluations de la TRG

	<b>Becker</b>	<b>Mondar</b>	<b>AJCC/CAP</b>
<b>Totale</b>	<b>TRG 1a</b>	<b>TRG 1</b>	<b>TRG 0</b>
	Régression complète	Pas de cellules tumorales résiduelles	Pas de cellules tumorales résiduelles
<b>Subtotale</b>	<b>TRG 1b</b>	<b>TRG 2</b>	<b>TRG 1</b>
	< 10 % de tumeur résiduelle	Peu de cellules tumorales	Cellules individuelles ou petits groupes de cellules tumorales
<b>Partielle</b>	<b>TRG 2</b>	<b>TRG 3</b>	<b>TRG 2</b>
	10 à 50 % de tumeur résiduelle	Plus de fibrose que de tumeur résiduelle	Tumeur résiduelle avec réaction desmoplasique
<b>Pas de réponse</b>	<b>TRG 3</b>	<b>TRG 4</b>	<b>TRG 3</b>
	>50 % de tumeur résiduelle	Plus de tumeurs résiduelles que de fibrose	Régression minimale
		<b>TRG 5</b>	
		Pas de réponse	
TRG : Tumor Regression Grade			
AJCC/AP : American Joint Committee of Cancer and College of American Pathologists			



Un système TRG idéal démontre une concordance significative entre les observateurs et fournit des informations pronostiques pertinentes dans la plupart des cas, bien qu'il n'y ait toujours pas de recommandation quant au système à utiliser. Il est recommandé d'inclure les systèmes de régression tumorale dans le rapport histologique et d'indiquer le nom du système utilisé. Car le TRG apporte une explication sur les effets du traitement sur la tumeur du point de vue histopathologique qui permet son exploitation clinique et scientifique. Les TRG à 3 niveaux sont plus stables en termes de cohérence et d'évaluation de la survie.

#### VI-6.2. La valeur de la réponse histologique :

Il a été prouvé sur des enquêtes rétrospectives et une méta-analyse de 17 études antérieures que la réponse histologique complète pCR avait un meilleur pronostic qu'une réponse incomplète ou partielle [110, 111]. Et a été utilisée dans des études de phase II comme objectif principal d'évaluation de protocoles thérapeutiques [112]. Cependant, le rôle des régressions subtotaux et partielles est encore controversé.

La réponse histologique de la tumeur après un traitement néoadjuvant s'est révélée être un facteur prédictif de survie chez les patients atteints d'adénocarcinome gastrique la première fois en 1999 [113] ou Lowy et al ont rapporté que la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante était le seul facteur prédictif indépendant de la SG chez les patients ayant subi une résection curative pour un cancer gastrique. De plus, en 2007, Mansour et al [114] ont rapporté que le taux de survie spécifique à la maladie à 3 ans était significativement plus élevé chez les patients avec 50 % de réponse pathologique à la chimiothérapie néoadjuvante par rapport à ceux avec une réponse pathologique < 50 % (69 % et 44 %, respectivement). Dans une autre étude en 2003, Becker et al [108] ont démontré que le grade de la régression tumorale était corrélé à la survie chez les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante. À l'inverse, Smyth et al ont rapporté que les métastases ganglionnaires, et non la réponse pathologique au traitement, étaient le seul prédictif indépendant de la survie chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante dans le cadre de l'essai MAGIC [115]. En raison de l'impact des métastases ganglionnaires résiduelles sur la survie, il est recommandé d'inclure les ganglions lymphatiques dans le score de régression.

## VI-7.Extension:

Les cancers gastriques ont une extension essentiellement locorégionale et ganglionnaire.

### VI-7.1.Extension locale:

L'extension transpariétale du carcinome gastrique est précoce, elle se fait en surface et vers la profondeur de la paroi gastrique.

### VI-7.2. Extension régionale:

Le cancer gastrique peut se propager par contiguïté aux organes de voisinages : le pancréas dans sa portion isthmo-corporéale, le côlon transverse et/ou son méso, le lobe gauche du foie, la rate, la surrénale gauche.

La diffusion péritonéale est fréquente. L'atteinte ovarienne (tumeur de Krukenberg) peut être précoce et correspond à une infiltration tumorale constituée le plus souvent de cellules indépendantes en bague à chaton. Elle se fait par voie péritonéale et est assimilée à une carcinose péritonéale.

### VI-7.3.Extension par voie lymphatique:

L'atteinte ganglionnaire est en fonction de la localisation tumorale sur l'estomac, elle débute par les ganglions périgastriques proximaux puis s'étend vers les ganglions pédiculaires et enfin vers les ganglions distaux situés le long des gros axes vasculaires tumeur qui constituent les trois grandes chaînes ganglionnaires qui sont satellites des artères : la chaîne gastrique gauche, la chaîne splénique et la chaîne hépatique. Elle dépend du degré d'infiltration pariétale. L'adénopathie sus-claviculaire gauche de Troisier peut être révélatrice.

### VI-7.4. Extension par voie hématogène :

Les métastases peuvent se développer dans tous les organes, les sites préférentiellement atteints étant, par ordre décroissant de fréquence, le foie (particulièrement dans les formes intestinales), les poumons, les surrénales, les ovaires, les os, la thyroïde et la peau.



## VII-DIAGNOSTIC

### VII-1.CLINIQUE:

#### VII-1.1.Circonstances de découverte:

Les circonstances de découverte sont très variables, car la symptomatologie clinique du cancer gastrique est non spécifique, discrète, le plus souvent tardive. Le plus souvent, le cancer de l'estomac est évoqué devant les signes cliniques suivants :

##### **1. Signes gastriques :**

La douleur épigastrique est présente chez 64% des patients, son type n'a aucune importance. Un syndrome ulcéreux atypique, une dyspepsie avec ballonnement postprandiale, un pyrosis peuvent se rencontrer. Parfois révélé par une complication : une sténose du pylore (vomissements, nausées), une dysphagie tardive d'un cancer du cardia. Un saignement extériorisé par une hématomèse ou un méléna est retrouvé dans 20% des cas. Le syndrome de pseudoachalasia survenant chez un sujet âgé doit faire évoquer la possibilité d'un cancer de la JOG envahissant les plexus d'Auer Bach.

##### **2. Signes non gastriques :**

On peut rencontrer une altération de l'état général (anorexie, asthénie, amaigrissement), une hémorragie gastro-intestinale et/ou anémie chronique, une constipation ou une diarrhée. Un syndrome paranéoplasique (Acanthosis nigricans, neuropathies, périphériques, devant une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire).

##### **3. Plus rarement fortuitement :**

Lors de la surveillance d'une gastrite Biermer. Lors d'un examen d'imagerie

#### VII-1.2.Examen physique:

L'examen physique est le plus souvent pauvre et très polymorphe. Entre autres, les signes pouvant être retrouvés sont :

**a) À l'inspection :**

- Une pâleur cutanéomuqueuse,
- Une voussure abdominale,
- Une distension abdominale,
- Des ondulations péristaltiques,
- Un syndrome paranéoplasique (acanthosis nigricans, un gros membre supérieur ou inférieur, papillomatose oral, kératose séborrhéique multiple).

**b) À la palpation :**

- Une masse épigastrique souvent sensible, dure, irrégulière, mal limitée, immobile à la respiration,
- Une hépatomégalie tumorale, sensible, à face antérieure multinodulaire,
- Des nodules péritonéaux au toucher ombilical (Nodules de perméation de Sœur Marie Joseph),
- Un ganglion de Troisier
- Le toucher pelvien à la recherche des nodules dans le cul-de-sac de Douglas, de tumeur ovarienne (tumeur de Krukenberg).

**3) À la percussion :**

- Une matité en faveur d'une ascite dont la ponction pourrait ramener du sang
- Un clapotage à jeun : Ces signes sont retrouvés à un stade avancé

**VII-2. Les examens paracliniques:**

**VII-2.1. Marqueurs tumoraux:**

L'utilité des marqueurs tumoraux en tant que biomarqueurs diagnostiques de cancer gastrique est controversée et les résultats des études restent généralement contradictoires. Les taux sériques de CA 19-9 sont plus élevés chez les patients atteints de cancer gastrique par rapport à ceux atteints de maladies gastriques bénignes. Habituellement, les marqueurs tumoraux uniques ne sont pas suffisamment sensibles et spécifiques, par conséquent, la détection combinée de plusieurs marqueurs tumoraux ACE, CA72-4, CA19-9 et CA12-5 avait une valeur diagnostique plus élevée pour le cancer gastrique que la détection unique[116], et le

taux de diagnostic positif de la détection combinée des quatre marqueurs tumoraux était de 60,9% [117]. Le CA 19-9 pourrait être associé à la profondeur de la tumeur, au stade de la tumeur et aux métastases ganglionnaires chez les patients atteints de cancer gastrique [118, 119]. Song et coll. et une méta-analyse ont rapporté que des niveaux accrus de CA 19-9 sont principalement observés dans les cas de CG e stade III/IV par rapport au groupe I/II [120], en outre, les taux sériques de CA 19-9 sont plus importants sur le plan diagnostique que le CEA en ce qui concerne l'estimation de la taille de la tumeur [121].

Dans les stades précoces non métastatiques : Une récente étude évaluant la valeur diagnostique et pronostique de l'ACE, du CA19-9, de l'AFP et du CA125 pour le cancer gastrique précoce [122], ou Feng et coll. ont rapporté que l'élévation du taux de CA19-9 était associée :

- Au sexe féminin
- À la présence de métastases ganglionnaires.
- L'élévation du taux d'ACE était un facteur de risque indépendant du mauvais pronostic du cancer gastrique précoce.

L'augmentation des concentrations de CA 19-9 peut également constituer un marqueur de récurrence précoce après gastrectomie curative pour cancer gastrique, ainsi que d'une éventuelle dissémination péritonéale [123, 124]. L'augmentation des sériques préopératoires élevés de CA72-4 et CA19-9 sont associés à un risque plus élevé de décès, que des taux élevés d'ACE avant le traitement (>50 ng/ml) peuvent prédire la progression clinique de la maladie après une chimiothérapie néoadjuvante, et qu'une diminution (>70 %) de CA72-4 peut prédire une réponse pathologique à la chimiothérapie néoadjuvante [125].

#### VII-2.2. Endoscopie œsogastroduodénale:

Il s'agit d'une fibroscopie œsogastroduodénale, il est l'examen essentiel et nécessaire au diagnostic de cancer de l'estomac. Une suspicion clinique de cancer gastrique doit faire pratiquer une endoscopie œsogastroduodénale. Associée à des biopsies multiples, la gastroscopie permet de décrire les différents aspects endoscopiques du cancer de l'estomac qui correspondent évidemment aux aspects macroscopiques des pièces opératoires.

Les cancers superficiels gastriques ne sont pas aisés à diagnostiquer. Ce sont des tumeurs localisées à la muqueuse ou à la sous-muqueuse. Elles donnent à la muqueuse un aspect, polyploïde localisé, ou celui d'une induration en plaque, d'une décoloration, d'une dépression ou d'une ulcération. Généralement, en l'absence de politique de dépistage, les tumeurs sont diagnostiquées à un stade plus évolué. La forme nodulaire réalise une formation saillante dans la lumière gastrique, souvent centrée par une ulcération peu profonde, lorsque ce type tumoral s'étend, l'ulcération peut s'accroître en surface et l'ensemble aboutit à la deuxième forme dénommée ulcéro-végétant et infiltrant dite en lobe d'oreille, la plus fréquente. La troisième forme macroscopique est végétant. Le quatrième aspect est infiltrant, cette forme n'est pas facile à reconnaître si elle reste localisée à une partie du cancer gastrique. La limite plastique représente la forme atypique de ces formes infiltrantes. L'aspect macroscopique vu à l'endoscopie est souvent en fonction du siège du cancer.

L'endoscopie permet d'évaluer aussi la taille, la localisation (notamment la distance par rapport au cardia et au pylore) et l'extension de la tumeur. La biopsie étant le temps essentiel du diagnostic, quel que soit son aspect, tout ulcère gastrique doit être biopsié. Les biopsies doivent être multiples (12 biopsies). En effet, une biopsie isolée possède une sensibilité de 70% pour le diagnostic de cancer gastrique, alors que la pratique de sept biopsies de la marge et de la base de l'ulcère augmente la sensibilité à 98% [126, 127].

Dans le cas particulier des limites, les biopsies muqueuses peuvent être négatives jusque dans 50% des cas. Une macrobiopsie à l'anse ou une biopsie sous échographie sont alors nécessaires.

### VII-3. Diagnostics différentiels

- Ce qui n'est pas tumeur : ulcère gastrique, gastrite chronique atrophique
- Ce qui n'est pas malin : lipome, angiome, polype, schwannome
- Ce qui n'est pas gastrique : pancréas, foie, colon, rate

## VII-4. Les formes cliniques:

### 1. formes topographiques :

- Cardia
- Grosse tubérosité
- Grande courbure
- Antropylorique

### 2. formes anatomocliniques:

- A. Les cancers superficiels : limités à la muqueuse et à la sous-muqueuse, 15% des cancers de l'estomac, le diagnostic repose sur l'endoscopie et la biopsie parfois des colorations, elles sont de taille variable .
- B. La linite gastrique : 5%, infiltrant toutes les tuniques, localisée ou diffuse, a l'endoscopie: aspect blanchâtre épaissie, paroi immobile, la biopsie parfois négative, l'échoendoscopie retrouve un épaississement de la paroi, TOGD: rétrécissement irrégulier, Histologie : cellules indépendantes en bague à chaton, son pronostic est redoutable ou la survie à 5 ans est à 0 à 5 % .
- C. Cancer sur moignon gastrique

## VIII-CLASSIFICATION :

### VIII-1. Bilan D'EXTENSION:

#### VIII-1.1. L'ECHOENDOSCOPIE:

Il se compose d'un endoscope équipé d'une sonde à ultrasons capable de scanner la paroi de l'estomac afin de détecter les altérations de ses couches causées par la croissance tumorale primaire, ainsi que la présence de ganglions lymphatiques métastatiques. L'échoendoscopie permet une évaluation précise de l'envahissement tumoral pariétal (T), qui distingue les tumeurs T1 des T2 avec une sensibilité et une spécificité de 85% et 90%, et permet de distinguer les tumeurs superficielles des tumeurs avancées (T3-T4) avec un degré de sensibilité de 86% et 90% de spécificité [128], et de préciser l'extension tumorale à l'œsophage, au pylore et au duodénum.

Dans le cas de suspicion de linite gastrique, elle peut être utile pour améliorer la performance des biopsies pour confirmation histologique [127] .

Elle permet également une bonne exploration des adénopathies péri-gastrique à la recherche d'une suspicion d'envahissement ganglionnaire (N+) para-cardial et péri-gastrique, de la région cœliaque et du pédicule hépatique, avec une sensibilité et une spécificité de 83 % et 67 % [128]. Cependant, ces performances sont plus faibles dans le diagnostic des tumeurs superficielles (T1a versus T1b) et de l'état des ganglions lymphatiques (positif versus négatif), mais elle peut permettre la réalisation de ponctions-biopsies ciblées susceptibles de modifier la stratégie thérapeutique et d'éviter une intervention chirurgicale inutile en démontrant des métastases à distance comme l'atteinte des ganglions lymphatiques intra-abdominaux distants : rétropancréatiques, mésentériques et para-aortiques [129].

#### VIII-1.2. La tomодensitométrie:

La tomодensitométrie (TDM) est actuellement l'outil radiologique le plus utilisé pour la stadification du cancer gastrique en raison de sa large disponibilité et de sa bonne précision [130], cependant la sensibilité du scanner est élevée principalement, pour les métastases à distance (M), elle est d'environ 14 à 59 % et la spécificité est de 93 à 100 % [131]. Alors que sa précision pour la stadification locorégionale (T et N) est beaucoup plus faible, allant dans la plupart des séries de 65 % à 85 %. La tomодensitométrie pour le stade T a montré une précision diagnostique entre environ 77 % et 89 % [132]. Pour l'évaluation des métastases ganglionnaires (N) chez les patients atteints de cancer gastrique. La sensibilité a été évaluée entre 63 et 92 % et la spécificité entre 50 et 88 %, selon une revue systématique portant sur 10 études [133].

#### VIII-1.3. L'IRM:

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une méthode de bon augure pour représenter diverses couches de la paroi gastrique et la différenciation du tissu tumoral de la fibrose [157]. La précision de l'évaluation correcte du stade T est comprise entre 64 et 88 % [158]. L'IRM en stade T a été comparée à la TDM, et la précision était plutôt supérieure pour l'IRM, cependant, cette différence n'a été statistiquement significative que dans deux études : 73 % pour l'IRM contre 67 % pour la TDM [159] et 81 % pour l'IRM versus 73 % pour le scanner spiralé [160]. La précision de l'IRM pour la distinction correcte entre les cas avec ganglions négatifs et ganglion positif variait entre 65 % et 100 %, les sensibilités et les spécificités variaient entre 72 et 100 %, 20 et 100 %, 69 et 100 % et 40 et 100 %, respectivement [161].



L'IRM est largement appliquée au diagnostic des métastases hépatiques, ainsi qu'à la capacité d'affichage pour le diagnostic de l'ensemencement péritonéal [162]. L'évaluation de la réponse au traitement et la détection des métastases ganglionnaires pourraient à l'avenir tirer parti des biomarqueurs d'imagerie dérivés de l'IRM fonctionnelle [163].

#### VIII-1.4.Coelioscopie exploratrice:

L'incidence de la carcinose péritonéale pour les adénocarcinomes de l'estomac plus particulièrement à cellules isolées est de 19 %. Le scanner est moins performant pour étudier l'extension locorégionale. Il faut réaliser une coelioscopie exploratrice aux malades atteints d'un adénocarcinome gastrique (cT3/T4 et/ou N+) à la recherche d'une carcinose péritonéale et d'autant plus en cas d'adénocarcinome à cellules peu cohésives devant le risque accru de carcinose péritonéale. Une cytologie péritonéale pourrait être réalisée à visée de stadification régionale et la dissémination métastatique. La sensibilité et la spécificité du scanner pour la détection de la carcinose péritonéale est de 34 et 94 % respectivement [134]., tandis que la coelioscopie exploratrice a une sensibilité de 85 % et une spécificité de 100 % [135]. C'est pourquoi la coelioscopie exploratrice est préconisée seulement chez des patients sélectionnés à haut risque de carcinose péritonéale comme les tumeurs peut différencier de type diffus, localisation de la tumeur (tumeurs fungiques ou médio-gastriques) lorsque le scanner est évocateur de tumeurs T4, d'ascite, ou nodule péritonéal [136] .

#### VIII-1.5.Cytologie péritonéale:

L'intérêt de réaliser une coelioscopie exploratrice chez tous les patients est d'y associer une cytologie péritonéale. L'Association japonaise du cancer gastrique a inclus les résultats de l'examen cytologique du liquide de lavage péritonéal en tant que facteur pronostique clé dans la classification du carcinome gastrique [21—23]. L'incidence de cytologie péritonéale positive chez les patients atteints de cancer gastrique varie, dans les rapports publiés, entre 4 % et 41 % [24]. Il a été démontré que les lavages péritonéaux positifs pour les cellules cancéreuses étaient corrélés à l'étendue du cancer (T1/T2, 0 % ; T3/T4, 10 % ; M+59 %) [25] et ont été considérés comme une maladie de stade IV. L'influence de la cytologie positive sur la survie a été démontrée comme un puissant facteur prédictif indépendant de la survie par rapport à d'autres variables pathologiques postopératoires telles que l'invasion séreuse de la tumeur ou l'atteinte des ganglions lymphatiques [26]. La cytologie positive s'est avérée le facteur de



prédiction le plus puissant des résultats, avec un rapport de risque de 2,7 pour les patients en résection curative [22].

### VIII-2. Classification TNM:

Le système de stadification de la tumeur (T), du ganglion (N) et de la métastase (M) utilisé par l'AJCC est la norme internationalement acceptée pour la stadification du cancer et est un facteur majeur influençant le pronostic et les décisions de traitement. La stadification pour le cancer gastrique présenté dans la huitième édition du Manuel de stadification du cancer de l'AJCC comprend la stadification clinique (cTNM ; patients nouvellement diagnostiqués, pas encore traités), la stadification pathologique (pTNM ; patients subissant une résection sans traitement), stadification pathologique après traitement néoadjuvant (ypTNM ; patients recevant un traitement préopératoire) [81, 137]. La huitième édition a également introduit des modifications concernant les tumeurs situées à la jonction œsogastrique. En utilisant ce système, les tumeurs impliquant l'JOG avec un épicentre situé à 2 cm dans l'estomac proximal sont maintenant classées comme des carcinomes gastriques. Les tumeurs impliquant l'JOG avec un épicentre de moins de 2 cm dans l'estomac proximal seront toujours classées comme des carcinomes de l'œsophage. Les cancers situés dans le cardia gastrique qui n'impliquent pas l'JOG sont classés comme des carcinomes gastriques.

Les nouveaux regroupements de stades cliniques et les informations pronostiques sont basés sur des ensembles de données de plus de 25 000 patients atteints d'un cancer gastrique de la base de données de l'association internationale du cancer gastrique (IGCA) qui ont subi une intervention chirurgicale avec curage ganglionnaire. Les patients traités par thérapie préopératoire n'ont pas été inclus dans l'analyse. Les groupes de stades pathologiques ont été affinés sur la base des données de survie à 5 ans. Bien que la plupart (84,8 %) des cas éligibles de la base de données IGCA proviennent du Japon et de Corée,

## VIII-2.1. Classification clinique TNM de UICC (8<sup>ème</sup> édition) 2018 : [137-139]

### 1. Tumeur primitive T :

**T1** : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)

**T1a m1(Tis)** : Tumeur intraépithéliale sans invasion de la *lamina propria*, dysplasie de haut grade ou carcinome in situ

**T1a m2** : tumeur envahissant la lamina propria

**T1a m3** : tumeur envahissant la musculaire muqueuse

**T1b sm1** : tumeur envahissant la sous-muqueuse sur moins de 500 microns

**T1b sm2** : tumeur envahissant la sous-muqueuse sur plus de 500 microns

**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.

### 2. Ganglions envahis N :

**Nx** : ganglions non évaluables

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

**N1** : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques

**N2** : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques

**N3** : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques

**N3 a** : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques

**N3b** : 16 ou plus ganglions régionaux métastatiques

**3. Métastases à distance M: M0 : pas de métastase**

**M1** : métastase à distance (dont ganglions rétropancréatiques, mésentériques, para aortique, sus-claviculaire)

VIII-2.2.Stades pTNM (8ème édition) 2018 :

Tableau 3 : Stades pTNM (8ème édition) 2018

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

### VIII-2.3. Classification échocendoscopique:

**usT1** : Tumeur limitée à la muqueuse (3e et 5e couche hyperéchogène intacte)

**usT2** : Tumeur atteignant la musculuse sans la dépasser (5e couche hyperéchogène intacte)

**usT3** : Tumeur dépassant la séreuse (5e couche hyperéchogène franchie)

**usT4** : Envahissement d'un organe de voisinage.

**usN0** : Pas d'adénopathie d'allure néoplasique

**usN+** : Présence d'adénopathie d'allure néoplasique

### IX-FACTEURS PRONOSTIC :

Les facteurs de mauvais pronostic les plus importants après un traitement à visée curative après résection chirurgicale sont [140].

#### IX-1. Facteurs liés à la tumeur:

- Le site de la tumeur : les cancers de l'estomac proximal ont une valeur péjorative sur le pronostic.
- Le stade : Le stade de la maladie au moment du diagnostic est le principal facteur pronostique [141] :
  - Le degré d'invasion trans pariétale (T3-T4), la taille tumorale (> 4 cm)
  - La présence de ganglions envahis, le ratio ganglions envahis/nombre total prélevés (> 20 %),
- Le type histologique : les carcinomes colloïdes muqueux sont de mauvais pc [142]

#### IX-2. Facteurs liés aux patients:

- Âge > 70 ans
- L'âge > à 65 ans a une valeur péjorative

### IX-3.Facteurs liés au traitement:

- Type de la chirurgie : valeur péjorative de la chirurgie palliative
- Limites d'exérèses : la présence d'un résidu tumoral macro- (R2) ou microscopique (R1) ont une valeur péjorative sur le pronostic.
- La présence de cellules néoplasiques ainsi qu'un taux élevé d'ACE dans le liquide de lavage péritonéal<sup>1</sup> sont des éléments prédictifs de la survenue de récurrence péritonéale et de mauvais pronostic pour la survie. [143]

## X-TRAITEMENT

### X-1.Bilan pré thérapeutique

1. L'évaluation de l'état général (échelle de l'OMS ou l'échelle de Karnofsky) .
2. L'évaluation oncogériatrique (si âge > 70 ans et score G8 < 14/17)
3. Bilan biologique : CA19.9, ACE, évaluation de la fonction rénale (clairance de la créatinine)
4. L'évaluation cardiologique (ECG, et évaluation de la fraction d'éjection)
5. Un bilan pulmonaire (EFR) en fonction du terrain si une chirurgie avec thoracotomie est envisagée
6. L'évaluation de l'état nutritionnel et le réévaluer régulièrement : L'état nutritionnel

constitue un facteur pronostic important en oncologie digestive, la prévalence de la dénutrition dépasse les 60 % chez les patients atteints de cancer œsogastrique [144, 145]. Elle est souvent sous diagnostiquée et de cause multifactorielle.

- Le diagnostic de la dénutrition en oncologie est basé sur des critères cliniques :
  - a) Perte de poids : perte de poids  $\geq 5\%$  en 1 mois ou  $\geq 10\%$  en 6 mois ou  $\geq 10\%$  par rapport au poids habituel avant le début de la maladie ;
  - b) Indice de masse corporelle (IMC) : chez les moins de 70 ans : IMC < 18,5 et chez les personnes âgées ( $\geq 70$  ans) : IMC < 21
  - c) Anthropométrie : la mesure de la circonférence musculaire brachiale utilisée dans des situations particulières ou la mesure du poids et l'IMC n'est pas fiable et peut

être surestimée comme les pathologies augmentant l'hydratation extracellulaire (œdèmes, ascite) ou d'obésité .

- Une fois le diagnostic de dénutrition posé, l'évaluation de sa sévérité repose sur des critères cliniques (perte de poids, IMC) et biologiques (Albuminémie). Le dosage du Préalbunémie est réservé uniquement au suivi des interventions nutritionnelles.
- Il est indispensable avant toute intervention chirurgicale oncologique programmée d'identifier les patients à risque de dénutrition afin d'améliorer le pronostic et les suites postopératoires
- La prise en charge nutritionnelle périopératoire repose sur le grade nutritionnel (GN, Tableau 3) selon les recommandations . [146, 147]

## X-2.LA CHIRURGIE:

La chirurgie est la principale option de traitement pour les patients atteints d'un cancer gastrique localisé. La résection complète avec des marges négatives est largement considérée comme un objectif standard, tandis que le type de résection (gastrectomie subtotale ou totale) et l'étendue du curage ganglionnaire restent des sujets controversés.

### X-2.1.Principes de chirurgie:

L'objectif principal de la chirurgie est de réaliser une résection complète avec des marges négatives (résection R0), cependant seulement 50 % des patients subiront une résection R0 de leur tumeur primitive [148]. Une résection R1 indique une maladie résiduelle microscopique et une résection R2 indique une maladie résiduelle macroscopique en l'absence de métastase à distance [149]. Une résection gastrique adéquate pour obtenir des marges microscopiques négatives le long de la tumeur avec curage ganglionnaire est préférable pour les tumeurs résecables T1b à T3, tandis que les tumeurs T4b nécessitent une résection en bloc élargie aux structures impliquées . [150]



## X-2.2.Types de chirurgie:

Les deux procédures ont une probabilité de survie similaire. Les auteurs estiment que la SG, qui a été associée à un meilleur état nutritionnel et à une meilleure qualité de vie, devrait être la procédure de choix, à condition que le bord proximal de la résection tombe dans les tissus sains.

### a) La gastrectomie subtotale :

Est l'approche chirurgicale privilégiée pour les cancers gastriques distaux. Cette procédure a un résultat chirurgical similaire à celui de la gastrectomie totale, mais avec beaucoup moins de complications [150]. La gastrectomie proximale et la gastrectomie totale sont toutes deux indiquées pour les cancers gastriques proximaux et sont généralement associées à une déficience nutritionnelle postopératoire. La mise en place d'une sonde d'alimentation doit être envisagée pour certains patients subissant une gastrectomie totale, en particulier ceux qui recevront une radiochimiothérapie postopératoire.

### X.2.2.1:La gastrectomie totale :

Indiquée pour les tumeurs proximales cependant pour les tumeurs distales. Les deux techniques (gastrectomie totale ou subtotale ) ont une probabilité de survie similaire [151]. Par conséquent, la technique qui est associée à un meilleur état nutritionnel et à une meilleure qualité de vie, devrait être la procédure de choix, à condition que le bord proximal de la résection tombe dans les tissus sains R0.

### X.2.2.2:La gastrectomie totale élargie :

#### **Cancer du cardia**

Gastrectomie totale avec œsophagectomie partielle par voie abdominale, curage ganglionnaire et élargissement aux organes de voisinage si nécessaire

#### **Cancer de l'antre :**

gastrectomie 4/5 avec anastomose gastro-jéjunale, curage ganglionnaire avec élargissement aux organes de voisinage si nécessaire avec marge de sécurité de 6cm en amont de la tumeur et de 2cm au niveau du duodénum proximal

cancer du fundus, corps, grosse tubérosité, limite plastique, cancer antral associé à des lésions dysplasiques diffuses : gastrectomie totale, curage ganglionnaire et élargissement aux organes de voisinage si nécessaire

### X.2.2.3:La gastrectomie palliative :

Chez les patients atteints d'une maladie incurable, les résections gastriques doivent être réservées à la palliation des symptômes (par exemple, obstruction ou saignement incontrôlable) et ne doivent pas inclure le curage des ganglions lymphatiques [152, 153].La dérivation gastrique avec gastro-jéjunostomie (ouverte ou laparoscopique) est préférable à la pose d'une prothèse endoluminale chez les patients atteints d'obstruction de la lumière gastrique, s'ils sont aptes à la chirurgie et ont un bon pronostic à moyen terme en raison de taux plus faibles de symptômes récurrents.[154, 155].

Une dérivation externe par la mise en place d'une gastrostomie d'alimentation et/ ou d'une sonde d'alimentation de jéjunostomie peut également être envisagée.

La chimiothérapie est le traitement du cancer gastrique avancé. La question de savoir si l'ajout de la gastrectomie à la chimiothérapie améliore la survie des patients reste controversée. L'étude (fujitani2016) a montré qu'il n'y a pas de supériorité de la gastrectomie suivie d'une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie en termes de survie globale chez ces patients. À l'opposé les résultats de l'étude de Omori et all publiés en 2019 [156] montrent que la gastrectomie palliative peut améliorer la survie des patients atteints d'un cancer gastrique avancé qui présentent des symptômes urgents et qui sont inaptes à la chimiothérapie.

### X-2.3.Le curage ganglionnaire:

Le curage ganglionnaire peut être classé D0, D1 ou D2 en fonction de l'étendue du prélèvement des ganglions lymphatiques au moment de la gastrectomie. Le curage D0 fait référence à une résection incomplète des ganglions lymphatiques le long de la petite et de la grande courbure de l'estomac. La dissection D1 implique l'ablation du grand et du petit omenta (qui comprend les ganglions lymphatiques cardiaques droits et gauches le long de la petite et de la grande courbure et les ganglions lymphatiques supra-pyloriques le long de l'artère gastrique droite et de la zone sou pylorique). D2 implique un curage D1 ainsi que

l'ablation de tous les ganglions lymphatiques le long de l'artère gastrique gauche, de l'artère hépatique commune, de l'artère coéliquale et de l'artère splénique. Le curage ganglionnaire nécessite un degré important de formation et d'expertise et le curage de type D2 doit donc être réalisé dans des centres expérimentés.

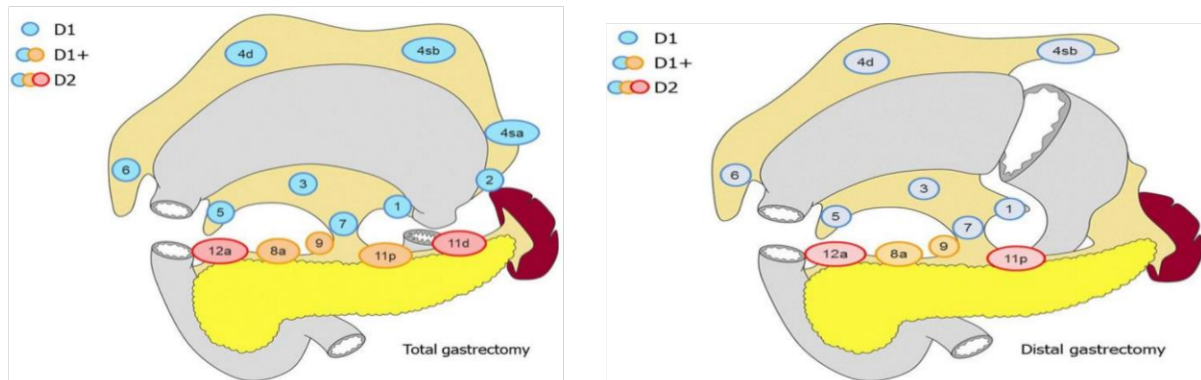


Figure 10 : Curages ganglionnaires D2 en fonction de la localisation tumorale. [157, 158]

La gastrectomie avec curage des ganglions lymphatiques de type D2 est le traitement standard du cancer gastrique résécable en Asie [157, 158] et dans les pays occidentaux [95, 159], le curage ganglionnaire étendue de type D2 contribue à une stadification précise de la maladie, cependant, sa contribution à la prolongation de la survie n'est pas claire. Les premiers résultats de deux grands essais randomisés n'ont pas réussi à démontrer un bénéfice significatif en termes de survie pour le curage ganglionnaire de type D2 par rapport à D1 [160-162]. Dans l'essai du groupe néerlandais [162], 711 patients qui ont subi une résection chirurgicale à visée curative ont été randomisés pour subir un curage ganglionnaire D1 ou D2. La morbidité postopératoire (25 % contre 43 %,  $P < 0,001$ ) et la mortalité (4 % contre 10 %,  $P = 0,004$ ) les taux étaient plus élevés chez les patients ayant subi un curage ganglionnaire D2, sans différence de SG (30 % contre 35 %,  $P = 0,53$ ) entre les deux groupes. Après un suivi médian de 15 ans, le curage ganglionnaire D2 était associé à une diminution des récurrences locales (12 % contre 22 %), des récurrences régionales (13 % contre 19 %) et des décès liés au cancer gastrique (37 % contre 19 %), mais les taux de SG étaient similaires entre les deux groupes (21 % et 29 %, respectivement,  $P = 0,34$ ). L'essai coopératif britannique mené par le Medical Research Council [161] n'a pas non plus réussi à démontrer une amélioration de la survie pour le curage ganglionnaire type D2 par rapport à D1 (taux de SG sur 5 ans de 35 % et

33 %, respectivement). Par conséquent, le curage ganglionnaire type D2 est considéré comme une procédure recommandée, mais non obligatoire en occident.

En revanche, d'autres rapports provenant de pays occidentaux suggèrent que le curage des ganglions lymphatiques D2 est associé à moins de complications postopératoires et à une tendance à l'amélioration de la survie lorsqu'il est réalisé dans des centres qui ont suffisamment d'expérience en matière d'opération et de gestion postopératoire [163, 164]. Dans un essai randomisé de phase II comparant le curage ganglionnaire D1 versus D2 mené par le groupe d'étude italien sur le cancer gastrique impliquant 267 patients (133 patients affectés au curage ganglionnaire D1 et 134 patients affectés au curage ganglionnaire D2), la morbidité postopératoire à 30 jours et les taux de mortalité n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes [163, 165]. Après un suivi médian de 8,8 ans, les taux de SG à 5 ans étaient de 66,5 % et 64,2 % après curage D1 et D2 respectivement, bien que cette différence n'a pas été significative (P = 0,695).

La splénectomie de routine n'est pas indiquée sauf si la rate est atteinte ou si une adénopathie hilare étendue est détectée. Dans une étude clinique randomisée, les taux de mortalité et de morbidité postopératoires étaient significativement plus élevés chez les patients ayant subi une gastrectomie totale combinée à une splénectomie que chez ceux ayant subi une gastrectomie totale seule [166]. Une méta-analyse récemment publiée d'essais contrôlés randomisés a également conclu que la splénectomie ne devrait pas être recommandée pour le cancer gastrique proximal, car elle augmente la morbidité opératoire sans améliorer la SG par rapport à la préservation de la rate [167].

### **Recommandations :**

Pour les patients atteints d'un cancer gastrique localisé résécable, les recommandations actuelles selon les recommandations européennes [159] et américaines [95] recommandent une gastrectomie avec un curage ganglionnaire D1 ou D2 modifié, dans le but d'examiner 16 ganglions lymphatiques ou plus. Les recommandations soulignent que le curage des ganglions lymphatiques D2 doit être réalisé par des chirurgiens expérimentés dans des centres spécialisés. La pancréatectomie systématique ou prophylactique n'est pas recommandée en cas de curage ganglionnaire D2, et la splénectomie n'est acceptable que lorsque la rate est atteinte ou qu'une adénopathie hilare étendue est détectée.

### **Nombre de ganglions prélevés :**

Bien qu'il soit suggéré qu'au moins  $\geq 15$  ganglions lymphatiques soient évalués pathologiquement pour parler d'un curage de qualité, le prélèvement et l'évaluation de plus de 25 ganglions lymphatiques est souhaitables [168] et qui pourrait être nécessaire pour améliorer considérablement la survie. L'analyse des données a montré une tendance à l'amélioration de la survie globale (SG) avec un nombre plus élevé de ganglions lymphatiques examinés après une gastrectomie [169]. La tendance à une survie supérieure basée sur un plus grand nombre de ganglions lymphatiques examinés a été confirmée dans tous les sous-groupes de stades.

### **X-2.4.Chirurgie laparoscopique:**

La résection laparoscopique est une approche chirurgicale émergente qui offre plusieurs avantages potentiels (moins de perte de sang, réduction de la douleur postopératoire, récupération accélérée, retour précoce à une fonction intestinale normale et durée d'hospitalisation réduite), mais il n'y avait aucune différence dans la durée opératoire, nombre de ganglions lymphatiques prélevés, mortalité postopératoire ou SG à 5 ans selon une grande méta-analyse asiatique [170] incluant 9337 patients atteints d'un cancer gastrique avancé (5 000 ont subi une gastrectomie laparoscopique et 4 337 une gastrectomie ouverte). Sur la base de ces données et d'autres données suggérant des résultats oncologiques équivalents à l'Est et à l'Ouest, le panel suggère que des approches mini-invasives puissent être envisagées pour certains cas, à condition que le chirurgien ait de l'expérience dans la réalisation de procédures laparoscopiques ou robotisées et ait une expérience en curage ganglionnaire. Les approches invasives ne sont généralement pas recommandées pour les tumeurs gastriques avancées T4b ou N2.

### **Les complications de la chirurgie:**

- Syndrome du petit estomac
- Dumping syndrome : dû au passage rapide du bol alimentaire
- Syndrome post prandial tardif : lié à l'hypoglycémie réactionnelle tardive
- Syndrome de l'anse efférente : accumulation de sécrétions biliopancréatiques dans l'anse afférente qui se distend.
- Diarrhée, Ulcères anastomotiques, Amaigrissement.



