

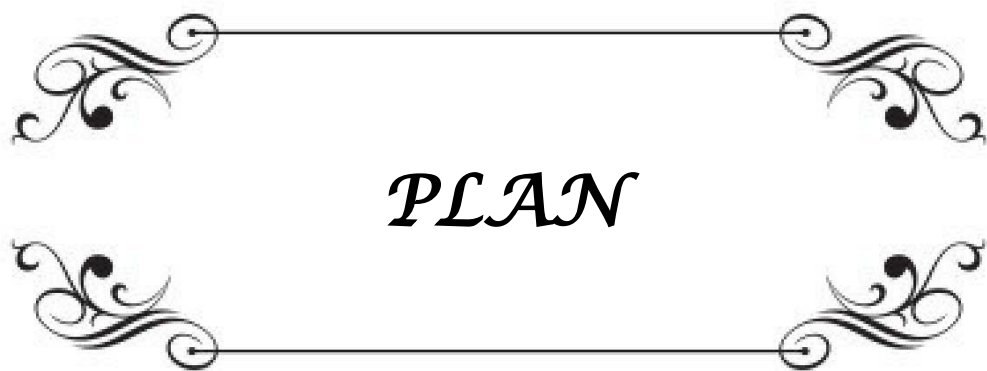


*ABBREVIATIONS*

## Liste des abbreviations

<b>EGFR</b>	: Epidermal growth factor receptor
<b>HER-2</b>	: Herceptine – 2
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>TNM</b>	: Tumor–nodes–metastasis
<b>AJCC</b>	: American joint commitee ou cancer critetria
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oeso–gastro –duodenale
<b>TDM</b>	: Tomodensimetrie
<b>TOGD</b>	: Transit oeso–gastro–duodenale
<b>IRM</b>	: Imagerie par resonance magnitique
<b>NFS</b>	: Numeration formule sanguine
<b>ACE</b>	: Antigene carcino–embryonnaire
<b>CA 19_9</b>	: carbohydrate antigene 19_9
<b>UICC</b>	: Union internationale contre le cancer
<b>ADK</b>	: adenocarcinome
<b>LMWH</b>	: lymphome malin non hodgkinien
<b>ECF</b>	: Epirubicine cisplmatine 5Fluoro–uracil
<b>Gamma–GT</b>	: Gamma–glutamyl transférase
<b>PAL</b>	: Phosfatase alcaline
<b>HNPCC</b>	: hereditary non polyposis colorectal cancer
<b>PAF</b>	: polypose adenomateuse familiale
<b>CDH1</b>	: Cancer diffuse heriditaire
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la santé
<b>HP</b>	: helicobacter pylori
<b>AND</b>	: Acide desoxyribonucleique
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Factor
<b>AFP</b>	: Alpha–foeto–proteine
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>EBV</b>	: Virus Epstein barr

<b>GIST</b>	: Tumeur stromale gastro-intestinale
<b>GAC</b>	: Gastrite atrophique chronique
<b>JRSGC</b>	: Japanese research society for gastrique cancer
<b>FFCD</b>	: federation francophone de cancerologie digestive
<b>CA72-4</b>	: Carbohydrate antigene 72-4
<b>TEP</b>	: Tomographie par émission de positons
<b>FDG</b>	: Fluorodexoxyglucose
<b>FDOPA</b>	: Fluro-DOPA
<b>DCF</b>	: Docetaxel_cisplatine_5fluoro-uracil
<b>IORT</b>	: intra-operative radiotherapie
<b>FEVG</b>	: fraction d'éjection ventriculaire systolique
<b>ASCO</b>	: American societe of clinical oncology
<b>EORTC</b>	: European organization of research an treatment of cancer
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>EGS</b>	: Evaluation global subjective
<b>NRI</b>	: nutritional Risk ou Indice de BUZBI
<b>PINI</b>	: Pronostic inflamatory nutritionnel Index
<b>NE</b>	: Nutrition enterale
<b>CA50</b>	: carbohydrate antigene 50
<b>PG</b>	: Pepsinogene



*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
I- Nature de l'étude.....	5
II- Matériels et méthode.....	5
1-Critères d'inclusion .....	5
2-Critères d'exclusion .....	5
3-Méthodes .....	6
4-Recueil des données.....	7
III- Traitement des informations .....	7
<b>RESULTATS</b> .....	<b>8</b>
I- Données épidémiologiques .....	9
1) Fréquence et recrutement annuel .....	9
2) Répartition selon le sexe .....	10
3) Répartition selon l'âge.....	11
4) Niveau socio-économique .....	11
5) Facteurs de risque .....	11
II- Clinique .....	12
1) Délai de consultation.....	12
2) Signes fonctionnels .....	12
3) Signes physiques .....	14
III- Examens complémentaires .....	14
1) Fibroscopie digestive haute .....	14
2) Etude anatomopathologique des prélèvements biopsiques .....	17
3) Tomodensitométrie abdominale .....	17
4) Transit oeso-gastro-duodenal .....	20
5) Echographie abdominale .....	20
6) Radiographie thoracique .....	20
7) Marqueurs tumoraux .....	20
8) Bilan d'opérabilité .....	20
IV- Stadification pré thérapeutique .....	21
V- Traitement.....	22
1) Indications .....	22
2) Résultats .....	23
VI- Complications .....	25
VII- Evolution .....	25
VIII- Surveillance.....	26
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>28</b>
I- Epidémiologie .....	29
1) Facteurs géographiques .....	29
2) Age et sexe .....	29
3) Facteurs alimentaires .....	30
4) Facteurs génétiques .....	31

5) Facteurs socio-économiques .	32
6) Tabac et alcool	32
II- Etats précancéreux	33
1) Conditions précancéreuses	33
2) lésions précancéreuses	38
III- Anatomopathologie	40
1) Localisation	41
2) Adénocarcinome invasif	41
3) Formes histologiques particulières de l'adénocarcinome	44
4) Autres types histologiques des cancers gastriques	47
5) Envahissement et stadification	52
6) Rôle de l'anatomopathologie	55
IV- Clinique	56
1) Délai de diagnostic	56
2) Signes fonctionnels	57
3) Signes généraux	58
4) Complications	59
5) Syndrome para-néoplasique	59
6) Examen physique	59
V - Examens complémentaires	60
1) Endoscopie digestive haute	60
2) Etude histologique des biopsies	63
3) Immunohistochimie	63
4) Bilan d'extension	64
5) Bilan de retentissement	75
VI- Traitement	75
1) But du traitement	76
2) Moyens thérapeutiques	76
3) Indications	95
VII - prise en charge nutritionnelle	97
VIII-surveillance	98
IX- Pronostic et survie	99
X-Dépistage	101
XI-Prévention	102
<b>CONCLUSION</b>	<b>103</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>106</b>
<b>RESUMES</b>	<b>112</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>116</b>



***INTRODUCTION***

Au Maroc, le cancer de l'estomac tient la première place des cancers digestifs, et au niveau mondial, il prend la troisième place après le cancer colorectal et de l'œsophage, et représente la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon [1], mais son incidence annuelle est en diminution constante depuis vingt ans.

Il survient majoritairement chez l'homme, aux alentours de 60-70ans, et l'adénocarcinome en est le type histologique le plus fréquent et représente 95%, dont 50% sont localement avancés au moment du diagnostic [2].

La carcinogénèse gastrique est un processus multifactoriel qui fait intervenir des lésions précancéreuses, des facteurs alimentaires, génétiques et environnementaux dont l'helicobacter pylori est le principal facteur inducteur [3,4,5].

Du fait d'une sémiologie clinique polymorphe, le diagnostic est souvent tardif, et son affirmation se base sur les biopsies endoscopiques.

La décision de la stratégie thérapeutique se fait au sein d'un staff multidisciplinaire regroupant une équipe faite de gastro-entérologues, radiologues, chirurgiens viscérales, oncologues, radiothérapeutes et anatomopathologistes.

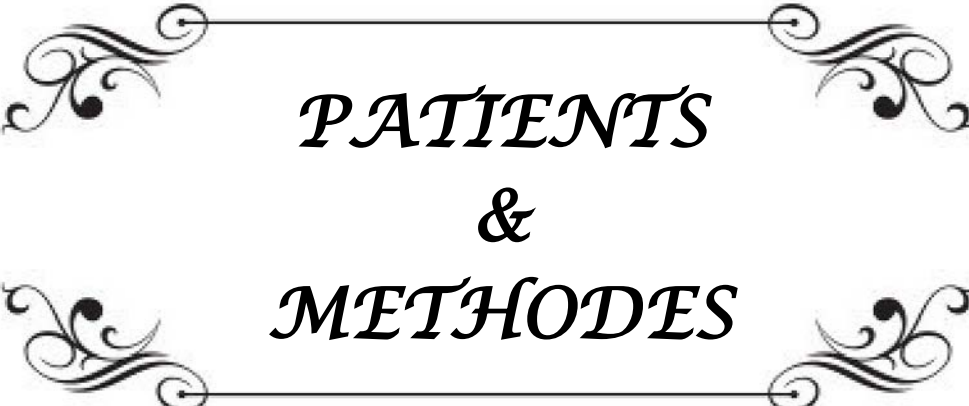
Le traitement de ces formes localement avancées repose à la fois sur la résection chirurgicale carcinologique et sur les thérapies adjuvantes et néo adjuvantes, mais aucune étude sur ces dernières n'a montré leur efficacité ni leur bénéfice sur la survie à long terme.

Par contre, une meilleure connaissance des bases moléculaires de la carcinogénèse gastrique a permis d'individualiser de nouveaux paramètres biologiques impliqués dans le pronostic de ce cancer tel que les protéines des tyrosines kinases représentées essentiellement par EGFR et Her-2 [1].



Le pronostic du cancer gastrique est en général sombre, mais il s'est notablement amélioré au cours de ces dernières années, et la survie à cinq ans est de 10 à 15 % [6].

Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des cancers gastriques localement avancés à travers une série de 39 patients colligés au service de chirurgie viscérale du CHU Med VI Marrakech.



*PATIENTS*  
&  
*METHODES*

## **I. Nature de l'étude :**

Notre étude est rétrospective descriptive. Elle porte sur une période de 5 ans allant de 2008 à 2012. Elle concerne les malades hospitalisés dans le service de chirurgie viscérale du CHU Mohammed VI de Marrakech.

## **II. Matériels et méthodes :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Ont été retenus tous les patients ayant des cancers gastriques localement avancés non métastatiques qu'ils soient résécables ou non résécables.

Le caractère localement avancé a été jugé sur la base des données de l'examen clinique et du bilan d'extension.

Ont été considéré comme localement avancées toutes les tumeurs dont la classification pré thérapeutique est : T2, N1-2 M0 ou T3-4 tout N M0 en se basant sur la définition de 1992 de l'American Joint Committee on Cancer criteria (AJCC) [7].

Ces cancers siégeaient au niveau des zones suivantes : pylore, antre, corps de l'estomac, grosse tubérosité, ou prenaient la totalité de l'estomac excluant le cardia.

### **2. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus :

- les cancers localisés :
  - Au cardia
  - A la région oeso-cardio-tubérositaire

- les cancers gastriques métastatiques (métastases hépatiques et /ou pulmonaire, adénopathie de Troisier, adénopathies rétro péritonéales)
- les cancers gastriques en carcinose péritonéale généralisée

### **3. Méthodes :**

#### **3-1 Moyens utilisés pour le diagnostic :**

- Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) : réalisée chez tous nos patients, a permis d'étudier : le siège de la tumeur, les caractères macroscopiques et l'extension tumorale.
- L'étude anatomopathologique des biopsies : réalisée chez tous nos patients, a permis de préciser le type histologique.
- La Tomodensitométrie (TDM) abdominale : réalisée chez tous nos patients dans le cadre du bilan d'extension, elle a étudié l'extension locorégionale, ganglionnaire, les métastases hépatiques et la carcinose péritonéale.
- Echographie abdominale : réalisée chez la majorité de nos patients dans le cadre du bilan d'extension.
- Radiographie de thorax : réalisée chez tous nos patients dans le cadre du bilan d'extension.
- Marqueurs tumoraux : l'ACE et le CA 19-9 n'ont été réalisés que chez certains patients.

#### **3-2 Stadification pré-thérapeutique :**

Tous nos patients ont été classés sur la base des données de l'examen clinique et du bilan d'extension sus-cité selon la classification tumor-nodes-metastasis (TNM) de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) 2002(6<sup>e</sup> édition) [Voir annexe 1].

#### **4. Recueil des données :**

Les paramètres suivants ont été étudiés pour chaque malade:

- âge
- sexe
- niveau socio économique
- facteurs de risque du cancer gastrique
- signes fonctionnels
- signes physiques
- les données de l'endoscopie digestive haute.
- le résultat anatomopathologique de la biopsie endoscopique
- les résultats des examens morphologiques notamment la TDM abdominale
- le stade tumoral
- le traitement
- les complications
- la survie avec ou sans récurrence

Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation établie après recherche bibliographique et revue de la littérature (voir annexe 3)

### **III. TRAITEMENT DES INFORMATIONS :**

Les informations recueillies ont été saisies et traitées sur un logiciel Epi Info 6



*RESULTATS*

## I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

### 1. Fréquence et recrutement annuel :

#### 1-1 Fréquence :

Dans notre étude, l'adénocarcinome gastrique (ADK) représente le type histologique le plus fréquent des cancers gastriques recrutés dans la même période d'étude, suivi des lymphomes malin non hodgkinien (LMNH) puis des tumeurs stromales (tableau1) et les formes localement avancées représentent plus que le tiers de ce type histologique (tableau 2).

**Tableau N°1 : répartition des cancers selon le type histologique**

CANCER GASTRIQUE	NOMBRE	POURCENTAGE
LMNH	12	12.5%
Tumeurs stromales	2	2%
Adénocarcinomes	83	85,5%

**Tableau N°2 : Place des formes localement avancées parmi les cancers gastriques**

CANCER GASTRIQUE	NOMBRE	POURCENTAGE
Métastatique/carcinose péritonéale diffuse	58	59.8%
Localement avancées	39	40.2%

#### 1-2 Recrutement annuel :

97 patients ont été hospitalisés au service de chirurgie viscérale du centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech pour cancer gastrique sur une période de 5ans dont 39 étaient à un stade localement avancé, et dont le type histologique de nos patients était un adénocarcinome gastrique, le reste des patients avaient des formes métastatiques ou en carcinose péritonéale diffuse.

La répartition selon les années des cancers gastriques localement avancés et de l'ensemble des cancers gastriques, est rapportée dans les tableaux 3 et 4.

**Tableau N°3** : Répartition des patients ayant des cancers gastriques selon le recrutement annuel

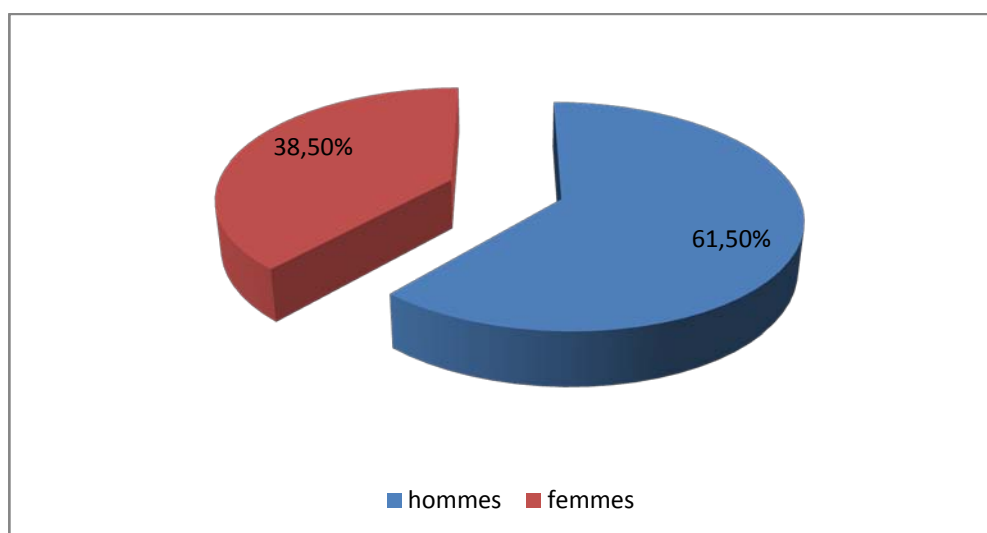
Année	Nombre	Pourcentage
2008	18	18.5%
2009	21	21.6%
2010	24	24.7
2011	19	19.5%
2012	15	15.7%

**Tableau N°4** : Répartition des patients ayant des cancers gastriques localement avancés  
Selon le recrutement annuel

Année	Nombre	Pourcentage
2008	8	20.5%
2009	9	23.1%
2010	10	25.6%
2011	7	17.9%
2012	5	12.9%

## 2. Répartition selon le sexe :

Notre série se compose de 24 hommes et de 15 femmes, soit respectivement des pourcentages de 61,5 et 38.5%, avec un sexe ratio de 1.6 (figure 1)



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

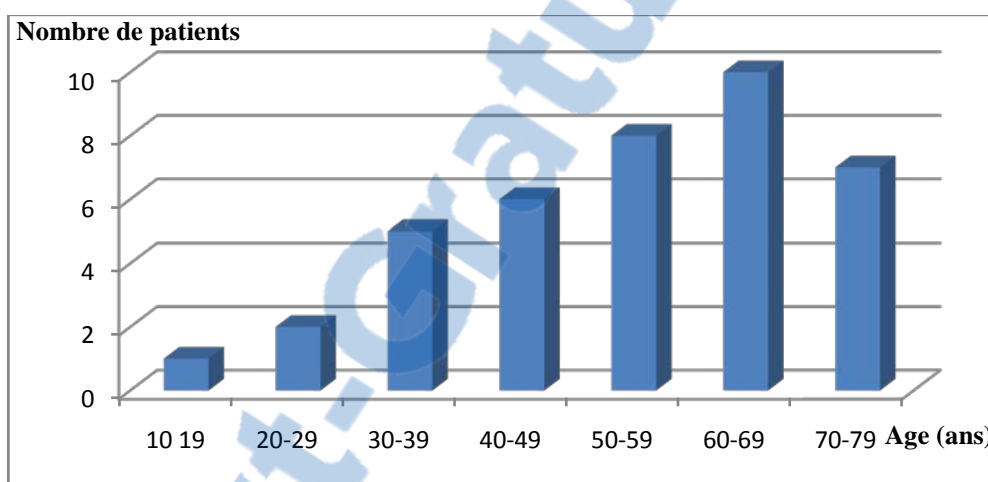


### 3. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de nos malades est de 54,8 ans avec des extrêmes allant de 18 à 79 ans (tableau 5).

**Tableau N°5** : L'âge dans notre série

Moyenne	Minimum	Maximum
54,8	18	79



**Figure 2** : Répartition des patients selon des tranches d'âge de 10 ans

### 4. niveau socio-économique :

La majorité de nos patients avaient un bas niveau socio économique (71.2%), les autres patients étaient de niveau socioéconomique moyen (28.8%)

### 5. facteurs de risque :

Les facteurs de risque retrouvés chez nos patients sont illustrés sur le tableau 6.

**Tableau N°6 : Répartition des facteurs de risque dans notre série**

Facteurs de risque	Nombre de cas	Pourcentage
Infection à l'helicobacter pylori (HP)	17	43.5%
Gastrite atrophique	16	41%
Dysplasie	7	17.9%
Ulcère gastrique	3	7.6%
Tabac	13	33.3%
Alimentation riche en sels et en viandes séchées	15	38.4%
Alcoolisme	9	23,1%
Moignon gastrique	1	2.6%
Métaplasie intestinale	2	5.1%

## II. CLINIQUE :

### 1. Délai de consultation :

Les délais entre les premiers signes fonctionnels de la maladie et la première consultation chez un médecin sont variables avec une moyenne de 280 jours (voir tableau 7).

**Tableau N°7 : Délai de première consultation en jours**

Moyenne	Minimum	Maximum
280	30	910

### 2. Signes fonctionnels :

Par ordre de fréquence les signes fonctionnels observés chez nos patients sont les suivants :

#### 2-1 Epigastralgies :

Représentaient le premier motif de consultation, présentent chez tous les patients, de type ulcéreuse dans 4 cas (10.2%) et atypiques dans 35 cas (89.8%).

**2-2 Amaigrissement :**

Il a été noté dans 32 cas (82,05%), non chiffré chez tous nos patients.

**2-3 Asthénie, anorexie :**

Ont été retrouvés dans 28 cas (71.8%)

**2-4 Vomissements :**

Présentent dans 14 cas (35.9).

**2-5 Hémorragies digestives:**

Elles sont à type d'hématémèse dans 14 cas (35.69%) et à type de mélaenas dans 10 cas (25.6%), l'association des deux a été observée chez 4 patients (10,2%).

**2-6 Syndrome de sténose pylorique :**

Noté dans 7 cas (17%)

**2-7 syndrome de Reflux gastro oesophagien**

Noté dans 3 cas (9,7%)

Par ailleurs, il n'a pas été noté d'autres signes fonctionnels.

En voilà un tableau récapitulatif des signes fonctionnels dans notre série (tableau 9).