## X-3.CHIMIOTHÉRAPIE:

### X-3.1.Chimiothérapie néoadjuvante:

Partant sur une théorie de traitement précoce des micrométastases, la chimiothérapie néoadjuvante permet à la fois la réduction de la masse tumorale en facilitant ainsi le geste chirurgical et tester la chimiosensibilité par l'évaluation de la réponse histologique qui constitue un facteur pronostic. L'intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer gastrique a été mise en évidence dans un premier essai contrôlé randomisé allemand de chimiothérapie néoadjuvante, les patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ont été randomisés pour obtenir quatre séries de chimiothérapie avec du 5-fluorouracile, de la doxorubicine et du méthotrexate (FAMTX) avant la chirurgie ou pour subir une chirurgie seule. Avec un suivi médian de 83 mois [171], l'étude était négative, la médiane de survie après randomisation était de 18 mois dans le groupe FAMTX versus 30 mois dans le groupe chirurgie seule.

La chimiothérapie néoadjuvante a été adoptée sur la base des essais randomisés britanniques de phase III : MAGIC [16] et français FNCLCC et FFCD9703 [17], évaluer à la phase II dans le cadre d'une chimiothérapie périopératoire. Dans le premier essai, Cunningham et al en 2006 ont étudié des tests avec de l'epirubicine, du cisplatine et du Fluorouracile (ECF) sur la survie des patients atteints d'adénocarcinomes et la survie sans progression et globale [135]. Dans le deuxième essai YChou et al en 2011 ont utilisé la combinaison CF sans anthracycline les résultats étaient positifs et la chimiothérapie préopératoire utilisant le 5-fluorouracile/cisplatine a amélioré la survie sans maladie et la survie globale des patients atteints d'adénocarcinome de l'estomac et de la jonction œsogastrique.

Une approche de chimiothérapie purement néoadjuvante a été explorée dans l'essai 40954 de l'Organisation européenne allemande pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) en 2011 [172]. Cet essai clinique de phase III a réparti au hasard 144 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique de stade T3/4 pour recevoir soit une chimiothérapie néoadjuvante type CF (cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> suivi de l'acide folique 500 mg/m<sup>2</sup> et du 5 fluorouracile 2 000 mg/m<sup>2</sup> sur 48 heures ), soit une chirurgie seule. L'essai devait initialement recruter 360 patients, cependant les inscriptions ont été fermées plutôt en raison d'une mauvaise accumulation. Il n'a pas été observé de bénéfice en termes de survie



dans le bras néoadjuvant avec un taux de SG à 2 ans de 72,7 % contre 69,9 % avec la chirurgie seule (HR 0,84 ; IC à 95 % : 0,52-1,35 ; P = 0,466), cinq patients (7,1 %) ont présenté une réponse pathologique complète après un traitement néoadjuvant . Les auteurs ont conclu que l'absence d'avantage en termes de survie avec une chimiothérapie néoadjuvante était peut-être due à une étude de faible puissance et à des taux de résection D2 plus élevés (> 90 % dans les deux bras contre 40 % dans MAGIC) qui pourraient avoir masqué les avantages du bras expérimental.

L'essai néoadjuvant OE05 du Medical Research Council du Royaume-Uni publié en 2017 a permis d'affiner davantage le choix des agents de chimiothérapie pour le cancer gastro-œsophagien résécable [173]. Cet essai de phase III multicentrique, contrôlé randomisé, a réparti au hasard 897 patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage ou de la JOG Siewert de types 1 et 2 résécables chirurgicalement pour recevoir soit 2 cycles de CF [deux cycles de 3 semaines de cisplatine (80 mg/ m<sup>2</sup> jour 1 ) et Fluorouracile (1 g/m<sup>2</sup> par jour les jours 1 à 4)] ou 4 cycles d'ECX [quatre cycles de 3 semaines d'epiribicine (50 mg/m<sup>2</sup> ) et de cisplatine (60 mg/m<sup>2</sup> ) le jour 1, et capécitabine (1 250 mg/m<sup>2</sup> ) par jour]. La SG médiane était de 23 mois avec la CF, contre 26 mois avec l'ECX (HR 0,90 ; IC à 95 % : 0,77–1,05 ; P = 0,19). Le taux de SG à trois ans était de 39 % avec la chimiothérapie type CF contre 42 % avec l'ECX. La conclusion que l'intensification de la chimiothérapie néoadjuvante à 4 cycles d'epiribicine, de cisplatine et de capécitabine n'apporte pas un avantage en termes de survie et, finalement, cette approche néoadjuvante n'a pas pu être recommandée comme norme de soins. En plus cet essai, ainsi que les résultats de l'essai FLOT4, plaiderait contre le fait que l'epiribicine soit un agent de choix dans les schémas thérapeutiques de chimiothérapie périopératoire à trois médicaments.

Comme conclusion et à ce jour, une approche purement néoadjuvante par chimiothérapie n'est pas recommandée par rapport à la chimiothérapie périopératoire avec la prépondérance des résultats des essais de phase III.

### X-3.2.Chimiothérapie adjuvante:

En général ,l'objectif de la chimiothérapie adjuvante est de lutter contre la maladie micrométastatique en diminuant ainsi le risque de récurrence et en conséquence une augmentation de la survie globale des patient et diminution de la mortalité. Plusieurs essais

de phase III ont été entrepris pour évaluer la supériorité de la chimiothérapie adjuvante par rapport à la chirurgie seule [174], cependant, aucun résultat cohérent n'a été observé avant 2010, cela pourrait être expliqué par plusieurs facteurs importants, comme l'énorme hétérogénéité de la cohorte d'étude, un faible nombre de séries réalisées, la qualité des techniques chirurgicales et des régimes de chimiothérapie.

La chimiothérapie adjuvante a été validée pour la première fois au Japon après la publication des résultats de l'essai ACTS-GC Group en 2007, portant sur bénéfice de l'administration d'un Fluoropyrimidine oral qui est le S-1 [14], Le S1 est un métabolite du 5-FU (Tegafur) associé à un inhibiteur de la PDP (Gimeracil) prolongeant ainsi sa demi-vie et de l'Otéracil potassium (limitant les effets digestifs toxiques du 5-FU). Il occupe une place centrale au Japon, il n'est cependant pas développé en Occident où une étude internationale (étude FLAGS) n'a pas montré de supériorité et d'efficacité de l'association cisplatine-S1 par rapport au CF (médiane de survie à 8,6 vs 7,9 mois) bien que son profil de tolérance soit significativement meilleur [175]. Une étude de méta-analyse, réalisée par le groupe GASTRIC en 2010, sur la base issue de 17 essais différents avec un suivi médian de plus de 7 ans, a montré qu'une chimiothérapie adjuvante à base de schémas thérapeutiques au Fluorouracile après une résection curative des cancers gastriques réduit significativement le taux de mortalité des patients par rapport à la chirurgie seule [176], cette réduction de la mortalité est de 18 %, et une amélioration absolue de 6 % de la survie globale après 5 ans et une réduction de 18 % du risque de rechute a également été observée. De même, d'autres essais de phase III, dont le CLASSIC en 2012 a prouvé que le traitement adjuvant postopératoire après gastrectomie D2 est une stratégie thérapeutique très efficace avec une polychimiothérapie adjuvant type XELOX (Capecitabine, Oxalioplatine) qui pourrait être une approche valable dans les carcinomes gastriques résécables chez les patients asiatiques [177]. Une récente méta-analyse menée en Asie en 2023 [178] regroupant les deux essais CLASIC et ACTS-GS a soutenu les résultats sur le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante postopératoire qui était associée à une amélioration de la survie globale et de la survie sans maladie chez les patients présentant un cancer de l'estomac résécable stade II ou III après gastrectomie D2.

De nos jours, il est clair que la chimiothérapie adjuvante apporte un bénéfice en survie aux cancers gastrique résécable pour un stade  $\geq$  T2 ou N+ [95, 157, 159].

### X-3.3.Chimiothérapie périopératoire:

La chimiothérapie périopératoire pour le cancer gastrique a été établie et a montré qu'elle améliorait la survie dans deux essais cliniques de référence :

1. L'étude britannique MAGIC [16], de phase III utilisant trois cycles de 3 semaines d'epirubicine, de cisplatine et de fluorouracil (ECF) suivis d'une intervention chirurgicale et trois cycles ECF en postopératoire chez des patients atteints d'un cancer gastrique résecable de stade II et III ,a démontré une amélioration de la survie à 5 ans de 23 % à 36 % (risque relatif (RR) de décès 0,75 ; Intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,600,93 ; P ¼ 0,009).

2. L'étude française FNCLCC/FFCD 9703 [17] : un essai multicentrique de phase III qui a évalué un régime de cisplatine et 5FU périopératoire ou les patients ont reçu deux à trois cycles de cisplatine et de fluorouracil avant et après la chirurgie (n = 224 patients ; 25 % avaient un adénocarcinome gastrique), les auteurs ont rapporté que la chimiothérapie périopératoire au Fluorouracile et au cisplatine augmentait de manière significative le taux de résection curative, la PFS et la SG chez les patients atteints d'un cancer résecable et suggérant que les Anthracyclines pourraient ne pas être nécessaires pour des résultats optimaux, le taux de SG à 5 ans était de 38 % pour les patients du groupe chimiothérapie périopératoire et de 24 % pour les patients du groupe chirurgie seule (P = 0,02). Les taux de PFS correspondants sur 5 ans étaient respectivement de 34 % et 19 %. Selon ces résultats.

La chimiothérapie périopératoire associant le Fluorouracile et le cisplatine constituent une option de traitement valable pour les patients atteints d'un cancer gastrique résecable.

#### X.3.3.1:Chimiothérapie de type FLOT:

##### A) Histoire :

La toute première chimiothérapie chimiothérapie qui a été approuvée dans le traitement du cancer de l'estomac était en 1997 [179], suite un essai randomisé soit pour la chimiothérapie plus des soins de support, soit pour des soins de support seulement. La chimiothérapie était le schéma ELF consistant en 5 Fluorouracile, Leucovorine et Etoposide, ou, chez les patients âgés avec de mauvaises performances, un schéma 5-fluorouracile/Leucovorine (FLv) [179]. Les objectifs de cette étude étaient la survie globale et la qualité de vie. Les résultats étaient en faveur du bras des patients du groupe chimiothérapie

.(45 %) avaient une qualité de vie améliorée ou prolongée pendant une période minimale de 4 mois par rapport à ceux du groupe soins de support (20 %). La survie globale était plus longue dans le groupe chimiothérapie (médiane 8 vs 5 mois,  $P = 0,003$ ). De plus, la survie sans progression était plus longue pour les patients randomisés pour la chimiothérapie (médiane 5 contre 2 mois,  $P = 0,03$ ).

L'oxaliplatine, un composé de platine de troisième génération, s'est avérée efficace dans le cancer colorectal et présente un profil de toxicité favorable par rapport au cisplatine. L'histoire a débuté en 2004 , après l'adoption du protocole de polychimiothérapie bihebdomadaire type FLO (Fluorouracile, Acide folique et oxaliplatine) chez les patients atteints de cancer de l'estomac localement avancé ou métastatique, suite au résultat d'un essai allemand de phase II [180] ,qui était une étude comparative avec le protocole standard de l'époque le FOLFOX6 [181] ( Oxaliplatine :  $100 \text{ mg/m}^2$  ,Acide Folinique : $400 \text{ mg/m}^2$  en perfusion intraveineuse de 2 heures suivi d'un bolus de 5 fluorouracil  $400 \text{ mg/m}^2$  en perfusion de 10 minutes puis de 5 fluorouracil : $3\ 000 \text{ mg /m}^2$  en perfusion continue de 46 heures tous les 14 jours) . Cependant, FOLFOX6 provoquait une toxicité importante, y compris une myélosuppression de grade 3 et 4. Le protocole FLO consistait à donner des doses réduites d'oxaliplatine ( $85 \text{ mg/m}^2$  vs  $100 \text{ mg/m}^2$  ) sans bolus de FU et du FU continu ( $2,6 \text{ g/m}^2$  sur 24 heures vs  $3,0 \text{ g/m}^2$  sur 48 heures plus bolus FU  $400 \text{ mg/m}^2$  ) administré toutes les 2 semaines. Les résultats de cet essai étaient en faveur du protocole FLO avec des taux de réponse ,la survie sans progression et la survie globale étaient comparables à ceux obtenus avec d'autres schémas de chimiothérapie combinée, y compris FOLFOX6,ECF,DCF [181-184] avec un profil de toxicité significativement moindre , la neuropathie périphérique était de grade 1 et 2 .En conséquence, aucun arrêt de traitement lié à une neuropathie n'a été signalé, absence de neuropathie de grade 3 et 4.En raison de son profil de faible toxicité, FLO représente une modalité de traitement efficace et bien tolérée pour les patients atteints d'un cancer gastrique localement avancé et métastatique. Dans ce cadre de raisonnement, ces résultats étaient l'objet d'une amélioration dans le cadre d'une stratégie thérapeutique par l'ajout d'un troisième médicament actif, et l'intégration de la chirurgie après une chimiothérapie néoadjuvante type FLO chez les patients qui présente un cancer gastrique localisé résécable. (Albatrane 2008) est une étude phase II conçue pour comparer le protocole FLO (Fluorouracile, la leucovorine et l'oxaliplatine) avec le FLP (Fluorouracile, la leucovorine et le



cisplatine) chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé, le protocole FLP est le protocole CF modifié (cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, jour 1 ; FU 1 000 mg/m<sup>2</sup>, jours 1 à 5 ; tous les 29 jours) [185, 186] qui étaient considérées comme l'une des thérapies standard pour les patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (PFS). L'étude a démontré la non--infériorité de l'oxaliplatine versus le cisplatine dans le traitement des patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Il y avait une tendance à l'amélioration de la SSP médiane avec FLO par rapport à FLP (5,8 contre 3,9 mois, respectivement ; P = 0,077), avec une réduction de la toxicité par rapport au FLP. En conséquence FLO présentait comme une option de traitement particulièrement utile pour les patients adultes âgés et généralement pour les patients qui sont considérés comme n'étant pas capables de tolérer un triplet plus intensif ou une combinaison contenant du cisplatine (EOX,ECF,DCF) [187]. FLO peut également représenter une base moins toxique pour les combinaisons triples contenant du Docetaxel.

Le Docetaxel (Taxotere) a prouvé son efficacité dans le protocole DCF[184, 187], associant : Docetaxel, cisplatine et Fluorouracile et qui a amélioré l'efficacité dans le cancer gastrique, mais il a été associée à une toxicité importante. C'est dans ce contexte que l'adjonction du Docetaxel au protocole FLO qui est devenu FLOT s'inscrit, ce nouveau régime a été étudié comme une alternative au régime DCF, qui s'est avéré efficace, mais a été associé à des effets toxiques importants pour donner une chimiothérapie plus tolérable, vérifier dans un essai de phase II [188], qui a montré que le régime FLOT a une toxicité acceptable tandis que les taux de réponse et la survie médiane des patients sont dans la fourchette de ceux rapportés avec DCF ou dans d'autres études. Même si les régimes à base de Taxane ont montré une amélioration de la SSP plutôt qu'un régime à base d'Anthracycline, cependant, la différence n'était pas statistiquement significative comme l'a montré une méta-analyse en 2017 dont l'objectif est l'étude de l'efficacité et la sécurité de la chimiothérapie systémique à base de Taxane pour le cancer gastrique avancé [189]

### X.3.3.2:FLOT périopératoire :

Dans l'essai randomisé contrôlé de phase II/III FLOT-4 d'Al Batran et al [112, 190] ont comparé la chimiothérapie périopératoire au Fluorouracile, à la leucovorine, à l'oxaliplatine et au Docetaxel (FLOT) au schéma thérapeutique standard ECF. Chez les patients présentant un adénocarcinome gastrique ou de la JOG non métastatique résecable ( $\geq T2$  et/ou N+).

Dans la partie phase II de l'étude [112] , 265 patients ont été randomisés pour recevoir soit trois cycles préopératoires et postopératoires d'ECF (n = 137), soit quatre cycles préopératoires et postopératoires de FLOT (n = 128). Les résultats ont montré que FLOT était associé à des proportions significativement plus élevées de patients obtenant une réponse histologique complète (pCR) que ne l'était l'ECF (16 % ; IC à 95 %, 10– 23 contre 6% ; IC à 95 %, 3–11 ; P = 0,02). De plus, FLOT a été associé à une réduction du pourcentage de patients présentant au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4, (40 % des patients dans le groupe ECF vs 25% des patients du groupe FLOT).

Dans la partie phase III de l'essai [190], 716 patients ont été randomisés pour recevoir FLOT (n = 356) ou ECF (n = 360). Les résultats ont montré que la SG médiane était augmentée dans le groupe FLOT par rapport au groupe ECF (50 mois contre 35 mois ; HR : 0,77 ; IC à 95 %, 0,63-0,94). Le pourcentage de patients présentant des événements indésirables graves liés à la chimiothérapie était le même dans les deux groupes (27 % dans l'ECF contre 27% dans le groupe FLOT). Par conséquent, le FLOT a intégré les recommandations internationales . Cependant, en raison de la toxicité considérable associée au régime FLOT rend son utilisation chez certains patients présentant un bon indice de performance.

De plus, Schulz et al. Un essai de phase 2 portant sur 50 patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante type FLOT a montré que le régime FLOT a amélioré la SSP (32,9 mois) de manière significative par rapport à la chirurgie seule (15).[191] avec un taux de pCR a 20% et TRG1 a 20%.



### X.3.3.3: Effets secondaires et tolérance du protocole FLOT:

Parmi les effets secondaires, les plus fréquents induits par la chimiothérapie de type FLOT sont :

- 1 Toxicité hématologique : Anémie, Thrombopénie, Neutropénie de grade 3 à 4 avec un risque d'infection (fièvre, frissons, etc).
- 2 Troubles digestifs : Nausées / Vomissements / Perte d'appétit et diarrhée : constituent la toxicité non hématologique la plus signalée,
- 3 Mucites / Aphtes : Selon leurs grade de gravité a traité dès le début de traitement par des bains de bouche ,mesures hygiéniques (le froid soulage les aphtes : glaçons, glaces, boissons rafraichissantes, etc.)
- 4 Neuropathie périphérique et le Syndrome main pied

Selon l'étude de référence ,la chimiothérapie de type FLOT n'entraîne pas plus d'événements indésirables graves, pas plus de décès toxiques, et pas plus de morbi-mortalité postopératoire que le bras contrôle ECF/ECX. Le profil de toxicité des 2 traitements est simplement différent , FLOT induit plus de diarrhées, de leuconéutropénies (en particulier sévères, 51 %), les infections (18 % d'infections sévères), la neuropathie périphérique, cependant en pratique quotidienne, il existe un sentiment partagé par la communauté médicale que FLOT est un traitement plus toxique chez certains sujets , théoriquement il existe des situations ou la chimiothérapie plus particulièrement le Docetaxel donne plus de toxicité notamment : une hypo- Abuminémie en lien avec la dénutrition ou encore de polymorphismes de CYP3A4, un cytochrome impliqué dans le métabolisme du Docetaxel ( diminution de clairance ) [192]. Aussi le cas particulier du déficit en DPD: La dihydropyrimidine déshydrogénase qui est une enzyme indispensable à l'élimination du 5FU ou de la capécitabine. Un déficit total (0.01 à 0.5 % des patients) ou partiel (3 à 5 % des patients) peut entraîner un surdosage potentiellement mortel. Alors que la recherche d'un déficit en (DPD) n'est pas obligatoire dans les recommandations internationales, elle est a suspecter devant des symptômes exagérés disproportionnés , il est effectué obligatoirement avant toute initiation d'une chimiothérapie dans certaine région comme en France depuis 2019.

La recherche du déficit en DPD peut être réalisée par phénotypage (mesure directe ou indirecte de l'activité enzymatique : dosage de l'uracilémie ) ou par génotypage (recherche des principaux polymorphismes fonctionnels du gène DPYD) .

**Un déficit total** : (uracilémie  $\geq$  150 ng/ml) : contre-indique l'utilisation des fluoropyrimidines. Et

**un déficit partiel** : (uracilémie entre 16 et 150 ng/ml), nécessite une adaptation de la posologie.

De plus une étude de la qualité de vie qui a précédé FLOT-4 et qui comparait une trichimiothérapie avec Docetaxel (FLOT) à une bichimiothérapie sans Docetaxel (FLO), il a été rapporté un pourcentage de dégradation significative (supérieure à 10 points) du score global de qualité de vie de l'EORTC trois fois plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans exposés à FLOT (FLOT, 54 % ; FLO 18 %) dans les 8 premières semaines de traitement [193].

#### X-3.4. Intrapéritonéale hyperthermique (CHIP):

Suite à une chirurgie de cytoréduction, la CHIP permet la perfusion de fortes doses de chimiothérapie directement dans la cavité abdominale, là où la chimiothérapie systémique ne peut pas atteindre efficacement. Cette procédure peut potentiellement améliorer les résultats à long terme et offrir davantage d'options de traitement aux patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Cette technique a été vérifiée en terme d'efficacité et sécurité dans une méta-analyse effectuée en 2007 [194]. L'étude a montré que la chimiothérapie intrapéritonéale peropératoire hyperthermique (CHIP), avec ou sans chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire précoce après la résection d'un cancer primitif gastrique avancé, est destinée à augmenter le taux de survie globale, mais avec des risques plus élevés d'abcès intra-abdominaux et de neutropénie.

Cette technique fait actuellement l'objet d'essais cliniques. Dans l'étude CYTO-CHIP [195], qui a inclus 277 patients présentant des métastases péritonéales d'un cancer gastrique et ayant subi une chirurgie cytoréductrice avec la CHIP (n = 180) ou chirurgie cytoréductrice seule (n = 97), l'ajout de la CHIP a amélioré la SG et la PFS, sans augmenter la morbidité ou la mortalité. Cependant, l'analyse des sous-groupes retrouve une atteinte péritonéale plus importante dans les stades avancés même après la CHIP. Par conséquent, la chirurgie

cytoréductrice suivie de CHIP peut être efficace pour des patients strictement sélectionnés présentant des métastases péritonéales limitées.

Dans un autre essai de phase II [196], 20 patients atteints d'adénocarcinome gastrique et de cytologie péritonéale positive ou de carcinose qui avaient terminé une chimiothérapie systémique ont subi une cytoréduction ; une gastrectomie et une CHIP vec 30 mg de mitomycine C et 200 mg de cisplatine. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG), avec un critère secondaire de complications postopératoires. Les taux de morbidité et de mortalité à 90 jours étaient respectivement de 70 % et 0 %. La SG médiane à partir de la date de la cytoréduction, de la gastrectomie et de la CHIP était de 16,1 mois ; les taux de SG à 1, 2 et 3 ans à partir du diagnostic de maladie métastatique étaient respectivement de 90 %, 50 % et 28 %. Des résultats qui sont encourageants, mais qui doivent être soutenus par d'autres essais multicentriques de phase III pour confirmer les résultats de survie et d'innocuité.

Sur la base de ces données disponibles, les guidelines ne recommandent cette technique que comme une alternative thérapeutique pour les patients de stade IV soigneusement sélectionnés dans le cadre d'essais cliniques uniquement.

Plusieurs petites études portant sur un seul groupe ont démontré la capacité de la radiochimiothérapie préopératoire à produire une réponse pathologique dans le cancer gastrique résécable, cependant la valeur de la chimioradiothérapie préopératoire dans le traitement du cancer gastrique résécable reste incertaine depuis les essais contrôlés randomisés de phase III démontrant un bénéfice de survie dans le cancer gastrique. Les schémas thérapeutiques répertoriés dans les recommandations pour la chimioradiothérapie préopératoire sont en grande partie issus d'essais de phase II/III impliquant des patients atteints de cancers de l'œsophage et/ou de la JOG.

Les résultats de l'essai randomisé multicentrique de phase III CROSS ont montré que la radiochimiothérapie préopératoire avec du Paclitaxel et du Carboplatine améliorait significativement la SG et la DFS par rapport à la chirurgie seule chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de l'JOG résécable.

## X-4.RADIOTHÉRAPIE:

### X-4.1.Radiochimiotherapie préopératoire :

La valeur de la chimioradiothérapie préopératoire dans le traitement du cancer gastrique résecable reste incertaine, les essais contrôlés randomisés de phase III démontrant une survie, les bénéfiques dans le cancer gastrique font défaut et les schémas thérapeutiques répertoriés dans les guidelines pour la chimioradiothérapie préopératoire sont en grande partie issus d'essais de phase II/III impliquant des patients atteints de cancers de l'œsophage et/ou de l'JOG [197, 198].

Les résultats de l'essai randomisé multicentrique de phase III CROSS [199] ont montré que la chimioradiothérapie préopératoire avec du paclitaxel et du carboplatine améliorait significativement la SG et la PFS par rapport à la chirurgie seule chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de l'JOG résecable (T2-3, N0-1, M0) (n = 368). La durée médiane de survie était de 49 mois dans le bras de chimioradiothérapie préopératoire, contre 24 mois dans le bras de chirurgie seule. Le taux de résection R0 était également plus élevé dans le bras de chimioradiothérapie préopératoire que dans le bras de chirurgie seule (92 % contre 69 %, respectivement). La SG médiane était significativement améliorée dans le groupe de chimioradiothérapie préopératoire après une durée médiane de suivi de 84,1 mois.

### X-4.2.Radiochimiotherapie postopératoire :

L'essai historique INT-0116 publié en 2001 a étudié l'efficacité de la chirurgie suivie d'une chimiothérapie postopératoire et d'une radiochimiothérapie sur la survie de patients atteints d'adénocarcinome gastrique ou de la JOG résecable [13]. Dans cet essai, 556 patients (stade IB à IV, M0) qui n'avaient pas reçu de traitement préopératoire ont été randomisés pour recevoir une intervention chirurgicale suivie d'une chimiothérapie postopératoire plus une radiochimiothérapie (n = 281 ; bolus de Fluorouracile et de Leucovorin avant et après une radiochimiothérapie concomitante avec le même schéma) ou une intervention chirurgicale seule (n = 275). La majorité des patients avaient des tumeurs T3 ou T4 (69 %) et maladie avec ganglions positifs (85 %). Après un suivi médian de 5 ans, la SG médiane dans le groupe chirurgical uniquement était de 27 mois, contre 36 mois dans le groupe chimiothérapie postopératoire plus radiochimiothérapie (P = 0,005).

Le groupe radiochimiothérapie présentait également de meilleurs taux de SG sur 3 ans (50 % contre 41 %) et de PFS (48 % contre 31 %) que le groupe de chirurgie seule. Au-delà de 10 ans, la survie est restée améliorée chez les patients traités par radiochimiothérapie e postopératoire.

Les résultats de l'essai Intergroupes 0116 [200], ont établi l'efficacité de la radiochimiothérapie postopératoire chez les patients présentant un adénocarcinome gastrique ou JOG complètement réséqué qui n'ont pas reçu de traitement préopératoire. Cependant, la posologie et le cycle d'administration de la chimiothérapie utilisés dans cet essai étaient associés à des taux élevés de toxicités hématologiques et gastro-intestinales de grade 3 à 4 (54 % et 33 %, respectivement). Parmi les 281 patients affectés au groupe de chimioradiothérapie, 17 % ont arrêté le traitement et trois patients sont décédés des suites de toxicités liées à la radiochimiothérapie, notamment une fibrose pulmonaire, des événements cardiaques et hématologiques. Par conséquent, les doses et le calendrier des agents de chimiothérapie utilisés dans l'essai INT-0116 ne sont pas adoptés et ont été modifiés dans les recommandations.

La mise à jour du même essai [200] en 2010 a montré que la qualité du curage ganglionnaire au cours de la gastrectomie peut influencer l'efficacité de la radiochimiothérapie postopératoire. Une analyse rétrospective comparant les résultats des patients traités par chirurgie seule à ceux des patients traités par radiochimiothérapie postopératoire a rapporté que la radiochimiothérapie postopératoire était associée à des taux de récurrence significativement plus faibles après curage ganglionnaire D1. Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans les taux de récurrence entre les deux groupes après curage ganglionnaire D2.

Les résultats de l'essai de phase III ARTIST [201], comparant la chimiothérapie adjuvante seule (Capécitabine plus Cisplatine) à l'ajout de la radiothérapie (radiothérapie concomitante à la capécitabine) dans un cancer gastrique complètement réséqué avec curage ganglionnaire D2, ont confirmé que radiochimiothérapie postopératoire ne réduisait pas significativement les taux de récurrence après dissection des ganglions lymphatiques D2 chez les patients atteints d'un cancer gastrique réséqué de manière curative par rapport à la chimiothérapie postopératoire.



Le dernier essai ARTIST 2 [202] publié récemment, essai randomisé de phase III comparant la chimiothérapie adjuvante : S-1 avec l'oxaliplatine à la radiochimiothérapie postopératoire avec S-1 et oxaliplatine chez des patients atteints d'un cancer gastrique avec atteinte ganglionnaire positive après un curage type D2 .Il n'a démontré aucun bénéfice en termes de survie pour l'ajout d'une radiothérapie à la chimiothérapie postopératoire chez 546 patients avec ganglions positifs ayant reçu un curage D2 (PFS à 3 ans de 74,3 % contre 72,8 % pour la chimiothérapie postopératoire et la radiochimiothérapie postopératoire, respectivement avec un P=0,879). Par conséquent, la chimioradiothérapie postopératoire est recommandée pour les patients qui ont subi moins d'un curage D2. Tandis que les patients ayant reçu un curage ganglionnaire D2 doivent être traités par chimiothérapie adjuvante postopératoire.

La récente étude CRITICS [203] de phase 3 a évalué le bénéfice de la radiochimiothérapie adjuvante par rapport à une chimiothérapie adjuvante chez les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie oncologique. CRITICS a porté sur 788 patients avec cancer gastrique résécable qui ont tous reçu une chimiothérapie préopératoire de 3 cycles comportant de l'épirubicine, un dérivé platine et du Capécitabine. Les patients ont ensuite été randomisés en deux groupes : l'un a poursuivi avec 3 cycles de la même chimiothérapie et l'autre a reçu une radiothérapie, à raison de 45 Gy en 25 fractions, plus une chimiothérapie combinant paclitaxel hebdomadaire et capécitabine. Après un suivi de 50 mois, la survie à 5 ans était similaire dans les deux groupes (40,8 % et 40,9 %) avec une tolérance différente : plus d'effets secondaires de type hématologique dans le groupe chimiothérapie et de type gastro-intestinal dans le groupe radio chimiothérapie. l'essai est en cours ,reste à apprécier si certaines sous-populations sont plus susceptibles de bénéficier de l'une ou l'autre de ces stratégies.

#### X-4.3. Radiochimiothérapie pour les tumeurs non résécables :

La chimioradiothérapie seule peut être proposée aux patients médicalement aptes et atteints d'une maladie non résécable. Étant donné que les données sur le cancer gastrique sont limitées, le comité recommande l'extrapolation des schémas thérapeutiques de chimioradiothérapie à base de Fluorouracile dont l'efficacité a été prouvée dans le carcinome de l'œsophage (voir Radiochimiothérapie préopératoire ci-dessus). Les schémas thérapeutiques préférés dans ce contexte incluent FOLFOX ainsi que le Fluorouracile et le



cisplatine. Un autre schéma thérapeutique recommandé est la Fluoropyrimidine (Fluorouracile ou Capécitabine) et le paclitaxel (catégorie 2B). La chimioradiothérapie avec FOLFOX ou le Fluorouracile et le cisplatine s'est révélée efficace dans un essai randomisé de phase III mené auprès de patients atteints d'un cancer de l'œsophage non résecable. Un essai portant sur des patients atteints d'un carcinome de l'œsophage de stade II à IV a confirmé l'innocuité et l'efficacité de FOLFOX associé à la RT avec ou sans chirurgie. Dans l'essai FFCO 9102, la survie était similaire chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage recevant une chimioradiothérapie à base de Fluorouracile et de cisplatine avec ou sans chirurgie. De plus, les patients peuvent recevoir une Fluoropyrimidine associée au Paclitaxel, qui s'est avérée efficace pour produire Réponse pathologique dans le cancer gastrique résecable ,après traitement, les patients doivent être reclassés pour déterminer si la chirurgie est une option. La chirurgie est préférable pour les patients présentant une maladie résecable après une radiochimiothérapie , tandis que ceux dont la maladie n'est toujours pas résecable doivent bénéficier d'une prise en charge palliative.

#### X-5.THÉRAPIES CIBLÉES:

Dans le cancer gastrique avancé, les principales options thérapeutiques, basées sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur gastrique, sont le Ramucirumab et le Trastuzumab (ciblant respectivement VEGFR2 et HER2) [204, 205].dans le cas du cancer localisé résecable l'efficacité d'une thérapie ciblée anti-HER a été évaluée dans 2 études qui ont démontré l'absence de bénéfice significatif a l'ajout d'un anti-HER associé à la chimiothérapie .

- Bevacizumab + chimiothérapie périopératoire [206] : Essai de phase II,III, les résultats de cet essai ne fournissent aucune preuve en faveur de l'utilisation du Bevacizumab en association avec une chimiothérapie périopératoire à l'Epiribicine, au cisplatine et à la capécitabine chez les patients présentant un adénocarcinome gastrique résecable. Le Bevacizumab pourrait également être associé à une mauvaise cicatrisation des plaies.
- Les résultats de cet essai ne fournissent aucune preuve en faveur de l'utilisation du Bevacizumab en association avec une chimiothérapie périopératoire à l'epiribicine, au cisplatine et à la capécitabine chez les patients présentant un adénocarcinome gastrique, œsogastrique résecable ou un adénocarcinome de l'œsophage inférieur. Le Bevacizumab pourrait également être associé à une cicatrisation altérée des plaies.

- Une étude rétrospective de petit effectif 45 patient [207] a évalué Le Trastuzumab associé à la chimiothérapie type FLOT et a montré qu'il n'y avait pas de bénéfice significatif avec l'ajout de Trastuzumab dans le groupe étudié.

- Trastuzumab+Pertuzumab+FLOT [208].étude de phase II a montré que l'ajout de Trastuzumab et Pertuzumab au FLOT périopératoire a amélioré de manière significative les taux de pCR mais au prix de taux plus élevés de diarrhée et de leucopénie.

- L'étude : the INNOVATION-EORTC-1203 [209] est en cours et qui va évaluer l'effet de la chimiothérapie seule versus chimiothérapie plus Trastuzumab, versus chimiothérapie plus Trastuzumab plus Pertuzumab, dans le traitement périopératoire de l'adénocarcinome gastrique HER2 positif, un essai intergroupes prospectif dans 14 pays randomisé de phase II de l'EORTC , Groupe d'étude coréen sur le cancer et groupe néerlandais sur le cancer .

- L'étude : REMSIS [102] essai qui en cours en Allemagne de phase II/III qui va évaluer l'ajout du Ramucirumab à la chimiothérapie type FLOT comme traitement périopératoire de l'adénocarcinome œsogastrique résécable par rapport à FLOT seule . Le critère d'évaluation principal pour la phase II était le taux de réponse pathologique complète ou subtotale (pCR/pSR). Les caractéristiques de base étaient comparables entre les deux bras avec un taux élevé de type diffus (A : 47 % B : 43 %). Aucune différence entre les bras dans le taux de pCR/pSR n'a été observée (A : 29 % B : 26 %), par conséquent la transition vers la phase III n'a pas été poursuivie. Néanmoins, l'association était associée à un taux de résection R0 significativement augmenté par rapport au FLOT seul (A : 82 % B : 96 % ; P = 0,009). De plus, la survie médiane sans maladie a été numériquement améliorée dans le bras B (A : 21 mois B : 32 mois, HR 0,75, P = 0,218), tandis que la survie globale médiane était similaire dans les deux bras de traitement (A : 45 mois B :46 mois, HR 0,94, P = 0,803). Le recrutement de ces patients a donc été arrêté après le premier tiers de l'étude. Globalement, la morbidité et la mortalité chirurgicales étaient comparables, alors qu'un plus grand nombre d'événements indésirables de grade non chirurgical  $\geq 3$  ont été observés avec l'association, notamment l'anorexie (A : 1 % B : 11 %), l'hypertension (A : 4 % B : 13 %) et les infections (A : 19 % B : 33 %). L'association du Ramucirumab et FLOT en tant que traitement périopératoire montre des signaux d'efficacité, notamment en termes de taux de résection R0, pour une population étudiée présentant une proportion élevée de sous-types histologiques de mauvais pronostic, et une évaluation plus approfondie dans ce sous-groupe semble justifiée.

## X-6.IMMUNOTHERAPIE:

Dans le cas de l'évaluation de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer localisé, résecable, plusieurs essais sont en cours :

- L'essai randomisé de phase II EORTC VESTIGE [210] : Étude multicentrique contrôlée randomisée ouverte où les patients présentant un adénocarcinome gastrique ou œsophagien résecable à haut risque seront randomisés pour recevoir soit une chimiothérapie adjuvante (comme avant la chirurgie), soit une immunothérapie avec Nivolumab et Ipilimumab. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie sans maladie, avec des critères d'évaluation secondaires, de survie globale, de sécurité, de toxicité et de qualité de vie. a commencé en juillet 2019 et devrait durer 30 mois.
- L'étude MATTERHORN de phase 3 en aveugle et contrôlée par placebo analysera l'efficacité et l'innocuité du Durvalumab en périopératoire associé à la chimiothérapie de type FLOT dans le cancer de la jonction gastrique et gastro-œsophagien résecable[211].
- L'étude de phase III KEYNOTE-585 évaluera la sécurité et l'efficacité du Pembrolizumab associé à la chimiothérapie par rapport au placebo associé à la chimiothérapie en tant que traitement périopératoire du cancer de l'estomac localisé résecable [99].
- Etude IMHOTEP : étude de phase 2 évaluant l'intérêt d'immunothérapie anti PD-1 Pembrolizumab à la dose de 400mg dans 4 cohortes de tumeurs dMMR/MSI localisées résecables. Le critère principal était la réponse pathologique complète (pCR). Soixante-dix patients ont été inclus dans cette analyse intermédiaire. La localisation était colorectale (n=35), œsogastrique (n=21), endomètre (n=5) ou autres. Cinquante-quatre patients (77%) ont été opérés après un ou deux cycles de Pembrolizumab espacés de 6 semaines. Une réponse pathologique complète a été obtenue chez 21/54 patients (38.9%), variable selon l'origine tumorale. Le taux de réponse pathologique complète augmentait avec le nombre de cycles de Pembrolizumab de 32.3 à 47.8% (+15.5%). Elle était de **25%** (4/16) pour les cancers œsogastriques [212] .
- L'étude CHECKMATE 577 [100] : démontre que le traitement adjuvant par Nivolumab améliore la survie sans maladie chez les patients atteints de tumeurs de l'œsophage inférieur et la JOG après une RCC néoadjuvante sans réponse pathologique complète

## CHAPITRE 3 : PARTIE PRATIQUE

## I-OBJECTIF DE L'ÉTUDE :

### I-1.Objectif principal:

Évaluation de l'intérêt de la chimiothérapie périopératoire de type FLOT dans la prise en charge des cancers gastriques non métastatiques en termes d'efficacité en évaluant :

- Le taux de la réponse histologique (TRG1).
- L'impact de la réponse histologique (TRG1) sur la survie sans maladie (SSM).

### I-2.Objectifs secondaires:

- Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques de la population étudiée.
- Evaluer la réponse sur le plan clinique et radiologique.
- Evaluer la toxicité et la tolérance liées à ce type de chimiothérapie.
- Evaluer la survie sans maladie ainsi que la survie globale.

## II-PATIENTS, MATÉRIEL ET MÉTHODES:

### II-1.Type et lieu de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive à recrutement prospective et multicentrique visant à déterminer l'intérêt de la chimiothérapie périopératoire type FLOT chez les patients atteints d'un cancer gastrique non métastatique.

Cette étude a été réalisée au service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine sous la direction du Pr SADOUKI Mohamed, ex-chef de service d'oncologie médicale de l'Hôpital central de l'armée, l'actuel directeur général de l'hôpital militaire régional universitaire de Blida

Le recrutement a intéressé plusieurs structures hospitalières. Il s'agit de toute personne répondant aux critères d'inclusion et se présentant durant la période d'étude au niveau de :

- Hôpital militaire régional universitaire de Constantine
- Hôpital Central de l'Armée
- Établissement public hospitalier : Didouche Morad à Constantine

## II-2. Durée de l'étude :

Notre travail était mené sur une période de 36 mois. 06 mois de recherche documentaire et bibliographique. 24 mois pour le recrutement des patients. Les derniers six mois seront consacrés pour l'appréciation des résultats à long terme, ainsi qu'à la rédaction finale de la thèse.

## II-3. Population étudiée:

Sujets atteints d'un cancer de l'estomac, nouvellement diagnostiqué, non métastatique (M0), stades >T1, et/ou présence d'un envahissement ganglionnaire (N+), en se basant sur la définition de l'Union internationale contre le cancer (UICC) 8<sup>em</sup> édition de l'année 2018 [81].

### II-3.1. Taille de l'échantillon:

En Algérie, selon les données épidémiologiques du réseau national des registres du Cancer ,2015 [5] . Le cancer de l'estomac est au 5<sup>em</sup> rang en termes d'incidence chez l'homme, et le 6<sup>me</sup> chez la femme, on a enregistré 1659 nouveaux cas ; ce qui représente une incidence de 4,2 pour 100000 habitants. La taille de l'échantillon a été estimée selon la formule suivante soit :

$$N = Z^2 x \frac{pq}{i^2}$$

Z= constant pour alpha 5 % (1.96)

P = la fréquence de la maladie pour la population

P= 4.2 pour 10\*5 référence : Données épidémiologiques du Réseau national des registres du cancer ,2015 [5].

I = C'est la précision (2 pour mille)

En appliquant la formule, la taille minimale de notre échantillon est de 40 patients.



### II-3.2.Critères d'inclusion :

Les sujets atteints d'un cancer gastrique localisé de type adénocarcinome.

- a) Stades : T>T1, et/ou présence d'un envahissement ganglionnaire (N+)
- b) Patients âgés de 18 ans ou plus au moment du consentement
- c) Indice de performance OMS < 2
- d) Patient médicalement opérable
- e) Bilan biologique correct (Leucocytes > 3000/mL , plaquettes > 100 000/mL , clairance de la créatinine > 50 mL/min, Bilirubine totale ≤ 1.5 N
- f) Fraction d'éjection systolique > 50 %

### II-3.3.Critères de non-inclusion :

- a) Les tumeurs M+
- b) Performance statut selon OMS ≥ 2
- c) Score G8 ≤ 14
- d) Les tumeurs résécables, mais patients non opérables
- e) Les patients ayant bénéficié d'un traitement antérieur pour cancer de l'estomac

### II-3.4.Critères d'exclusion :

- a) Progression clinique ou radiologique de la maladie pendant le traitement.
- b) Complications : chirurgie en urgence : perforation, sténose.
- c) Ne pas terminer l'intégralité du traitement .

## II-4.Méthode et conduite du traitement :

### II-4.1.Recrutement des patients :

Les patients étaient éligibles s'ils avaient un adénocarcinome histologiquement confirmé de l'estomac ou de la jonction gastro--œsophagienne et étaient considérés comme ayant un stade clinique ≥ cT2 ou une atteinte ganglionnaire (cN+). Le bilan réalisé pour évaluer l'extension était une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et l'échographie endoscopique chez certains patients selon la disponibilité. La scintigraphie osseuse si signe d'appel.

#### II-4.2.Première phase: Traitement préopératoire:

Le traitement des patients recrutés consiste à administrer 04 cures (J1=J15) de chimiothérapie type FLOT avant la chirurgie comme suit :

- Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> , IV dans 250 mL de NaCl 0,9 % sur 1 h, j1
- Oxaliplatine, 85 mg/m<sup>2</sup> , IV dans 500 mL de SGI 5 % sur 2 h, j1
- Acide folinique, 200 mg/m<sup>2</sup> , IV dans 250 mL de NaCl 0,9 % sur 1 h, j1
- 5-fluorouracile en IV continu sur 24 h, 2600 mg/m<sup>2</sup>, via un diffuseur portable dans un cathéter central ou a défaut sur une voie périphérique en hospitalisation de 24 heures.

Une prémédication selon les protocoles du service de recrutement est administrée : prophylaxie antiémétique, corticothérapie et d'autres soins de support.

Avant de donner le OK à l'administration du traitement, un bilan clinique et biologique est réalisé..

1. L'indice de performance de l' ECOG
2. Le poids et la perte de poids
3. FNS : globules blancs > 3000, Hémoglobine >8g/dl , plaquettaire > 100000
4. La fonction hépatique : Bilirubine totale ≤ 1,5 et Transaminases ≤ 2,5 a la limite supérieure
5. Fonction rénale : Clairance a la créatinine > 50 ml/min),

En intercures :

- Évaluation de la tolérance selon le système de grading du National Cancer Institute (CTCAE) Version 5.0[213].
- Les facteurs de croissance des colonies de granulocytes (G-CSF) ont été utilisés pour la prophylaxie secondaire de la neutropénie fébrile, dans d'autres cas ont été utilisés pour la prophylaxie primaire notamment chez les patients avec antécédents de neutropénie
- Traitement symptomatique et une attention particulière à la prise en charge nutritionnelle pendant la chimiothérapie et en périopératoire compte tenu de la morbidité élevé de la chirurgie gastrique .
- Report de la cure et réduction des doses : Réduction de 25% si toxicité de grade  $\frac{3}{4}$  et réduction de 50% si réapparition de la même toxicité malgré une première réduction.

- Arrêt du traitement si :
  - Toxicité inacceptable
  - Progression de la maladie
  - Dépassement de délai (rupture d'un médicament, plusieurs reports)
  - Décès

Après la 4<sup>em</sup> cure de la chimiothérapie, une réévaluation radiologique avec une TDM a été réalisée entre 2 et 4 semaines, dans un but de rechercher une éventuelle progression de la tumeur. La réponse radiologique a été déterminée selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides version 1.1 (RECIST 1.1)[214].

La chirurgie est programmée à partir de la 4<sup>em</sup> semaines après la dernière cure de chimiothérapie. Le type d'intervention chirurgicale a été déterminé en fonction de la localisation et de l'étendue de la tumeur primitive, soit une gastrectomie totale ou partielle, elle est accompagnée par un curage de type D2 sans splénectomie.

Un examen anatomopathologique de la pièce opératoire est réalisé en post opératoire et la réponse histologique est évaluée selon le système TRG (Tumor Regression Grade) [Annexe 3], décrivant cette réponse en quatre stades en fonction du pourcentage des cellules tumorales résiduelles et de remaniements fibreux et nécrotiques, cet examen est effectué par les pathologistes de chaque centre de recrutement.

- Totale : Ia si pas de cellules tumorales résiduelles
- Subtotale : Ib si < 10% de CTR
- Partielle : II si présence de 10 à 50% de CTR
- Minimale/pas de réponse : III si > 50% de CTR

#### II-4.3. Seconde phase : traitement postopératoire

##### a) La chimiothérapie :

Consiste à administrer 04 cures (J1=J15) de chimiothérapie type FLOT à partir de 4<sup>em</sup> semaine postopératoire aux mêmes doses qu'en préopératoire sous réserve d'un bilan clinique et biologique correct idem pour la chimiothérapie préopératoire.

#### II-4.4. La surveillance post-thérapeutique:

Le suivi après fin de traitement inclus :

1. Un examen clinique
2. Dosage des marqueurs tumoraux si initialement élevés
3. Réalisation d'une TDM tous les trois mois.

Le rythme de suivi : tous les trois mois jusqu'à progression, récurrence de la maladie ou décès du patient. La survie globale (SG) et la survie sans maladie (SSM) ont été calculées à partir de la date de la première cure de la chimiothérapie jusqu'à la date de documentation de la progression de la maladie ou la date du décès respectivement.

#### II-5. Recueil des données :

La collecte des informations nécessaires à l'étude est réalisée grâce à l'établissement d'une fiche technique à plusieurs rubriques (annexes1). Cette fiche a été adressée aux différents services participants à l'étude pour la remplir et la retourner au service demandeur pour l'exploitation des données.

##### II-5.1. Variables recueillies:

La fiche patient (annexe 01) comportant les données suivantes tout en respectant l'anonymat

- Une fiche du score G8 pour les patients âgés de plus de 75 ans (annexe 02).
- La fiche de performance statut selon OMS (annexe 03).
- Classification TNM des tumeurs de l'estomac 2018 (annexe 05).
- Groupement par stades (annexe 06).
- Grade la réponse histologique à la chimiothérapie préopératoire (TRG) : [Annexe 7].

En exploitant la fiche technique ; nous avons pu récupérer des données pour chacun des patients au moment du recrutement, au cours de l'évolution sous traitement et après la fin du traitement, les variables recueillies sont :

### II.5.1.1: Éléments diagnostiques:

a) Les caractéristiques générales :

- ✓ Nom et prénoms : Avec lettre initiale pour respecter l'anonymat
- ✓ Âge
- ✓ Sexe
- ✓ Service d'origine
- ✓ Antécédents et comorbidités

b) Les données cliniques :

a. Antécédents :

- ✓ Facteurs de risque
- ✓ Comorbidités

b. Circonstances de découverte :

- ✓ Épigastralgies
- ✓ Dyspepsie : Anorexie, Éructation
- ✓ Dysphagie
- ✓ Vomissements
- ✓ Masse épigastrique
- ✓ Hémorragies digestives
- ✓ Anémie
- ✓ Complications
- ✓ Amaigrissement
- ✓ Fortuite, Asymptomatique

c. Marqueurs tumoraux :

- ✓ ACE
- ✓ CA19-9

d. Siège de la tumeur : la morphologie et le site anatomique de la tumeur ont été enregistrés selon la Classification internationale des maladies oncologiques (CIM-O) [215]. Le site anatomique de la tumeur gastrique a été classé comme suit :

Proximales/Moyennes :

- 1 Cardia : (C16.0)
- 2 Fundus : C16.1
- 3 Corps de l'estomac : C16.2
- 4 Petite courbure : C16.5
- 5 Grande courbure : C16.6

Distales :

- 6 Antre et antropylorique : C16.3
- 7 Étendue : C16.8
- 8 Non spécifiés : C16.9

e. Aspect endoscopique : selon la classification de Borrmann [81]

- 1 bourgeonnant
- 2 ulcéré
- 3 ulcéro-bourgeon
- 4 infiltrant

f. TDM TAP :

- 1 Taille de la tumeur
- 2 Taille de la plus volumineuse adénopathie

g. Délai de Diagnostic (en semaines)

h. Les données des examens anatomopathologiques :

- Type histologique selon la classification Lauren et OMS 2018
- Degré de Différenciation
- Présence HP
- Métaplasie
- HER
- MMR

i. La classification TNM selon la dernière classification TNM de UICC de l'année 2018

- T : Tumeur primitive
- N : Adénopathie



### II.5.1.2: Bilan préthérapeutique :

- L'indice de performance 0–2 de l'ECOG
- Poids habituel, Poids actuel, Taille, BMI
- Pose d'une chambre implantable OUI /NON
- Bilan biologique :
  - FNS, crasse sanguine, groupage sanguin
  - La fonction hépatique, Bilirubine totale, Transaminases, Fonction rénale : Clairance a la créatinine
  - Glycémie à jeun, Albuminémie
- Evaluation de fonction cardiologique : (ECG, Echocardiographie)
- Consultation d'anesthésie.

### II.5.1.3: Traitement:

#### ❖ Chimiothérapie préopératoire :

- Etat General selon l'OMS, le performans status (PS) ou état général selon l'Eastern Cooperative Oncology Group ou ECOG (annexe 2)
- Diffuseur portable OUI /NON
- Date C1 :
- Date C4 :
- Toxicité et son Grade selon les critères CTCAE v 5.0 [213]
- TDM : postchimiothérapie pour l'évaluation radiologique selon les critères RECIST 1.1 [214]

#### ❖ La chirurgie :

- DATE
- Délai après C4
- Type de chirurgie
- Type de Curage
- Complications

#### ❖ Examen anatomopathologique de la pièce opératoire :

- Taille de la tumeur
- Siège

- ypTNM
- Qualité des marges de résection : R La marge de sécurité macroscopique doit être d'au moins 5 centimètres.
  - R0 : Complète
  - R1 : Incomplète au plan microscopique
  - R2 : Incomplète au plan macroscopique :
- nombres de ganglions prélevés
- nombres de ganglions infiltrés
- Présence d'embolies vasculaires
- Présence d'engainements perinerveux
- Cytologie péritonéale

❖ La chimiothérapie postopératoire :

- Délais après chirurgie
- Date de la première cure
- Toxicité et son Grade selon les critères CTCAE v 5.0 [213]

#### II.5.1.4:Évolution post-thérapeutique:

✓ En cas de récurrence :

- Date
- Délai (SSR) : en mois
- Sièges :
  - Locorégional : (ganglions lymphatiques locorégionaux, gastriques ou anastomotiques),
  - À distance : nodules péritonéaux distants ou ganglions lymphatiques distants et/ou hématogènes.

✓ En cas de décès

- Date:
- Délai (SG) : en mois

## II-6. Analyse statistique:

- Dans un premier temps, l'analyse statistique est purement descriptive :
  - Les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients, moyens diagnostiques et classification pronostiques, traitement, réponses et intolérances au traitement, durée de la chimiothérapie préopératoire, la chirurgie, la chimiothérapie postopératoire puis le suivi post thérapeutique après fin de traitement, date et délai d'une éventuelle récurrence exprimée en mois, date et délai d'un éventuel décès exprimée en mois.
  - Les variables qualitatives sont décrites en termes de données manquantes, de valeurs absolues et de pourcentages correspondant aux différentes modalités.
  - Les variables quantitatives sont présentées sous forme de nombre de données manquantes, de moyennes  $\pm$  écarts types, de médianes et de valeurs extrêmes minimales et maximales.
- Dans un second temps, l'analyse statistique est comparative et différents tests statistiques sont utilisés :
  - Pour les variables quantitatives, le test t de Student pour échantillons indépendants est choisi en cas de nécessité.
  - Pour les variables qualitatives, le test du Khi-2 est utilisé.
  - Le calcul des taux de survie avec établissement des courbes de survie est réalisé selon la méthode de Kaplan Meier. La comparaison des courbes de survie est faite en utilisant le test de Log-Rank.
- Les analyses univariées qui permettent d'estimer le risque de survenue d'un événement lié à un facteur de risque sont effectuées par l'utilisation du test de Khi-2.
- La saisie des données s'est effectuée sur Excel 2019, et l'analyse statistique est faite grâce au logiciel IBM SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) version 26. Les résultats sont présentés sous forme de tableaux, de graphiques en barres, de graphiques en secteurs. Un risque d'erreur alpha à 05 % et un intervalle de confiance (IC) à 95% sont acceptés. La significativité de tous les tests est considérée positive pour des valeurs de  $p \leq 0,05$ .

## II-7.Collaboration scientifique :

On ne saurait prétendre réaliser ce projet sans la collaboration de nos confrères chirurgiens, épidémiologies, gastrologues, radiologues et anatomopathologistes de L'HMRUC ainsi que de nos confrères oncologues des centres de recrutement sus-cités.

## II-8.Considérations éthiques

Lors des différentes étapes de réalisation de cette étude, nous avons tenu à respecter les principes fondamentaux de l'éthique de la recherche médicale, conformément à la loi 90-17 du 31-07-90- J.O du 15-08-90 et nous avons respecté l'anonymat et la confidentialité des données concernant les malades tout au long de notre travail. Les participants dans notre étude ont reçu une explication détaillée, claire et loyale sur les différentes étapes du projet.

Enfin, la commission chargée des thèses du comité scientifique du département de médecine de Constantine a débattu et approuvé le projet d'étude et elle a émis un avis favorable définitif à la réalisation de ce travail sur accord des experts. L'étude est enregistrée sous le N°09/CS/2021.

### III-RÉSULTATS :

#### III-1.Schéma de l'étude :

Au total, 55 patients ont été recrutés dans l'étude entre décembre 2020 et juillet 2023

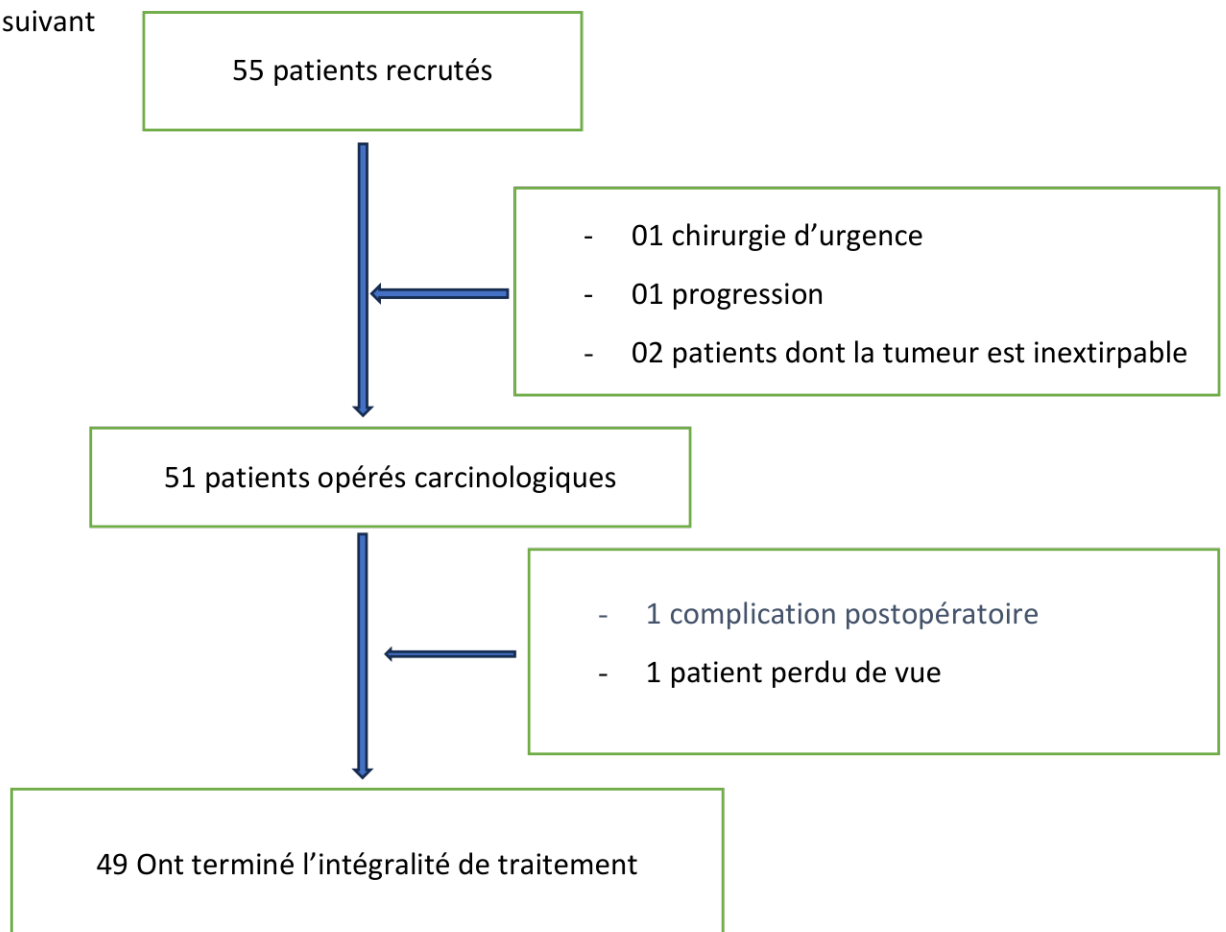
4 ont été exclus à la phase préopératoire

- 01 opéré en urgence pour une perforation après la première cure
- 01 progression radiologique
- 02 patient qui ont été opérés, mais la tumeur n'était pas résécable (carcinose)

51 patients ont subi une chirurgie carcinologique, en postopératoire : n'ont pas reçu de chimiothérapie postopératoire.

- 01 Perdus de vue
- 01 complication postopératoire

Au finale, 49 patients qui ont reçu une chimiothérapie postopératoire (l'intégralité du protocole de traitement) et qui ont été retenues. Tous les patients inclus ont été suivis en consultation. La durée médiane de suivi est de 22,5 mois. Les résultats sont illustrés dans le schéma suivant



### III-2.Caractéristiques générales de la population étudiée:

#### III-2.1.Répartition selon la structure hospitalière de recrutement :

Notre série est multicentrique avec un recrutement majeur au niveau de service d'oncologie médicale de l' HCA avec un taux de 49 % (27 patients) ,suivi par l' HMRUC ,après l' EPH Didouche Mourad avec un taux avoisinant les 29 % (16 patients) et 21,81 % (12 patients) respectivement.

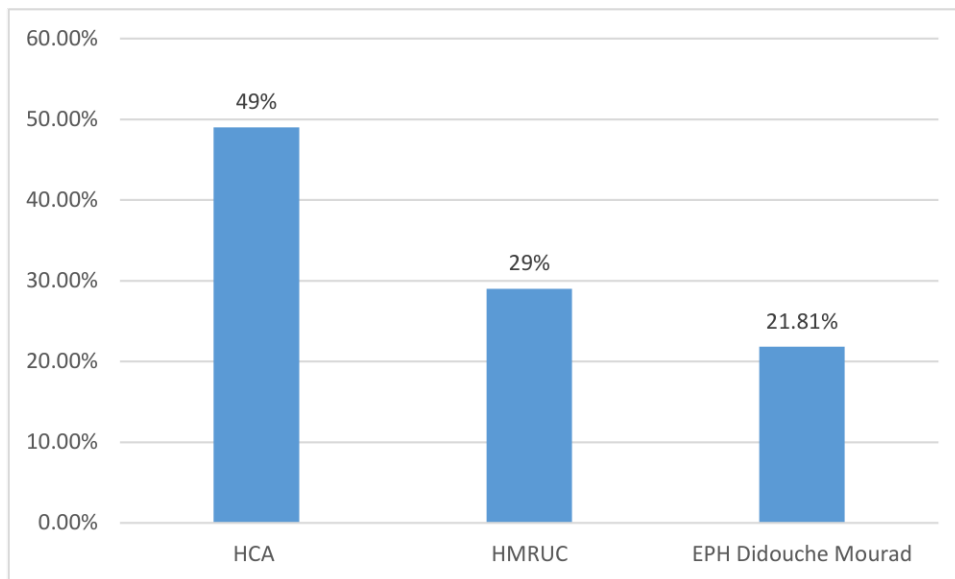


Figure 11 : Répartition selon la structure hospitalière de recrutement

#### III-2.2.Répartition selon le sexe:

Dans notre série, les hommes étaient les plus touchés de 30 hommes, soit 61% contre 19, soit 39% chez les femmes avec un sexe-ratio de 1,57 .

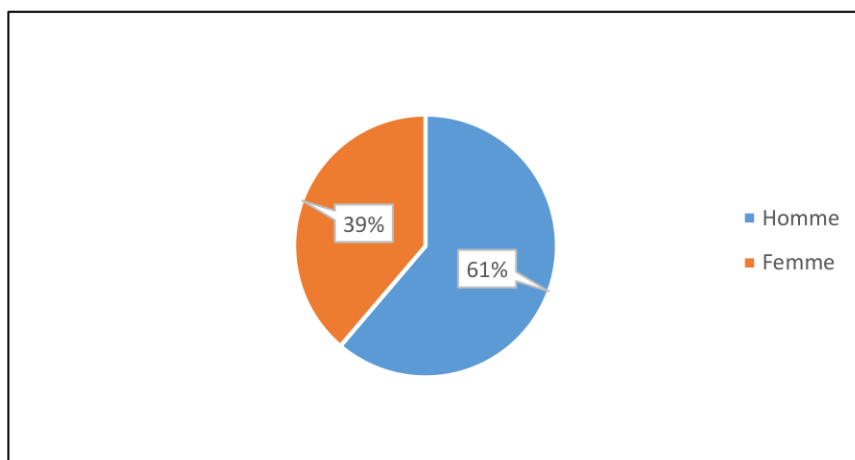


Figure 12 : Répartition selon le sexe



### III-2.3.Répartition selon l'âge :

Tableau 4 : Répartition selon l'âge des patients

Effectif	Moyenne	Médiane	Écart type	Plage	Minimum	Maximum
49	54,47	58,00	13,21	46	27	73

L'âge moyen des patients est de 54,47 ans avec un écart type de 13,21 ans. L'âge médian est de 58 ans avec des extrêmes allant de 27 à 73 ans. La répartition. Selon les tranches d'âge, la plus représentée était de 60 à 69 ans, avec un nombre de 14 cas, soit 29 % (taleau 6 ).

### III-2.4.Répartition par classes d'âges :

En analysant la répartition de la population en fonction de tranches d'âges de 10 ans, on retrouve que la tranche d'âge la plus représentée était celle de 60 à 69 ans, avec un nombre de 17 cas soit 34,7 %.

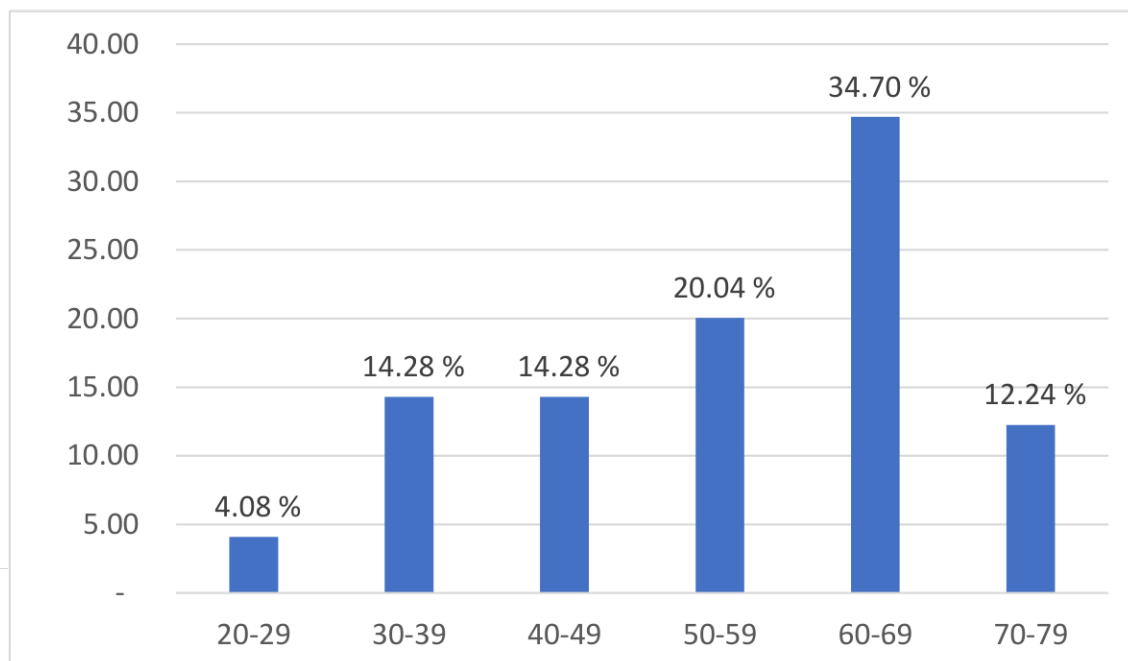


Figure 13 : Répartition selon les classes d'âge

### III-2.5.Répartition par classes d'âges selon le sexe :

Tableau 5 : Répartition de l'âge des patients en fonction du sexe

Age	Masculin		Féminin		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage		
[20-30[	1	2%	1	2%	2	4%
[30-40[	3	6,12%	4	8,16%	7	14,28%
[40-50[	3	6,12%	4	8,16%	7	14,28%
[50-60[	7	14,28%	3	6,12%	10	20,04%
[60-70[	12	19%	5	5,55%	17	34,7%
[70-80]	4	8,16%	2	6%	6	12,24%
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>61%</b>	<b>19</b>	<b>39%</b>	<b>49</b>	<b>100%</b>

Dans notre étude, la moyenne d'âge répartie en fonction du sexe est de  $51 \pm 13,94$  ans pour les femmes et  $56,63 \pm 12,94$  ans pour l'homme.

En analysant notre population en fonction de la tranche d'âge selon le sexe, on note qu'il y a une différence significative dans la tranche d'âge la plus touchée (de 60 à 69 ans), sexe ratio = 3,6, avec prédominance masculine dans les tranches plus âgées et qu'il n'y a pas de différence pour les tranches plus jeunes.

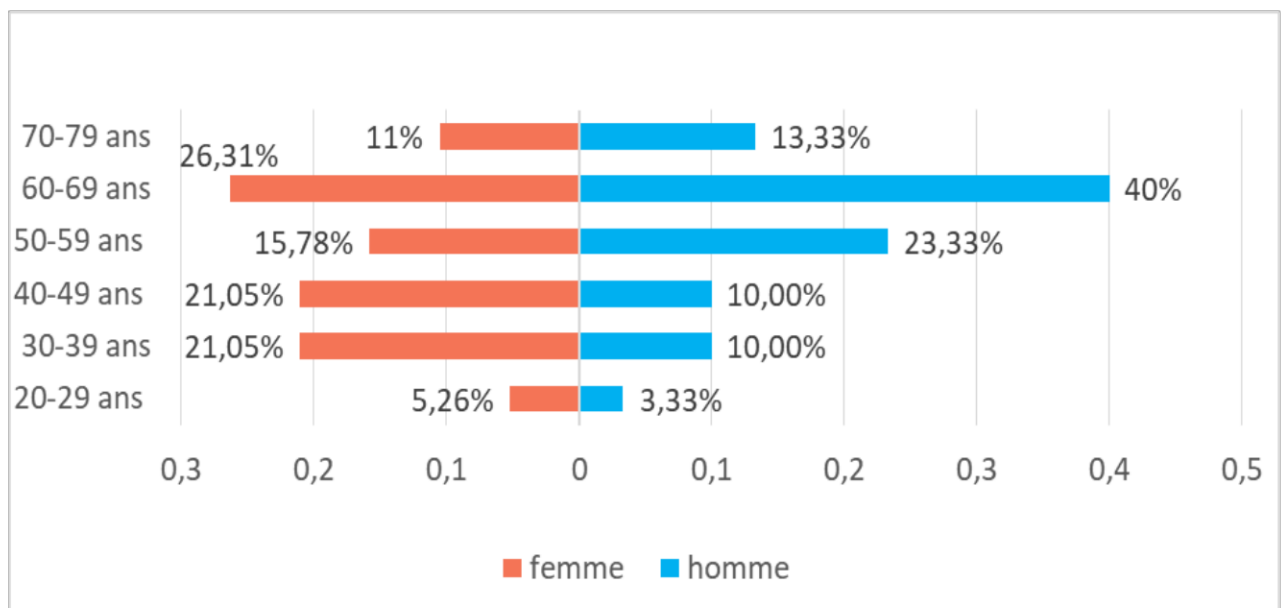


Figure 14 : Répartition selon la tranche d'âge et selon le sexe

Pour les patients âgés de moins de 60 ans représentent 46,7% soit 14 patients, et les patients âgés de 60 ans et plus de 53,3% soit 16 patients (tableau 8).

Tableau 6 : Répartition de l'âge des patients en fonction du sexe 2

	Homme			Femme			Total	
	Effectif	%	%	Effectif	%	%	Effec	%
		dans H	du total		dans F	du total		
Âge < 60 ans	14	46,7%	28,6%	12	63,2%	24,5%	26	53,1%
Âge ≥ 60 ans	16	53,3%	32,7%	7	36,8%	14,3%	23	46,9%
Total	30	100,0%	61,2%	19	100,0%	38,8%	49	100,0%

### III-2.6.Comorbidités :

#### A) Hypertension artérielle :

Dans notre série 11 malades (22,44%) souffrent d'une hypertension artérielle (HTA).

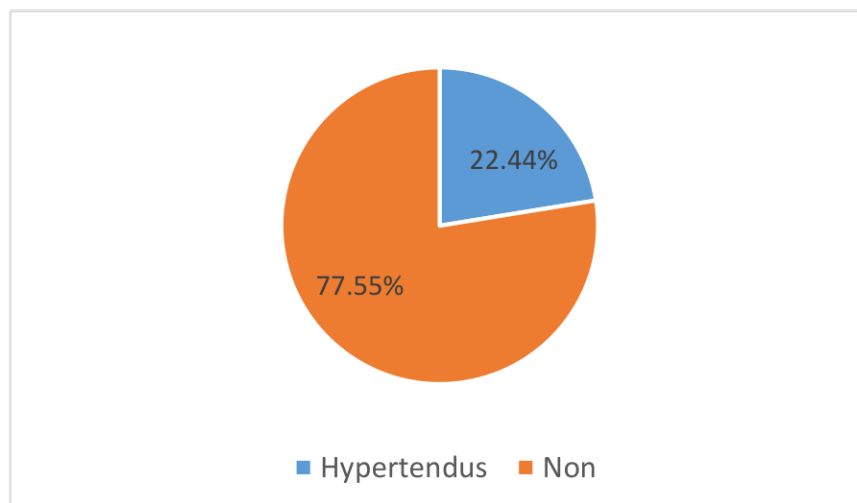


Figure 15 : Répartition des patients selon l'antécédent d'HTA

### B) Diabète:

Dans notre série ,7 des patients sont diabétiques, soit 14,28 %.

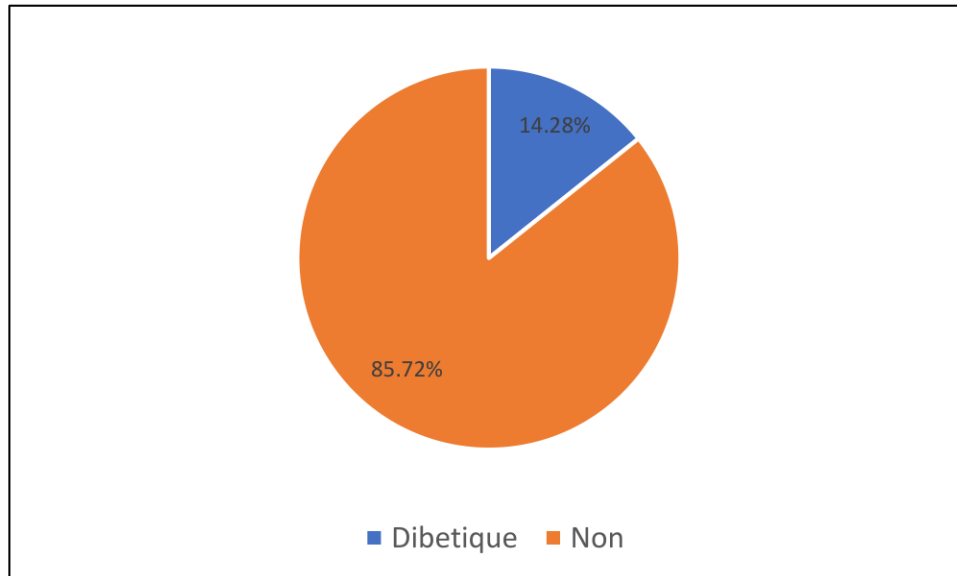


Figure 16 : Répartition des patients selon l'antécédent de diabète

### III-2.7. Les paramètres anthropométriques :

#### A) Taille des patients:

On note que la moyenne de la taille de notre population est de 170 +/- 7,51 cm avec des valeurs allant de 153 à 185 cm. La taille dépasse 170 cm dans 50% des cas .

Tableau 7 : Taille des sujets en cm

Effectif	Moyenne	Médiane	Écart type	Plage	Minimum	Maximum
49	170,94	170,00	7,512	32	153	185

#### B) Poids des patients :

On note que la moyenne du poids de notre population est de 65,41 kg +/- 10,35 avec des valeurs allant de 46 à 85 kg. Le poids dépasse 63 kg dans 50% des cas .

Tableau 8 : Poids des sujets avant traitement

Effectif	Moyenne	Médiane	Écart type	Plage	Minimum	Maximum
49	65,41	63	10,35	40	46	85

C) **Indice de masse corporelle:**

L'indice de masse corporelle varie de 16,65 à 32,85 en moyenne  $21,85 \pm 4,13$  ; dans la moitié des cas, l'IMC dépasse 21,15 kg/m<sup>2</sup> dans 50% des cas.

Tableau 9: IMC des sujets

Effectif	Moyenne	Médiane	Écart type	Plage	Minimum	Maximum
49	21,8502	21,1553	4,13757	16,19	16,65	32,85

Selon la classification OMS en fonction de la valeur de l'IMC : la majorité des patients soit 69,4 % avaient une corpulence normale, 10,2% des patients en insuffisance pondérale secondaire à l'amaigrissement ou la moyenne de la perte de poids par rapport aux poids habituels était 8,66 kg. 20,4 % des patients en surpoids dont 6,1 % étaient obèses .

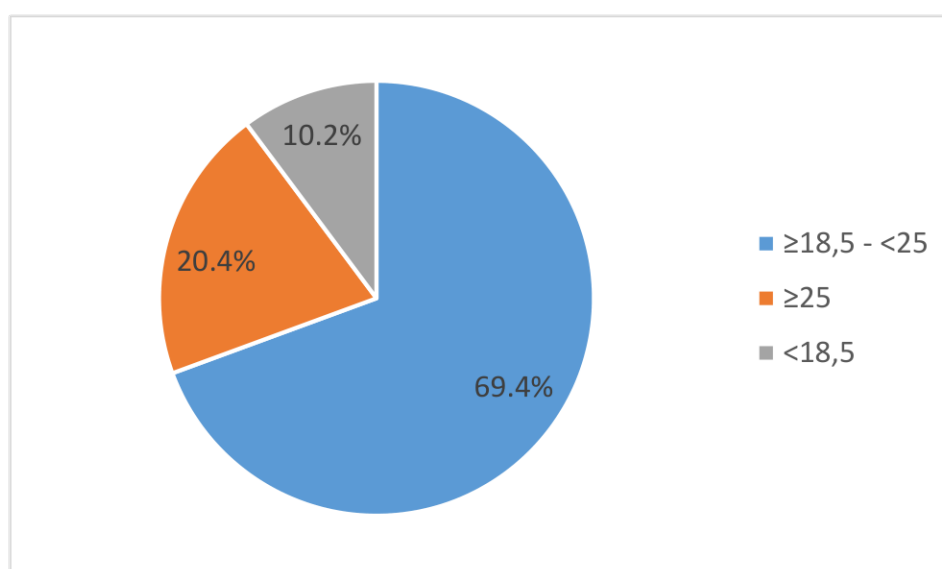


Figure 17 : Répartition selon la classe d'IMC

Tableau 10 : Classes d'IMC selon le sexe

	SEXE		Fréquence	Total
	Homme	Femme		Pourcentage
Classe d'IMC	<18,5	3	2	5 10,2%
	≥18,5 - <25	21	13	34 69,4%
	≥25 - <30	3	4	7 14,3%
	≥30	3	0	3 6,1%
	Total	30	19	49 100%

### III-3.Caractéristiques cliniques:

#### III-3.1.Répartition selon les facteurs de risques

##### III.3.1.1:Tabagisme

Dans notre série, la notion de tabagisme actif a été retrouvée chez 12 patients, soit 24,48 % des cas, qui sont tous de sexe masculin .