**Tableau N°9 :** Répartition des signes fonctionnels

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Epigastalgies	39	100 %
Amaigrissement	32	82,05 %
Asthénie	28	71.8 %
Anorexie	28	71.8 %
Vomissements	14	35.9 %
Hématémèses	14	35.9 %
Mélaenas	10	25,6 %
Syndrome de sténose pylorique	7	17 %
Syndrome de reflux gastro oesophagien	3	9,7 %

### 3. Signes physiques :

L'examen clinique a été normal chez 9 patients (soit 23% des cas), chez les autres patients les anomalies ayant été noté sont :

- Une sensibilité épigastrique dans 26 cas (66.6%)
- Une masse épigastrique dans 7 cas (18%)
- Des signes de déshydratations à type de plis pâteux dans 8cas (20.5%)
- Des signes de dénutrition dans 11 cas (28.2%)
- Une pâleur cutanéomuqueuse dans 15 cas (38.5%)
- Un clapotage à jeun dans 8 cas (20.5%)

**Tableau N°10 : Répartition des signes physiques**

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage
Sensibilité épigastrique	26	66,6%
Masse épigastrique	7	18%
Signes de déshydratation	8	20,5%
Signes de dénutrition	11	28,2%
Pâleur cutanéomuqueuse	15	38,5%
Clapotage à jeun	8	20,5%

## III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Plusieurs examens complémentaires ont été réalisés, nous citerons les examens réalisés à visée diagnostique , et ceux réalisés dans le cadre du bilan d'extension.

### 1. Fibroscopie digestive haute

A permis à la fois de faire le diagnostic positif en visualisant la tumeur, son aspect macroscopique avec réalisation des biopsies et d'étudier son extension intra gastrique.

**1-1 Localisation de la tumeur et son étendue :**

Différentes localisations tumorales ont été notées avec une extension pariétale différente, Le siège antral a été le plus fréquent. Il a été retrouvé dans 23 cas (74%) avec un envahissement pylorique dans 9 cas (29,03%) (Tableau 11).

**Tableau N°11 : Fréquence des localisations tumorales et étendues des lésions  
à la fibroscopie digestive haute**

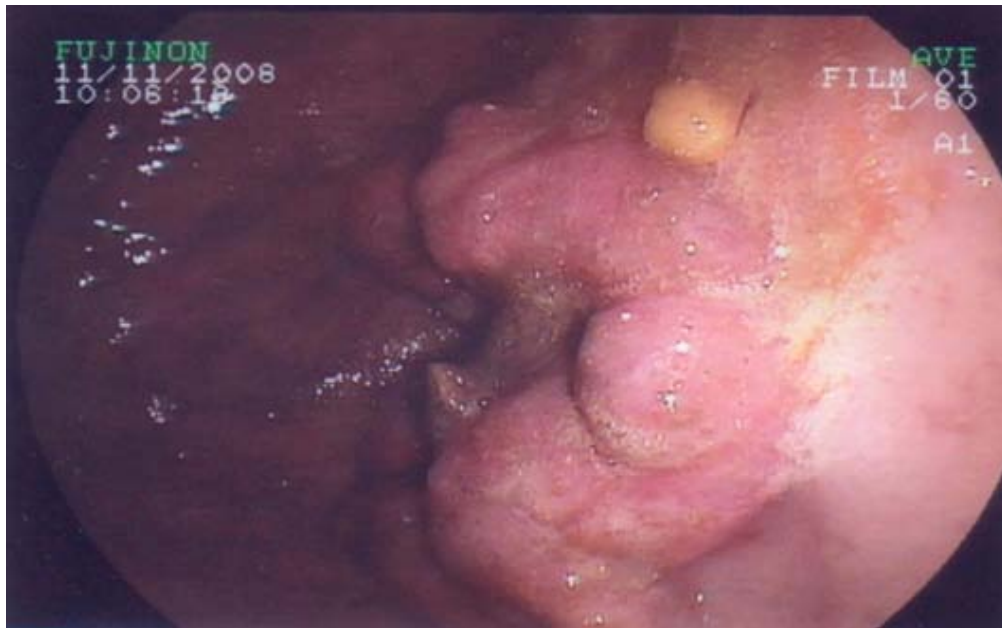
Localisation tumorale et son étendue	Nombre de cas	Pourcentage %
Antrale isolée	11	28.5
Antrale avec extension pylorique	10	25.6
Antrale avec extension fundique	6	15.4
Petite courbure	4	10.3
Grande courbure	3	7.6
Fundus	3	7.6
Pangastrique	1	2.5
Moignon	1	2.5

**1-2 Aspects endoscopiques :**

L'aspect endoscopique le plus fréquemment retrouvé est celui d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante infiltrante dans 33 cas (84,6%), la forme ulcéreuse infiltrante a été noté dans 4 cas (10,2%), alors que la forme infiltrante n'a été noté que dans 2 cas (5,2%). (voir tableau 12).

**Tableau N°12 : Aspect endoscopique du processus tumoral  
dans notre série**

Aspect endoscopique	Nombre de cas	pourcentage
Ulcéro-bourgeonnant-infiltrant	33	84.6%
Ulcéreux et infiltrant	4	10.2%
Infiltrant	2	5.2%



**Figure 3 :** Processus tumoral ulcéro-bourgeonnant infiltrant de siège antral envahissant le pylore



**Figure 4 :** Ulcération creusante sur la petite courbure au dessus de l'angulus d'allure suspecte.

## **2. Etude anatomopathologique des prélèvements biopsiques :**

L'étude histologique des biopsies endoscopique a noté une prédominance des adénocarcinomes gastriques.

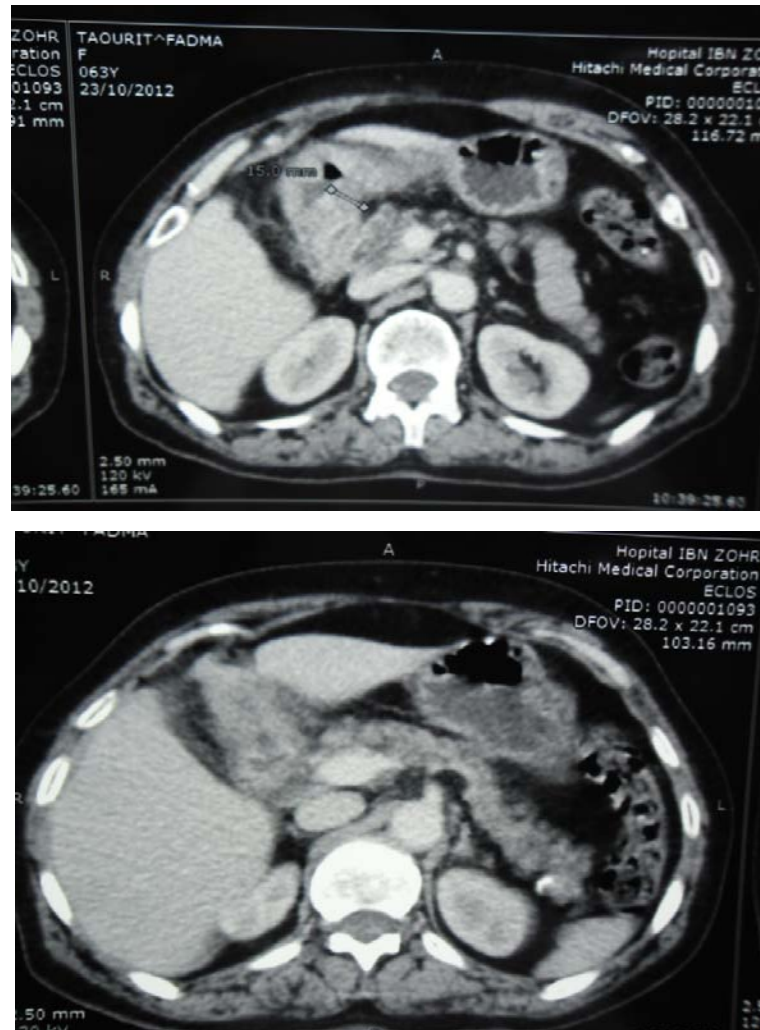
## **3. Tomodensitométrie abdominale :**

Cet examen a permis d'étudier l'extension locorégionale de la tumeur et ses rapports avec les organes de voisinage, de mettre en évidence les adénopathies et leurs sièges, et de s'assurer de l'absence de métastases hépatiques et de carcinose péritonéale diffuse.

Les signes d'extension locorégionale objectivés à la TDM abdominale réalisée chez nos patients sont illustrés dans le tableau 13.

**Tableau N°13 : Résultats de la TDM abdominale**

Résultats TDM abdominale	Nombre de patients	Pourcentage
Infiltration de la graisse péri gastrique	39	100%
Envahissement hépatique	8	20.5%
Envahissement pancréatique	10	25.6%
Envahissement du mésocôlon transverse	9	23.1%
Présence d'adénopathies péri gastriques	24	61.5%



**Figure 5** : Coupes scannographiques montrant un épaissement tissulaire gastrique antro-pylorique mesurant 1,5 cm d'épaisseur, localement avancé envahissant la graisse de voisinage, arrivant au contact du bord inferieur du foie et de la tête du pancréas.





**Figure 6** : Coupe scannographique d'une tumeur antrale envahissant la tête du pancréas



**Figure 7** : Coupe scannographique d'une tumeur gastrique localement avancée envahissant la paroi abdominale antérieure

#### **4. Transit-oesogastroduodéal :**

Le transit-oesogastroduodéal a été demandé chez 13 patients (33,3%). Il a montré un processus tumoral 7 fois (17,9%), une limite gastrique 2 fois (5,12%), un estomac de stase 2 fois (5,12%), un aspect étendu en intraluminal avec sténose chez 2 malades (5,12%).

#### **5. Echographie abdominale :**

L'échographie a été demandée chez 30 patients (76,9%) et elle a pu montrer un processus tumoral chez 23 patients (58,9%).

Cet examen a révélé la présence d'adénopathies chez 17 malades (43,5%), l'ascite dans 8 cas (20,5%), un envahissement hépatique chez 27 patients (69,23%).

#### **6. Radiographie pulmonaire :**

Elle était sans anomalie chez tous les patients.

#### **7. Marqueurs tumoraux :**

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) a été normal chez les 4 patients qui ont bénéficié de cet examen. Le CA19-9 fut demandé chez 5 patients dont 2 avait un taux élevé.

#### **8. Bilan d'opérabilité :**

##### **8-1 Bilan biologique :**

- La numération formule sanguine a été demandée chez tous les malades, le taux moyen d'hémoglobine est de 10,41 g/l avec des extrêmes de 4,7 g/l et de 17,4 g/l, l'anémie (Hb < 11,5 g/l) est retrouvée chez 29 patients (74,3%).

- Le bilan d'hémostase est perturbé pour un patient.
- La protidémie moyenne est de 59,87 g/l avec des extrêmes de 79 g/l et 30 g/l, l'albuminémie moyenne est de 35,55 g/l.
- Fonction rénale normale chez tous nos patients.

**8-2 Electrocardiogramme :**

Il est demandé systématiquement comme bilan pré-anesthésique, il a permis de découvrir 2 cas d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.

#### **IV. STADIFICATION PRE THERAPEUTIQUE :**

Nos patients ont été classés sur les bases du bilan d'extension : clinique et morphologique (TDM abdominale, échographie abdominale et Radiographie pulmonaire) selon la classification TNM (voir annexe 1).

Les résultats sont illustrés dans le tableau 14

En effet, 10 patients (soit 25,6% des cas) avaient un envahissement d'un ou plusieurs organes de voisinage par contiguïté et ont été donc classés T4 ; tandis que le reste des malades avaient un envahissement de la graisse de voisinage sans atteinte des organes, ce qui correspond à une tumeur T3.

La présence d'adénopathies visible au scanner abdominal nous a amené à les considérer N+, c'était le cas de 11 patients (soit 28,2%) classés T3 et 10 patients (25,6%) classés T4, sans pouvoir prédire avec précision l'extension ganglionnaire, laquelle serait objectivée après le curage ganglionnaire lors du geste chirurgicale s'il y en ait chez 18 cas (46,2%) considérés Nx.

On a exclu de notre série les patients avec cancer gastrique métastatique, en conséquent tous nos malades ont été M0.

**Tableau N°14 : Classification pré thérapeutique dans notre série**

Classification TNM	Nombre de patients	Pourcentage (%)
T3 N+ M0	11	28.2
T3 Nx M0	18	46.2
T4 N+ M0	10	25.6

## V. TRAITEMENT :

### 1. Indications :

En fonction de la stadification pré thérapeutique déjà citée, la décision de la stratégie du traitement a été prise dans un staff multidisciplinaire regroupant une équipe faite de gastro-entérologues, radiologues, chirurgiens viscérales, oncologues, radiothérapeutes et anatomopathologistes.

Les protocoles thérapeutiques ayant été proposés et leurs indications sont :

➤ Traitement à visée curative:

- Une chimiothérapie pré-opératoire suivie d'une éventuelle chirurgie carcinologique curative.

Ce protocole a été décidé dans 10 cas (26.6%) ayant des tumeurs non résécables classées T4N+M0.

Les critères de non résécabilité ont été jugés par les chirurgiens sur la base des données de la TDM abdominale.

- Une chirurgie première suivie d'une éventuelle radio chimiothérapie post opératoire.

Ce type de traitement a été décidé pour 29 patients (74.4% des cas) ayant des tumeurs résécables classées T3N+M0 dans 11 cas (28.2%), et T3NxM0 dans 18 cas (46,2%).

➤ Traitement à visée palliative :

La jéjunostomie d'alimentation a été décidée pour des tumeurs sténosantes dans 5 cas (12,8%), et la gastro-entéroanastomose a été décidée dans deux cas (5,1) précédant la chimiothérapie.

## 2. Résultats :

### 2-1 Chimiothérapie néoadjuvante avec chirurgie curative :

Ce protocole a été indiqué chez 10 patients mais n'a pu être réalisé que chez 4 patients.

En effet, 3 patients (7,69 % des cas) n'avaient pas les moyens financiers pour un traitement coûteux, un patient (2,56% des cas) a refusé le traitement, deux patients (5,12% des cas) ont été perdus de vue avant la chirurgie.

Concernant les 4 patients ayant reçu le traitement, la bonne réponse n'a été notée que chez deux patients (5,12% des cas). Ils ont reçu une polychimiothérapie type ECF, la réponse a été jugée sur les données de la TDM abdominale de contrôle avec réduction de la taille tumorale, disparition des adénopathies visibles et donc la tumeur est passée de T4 N+ à T3Nx.

Ils ont été opérés, l'exploration chirurgicale a montré une tumeur résécable, une gastrectomie totale avec curage ganglionnaire D2 a été réalisée. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a montré une tumeur pT3 N0 avec limites d'exérèses saines (limite radiaire R0, proximale 8cm et distale 3cm). Les deux patients n'ont pas reçu de traitement adjuvant.

La chimiothérapie a permis dans ces cas de rendre une tumeur résécable et donc accessible à une chirurgie curative.

Les deux autres patients (5,12 % des cas) n'ont pas répondu au traitement néoadjuvant, la non réponse a été jugée sur l'absence de régression tumorale sur la TDM de contrôle et donc un traitement palliatif a été indiqué chez ces deux patients à type de polychimiothérapie.

## **2-2 Chirurgie première :**

Elle a été décidée chez 29 patients (74.1%) :

- La chirurgie n'a pas été réalisée dans 7 cas ; en effet, deux patients (5,12% des cas) ont été récusés par les anesthésistes, deux patients (5,12% des cas) sont décédés avant la chirurgie, trois patients (7,69% des cas) ont refusé toute prise en charge.

La chirurgie a été réalisée dans 22 cas.

### **a. Exploration chirurgicale :**

Parmi les 22 patients qui ont été opérés, la stadification pré thérapeutique correspondait à la stadification à ciel ouvert chez 16 patients, tandis que chez les 6 patients restants, il y a eut une sous estimation de l'extension locorégionale au scanner : l'exploration chirurgicale de ces patients; dont les tumeurs ont été initialement classées T 3 ; a trouvé des processus tumoraux envahissant les organes de voisinage et le pédicule hépatique.

### **b. Geste chirurgicale :**

La gastrectomie à visée curative a été réalisée dans 16 cas (41,02%) des cas), elle a été subtotale chez 10 patients (25,64% des cas), totale chez 6 patients (15,38% des cas), associée a un curage ganglionnaire.

Une chirurgie palliative a été faite dans 6 cas (15,38% des cas) à type de gastrectomie subtotale de propreté dans 1cas, jéjunostomie d'alimentation dans un cas, gastro-entéro-anastomose dans 4 cas.

## **2-3 Etude anatomopathologique de la pièce opératoire :**

Elle a permis : d'étudier l'extension radiaire, proximale et distale de la tumeur ; de préciser le nombre d'adénopathies curetées et celles qui sont envahis et par conséquent classer la tumeur en pTNM (voir tableau 15) et mesurer les limites saines d'exérèse proximale (>6cm chez tous les cas), et distale (>2cm chez tous les cas).

**Tableau N°15 : Classification pTNM dans notre série**

Classification pTNM	Nombre de patient	Fréquence (%)
pT3N1M0	4	10,51 %
pT3N2M0	8	20,51 %
pT4N3M0	4	10,51 %

**2-4 Traitement adjuvant :**

Les huit patients (20,51%) dont l'étude anatomopathologique de la pièce de gastrectomie a montré un envahissement ganglionnaire majeur (N2) ont reçu une radio-chimiothérapie adjuvante type Mac Donald.

Les quatre patients (10.5%) classés p T4 N3 M0 n'ont pas reçu de traitement adjuvant vu leur état général qui était très altéré.

## **VI. COMPLICATIONS :**

Les complications ayant été retrouvées dans notre série sont :

- Infection de la paroi notée dans trois cas (7,69%).
- Secondaires à la chimiothérapie : toxicité hématologique (neutropénie), digestive (diarrhées, vomissements).

## **VII. EVOLUTION**

Malheureusement, on n'a pu juger l'évolution que chez 15 patients vu le nombre important de perdus de vue :

- 3 patients sont décédés avant prise en charge thérapeutique.
- 4 patients sont décédés au cours de la chimiothérapie néo adjuvante.
- 2 cas de récurrence tumorale ont été notés après 2 ans de la chirurgie.
- Absence de récurrence tumorale sur la TDM de contrôle faite après traitement curatif (chirurgie +radio chimiothérapie) avec un recul moyen de 10 mois chez 6cas.

## **VIII. SURVEILLANCE :**

### **1. Clinique :**

Examen clinique chaque trois mois pendant la première année, puis chaque 6 mois.

### **2. Morphologique :**

#### **2.1. Fibroscopie digestive haute avec biopsie :**

Réalisée chez les cinq patients ayant bénéficié d'une chirurgie curative et qui ont présenté des symptômes évocateur de récurrence. Cet examen a révélé une récurrence chez un patient deux ans après la chirurgie.

#### **2.2. Scanner abdominal :**

7 patients ont bénéficié d'un TDM abdominale chaque 6 mois ce qui a pu révéler une récurrence tumorale après deux ans chez un cas.

#### **2.3. Echographie abdominale :**

Réalisée chez tous les patients opérés, elle n'a pas révélée d'anomalies.

#### **2.4. Radio thorax :**

Réalisée chez tous les patients opérés une fois par année, révélant deux cas de métastases pleuro-pulmonaires.

### **3. Biologique :**

#### **3.1 Marqueurs tumoraux :**

Le CA 19-9 a été demandé chez les deux patients qui avaient un taux élevé au moment du diagnostic et qui est resté élevé chez un patient.



**3.2. Numération formule sanguine :**

A montré six cas de neutropénie probablement lié à la chimiothérapie.

**3.3 Autres :**

- Protidémie.
- Calcémie.
- Fer sérique.
- Ionogramme sanguin
- Gamma-GT, PAL : élevé chez 5 cas.



*DISCUSSION*

## **I. EPIDEMIOLOGIE :**

### **1. facteurs géographiques :**

Le cancer de l'estomac est l'un des cancers les plus mortels et les plus fréquents dans le monde, il représente la deuxième cause de mortalité par cancer et occupe le 4<sup>ème</sup> rang des cancers [6].

L'incidence des cancers de l'estomac est l'objet de grandes variations géographiques [7]. Presque les deux tiers des cancers de l'estomac s'observent dans les pays en voie de développement [8].

Il existe des zones à haut risque caractérisées par une incidence élevée >40cas pour 100000 habitants incluant : le Japon, la Chine, la Corée, le Pérou, l'Amérique du sud et l'Europe de l'est, l'Italie et le Portugal, et des zones à risque faible <10 cas pour 100000 habitants, c'est le cas des USA, la France, l'Australie et l'Afrique du nord et de l'est [8].

C'est au Japon que l'incidence du cancer gastrique est la plus élevée représentant le premier cancer dans ce pays [9] et 20% de tous les cancers [6].

En Europe, l'incidence du cancer gastrique pendant l'année 2000 était de 192 000 nouveaux cas avec 158 000 morts par celui-ci [10].