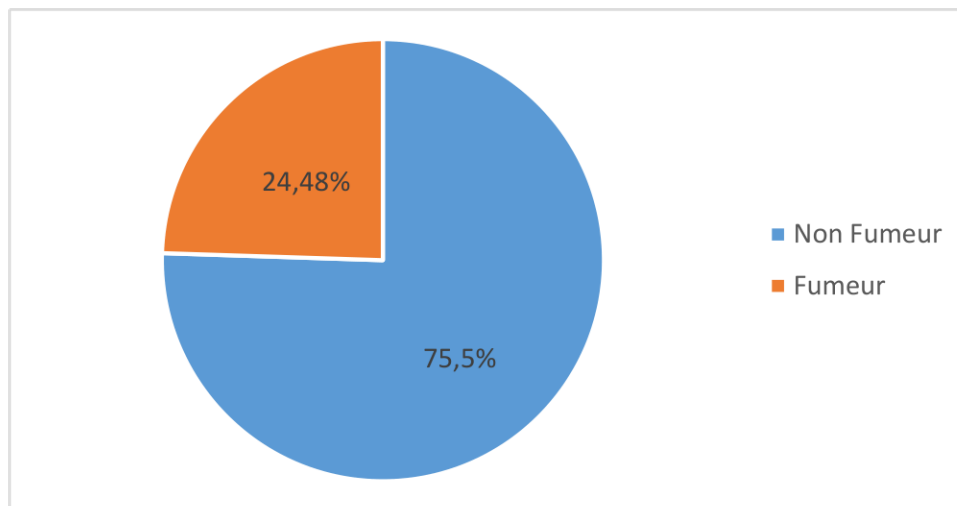


Figure 18 : Répartition selon le tabagisme

Dans notre série, la consommation du tabac en nombre de paquets années moyennes est de 21,4 paquets ± 12,9.



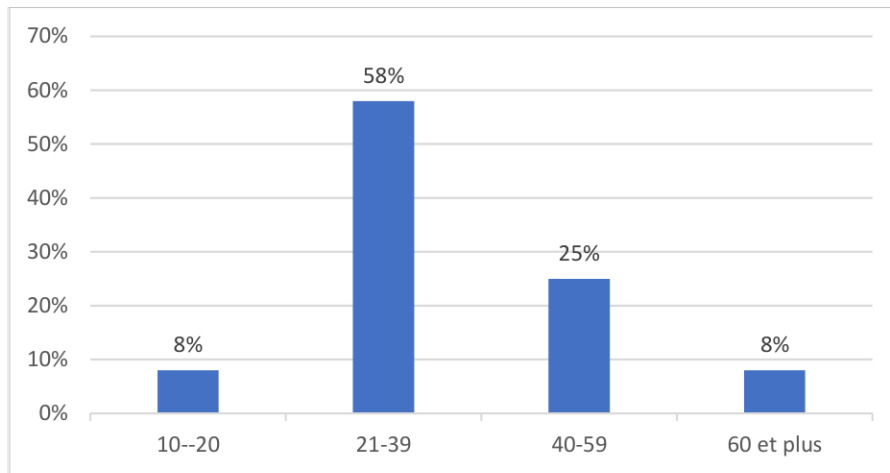


Figure 19 : Répartition des patients selon le nombre de paquets consommés par année

### III.3.1.2: Gastrite chronique :

La gastrite chronique a été retrouvée chez 10 patients, soit 20 % des cas avec une durée d'évolution supérieure ou égale à 5 ans.

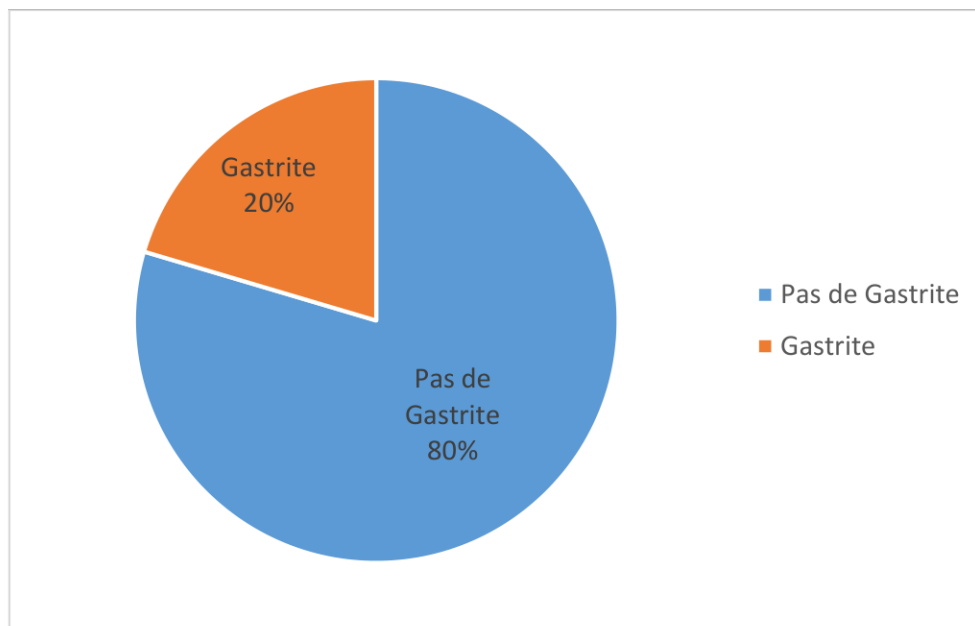


Figure 20 : Antécédents de gastrite dans la population d'étude

### III.3.1.3:Durée de l'évolution de la gastrite chronique :

Sur les 20 % des patients qui ont des antécédents de gastrite chronique. La durée moyenne d'évolution de la gastrite chronique est 8,7 ans, dont 40% des patients ont une durée supérieure à 10 ans .

Tableau 11:Répartition des patients selon la durée de l'évolution de la gastrite

Durée de l'évolution	Nombre	Pourcentage
1-5 ans	2	20%
5-10 ans	4	40%
10-15 ans	3	30%
≥ 15 ans	1	10%
Total	10	100%

### III.3.1.4:Autres facteurs de risque :

Parmi les autres facteurs de risque qui ont pu être révélés dans notre étude : 1 cas d'alcoolisme chronique et 3 cas de cancer dans la famille chez un apparenté de 1er degré, soit 6,1% des patients.

### III-3.2.Circonstances de découverte:

Tableau 12 : Répartition des patients selon la symptomatologie initiale

Symptômes	Nombre	Pourcentage
Épigastalgies	31	63,26%
Dyspepsie	3	6,2%
Vomissements	4	8,2%
Anémie	5	10,2%
Hémorragies	3	6,1%
Dysphagies	3	6,12%
Totale	49	100%

Le maître symptôme révélateur est la douleur, les épigastralgies retrouvées chez 31 patients soit 63,26 %, l'anémie retrouvée chez 14,3% des patients (7cas), ensuite les vomissements postprandiaux chez 4 cas 8,2 %, l'hémorragie digestive haute ou basse chez seulement 3 cas 6,1%, signes de dyspepsie 3 cas 6,2%, et la dysphagie chez 3 patients 6,12%.

**L'amaigrissement** : Qui est défini par l'OMS comme une perte de poids  $\geq$  a 5 % du poids antérieur est retrouvé chez 30,6 % (15 cas).

### III-3.3.Le siege de la tumeur :

- La localisation antéropylorique a été la plus fréquemment retrouvée dans notre étude avec 27 cas (55,1%) .
- 03 patients présentaient une tumeur du cardia soit 6,1%.
- 02 patients avaient une tumeur étendue, soit 4,1%.

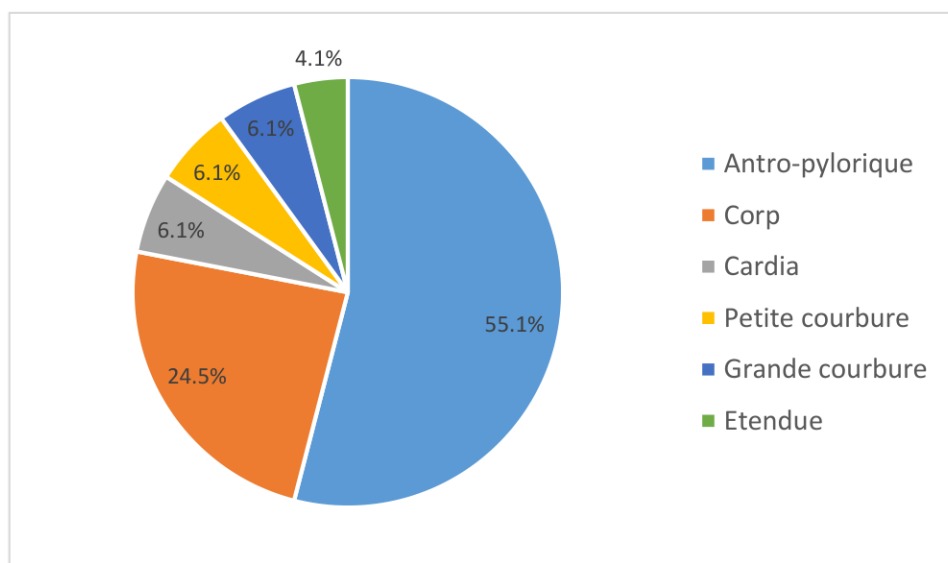


Figure 21 : Siège de la tumeur

Selon la proximité du siège de la tumeur :

-29 patients ont présenté une tumeur distale soit 59,2% ;

-20 patients ont présenté une tumeur proximale et moyenne soit 40,8%

Tableau 13 : Siège de la tumeur selon la proximité

	Fréquence	Pourcentage
Proximale	20	40,8%
Distale	29	59,2%
Total	49	100%

### III-3.4.L'aspect macroscopique:

La fibroscopie esogastroduodénale a été réalisée chez tous les patients :

- L'aspect ulcéro-bourgeonnant est le plus fréquent, retrouvé chez 30 patients (soit 61,22 %des cas)
- L'aspect ulcéré a été retrouvé chez 17 patients ( 26,5% des cas ).
- L'aspect bourgeonnant a été retrouvé chez 2 malades (soit 4,8 % des cas)

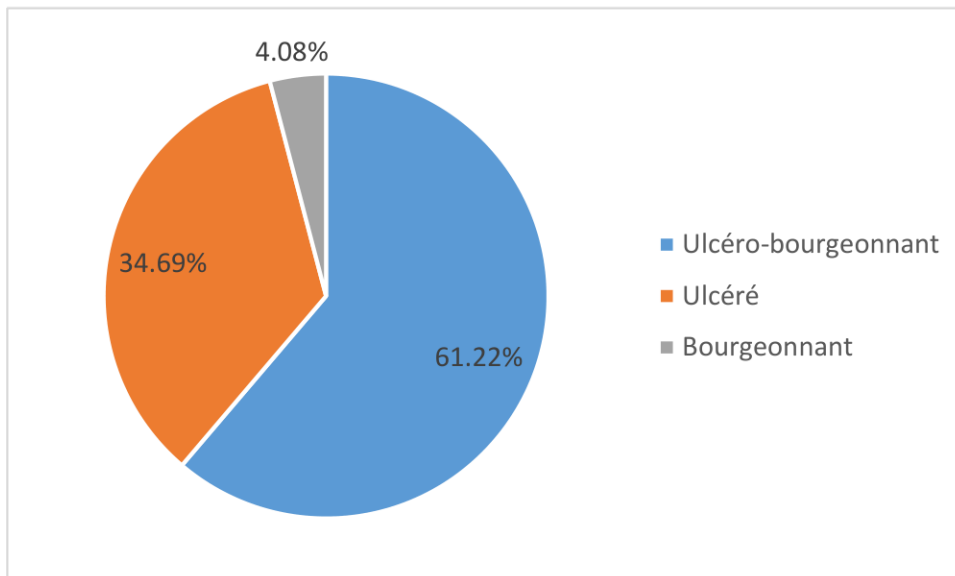


Figure 22 : Aspect de la tumeur

### III-3.5.Bilan biologique :

#### III.3.5.1:L'hémoglobine:

Tableau 14 : Taux de l'hémoglobine

N							
Valide	Manquant	Moyenne	Médiane	Écart type	Minimum	Maximum	
49	0	11,8818	12,0000	1,07802	8,90	14,00	

La moyenne d'hémoglobine chez nos patients était de 11,88 g/dl +/-1,07.

La médiane est 12 g/dl

Dans notre série 39 des patients soit 79,59% ne présentent aucune anémie contre 7 patients soit 14,28% qui présentaient une anémie légère et 3 patients soit 6,12% avec une anémie modérée selon la classification OMS de l'anémie [216] .

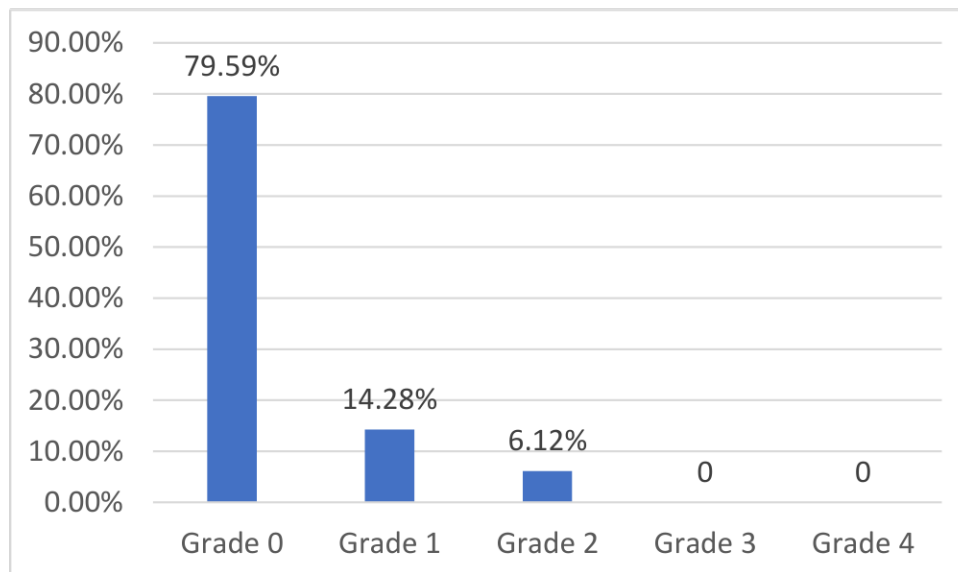


Figure 23 : Grade de l'anémie

### III.3.5.2: Les marqueurs tumoraux:

#### A) CA 19-9

Le Ca19-9 a été dosé chez 35 patients dont 8 avaient un taux élevé sans dépasser un seuil de 10X à la normale.

Tableau 15 : Répartition des patients selon le taux du CA 19-9

CA 19-9	Nombre	Pourcentage
Non dosé	14	28,6
N	27	55,1
[>N – 5xN]	7	14,3
[>5xN-10xN]	1	2,0
>10xN	00	00
Total	49	100

#### B) ACE

L'ACE a été dosé chez 36 patients seulement 7 avaient des taux supérieurs à la valeur normale sans dépasser un seuil de 10X la normale.

Tableau 16 : Répartition des patients selon le taux de l'ACE

ACE	Nombre	Pourcentage
Non dosé	13	26,5
N	29	59,2
[>N – 5xN]	4	8,2
[>5xN-10xN]	3	6,1
>10xN	00	00
Total	49	100

L'élévation combinée des deux marqueurs à la fois ( ACE/CA19-9 ) a été trouvée chez 4 patients seulement. 4 patients qui présentent une élévation isolée de CA199 .



### C) L'albumine :

Le taux d'albumine était inférieur à 35 chez 24 malades (soit 49%), et supérieur ou égal à 35 chez 15 cas soit (30,61%). Il n'a pas été dosé chez 10 patients.

Tableau 17 : Répartition selon le taux d'albumine

Albumine	Nombre	Pourcentage
Non dosé	10	20,40%
≥ 35	15	30,61%
< 35	24	49%
Total	49	100

### III-4.Caractéristiques anatomopathologiques :

#### III-4.1.Le type histologique:

Dans notre série, le type histologique le plus fréquent selon la classification de Lauren est le type intestinal avec 27 cas (55,1%) suivi par le type diffus retrouvé chez 20 cas (40,8%) et le type mixte chez 2 cas (4,1%).

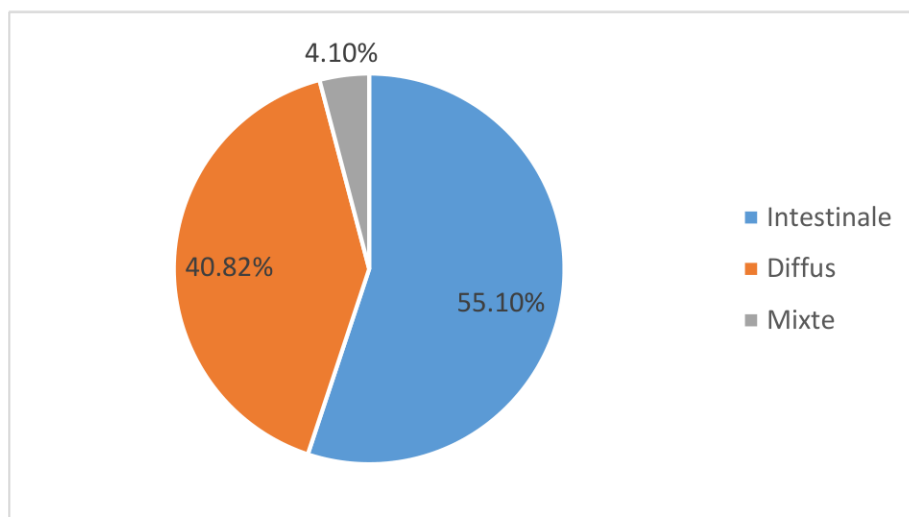


Figure 24 : type histologique selon Lauren

### III-4.2. Grade de différenciation:

Dans notre série, le type peu est différencié est majoritaire, retrouvé chez 22 patients (soit 44,9 % des cas) contre 12 patients (soit 24,48 % des cas) bien différenciés et 15 patients (soit 30,6 % des cas) moyennement différenciés.

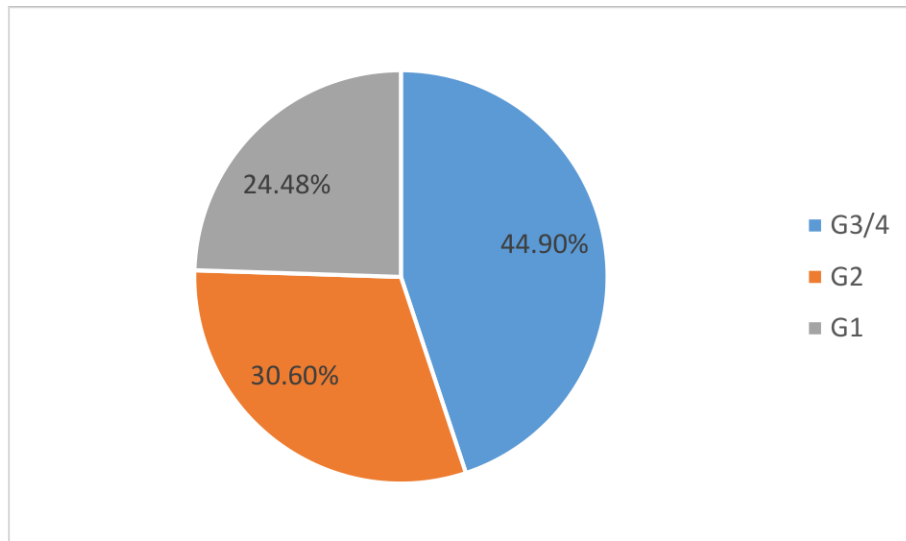


Figure 25 : Grade de la différenciation

### III-4.3. Statut HER:

La recherche du statut HER n'a pas été exigée dans le cadre de l'étude, néanmoins l'exploitation des données anatomopathologiques des patients retrouve que 11 patients ont été testés dont 10 soit 20,4% de l'ensemble des patients et des 90,9 % des patients testés revenus négatifs, et seulement 1 seule patient était positif soit 9,09 %.

Tableau 18 : Statut HER

	Fréquence	Pourcentage
Non testé	38	77,6 %
Négatif	10	20,4 %
Positif	1	2 %
Total	49	100 %

### III-5.Classification:

#### III-5.1.La tumeur primitive (cT) :

Dans notre série, la majorité des patients ont des tumeurs qui sont classées T3 avec 25 patients soit 51% des cas, 13 patients sont classés T4 soit 26,5% et 11 patients soit 22,5% sont classés T2.

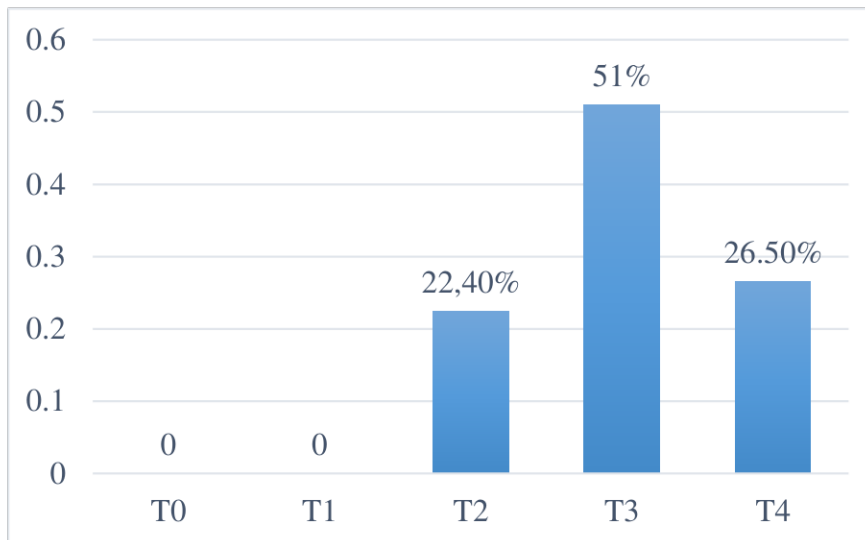


Figure 26 : Tumeur primitive cT

#### III-5.2.Adénopathies (cN) :

La majorité des malades de notre série présente une atteinte ganglionnaire, soit 36 patients avec un taux de 73,5% ,13 patients soit 26,5 % sont classés N0.

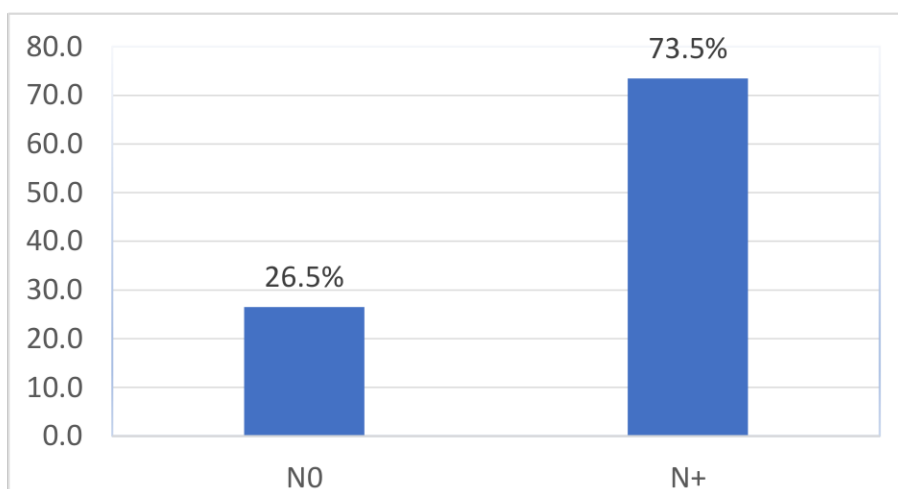


Figure 27 : présence d'adénopathies (cN)

### III-6. Bilan préthérapeutique:

#### III-6.1. L'état général selon OMS

La chimiothérapie est recommandée pour les patients pouvant recevoir une combinaison de drogues avec un bon état général ( $PS \leq 1$ ) ce qui est le cas chez tous nos patients. La majorité de nos patients ont un état général classé OMS 0 avec 34 Patients qui sont soit 69,4% des cas, 15 patients qui sont classés OMS 1 soit 30,6% des cas.

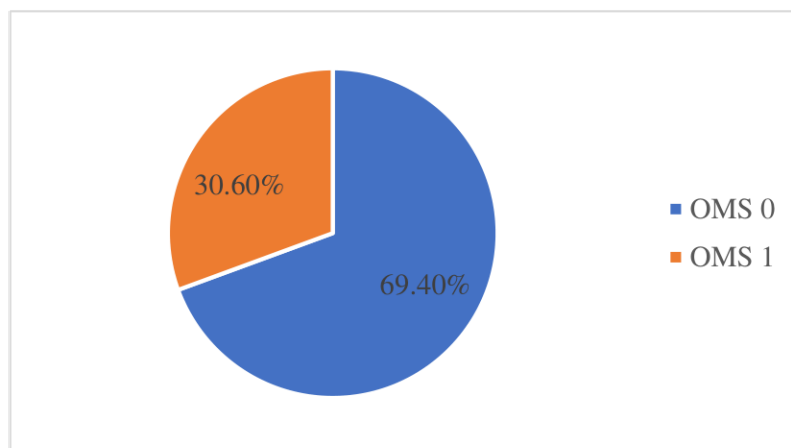


Figure 28 : L'état général des patients selon l'OMS

### III-7. Chimiothérapie préopératoire:

#### III-7.1. Nombre de cures:

Dans notre série la majorité des patients 47, soit 95,9 % ont reçu 04 cures de chimiothérapie préopératoire et seulement 2 patients soit 4,1 % ont reçu 3 cures de chimiothérapie à cause de la toxicité.

Tableau 19 : Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapie

Nombre de cures	Nombre	Pourcentage
1	0	0
2	0	0
3	2	4,1%
4	47	95,9%
Total	49	100%

### III-7.2.Evaluation de la tolérance:

Dans notre série, la toxicité la plus fréquemment retrouvée tous grades confondus est la toxicité hématologique représentée par la neutropénie 65,3 % et l'anémie a 34,7%.

La toxicité non hématologique est présentée par la neuropathie périphérique à 53,06%, la toxicité digestive à type de nausées / vomissements et diarrhées survenues respectivement chez 47 % et 34,7 % des patientes.

Parmi les autres toxicités attribuables à ce protocole, on a noté les stomatites chez 20 % des cas.

Tableau 20 : Répartition des effets selon leurs grades

Effet secondaire	Grade 1 /2		Grade 3		Grade 4		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<b>Leucopénie</b>	30	61.22%	2	6%	1	2%	38	67,34%
<b>Neutropénie</b>	28	57.14%	2	4%	1	2%	32	65,3%
<b>Anémie</b>	17	34.7%	0	0%	0	0%	17	34,7%
<b>Thrombopénie</b>	13	26,5%	1	2%	0	0%	14	28,57%
<b>vomissement</b>	18	36.7%	1	2%	1	2%	23	47%
<b>Diarrhée</b>	15	30%	2	4%	0	0%	17	34 ,7%
<b>Constipation</b>	9	18%	0	0%	0	0%	9	18,36%
<b>Stomatite</b>	7	14%	0	0%	1	2%	10	20,40%
<b>Neuropathie périphérique</b>	25	51%	1	2%	0	0%	26	53,06%
<b>Total</b>			7	14,28%	4	8,16		22,44%

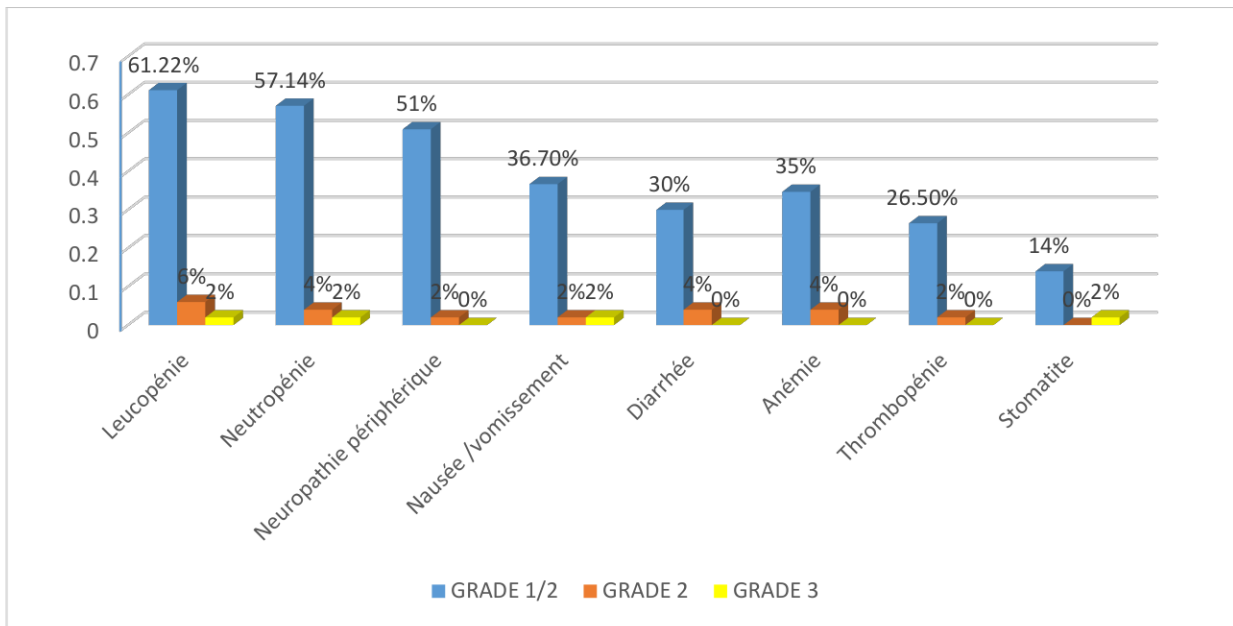


Figure 29 : Répartition des effets secondaires selon leurs grades

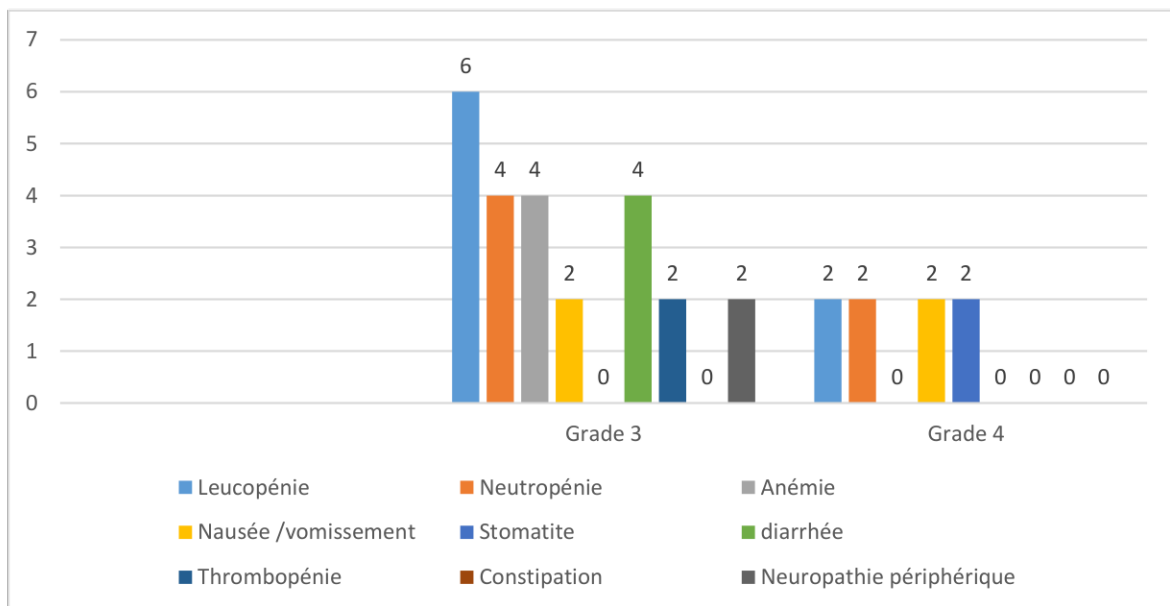


Figure 30 : Répartition selon la toxicité de haut grade

Une modification du schéma sans Docétaxel ou Oxaliplatine ou bien une réduction de la dose voire même un report de la cure au cours d'une ou plusieurs des cures de chimiothérapie ont été aussi nécessaires chez 28,56 % des patients. L'administration des facteurs de croissance était nécessaire chez 80 % des patients.



Tableau 21 : Interventions selon la toxicité

Intervention	Nombre	Pourcentage
Modification/réduction des doses	8	16,32 %
Rapport des cures	6	12,24 %
Traitement GCS-F	39	80%

### III-7.3.Évaluation clinique :

**1) Evaluation clinique en fonction de l'état général :** Dans notre série, on a constaté une amélioration du performance status chez 14 patientes (28,6 %), une stabilité chez 27 patientes (55,10 %) et une dégradation chez 8 patientes (16,32%).

**2) Evaluation clinique en fonction du poids :** Le poids a été évalué à partir de la première cure. Un gain pondéral  $\geq 5\%$  a été obtenu chez 8 patientes (16,32 %), une stabilité du poids chez 41 patientes (83,67%) .

**3) Evaluation du bénéfice clinique :** En fonction de la symptomatologie initiale, dans notre série, 35 patients soit 71,42 % ont présenté une nette amélioration des symptômes après les premières cures (le contrôle de la maladie a été noté chez 81,63 % des patients). 14 patients, soit 28,5%, sont restés stables .

Tableau 22 : Évaluation du bénéfice clinique après la chimiothérapie préopératoire

Variables	Nombre	%
<b>Statut de performance OMS</b>		
Amélioration	14	28,6 %
Stabilité	27	55,1 %
Aggravation	8	16,32 %
<b>Poids</b>		
Gain $\geq$ 5%	8	16,32 %
Stabilité	41	83,67 %
Perte $\geq$ 5%	0	0 %
<b>Symptomatologie</b>		
Amélioration	35	71,42 %
Stabilité	14	28,5 %
Aggravation	0	00 %

#### III-7.4.Évaluation radiologique:

Dans notre série, une évaluation de la réponse radiologique avec une TDM TAP était disponible chez 40 patients (81,63 %) patients. La réponse complète a été observées chez 3 patients (6 %) et une réponse partielle chez 21 (42,85 %) patients, tandis que la stabilité a été observée chez 15 (30,6 %) des patients et 1 patient soit 2% en progression locale sans compromettre la résécabilité. La TDM n'a pas été réalisée chez 9 patients.

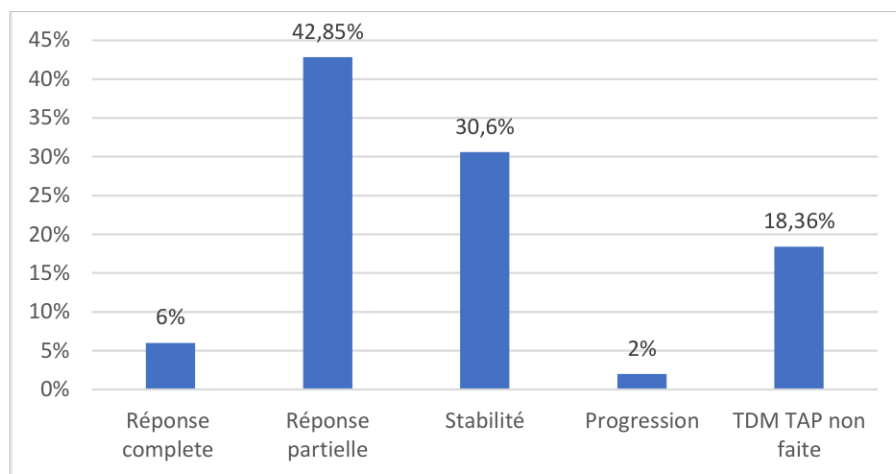


Figure 31 : L'évaluation radiologique

### III-8. La chirurgie:

#### III-8.1. Délai entre la chimiothérapie préopératoire et la chirurgie :

Le délai moyen entre la dernière cure de chimiothérapie préopératoire et la chirurgie est 5,95 +/- 1,36 .

Le délai médian est 6 semaines

Délai minimum : 3 semaines

Délai maximum : 9 semaines

65,3% des patients (32) ont été opérés après un délai supérieur à 5 semaines de la dernière cure de chimiothérapie, 34,7% des patients (17) avant ou à 5 semaines.

Tableau 23 : Délai entre la dernière cure de chimiothérapie préopératoire et la chirurgie.

Délai en semaines	Fréquence	Pourcentage
3 Semaines	1	2 %
4 Semaines	10	20,4 %
5 Semaines	6	12,2 %
6 Semaines	8	16,3 %
7 Semaines	22	44,9 %
8 Semaines	1	2 %
9 Semaines	1	2 %

### III-8.2.Le type de la chirurgie:

Au total, 49 patients sur les 55 recrutés (89 %) ont subi une résection à visée curative .Dans notre série, 17 patients soit 34,7 % des cas ont subi une gastrectomie partielle, le reste des patients soit 67,3 % des cas ont subi une gastrectomie totale dont 5 ont subi une gastrectomie totale élargie soit 10,2% de l'ensemble des patients. Les patients qui ont subi une chirurgie palliative ont été exclus.

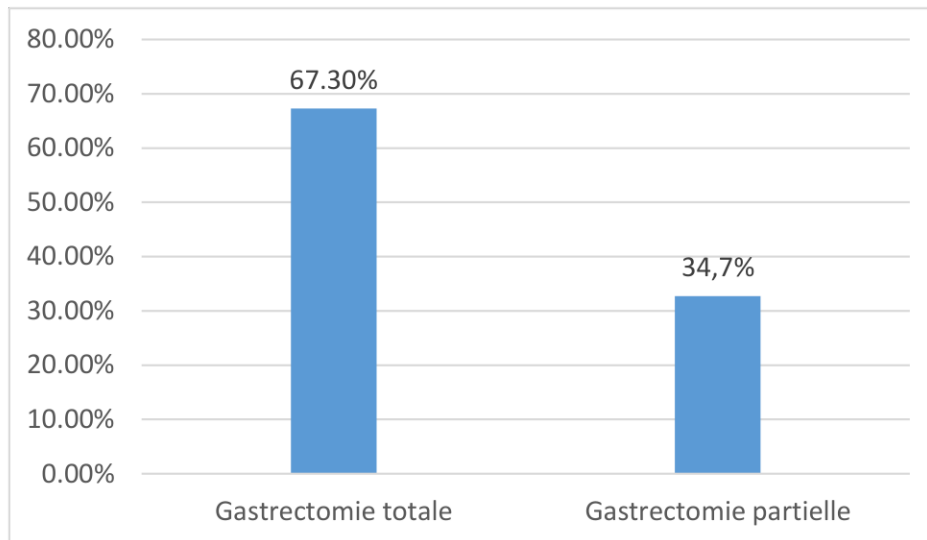


Figure 32 : Type de chirurgie

### III-8.3.Le curage ganglionnaire:

Le curage pratiqué chez les patients de notre série était un curage D1,5 pour tous les patients retenus. 1 curage qui n'a pas été fait chez un patient exclu de l'étude.