En France, il se situe au 10<sup>ème</sup> rang et représente 3% de l'ensemble des cancers et 12% des cancers digestifs (2<sup>ème</sup> rang après le colorectal).

Dans la période de notre étude, les tumeurs gastriques occupent la première place des cancers digestifs avec un pourcentage de 38,5%.

### **2. Age et sexe**

A travers le monde, le cancer de l'estomac prédomine majoritairement chez l'homme avec un sex-ratio allant de 1 à 2,5. Une étude rétrospective menée au centre de radiothérapie et d'oncologie Ibn Rochd, entre janvier 2006 et décembre 2007 concernant une série de 144 patients traités pour un cancer de l'estomac, l'âge moyen des patients était de 56 ans (24-90 ans). Le sex-ratio hommes/femmes était de 1,9 [11].

Son incidence aussi bien chez l'homme que chez la femme augmente avec l'âge à partir de la cinquantaine, l'âge moyen de survenue est de 70 ans.

Dans notre série, nous avons noté 24 cas de sexe masculin soit 61,5%, et 16 cas de sexe féminin soit 38,2%, avec un sex-ratio de 1,6. L'âge moyen est de 54,8ans et les âges extrêmes sont entre 18 à 79 ans.

### **3. facteurs alimentaires**

Dans la carcinogenèse gastrique, l'alimentation se situe au 1<sup>er</sup> plan des facteurs prédisposant au cancer de l'estomac, ce dernier est l'aboutissement de plusieurs mécanismes aussi bien exogènes qu'endogènes. Le cancer survient en général sur une gastrite chronique atrophique qui engendre une métaplasie intestinale et une élévation du pH, responsable de la transformation du nitrite en nitrosamine.

- Le sel a un effet caustique sur la muqueuse gastrique et serait responsable de la gastrite atrophique ; il ralentit la vidange gastrique et prolonge le temps de contact entre les nitrosamines et la muqueuse gastrique [12] et favorise l'infection chronique à *helicobacter pylori* [13].
- La nitrite est utilisée dans certains aliments telles les nourritures salées, fumées, marinées ou en conserve. On a dénombré une très haute incidence du cancer gastrique dans les pays où ces modes de conservation sont utilisés à haut échelon, ex : Japon, Islande.
- L'hydrocarbure polycyclique est présent dans les aliments fumés et il a un fort potentiel carcinogène.
  - Certaines études ont démontré que les légumes et fruits riches en vitamine C et bêta-carotène ont un rôle protecteur sur la muqueuse gastrique, en limitant la transformation des nitrates en nitrosamines [14].

#### 4. facteurs génétiques :

La présence de facteurs génétiques influençant le risque individuel de développer un cancer gastrique est suggérée, d'une part par l'existence d'un risque multiplié par 2 ou 3 chez les apparentés de premier degré d'un sujet atteint, et d'autre part par le polymorphisme d'une grande variété de gènes susceptibles de modifier l'effet de l'exposition aux carcinogènes environnementaux tel que le polymorphisme des cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire secondaire à l'infection par l'hélicobacter pylori (HP) [15], ce risque est plus important dans les cancers distaux par rapport aux cancers du cardia, et dans l'adénocarcinome de type diffus par rapport à l'adénocarcinome de type intestinal [16].

Les formes familiales de cancer se définissent classiquement par la survenue d'au moins 2 cas de cancer chez des apparentés de 1<sup>er</sup> degré [17].

On estime que 1 à 3 % des cancers gastriques sont d'origine héréditaire [18]. Parmi eux, il faut distinguer :

- Les cancers gastriques survenant dans le cadre de maladies héréditaires : syndromes familiaux dominés par le risque de cancer de type intestinal. Dans ces cas, le cancer de l'estomac n'est qu'une des localisations possibles de la maladie néoplasique. Il peut rentrer dans le cadre : du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) où le risque de développer un cancer de l'estomac avant 70 ans est estimé à 20 %, du syndrome de Li-Fraumeni qui est lié à des anomalies du gène TP53, du syndrome de Peutz-Jeghers et de la polypose adénomateuse familiale (PAF) [19].
- Les cancers gastriques de type diffus héréditaires : secondaires à la mutation constitutionnelle du gène CDH1 qui code pour la protéine d'adhésion cellulaire E-cadhérine. La transmission de l'anomalie génétique se fait sur un mode autosomique dominant. Dans la population générale, la fréquence présumée de la mutation du gène CDH1 serait de 0,1 %.

Il a été suggéré qu'une diminution de 50 % de la fonction normale de l'E-cadhérine déclencherait la carcinogenèse avec une très forte pénétrance, cette dernière est estimée à 70% – 80% ce qui constitue un argument pour proposer, dans les familles où la mutation a été identifiée, une gastrectomie totale prophylactique aux porteurs « sains » de la mutation [20].

Une consultation d'oncogénétique semble alors justifiée en cas de cancer gastrique diffus chez un individu jeune surtout s'il existe au sein de la famille des antécédents de cancers du sein (surtout lobulaire) ou de cancers du côlon à cellules indépendantes.

## **5. facteurs socio-économiques :**

La fréquence d'apparition du cancer gastrique dans une population est inversement proportionnelle au niveau socio-économique, Le risque de cancer gastrique est plus élevé dans les classes sociales défavorisées que dans les classes aisées [21], ce constat a été noté chez les noirs Américains défavorisés où le cancer gastrique est plus important que chez les blancs.

Dans notre série 71,2% des patients sont issus d'une classe socioéconomique défavorisée.

## **6. tabac et alcool :**

Leur rôle comme facteur étiologique dans l'apparition du cancer gastrique n'a pas pu être prouvé.

Dans notre série, le tabagisme chronique est présent chez 33,3% des malades et l'alcoolisme chronique chez 23,1% .

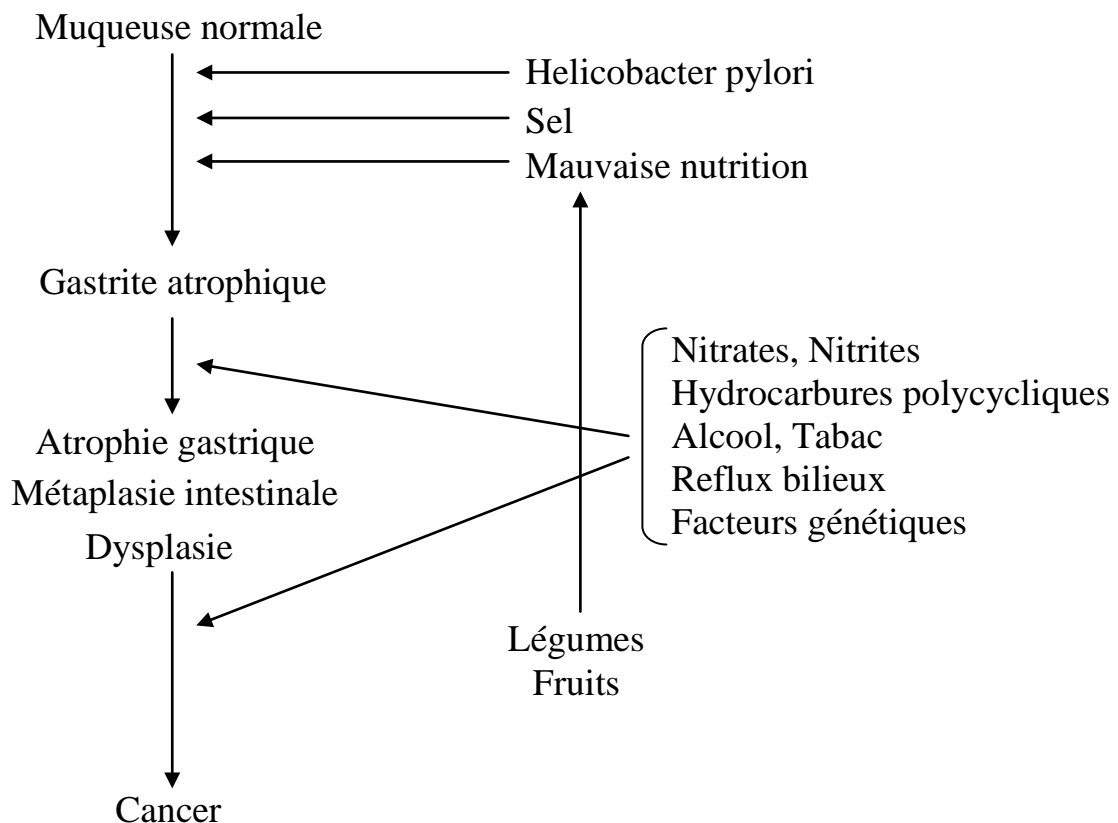


Schéma 1 : Carcinogénèse gastrique.

## II. ETATS PRECANCEREUX:

### 1- Conditions précancéreuses

En dehors des facteurs environnementaux, il y a aussi les conditions précancéreuses qui sont des éléments prédisposant au cancer gastrique et dont une surveillance régulière doit être de règle.

Selon l'OMS : la condition précancéreuse est un état clinique associé à un risque significativement élevé de survenue du cancer et une lésion précancéreuse comme une anomalie d'histopathologie dans laquelle le cancer est plus souvent observé que dans le tissu normal.

### **1-1 GASTRITE CHRONIQUE ATROPHIQUE :**

C'est une maladie de cause inconnue, son diagnostic est essentiellement histologique, caractérisée par une atrophie complète des glandes, souvent associée à une métaplasie intestinale, avec présence dans 80% des cas de l'*Helicobacter pylori* [3].

L'incidence d'apparition du cancer gastrique est plus élevée chez les patients atteints de gastrite chronique atrophique par rapport à la population générale. Elle est retrouvée associée au cancer gastrique dans 53% à 97% [22,23].

Dans notre étude, 41% des patients avaient une gastrite chronique atrophique.

### **1-2 HELICOBACTER PYLORI (HP) :**

C'est une bactérie spiralée gram (-), découverte en 1983 et n'est reconnue carcinogène qu'en 1994, c'est une des causes principales d'apparition de la gastrite chronique, qui évolue vers la gastrite chronique atrophique et la métaplasie intestinale : 2 états précancéreux [24].

Les mécanismes impliquant l'HP dans le développement d'un carcinome gastrique ont été précisés par « Mac Farlane et Munro » [25]: HP provoque une inflammation chronique, responsable d'une prolifération cellulaire, ce qui augmente le risque d'erreur spontanée dans la réplication de l'ADN.

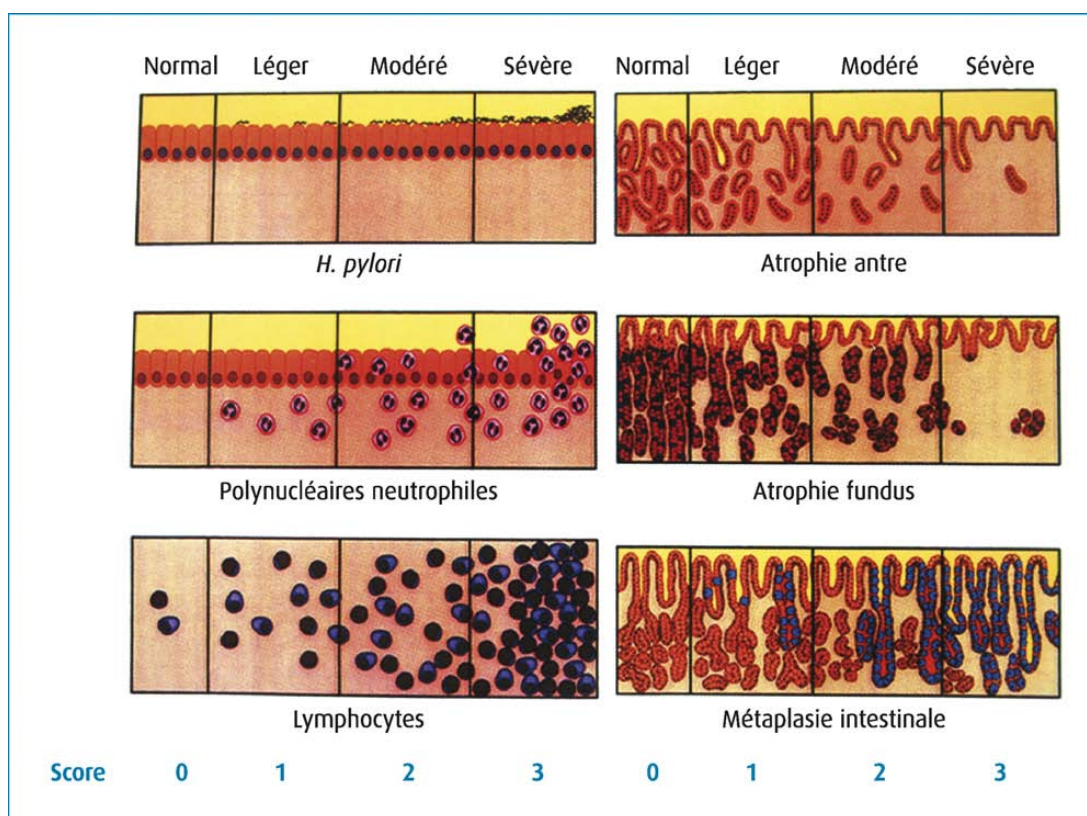
D'un autre côté, l'HP réduit la concentration d'acide ascorbique dans l'estomac, dont le rôle est de diminuer le taux de nitrosamine gastrique.

Des études cas témoins sont arrivées à la conclusion que l'infection par l'HP multiplie par 3 à 6, le risque de survenue d'un cancer de l'estomac. Les recommandations de l'EUROPE HP STUDY GROUP concernant le cancer gastrique ont proposé l'éradication de l'HP en cas de gastrite avec anomalie histologique sévère et après résection d'un cancer superficiel [26].

En pratique, l'éradication de l'HP ne peut être réalisée que chez les sujets atteints d'un ulcère et, dans les pays à haut risque, le germe est souvent résistant aux traitements actuels. Un progrès majeur serait la mise au point d'un vaccin permettant de prévenir cette infection [27].

Dans notre série, nous avons trouvé l'*Helicobacter pylori* chez 43,5% des malades.





**Figure 8** Évaluation de la gastrite à *H.pylori* selon la classification de Sidney [26]

### **1-3 ULCERE CHRONIQUE GASTRIQUE :**

La localisation tumorale survient en bordure de l'ulcère où la régénération épithéliale est importante et parfois peut se révéler sur la cicatrice d'un ulcère apparemment guéri.

L'association très fréquente de l'ulcère chronique gastrique avec la gastrite chronique atrophique est sûrement la raison plausible du risque accru de cancer.

Ce risque justifie la réalisation systématique de biopsies multiples lors de la surveillance endoscopique des ulcérations gastriques, pour ne pas passer devant une transformation maligne.

Dans notre série, 7,6% des patients étaient suivis pour ulcère gastriques.

#### **1-4 MALADIE DE MENETRIER :**

C'est une maladie qui survient surtout chez l'homme au-delà de 50 ans, dont les signes cliniques, biologiques et histologiques associent : nausées, vomissements, douleur abdominale, hypoalbuminémie par fuite gastrique, et une hypertrophie de la muqueuse gastrique par activation du récepteur ou se lie le facteur de croissance EGF (Epidermal Growth Factor).

Elle se caractérise macroscopiquement par un épaissement de la muqueuse gastrique (2 à 3 cm d'épaisseur) et histologiquement par une hyperplasie des cryptes, une atrophie glandulaire et une métaplasie mucipare.

Le risque de dégénérescence est d'environ 10% à 15% [28,29].

#### **1-5 AMEMIE DE BIERMER :**

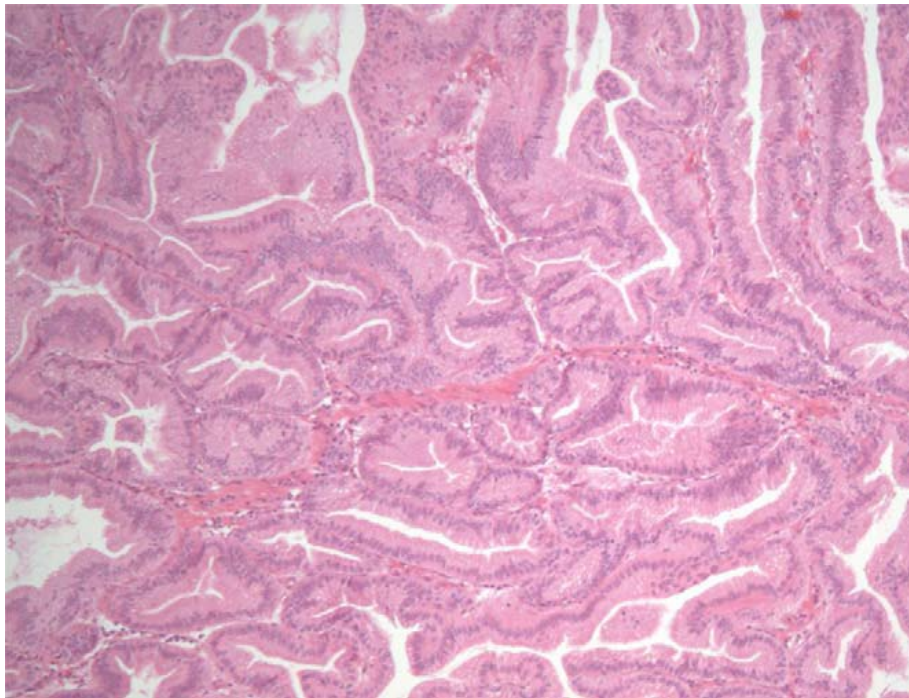
C'est une maladie rare, qui peut être responsable d'une métaplasie intestinale secondaire à une atrophie des glandes et de l'épithélium gastrique. Il est classique de trouver au cours de la maladie de Biermer d'autres manifestations auto-immunes ou des adénocarcinomes gastriques [29] dont le risque est multiplié par 2 à 3 [30].

#### **1-6 POLYPES GASTRIQUES :**

Les adénomes (tubuleux, vilieux, et tubuleux vilieux) représentent 10% des polypes gastriques, ils ont un grand potentiel de malignité et se développent fréquemment sur les gastrites chroniques atrophiques.

Le risque de cancérisation est plus marqué pour les polypes de taille supérieure à 2 cm ou de type vilieux [12].

L'adénome pylorique est un type rare de polype gastrique. Son incidence représente 2,7%. Il comporte souvent des foyers de néoplasie intra-épithélial de bas et de haut grade, avec au moment du diagnostic ou au cours du suivi, dans un tiers des cas, l'association à un adénocarcinome gastrique intra-muqueux ou invasif [31].



**Figure 9.** Adénome pylorique composé de glandes bordées de cellules cylindriques au cytoplasme éosinophile [31].

#### **1-7 GASTRECTOMIE PARTIELLE POUR LESION BENIGNE :**

Le rôle de la gastrectomie partielle dans la genèse du cancer sur moignon gastrique est aujourd'hui encore discuté, mais selon les auteurs il est recommandé de surveiller les patients même au-delà de 10 ans.

Plusieurs facteurs sont incriminés mais restent incertains :

- réduction de l'acidité gastrique ; selon l'hypothèse de HANSEN et DAVERNEY [32,33]: «l'élévation du pH stimule le 'turner over' cellulaire jusqu'à augmenter le nombre de cellules immatures au détriment des cellules transmétilase (cellule transmétilase qui ont pour tache la réparation des dommages causés par les nitrosamines sur l'ADN) ».
- reflux biliaire, selon une étude de MARCHESI [34], le reflux serait à l'origine d'une augmentation significative de la dysplasie muqueuse du moignon gastrique.
- l'apparition d'une gastrite atrophique associée.
- la technique chirurgicale initialement utilisée [35].

## 2- Les lésions précancéreuses

### 2-1 La dysplasie

La dysplasie ou néoplasie intra-épithéliale est définie comme l'association d'une architecture glandulaire altérée à des troubles de la différenciation cellulaire sans signes d'infiltration néoplasique. Cette entité a fait l'objet de débats entre pathologistes de l'ouest et ceux du Japon, ces derniers considérant toutes les dysplasies comme néoplasiques alors que pour les autres, seules les dysplasies sévères sont des cancers. La dysplasie peut survenir sur muqueuse gastrique bien différenciée ou sur des zones de métaplasie intestinale le plus souvent [36, 37].

La dysplasie a été définie en 1978 par l'assemblée de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle correspond à un changement de la muqueuse gastrique secondaire à des modifications architecturales et cytologiques associant à des degrés divers :

- Des atypies cellulaires : ce sont essentiellement des modifications nucléaires avec pléomorphisme, hyperchromasie, augmentation du rapport nucléocytoplasmique, perte de la polarité nucléaire ;
- Des anomalies de la différenciation : elles sont caractérisées par une diminution partielle ou totale de la mucosécrétion et une augmentation du nombre de cellules indifférenciées ;
- Une désorganisation architecturale : les cryptes et les glandes sont plus ou moins adossées et déformées, à contours irréguliers, avec des bourgeonnements endoluminaux.

L'OMS recommande actuellement de classer les dysplasies selon la nouvelle terminologie en néoplasies intra-épithéliales de bas et de haut grade en fonction de l'intensité des anomalies cytologiques et architecturales [38].

Des études récentes ont confirmé le faible risque de progression vers le cancer chez les patients présentant une dysplasie de bas grade (0-9%), et le risque significatif de transformation maligne (10-100%) en cas de dysplasie sévère [39].

Compte tenu du risque faible de transformation maligne des dysplasies de bas grade, une surveillance endoscopique annuelle avec biopsies est recommandée, la résection chirurgicale n'est pas nécessaire [39]. Le diagnostic différentiel se pose principalement avec les lésions régénératives qui sont souvent associées à une érosion ou une ulcération de l'épithélium [40].

Dans notre série, 7 cas ayant des dysplasies de haut grade ont été noté sur des biopsies faites au pourtour de la tumeur.

#### **2-2 La métaplasie [41, 42].**

La métaplasie intestinale est caractérisée par le remplacement de la muqueuse gastrique par une muqueuse de type intestinal avec apparition de cellules caliciformes. L'association fréquente de métaplasie intestinale au cancer de l'estomac a fait évoquer son possible caractère précancéreux.

Chronologiquement, cette lésion survient plus tardivement que l'atrophie gastrique. Elle est d'autant plus associée au risque de cancer qu'elle est multifocale et non pas localisé à l'antrum.

La métaplasie intestinale de type incomplet est associée à un plus fort risque de cancer que la métaplasie de type complet. Les mucines sécrétées par ces deux types de métaplasie sont différentes : sialo-mucines bien mises en évidence par le PAS et le bleu alcian dans le cas de métaplasie de type complet; sulfo-mucines bien mises en évidence par les colorations ferriques en cas de métaplasie de type incomplet.

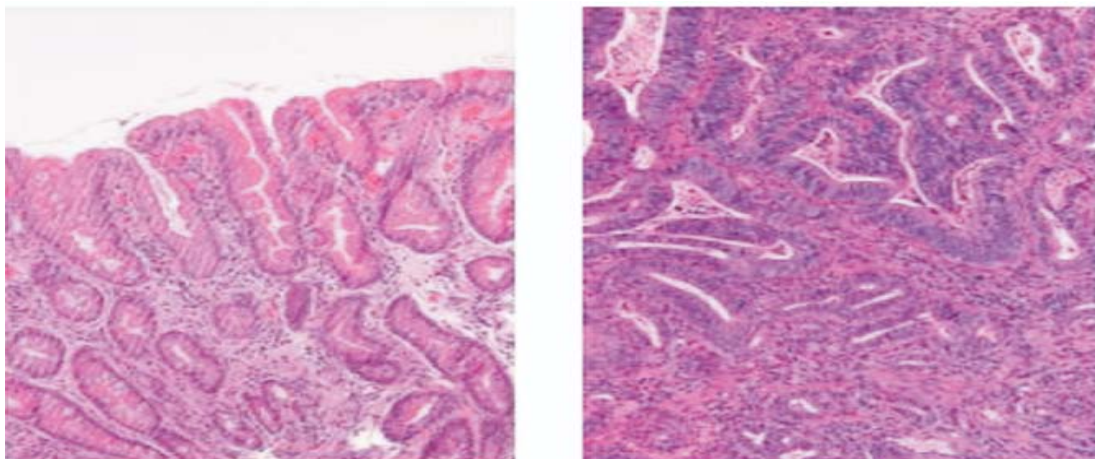
Certains facteurs aggravent le risque de développer la métaplasie intestinale, il s'agit notamment du tabagisme et la forte consommation de graisses notamment le beurre avec une corrélation positive entre la prévalence de la métaplasie intestinale chez les sujets infectés par HP et le tabac [43,44].

Une étude coréenne avait montré que les facteurs infectieux étaient les facteurs de risque les plus importants pour l'atrophie gastrique. En revanche, les facteurs d'environnement et ceux liés à l'hôte ont plus d'influence quand au développement de la métaplasie intestinale [45].

Dans notre série, 2 cas de métaplasie intestinale ont été mis en évidence.

Une étude de cohorte hollandaise a évalué le risque de développer le cancer de l'estomac pour ces états précancéreux pendant 5 ans de suivi, avec une incidence annuelle qui était de 0,1% pour les patients présentant une atrophie gastrique, 0,25% pour les cas de métaplasie intestinale, 0,6% pour les dysplasies légères et modérées, et 6% pour les dysplasies sévères [46].

La figure 10 illustre ces états précancéreux.



Métaplasie intestinale sans dysplasie (1993)      Adénocarcinome moy différencié (2003)

**Figure 10** : Progression d'une métaplasie intestinale vers un ADK après 10 ans de suivi chez le même patient [46].

### III. ANATOMOPATHOLOGIE

L'anatomopathologie tient une grande place dans le diagnostic, la classification, et le pronostic par la détermination du degré d'extension de la tumeur.

Les biopsies doivent être nombreuses (4 à 12) et réalisées à différents niveaux de la lésion.

Les prélèvements sont immédiatement fixés dans du formol, coupés et colorés par l'HES, pour être rapidement acheminés à l'anatomopathologiste.

## 1. Localisation

Les adénocarcinomes gastriques siègent plus fréquemment au niveau de l'estomac distal, cette localisation varie selon les séries de 60 à 90,7% [47]. La fréquence dans notre série de cette localisation (59,1%) rejoint les données de la littérature.

## 2. Adénocarcinome invasif

### 2-1 Formes Macroscopiques :

Elles correspondent aux différents aspects endoscopiques.

En effet, trois modes de développement sont possibles : bourgeonnement, ulcération ou infiltration. Quand l'un d'eux prédomine, laquelle est une situation peu fréquente, ils réalisent des tumeurs végétantes polypoides, des cancers infiltrants comme les limites plastiques, des cancers ulcérimorphes appelés pour certains « ulcères malins » (figure 11).

Dans la plupart des cas, les trois aspects macroscopiques s'associent pour donner lieu au classique carcinome en « lobe d'oreille » [42].

Cet aspect macroscopique diffère selon le siège de la tumeur ; les cancers de la portion verticale de l'estomac sont le plus souvent végétants polypoides, les cancers de l'antrum sont le plus souvent en lobe d'oreille ou ulcérimorphes

### 2-2 Formes histologiques :

Plusieurs classifications anatomopathologiques ont été proposées pour le carcinome gastrique :

- ✓ La classification de l'OMS propose de classer les ADK gastriques en bien, moyennement, et peu différencié :

- ⇒ Les formes bien différenciées

La prolifération est faite de tubes de lobules et de travées réparties au sein d'un stroma fibreux d'abondance moyenne.

Dans notre série, la forme bien différenciée représentait 16,1% des cas.



**Figure 11** : Pièce macroscopique : ulcéro-cancer à contours irréguliers.  
La muqueuse est très inflammatoire. La niche est nécrotique[48]

⇒ Les formes moyennement différenciées

Ce sont des adénocarcinomes lieberkuhniens faits de tubes ou de papilles bordés de cellules cylindriques basophiles, rarement mucosécrétantes.

Dans notre série cette forme était présente dans 35,5% des cas.

⇒ Les formes peu différenciées

Elles sont faites de cellules isolées ou en plaques sans tendance au groupement glandulaire. Ces cellules peuvent être basophiles, anaplasiques dépourvues de mucosécrétion, difficiles à distinguer des éléments d'un lymphosarcome. Ailleurs, elles sont mucosécrétantes, il s'agit tantôt d'une vacuole unique refoulant le noyau en périphérie (cellules en bague à chaton), tantôt de plusieurs vacuoles de petite taille pouvant simuler des éléments histiocytaires, le stroma est abondant fibreux ou mucoïde [49].

Cette forme venait en première place dans notre série avec 49,5% des cas.



En dehors du degré de différenciation et en fonction de données cytologiques et architecturales, 4 sous types peuvent être isolés :

- L'ADK papillaire, composé de saillies épithéliales digitiformes avec axes fibreux
- L'ADK tubuleux, composé de tubules ramifiés inclus dans un stroma fibreux
- L'ADK mucineux (ou colloïde muqueux) dont plus de 50% des cellules apparaissent en petits groupes flottant dans des lacs de mucine
- L'ADK à cellules indépendantes en bague à chaton, il constitue la forme histologique habituelle de la limite plastique [50].

✓ La classification de Lauren est la plus couramment utilisée. Elle inclut à la fois des critères histologiques et architecturaux et des critères de modes d'extension.

Deux formes sont distinguées :

- La forme intestinale (53%) : ADK tubulé ou papillaire bien différencié à architecture compacte et bien limitée en périphérie.
- La forme diffuse (33%) caractérisée par des cellules indépendantes mucosécrétantes, elle est mal limitée et son pronostic est plus mauvais.
- Les autres types (14%) sont inclassables dans les deux formes.

La forme particulière de limite gastrique est classée parmi les formes diffuses dans la classification de Lauren [50].

✓ La classification de Goseki repose sur le degré de différenciation tubulaire et la quantité de mucus dans le cytoplasme. Les cancers de type I (tubes bien différenciés, peu de mucus) tendent à métastaser par voie hématogène, tandis que l'extension des cancers de type IV (tubes peu différenciés, beaucoup de mucus) se fait directement par voies ganglionnaire et péritonéale .sa valeur pronostique est controversée [42,51].

✓ La classification de Ming est basée sur des critères architecturaux et distingue deux formes :

- La forme expansive, caractérisée par une architecture massive repoussant les tissus avoisinants.
- La forme infiltrante, caractérisée par une infiltration diffuse, très mal limitée à sa périphérie, dissociant les tissus non tumoraux [42].

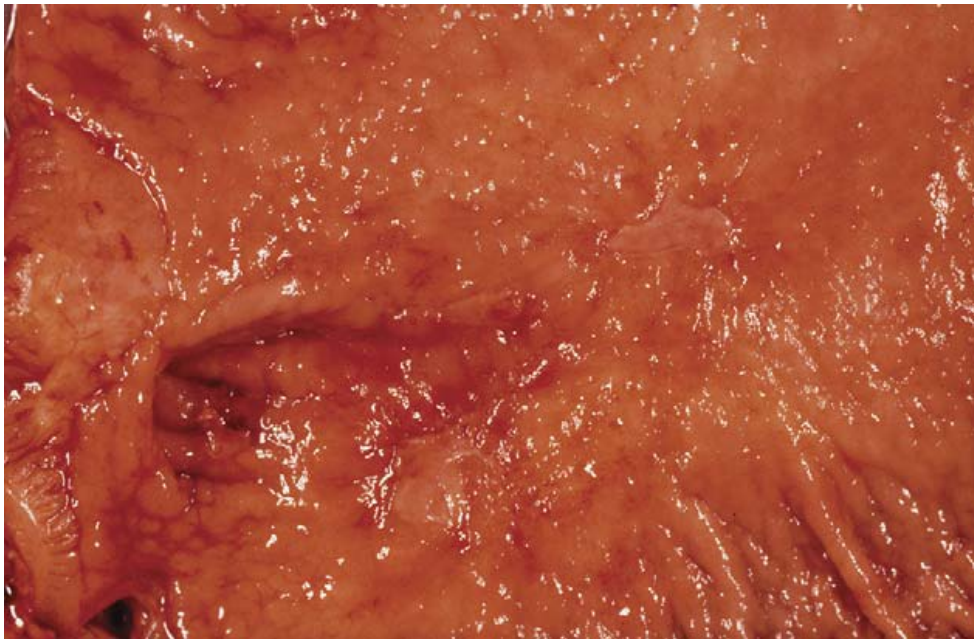
### **3. Formes histologiques particulières de l'adénocarcinome**

#### **3-1 La linite plastique [42, 52].**

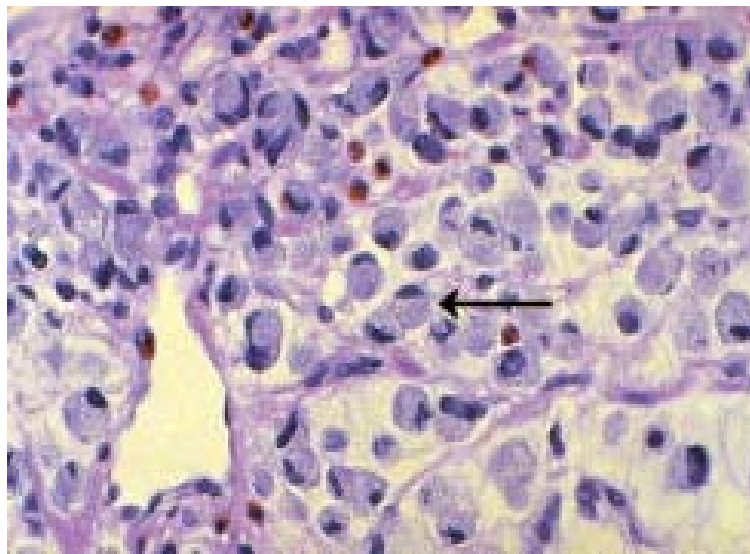
La linite gastrique (ou linite plastique) est une forme diffuse d'adénocarcinome, elle représente la forme typique des cancers infiltrants, caractérisée par une prolifération cellulaire en amas non organisés.

Macroscopiquement la paroi gastrique est épaissie (10 à 20 mm), cartonnée, rétractée de façon circulaire dans tout l'estomac, le fundus seul ou l'antra ; les plis sont effacés ou épaissis par l'infiltration carcinomateuse (figure 14). A l'histologie, il s'agit habituellement d'un ADK à cellules indépendantes en bague à chaton (>50%); l'infiltration néoplasique épaissit tous les plans de la paroi sans les détruire mais respecte la muqueuse, et s'accompagne d'un stroma scléreux très abondant (figures 14- 15).

La linite plastique est volontiers observée chez les sujets jeunes (moyenne d'âge 40 ans). Elle touche préférentiellement la femme (contrairement à l'adénocarcinome focal) et débute sur le cardia.



**Figure 12** : Lymphome gastrique. Aspect macroscopique



**Figure 13** : Cellules en bague à chaton [52]

Elle n'est pas précédée par une gastrite chronique atrophique et se développe sur une muqueuse saine. Elle ne semble pas liée à l'infection chronique par *H. pylori*, contrairement à l'adénocarcinome focal bien différencié.

La limite se propage rapidement vers le péritoine. Les carcinoses péritonéales sont d'origine linitique dans plus de 14 % des cas. La dissémination métastatique hématogène est plus rare et plus tardive.

Le pronostic des limites gastriques est globalement mauvais; il dépend du degré d'infiltration de la paroi, de sa diffusion dans le péritoine et du traitement curatif ou palliatif

### **3-2 Carcinome hépatoïde [53,54].**

L'adénocarcinome hépatoïde de l'estomac est une tumeur gastrique primitive rare et de mauvais pronostic, caractérisée par l'existence d'un adénocarcinome de type intestinal associé à des foyers de différenciation hépatocytaire et par la production, inconstante, de taux sériques élevés d'alpha-foeto protéine (AFP). Cette lésion s'intègre dans le cadre des tumeurs gastriques produisant de l'AFP (AFP producing gastric carcinoma).

L'incidence de ces tumeurs gastriques produisant de l'AFP est estimée entre 1,3 et 15 % de tous les adénocarcinomes de l'estomac et l'adénocarcinome hépatoïde serait le type histologique le plus fréquent.

Dans la forme typique le diagnostic est posé devant l'association d'un adénocarcinome de type intestinal de bien à peu différencié contenant des foyers présentant une architecture hépatoïde avec à l'étude immunohistochimique (IHC) des antiprotéases (alpha-1-antitrypsine et alpha-1-antichymotrypsine) et un éventuel taux élevé d'AFP.

Le diagnostic différentiel se pose principalement avec les autres tumeurs gastriques produisant de l'AFP, certaines tumeurs embryonnaires et surtout avec le carcinome hépatocellulaire.

### **3-3 Carcinome à stroma lymphoïde : [55]**

Le cancer gastrique à stroma lymphoïde est rare, de description récente. Il représente 1 à 4 % de tous les cancers gastriques selon les principales séries publiées. Il a fait l'objet de peu d'études, provenant pour la plupart du sud-est asiatique. Les travaux les plus récents ont

définitivement établi sa relation avec le virus d'Epstein-Barr (EBV), dont la mise en évidence représente désormais un élément essentiel du diagnostic.

Il survient avec un maximum de fréquence chez les sujets âgés de 60 ans.

Macroscopiquement, ce cancer est ulcéré et bien limité. Son histologie est caractérisée par la présence d'une infiltration lymphoïde massive entre les groupements cellulaires tumoraux et autour de la tumeur. Cet infiltrat est souvent de phénotype T, CD8+.

Les cellules tumorales contiennent souvent des séquences génétiques du virus Epstein-Barr.

Le pronostic de cette tumeur est significativement meilleur que celui du carcinome habituel, à degré d'envahissement équivalent.

#### **3-4 Carcinome à cellules pariétales [42]**

C'est une entité rare, qui se caractérise par un mode de croissance solide (simulant un lymphome). Les cellules tumorales possèdent un cytoplasme abondant, éosinophile et granuleux ressemblant aux cellules pariétales normales. Il semblerait que cette forme possède un pronostic moins défavorable que les adénocarcinomes habituels

#### **3-5 Carcinome très bien différencié imitant une métaplasie intestinale [42]**

De description récente, c'est un sous type du carcinome intestinal de Lauren, qui pose des problèmes de diagnostic différentiel avec la métaplasie intestinale et serait de meilleur pronostic que le carcinome de type intestinal « usuel »

## **4. Autres types histologiques de cancer gastrique :**

#### **4-1 Lymphome gastrique [56,57,58]:**

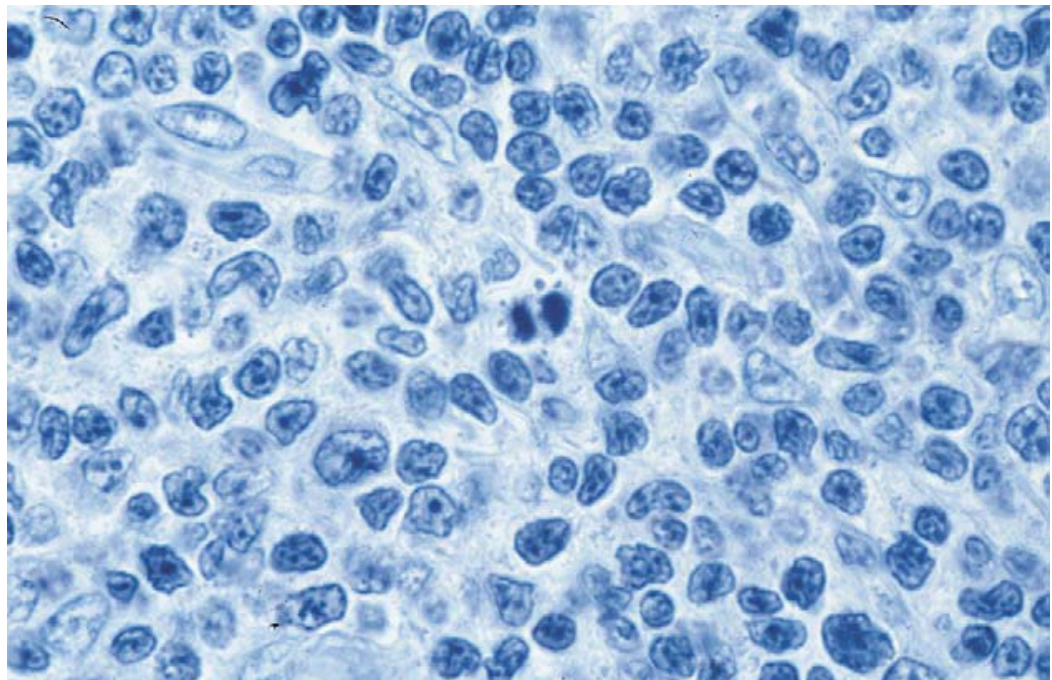
L'estomac représente la localisation la plus fréquente des lymphomes extraganglionnaires. Au niveau gastrique, il s'agit principalement de lymphomes de MALT associé à une infection chronique par H. pylori, selon une séquence de bas puis de haut grade,

suivis par les LNH-B diffus à grandes cellules. Bien qu'il n'existe normalement pas de structure lymphoïde au niveau gastrique, l'infection chronique par H. Pylori est associée au développement de structures lymphoïdes dans la lamina propria, à l'origine du processus lymphomateux.