## III-9.Examen anatomopathologique de la pièce opératoire

### III-9.1.La tumeur primitive ypT:

Dans notre série l'analyse histopathologique montre que 07 patients soit 14,3% sont classés yPT0, 05 patients classés Ypt1 soit 10,2 %, 7 patients soit 14,3 % des cas sont classés yPT 2 , 17 patients soit 34,7 % des cas sont classés Ypt3 , 13 patients soit 26,5% des cas sont classés Ypt4 dont 06 patients soit 12,2 % des cas sont classés yPT4b.

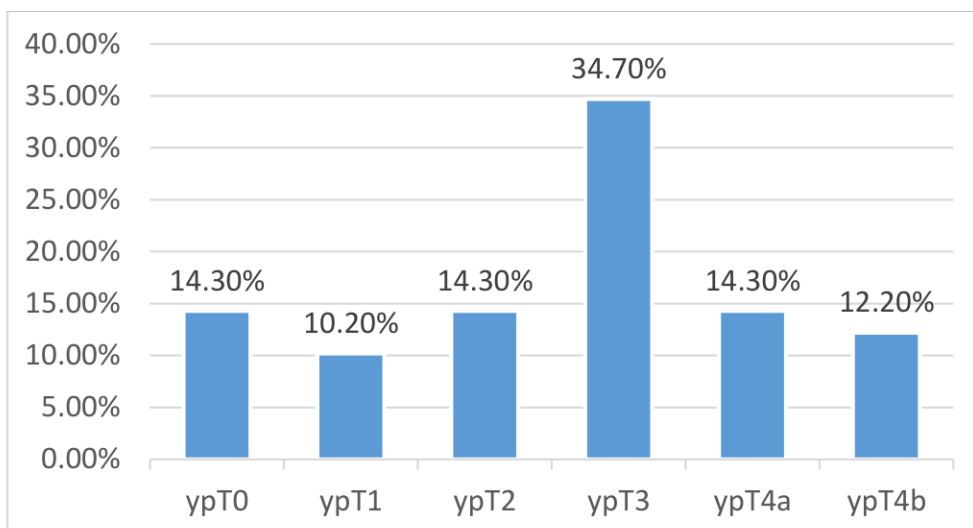


Figure 33 : stade histopathologique ypT

EN regroupons les stades en 02 classes de stades : stade localisé sans dépassés la musculature ou ypT0/T1/T2 retrouvé chez 19 patient soit 38,8% et stade localisé avec atteinte de la séreuse ypT3/4 retrouvé chez 30 patients soit 61,2% .

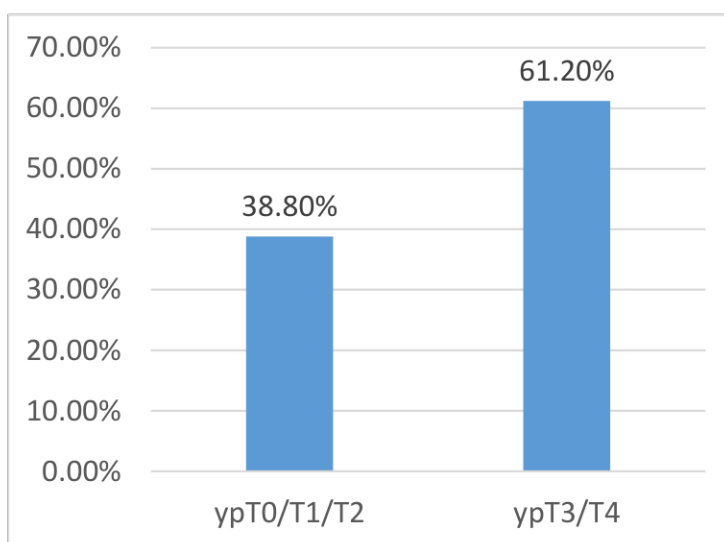


Figure 34 : Stades ypT en 2 groupes

### III-9.2.Adénopathies ypN:

Dans notre série, on remarque que la majorité des patients soit 17 ce qui représente un taux de 34,7 % sont classées ypN2, 22,4% n'ont pas une atteinte ganglionnaire. Et 59,9% ont une atteinte ganglionnaire supérieure à 3 ganglions ,1 curage qui n'a pas été fait chez un patient exclu de l'étude.

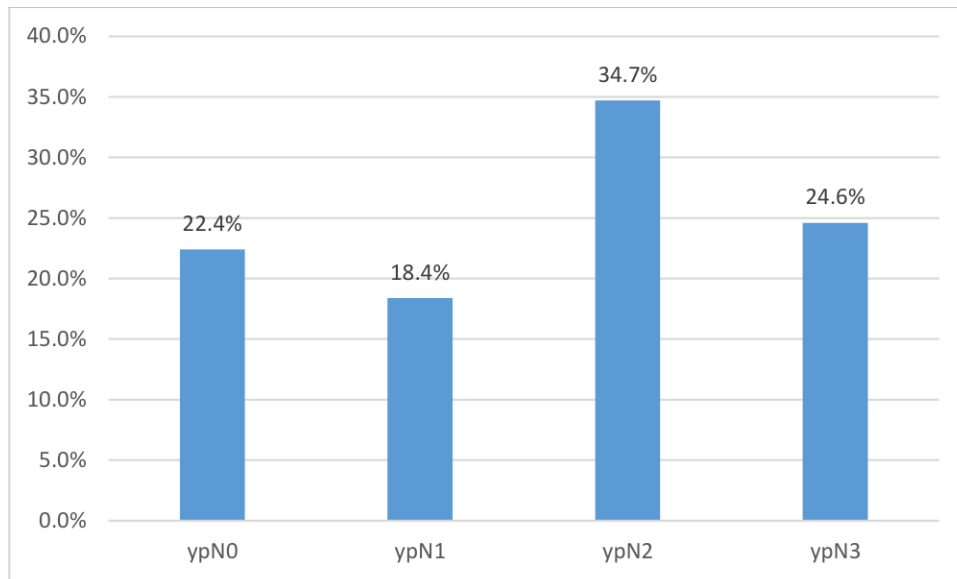


Figure 35 : stade histopathologique ypN

Selon le classement des stades ypN en 2 stades combinés. On remarque des taux qui se rapprochent avec un petit avantage pour les stades de plus de 3 ganglions infiltrés (20-29).

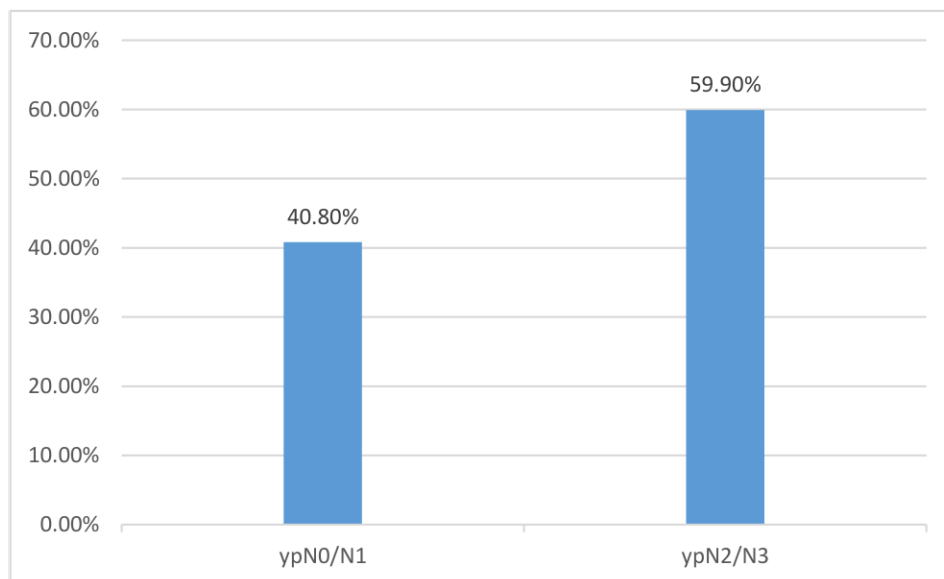


Figure 36 : Stades ypN combinés :

### III-9.3. Nombre de ganglions prélevés:

Le nombre moyen de ganglions prélevés est 26,2 +/- 12,6, Le nombre médian est : 16

Le nombre minimal : 5. Le nombre maximal : 57



Tableau 24 : Nombre de ganglions prélevés

Nombre de ganglions	Fréquence	Pourcentage
<b>1-10</b>	1	2 %
<b>11-20</b>	19	38,8 %
<b>21-30</b>	15	30,6 %
<b>31-40</b>	5	10,2 %
<b>41-50</b>	7	14,3 %
<b>51-60</b>	2	4,1 %
<b>Totale</b>	49	100 %

Chez 26 patients le prélèvement de ganglion a intéressé plus de 25 ganglions soit 53,1% alors que chez les 23 patients restants le prélèvement de ganglion a intéressé moins de 25 ganglions soit 46,9%.

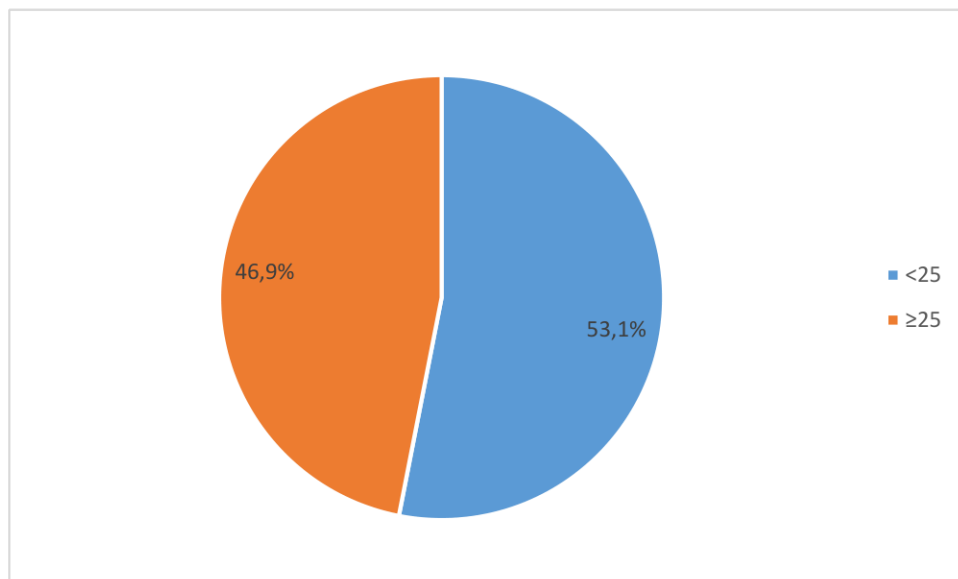


Figure 37 : Nombre de ganglions prélevés

### III-9.4.Limites de résection: R

Tableau 25 : Type de la qualité de la chirurgie

Facteurs	R0		R1		R2	
	Nre	%	Nre	%	Nre	%
<b>Nombre</b>	44	89,8%	3	6,12%	2	4%

Dans notre série on remarque que la majorité des patients soit 44, ce qui représente un taux de 89,8 % ont subi une chirurgie de type R0, 3 patients soit 6,12% ont subi une chirurgie R1, et 2 patients soit 4% ont subi une chirurgie R2.

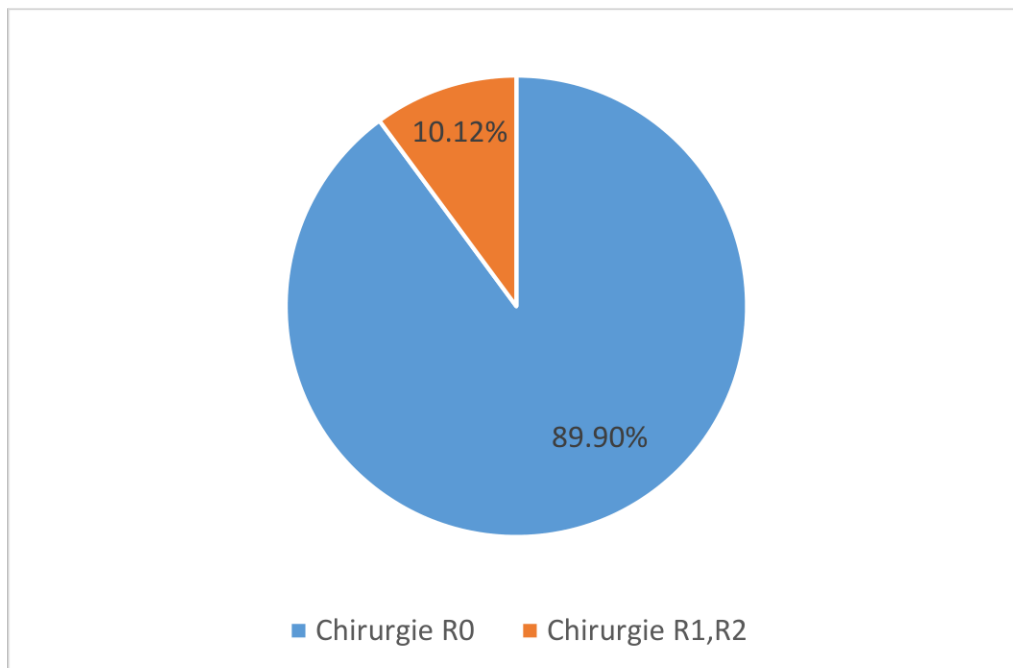


Figure 38 : Types de la résection chirurgicale

### III-9.5.Emboles vasculaires et engainements périnerveux et effraction capsulaire:

Tableau 26 : Emboles vasculaires et Engainements péri nerveux et Effraction capsulaire

Facteurs	Présence		Absence		Total	
	N	%	N	%	N	%
Emboles vasculaires	32	65,3%	17	34,7%	49%	100%
Engrainements PN	30	61,2%	19	38,8%	49%	100%
Effraction capsulaire	6	12,24%	43	87,75%	49%	100%

Dans notre série, on remarque que la majorité des patients présentaient des emboles vasculaires et engainements vasculaires, 09 patients ont présenté au moins une adénopathie en effraction, soit 12,24% de la population de l'étude.

### III-10.La réponse histopathologique:

#### III-10.1.TRG :

Dans notre série après l'analyse histopathologique de la pièce opératoire on remarque que 16 patients sont des répondeurs avec 07 patients soit 14,3 % sont en réponse totale (pCR) , 09 patients soit 18,37 % sont en réponse subtotale, 15 patients soit 30,61 % sont en réponse partielle et 18 patients soit 36,73 % sont sans réponse pathologique.

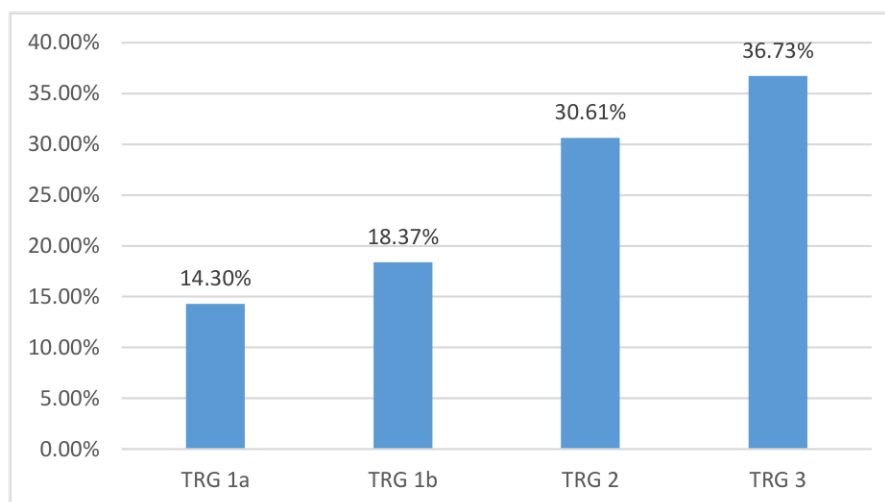


Figure 39 : Réponse histopathologique ( TRG )

### III-10.2.Facteurs prédictifs potentiels de réponse histologique TRG1:

Pour pouvoir analyser l'impact des différentes variables sur la réponse histologique, les grades ont été regroupés en 2 groupes. La régression complète TRG1a et subtotal TRG1b qui sont considérés comme des tumeurs répondeuses et TRG 2 et TRG 3 comme des tumeurs non répondeuses.

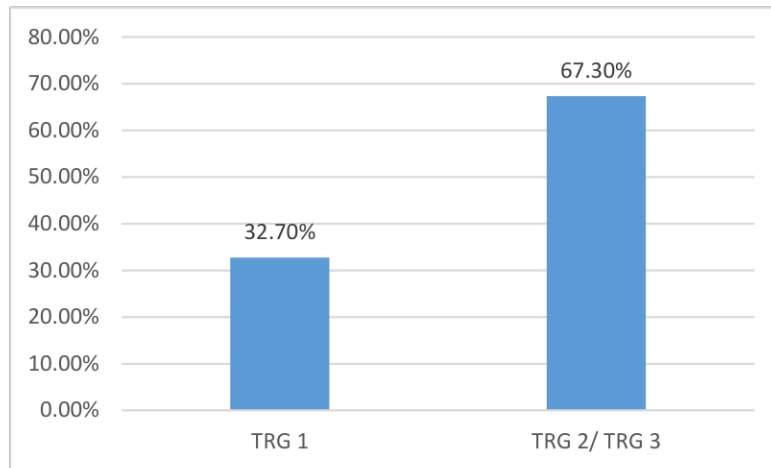


Figure 40 : TRG en 2 groupes (répondeuses, non répondeuse)

#### III.10.2.1:TRG selon l'âge des patients:

Nous remarquons qu'il n'y a pas de lien significatif entre les patients qui ont  $\geq 60$  ans et ceux qui sont plus jeunes avec un  $P=0,76$ .

Tableau 27: Réponse histologique selon l'âge des patients

	Âge < 60 ans		Âge $\geq 60$ ans		P
	Nre	%	Nre	%	
TRG 1a/TRG 1b	8	30,8%	8	34,8%	P=0,76
TRG 2/ TRG 3	18	69,2%	15	65,2%	
	26	100,0%	23	100,0%	

#### III.10.2.2:TRG selon le sexe:

La proportion des tumeurs répondeuses chez les hommes est plus élevée que chez les femmes, mais avec p non significatif à 0,89. Cette différence serait la conséquence de la distribution inéquitable des effectifs entre les 02 sexes.

Tableau 28 : Réponse histologique selon le sexe

	Femme		Homme		P
	Effectif	%	Effectif	%	
TRG 1a/TRG 1b	10	33,3%	6	31,6%	0,89
TRG 2/ TRG 3	20	66,7%	13	68,4%	
Total	30	100,0%	19	100,0%	

### III.10.2.3: Selon le stade clinique :

#### 1) Selon la tumeur

Selon le stade de l'extension locale de tumeur, le pourcentage des tumeurs répondeuses dans les stades localisés sans dépasser la musculature T2 sont plus faible que dans les tumeurs classées localement avancées T3/T4 , mais sans lien de significativité statistique avec un p = 0,16. cependant la totalité appartiennent au sous-groupe T3.

Tableau 29 : Réponse histologique selon le stade clinique

	cT2		cT3/cT4		P
	Effectif	%	Effectif	%	
TRG 1a/TRG 1b	5	31,3%	11	68,8%	0,16
TRG 2/ TRG 3	6	18,2%	27	81,8%	
Total	11	22,4%	38	77,6%	

#### 2) Selon l'atteinte ganglionnaire :

Une bonne réponse histologique TRG1a/TRG1b était la plus fréquemment rencontrée chez les patients sans atteinte ganglionnaire N0 (56,3%) que chez les patients avec envahissement ganglionnaire avec un p significatif : 0,01 .

Tableau 30 : Réponse histologique selon l'envahissement ganglionnaire

	cN0		cN+		P
	Nbre	%	Nbre	%	
TRG 1a/TRG 1b	9	56,3%	7	43,8%	
TRG 2/ TRG 3	4	12,1%	29	87,87%	0,01
Total	13		36		

#### III.10.2.4:TRG selon le nombre de cures:

Sur le plan statistique il n'y a pas d'association significative avec un  $p = 0,26$ , malgré la différence évidente plus marquée sur la réponse totale et subtotal, ceci est expliqué par l'écart entre les 2 effectifs et nombre très faible du groupe qui ont reçu moins de 4 cures par rapport au groupe qui ont reçu 4 cures.

Tableau 31 : TRG selon le nombre de cures de chimiothérapie

	TRG 1a/TRG 1b		TRG 2/TRG 3		P
	Effectif	%	Effectif	%	
4 cures	17	94,4%	30	96,7%	
< 4 cures	1	5,55%	1	3,2%	0,26
Total	16	100%	33	100%	

#### III.10.2.5:TRG selon le type histologique:

La réponse histologique complète TRG1a était la plus fréquemment rencontrée chez les patients atteints de tumeurs de type intestinal (6 des 7 patients) et absente chez les patients présentant l'histologie de type diffus, alors qu'un seul patient avait un TRG1a dans l'histologie de type mixte.

Tableau 32 : Répartition de la réponse histologique selon le type histologique

	Intestinale		Diffus		Mixte		Effectif
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
TRG 1a	6	85,7%	0	0,0%	1	14,3%	7
TRG 1b	6	66,7%	3	33,3%	0	0,0%	9
TRG 2	7	46,7%	8	53,3%	0	0,0%	15
TRG 3	8	44,4%	9	50,0%	1	5,6%	18
Total	27	55,1%	20	40,8%	2	4,1%	49

	Intestinale		Diffus/Mixte		P	
	Effectif	%	Effectif	%		
TRG1a/TRG1b	12	44,4%	4	18,2%	0,0%	1
TRG2/TRG3	15	55,6%	18	81,8	0.051	0
Total	27	100%	22	100%	53,3%	0

La proportion de patients ayant atteint le TRG1a/b était plus élevée aussi dans le groupe de type intestinal 44,4% que le type diffus 18,2%, avec un p à la limite de la significativité p = 0.051. La proportion de patients avec une réponse partielle ou absente était plus importante chez le groupe diffus.

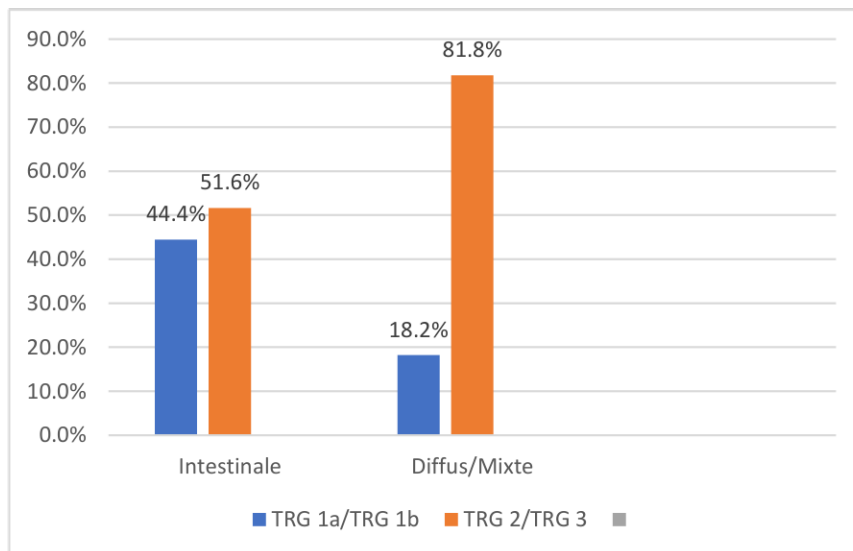


Figure 41 : Régression histopathologique selon la classification de Lauren



### III.10.2.6: TRG selon la réponse radiologique :

$p = 0,03$  très significatif , par conséquent ,on peut considérer qu'une réponse radiologique comme un facteur prédictif d'une réponse histologique a la chimiothérapie préopératoire.

Tableau 33 : Réponse histologique selon la réponse radiologique

	TRG 1a/TRG 1b		TRG 2/TRG 3		P
	Effectif	%	Effectif	%	
	1	11,1%	8	88,9%	
Réponse partielle	1	6,7%	14	93,3%	
Stabilité	14	58,3%	10	41,7%	0,03
Progression	0	0,0%	1	100,0%	
Total	16	32,7%	33	67,3%	

### III.10.2.7: TRG selon le stade ypTNM :

L'analyse statistique montre une association forte entre la régression histologique de la tumeur (TRG) et la classification histopathologique ypTNM avec un  $p$  très significatif sur la tumeur primitive ( $p=0,001$ ), et sur d'atteinte ganglionnaire ( $p=0,006$ ).

5 des 7 patients qui ont obtenu une réponse TRG1 a , avaient des adénopathies indemnes (ypN0) et les 2 autres présentaient une atteinte ganglionnaire faible (ypN1),ce qui signifie que le protocole FLOT est aussi actif sur les métastases ganglionnaires que sur la tumeur primitive.

Tableau 34 : Régression histopathologique selon le stade histopathologique ypTNM

	ypT0/T1/T2		ypT3/T4		P
	Effectif	%	Effectif	%	
TRG 1	14	73,7%	2	6,7%	0,001
TRG 2 / TRG 3	5	26,3%	28	93,3%	
Total	19	100%	30	100%	
	ypN0/N1		ypN2/N3		P
	Effectif	%	Effectif	%	
TRG 1	11	55,0%	5	17,2%	0,006
TRG 2 / TRG 3	9	45,0%	24	82,8%	
Total	20	100%	28	100%	

### III-10.3. Réponse sur le stade anatomopathologique ypTNM :

Selon le stade anatomopathologique ypTNM de la tumeur après la chimiothérapie préopératoire en comparaison avec les stades cliniques, nous remarquons une régression des stades T (downstaging) chez 14 (36,8%), cependant le test statistique KHI2 ne montre pas de relation significative avec un p value a 0,6, qui en rapport en partie avec le pourcentage des tumeurs qui ont subi une progression théorique 6 patients : 12,24% (sous classés initialement). 29 patients soit 59,18% ont gardé le même statut.

Tableau 35 : Relation entre le stade clinique et histopathologique post-thérapeutique

	ypT0/T1/T2		ypT3/T4		P
	Effectif	%	Effectif	%	
cT2	5	45,5%	6	54,5%	0,6
cT3/cT4	14	36,8%	24	63,2%	
Total	19	38,8%	30	61,2%	

Idem pour la réponse sur l'atteinte ganglionnaire : une conversion de N+ en N0 chez 6 patients (16,7%) constituant une réponse statistiquement non significative avec un  $p=0,1$  parce que 8 patients cN0 (61,5%) des patients sont sous classés cliniquement.

Tableau 36 : Réponse sur les adénopathies ypN

		YpN0		YpN1/N2/N3		P
		Effectif	%	Effectif	%	
cN	cN0	5	38,5%	8	61,5%	0,1
	cN+	6	16,7%	30	83,3%	
Total		11	22,4%	38	77,6%	

#### III-10.4. Envahissement ganglionnaire selon l'infiltration locale

$P=0,08$  à la limite de significativité dans la relation entre le grade de l'infiltration locale et le degré de l'envahissement ganglionnaire.

Tableau 37 : Envahissement ganglionnaire selon l'infiltration locale

	ypN0/N1			ypN2/N3				P
	Eff	%	% du total	Eff	%	%	%	
ypT0/T1/T2	12	92,3%	24,5%	1	4,3%	7,7%	2,0%	0,08
ypT3/T4	14	38,9%	28,6%	22		61,1%	44,9%	
Total	26	53,1%	53,1%	23	100%	46,9%	46,9%	

### III-11.Phase postopératoire:

#### III-11.1.Délai entre la chirurgie et la chimiothérapie :

Le délai moyen entre la chirurgie et la première cure de chimiothérapie postopératoire est 7,63 +/- 1,51 semaines.

Le délai médian est 7 semaines

Délai minimum : 5 semaines , Délai maximum : 12 semaines

Ce délai relativement long est expliqué par la fatigue des patients et le retard de récupération après l'intervention chirurgicale et les complications postopératoires

Tableau 38 : Délai entre la chirurgie et la première cure de chimiothérapie postopératoire

Fréquence	Nombre	Pourcentage
5 semaines	2	4,1%
6 semaines	7	14,3%
7 semaines	18	36,7%
8 semaines	13	26,5%
9 semaines	2	4,1%
10 semaines	4	8,2%
11 semaines	2	4,1%
12 semaines	1	2%
Total	49	100%

### III-11.2.L'état général selon OMS

Plus de la moitié de nos patients ont un bon état général avec 27 Patients qui sont classés OMS 0 soit 55 % des cas, 21 patients qui sont classés OMS1 soit 43 % des cas, et 01 patient était de mauvais état général classé OMS 2 ce qui a nécessité le report de la cure.

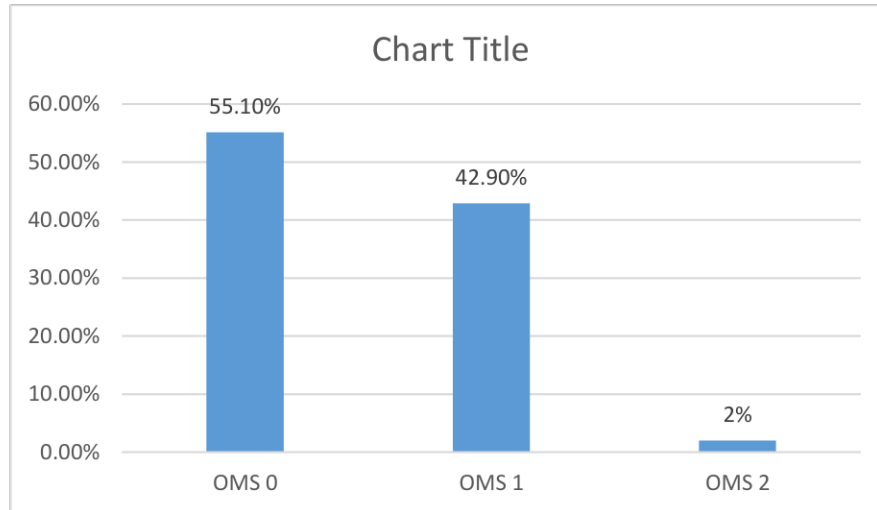


Figure 42 : État général selon l'OMS

### III-11.3.Nombre de cure:

Dans notre série la majorité des patients soit 83,67 % ont reçu 04 cures de chimiothérapie postopératoire et seulement 2 patients soit 4 % qui n'ont pas reçu de chimiothérapie en raison de complication postopératoire, 6 patients soit 12,24 % ont reçu moins de 04 cures de chimiothérapie.

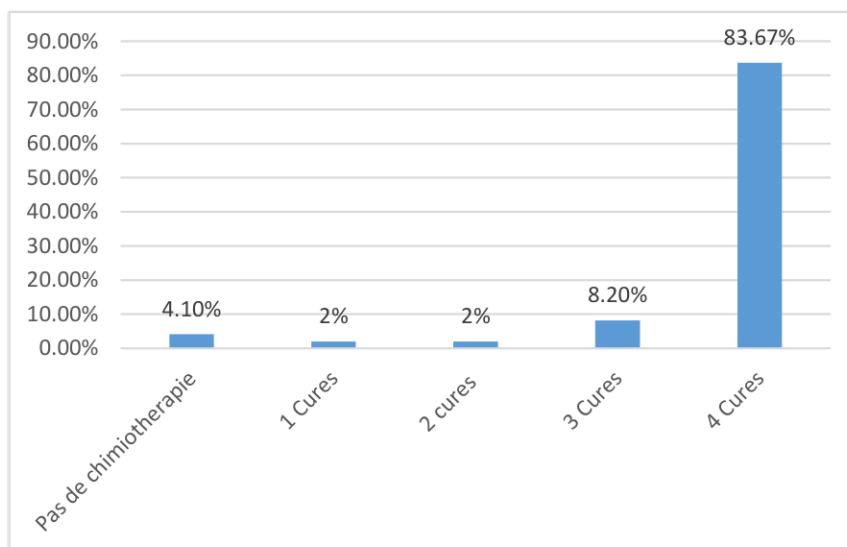


Figure 43 : Répartition des patients selon le nombre de cures de chimiothérapie

### III-11.4.Évaluation de la tolérance:

Tableau 39 : Répartition des effets selon leurs grades

Effet secondaire	Grade 1 /2		Grade 3		Grade 4		Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
<b>Leucopénie</b>	29	60%	4	8,1%	2	4%	35	71,4%
<b>Neutropénie</b>	27	55,1%	3	6,12%	2	4%	32	65,3%
<b>Anémie</b>	30	61%	2	4%	2	4%	34	69,38%
<b>Thrombopénie</b>	3	6%	2	4%	1	2%	6	12,24%
<b>vomissement</b>	29	60%	1	2%	0	0%	30	61,22%
<b>Diarrhée</b>	14	29%	0	0%	0	0%	14	28,57%
<b>Constipation</b>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<b>Stomatite</b>	20	41%	1	2%	1	2%	22	44,89%
<b>Neuropathie périphérique</b>	24	50%	1	4%	0	0%	25	51%
<b>TOTAL</b>			11	22,44%	6	12,24%		

En postopératoire, la toxicité secondaire a la chimiothérapie la plus fréquemment retrouvée est la toxicité hématologique représentée par la leuconeutropénie, 71,4 % et l'anémie a 69,38%.

La toxicité non hématologique est présentée par la neuropathie périphérique à 51 %, la toxicité digestive à type de nausées / vomissements et diarrhées survenues respectivement chez 61,22% et 28,57% des patients. Parmi les autres toxicités attribuables à ce protocole, on a noté les stomatites chez 44,89% des cas.

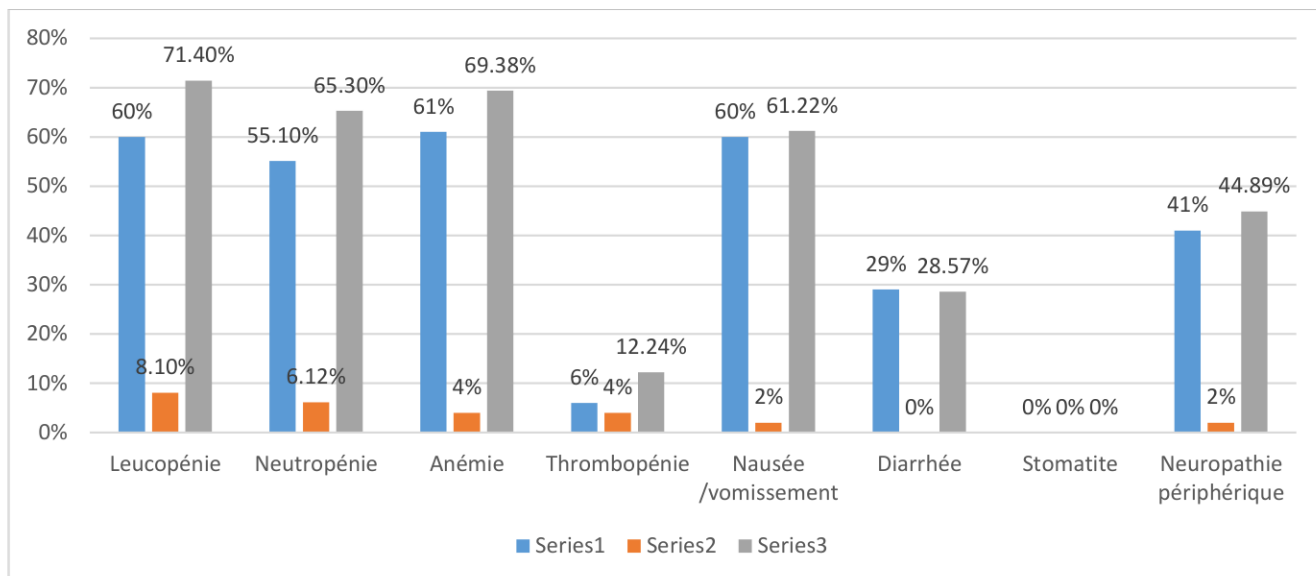


Figure 44 : Effets secondaires selon le grade de la chimiothérapie postopératoire

Dans notre série, les effets secondaires de grade 3 ou 4 secondaires à la chimiothérapie postopératoire ont été observés chez 32,65 % des patients, dont 12,24% sont de grade 4 dominés par les cas de leuconeutropénie. Le G1/G2 survenu chez 60 % ayant nécessité soit une administration en prophylaxie secondaire ou primaire de facteurs de croissance. Il n'y a eu un seul cas de neutropénie fébrile.

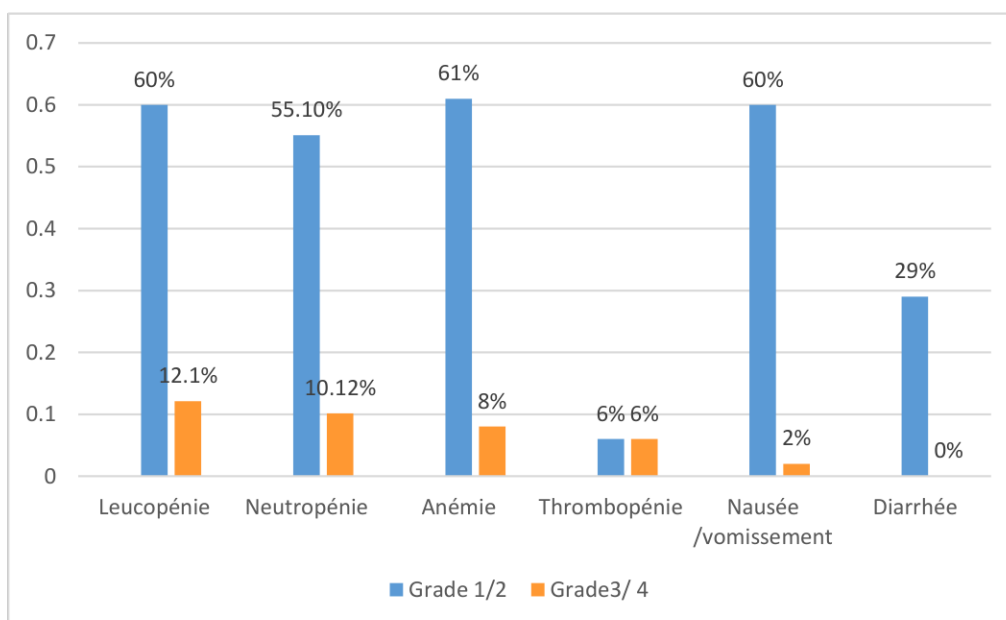


Figure 45 : Grades de toxicité selon l'effet secondaire de la chimiothérapie postopératoire



Une modification ou bien un schéma sans Docétaxel ou Oxaliplatine , une réduction de la dose voir même un report de la cure au cours d'une ou plusieurs des cures de chimiothérapie ont été aussi nécessaire chez 46,93 % .

Tableau 40: Interventions sur le schéma thérapeutique postopératoire

Intervention	Nombre	Pourcentage
Modification/réduction des doses	13	26,53%
Rapport des cures	10	20,4%
Traitement GCS-F	45	91,83%

### III-11.5. Modification de la durée d'administration du 5FU:

Dans notre établissement. Nous avons utilisé une modification du régime d'origine en raison de l'administration du 5FU via un diffuseur portable pré-réglé sur 46 heures au lieu de 22 heures comme il indique le protocole à cause du caractère de prise en charge en HDJ, ce qui nous a permis de réaliser une comparaison avec le schéma standard en matière d'incidence et de la gravité des événements de toxicité .Le résultat montre un impact significatif sur la fréquence des événements secondaires de tout grade avec un p significatif  $P= 0,03$ , cependant il n'y a pas de différence dans l'incidence des événements sévères, donc l'administration du 5FU sur 46 heures tout en conservant les doses des autres molécules peut être considérée comme une voie d'amélioration possible du rapport risque/bénéfice . La littérature rapporte une amélioration significative de la tolérance dans les schémas associant Docetaxel, Oxaliplatine et le 5FU sur 46h [217, 218] .

Tableau 41 : Tolérance selon la durée de perfusion du 5FU

Intervention	5FU sur 46 heures	5FU sur 22 heures	P
Fréquence de la toxicité	5/14 (35%)	21 /35 (60 %)	0,03%
Toxicité grade 3/4	3 /14(21,4%)	6/35 (17%)	0,21%

### III-12. Devenir des patients

#### III-12.1. Evolution actuelle:

Après une durée moyenne de suivi de 21,5 mois +/- 9,33, 12 patients (24,5 %) étaient décédés à la fin du suivi. Une récurrence a été diagnostiquée chez 18 patients (36,8 %). 31 patients, soit 63,3% sont en rémission.

Tableau 42 : Durée de suivi en mois

Moyenne	Médiane	Écart type	Plage	Minimum	Maximum
21,5	22,53	9,33	28,91	5,98	34,89

La survie globale : 75,5% IC 95% (63,32%-88,18%)

La survie sans maladie : 63,3% (50,35%-78,32)

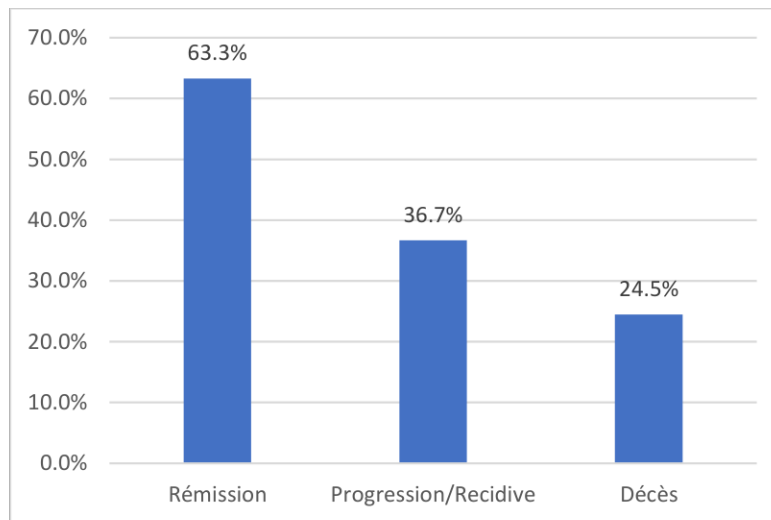


Figure 46 : Répartition des patients selon leur évolution

#### III-12.2. Sièges de la récurrence :

Nous avons enregistré des données sur le site de la première récurrence uniquement, et ces sites ont été classés comme suit: Métastases veineuses à distance, Locorégionale, Métastases Péritonéales (tableau 72).

Tableau 43 : Siège de la récurrence

Siege	Fréquence	Pourcentage
Carcinose péritonéale	11	61,1 %
Adénopathies métastatiques	9	50%
Métastases hépatiques	8	44,45 %
Métastases ovariennes	2	11,11 %
Métastases pulmonaires	3	16,66 %
Adénopathies régionales	5	27,7 %

Notre étude a démontré qu'après un suivi médian de 22,5 mois, plus d'un tiers des patients (36,7 %) atteints d'un cancer gastrique traités par chimiothérapie périopératoire type FLOT et une gastrectomie à visée curative ont développé une récurrence, dont la plus grande majorité : 16 patients soit (88,88 %) ont développé des métastases à distance dont 10 patients (55,5 %) ont présenté une récurrence sur un seul site.

Tableau 44 : Sites de récurrence. \*

Siege	Fréquence	Pourcentage
Métastases à distance	16	88,88 %
Locorégionale	5	27,7%
Métastases péritonéales	11	61,1 %

\*Le nombre total de récurrences est supérieur au nombre de patients qui ont présenté une récurrence parce que les patients pouvaient avoir des rechutes sur plusieurs sites.

Les sites les plus fréquents sont : les récurrences péritonéales 11 (61,1 %) ,les récurrences ganglionnaires à distance 9 patients (50%) . Les récurrences hépatiques 08 patients (44,45 %), les récurrences pulmonaires 3 patients (16,66 %) ,les récurrences ovariennes 2 patient (11,11%) .

Les récurrences locorégionales ont été retrouvées chez 5 patients (27,7 %) ,seulement 11% (2 patients ) avaient une récurrence locorégionale sans récurrence à distance.

La dissémination vers des organes spécifiques peut s'expliquer en partie par le drainage des cellules tumorales dans le système vasculaire et lymphatique ou par l'excrétion des cellules tumorales de la surface de la tumeur primitive vers la cavité péritonéale.

### III-13.La survie

#### III-13.1.Survie sans maladie :

##### III.13.1.1: Survie sans maladie à 6 (Six) mois :

Tableau 45 : Moyennes de survie sans maladie à 6mois

Survie moyenne			
Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure
5,898	0,046	5,808	5,989

Dans notre série la moyenne de survie sans progression à 6 mois était de  $5,89 \pm 0,046$  mois avec un minimum de 5,8 mois et un maximum de 5,9 mois.

Le taux médian de survie ne peut être calculé que si la courbe chute en dessous de 50% (survie cumulée inférieure à 0,5). Ce qui n'est pas le cas dans cette situation.

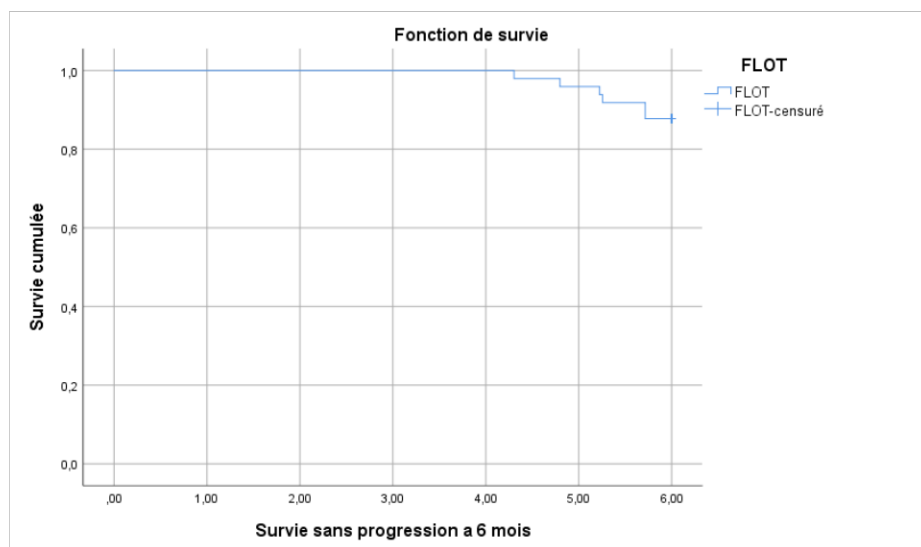


Figure 47: Survie sans maladie à 6 mois

**Taux de survie sans maladie à 6 mois : 87,8 % + 0,47 IC 95% (0,449-0,597).**

### III.13.1.2: Survie sans maladie à 1 (Un) an :

Tableau 46 : survie sans maladie à 1 an

Survie moyenne			
Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure
10,680	0,357	9,981	11,379

Dans notre série la moyenne de survie sans progression à 1 an était de  $10,68 \pm 0,35$  mois avec un minimum de 4,3 mois et un maximum de 12 mois.

Le taux médian de survie ne peut être calculé que si la courbe chute en dessous de 50% (survie cumulée inférieure à 0,5). Ce qui n'est pas le cas dans cette situation.

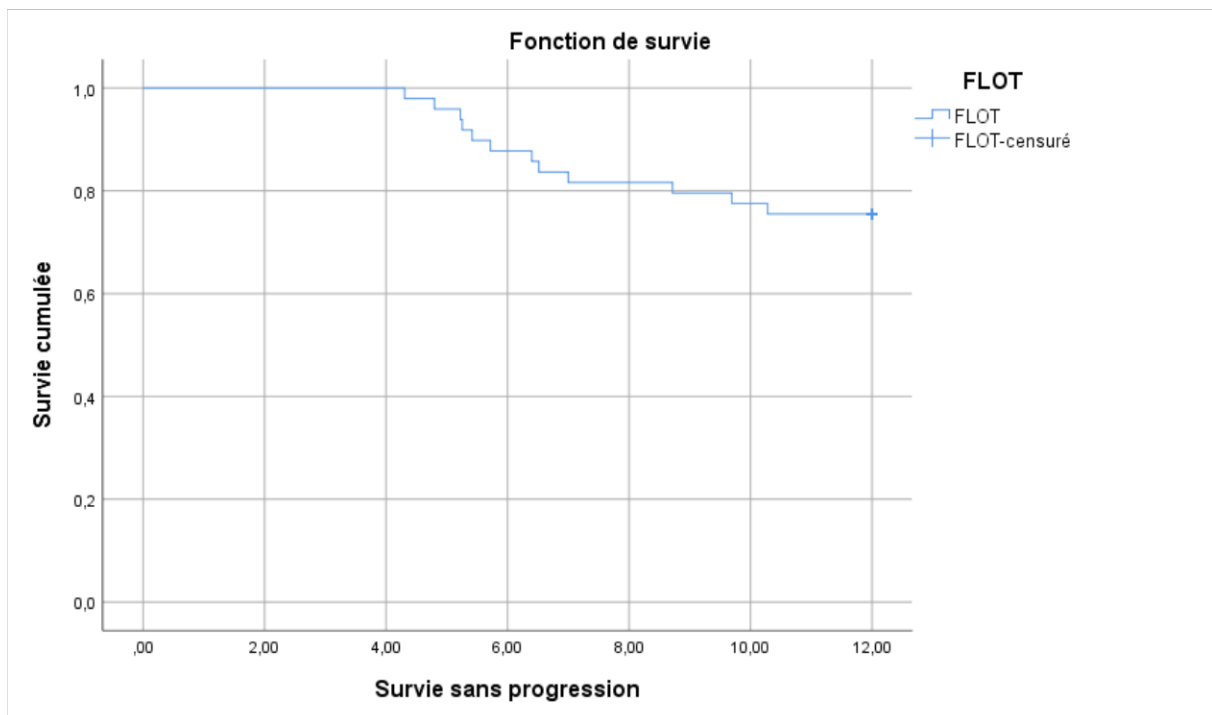


Figure 48: Survie sans maladie à 1an

**Taux de survie sans progression à 1an : 75,5 % + 06 intervalle de confiance à 95% : (0,449-0,597) .**

### III.13.1.3: Survie sans maladie après fin de suivi :

Tableau 47 : Moyennes de survie sans maladie

Survie moyenne			
Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure
18,971	1,113	16,790	21,152

Dans notre série, la moyenne de survie sans maladie était de  $18,97 \pm 1,11$  mois.

Le taux médian de survie ne peut être calculé que si la courbe chute en dessous de 50% (survie cumulée inférieure à 0,5). Ce qui n'est pas le cas dans cette situation.

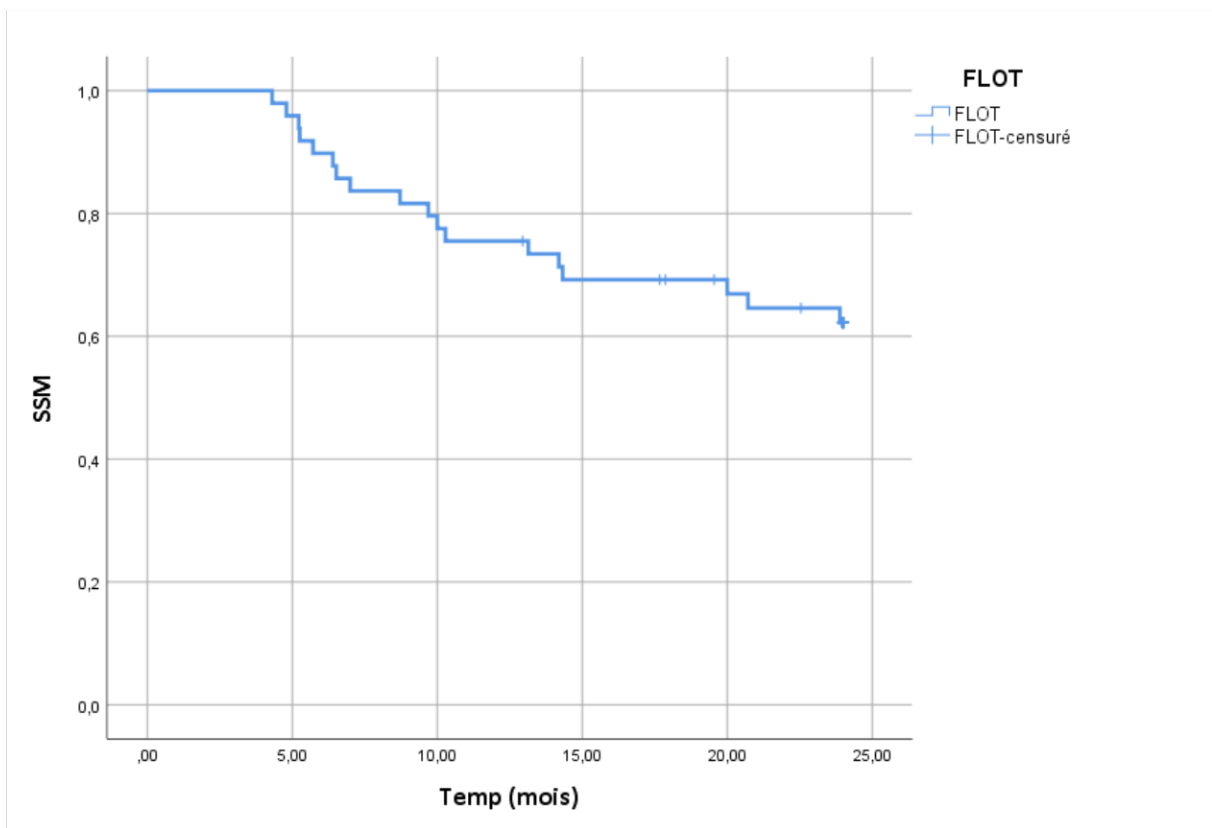


Figure 49 : Survie sans maladie

**Taux de survie sans maladie : 65,3%, intervalle de confiance à 95% : (50,35%-78,32).**

### III-13.2.L'impact de la réponse histologique sur la survie sans maladie :

Pour évaluer l'impact de la réponse histologique sur la survie sans progression nous avons utilisé la méthode Kaplan-Meier, et le test statistique de comparaison adopté est le Log Rank, les stades de réponses ont été regroupés en deux types : les bons répondeurs (TRG1a /TRG1b) et les mauvais répondeurs (TRG2/TRG3).

La régression histologique est moins sensible au biais de sélection et moins dépendante de la qualité de la résection chirurgicale par rapport à d'autres paramètres,

En tant que critère d'évaluation précoce pour prédire l'efficacité, la régression histopathologique pourrait aider à accélérer le processus de test de nouvelles thérapies.

L'analyse conclue en l'absence de différence avec un  $p=0,2$ , cependant en analysant les deux courbes, nous remarquons l'apparition d'une séparation nette entre les 2 courbes qui commence tardivement et qui s'accroît avec le temps. L'explication c'est que les récurrences précoces dépendent d'autres facteurs que le type de la réponse histologique notamment (la qualité de chirurgie = R) et l'impact de la réponse histologique est plus marqué tardivement.

Tableau 48 : groupes de réponse histologiques

	Fréquence	Pourcentage
Bons répondeurs (TRG 1a/TRG 1b)	16	32,7
Mauvais répondeurs (TRG 2/ TRG 3)	33	67,3
Total	49	100,0

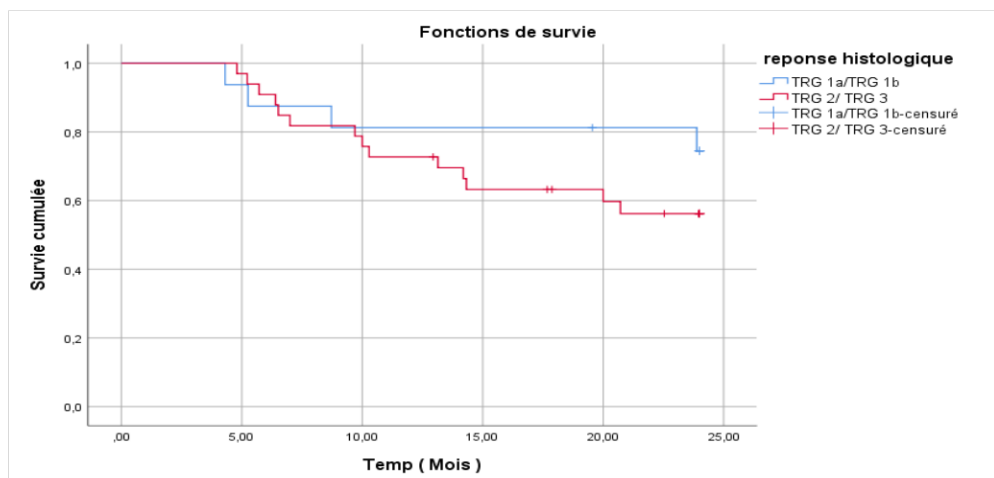


Figure 50 : survie sans maladie selon la réponse histologique TRG



### III-13.3. Survie sans maladie selon la modification de la durée d'administration du 5FU

La comparaison ne montre pas de différence significative de la survie avec un  $P=0,83$ , donc FLOT avec modification de la durée d'administration du 5FU ne réduit pas l'efficacité et il est équivalent au schéma standard.

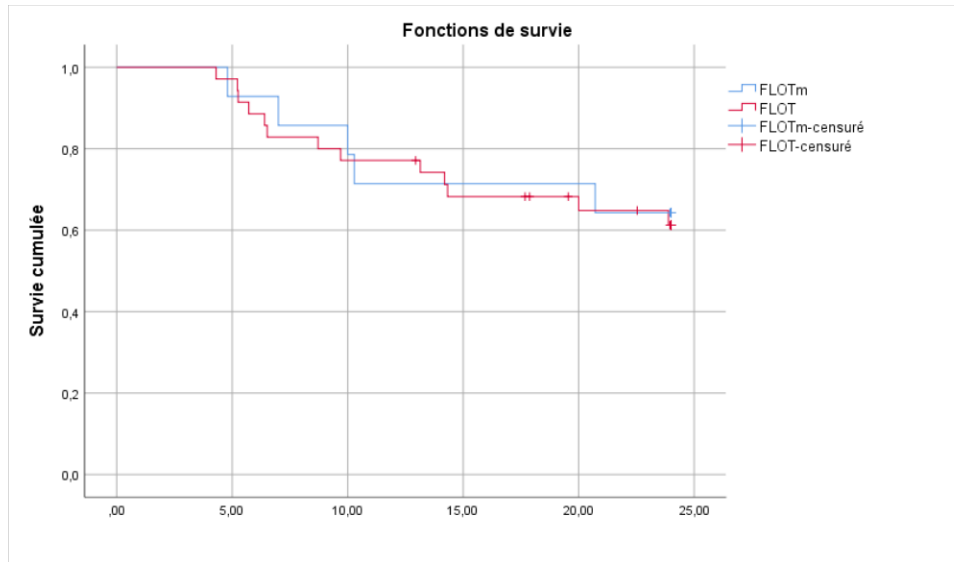


Figure 51 : Survie selon la modification du schéma FLOT

### III-13.4. Facteurs prédictifs potentiels de survie sans maladie :

Les analyses sont univariées, pour chaque facteur :

- Comparaison de taux de survie selon la présence ou l'absence du facteur, en utilisant le test de Khi 2.
- Les variables quantitatives ont été regroupées en 2 classes en utilisant le seuil médian ou un seuil cité dans la littérature,
- seules les variables avec une différence significative  $P < 0,05$  ou à la limite de la significativité  $p < 0,10$  après test ont été retenus

Tableau 49 : Facteurs prédictifs potentiels de survie sans maladie à 2 ans :

Facteur	Nombre		SSM		Récidives		P
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
<b>Age</b>							
Âge < 60 ans	26	53,1%	17	54,8%	9	50%	0,74
Âge ≥ 60 ans	23	46,9%	14	45,2%	9	50%	
<b>Sexe</b>							
Homme	30	61,2%	20	64,5%	10	55,6%	0,53
Femme	19	38,8%	11	35,5%	8	44,4%	
<b>Statut OMS</b>							
MS 0	36	73,5%	21	67,7%	15	83,3%	0,23
MS 1	13	26,5%	10	32,3%	3	16,7%	
<b>Type histologique</b>							
Intestinal	27	55,1%	23	74,2%	4	22,2%	0,015*
Diffus/Mixte	22	44,9%	8	25,8%	14	77,8%	
<b>Grade de différenciation</b>							
G1	11	22,4%	6	19,4%	5	27,8%	0,49
G2/G3	38	77,6%	25	80,6%	13	72,2%	
<b>Stade clinique</b>							
cT2	11	22,4%	4	12,9%	7	38,9%	0,04*
cT3/cT4	38	77,6%	27	87,1%	11	61,1%	
N0	13	26,5%	9	29,0%	4	22,2%	0,6
N+	36	73,5%	22	71,0%	14	77,8%	
<b>Siège de la tumeur</b>							
Proximale	20	40,8%	12	38,7%	8	44,4%	0,69
Distale	29	59,2%	19	61,3%	10	55,6%	
<b>Nombre de cures</b>							
8 cures	34	69,4%	26	83,9%	8	44,4%	0,08*
< 8 cures	15	30,6%	5	16,1%	10	55,6%	

Réponse radiologique							
Réponse	16	32,7%	8	25,8%	8	44,4%	0,23
Pas de réponse	24	49,0%	18	58,1%	6	33,3%	
Réponse histologique							
TRG 1a/TRG 1b	16	32,65%	12	38,7%	4	22,2%	0,1
TRG 2/TRG 3	33	67,3%	19	61,3%	14	77,8%	
Délai de la chirurgie							
≤ 5 Semaines	17	34,7%	14	45,2%	3	16,7%	0,11
> 5 Semaines	32	65,3%	17	54,8%	15	83,3%	
Type de chirurgie							
Partielle	32	65,3%	18	58,1%	14	77,8%	0,16
Totale	17	34,7%	13	41,9%	4	22,2%	
Stade histopathologique :ypT							
ypT0/T1/T2	19	38,8%	16	51,6%	3	16,7%	0,016*
YpT3/T4	30	61,2%	15	48,4%	15	83,3%	
Stade histopathologique :ypN							
ypN0/N1	20	40,8%	16	48,4%	4	22,2%	0,044*
YpN2/N3	29	59,2%	15	51,6%	14	77,8%	
Nombre de ganglions prélevés							
< 25	23	46,9%	16	51,6%	7	38,9%	0,39
≥ 25	26	53,1%	15	48,4%	11	61,1%	
Qualité de la chirurgie R							
R0	44	87,8%	29	93,5 %	15	83,3%	0,04
R+	5	12,2%	2	6,4%	3	5,55%	

Après une durée médiane de suivi de 22,53 mois, 12 patients étaient décédés à la fin du suivi. Une récurrence a été diagnostiquée chez 18 patients, cette dernière a été influencée par :

Facteurs significatifs :

- \* Type de tumeur intestinale (P=0,015)
- \* Tumeur ypT0/T1/T2 (P = 0, 016)
- \* Tumeur ypN0/N1 (P : 0,04)
- \* Résection R0 (P < 0,04).

Facteurs à la limite de la significativité :

- \* Nombre de cures (p= 0,08)
- \* Réponse histologique TRG 1a/TRG 1b (p= 0,1)
- \* Délai de la chirurgie ≤ 5 Semaines (p= 0,11)

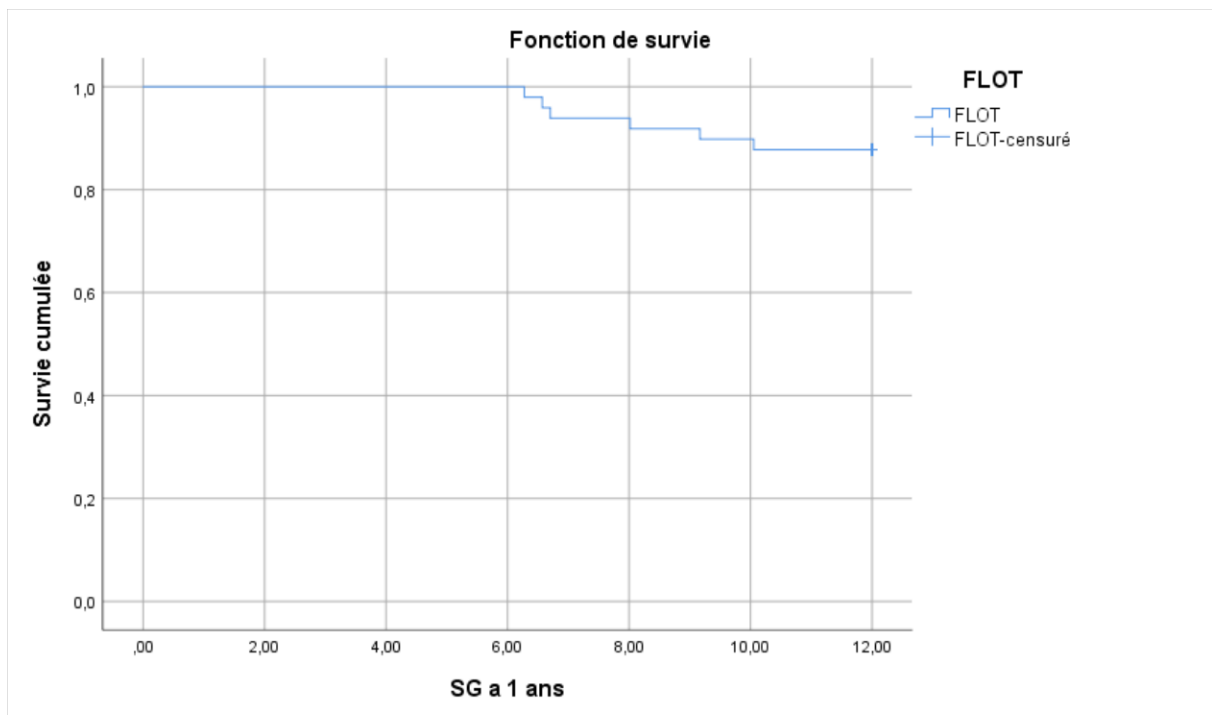
#### III.13.4.1: Survie globale à 1 ( Un ) an:

Dans notre série la moyenne de survie globale à 1 an était de 11,48 ± 0,21 mois avec un minimum de 11 mois et un maximum de 11,9 mois.

Le taux médian de survie ne peut être calculé que si la courbe chute en dessous de 50% (survie cumulée inférieure à 0,5). Ce qui n'est pas le cas dans cette situation.

Tableau 50 : Moyennes de survie globale à 1 an

	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
FLOT	11,485	0,209	11,075	11,895



**Figure 52:** Survie globale à 1an

**Taux de survie globale a 1 an : 87,8 % d'intervalle de confiance à 95% : (0,449-0,597).**

**III.13.4.2:Survie globale:**

Tableau 51 : Moyennes de survie globale

	Moyenne				Médiane			
	Estimation n	Erreur standar d	IC à 95 %		Estimation	Erreur standar d	IC à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieur e			Borne inférieure	Borne supérieur e
FLOT	22,058	0,835	20,422	23,695	.	.	.	.

Dans notre série la moyenne se survie globale après une durée médiane de survie de 22,5 mois était de 22,06 ± 0,83 mois avec un minimum de 20,4 mois et un maximum de 23,7 mois.

Le taux médian de survie ne peut être calculé que si la courbe chute en dessous de 50% (survie cumulée inférieure à 0,5). Ce qui n'est pas le cas dans cette situation.

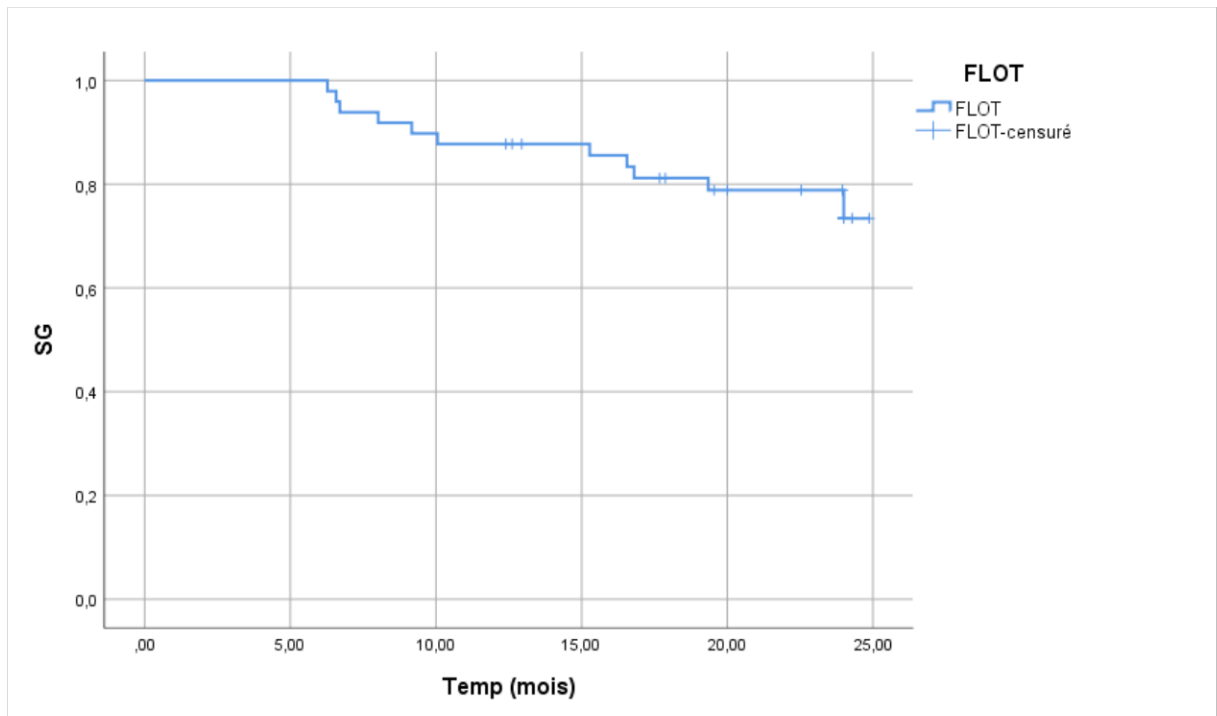


Figure 53: Survie globale

**Taux de survie globale à 2ans : 75,5%,** intervalle de confiance à 95% : (63,32%-88,18%)

## IV-DISCUSSION :

Depuis des années, la chimiothérapie périopératoire est devenue une nouvelle stratégie dans la prise en charge du cancer de gastrique localisé résecable, actuellement cette stratégie a été intégrée dans les recommandations internationales.

Dans ce cadre, nous avons mené un travail de recherche prospective multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer le protocole FLOT en matière de réponse histologique TRG1 et l'impact de cette réponse sur la survie sans maladie sur une période moyenne de suivi de 22,5 mois chez 49 patients. Les résultats de l'étude ont suscité des commentaires tout en les comparant avec ceux de la littérature.

Nous allons comparer les résultats de notre série à la littérature et aux principales études de la chimiothérapie périopératoire avec les différents schémas thérapeutiques notamment :

ECF/ECX : L'étude britannique de phase II/III MAGIC

CF : L'étude française de phase II/III de la FNCLCC-FFCD [17]

DCX : L'étude allemande de l'AIO, de phase II [219]

DCF : Etude italienne qui est une étude rétrospective [220]

FOLFOX : Wang x 2019 études de phase II FLOFOX6m néoadjuvant [221], l'étude multicentrique rétrospective de l'AGO [222]

FLOT : À la récente étude allemande FLOT-4 de l'AIO [112, 190], une étude italienne rétrospective sur une période de 10 ans [223], une étude turque rétrospective multicentrique dans 34 centres d'oncologie différents en Turquie [224], une étude rétrospective iranienne (2014-2021) [225], Wang k 2019 une étude observationnelle chinoise FLOT néoadjuvante VS chirurgie première [226], une étude de phase II : NeoFLOT, chimiothérapie néoadjuvante type FLOT [191].



## IV-1.Caractéristiques cliniques et histologiques:

### IV-1.1.Âge:

L'âge moyen de nos patients est de 54,47 (27-73) (56,63 ans chez l'homme et de 51 ans chez la femme) ce qui est différent des moyennes d'âge dans les études de la littérature, alors que dans notre échantillon les patients sont plus jeunes, dans les autres études les moyenne se rejoint aux alentours de 60 ans, a l'exception de la série iranienne , ceci expliqué par la nature des patients recrutés dans des établissements militaires qui prennent en charge une population relativement jeune, et d'autre part la sélection des sujets âgés non éligible a une chimiothérapie première et qui bénéficient d'une chirurgie d'emblée.

### IV-1.2.Sexe:

Dans notre série, on note une légère prédominance masculine avec un sexe-ratio de 1,57 (61,2% d'hommes pour 38,8% de femmes). Ces données sont comparables à celles retrouvées dans différentes études, qui montre une prédominance majeure du sexe masculin. Ceci est en partie en rapport avec la forte exposition de la population masculine au tabagisme.

Tableau 52 : Tableau de comparaison selon l'âge et le sexe

	Schéma	Patients(N)	Âge moyen	Homme%	Femme%	Sexe-Ratio
<b>MAGIC Cunnigam2006</b>	ECF	250	62 (29-85)	82%	18%	4,5
<b>FNCLCC-FFCD Ychou 2011</b>	CF	113	63 (36-75)	85%	85%	5,6
<b>AIO Thuss-P 2012</b>	DCX	51	65 (37-74)	94%	6%	16
<b>AGEO Mary, F.2016</b>	FOLFOX	109	66 (29-86)	73%	67%	33%
<b>FLOT4 Al-batran2016</b>	FLOT	128	62 (54 - 69)	75%	25%	3
<b>Leila Sisic 2022</b>	FLOT	263	60 (26- 82)	72,6%	27,4%	2,6
<b>TOG Erol Cihan 2022</b>	FLOT	441	60 (18-85)	67.1%	32,9%	2
<b>Faroukhi 2022</b>	FLOT	32/152	52,16 ± 12,24	62,5%	37,5%	1,66
<b>NOTRE ÉTUDE</b>	FLOT	49	54,47 (27-73)	61,2%	38,8%	1,57

#### IV-1.3. Indice de masse corporelle :

Par rapport a la cohorte rétrospective italienne nous avons enregistré plus de patients en insuffisance pondérale en rapport avec l'amaigrissement secondaire a la dénutrition.

Tableau 53 : Comparaison selon l'IMC

	Schéma	Patients (N)	< 18	18-24	>24
<b>Faroukhi 2022</b>	FLOT	32/152	5 (15,6 %)	23 (71,9 %)	4 (12,5 %)
<b>Leila Sisic 2022</b>	FLOT	263	5 (1,9%)	120 (45,6%)	134 (51%)
<b>NOTRE ÉTUDE</b>	FLOT	49	5 (10,2%)	34 (69,4%)	10 (20,4%)

#### IV-1.4. Siège de la tumeur:

La localisation dominante dans notre étude était le corps gastrique dans 95,9% des cas, alors que dans l'étude FLOT4--AIO d'AlBatran, les taux étaient relativement équitables, une légère supériorité pour les tumeurs de la JOG dans 56 % peut être expliquée par la différence a l'exposition au facteur de risque ou l'infection à l'HP est encore très répandue dans notre région.

Tableau 54 : comparaison selon le siège de la tumeur

	Schéma	Patients (N)	Siège de la tumeur	
			Estomac	JOG
<b>MAGIC Cunningham 2006</b>	ECF	250	74%	26%
<b>FNCLCC-FFCD Ychou 2011</b>	CF	113	25%	75%
<b>AIO Thuss-P 2012</b>	DCX	51	29,4%	60,8%
<b>AGEO Mary, F.2016</b>	FOLFOX	109	87.2%	31.61%
<b>FLOT4 Al-batran 2016</b>	FLOT	128	54%	56%
<b>Erol Cihan 2022</b>	FLOT	411	53,7%	46,3%
<b>NOTRE ÉTUDE</b>	FLOT	49	47 (95,9%)	2 (4 ,1%)

Cet écart n'a pas un effet sur la comparaison des résultats, car le traitement FLOT dans l'étude FLOT4-AIO était associé à des proportions similaires des patients présentant une régression complète pathologique et TRG 1 comparativement à l'ancien schéma ECF/ECX chez les patients atteints dans les deux localisations de la tumeur et les proportions de patients ayant subi une résection R0 étaient aussi similaires.

#### IV-1.5.Type Histologie :

Concernant la répartition de nos patients selon le type histologique selon la classification de Lauren, on trouve que nos données diffèrent de celles des autres études, avec un pourcentage de type intestinal et diffus qui se rapproche avec une légère prédominance du type intestinale. Cette différence peut être expliquée d'une part par le nombre des cas de diagnostic histologique de type indéterminé dans les autres études, et d'autre part par une tendance vers l'augmentation de la fréquence du type diffus en relation avec des facteurs de risques autres que la gastrite chronique principalement secondaire à l'infection à l'*Helicobacter pylori*.

Tableau 55 : comparaison selon le type histologique

	Classement Lauren			Grade de différenciation		
	Intestinal	Diffus	Mixte	G1	G2	G3
<b>AIO Thuss-P PC 2012</b>	39,2%	21,6%				
<b>FLOT4 Al-batran2016</b>	52 (41%)	34 (27%)	11 (9 %)	12 %	35 %	50 %
<b>Leila Sisic 2022</b>	57 (70,4 %)	21 (25,9 %)	3 (3,7 %)	1,5	26,2	58,9
<b>Erol Cihan 2022</b>	59%		41%			
<b>Faroukhi 2022</b>	50%		50%			
<b>Notre étude</b>	<b>27 (55,1%)</b>	<b>20 (40,8%)</b>	<b>2 (4,1%)</b>	<b>24,48%</b>	<b>30,6%</b>	<b>44,9%</b>

*Note : le pourcentage manquant dans les études de la littérature correspondent aux types histologiques décrits comme type indéterminé selon Lauren.*

#### IV-1.6.Stade clinique TNM:

En comparant le groupe analysé dans notre étude avec l'essai FLOT4-AIO, nous avons inclus plus de patients avec des stades évolués T4 (26,5% contre 8%) et plus de patients avec le stade tumoral T2 (22,5% contre 15 %) et moins de patients avec un stade tumoral T3 (51 % contre 75 %). Aussi un pourcentage légèrement plus élevé de tumeurs d'un stade ganglionnaire négatif N0 (26,5 % contre 22 %). Cette différence pourrait s'expliquer par la précocité du diagnostic et l'utilisation de moyen plus sensible pour l'évaluation du statut ganglionnaire, notamment l'échoendoscopie, dans les études occidentales.