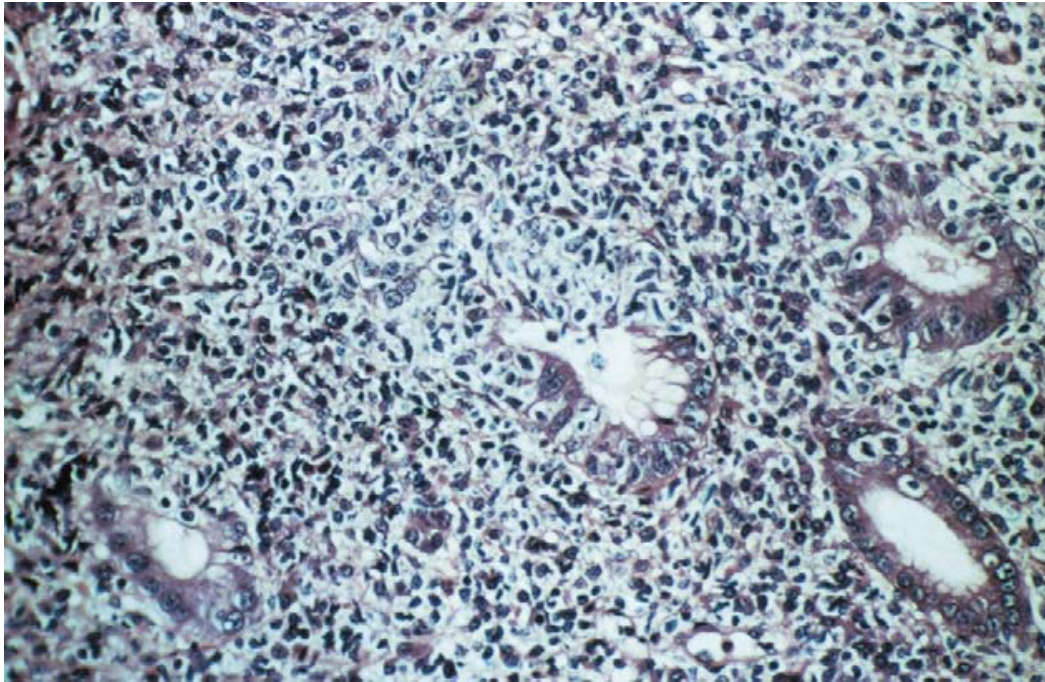
Le diagnostic reste essentiellement endoscopique. L'atteinte gastrique peut se manifester radiologiquement sous la forme d'ulcères (50 % des cas), de masses (36 %), de nodules muqueux avec ulcération centrale.

Le principal diagnostic différentiel est représenté par l'adénocarcinome gastrique. En cas d'infiltration pariétale avec épaissement des plis, la conservation de la distensibilité gastrique représente un argument contre la limite gastrique. Une conservation des plans graisseux périlésionnels notamment en cas de forte masse, la présence de volumineuses adénopathies au-delà du territoire de drainage adjacent (sous le hile rénal) orienteront vers un lymphome.

Les lymphomes du manteau digestifs primitifs, non associés à une localisation ganglionnaire, sont très rares. Ainsi, la localisation gastrique s'intègre essentiellement dans le cadre d'une polypose lymphomateuse, elle est exceptionnellement isolée [59].



**Figure 14** Biopsie gastrique de la zone marginale du MALT. Proliférations de petites cellules dites centrocyte-like (Dr Le Tourneau, Hôtel-Dieu, Paris). [58]



**Figure 15** Biopsie gastrique. Lymphome de la zone marginale du MALT de faible degré de malignité à petites cellules dites centrocyte-like qui infiltrent l'épithélium des glandes pour former des lésions lymphoépithéliales (Pr Audouin, Hôtel-Dieu, Paris). [58]

#### **4.2 tumeurs stromales [60,61,62,63,64]:**

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif, elles représentent 80 % des sarcomes gastro-intestinales

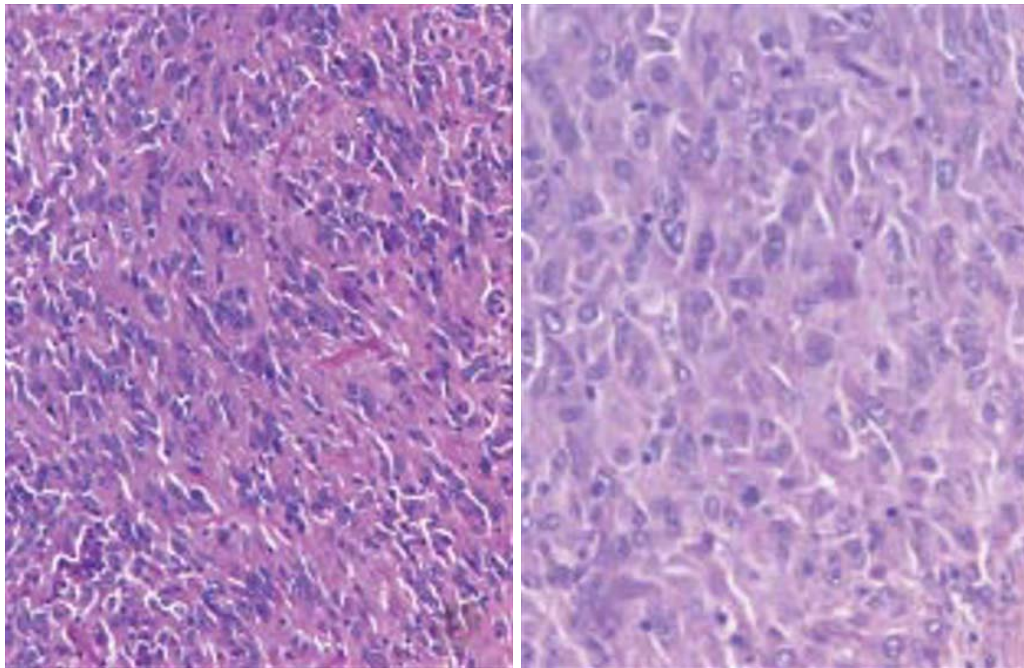
. Elles se développent à partir des cellules interstitielles de Cajal, qui est un de leurs précurseurs. Ces cellules ont été découvertes pour la première fois par Cajal en 1906, il a reçu le prix Nobel. Ce développement se fait à partir de tous les segments du tube digestif : de l'oesophage à l'anus, et exceptionnellement le mésentère et le péritoine.

##### **➤ Macroscopie**

Il s'agit de tumeurs bien limitées, non encapsulées, qui se développent surtout sur le versant séreux du tube digestif. La mesure du diamètre maximale est un paramètre important pour la classification pronostique.

➤ **Microscopie**

Il existe une grande diversité morphologique. Les cellules sont fusiformes dans 70 % des cas avec une architecture fasciculée, et dans 20 % des cas les cellules sont épithélioïdes et se localisent préférentiellement au niveau de l'estomac, et enfin, on peut avoir des variantes mixtes . Les GIST ont le plus souvent une activité mitotique faible et la nécrose est présente dans 20 % des cas.



**Figure 16.** — Aspects histologiques des GIST: l'aspect fusiforme (à gauche) est le plus typique et le plus fréquent (70 % des cas). L'aspect épithélioïde (à droite) est plus rare (20 % des cas) [61].

**4.3 sarcomes :**

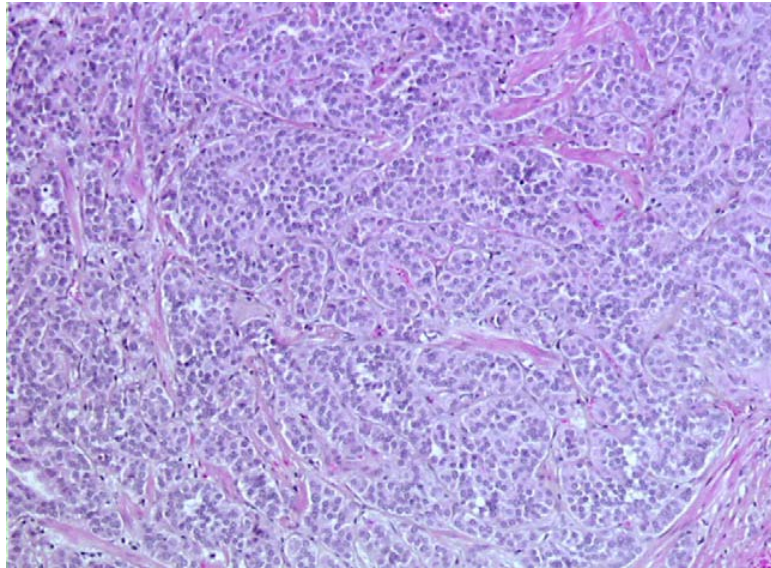
Entité histologique rare, les sarcomes gastriques regroupent l'ensemble des tumeurs sous-muqueuses, non épithéliales développées aux dépens du tissu conjonctif de la paroi gastrique. Ces tumeurs sont bien différenciées, pouvant être rattachées à une origine musculaire lisse, schwannienne ou fibroblastique. Les sarcomes gastriques possèdent tous les caractères histologiques de malignité et qui, du point de vue clinique, sont envahissants, récidivants et donnent des métastases [65].



Les chondrosarcomes représentent 10 à 25 % de l'ensemble des tumeurs malignes primitives de l'os et est la première tumeur maligne de la lignée cartilagineuse. Il s'agit d'une tumeur à prédominance masculine survenant à l'âge adulte. La moyenne d'âge se situe entre 35 à 45 ans. La plupart des cancers de l'estomac sont de tumeurs épithéliales composées de structures tubulaires, acinaires ou papillaires. Néanmoins des composants sarcomateux ont été décrits rarement et même un cas de carcinome gastrique épithélial de type diffus avec différenciation chondrosarcomateuse en son sein a été observé [66].

#### **4.4 tumeurs endocrines :**

L'incidence des tumeurs endocrines est estimée actuellement à environ 8 % . Cette augmentation est probablement en rapport avec une détection plus fréquente grâce à l'endoscopie. On distingue les TE sporadiques (de siège fundique ou rarement antral) et des tumeurs en rapport avec une prolifération des cellules enterochromaffin-like (EC-Lomes). Les TE gastriques, pour la plupart localisées dans le fundus, sont observées dans trois circonstances (tableau II) : type I : associé à une gastrite atrophique chronique (GAC) ; type II : associés à une hypergastrinémie chronique liée à un gastrinome ; type III en l'absence d'hypergastrinémie - TE sporadiques. Les EC-Lomes associés à une GAC sont les plus fréquents en raison de la prévalence élevée de la gastrite atrophique (auto-immune ou non) dans la population générale. Les EC-Lomes associés au gastrinome ou les TE sporadiques sont très rares [67,68,69].



**Figure 17.** Aspect typique d'une tumeur neuro-endocrine bien différenciée, formée de cellules monomorphes, à cytoplasme abondant, disposées en massifs séparés par des cloisons fibro-vasculaires (HES, grandissement original :  $\times 180$ ) [68].

## **5. Envahissement et stadification [70]**

On connaît quatre modes d'extension pour l'adénocarcinome gastrique.

### **5-1 Par contiguïté :**

L'extension trans pariétale du carcinome gastrique est précoce. Initialement, la tumeur est uniquement superficielle puis elle s'érode spontanément. L'infiltration de la musculature entraîne une accélération de la croissance tumorale avec infiltration rapide et diffusion métastatique. L'extension régionale se fait ensuite aux organes de voisinage (pancréas, foie, côlon, vésicule).

Les métastases coliques et rectales (en manchon) des limites gastriques sont probablement liées au même mécanisme de diffusion, ainsi que la carcinose péritonéale.

### **5-2 Voie lymphatique :**

Les ganglions régionaux sont d'abord envahis dans le territoire de drainage de la tumeur (périgastrique et pédiculaire).

Puis l'extension se fait aux ganglions du hile hépatique, parapancréatique, périoesophagienne et lomboaortique.

L'adénopathie sus claviculaire gauche de Troisier peut être révélatrice.

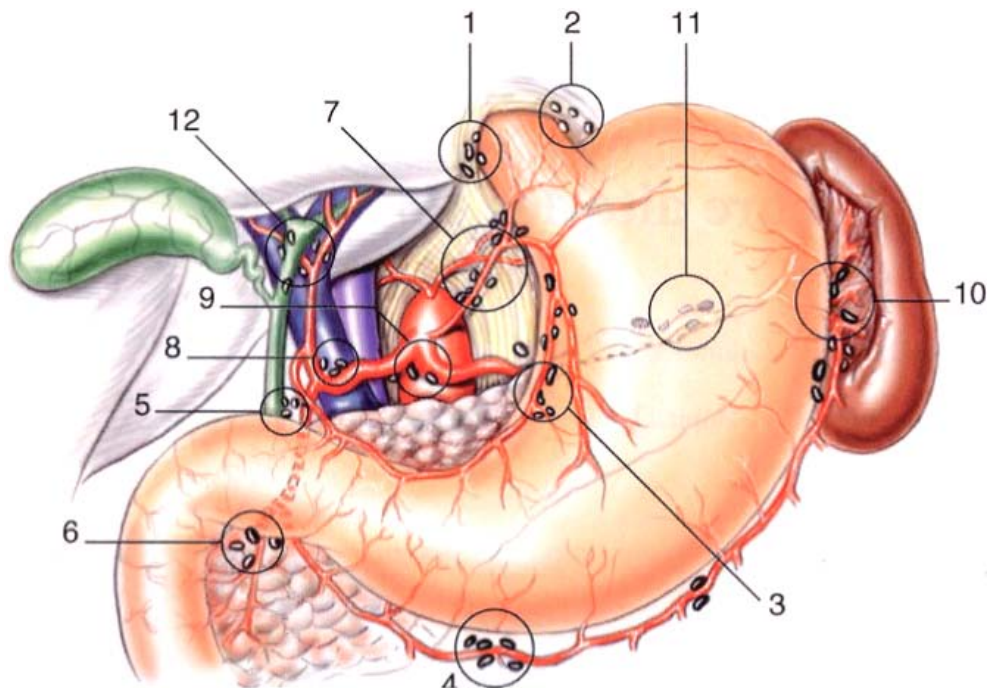
Les ganglions envahis peuvent être soit de volume normal, soit hypertrophiés et indurés, et ce n'est que l'examen histologique qui affirmera leur envahissement.

La Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) a proposé une classification très précise, Elle représente une description systématique du drainage lymphatique de l'estomac, définissant des groupes d'envahissement ganglionnaire de gravité croissante en fonction de la localisation de la tumeur primitive de l'estomac.

Ces sites se répartissent en 3 niveaux N1, N2 et N3. Le groupe N1 comprend les ganglions périgastriques de 1 à 6, le groupe N2 les ganglions pédiculaires de 7 à 11 et le groupe N3 les ganglions à distance de 12 à 16 (Figure 16), (Tableau 16).

**Tableau n° 16 : Classification Japonaise des groupes ganglionnaires.**

Groupe N1	Groupe N2	Groupe N3
1. paracardiale droite	7. coronaire stomachique	12. pédicule hépatique
2. paracardiale gauche	8. hépatique commune	13. rétro pancréatique
3. petite courbure	9. tronc coeliaque	14. A.mésentérique sup.
4. grande courbure	10. hile splénique	15. colique moyenne
5. supra pylorique	11. artère splénique	16. para aortique
6. infra pylorique		



**Figure : 18.** Représentation des sites de drainage ganglionnaire de l'estomac.

Classification japonaise des groupes ganglionnaires. Lymph node drainage sites of the stomach. Japanese classification of lymph node groups [17].

### **5-3 Voie sanguine :**

Les métastases peuvent toucher tous les organes, les cellules carcinomateuses empruntent soit le courant veineux portal, soit la circulation artérielle. par ordre décroissant de fréquence, sont atteints le foie, les poumons, les surrénales, les ovaires, les os, la thyroïde et la peau.

### **5-4 voie péritonéale:**

Diffusion fréquente en particulier vers les ovaires constituant la tumeur de Krukenberg, métastase ovarienne qui peut être précoce uni ou bilatérale.

### **5-5 stadification :**

Le stade selon la classification TNM des cancers gastriques (annexe 1), est évalué à partir de l'imagerie disponible, soit la scanographie thoraco-abdomino-pelvienne et l'écho-endoscopie, qui reste un examen dont la sensibilité et la spécificité sont mauvaises, et la classification pTNM à partir des données histopathologiques. Des groupes pronostiques ont été définis dans la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (annexe 2).

## **6. Rôle de l'anatomopathologie : [71]**

L'anatomopathologiste intervient à trois niveaux au cours de la prise en charge du cancer gastrique :

- Au stade diagnostic, en permettant de préciser le type histologique de la tumeur sur les prélèvements biopsiques.
- En per opératoire, en permettant d'apprécier l'extension tumorale au cours de l'intervention chirurgicale.
- En post opératoire, en précisant les données macroscopiques avec la technique utilisée pour la mesure des marges de résection, La classification histologique de Lauren et/ou la classification OMS, L'existence ou l'absence d'embolies lymphatiques, vasculaires ou périnerveux, Les précisions sur l'extension pariétale et ganglionnaire (nombre de ganglions envahis/nombres de ganglions analysés) permettant de déterminer la classification T et N, Les précisions sur le stroma tumoral qui doit être qualifié de fibreux, lymphoïde ou inflammatoire à polynucléaires, Les précisions sur les marges de résection permettant de qualifier l'exérèse de microscopiquement complète (R0) ou microscopiquement incomplète (R1) ou macroscopiquement incomplète (R2) avec l'aide des données du compte rendu opératoire, Les données de l'analyse des éventuelles biopsies de sites métastatiques suspectés permettant la classification M, et classer ainsi la tumeur en pTNM (voir annexe 2)

## IV. CLINIQUE

### 1- DELAI DE DIAGNOSTIC :

Les cancers gastriques localement avancés sont le plus souvent diagnostiqués chez des patients symptomatiques.

Les tumeurs débutantes sont habituellement asymptomatiques et rarement détectées en dehors d'une politique de dépistage ciblée. En effet, pour évoluer vers une forme localement avancée un cancer superficiel a besoin d'environ 44 mois [9].

Le diagnostic à un stade localement avancé est alors lié, d'une part à l'évolutivité silencieuse de la maladie et d'autre part au retard diagnostique en présence d'une symptomatologie.

Le délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic est variable. Plusieurs études ont montré que ce délai était plus court chez les patients présentant des symptômes d'alarme par rapport aux patients qui présentent des troubles dyspeptiques sans signes d'alarme. Cependant, les patients qui présentent les symptômes d'alarme ont un pronostic médiocre malgré le plus court délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic et ceci est dû au fait que les symptômes d'alarmes apparaissent à un stade tardif dans l'évolutivité de la maladie [72]

Dans une étude menée au sud de l'Iran, le délai moyen entre le 1<sup>er</sup> symptôme et le diagnostic était de 6 mois, et ce retard diagnostique a été expliqué non pas par une insuffisance d'accès à l'endoscopie mais par le recours fréquent à des traitements empiriques en l'absence d'exploration endoscopiques pour des symptômes dyspeptiques [73].

Dans une autre étude menée en France dans le Finistère, les auteurs ont constaté que le délai de diagnostic était plus long (supérieur à 3 mois) chez les sujets de moins de 70 ans par rapport aux sujets plus âgés [74] cette différence pourrait être dû à la pratique plus fréquente de l'endoscopie digestive devant les épigastralgies chez les patients âgés.

Dans une étude faite au CHU Hassan II de Fès ce délai était inférieur à 1 mois dans 16% des cas, entre 1 et 6 mois dans 41% des cas et supérieur à 6 mois dans 31% des cas. [75]

D'autres séries marocaines ont également noté un délai moyen de diagnostic variant de 6 à 8 mois selon les séries. [75]

Dans notre étude, Les délais entre les premiers signes fonctionnels de la maladie et la première consultation chez un médecin sont variables avec une moyenne de 280 jours.

Comme causes du retard diagnostic dans notre série, on peut suggérer deux paramètres, le premier est le non recours aux soins médicaux devant une symptomatologie souvent négligée par les patients, le deuxième est le recours à des traitements antisécrétoires prescrits en l'absence d'exploration endoscopique pour des épigastralgies dans la majorité des cas.

## **2- SIGNES FONCTIONNELS :**

La symptomatologie du cancer gastrique est polymorphe, atypique et jamais caractéristique, ce qui rend le diagnostic souvent tardif.

Ces signes sont trompeurs, non pathognomoniques, sans parallélisme anatomo-clinique, et du coup responsables d'un diagnostic difficile.

- **L'épigastralgie** : est le signe clinique le plus fréquemment rencontré, c'est le principal motif de consultation, il peut être perçu comme une brûlure ou une pesanteur. Peu évocatrice, elle oriente à tort vers une gastrite ou un ulcère, mais toutefois elle impose une exploration endoscopique devant tout cas suspect.

Dans notre série, 39 patients se sont plaints de douleurs gastriques, soit 100 %.

- **Amaigrissement** : La réduction pondérale résulte plus d'une réduction des apports alimentaires que d'une augmentation du catabolisme, et peut être rapportée à l'anorexie, les nausées, les douleurs abdominales, la sensation de satiété précoce, et/ou la dysphagie. C'est un

signe plus tardif mais présent dans 50% à 80% des cas au moment du diagnostic [50]. Il est considéré parmi les facteurs pronostiques potentiels.

L'amaigrissement était présent dans 32 cas (82,05%).

– **Les vomissements** : c'est un signe clinique inconstant, qui peut être post-prandial précoce ou tardif, et qui peut témoigner d'une sténose gastrique au niveau de la région pylorique. Il représente dans notre série 35,09% (14 cas).

– **L'hémorragie digestive haute** : sous forme d'hématémèse ou de mœléna, inconstant, d'abondance variable et responsable dans certains cas d'anémie. Dans notre série, elle est présente chez 24 patients (61,5%).