Aussi, les conséquences de la pandémie COVID-19 au début de notre étude qui a conduit au retard de diagnostic et a participé à la diminution de recrutement des patients.

En revanche nos résultats ne sont pas loin de ceux des auteurs turcs et iraniens.

Tableau 56 : comparaison selon le stade TNM

	Patients (N)	T2	T3	T4	N0	N+
<b>AIO Thuss-P 2012</b>	51	13,7%	78,4%	7,8%	13 ,7%	86,3%
<b>AGEO Mary, F.2016</b>	109	23,43%	73,43%	3%	38%	62%
<b>DCF Frédéric.F 2016</b>	62	31,67%	61,67%	3,34%	34 ,43%	65,57%
<b>FLOT4 Al-batran2016</b>	128	15%	75%	8%	22%	78%
<b>Leila Sasic 2022</b>	263	5,4%	69,6%	23,2%	9,5%	90,5%
<b>Erol Cihan 2022</b>	411	5,6%	94,4%		5,3%	94,6%
<b>Faroukhi 2022</b>	FLOT	40,6 %	34,4 %	15,6 %	18,7 %	81,3 %
<b>Notre étude</b>	49	22,5%	51%	26,5%	26,5%	73,5%

## IV-2.Comparaison des résultats thérapeutiques:

### IV-2.1.Types de chirurgie :

Dans notre série la majorité des patients ont subi une gastrectomie totale inversement aux études de la littérature ou la gastrectomie partielle elle est majoritaire ou bien à des pourcentages équivalents. Cette différence serait expliquée d'une part par le siège des tumeurs et d'autre part par l'étendue de la tumeur. Le taux d'une qualité de résection R0 dans notre étude, il est à 89,8 %, un taux qui est satisfaisant est très proche des différentes études.

Tableau de comparaison selon le type de la chirurgie.

	Patients (N)	Gastrectomie totale	Gastrectomie partielle	Curage D2	Résection (R0)
<b>MAGIC Cuningham 2006</b>	250	52%	48%	84%	79%
<b>FNCLCC-FFCD Ychou 2011</b>	113	42%	58%		84%
<b>FLOT4 Al-batran2016</b>	119	37%	56%	65%	85%
<b>FLOT Leila Sisic 2022</b>	263	54,4 %	9,1%	/	87,1 %
<b>Faroukhi 2022</b>	32/152	93,8 %	6,2 %	/	93.8%
<b>Notre étude</b>	49	32 (65,3%) *	17 (34,69%)	100%**	89,8%

\* : Parmi les patients qui ont subi une gastrectomie totale 5 soit 10,2% ont subi une chirurgie élargie.

\*\* : Le curage pratiqué chez les patients de notre série était un curage D1,5 pour tous les patients retenus. 1 curage qui n'a pas été fait chez un patient exclu de l'étude.

#### IV-2.2.Types de résection:

Au total, 89,8% des patients ont subi une résection chirurgicale sans marges infiltrées (R0), ce taux se situe dans la fourchette du taux de résection curative rapporté dans l'essai FNCLCC-FFC (87 %) et dépassait de loin les résultats de l'essai MAGIC 69,3 %, proche des études utilisant le protocole FLOT( NeoFLOT 2015, Wang.K 2019) , mais il est moins que les résultats de l'étude FLOT-4 ou la chirurgie R0 a intéressé 92,9% des patients qui ont subi une chirurgie, alors que 7% de l'ensemble de l'étude n'ont pas bénéficié d'une chirurgie. Justifiés par le pourcentage plus élevé dans notre étude des stades avancés.

Tableau 57 : comparaison selon la qualité de résection

	schéma	Patients (N)	R0	R1	R2
<b>MAGIC</b>					
<b>Cunningham 2006</b>	ECF	250	69,3	/	/
<b>FNCLCC-FFCD</b>					
<b>Ychou 2011</b>	CF	113	87%	4%	2%
<b>AIO</b>					
<b>Thuss-P 2012</b>	DCX	51	90,2%		
<b>NeoFLOT</b>					
<b>Schulz 2015</b>	FLOT	50	86%		
<b>AGEO</b>					
<b>Mary, F.2016</b>	FOLFOX	109	95,2%	2,8%	1,9%
<b>FLOT4</b>					
<b>Al-batran2016</b>	FLOT	119	92,9%	7,2%	
<b>Wang.K 2019</b>	FLOT	47 /316	91%		
<b>FLOT</b>					
<b>Leila Sisic 2022</b>	FLOT	263	87,1%	12,9%	12,9%
<b>Farrokhi 2022</b>	FLOT	32/152	93,8 %		
<b>Notre étude</b>	FLOT	49	89,8%	6,12%	4%

Le pourcentage manquant dans les études de la littérature correspond aux sujets qui n'ont pas été opérés

### IV-2.3.Comparaison selon le stade tumoral ypTNM:

En analysant les stades anatomopathologiques postopératoires sur la tumeur primitive, on remarque qu'il ya une similitude de pourcentages dans les petits stades : ypT0/ypT1/ypT2 ( 38,8% vs 44%) entre notre étude et l'étude FLOT-AIO, avec plus de stades avancés ypT3/T4 dans la nôtre ( 61,2% vs 56) . Cependant et comparativement aux autres études sans Texanes, notre étude est supérieure en matière de proportion de tumeurs de stade ypT0,ypT1 ou ypT2

Tableau 58 : Comparaison selon le Stade tumoral ypTNM

	Patients (N)	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4
<b>MAGIC Cunningham 2006</b>	250	00	27 (15,7%)	62 (36%)	75 (43%)	8 (4,7%)
<b>FNCLCC-FFCD Ychou 2011</b>	113	3 (3%)	38 (39%)		57 (58%)	
<b>FLOT4 Al-batran2016</b>	119	19 (16%)	20 (17 %)	13 (11 %)	56 (47 %)	11 (9 %)
<b>Leila Sisic 2022</b>	263	17(6,5%)	33 (12,5%)	34 (13%)	129(49 %)	50 (19 %)
<b>Notre étude</b>	49	7(14,3%)	5 (10,2%)	7 (14,3%)	17 (34,7%)	6 (12,2%)



#### IV-2.4.Comparaison selon l'envahissement ganglionnaire ypTNM:

L'absence d'envahissement ganglionnaire ypN0 a été rapportée chez 22,4% des cas, qui étaient inférieurs au FLOT4 où il était de 59%. avec un taux supérieur des stades N3 . Cependant la comparaison du downstaging retrouve une similitude avec notre étude (16,7% ) ,18% dans l'étude FLOT-4 (77% cN+ initial ) .

Tableau 59 : Comparaison selon le statut ganglionnaire ypN

	Patient s (N)	YpN0	YpN1	YpN2	YpN3a	YpN3b
<b>MAGIC Cunningham 2006</b>	250	31,1%	53,3% < 7	14,1% 7-14	1,5%	>14
<b>FNCLCC-FFCD Ychou 2011</b>	113	42%	58%	(N0) 33% (N+) 67%		
<b>FLOT4 Al-batran2016</b>	119	59 %	17%	10%		14%
<b>FLOT Leila Sisis 2022</b>	263	41,8%	16,3%	14,8%		27
<b>Notre étude</b>	49	11 (22,4%)	9 (18,4%)	17 (34,7%)		12 (24,6%)

#### IV-3.Comparaison selon la réponse histologique :

##### IV-3.1.Comparaison selon la TRG

La réponse histologique complète TGR1a selon Becker a été atteinte dans 14,3 % et la subtotaie TGR1b chez 18,4 % des patients, ces résultats sont calculés dans la population qui a terminé l'intégralité du traitement, ce qui a conduit à une légère surestimation (selon les conditions de l'étude FLOT-04 , la pCR dans notre étude est 11,7 % )

Nos résultats sont meilleurs que des résultats des études utilisant un schéma sans Docetaxel [227] ou la pCR dans ces études étaient moins de 10 %, même après intensification et l'ajout d'une quatrième cure ECX préopératoire, l'essai UK MRC OE05 (phase III multicentrique 2017 ) [173] a montré un taux de pCR de 7 %. Et il se rapproche des résultats des études utilisant un schéma de triplets à base de Docetaxel : [228, 229] [230] .

Nos résultats sont inférieurs aux données de l'étude FLOT4--AIO qui étaient respectivement de 16 % pour la pCR et 40% pour la TRG1 avec le FLOT contre 23% avec l'ECF/ECX . Les raisons possibles de cette différence sont les taux plus élevés de cancers T4 dans notre étude.

Les données préliminaires de l'étude IMHOTEP qui a concerné le traitement par l'immunothérapie type pembrolizumab des cancer digestifs a montré des résultats prometteuses de pCR a 25% .

Tableau 60 : Comparaison selon la réponse histologique

		Patients	TRG1a	TRG1b	TRG3	TRG4
<b>MAGIC Cunningham 2006</b>	ECX	34	5,9%	17%		
<b>Biffi R Italie 2010</b>	DCF	34	11,7%			
<b>Ferri L E Canada 2012</b>	DCF	41	10,0 %			
<b>AIO Thuss-P 2012</b>	DCX	51	13.7%			
<b>S. Lorenzen 2013 Allemagne</b>	DCF	120	15 %			
<b>NeoFLOT Schulz 2015</b>	FLOT	50	20%	20%		
<b>FLOT4 Al-batran2016</b>	FLOT	119	16 %	21 %	18%	38%
<b>UK MRC OE05 2017</b>	4X ECX	446	7%			
<b>TOG Erol Cihan 2022</b>	FLOT	441	12.9 %	10,9,8 %		76,2%
<b>IMHOTEP 2023</b>	Pembro	16/77	25%			
<b>NOTRE ÉTUDE</b>	FLOT	49	7 (14,3)	9 (18,4)	15 (30,6)	18 (36,7)

NOTE : les 9% restant dans l'étude FLOT n'ont pas subi une chirurgie.

Ferri L E Canada 2012 est une étude multicentrique de phase II ,S. Lorenzen 2013 : regroupement de toutes les études DCF,OE05 United Kingdom 2017 : Chimio intensive 4x ECX vs CF [173]

### IV-3.2.Facteurs de réponse histologique :

Les facteurs prédictifs de bonne réponse histologique retrouvés dans la littérature sont essentiellement ,le siège au niveau de JOG et les patients atteints de tumeurs de type intestinal. Dans l'étude FLOT-AIO: la proportion de patients ayant obtenu une régression pathologique complète avec le schéma FLOT était supérieur dans le groupe de type intestinal par rapport a ECX , et la proportion ayant obtenu TRG1a ou TRG1b était similaire entre les groups 2 schémas FLOT et ECX. Alors que l'association est plus évidente dans l'étude NeoFLOT [191] ou 85 % des patients répondeurs avaient des tumeurs de type intestinal.

Tableau 61 : TRG1a/TRG1b selon le type histologique selon Lauren

TRG1a/TRG1b	Nombre	intestinal	Diffus	Mixte
<b>NeoFLOT Schulz 2015</b>	50	17/20 ( 85 %)	2/20 (10 %)	1/20 (5 %)
<b>FLOT4 Al-batran2016</b>	119	22/55 (42 %)	8/34 (24%)	5/11 (46 %)
<b>NOTRE ÉTUDE</b>	49	12/27 (44,4%)	4/22 (18,2%)	

Nos résultats concordent avec les données de la littérature démontrant une réponse histologique ( régression histopathologique TRG1a ou TRG1b ) moins fréquente dans les tumeurs de sous-type non intestinal.

#### IV-4. Comparaison de la chimiothérapie préopératoire et la chimiothérapie postopératoire.

##### IV-4.1.L'état général selon l'OMS:

L'état général de nos malades selon l'OMS avant le début de la chimiothérapie préopératoire a été comparé à celui de l'OMS avant le début de la chimiothérapie postopératoire, il s'avère qu'il n'y a une dégradation de l'état général après la chirurgie avec un p à la limite de la significativité égale à 0,061 ce qui montre que la période adéquate pour pouvoir administrer le protocole FLOT convenablement est en préopératoire qui est bien toléré sur ce plan. Ceci est expliqué par le retard de récupération après une intervention chirurgicale majeure et les complications postopératoires et de la fatigue, malheureusement on ne dispose pas de données de littérature pour comparer ce critère.

Tableau 62 :. Comparaison de l'état général avant la chimiothérapie

OMS	Chimiothérapie préopératoire	Chimiothérapie postopératoire	P
0	34(69,4%)	27 (55%)	0,061
1	15(30,6%)	21 (43%)	
2	0	1(2%)	
3	0	0	
4	0	0	
<b>Total</b>	49	49	

Nos résultats ne sont pas loin des données de la littérature ou la majorité présente un bon état général .

Tableau 63 : comparaison selon l'état général de l' OMS

	Patients (N)	PS (0/1)
<b>MAGIC</b>		
<b>Cunningham 2006</b>	250	68/32
<b>FNCLCC-FFCD</b>		
<b>Ychou 2011</b>	113	74/26
<b>FLOT4</b>		
<b>Al-batran2016</b>	356	69/31
<b>Leila Sisic 2022</b>	263	75/25
<b>Notre étude</b>	49	69,4/30,6

#### IV-4.2. Comparaison du nombre de cures reçues.

Le nombre de cures avant le début de la chimiothérapie préopératoire a été comparé à celui de la chimiothérapie postopératoire, il s'avère qu'il n'y a une supériorité de nombre de cures de la chimiothérapie reçues en préopératoire par rapport à la chimiothérapie postopératoire avec un p significatif égale à 0,01 .

Tableau 64 : Compraison selon le nombre de cures

Nombre de cures	Chimiothérapie préopératoire	Chimiothérapie postopératoire	P
<b>0</b>	0 (0%)	2 (4,1%)	0,01
<b>1</b>	0(0%)	1 (2%)	
<b>2</b>	0(0%)	1 (2%)	
<b>3</b>	2 (4%)	4 (8,2%)	
<b>4</b>	47 (95,9%)	41 (83,67%)	
<b>Total</b>	49 (100%)	49 (100%)	

Ces résultats sont favorablement comparables à la littérature, 90 % observés dans l'essai FLOT-04 pour la chimiothérapie néoadjuvante et seulement 60 % ont complété 4 cures de chimiothérapie adjuvante. Ce qui montre que les conditions adéquates pour pouvoir administrer le protocole FLOT convenablement est en préopératoire en raison du retard de récupération après l' intervention chirurgicale et les complications postopératoires et la fatigue .

Tableau 65 : Comparaison selon la chronologie de la chimiothérapie

	Schéma	Patients (N)	Nombre de cure preop	Nombre de cure postop
<b>MAGIC Cunningham 2006</b>	ECF	250	86 %	41,6 %
<b>FNCLCC-FFCD Ychou 2011</b>	CF	113	87 %	41,6 %
<b>Biffi R Italie 2010</b>	DCF	34	74 %	34 %
<b>AIO Thuss-P 2012</b>	DCX	51	94,1 %	52,9 %
<b>FLOT4 Al-batran2019</b>	FLOT	128	90 %	60 %
<b>Notre étude</b>	<b>FLOT</b>	<b>49</b>	<b>47 (95,9%)</b>	<b>41 (83,67%)</b>

#### IV-4.3. Comparaison de la tolérance.

Des événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés chez seulement 20,4 % des patients en chimiothérapie préopératoire et chez 32,64 % des patients en traitement postopératoire.

Une chimiothérapie à dose complète et sans report ou modification de cure a pu être réalisée chez 71,44% des patients avant la chirurgie, chez 53,07% après chirurgie avec un p a la limite de la Significativité p=0,09. L'explication est en rapport avec le retard de récupération après l'intervention chirurgicale d'autre raison est la proportion plus élevée de patients avec un PS élevé . (PS 1 : 30,6% contre 43% - PS 2 : 2 % contre 0 %) qui sont des sujets exposés à des toxicités plus importantes.

Tableau 66 : Effets secondaires selon la chimiothérapie périopératoire

	Chimiothérapie préopératoire				Chimiothérapie postopératoire			
Modifications *	8 (16,32 %)				13 (26,53%)			
Effet secondaire	Grade 1 /2		Grade 3/4		Grade 1/2		Grade 3/4	
	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%
Leucopénie	30	61.2%	3	6%	29	60%	5	10%
Neutropénie	28	57.1%	3	6%	27	55,1%	5	10%
Anémie	17	34.7%	0	0%	30	61%	4	8%
Thrombopénie	13	26,5%	1	2%	3	6%	3	6%
Nausée/vomsnt	18	36.7%	2	4%	29	60%	1	2%
Diarrhée	15	30%	2	4%	14	29%	0	0%
Constipation	9	18%	0	0%	0	0%	0	0
Stomatite	7	14%	1	2%	20	41%	2	4%
Neuropathie périphérique	25	51%	1	2%	24	50%	1	2%
<b>Totale</b>			<b>10</b>	<b>20,4</b>			<b>16</b>	<b>32,64</b>

\* : Les modifications comprenaient des réductions de dose, ainsi que l'utilisation de schémas thérapeutiques à deux médicaments ou en monothérapie

Principalement la toxicité hématologique la plus marquée est la leuconeutropénie. En raison de la prophylaxie soit primaire ou secondaire par des facteurs de croissance G-CSF, une neutropénie G1/G2 est survenue chez 57.1% en préopératoire contre 55,1% en postopératoire, et G3/G4 a été observée chez 6 % contre 10 % en préopératoire et postopératoire respectivement. Il y a eu un cas de neutropénie fébrile postopératoire. Dans l'étude d'FLOT4-AIO. La neutropénie G3/4 était aussi élevée à 52 % et les infections sont survenues chez 14 % des patients, et 5% ont fait une neutropénie fébrile mais la prophylaxie G-CSF n'était pas donnée systématiquement et nous n'avant pas de données sur la prescription des G-CSF.



Tableau 67 : Comparaison selon le grade de la neutropénie

		<b>Patients (N)</b>	<b>G1/G2</b>	<b>G3/G4</b>	<b>Infection</b>	<b>Fébrile</b>
<b>MAGIC Cunningham2006</b>	ECF	250	74,5%	25,8%		
<b>FNCLCC-FFCD Ychou 2011</b>	CF	113	/	22 (20,2)		
<b>AIO Thuss-P 2012</b>	DCX	51		21,5 %		
<b>AGEO Mary, F.2016</b>	FOLFOX	109	/	13(12%)		25(1,8%)
<b>FLOT4 Al-batran2016</b>	FLOT	128	22%	52%	23%	6 (5%)
<b>Wang X 2019</b>	FOLFOX6			16%		
<b>Erol cihac 2022</b>	FLOT/CF	441	/	11,8 %		
<b>Notre étude</b>	FLOT	49	56,12%	16,32%	/	1 (2%)

Il y a une incidence faible de neutropénie G3/G4 et neutropénie fébrile dans notre étude par rapport à l'étude FOLT-AIO et à l'ensemble des autres études, tandis que la majorité des autres effets secondaires semblent similaires ou moins. Les raisons à cela incluent une plus grande proportion de patients recevant des facteurs de croissance dans notre étude soit en prévention primaire ou secondaire. À noter que dans les autres études l'administration systématique de facteurs de croissance n'était pas obligatoire, elles ont donc une possibilité accrue d'avoir des toxicités de grade élevé. Le régime FOLFOX présentait le taux de toxicités le plus faible parmi les trois autres régimes en induisant 12 % de neutropénie de grade 3-4.

## IV-5. Comparaison des survies:

### IV-5.1. Survie sans maladie :

Tableau 68 : comparaison selon la survie sans maladie

	Schéma	Patients (N)	SSM 2 ans	SSM a 5 ans
<b>MAGIC Cunningham 2006</b>	ECF	250	44%	
<b>FNCLCC-FFCD Ychou 2011</b>	CF	113	47%	34%
<b>FLOT4 Al-batran2019</b>	FLOT	128	55%	48 %
<b>Notre étude</b>	FLOT	49	65,3%	-

Dans notre série, la médiane de survie sans maladie était de 22,5 mois. En comparant le taux de la survie sans maladie a 2 ans à celle de l'étude FOLT4-AIO, on remarque qu'il y a une légère différence en faveur de notre étude 65,3 % vs 55 % respectivement, cet écart est expliqué par l'exclusion des patients qui n'ont pas terminé l'intégralité du Protocole thérapeutique dans notre étude, tandis que dans l'étude FLOT-AIO ils étaient inclus.

### IV-5.2. Siège de la récurrence:

La comparaison est faite avec deux études qui se sont intéressées à l'étude du modèle de récurrence après un traitement curateur d'un adénocarcinome gastrique localisé résectable :

- 1- Étude irlandaise multicentrique rétrospective :2010-2015[231]
- 2- Études américaines monocentrique rétrospectives du Centre de lutte contre le cancer MD Anderson de l'Université de Texas :1995-2014 [232]

Tableau 69: Comparaison selon le siège de récurrence

	N	Durée de suivi	% de récurrence	Métastase à distance	Locorégionale	Péritonéale distante
<b>Makadam 2019</b>	408	27,8 m	125/36,8 %	71 (56,8%)	47 (37,6%)	66(52,8%)
<b>Ikoma.N 2017</b>	488	6 ans	126 /26 %	67 (54 %)	19 (15 %)	61 (49 %)
<b>Notre étude</b>	49	22,5 m	18/36,73%	16 (88,88%)	5 (27,7%)	11(61,1%)

L'analyse retrouve une similitude entre nos résultats avec ceux des études de la littérature ou les récurrences précoces sont majoritairement à distance y compris péritonéales que les récurrences locorégionales. Le taux élevé du nombre de récurrences péritonéales reflète la proportion élevée de cancers T4 dans notre étude, bien que des résultats à long terme soient nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions définitives.

#### IV-5.3. Impact de la réponse histologique TRG sur la survie sans maladie SSM .

Dans la littérature certaines études ne retrouvent pas d'association entre le TRG et la SG [114, 115, 233] d'autres oui [234-236], et dans l'étude FLOT4, aucune donnée disponible ne permet de dire que la TRG1 s'accompagne d'une amélioration de la survie sans maladie.

De ce fait, le caractère pronostique du TRG, n'est pas tranché, donc il reste controversé. Une méta-analyse [110] semble toutefois montrer une association forte entre réponse histologique complète et SG, quel que soit le système utilisé.

Bien que statistiquement notre étude n'a pas montré d'association entre la TRG1 et la SSM, l'analyse des courbes montre une association plus marquée tardivement. Ceci est expliqué par la durée relativement courte ou certaines données de survie sont encore immatures, et peut ne pas montrer suffisamment l'effet de certains facteurs pronostiques y compris la TRG, aussi l'hétérogénéité des localisations analysées dans la littérature (estomac, JOG, tiers inférieur de l'œsophage) et les systèmes utilisés (Becker, Mandard, the Japanese Gastric Cancer Association, College of American Pathologists).

Tableau 70 : Impact de la TRG sur SSM et la SG

		<b>Patients (N) TRG1/TRG2-3</b>	<b>SSM a 5 ans (%)</b>	<b>SG a 5 ans (%)</b>
<b>Smyth 2016</b> MAGIC Post Hoc	ECF/ECX	37/122	/	59% vs 29% p = 0.21
<b>Derieux 2020</b> Rétrospective	CF/ECF	46/63	64% vs 34% p = 0.013	73% vs 35% p = 0.006
<b>Becker 2012</b> Rétrospective	Sels de platine	130/421	/	79% vs 45% p<0,0001
<b>Notre étude</b>	FLOT	16/33	75% vs 57,6% p = 0,23	81% vs 72% P = 0.3

#### IV-5.4.Survie globale:

La comparaison des différents schémas de de chimiothérapie périopératoire retrouve que la chimiothérapie à base de Taxanes est supérieure à la chimiothérapie périopératoire sans Taxanes soit à base d'anthracycline ou sans.

Tableau 71 : comparaison selon la survie globale

	<b>Patients (N)</b>	<b>SG a 2 ans (%)</b>	<b>SG a 3 ans (%)</b>	<b>SG a 5 ans (%)</b>
<b>MAGIC</b> <b>Cunningham2006</b>	250	44%		36%
<b>FNCLCC-FFCD</b> <b>Ychou 2011</b>	113	58%		38%
<b>MAGIC-B</b> <b>Cunningham2014</b>	530	60%	48,1%	35,4%
<b>F Fiteni 2016</b>	62/851		60 %	
<b>FLOT4-AIO</b> <b>Al-batran2019</b>	128	68 % (63 à 73)		45 %
<b>Leila Sisic 2022</b>	263	70%	57,8%	48,5%
<b>Erol cihac 2022</b>		62 %	/	/
<b>Notre étude</b>	49	75,5% (63,3 à 88,1)	/	/

Dans notre série, la médiane de survie globale à 2 ans était de  $19,5 \pm 7,85$  mois. En comparant la survie globale à 2 avec les autres études, nous remarquons que nous avons obtenu un taux de survie globale estimée à 75,5%. Plus élevée que l'étude FLOT4-AIO, qui a rapporté une survie globale à 2 de 68 % (IC à 95 % : 63%-73,0 %), cette différence pourrait s'expliquer d'une part par les différents stades cliniques initiaux des tumeurs des patients. En comparant le groupe analysé dans notre étude avec l'essai FLOT4-AIO, nous avons inclus plus de patients avec un stade tumoral T2 (25 % contre 16 %) et un stade ganglionnaire négatif N0 (26,5 % contre 22 %), et moins de patients avec un stade tumoral. T3 (51 % contre 75 %). et d'autre part par l'exclusion des patients qui ont progressé pendant l'étude sans subir une chirurgie carcinologique (n'ont pas terminé l'intégralité du protocole de l'étude) alors qu'ils ont été comptés dans l'étude FLOT4-AIO (5% de la population d'étude).

## V-LIMITES ET POINTS FORTS DE L'ÉTUDE :

### Notre étude comprend certaines limites :

- Notre étude a été réalisée dans seulement 03 centres et peut représenter seulement les patients sélectionnés vu le caractère spécifique du recrutement (personnelles militaires et ayant droit) ainsi, les proportions dans la population étudiée ne refléteraient pas forcément la population générale.
- Absence de comparaison avec un bras contrôle ( pas de randomisation ).
- La taille de l'échantillon de notre population est relativement faible, ce qui sollicite le besoin de faire des études multicentriques à grand effectif incluant plusieurs régions de l'Algérie afin que les résultats soient plus représentatifs de la population algérienne.
- La période de suivi est aussi courte et peut ne pas montrer suffisamment la gravité de la maladie ainsi que l'effet de certains facteurs pronostiques.
- La régression pathologique a été évaluée par différents pathologistes, cependant le même système d'évaluation a été utilisé.

Par contre, les principaux points forts de notre étude résident :

- Dans sa conception prospective, multicentrique et représentative de une population algérienne à l'échelle nationale.
- L'uniformité de la race ethnique qui avait contribué à réduire la confusion et renforcer les résultats.
- L'exclusion des patients qui n'ont pas terminé l'intégralité du schéma thérapeutique pourrait réduire l'impact des variables de confusion définies principalement par la qualité de la chirurgie et le stade avancé de la tumeur.
- La proposition et la validation de certaines pratiques adaptées à nos conditions de pratique clinique réelle, comme l'association systématique de facteurs de croissance et l'administration du 5FU continu sur 48 heures.

## VI-CONCLUSION :

En se basant sur notre objectif principal, nous avons obtenu des résultats satisfaisants sur l'évaluation de l'intérêt de la chimiothérapie périopératoire type FLOT chez les patients atteints de cancer gastrique non métastatique résécable en matière de taux de la réponse histologique TRG1 à 32,7% et 14,3% de pCR, et des taux de survies après un suivi médian de 22,5 mois, la SSM et la SG étaient respectivement de 65,3% (IC à 95% 50,35%-78,32) et 75,5% IC 95% (63,32%-88,18%).

Ces résultats sont équivalents aux grandes études utilisant le schéma triplet à base de Docetaxel avec un profil d'effets secondaires acceptable bien qu'elle nécessite des précautions en raison de l'incidence de toxicités de haut grade qui sont cliniquement sévères.

- Notre analyse des facteurs pouvant influencer la réponse histologique confirme l'effet positif du type histologique intestinal dans la classification de Lauren et le stade tumoral TNM.
- Notre analyse de la survie confirme les facteurs pronostiques comme le type intestinal, le stade de la maladie, et la qualité de la chirurgie comme des facteurs influençant la survie.
- Bien que SSM n'a pas été impactée par la qualité de la réponse histologique TRG1 ( $p = 0,1$ ), les patients avec une TRG1 récidivent plus tardivement par rapport aux patients sans réponse.

On peut conclure que nos résultats soutiennent l'utilisation du schéma FLOT périopératoire en pratique clinique comme norme de soins alternative aux différents schémas et stratégies thérapeutiques dans le cadre d'une chimiothérapie périopératoire du cancer gastrique localisé, résécable, et que la sélection des patients soit guidée par l'âge, les comorbidités, le type histologique et le stade de la maladie.



## VII-RECOMMANDATION ET PERSPECTIVES :

Notre étude donne une vue globale sur l'intérêt de la chimiothérapie type FLOT dans la prise en charge du cancer gastrique non métastatique. Au terme de ce travail, nous proposons quelques recommandations adaptées à nos conditions locales pour améliorer la qualité de prise en charge dans notre pays en matière de prévention, traitement et suivi, il nous paraît important d'insister sur :

- Sur le traitement de la gastrite et l'éradication de l'*Helicobacter pylori*, afin de réduire l'incidence de la maladie.
- L'intérêt de la précocité du diagnostic par la sensibilisation est la réalisation d'endoscopie en cas de symptomatologie suspecte afin d'améliorer le pronostic.
- L'utilisation du schéma FLOT comme chimiothérapie périopératoire soit prise en considération lors du traitement des patients atteints de cancer gastrique localisé résécable dans la pratique clinique.
- La prévention primaire systématique des toxicités hématologiques par des facteurs de croissance.
- Le respect de la surveillance en inter-cure afin de dépister les toxicités sévères et intervenir selon la situation, dans ce cadre aussi, l'accent doit être mis sur la recherche du déficit en DPD et en parallèle, équiper nos laboratoires de techniques de dosage de l'uracélimie .
- La nécessité de la création de comités d'experts et la discussion à travers des réunions de concertation multidisciplinaire.
- La formation de personnel qualifié (médecins, infirmiers, nutritionnistes...etc.) et mettre en place les moyens nécessaires pour réduire les délais de prise en charge entre les différentes phases de traitement.
- Nous recommandons d'inclure les systèmes de régression tumorale dans le rapport histologique et d'indiquer le nom du système utilisé.
- En attente des résultats des études testant l'association du protocole FLOT à l'immunothérapie, il est nécessaire de doter les laboratoires d'anatomie pathologique d'équipement de la biologie moléculaire permettant de tester les biomarqueurs impliqués dans ces thérapies innovantes ( dMMR,PDL-1 ) .

Au terme de ce travail, plusieurs perspectives sont à entrevoir :

- Une étude de l'évolution des patients après un suivi sur une période plus longue (05 ans) serait intéressante afin de mieux analyser la survie qui sera notre objectif à moyen terme afin de déterminer plus clairement le rôle de la réponse histologique et d'identifier d'autres facteurs pronostiques dont l'influence n'apparaîtrait qu'après une longue période.
- Pour à la sélection des patients, il est crucial de mener des études sur l'utilisation des biomarqueurs permettant de prédire une réponse au traitement et de sélectionner des patients répondeurs pour éviter de les exposer à un traitement de certaine toxicité inutile et d'effectuer une intervention chirurgicale plus tôt (un Traitement personnalisé).
- Malgré l'utilisation d'une chimiothérapie périopératoire avec le choix du protocole FLOT justifiée par un bénéfice de survie et une toxicité acceptée, le pronostic du cancer de l'estomac reste sombre dans notre région, touchant une population relativement jeune. Par conséquent, il est extrêmement important de rechercher une nouvelle approche thérapeutique pour les patients atteints du cancer gastrique non métastatique résecable.

## VIII-ANNEXE :

### Annexe 1 : Questionnaire

N° Dossier : /\_/\_/\_/\_/ Année : 2/0/\_/\_/

Numéro de l'anapath : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

#### 1. Informations personnelles :

NOM : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Sexe : M / F Âge : /\_/\_/\_/ Wilaya :

Poids initial (sous chimio) : /\_/\_/\_/\_/kg

N de téléphone 1 : /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/ 2 :  
/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

#### 2. Antécédents personnels et familiaux :

- Tabagisme chronique : NON , OUI
- Alcoolisme NON , OUI
- Gastrite à HP
- Autre gastrite
- Chirurgie gastrique
- Antécédents de cancer : NON , OUI  Lequel ? \_ \_ \_ \_ \_
- Existe-t-il d'autres cancers dans votre famille ? NON , OUI 
  - ✓ lesquels \_ \_ \_ \_ \_
  - ✓ Lien de parenté : \_ \_ \_ \_ \_
  - ✓ Type de cancer : \_ \_ \_ \_ \_
  - ✓ Âge de survenue : \_ \_ \_ \_ \_

#### 3. : Circonstance de découverte :

Épigastalgies	
Dyspepsie : Anorexie, Éructation	
Dysphagie	
Vomissements	
Masse épigastrique	
Hémorragies digestives	
Anémie	
Amaigrissement	
Fortuite, Asymptomatique	
Ascite	
Fortuite	

## 5. Bilan diagnostique :

- ACE élevé :  CA19 9 élevés
- Endoscopie haute :
  - ✓ Siege :  antre  fundus  grosse tubérosité  cardia
  - ✓ Aspect :  ulcéré  bourgeonnant  infiltrant  ulcère-bourgeon
- 2.
- Anatomie pathologique
  - ✓ Type ;
  - ✓ HER ;  négatif  positif score :
  - ✓ HP ;  négatif  positif

## 6. Bilan d'extension :

- T /\_\_\_/ N /\_\_\_/
- Echoendoscopie : us T /\_\_\_/ N /\_\_\_/

## 7. Traitement :

### 1 -Chimiothérapie périopératoire :

- ✓ Chambre implantable :  oui  non
- ✓ Diffuseur portable :  oui  non
- ✓ OMS :  0  1  2
- ✓ C1 : .../.../....., C4 : .../.../....
- ✓ Toxicité :

1. Nausées : <input type="checkbox"/> Grade 1-2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4 <input type="checkbox"/> cure reportée
2. Vomissement : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
3. Stomatite : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
4. Diarrhée : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
5. Constipation : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
6. Dysphagie : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
3.
✓ Anémie : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
✓ Leucopénie/ Neutropénie <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
✓ Neutropénie fébrile : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
✓ Infection : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
✓ Thrombocytopénie : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Cardiaque : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Thromboembolique : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Neurotoxicité : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Rénales : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Cutanées : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Anorexie : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée

• Fatigue : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Amaigrissement : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Alopécie : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Douleurs : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Syndrome main pied : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
• Autres : lesquelles : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée

**TDM d'évaluation :**

Régression : pourcentage .....% :  stabilité  progression ; locale /à distance

**2- Chirurgie :**

✓ OUI :  Date : /\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/\_\_/ OÙ

4. Délai après dernière cure : /\_\_/\_\_/ semaines

✓ Type de chirurgie :  gastrectomie totale       Gastrectomie partielle

Curage ganglionnaire :  D2       D1      nombre de ganglions :

✓ Complication de la chirurgie :  non       oui       type : -----

✓ NON (pas de chirurgie) :  Causes : -----

**3- Anatomopathologie de la pièce opératoire :**

✓ Type histologique -----

• YPT /\_\_/ N /\_\_/ M /\_\_

• Qualité de résection : R0 :       R1 :       R2 :

• Réponse Histologie : TRG

○ Sur la tumeur p : totale  subtotale  partielle  pas de réponse

○ Sur le N : totale  subtotale  partielle  pas de réponse

**4 -Chimiothérapie postopératoire :**

✓ C1 : ...../...../....., C4 : .../.../.....

✓ Toxicité :

7. Nausées : <input type="checkbox"/> Grade 1-2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4 <input type="checkbox"/> cure reportée
8. Vomissement : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
9. Stomatite : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
10. Diarrhée : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
11. Constipation : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
12. Dysphagie : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
5.
✓ Anémie : <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée
✓ Leucopénie/ Neutropénie <input type="checkbox"/> G 1-2 <input type="checkbox"/> G 3 <input type="checkbox"/> G 4 <input type="checkbox"/> reportée

✓ Neutropénie fébrile :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
✓ Infection :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
✓ Thrombocytopénie :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Cardiaque :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Thromboembolique :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Neurotoxicité :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Rénales :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Cutanées :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Anorexie :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Fatigue :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Amaigrissement :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Alopécie :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Douleurs :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Syndrome main pied :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée
• Autres : lesquelles :	<input type="checkbox"/> G 1-2	<input type="checkbox"/> G 3	<input type="checkbox"/> G 4	<input type="checkbox"/> reportée

### **8. surveillance post-thérapeutique :**

- **Récidive :** 
  - ✓ Date du diagnostic /---/---/-- Clinique  Radiologique
  - ✓ Locorégionale  Métastatique  localisation : -----
  - ✓ Complication  ; type -----
- **Décès :** 
  - 6. Date de décès /nombre de mois à partir de la 1<sup>re</sup> cure ---/---/---
  - 7. Circonstances de décès-----

### **11.Évolution actuelle :**

-----  
-----  
-----

Annexe 2 : Évaluation de la réponse radiologique (criteres RECIST v 1.1) [214]

Lésions cibles	Lésions non ciblées	Nouvelles lésions	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Réponse incomplète / MS	Non	RP
RP	Non-progression	Non	RP
MS	Non-progression	Non	MS
MP	Toute éventualité	Oui ou non	MP
Toute éventualité	MP	Oui ou non	MP
Toute éventualité	Toute éventualité	Oui	MP

Annexe 3 : Grade de Régression tumoral (TRG) [108]:

Type de réponse	Grade	Description
Totale	G Ia	Pas de cellules tumorales résiduelles
Subtotale	G Ibb	< 10% de CTR
Partielle	G II	10 à 50% de CTR
Minimale/pas de réponse	G III	> 50% de CTR



Annexe 4 : indice de performance de l’OMS ou ECOG-PS [237].

Score	Description
0	Entièrement actif, capable d’effectuer les mêmes activités prémorbides sans restriction.
1	Restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capable d’effectuer des activités légères ou sédentaires, par exemple : travaux ménagers légers ou tâches administratives
2	Ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée
3	Capable de soins limités, alités ou au fauteuil > 50% de la journée
4	Complètement handicapé, ne pouvant s’occuper de lui. Totalemment confiné au lit ou au fauteuil
5	Décédé

Annexe 5 : Sévérité de l’anémie selon l’OMS

Population	Pas d’anémie*	Anémie*		
		Légère <sup>a</sup>	Modérée	Grave
Enfants de 6 à 59 mois	110 ou plus	100-109	70-99	inférieur à 70
Enfants de 5 à 11 ans	115 ou plus	110-114	80-109	inférieur à 80
Enfants de 12 à 14 ans	120 ou plus	110-119	80-09	inférieur à 80
Femmes qui ne sont pas enceintes (15 ans et plus)	120 ou plus	110-119	80-109	inférieur à 80
Femmes enceintes	110 ou plus	100-109	70-99	inférieur à 70
Hommes (à partir de 15 ans)	130 ou plus	100-129	80-109	inférieur à 80

Annexe 6 : Grades de toxicité selon CTCAE v 5,0

<b>Hématologique</b>					
<b>Hémoglobine g/dl</b>	> 11	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
<b>Leucocytes (G/l)</b>	> 4	3,0-3,9	2,0-2,9	1, 0-1.9	< 1
<b>Poly, neutrophiles (G/l)</b>	> 2	1,,5-1,,9	1,0-1,4	0,5-0.9	< 0, 5
<b>Plaquettes (G/l)</b>	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
<b>Hémorragie</b>	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Importante
<b>Gastro intestinale</b>					
<b>Bilirubine</b>	<1,25 x N	1,26-2.5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
<b>Transaminases</b>	<1,25 x N	1,26-2.5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
<b>Phosphatases alcalines</b>	<1,25 x N	1,26-2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-10 x N	>10 x N
<b>Muqueuse buccale</b>	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
<b>Nausées, vomissements</b>	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
<b>Diarrhées</b>	Aucune	Passagère < 2 jours	Tolérable > 2 jours	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
<b>Constipation</b>	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
<b>Neurologique</b>					
<b>Etat de Conscience</b>	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50% des heures d'éveil	Somnolence >50% des heures d'éveil	Coma
<b>Périphérique</b>	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralyse
<b>Douleur</b>	Absence	légère	Modérée	Sévère	Intolérable
<b>Urinaire</b>					
<b>Urée ou créatinine</b>	< 1,25 x N	1,26- 2,5 x N	2,6-5 x N	5,1 -10 x N	>10 x N
<b>Hématurie</b>	Absence	Microscopique	macroscopique	caillot	Anurie

## Annexe 7 : Formulaire de consentement éclairé

### FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Moi, Mr. Mme .....soussigné, déclare que je consens à participer à l'étude : ( INTÉRÊT DE LA CHIMIOTHÉRAPIE PERIOPÉRATOIRE TYPE FLOT DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER GASTRIQUE NON MÉTASTATIQUE ) dont le projet a été approuvé par la commission chargée des thèses du comité scientifique du département de médecine de la faculté de médecine de Constantine sous le N° 03/CS/2021 et qui sera mené par le Dr BERKANE Mustapha-Aziz, maître-assistant en Oncologie médicale à l'hôpital militaire de Constantine sous la direction du Pr SADOUKI Mohamed, chef de service d'oncologie médicale à l'hôpital central de l'armée .

J'ai par ailleurs pris connaissance de toutes les informations portant sur son objectif, sa méthode et sa durée, m'informant notamment du fait que :

- Mes coordonnées seront traitées de manière confidentielle
- Je peux demander à tout moment un complément d'information sur l'étude
- Je peux quitter l'étude à tout moment
- Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte de participer à cette étude.

**Signature :** ..... **Date :** .....

## IX-RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Bray F LM, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2024 Apr 4;5(1):42-54.
2. GLOBOCAN 2022: Stomach cancer fact sheet. [Internet]. International Agency for Research on Cancer . World Health Organisation : <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/7-stomach-fact-sheet.pdf> 2024.
3. Mokhtar Hamdi Cherif\* LK, Saida Atoui, Farida Boudefar. Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-Est Algérien 2014-2017. ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES. 2020; 2 14-31.
4. Lakehal A AS, Aissaoui B, Afcil K, Khirani B, Mehazem S, Nezzal L, Kellil M, Boussouf N. Rapport Du Registre de Cancer de Constantine: Année 20182021.
5. Hamdi Cherif M BK, Kara L, Rouabah H, Hammouda D, Fouatih Z. Données Épidémiologiques du Réseau National des Registres du Cancer ,2015. EL HAKIM. avril 2018:5-13.
6. A.Bouamra AB, L.Boutekdjiret ,M.Yahaoui ,S. Bekkouche ,A.Bouhraoua , . Registre des tumeurs de la wilaya d'Alger de l'année 2021. Registre des tumeurs d' Alger. Institut National de Santé Publique ed: Institut National de Santé Public; 2024. p. 9-12.
7. GLOBOCAN 2022: Algeria cancer fact sheet [Internet]. International Agency for Research on Cancer.Global Cancer Observatoty.World Health Organization2024. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>.
8. A.BouamraL AB, L.Boutekdjiret ,M.Yahaoui ,S. Bekkouche ,A.Bouhraoua , . Registre des tumeurs de la wilaya d'Alger de l'année 2022. In: Public INdS, editor. Registre des tumeurs de la wilaya d'Alger. INSP ed: Institut National de Santé Public2024.
9. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2018;19(3):591-603.
10. Gao JP, Xu W, Liu WT, Yan M, Zhu ZG. Tumor heterogeneity of gastric cancer: From the perspective of tumor-initiating cell. World journal of gastroenterology. 2018;24(24):2567-81.
11. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. Clinical endoscopy. 2014;47(6):478-89.
12. Kang YK, Cho H. Perioperative FLOT: new standard for gastric cancer? Lancet (London, England). 2019;393(10184):1914-6.
13. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. The New England journal of medicine. 2001;345(10):725-30.
14. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. The New England journal of medicine. 2007;357(18):1810-20.
15. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2012;379(9813):315-21.
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. The New England journal of medicine. 2006;355(1):11-20.

17. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(13):1715-21.
18. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1697-708.
19. Richard L. Drake AWV, Adam W. M. Mitchell, Illustration : Richard Tibbitts and Paul Richardson *Gray's Anatomy for Students*. 4Th édition ed: Elsevier Masson; 2020. 1191 p.
20. Netter FH, Kamina P, Richer JP, CO JS. *Atlas d'anatomie humaine* 7Th édition ed: Elsevier Masson; 19 Juin 2019. 672 p.
21. Association JGC. *Japanese classification of gastric carcinoma: 15th edition*. 2017.
22. Soybel DI. *Anatomy and Physiology of the Stomach*. *Surgical Clinics of North America*. 2005;85(5):875-94.
23. K P, Bhat D, NB P. *Inderbir Singh's Textbook of Human Histology With Colour Atlas and Practical Guide*: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited; 2019.
24. L.Sherwood. *Physiologie humaine*. 3Th édition ed: Thomson books; 2006 2006. 337 p.
25. Ramsay PT, Carr A. *Gastric acid and digestive physiology*. *The Surgical clinics of North America*. 2011;91(5):977-82.
26. TORTORA G.J. DB. *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. . 15em édition ed: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
27. Sipponen P, Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2002;5(4):213-9.
28. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2012;21(1):20-38.
29. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer causes & control : CCC*. 2008;19(7):689-701.
30. Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, Freedman ND, Gammon MD, Bernstein L, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(17):1344-53.
31. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(14):2137-50.
32. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.



33. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet (London, England)*. 1983;1(8336):1273-5.
34. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1991;325(16):1127-31.
35. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1636-44.
36. Kamangar F, Sheikhattari P, Mohebtash M. *Helicobacter pylori* and its effects on human health and disease. *Archives of Iranian medicine*. 2011;14(3):192-9.
37. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49(3):347-53.
38. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-15.
39. González CA, Megraud F, Buissonniere A, Lujan Barroso L, Agudo A, Duell EJ, et al. *Helicobacter pylori* infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(5):1320-4.
40. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(8 Pt 1):1175-81.
41. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *International journal of epidemiology*. 1996;25(3):494-504.
42. Kim J, Park S, Nam BH. Gastric cancer and salt preference: a population-based cohort study in Korea. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(5):1289-93.
43. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *International journal of epidemiology*. 2012;41(6):1706-18.
44. Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013;22(8):1395-408.
45. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(2):352-8.
46. Alemán JO, Eusebi LH, Ricciardiello L, Patidar K, Sanyal AJ, Holt PR. Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. *Gastroenterology*. 2014;146(2):357-73.
47. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(10):1222-7.
48. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1286-93.

49. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut*. 2008;57(3):298-305.
50. Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, Nasrollahzadeh D, Abedi-Ardekani B, Khoshnia M, et al. Association of tooth loss and oral hygiene with risk of gastric adenocarcinoma. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2013;6(5):477-82.
51. Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH, Herrera-Goepfert R, et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *British journal of cancer*. 2011;105(1):38-43.
52. Koshiol J, Qiao YL, Mark SD, Dawsey SM, Abnet CC, Kamangar F, et al. Epstein-Barr virus serology and gastric cancer incidence and survival. *British journal of cancer*. 2007;97(11):1567-9.
53. Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments. *Journal of surgical oncology*. 2005;90(3):114-33; discussion 33.
54. Luo W, Fedda F, Lynch P, Tan D. CDH1 Gene and Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: Molecular and Histological Alterations and Implications for Diagnosis And Treatment. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:1421.
55. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):e386-e97.
56. Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
57. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA oncology*. 2015;1(1):23-32.
58. Carr S, Kasi A. *Familial Adenomatous Polyposis*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
59. Takahashi M, Sakayori M, Takahashi S, Kato T, Kaji M, Kawahara M, et al. A novel germline mutation of the LKB1 gene in a patient with Peutz-Jeghers syndrome with early-onset gastric cancer. *Journal of gastroenterology*. 2004;39(12):1210-4.
60. Serafini M, Jakszyn P, Luján-Barroso L, Agudo A, Bas Bueno-de-Mesquita H, van Duijnhoven FJ, et al. Dietary total antioxidant capacity and gastric cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *International journal of cancer*. 2012;131(4):E544-54.
61. Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M, La Vecchia C. Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. *International journal of cancer*. 2014;134(12):2935-41.
62. Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V, et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(6):1450-8.
63. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Devanna S, Murad MH, Iyer PG. Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2014;7(1):12-22.



64. Elingarami S, Liu M, Fan J, He N. Applications of nanotechnology in gastric cancer: detection and prevention by nutrition. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2014;14(1):932-45.
65. González CA, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Ceroti M, Boeing H, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *International journal of cancer*. 2006;118(10):2559-66.
66. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:g3174.
67. Choi J, Kim SG, Yoon H, Im JP, Kim JS, Kim WH, et al. Eradication of Helicobacter pylori after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(5):793-800.e1.
68. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9636):392-7.
69. Hamashima C. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Japanese journal of clinical oncology*. 2018;48(7):673-83.
70. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):279-87.
71. Tsubono Y, Nishino Y, Tsuji I, Hisamichi S. Screening for Gastric Cancer in Miyagi, Japan: Evaluation with a Population-Based Cancer Registry. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2000;1(1):57-60.
72. Choi KS, Suh M. Screening for gastric cancer: the usefulness of endoscopy. *Clinical endoscopy*. 2014;47(6):490-6.
73. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(5):700-13.
74. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PloS one*. 2013;8(11):e79088.
75. Aida K, Yoshikawa H, Mochizuki C, Mori A, Muto S, Fukuda T, et al. Clinicopathological features of gastric cancer detected by endoscopy as part of annual health checkup. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(4):632-7.
76. Lee BE, Kim GH, Park DY, Kim DH, Jeon TY, Park SB, et al. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type. *BMC gastroenterology*. 2010;10:97.
77. Yao K, Iwashita A, Tanabe H, Nishimata N, Nagahama T, Maki S, et al. White opaque substance within superficial elevated gastric neoplasia as visualized by magnification endoscopy with narrow-band imaging: a new optical sign for differentiating between adenoma and carcinoma. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;68(3):574-80.

78. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer research*. 1992;52(24):6735-40.
79. Cancer TAG. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
80. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, Lee HS, Oh SC, Shim JJ, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(15):4441-9.
81. Lokuhetty D WV, Watanabe R and Cree IA. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours. 1. 5th Edition ed. Lyon, France: IARC Press; 2019. p. 635.
82. 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 pathologica et microbiologica Scandinavica*. 1965;64:31-49.
83. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the Esophago-Gastric Junction. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2006;95(4):260-9.
84. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*. 1977;39(6):2475-85.
85. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*. 1992;33(5):606-12.
86. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(19):5679-84.
87. Cho JH, Lim JY, Cho JY. Survival analysis based on human epidermal growth factor 2 status in stage II-III gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(41):7407-14.
88. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, Gabbert HE, Müller W. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value - conclusions from 924 cases of two independent series. *Cellular oncology : the official journal of the International Society for Cellular Oncology*. 2010;32(1-2):57-65.
89. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jäger E, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(10):2656-62.
90. Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, Chu KM, Soucy G, Dos Santos LV, et al. HER2 Status in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Results of the Large, Multinational HER-EAGLE Study. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2018;26(4):239-45.
91. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, 3rd, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(4):446-64.
92. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, Hafez MJ, Bacher J, Berg KD, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2006;8(3):305-11.

93. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science (New York, NY)*. 2017;357(6349):409-13.
94. Bartley AN, Mills AM, Konnick E, Overman M, Ventura CB, Souter L, et al. Mismatch Repair and Microsatellite Instability Testing for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Guideline From the College of American Pathologists in Collaboration With the Association for Molecular Pathology and Fight Colorectal Cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2022;146(10):1194-210.
95. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2022;20(2):167-92.
96. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9.
97. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. 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):1197-203.
98. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA oncology*. 2018;4(5):e180013.
99. Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Ohtsu A, Tabernero J, Ilson DH, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncol*. 2019;15(9):943-52.
100. Lin Y, Liang HW, Liu Y, Pan XB. Nivolumab adjuvant therapy for esophageal cancer: a review based on subgroup analysis of CheckMate 577 trial. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1264912.
101. Xu H, Li T, Shao G, Wang W, He Z, Xu J, et al. Evaluation of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy in Chinese surgically resectable gastric cancer: a pilot study by meta-analysis. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1193614.
102. Goetze TO, Hofheinz RD, Gaiser T, Schmalenberg H, Strumberg D, Goekkurt E, et al. Perioperative FLOT plus ramucirumab for resectable esophagogastric adenocarcinoma: A randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *International journal of cancer*. 2023;153(1):153-63.
103. Choi YY, Kim H, Shin SJ, Kim HY, Lee J, Yang HK, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Annals of surgery*. 2019;270(2):309-16.
104. Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, Patel H, Leichman L, Kelly K, et al. Analysis of Circulating Tumor DNA and Clinical Correlates in Patients with Esophageal, Gastroesophageal Junction, and Gastric Adenocarcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2018;24(24):6248-56.
105. Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, Kasi PM, Nakamura Y, Mody K, et al. Validation of Microsatellite Instability Detection Using a Comprehensive Plasma-Based Genotyping Panel. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25(23):7035-45.
106. Liu D, Langer R. [Grading of tumor regression of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant therapy]. *Der Pathologe*. 2022;43(1):51-6.



107. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680-6.
108. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(7):1521-30.
109. Chen HY, Feng LL, Li M, Ju HQ, Ding Y, Lan M, et al. College of American Pathologists Tumor Regression Grading System for Long-Term Outcome in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *The oncologist*. 2021;26(5):e780-e93.
110. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Pezzica E, Passalacqua R, Steccanella F, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: A meta-analysis of 17 published studies. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2017;43(9):1607-16.
111. Tsekrekos A, Detlefsen S, Riddell R, Conner J, Mastracci L, Sheahan K, et al. Histopathologic tumor regression grading in patients with gastric carcinoma submitted to neoadjuvant treatment: results of a Delphi survey. *Human pathology*. 2019;84:26-34.
112. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA oncology*. 2017;3(9):1237-44.
113. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Pazdur R, Dumas P, Ajani JA. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Annals of surgery*. 1999;229(3):303-8.
114. Mansour JC, Tang L, Shah M, Bentrem D, Klimstra DS, Gonen M, et al. Does graded histologic response after neoadjuvant chemotherapy predict survival for completely resected gastric cancer? *Annals of surgical oncology*. 2007;14(12):3412-8.
115. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, Allum WH, Okines AF, Lampis A, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2721-7.
116. Shen M, Wang H, Wei K, Zhang J, You C. Five common tumor biomarkers and CEA for diagnosing early gastric cancer: A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Medicine*. 2018;97(19):e0577.
117. Chen C, Chen Q, Zhao Q, Liu M, Guo J. Value of Combined Detection of Serum CEA, CA72-4, CA19-9, CA15-3 and CA12-5 in the Diagnosis of Gastric Cancer. *Annals of clinical and laboratory science*. 2017;47(3):260-3.
118. Kochi M, Fujii M, Kanamori N, Kaiga T, Kawakami T, Aizaki K, et al. Evaluation of serum CEA and CA19-9 levels as prognostic factors in patients with gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2000;3(4):177-86.
119. Sisik A, Kaya M, Bas G, Basak F, Alimoglu O. CEA and CA 19-9 are still valuable markers for the prognosis of colorectal and gastric cancer patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(7):4289-94.

120. Song YX, Huang XZ, Gao P, Sun JX, Chen XW, Yang YC, et al. Clinicopathologic and Prognostic Value of Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Disease markers*. 2015;2015:549843.
121. Zhou YC, Zhao HJ, Shen LZ. Preoperative serum CEA and CA19-9 in gastric cancer--a single tertiary hospital study of 1,075 cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(7):2685-91.
122. Feng F, Tian Y, Xu G, Liu Z, Liu S, Zheng G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC cancer*. 2017;17(1):737.
123. Hasbahceci M, Malya FU, Kunduz E, Guzel M, Unver N, Akcakaya A. Use of serum and peritoneal CEA and CA19-9 in prediction of peritoneal dissemination and survival of gastric adenocarcinoma patients: are they prognostic factors? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2018;100(4):257-66.
124. Sawayama H, Iwatsuki M, Kuroda D, Toihata T, Uchihara T, Koga Y, et al. The association of the lymph node ratio and serum carbohydrate antigen 19-9 with early recurrence after curative gastrectomy for gastric cancer. *Surgery today*. 2018;48(11):994-1003.
125. Sun Z, Zhang N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:397.
126. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1982;82(2):228-31.
127. Andriulli A, Recchia S, De Angelis C, Mazzucco D, Berti E, Arrigoni A, et al. Endoscopic ultrasonographic evaluation of patients with biopsy negative gastric linitis plastica. *Gastrointestinal endoscopy*. 1990;36(6):611-5.
128. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2015(2):Cd009944.
129. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy*. 2017;49(7):695-714.
130. Li R, Li J, Wang X, Liang P, Gao J. Detection of gastric cancer and its histological type based on iodine concentration in spectral CT. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2018;18(1):42.
131. Kwee RM, Kwee TC. Modern imaging techniques for preoperative detection of distant metastases in gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(37):10502-9.
132. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2107-16.
133. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2009;12(1):6-22.
134. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *American journal of surgery*. 2006;191(1):134-8.
135. Ramos RF, Scalon FM, Scalon MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2016;42(9):1315-21.

136. Simon M, Mal F, Perniceni T, Ferraz JM, Strauss C, Levard H, et al. Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2016;29(3):236-40.
137. Brierley JD GM, Wittekind C, editors. *AJCC Cancer Staging Manual TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Springer International Publishing 2017.
138. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(2):93-9.
139. In H, Solsky I, Palis B, Langdon-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(12):3683-91.
140. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2000;36(3):390-6.
141. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of surgery*. 1998;228(4):449-61.
142. 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. *Annals of surgery*. 1993;218(5):583-92.
143. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *American journal of surgery*. 1999;178(3):256-62.
144. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Haute Autorité de Santé 2019, November.
145. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2014;38(2):196-204.
146. Carrillo Lozano E, Osés Zárata V, Campos Del Portillo R. Nutritional management of gastric cancer. *Endocrinología, diabetes y nutrición*. 2021;68(6):428-38.
147. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021;40(5):2898-913.
148. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(22):1839-44.
149. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Seminars in surgical oncology*. 1994;10(1):12-20.
150. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, Swanson RS, Bueno R, Sugarbaker DJ, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *Journal of the American College of Surgeons*. 2004;199(6):880-6.
151. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Annals of surgery*. 1999;230(2):170-8.



152. Lim S, Muhs BE, Marcus SG, Newman E, Berman RS, Hiotis SP. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *Journal of surgical oncology*. 2007;95(2):118-22.
153. Brar SS, Mahar AL, Helyer LK, Swallow C, Law C, Paszat L, et al. Processes of care in the multidisciplinary treatment of gastric cancer: results of a RAND/UCLA expert panel. *JAMA surgery*. 2014;149(1):18-25.
154. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2007;7:18.
155. Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;5(5):Cd012506.
156. Omori H, Tanizawa Y, Makuuchi R, Irino T, Bando E, Kawamura T, et al. Role of Palliative Resection in Patients with Incurable Advanced Gastric Cancer Who are Unfit for Chemotherapy. *World journal of surgery*. 2019;43(2):571-9.
157. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2021;24(1):1-21.
158. Wang FH, Zhang XT, Li YF, Tang L, Qu XJ, Ying JE, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. *Cancer communications (London, England)*. 2021;41(8):747-95.
159. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2022;33(10):1005-20.
160. Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Yohanathan L, Dixon M, Law C, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2012;15 Suppl 1:S70-88.
161. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):439-49.
162. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2069-77.
163. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2014;101(2):23-31.
164. Mogal H, Fields R, Maithel SK, Votanopoulos K. In Patients with Localized and Resectable Gastric Cancer, What is the Optimal Extent of Lymph Node Dissection-D1 Versus D2 Versus D3? *Annals of surgical oncology*. 2019;26(9):2912-32.
165. Degiuli M, Sasako M, Ponti A. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2010;97(5):643-9.

166. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2006;93(5):559-63.
167. Marano L, Rondelli F, Bartoli A, Testini M, Castagnoli G, Ceccarelli G. Oncologic Effectiveness and Safety of Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anticancer research*. 2018;38(6):3609-17.
168. Naffouje SA, Salti GI. Extensive Lymph Node Dissection Improves Survival among American Patients with Gastric Adenocarcinoma Treated Surgically: Analysis of the National Cancer Database. *Journal of gastric cancer*. 2017;17(4):319-30.
169. Yuan SQ, Chen YT, Huang ZP. Equipping the 8th Edition American Joint Committee on Cancer Staging for Gastric Cancer with the 15-Node Minimum: a Population-Based Study Using Recursive Partitioning Analysis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2017;21(10):1591-8.
170. Wei Y, Yu D, Li Y, Fan C, Li G. Laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: A meta-analysis based on high-quality retrospective studies and clinical randomized trials. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2018;42(6):577-90.
171. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselaar ME, Kranenbarg EK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004;30(6):643-9.
172. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(35):5210-8.
173. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, Blazeby JM, Griffin SM, Crellin A, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1249-60.
174. Nitti D, Wils J, Dos Santos JG, Fountzilias G, Conte PF, Sava C, et al. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICGG. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17(2):262-9.
175. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1547-53.
176. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Jama*. 2010;303(17):1729-37.
177. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, 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):1389-96.
178. Nie RC, Luo TQ, Li GD, Zhang FY, Chen GM, Li JX, et al. Adjuvant Chemotherapy for Patients with Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: A Retrospective, Multicenter, Observational Study. *Annals of surgical oncology*. 2023;30(7):4014-25.



179. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjödén PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1997;8(2):163-8.
180. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jaeger D, Hahnfeld S, Rummel MJ, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(4):658-63.
181. Louvet C, André T, Tigaud JM, Gamelin E, Douillard JY, Brunet R, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(23):4543-8.
182. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(1):261-7.
183. Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *British journal of cancer*. 1999;80(1-2):269-72.
184. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM, Chao Y, Cabral Filho S, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5660-7.
185. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(14):2648-57.
186. Ott K, Sendler A, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Busch R, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-FU, and leucovorin (PLF) in locally advanced gastric cancer: a prospective phase II study. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2003;6(3):159-67.
187. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4991-7.
188. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(11):1882-7.
189. Shi J, Gao P, Song Y, Chen X, Li Y, Zhang C, et al. Efficacy and safety of taxane-based systemic chemotherapy of advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):5319.

190. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, 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 (London, England)*. 2019;393(10184):1948-57.
191. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, Fuchs M, Geissler M, Vehling-Kaiser U, et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *International journal of cancer*. 2015;137(3):678-85.
192. Hirth J, Watkins PB, Strawderman M, Schott A, Bruno R, Baker LH. The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2000;6(4):1255-8.
193. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, Baeksgaard L, Griffin SM, Mariette C, et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in Adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC cancer*. 2017;17(1):401.
194. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(10):2702-13.
195. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(23):2028-40.
196. Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, Wang X, Estrella J, Roy-Chowdhuri S, et al. A Phase II Trial of Cytoreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion with Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology. *Annals of surgical oncology*. 2021;28(1):258-64.
197. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):305-14.
198. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3953-8.
199. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090-8.
200. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2430-6.
201. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(3):268-73.

202. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial(☆). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021;32(3):368-74.
203. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616-28.
204. De Vita F, Borg C, Farina G, Geva R, Carton I, Cuku H, et al. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: subgroup analysis from RAINBOW study. *Future Oncol*. 2019;15(23):2723-31.
205. Kadowaki S, Masuishi T, Eto T, Narita Y, Taniguchi H, Ura T, et al. Depth of response predicts the clinical outcome of advanced HER2-positive gastric cancer to trastuzumab-based first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80(4):807-13.
206. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):357-70.
207. Tong G, Li S, Lin L, He L, Wang L, Lv G, et al. Trastuzumab with FLOT Regimen for the Perioperative Treatment of Resectable HER2 + Advanced Gastric Cancer: A Retrospective Study. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2481-9.
208. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, Springfield C, Ettrich T, Borchert K, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(32):3750-61.
209. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, Marreaud S, Caballero C, Thuss-Patience P, et al. EORTC-1203-GITCG - the "INNOVATION"-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC cancer*. 2019;19(1):494.
210. Smyth E, Knödler M, Giraut A, Mauer M, Nilsson M, Van Grieken N, et al. VESTIGE: Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): An Open Label Randomized Controlled Phase-2-Study. *Frontiers in oncology*. 2019;9:1320.
211. Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, Wainberg Z, Al-Batran SE, Hyung WJ, et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer. *Future Oncol*. 2022;18(20):2465-73.
212. Coutzac C, Bibeau F, Ben Abdelghani M, Aparicio T, Cohen R, Coquan E, et al. Immunotherapy in MSI/dMMR tumors in the perioperative setting: The IMHOTEP trial. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2022;54(10):1335-41.
213. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2021;112(1):90-2.



214. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2009;45(2):228-47.
215. al AFe. Classification internationale des maladies pour l'oncologie. In: l'OMS Bd, editor. 3em edition ed. Bibliothèque de l'OMS: Organisation mondiale de la Santé; 2008.
216. Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité [Internet]. Organisation mondiale de la Santé. [cited 31 mai 2011]. Available from: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>.
217. Pernot S, Dubreuil O, Aparicio T, Le Malicot K, Tougeron D, Lepère C, et al. Efficacy of a docetaxel-5FU-oxaliplatin regimen (TEFOX) in first-line treatment of advanced gastric signet ring cell carcinoma: an AGEO multicentre study. *British journal of cancer*. 2018;119(4):424-8.
218. Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, Wadhwa R, Elimova E, Takashi T, et al. A Phase I/II Study of Docetaxel, Oxaliplatin, and Fluorouracil (D-FOX) Chemotherapy in Patients With Untreated Locally Unresectable or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach and Gastroesophageal Junction. *American journal of clinical oncology*. 2018;41(4):321-5.
219. Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D, Florschütz A, Daum S, Kretzschmar A, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO){dagger}. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(11):2827-34.
220. Fiteni F, Paget-Bailly S, Messenger M, N'Guyen T, Lakkis Z, Mathieu P, et al. Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer medicine*. 2016;5(11):3085-93.
221. Wang X, Zhao L, Liu H, Zhong D, Liu W, Shan G, et al. A phase II study of a modified FOLFOX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *British journal of cancer*. 2016;114(12):1326-33.
222. Mary F, Zaanan A, Boige V, Artru P, Samalin E, Coriat R, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter retrospective study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016;48(12):1498-502.
223. Sisic L, Crnovrsanin N, Nienhueser H, Jung JO, Schiefer S, Haag GM, et al. Perioperative chemotherapy with 5-FU, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for esophagogastric adenocarcinoma: ten years real-life experience from a surgical perspective. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):81.
224. Erol C, Sakin A, Basoglu T, Ozden E, Cabuk D, Dogan M, et al. Prognostic factors of perioperative FLOT regimen in operable gastric and gastroesophageal junction tumors: real-life data (Turkish Oncology Group). *Turk J Med Sci*. 2022;52(4):1022-32.
225. Farrokhi P, Sadeghi A, Sharifi M, Riechelmann R, Moghaddas A. Efficacy and safety of FLOT regimen vs DCF, FOLFOX, and ECF regimens as perioperative chemotherapy treatments for resectable gastric cancer patients; a report from the middle east. *Research in pharmaceutical sciences*. 2022;17(6):621-34.
226. Wang K, Ren Y, Ma Z, Li F, Cheng X, Xiao J, et al. Docetaxel, oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FLOT) as preoperative and postoperative chemotherapy compared with surgery followed by chemotherapy for patients with locally advanced gastric cancer: a propensity score-based analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3009-20.

227. Starling N, Okines A, Cunningham D, Allum W, Wotherspoon A, Benson M, et al. A phase II trial of preoperative chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine for patients with localised gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma. *British journal of cancer*. 2009;100(11):1725-30.
228. Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(7):868-74.
229. Ferri LE, Ades S, Alcindor T, Chasen M, Marcus V, Hickeson M, et al. Perioperative docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for locally advanced esophageal and gastric adenocarcinoma: a multicenter phase II trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(6):1512-7.
230. Homann N, Pauligk C, Luley K, Werner Kraus T, Bruch HP, Atmaca A, et al. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *International journal of cancer*. 2012;130(7):1706-13.
231. Mokadem I, Dijksterhuis WPM, van Putten M, Heuthorst L, de Vos-Geelen JM, Haj Mohammad N, et al. Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2019;22(6):1263-73.
232. Ikoma N, Chen HC, Wang X, Blum M, Estrella JS, Fournier K, et al. Patterns of Initial Recurrence in Gastric Adenocarcinoma in the Era of Preoperative Therapy. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(9):2679-87.
233. Blackham AU, Greenleaf E, Yamamoto M, Hollenbeak C, Gusani N, Coppola D, et al. Tumor regression grade in gastric cancer: Predictors and impact on outcome. *Journal of surgical oncology*. 2016;114(4):434-9.
234. Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Annals of surgery*. 2011;253(5):934-9.
235. Reim D, Gertler R, Novotny A, Becker K, zum Büschenfelde CM, Ebert M, et al. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are more likely to respond to preoperative chemotherapy than distal gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(7):2108-18.
236. Derieux S, Svrcek M, Manela S, Lagorce-Pages C, Berger A, André T, et al. Evaluation of the prognostic impact of pathologic response to preoperative chemotherapy using Mandard's Tumor Regression Grade (TRG) in gastric adenocarcinoma. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2020;52(1):107-14.
237. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.

## RÉSUMÉ

**INTRODUCTION :** Le cancer de l'estomac est au 5<sup>ème</sup> rang de mortalité par cancer dans le monde. En Algérie, il occupe la 6<sup>ème</sup> place en termes d'incidence et la 4<sup>ème</sup> de mortalité. Le traitement standard des formes non métastatiques résecables est une stratégie multimodale faite d'une chirurgie carcinologique encadrée par une chimiothérapie périopératoire. Les taux de survie à 5 ans restent inférieurs à 40 %, soulignant la nécessité d'améliorer le schéma thérapeutique.

**OBJECTIF :** Evaluation de la réponse précoce à la chimiothérapie périopératoire de type FLOT en particulier chez des patients algériens par l'évaluation de la réponse histologique (TRG1), et son impact sur la survie sans maladie (SSM).

**MÉTHODE :** Il s'agit d'une étude descriptive, prospective du 1er décembre 2020 au 31 juillet 2023, concernant une série de 49 patients ayant reçu une chimiothérapie périopératoire de type FLOT, dont l'objectif principal est l'évaluation précoce de la réponse histologique selon la classification TRG, et son impact sur la survie sans maladie. La courbe de survie était élaborée selon le modèle de Kaplan Meier.

**RÉSULTAT :** 49 patients ont été recrutés, âgés de 27 à 73 ans avec une médiane de 58 ans, 61 % d'hommes et 39 % de femmes et qui présentaient un adénocarcinome de l'estomac. Au total, 95,9 % des patients ont complété 4 cycles de chimiothérapie préopératoire et 83,67 % ont reçu une chimiothérapie postopératoire, 89,8% des patients ont pu bénéficier d'une chirurgie R0, 32,7% présentaient une réponse histologique TRG1, dont 14,3 % de pCR. L'atteinte ganglionnaire et le type intestinal ont été identifiés comme facteurs prédictifs significatifs de TRG1 ( $p = 0,01$  et  $0,051$ ). La toxicité la plus fréquente est la neutropénie dans 64,28%. Le suivi médian était de 22,5 mois. Le taux de SSM et la SG étaient respectivement de 65,3% (IC à 95% 50,35%-78,32) et 75,5% IC 95% (63,32%-88,18%). Bien que SSM n'a pas été impactée par la qualité de la réponse histologique TRG1 ( $p = 0,1$ ). Les patients avec une TRG1 récidivent plus tardivement par rapport aux patients sans réponse.

**CONCLUSION :** La chimiothérapie périopératoire type FLOT dans le cancer gastrique localisé résecable augmente le taux de réponse histologique (TRG1), cette réponse est sans impact sur la SSM à court terme. Une évaluation de la survie sur une période plus longue serait intéressante afin de mieux évaluer les facteurs pronostiques.

**Mots clés :** Chimiothérapie périopératoire, Adénocarcinome de l'estomac, FLOT, TRG, pCR , Survie sans maladie, Survie globale.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION :** Stomach cancer ranks 5th in cancer mortality worldwide. In Algeria, it occupies 6th place in terms of incidence and 4th in mortality. The standard treatment for resectable non-metastatic forms is a multimodal strategy consisting of oncological surgery accompanied by perioperative chemotherapy. 5-year survival rates remain below 40%, highlighting the need to improve the treatment regimen.

**OBJECTIVE :** Evaluation of the early response to FLOT type perioperative chemotherapy particularly in Algerian patients by evaluating the histological response (TRG), and its impact on disease-free survival (DFS).

**METHOD :** This is a descriptive, prospective study from December 1, 2020 to July 31, 2023, concerning a series of 49 patients who received FLOT type perioperative chemotherapy. The main objective of which is the early evaluation of the histological response according to the TRG classification, and its impact on disease-free survival. The disease-free survival curve was developed according to the Kaplan Meier model.

**RESULT :** 49 patients were recruited, aged 27 to 73 years with a median of 58 years, 61% men and 39% women and who presented with stomach adenocarcinoma. In total, 95,9 % of patients completed four cycles of preoperative chemotherapy and 89,8% received postoperative chemotherapy, 85.7% of patients were able to benefit from R0 surgery, 32.7% presented a TRG1 histological response, including 14.3% of pCR. Lymph node involvement and intestinal type were identified as significant predictors of TRG1 ( $p = 0.01$  and  $0.051$ ). The most common toxicity is neutropenia in 64.28%. Median follow-up was 22.5 months. The DFS rate and OS were 65.3% (95% CI 50.35%-78.32) and 75.5% 95% CI (63.32%-88.18%), respectively. Although SSM was not impacted by the quality of the TRG1 histological response ( $p = 0.1$ ). Patients with TRG1 relapse later compared to patients without response.

**CONCLUSION :** FLOT type perioperative chemotherapy in resectable localized gastric cancer increases the histological response rate (TRG1). This response has no impact on SSM in the short term. An evaluation of survival over a longer period would be interesting in order to better evaluate the prognostic factors .

**KEYWORDS :** Perioperative chemotherapy, stomach adenocarcinoma, FLOT, TRG, pCR , disease-free survival, OS



## ملخص

### المقدمة:

يحتل سرطان المعدة المرتبة الخامسة في وفيات السرطان في جميع أنحاء العالم. وفي الجزائر، تحتل المرتبة السادسة من حيث الإصابة والرابعة من حيث الوفيات. العلاج القياسي للأشكال غير النقيلية القابلة للاستئصال هو استراتيجية متعددة الوسائط تتكون من جراحة الأورام مصحوبة بالعلاج الكيميائي المحيطة بالجراحة. ولا تزال معدلات البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات أقل من 40%، مما يسلب الضوء على الحاجة إلى تحسين نظام العلاج.

### الهدف:

تقييم الاستجابة المبكرة للعلاج الكيميائي من نوع FLOT المحيطة بالجراحة وخاصة في المرضى الجزائريين من خلال تقييم الاستجابة النسيجية (TRG) ، وتأثيرها على البقاء على قيد الحياة خالية من الأمراض. (DFS).

### الطريقة:

هذه دراسة وصفية مستقبلية من 1 ديسمبر 2020 إلى 31 يوليو 2023، تتعلق بسلسلة من 49 مريضًا تلقوا علاجًا كيميائيًا من النوع FLOT في الفترة المحيطة بالجراحة، والهدف الرئيسي منه هو التقييم المبكر للاستجابة النسيجية وفقًا لـ TRG. التصنيف وتأثيره على البقاء خاليًا من الأمراض. تم تطوير منحنى البقاء وفقًا لنموذج كابلان ماير.

### النتيجة:

تم تجنيد 49 مريضًا، تتراوح أعمارهم بين 27 و 73 عامًا بمتوسط 58 عامًا، 61% رجال و 39% نساء والذين أصيبوا بسرطان في المعدة. في المجمل، أكمل 95.9% من المرضى أربع دورات من العلاج الكيميائي قبل الجراحة وتلقى 83.67% علاجًا كيميائيًا بعد العملية الجراحية، وتمكن 89.8% من المرضى من الاستفادة من جراحة RO ، وقدم 32.7% استجابة نسيجية لـ TRG1، بما في ذلك استجابة كاملة بنسبة 14.3%. تم تحديد تورط العقدة الليمفاوية ونوع الأمعاء كمؤشر مهم لـ TRG1 (ع = 0.01 و 0.05). السمية الأكثر شيوعًا هي قلة العدلات بنسبة 64.28%. وكان متوسط المتابعة 22.5 شهرًا. كان معدل DFS و OS 65.3% و 95% (CI 50.35%-78.32) و 75.5% و 95% (63.32%-88.18%) CI ، على التوالي. على الرغم من أن SSM لم يتأثر بجودة الاستجابة النسيجية TRG1 (ع = 0.1). المرضى الذين يعانون من انتكاسة TRG1 لاحقًا مقارنة بالمرضى الذين لم يستجيبوا.

### الخلاصة :

العلاج الكيميائي من النوع FLOT المحيطة بالجراحة في سرطان المعدة الموضعي القابل للاستئصال يزيد من معدل الاستجابة النسيجية (TRG1). ليس لهذه الاستجابة أي تأثير على SSM على المدى القصير. سيكون تقييم البقاء على قيد الحياة على مدى فترة أطول أمرًا مثيرًا للاهتمام من أجل تقييم العوامل النذير بشكل أفضل.

**الكلمات المفتاحية:** العلاج الكيميائي المحيطة بالجراحة، سرطان المعدة الغدي، FLOT، pCR، TRG، OS، البقاء على قيد الحياة بدون أمراض،