– **La dysphagie basse** : C'est un symptôme associé significativement à un pronostic plus médiocre que celui lié à l'amaigrissement, avec une survie à 5 ans de 6% à 7%, une survie moyenne < 10 mois et un risque de mortalité 7 fois plus élevé par rapport aux patients sans symptômes d'alarme.

Ce symptôme révèle le plus souvent les tumeurs du cardia et de la partie proximale de l'estomac et il est associé à une dénutrition [76,77].

### 3- SIGNES GENERAUX :

- **L'altération de l'état général** : associe un amaigrissement, une anorexie avec asthénie et constitue un signe d'appel majeur qui impose plus d'investigations.
- **La fièvre prolongée** : rebelle au traitement usuel et sans signes de foyer infectieux.
- **La pâleur** : constatée lors d'une anémie et secondaire à une hémorragie (hématémèse ou melaena).



#### **4- COMPLICATIONS :**

Ils engageant le pronostic vital, elles peuvent être le premier indice qui oriente vers le cancer de l'estomac :

- Accident aigu de perforation, entraînant une péritonite aiguë.
- Hémorragie abondante cataclysmique.
- Syndrome de sténose pylorique aiguë avec déshydratation.

#### **5- SYNDROME PARANEOPLASIQUE :**

Il est rare et se manifeste par plusieurs symptômes :

- Trombophlébite migratrice ou récidivante.
- Acanthosis nigricans : lésions verruqueuse noires, siégeant au niveau des aisselles, plis inguinaux et des mamelons.
- Neuropathie périphérique.

#### **6- EXAMEN PHYSIQUE :**

Dans le cadre de l'adénocarcinome gastrique localement avancé non métastatique, l'examen clinique est souvent négatif mais peut parfois découvrir une masse épigastrique, ou de l'hypochondre gauche, indolore, mobilisable par rapport au plan profond ou adhérente à la paroi abdominale. La présence de cette masse palpable indique généralement une extension régionale importante.

Plusieurs études se sont intéresser à la valeur pronostique de ce signe et ont objectivé une forte corrélation avec un taux de survie à 5 ans médiocre (0%-20%) [77].

Dans notre étude, on a constaté une masse épigastrique chez 7 patients (18%).

Le reste de l'examen physique cherche à éliminer une hépatomégalie, une adénopathie de Troisier, une ascite clinique, des nodules de carcinose péritonéale au niveau du cul de sac de douglas aux touchers pelviens, à évaluer l'état nutritionnel et d'hydratation du patient et à rechercher les tares associées.

## V. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

### 1. ENDOSCOPIE DIGESTIVE HAUTE :

C'est un examen systématiquement demandé chez tout malade présentant une épigastralgie chronique, ainsi il est considéré comme un instrument de dépistage et de confirmation individuelle en cas de cancer gastrique.

Il est utilisé à grande échelle au Japon dans le cadre d'un dépistage de masse avec comme principal résultat, la détection d'un grand nombre de cancers gastriques superficiels (près de 50%) de pronostic très favorable.

Elle peut être réalisée sous anesthésie générale ou après simple sédation et l'examen direct intragastrique au tube souple et en rétrovision permet de détecter toute anomalie suspecte [78].

L'endoscopie permet de visualiser la tumeur qui revêt macroscopiquement différents aspects en fonction de son extension en surface et en profondeur [79], d'en préciser les dimensions et la localisation par rapport au cardia ou l'angle de la petite courbure ainsi qu'une confirmation histologique par le biais de multiples biopsies de la lésion et de la muqueuse avoisinante, permettant de classer la tumeur sur le plan histologique, selon la classification TNM ou selon celle de LAUREN : en type intestinal ou type diffus et d'apprécier une dysplasie ou un cancer multifocal.

La forme infiltrante correspondant à la limite plastique est d'un diagnostic endoscopique difficile, notamment dans les formes limitées.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une endoscopie, elle a permis de visualiser la localisation tumorale: 21 fois (54,1%) au niveau de la région antropylorique, 6 fois (15,4%) au niveau de la région antrofundique, 3 fois au niveau du fundus (7,6%), 4 fois (10,3%) au niveau de la petite courbure gastrique et 3 fois (7,6%) au niveau de la grande courbure gastrique, une fois sur moignon, et une fois pangastrique.

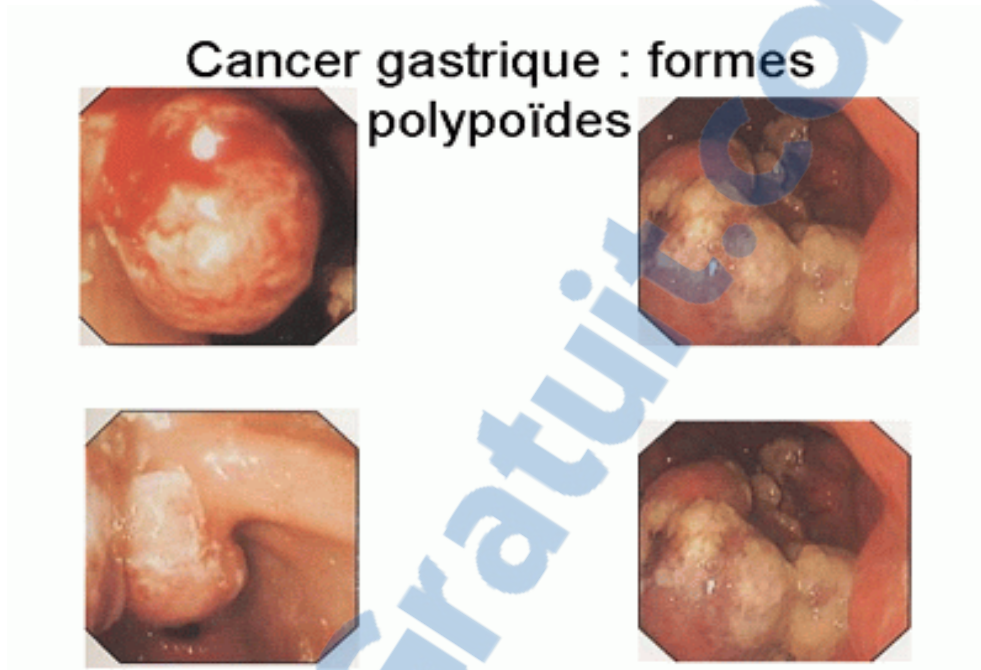


Figure 19 [80]

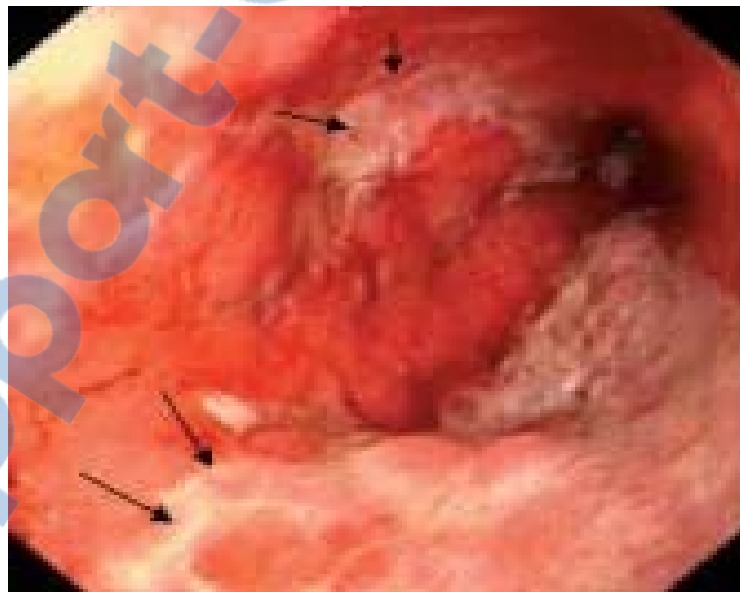
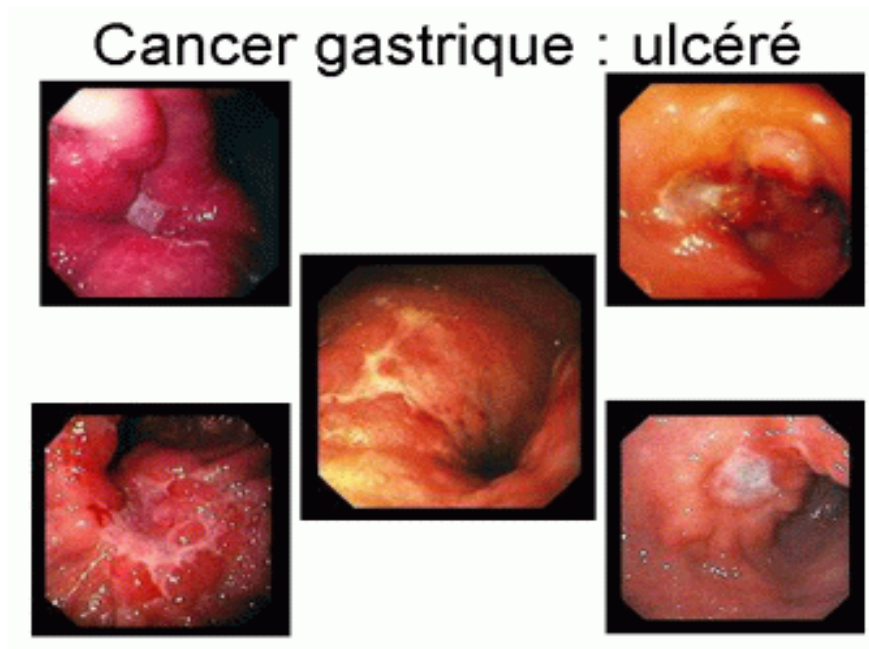


Figure 20 : Infiltration pariétale gastrique circonférentielle, blanchâtre ayant l'aspect du lin (flèches noires). Aspect macroscopique d'une limite [81].



**Figure 21** [80]



**Figure 22** : Lésion antrale sous-muqueuse excavée à contours irréguliers, associée à une infiltration blanchâtre évoquant un ulcère malin « en lobe d'oreille » [48].



**Figure 23 :** Fibroscopie gastroduodénale : tumeur sous-muqueuse de la grande courbure gastrique d'aspect en coquetier avec ulcération du dôme et sans signe d'hémorragie active [66].

## **2. ÉTUDE HISTOLOGIQUE DES BIOPSIES:**

L'étude histologique des biopsies est un temps essentiel du diagnostic positif, elle nous permet de confirmer le diagnostic de cancer gastrique, de préciser le type histologique, le degré de différenciation lesquels sont des éléments primordiaux influençant la prise en charge thérapeutique (voir chapitre anatomopathologie)

## **3. IMMUNOHISTOCHEMIE [82,83,84,85,86]:**

L'analyse du statut HER2 doit être effectuée à partir d'un bloc tumoral conservé en paraffine avec fixation initiale classique par formol (idéalement formol tamponné 10 %). Le liquide de Bouin ne doit pas être utilisé. Le tissu d'une pièce opératoire ou de biopsies de la tumeur primitive ou de métastases peut être utilisé.

Le statut HER2 doit être évalué comme dans le cancer du sein, d'abord par immunohistochimie (IHC) puis plus ou moins par hybridation in situ si 2+ en IHC. L'hybridation

in situ peut reposer elle-même sur deux techniques, l'une utilisant une révélation chromogène (chromogenic in situ hybridization ou CISH), l'autre utilisant des sondes fluorescentes (*fluorescent in situ hybridization* ou *FISH*) .

Un cancer gastrique sera considéré comme HER2 positif s'il est 3+ (fort) en IHC ou 2+ (univoque) en IHC et amplifié en hybridation in situ FISH ou CISH (ratio = 2 (rapport nombre de grains pour 20 cellules/chromosome 17)). Deux modifications ont été proposées par rapport au score utilisé dans les cancers du sein compte tenu, d'une part, de l'hétérogénéité du marquage HER2 et, d'autre part, de la fréquence du marquage membranaire basolatéral sans positivité du pôle luminal dans les cancers gastriques : prise en compte d'un marquage fort incomplet en « U », basolatéral et abandon de la règle des 10 % de cellules positives requise pour la positivité des tests sur biopsies . Ainsi, des biopsies avec des zones cohésives de cellules surexprimant HER2 sont considérées positives même si la taille du foyer est inférieure à 10 % .

Dans l'étude ToGa, le taux de positivité de HER2 (définie comme IHC3+ et/ou FISH+) était de 22 % sur 3 807 patients évalués . Ce taux était plus élevé pour les cancers de la JOG (33 %) et les formes dites intestinales en histologie (32 %) . En revanche, les cancers de type diffus n'étaient HER2 positif que dans 6% des cas.

#### **4. BILAN D'EXTENSION:**

La décision thérapeutique repose en grande partie sur la stadification TNM, un bilan d'extension précis est donc indispensable pour le choix d'une thérapeutique adéquate.

Selon les recommandations de la fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) de 2007 [71]

- ✓ il est considéré comme référence dans le bilan d'extension des adénocarcinomes gastriques :
  - L'endoscopie oesogastrique
  - Le scanner thoraco-abdomino-pelvien

- L'écho endoscopie
- ✓ il est considéré comme alternatives :
  - Le transit oeso gastro duodéal (TOGD)
  - L'échographie abdominale
  - L'imagerie par résonance magnétique (IRM): elle n'est pas indiquée dans le bilan d'extension locorégionale (niveau de la recommandation : grade C) mais peut aider au diagnostic des lésions non caractéristiques au scanner.
  - La laparoscopie exploratrice
  - Tomographie par émission de positron : sa place dans la prise en charge des adénocarcinomes gastriques n'est pas définie et sa prescription doit être discutée au cas par cas.
  - Les marqueurs tumoraux : n'ont pas d'intérêt à visée diagnostique. L'ACE, le CA19-9 et plus récemment le CA72-4 sont élevés chez 30 à 40% des patients atteints de cancers métastatiques, mais aucune étude méthodologiquement correcte n'a été réalisée sur l'utilité du dosage de ces marqueurs. Leur dosage est optionnel lorsqu'ils peuvent être utiles à l'évaluation d'une thérapeutique (avis d'experts) [71-87].

#### **4-1 L'échoendoscopie[88]**

L'échoendoscopie est la technique la plus performante à l'heure actuelle pour la détermination de T et N de la classification TNM. Elle permet de visualiser les cinq couches de la paroi gastrique comme une alternance de zones hyper- et hypoéchogènes, correspondant aux couches histologiques et présente une sensibilité de 83 % et une spécificité de 94 % pour la détermination de T.

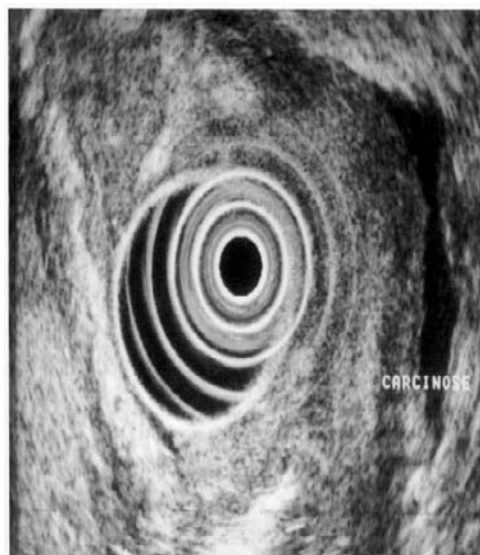
Les travaux de Botet montrent 95 % de concordance entre les données d'échoendoscopie et les vérifications histologiques après la chirurgie concernant le stade T.

Selon Dihler, la sensibilité de l'écho endoscopie pour la détermination de N est de l'ordre de 66 % tous stades confondus, alors que d'autres travaux ont montré une corrélation de 78 % entre les données de l'écho endoscopie et les résultats anatomopathologiques post chirurgicaux concernant N.

L'écho endoscopie dans le cancer gastrique localement avancé a plusieurs indications, elle est utile :

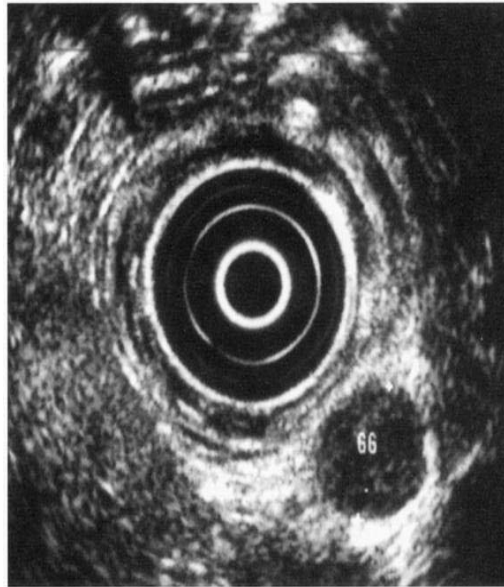
1. en cas de suspicion de linite avec hypertrophie des plis gastriques sans histologie positive.
2. pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum en cas de linite.
3. pour apprécier l'atteinte pariétale toutes les fois que le malade est un candidat potentiel à un traitement néo adjuvant. Le scanner doit alors être réalisé en première intention. Il permet de sélectionner les malades à confier à l'échoendoscopiste, à savoir les tumeurs non métastatiques sans extension locale importante évidente.

L'épaisseur normale de la paroi gastrique varie entre 2 et 4 mm. Le carcinome gastrique est visualisé comme une masse hypoéchogène interrompant la paroi gastrique (Figures 24-25).



**Figure 24:** Cancer T4 à type de linite.[88]





**Figure 25 :** Ganglion d'allure typiquement métastatique, rond, hypoéchogène mesurant 1 cm de diamètre [88].

#### **4-2 Tomodensitométrie [87-89]**

L'examen TDM est réalisé après remplissage satisfaisant de l'estomac par un produit de contraste négatif (eau) et injection intraveineuse de produit de contraste. Des coupes jointives sont alors réalisées en acquisition hélicoïdale ou non.

L'aspect du cancer gastrique en TDM est variable. Le plus souvent il s'agit d'un épaississement focal de la paroi gastrique qui peut être associé à une masse intra-luminale exophytique. Les calcifications sont très rares. La tumeur est le plus souvent rehaussée de façon hétérogène par le produit de contraste iodé avec des signes évoquant la malignité : infiltration de la graisse périgastrique, adénopathies périgastriques, infiltration le long des ligaments péritonéaux, envahissement des organes de voisinage [48].

Pour la classe T de la classification TNM, les performances diagnostiques de la TDM varient suivant les études de 40 à 66 %.

Pour la classe N de la classification TNM les performances diagnostiques de la TDM varient suivant les études de 45 à 65 %

Ses performances pour préciser l'extension ganglionnaire et pariétale sont inférieures à celles de l'échoendoscopie.

Pour la détection de la carcinose péritonéale, la sensibilité de la TDM comparée à la laparoscopie est très faible (17 %) [48]

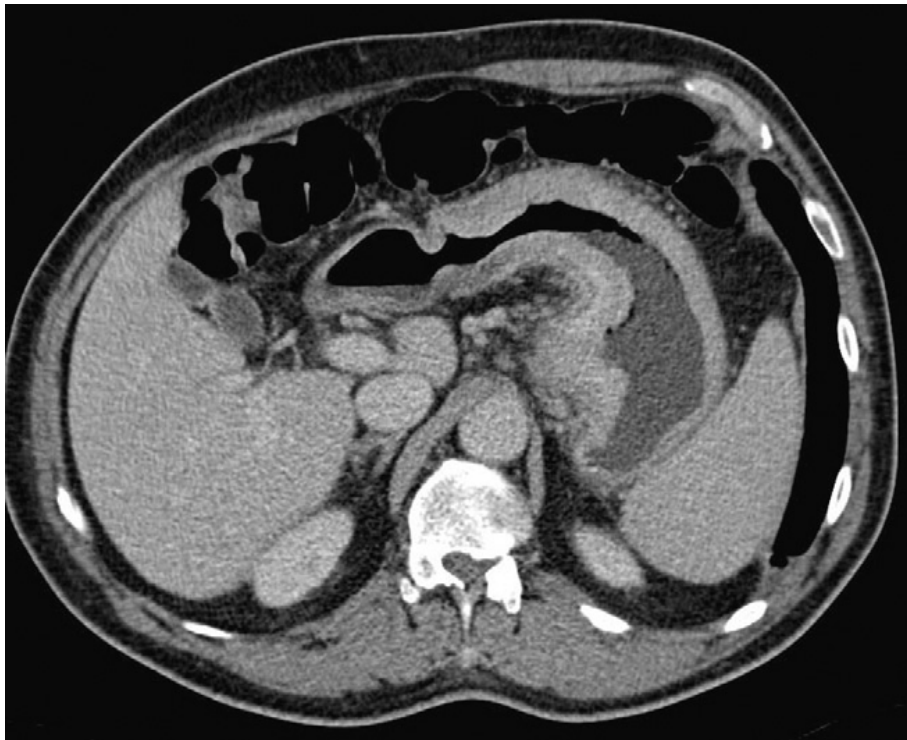
En ce qui concerne les métastases, la TDM reste l'examen de choix pour la recherche des adénopathies situées en dehors du champ d'exploration de l'échoendoscopie, ainsi que les métastases hépatiques, surrenaliennes, pulmonaires, ovariennes.

La TDM intervient alors dans la prise en charge du cancer gastrique à plusieurs niveaux :

- 1- Dans le diagnostic
- 2- Dans le bilan d'extension régional et à distance, permettant ainsi de juger la résecabilité de la tumeur et d'apprécier un éventuel envahissement des organes de voisinage
- 3- Pour le centrage d'une radiothérapie post opératoire
- 4- Dans la surveillance après traitement



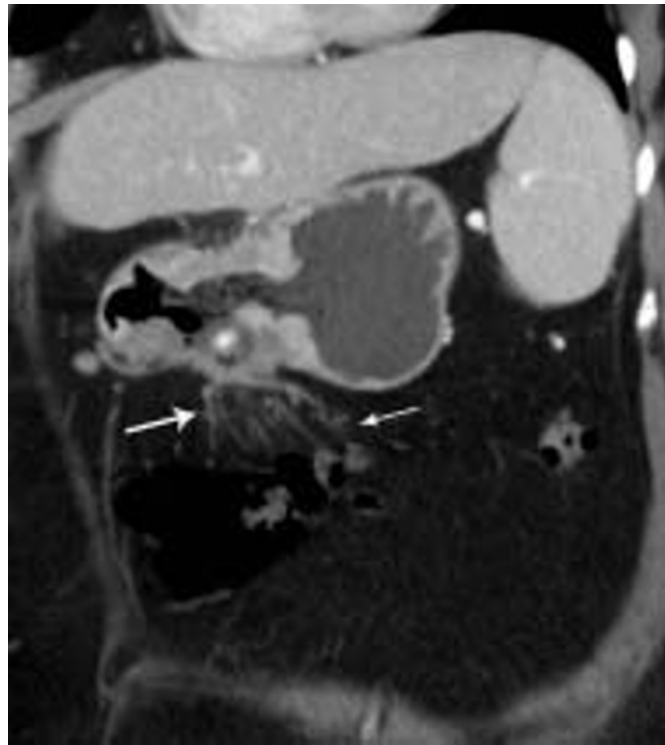
**Figure 26.** Lymphome de MALT gastrique. Scanner avec injection. Épaississement antral hypodense circonferentiel sans sténose luminale. Épanchement intra-abdominal associé [56].



**Figure 27.** Linite gastrique. Scanner injecté. L'épaississement pariétal présente un rehaussement modéré, homogène de type fibreux et s'accompagne d'une rétraction pariétale et d'une réduction du volume gastrique. [56]



**Figure 28 :** Coupe TDM axiale après injection après distension gastrique. Épaississement irrégulier circonférentiel antral (fines flèches blanches) [90].



**Figure 29** :Aspect TDM d'une tumeur antrale.  
Reformation frontale. L'extension au-delà de la séreuse est mieux précisée (fines flèches blanches) [90].



**Figure 30** : Aspect TDM d'une tumeur fundique. Coupe TDM axiale après injection après distension gastrique. Lésion ronde à développement endoluminal, avec prise de contraste précoce (tête de flèche noire). [90]

#### **4-3 Laparoscopie exploratrice**

Le pronostic du cancer gastrique est étroitement lié à son degré d'extension. L'exploration par laparoscopie des cancers digestifs a été proposée en vue d'évaluer l'extension extra gastrique du cancer dans la classification TNM. Son but principal est de diminuer le nombre d'interventions palliatives sans résection et de laparotomies inutiles, qui ont une morbidité et une mortalité élevées. On considère le plus souvent que les explorations préopératoires méconnaissent 20 à 30 % de métastases en particulier péritonéales, mais aussi hépatiques. Elle permettrait, de manière plus accessoire, de classer les malades dans des groupes thérapeutiques différents; par exemple celui des malades à qui on peut proposer un traitement néo-adjuvant. Enfin cette exploration peut s'accompagner de gestes palliatifs par laparoscopie. La technique de la laparoscopie est simple. Elle ne nécessite habituellement pas plus de trois trocarts, permet de réaliser des prélèvements et, si possible, une exploration écholaparoscopique mais aussi une étude cytologique. Le taux de réussite de cet examen avoisine les 100 %. Les contre-indications sont celles de la laparoscopie. La meilleure indication est l'exploration des tumeurs avancées. Dans ce cas, la laparoscopie permettrait d'apprécier la résécabilité et le diagnostic de l'extension métastatique, en particulier péritonéale. Aucune mortalité immédiate n'a été retrouvée dans la littérature. La morbidité est faible (1 à 3 %), essentiellement pariétale. Le staging laparoscopique accroît l'efficacité de l'évaluation des résections à visée curative, ces dernières devant être réalisées, à ce jour, plus par voie conventionnelle que par laparoscopie. Il s'adresse principalement aux lésions de stades III et IV et permet la découverte de micrométastases péritonéales et hépatiques, ces dernières peuvent être au mieux détectées par une cytologie du lavage péritonéal pour les premières, et par écholaparoscopie pour les secondes. [91]

Cependant la littérature ne conduit pas, faute de preuve formelle de son utilité, à la rendre systématique. [71]

#### **4-4 Transit oeso-gastro-duodéal**

Sa réalisation ne doit pas être systématique (accord d'experts) [71]. Sa valeur diagnostique s'efface derrière celle de l'échoendoscopie pour le diagnostic des limites. Il est cependant admis qu'il peut être utile, d'après certaines équipes, pour la localisation haute des tumeurs gastriques et pour le centrage d'une radiothérapie post-opératoire [71].

On dispose de deux méthodes, le simple et le double contraste. C'est le simple contraste qui est utilisé dans l'étude des lésions infiltrantes et sténosantes.

Selon la classification de Bormann, on observe plusieurs aspects.

- Lésion végétante avec image lacunaire fixe, habituellement de diamètre supérieur à 3 cm de surface lobulée.
- Lésion ulcérée, image d'addition réalisant un aspect de niche encastrée, cratère irrégulier aux berges nettement surélevées, de diamètre supérieur à 3 cm, elle est bien limitée.
- Lésion similaire à une ulcération mais de dimensions plus importantes, aux bords moins relevés, aux limites moins nettes, associée à une rigidité de la paroi gastrique.
- Forme infiltrante diffuse, rétraction localisée ou diffuse (linite gastrique) réalisant un petit estomac rétracté, apéristaltique dont les plis sont effacés et figés.

Bien qu'il soit difficile de différencier les tumeurs bénignes et malignes, on n'observe dans la littérature que 5 à 10 % de faux négatifs de malignité.

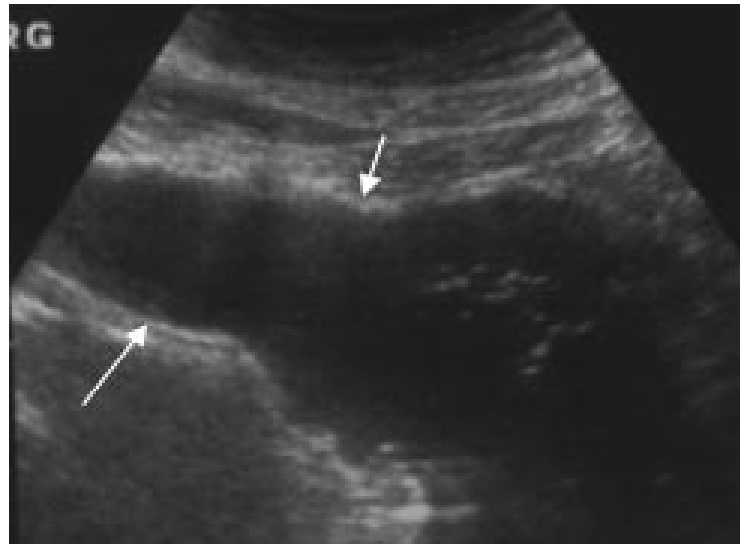
Le TOGD permet de réaliser un bilan d'extension local, œsophage et cadre duodéal, les empreintes extrinsèques pouvant être l'image d'adénopathies régionales.

#### **4-5 Echographie abdominale [71,88]**

L'échographie participe au bilan d'extension du cancer gastrique. Elle permet de rechercher des adénopathies autour des repères vasculaires, des métastases hépatiques, une ascite, une carcinose péritonéale et des métastases ovariennes.

La lésion de la paroi gastrique est définie comme un épaissement localisé ou diffus de la paroi supérieur à 1 cm, réalisant soit un aspect d'anneau excentré quand la paroi saine est visible, soit un aspect de pseudo rein si la lésion est diffuse. (fig 31.)

Si l'antré peut être examiné dans certains cas, la portion sous-costale reste très difficile à étudier.



**Figure 31** : estomac non mobile au passage de la sonde, aspect rigide des parois. Les différentes couches de l'estomac ne sont plus individualisables (flèches blanches) [88].

#### **4-6 Tomographie par émission de positons [92]**

La tomographie par émission de positons ou TEP est, comme la scintigraphie, une méthode d'imagerie fonctionnelle et moléculaire. Elle présente l'avantage d'une meilleure résolution des images qui de plus sont toujours tomographiques comme celles de la

TDM (scanner) ou de l'IRM. Actuellement, les machines TEP sont produites associées avec une TDM (PET/CT en anglais), permettant en un seul examen de fusionner l'information métabolique et l'information anatomique.

En cancérologie digestive, l'indication la plus fréquente dans notre expérience et la plus rapportée dans la littérature est la recherche de récurrence des cancers colorectaux, soit pour bien en préciser l'étendue au niveau du corps entier lorsqu'une ré-intervention est prévue soit pour localiser cette récurrence lorsque la concentration plasmatique de

l'ACE augmente et que les examens conventionnels d'imagerie sont négatifs ou douteux. De plus, la TEP au FDG a également un intérêt clinique dans les cancers de l'oesophage, de l'estomac, du pancréas, des voies biliaires et du foie. Les tumeurs endocrines digestives constituent un cas particulier où peuvent être indiqués des examens TEP soit au FDG (tumeurs agressives ou peu différenciées) soit avec d'autres traceurs, comme la FDOPA-(18F) dont nous illustrerons l'intérêt.

La place de la TEP est étroitement liée au type histologique de la tumeur, avec un faible taux de détection des formes infiltrantes et mucosécrétantes ; globalement, on peut considérer que seules 30 % à 50 % des lésions tumorales gastriques donnent lieu à un hypermétabolisme. La présence ou non de récepteurs de type GLUT1 d'une part et le caractère plus ou moins cohésif de la tumeur d'autre part sont des facteurs essentiels à la détection par cette technique (86). L'intérêt potentiel est, tout comme pour les cancers oesophagiens, de préciser, lors du diagnostic initial, l'extension ganglionnaire et l'extension à distance. Concernant l'extension ganglionnaire, Kim SK et al. (87) ont montré que le scanner était meilleur que la TEP en terme de sensibilité ( $p < 0,0001$ ), mais moins performant en terme de spécificité ( $p < 0,0001$ ) et de valeur prédictive positive ( $p = 0,05$ ) ; Yun M et al. (88) quant à eux ne retrouvent pas de différence significative entre scanner et TEP vis-à-vis de l'évaluation ganglionnaire pour les stades N2 et N3 et ce, tant pour la sensibilité qui est faible et qui interdit de se passer d'un curage systématique, que pour la spécificité qui est élevée ; pour les lésions N1, la TEP est moins sensible que le scanner, probablement parce qu'elle ne permet pas de différencier la lésion primitive des ganglions de proximité. La TEP a montré son intérêt pronostique en matière de chimiothérapie néo-adjuvante, avec une corrélation entre intensité de fixation après chimiothérapie et survie ultérieure. L'intérêt de la technique en situation de récurrence n'a pas été montré. La technique s'avère un peu plus spécifique, mais nettement moins sensible, que le scanner vis-à-vis des lésions de carcinose péritonéale (89) ; la TEP, et plus précisément l'intensité de fixation des lésions auraient également, en situation de récurrence, une valeur pronostique.



**4-7 Imagerie par résonance magnétique :**

Elle n'est pas indiquée dans le bilan d'extension loco-régional (niveau de la recommandation : grade C) mais peut aider au diagnostic des lésions non caractéristiques au scanner, elle est surtout indiquée dans le bilan d'extension en cas de signes d'appel évoquant un envahissement ou des métastases au niveau d'autres organes.

**4-8 Radiographie du thorax [50]**

Elle fait partie du bilan d'extension à la recherche de métastases pleuro-pulmonaires qui peuvent se manifester par : une opacité arrondie unique, un aspect en lâcher de ballon, une miliaire et un épanchement pleural.

**5. Bilan de retentissement [50]**

Ce bilan permet d'apprécier le retentissement du cancer gastrique sur l'état général, ainsi que l'évaluation de l'opérabilité du patient et la surveillance post-opératoire. Il comporte :

- L'hémogramme à la recherche d'une anémie pouvant nécessiter une transfusion.
- La protidémie à la recherche d'une hypoprotidémie.
- L'ionogramme sanguin à la recherche d'une alcalose hypokaliémique due en général aux vomissements.
- La fonction rénale à la recherche d'une insuffisance rénale.

**VI. TRAITEMENT :**

La chirurgie est le traitement curatif de base dans le cancer gastrique invasif. Elle consiste en une exérèse gastrique et ganglionnaire qui doit être suffisamment carcinologique pour éviter les récurrences, toutefois elle peut être utilisée dans un but purement palliatif.

C'est la seule méthode qui a fait sa preuve mais qui reste néanmoins défailante à des stades avancés, d'où l'association avec des traitements adjuvants ou néo-adjuvants : chimiothérapie et/ou radiothérapie, dont l'efficacité est encore discutée.

## **1. But du traitement :**

Le traitement du cancer gastrique localement avancé a pour but de réaliser une exérèse de l'estomac tumoral et du territoire ganglionnaire drainant la lésion, ne laissant place à aucun résidu, et à réduire le taux de récurrence locorégionale et à distance en associant des thérapies néo-adjuvantes et/ou adjuvantes permettant ainsi une guérison avec un allongement de la survie. En cas d'impossibilité de réalisation d'un traitement curatif, un traitement palliatif est discuté afin d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie des patients.

## **2. Moyens thérapeutiques :**

### **2-1 Chirurgie :**

#### **a- Voie d'abord :**

La voie d'abord est habituellement une incision médiane sus-ombilicale contournant l'ombilic ou bi-sous-costale, en fonction de la morphologie du malade [93].

Dans notre étude, la voie d'abord a toujours été une médiane sus-ombilicale agrandie en sous-ombilicale.

#### **b- Exploration per-opératoire :**

L'exploration per-opératoire vient compléter le bilan d'extension pré-opératoire et permet une approche directe, sur l'état d'extension locorégionale et à distance, ainsi que du choix de la technique chirurgicale appropriée.

On vérifie l'absence de métastases hépatiques ou ganglionnaires à distance en particulier pré-aortique ou rétro pancréatique, on explore minutieusement le péritoine à la recherche de lésions de carcinose au niveau du grand épiploon, de l'arrière cavité, de l'étage sous-

mésocolique y compris le pelvis et les ovaires, on peut en cas de cancer gastrique, à expression séreuse ou de doute sur une carcinose péritonéale, réaliser une cytologie péritonéale [94].

Nous remarquons que dans la plupart des séries, le diagnostic est souvent découvert à un stade très avancé ; l'envahissement ganglionnaire (principal facteur pronostic) dépasse les 60%.

**c- Chirurgie d'exérèse :**

Sur le plan chirurgical, la connaissance du siège, de l'aspect macroscopique, du type histologique, et de l'extension loco-régionale pariétale et ganglionnaire, l'appréciation de l'état général et de l'âge permettent de prévoir l'opérabilité et la résécabilité du cancer de l'estomac, et de choisir le type de gastrectomie et le mode de curage ganglionnaire [95].

Trois méthodes sont utilisées dans le traitement curatif : la gastrectomie totale, la gastrectomie polaire inférieure, et la gastrectomie polaire supérieure ; en plus de l'exérèse gastrique, on associe une lymphadénectomie, facteur déterminant du pronostic, dont l'étendue est sujet à des controverses entre les japonais et les occidentaux.

Par ailleurs, lorsque le diagnostic de cancer est posé à un stade très évolué et métastatique, un geste chirurgical palliatif sera préconisé si l'état du malade le permet, sans pour autant espérer un bénéfice en termes de durée ou de qualité de survie.

La frontière entre la chirurgie curative et palliative est parfois difficile à déterminer ; mais plusieurs critères pré-, per-, et postopératoire permettent de clarifier cette différence [96] :

**\* La chirurgie curative absolue :**

- En l'absence de métastases.
- Si les marges de résections sont indemnes de cellules tumorales.
- Si la séreuse gastrique n'est pas dépassée.
- Si le niveau N de ganglions métastasés correspond à un relais ganglionnaire de moins que le niveau D du curage ( $D > N$ ).

\* **La chirurgie curative relative :**

- Si les critères précédents sont remplis.
- Si le niveau N de ganglions métastasés est le même que le niveau D du curage.

\* **La chirurgie palliative relative :**

- Si les critères précédents ne sont pas remplis ;
- Mais si la résection ne laisse aucun résidu tumoral (résection R0).

\* **La chirurgie palliative absolue :** s'il reste un résidu tumoral.

Dans notre série, 22 patients avaient bénéficié d'une résection chirurgicale.

*c-1 Chirurgie curative :*

L'exérèse à visée curative est le seul traitement efficace qui permet d'avoir une chance de guérison. Elle est jugée curative lorsque 2 conditions étant réunies : absence de tissu tumoral résiduel macroscopique et absence d'envahissement des tranches de sections [97].

Les différents types d'exérèse (selon l'UICC) :

- \*R0 Absence de résidu tumoral histologique.
- \*R1 Présence d'un résidu tumoral histologique.
- \*R2 Présence d'un résidu tumoral macroscopique.

Dans la plupart des séries publiées, les gestes chirurgicaux sont à visée curative, mais en réalité ils s'avèrent palliatifs chez la majorité des patients.

❖ Gastrectomie totale :

La gastrectomie totale trouve son indication pour les cancers : du 1/3 moyen et du 1/3 supérieur, les cancers étendus de l'estomac, les limites gastriques, les cancers multifocaux, les cancers associés à des lésions importantes de gastrite chronique atrophique ou de dysplasie [95].

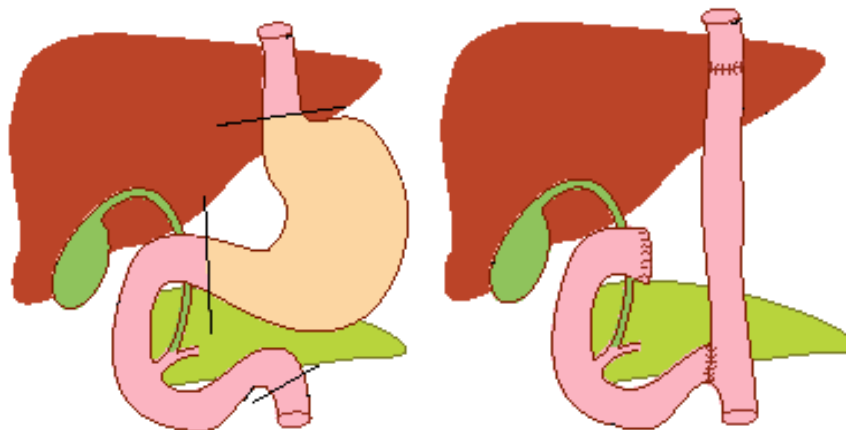
La gastrectomie totale simple consiste en une exérèse de la totalité de l'estomac, avec la partie terminale de l'œsophage abdominale, la portion mobile du duodénum, ainsi que le grand

et le petit épiploon. Un élargissement de nécessité peut être indiqué en cas d'envahissement tumoral d'un ou plusieurs organes de voisinage ; par contre, l'association d'une splénectomie ou pancréatectomie caudale de principe à la gastrectomie totale ne fait qu'aggraver le taux de morbidité et de mortalité postopératoire.

WANEBO et al. [98] ont analysé rétrospectivement les données de gastrectomies réalisées pour cancer gastrique de « l'Américain college of surgeons patterns of care study », ils ont montré que parmi les 3661 gastrectomies, les 912 cas associés à une splénectomie présentaient un taux de survie à 5 ans significativement plus faible que le groupe sans splénectomie : 20,9% contre 31%.

Le rétablissement de continuité digestive est réalisé par une anastomose oeso-jéjunale sur une anse en Y (schéma 2) dont la longueur doit être de 80 cm pour éviter le reflux bilio-pancréatique [29]. D'autres modalités de montage ont été employées, qu'il s'agisse de l'anse interposée entre l'œsophage et le duodénum selon Henley, de l'anse en oméga avec anastomose jéjunojéjunale au pied de l'anse, du procédé de Tomoda, du procédé de Rosanov et la réalisation d'un réservoir jéjunal (procédé de Hunt-Lawrence-Rodino) [27].

Au terme de notre étude, la gastrectomie totale avait été pratiquée chez 6 malades (15,38%).



**Schéma 2:** Gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale en « Y » (Roux)

❖ Gastrectomie subtotale [29].

La gastrectomie subtotale peut être 3/4 ou 4/5 de l'estomac, c'est une exérèse indiquée pour les cancers de la région antro-pylorique qui ne dépasse pas l'angle de la petite courbure.

Elle doit être réalisée en respectant les règles carcinologiques suivants :

- Cancer de type I et II de BORMANN ou intestinale de LAUREN = marge de sécurité supérieure doit être de 3 à 4 cm.
- Cancer de type III et IV de BORMANN ou diffus de LAUREN

= marge de sécurité supérieure doit être de 6 à 8 cm [95].

La section gastrique proximale est oblique, débute en dedans, 2 cm sous le cardia et s'étend en dehors jusqu'à la naissance du premier vaisseau court, alors que la section distale est identique à celle des gastrectomies totales [29].

Le rétablissement de la continuité est assuré, soit par une anastomose gastroduodénale type BILLROTH I (shéma3), soit par une anastomose gastro-jéjunale type BILLROTH II (shéma4). Il est apparu dans un essai randomisé (62 cas) que le taux de fistules anastomotiques était plus élevé après BILLROTH I, mais que le confort digestif et la survie à distance étaient en revanche identiques dans les deux groupes [99]. Selon la longueur résiduelle de la petite courbure, on pourra selon le procédé de type BILLROTH II, utiliser toute la tranche gastrique (Polya) ou une partie (Finsterer) en laissant une queue de raquette.

Si on considère la qualité de vie, la gastrectomie subtotale apparaît supérieure à la gastrectomie totale, ce qui peut la faire préférer chez les malades âgés et/ou en mauvais état général [95].

Au terme de notre étude, la gastrectomie subtotale avait été pratiquée chez 10 patients (25,64%).



**Schéma 3** : Gastréctomie subtotale avec anastomose de type Billroth I[29].



**Schéma 4** : Gastréctomie subtotale avec anastomose de type Billroth II[29].

❖ Cas particulier : Cancer sur moignon gastrique :

L'adénocarcinome sur moignon gastrique représente encore 2,5 à 5% de l'ensemble des cancers de l'estomac [100].

Le traitement repose sur la chirurgie, par une dégastro-gastrectomie, associée à une lymphadénectomie locorégionale, mais du fait de l'envahissement fréquent des ganglions du hile splénique, on envisage aussi un élargissement systématique à la rate. Le rétablissement de la continuité digestive consiste en une anastomose de type BILLROTH II ou par une anse à la roux.

Son pronostic est mauvais pour plusieurs raisons, à savoir : le retard de diagnostic, la topographie du cancer, ainsi qu'une diffusion lymphatique et vasculaire rapide.

Une surveillance endoscopique régulière est de règle en cas de moignon gastrique pour éviter le diagnostic à un stade avancé et pour améliorer la survie à long terme.

Dans notre série, 1 seul patient avait un adénocarcinome sur moignon gastrique mais il n'a pas été opéré (altération profonde de son état général).

❖ Curage ganglionnaire :

Le cancer gastrique est particulièrement lymphophile et la question sur l'étendue de la lymphadénectomie est le principal objet de débats et de controverses entre les auteurs occidentaux et japonais, puisque ces derniers selon une logique carcinologique, prônent pour un curage ganglionnaire le plus large possible.

Avant un curage ganglionnaire, il faudra d'abord une exploration minutieuse peropératoire des 16 sites ganglionnaires : les aires ganglionnaires seront palpées, en sus et sous-pylorique, le long des courbures, et dans la région cœliaque à travers le petit épiploon ; l'amorce du décollement duodéno-pancréatique permet d'accéder aux ganglions 13 et 16 (groupe N3), dont l'envahissement enlève tout espoir curatif à l'exérèse [101]. L'identification des groupes ganglionnaires par l'encre de chine est une technique utilisée par les japonais mais n'est pas employée par les européens. Elle est d'autant plus difficile, lorsqu'il s'agit d'une exérèse en monobloc où on utilise des fils repères ; mais quelle que soit la technique employée pour pratiquer le curage, il paraît important de disséquer la pièce opératoire avant de la fixer et de séparer les gîtes ganglionnaires lors de cette dissection, facilitant ainsi leur repérage [27].

Pendant l'exérèse, on doit prélever au minimum 15 ganglions pour un examen anatomopathologique, c'est le nombre indispensable dans la nouvelle classification TNM.

→ **Selon les japonais :**

L'analyse de la littérature japonaise semble bien indiquer que ces dernières années, les curages D3 ont pris une part importante dans la pratique, et le curage strictement D2 laisse



place à un curage D2 étendu au groupe 12. Les curages D2 représentent 60 à 75% des curages effectués, le tiers restant étant constitué de curage surtout D3 mais également D4 [27].

Pour les tumeurs distales du cancer de l'antre, on préconise une D2 en emportant tout le groupe N1 et les ganglions 7, 8 et 9 du groupe N2. Pour les tumeurs plus proximales, on fait une D2 emportant en plus les groupes 10 et 11 (hile de la rate et artère splénique) [101].

Dans le cancer superficiel, l'école japonaise propose un curage D1 pour les tumeurs dont la taille est inférieure à 2 cm et qui n'envahissent pas la sous-muqueuse lors de l'examen échographique préopératoire ; et elle préconise par contre un curage D2 en présence d'une tumeur dépassant 2 cm ou touchant la sous-muqueuse [102, 103,104].

La célèbre étude hollandaise qui avait, avec l'aide des chirurgiens japonais, randomisé le curage D1 versus D2 a été actualisée avec un suivi de 15 ans [105].

Le résultat est sans équivoque, 22 % de récurrence locale en cas de curage D1 versus 12 % en cas de D2; 48 % de décès par cancer pour D1 versus 37 % pour D2. Il ne va plus y avoir trop de discussion: le curage doit être D2, sans spléno-pancréatectomie pour limiter la morbi-mortalité. Cette constatation est également partagée par les écoles de chirurgie européennes y compris les écoles allemandes, qui depuis Theodor Billroth considèrent ce cancer comme leur chasse gardée. Au moins, la question du curage est-elle résolue en 2011 ! [106].

**→ Dans les pays occidentaux :**

On se contente souvent d'un curage ganglionnaire de type D1, aussi bien devant un cancer gastrique avancé que devant un cancer gastrique superficiel [95].

L'extension ganglionnaire vers les groupes N1, N2, N3 est fonction du siège du cancer ; selon Kodama [105], si la tumeur a plus de 4 cm, l'atteinte ganglionnaire peut atteindre 15%.

Les études rétrospectives japonaises portant sur plus de 20 ans et sur plusieurs milliers de cas font apparaître pour le curage de type D2 une mortalité de moins de 2% et une survie à 5 ans de plus de 60 % contre 40% pour le curage de type D1 [95].

Par contre l'étude anglaise du medical research council (MRC) a comparé 200 curages D1 et 200 curages D2 à visée curative, la mortalité est plus élevée pour les D2 : 13% , que pour les D1 : 6,5% [106].

Cette différence entre les études japonaises et occidentales, est surtout liée à l'effet de la spléno-pancréatectomie caudale qui aggrave considérablement la morbidité et la mortalité postopératoire, puisque la rate représente 25% de la masse lymphoïde et qu'elle est un lieu d'interaction entre les lymphocytes T et B, expliquant son importance dans la cicatrisation [27]. Plusieurs autres facteurs expliquent cette différence, en occident :

- l'âge de survenue du cancer est plus élevé.
- le taux de cancer superficiel est plus faible.
- le taux de cancer gastrique proximal est élevé.
- la grande proportion de cancer gastrique de type diffus.

Actuellement, aucune étude, à part celles des japonais, n'a montré la supériorité du curage D2 par rapport au D1 et de ce fait, on ne peut que proposer soit un curage D1, soit une lymphadénectomie « intermédiaire » de type D1,5, en évitant la résection splénique et/ou pancréatique [95].

Une lymphadénectomie extensive type D1,5 sans spléno-pancréatectomie peut améliorer la stadification dans la classification pTNM. L'association d'un curage D1,5 et d'une radiothérapie peropératoire associée à une radiothérapie externe postopératoire chez les patients avec séreuse et/ou ganglions envahis nous permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans de 48,6% [107].

#### *c-2 Chirurgie palliative :*

##### ✓ **La résection palliative :**

La résection palliative incomplète avec résidu tumoral macroscopique (R2) ou microscopique (R1) a un très mauvais pronostic [108].

L'objectif de la chirurgie palliative est d'améliorer la qualité de vie tout en minimisant les complications. L'amélioration de la survie des patients reste un objectif secondaire.

Une résection palliative peut être indiquée en cas de tumeurs douloureuses, hémorragiques ou sténosantes. Elle dépend de l'intensité des signes fonctionnels, de l'état général et nutritionnel, de l'âge, des ressources thérapeutiques complémentaires utilisables et surtout de la résecabilité et d'une espérance de vie supérieure à 6 mois.

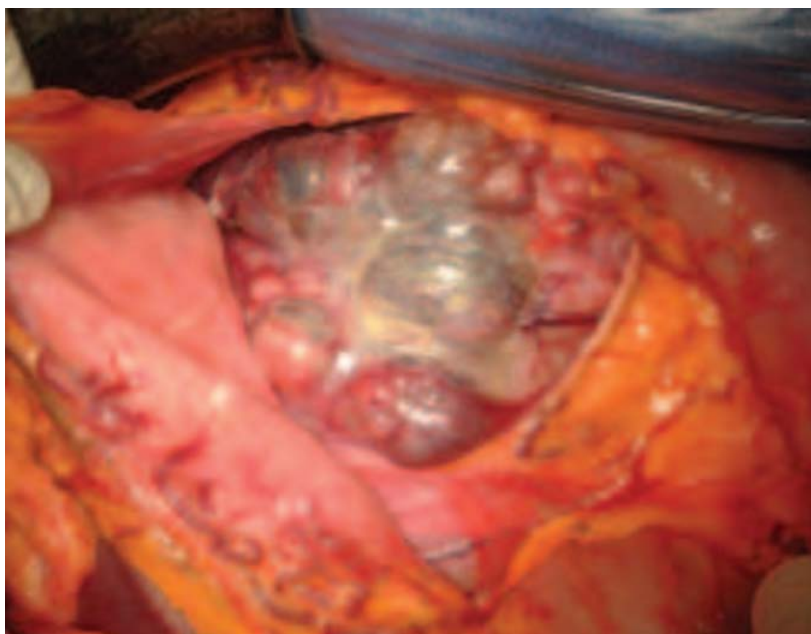
Plusieurs séries ont montré que l'exérèse est préférable à la dérivation avec un meilleur contrôle des symptômes sans augmentation des complications.

L'exérèse palliative est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes (54% et 6% respectivement) ce qui nécessite de restreindre ses indications aux patients présentant des symptômes sévères [109, 110, 111,112].

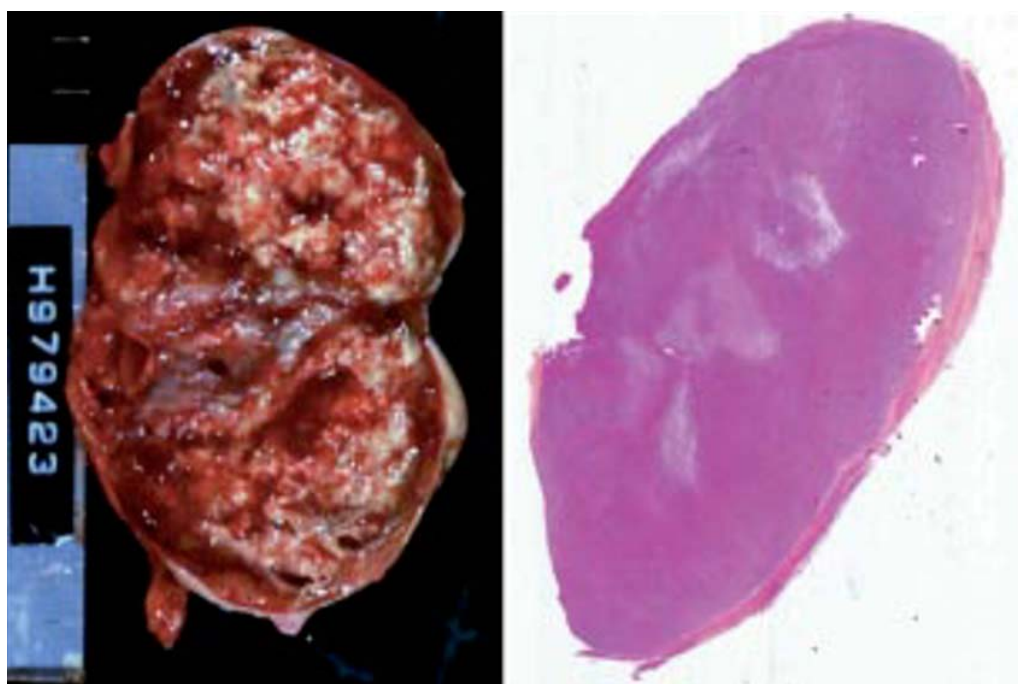
✓ **Les dérivations digestives :**

Ne sont indiquées que pour les tumeurs sténosantes dans l'impossibilité d'une résection curative, il peut s'agir de gastro-entéro-anastomose ou de jéjunostomie d'alimentation.

Dans notre série, 5 patients (12,8%) ont bénéficié d'une jéjunostomie d'alimentation et 2 patients (5,2%) d'une gastro-entéro-anastomose.



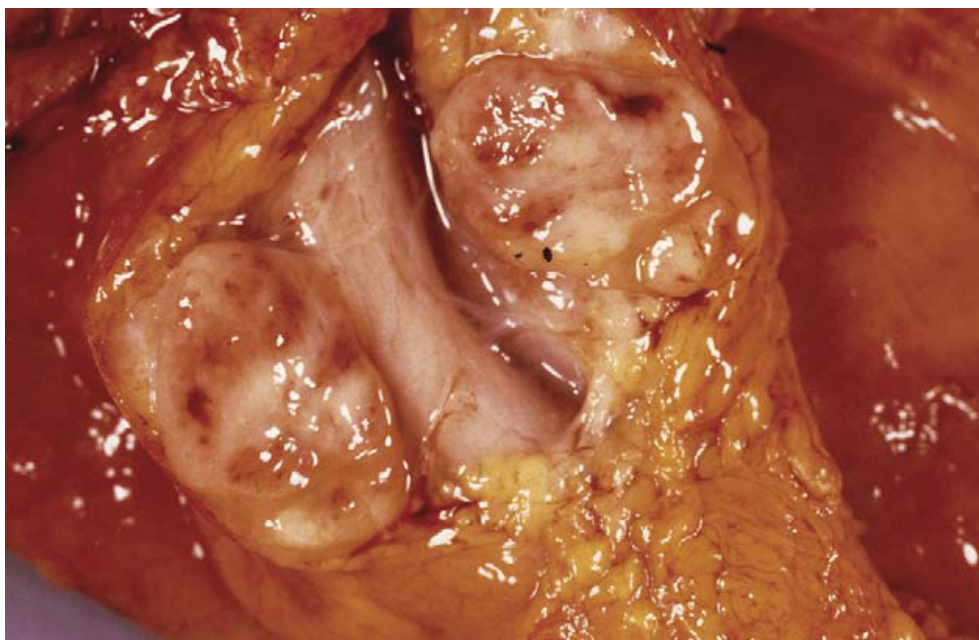
**Figure 32** : Photographie peropératoire montrant une volumineuse tumeur gastrique, immédiatement sous péritonéale. Après gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y, pancréatectomie caudale et splénectomie, l'étude anatomopathologique révélait une tumeur stromale avec un nombre élevé de mitoses, en faveur de la malignité. [64].



**Figure 33** — Aspect macroscopique typique d'une GIST, ici gastrique : la lésion est nodulaire, bien limitée, blanchâtre à la coupe, avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques, ces derniers bien visibles sur la coupe montée correspondante [62].



**Figure 34** aspect macroscopique d'une linite gastrique [52].



**Figure 34** Lymphome gastrique. Aspect macroscopique, tranche de section, pièce opératoire (Dr Izard, hôpital de Tarbes) [58].

## 2-2 Chimiothérapie:[113,114,115,116]

L'adénocarcinome gastrique est connu pour sa chimiosensibilité, le choix de la chimiothérapie est conditionné par l'âge, le terrain, l'état général, l'espoir de résecabilité mais aussi l'expérience du prescripteur [114].

Les principaux produits utilisés et souvent associés sont : 5FU (fluoro-uraciline), le cisplatine, la mitomycine C et l'adriamycine ; mais de nouvelles molécules sont apparues avec un meilleur rapport efficacité/toxicité : irinotécan, taxanes (docétaxel,paclitaxel), oxaliplatine.

Cependant, la rechute est constante après quelques mois de rémission, et la médiane de survie dépasse rarement 9 mois [115].

Le but de cette chimiothérapie est d'entraîner un down-staging de la tumeur augmentant ainsi le taux de résection Ro (absence de résidus tumoral microscopique), et de traiter précocement les micrométastases [85]. En effet, un travail sur le cancer gastrique localement avancé de David Cunningham et al. a été publié en 2006 [116]. Cette étude réalisée en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas avait testé chez quelque 500 patients l'intérêt éventuel d'une chimiothérapie péri-opératoire. Une moitié des patients a été uniquement opérée. L'autre moitié a reçu en plus trois cycles d'une chimiothérapie associant l'épirubicine, le cisplatine et le 5-fluorouracil (protocole ECF) avant et après l'opération. Les effets de cette chimiothérapie péri-opératoire ont été remarquables: 23% des patients soumis à la seule chirurgie étaient encore en vie à cinq ans, alors que 36% des patients inclus dans le groupe avec chimiothérapie périopératoire l'étaient à cette échéance.

La chimiothérapie péri-opératoire du cancer gastrique avancé est donc efficace, sûr et relativement bien tolérée. Cette forme de traitement multimodal a donc été reprise dans de nombreux centres en Europe, qui l'appliquent actuellement comme un traitement standard. Il est par conséquent essentiel d'orienter le choix de la thérapie dans la bonne direction, dès que le diagnostic est posé.

La chimiothérapie péri-opératoire représente certes un gain net en termes de pronostic du cancer de l'estomac localement avancé si l'on considère l'effectif global des patients. Cependant, du point de vue individuel, on peut évidemment être confronté à des situations extrêmement variées, pouvant aller de la rémission complète à une nouvelle progression de la tumeur. S'il existait un moyen pour prédire la réponse à la chimiothérapie préopératoire, on pourrait épargner un traitement inutile et ses effets indésirables aux patients chez qui la thérapie sera un échec [117]. Pour l'instant, la prédiction de la réponse individuelle à la chimiothérapie périopératoire dans le cancer de l'estomac n'est toutefois pas encore possible avec une certitude suffisante.

Il est donc aujourd'hui de règle, dans certains centres, de discuter des patients atteints de tumeurs gastro-intestinales dans un cadre multidisciplinaire dès que le diagnostic de base est connu, et avant même de procéder à l'intervention chirurgicale. On constate pourtant encore trop souvent que les disciplines non chirurgicales ne sont appelées à apporter leur contribution au plan du traitement qu'après l'opération. C'est évidemment trop tard pour appliquer une chimiothérapie péri-opératoire.

➤ **Chimiothérapie adjuvante :**

La plupart des traitements chimiothérapeutiques sont grevés d'une morbidité importante. Les taux de réponse rapportés ne dépassent pas 60 % et les survies médianes se situent entre 9 et 12 mois.

L'intérêt de la chimiothérapie adjuvante a été souligné dans plusieurs méta-analyses concluant ainsi à une réduction du risque de décès de l'ordre de 44 % pour les patients traités [118].

Au Japon, la chimiothérapie adjuvante, à base de tégaful et/ou de mitomycine, le plus souvent associée à une immunothérapie, est considérée comme un standard thérapeutique depuis plusieurs années après études contrôlées [119].

➤ **Chimiothérapie péritonéale hyperthermique :**

c'est la perfusion de drogues antimétabolites en intra-abdominal, conjuguée à l'action de la chaleur pour augmenter leur efficacité. La chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate ou la chimiohyperthermie intrapéritonéale peut être envisagée, soit à titre palliatif devant une carcinose péritonéale avérée et non accessible à la chirurgie, soit à visée curative en association à une chirurgie de cytoréduction macroscopiquement complète, soit à titre prophylactique pour prévenir le développement d'une carcinose après traitement chirurgical d'un cancer gastrique non métastatique dont le principal mode de diffusion se fait à partir de la séreuse péritonéale [120].

➤ **principaux protocoles thérapeutiques en chimiothérapie gastrique [121,122,123,124,125] :**

• **L'ECF :**

Associant épirubicine, cisplatine et 5-FU continu est un schéma de référence. Le bénéfice en survie est faible comparé au FAMTX (9 versus 6 mois). Les données de tolérance et d'efficacité de l'étude REAL [33] montrent une équivalence entre le cisplatine et l'oxaliplatine, le 5FU et la capecitabine. Les protocoles ECC, EOF et EOX peuvent remplacer le schéma ECF même si l'oxaliplatine n'a pas obtenu l'AMM dans cette indication. La capecitabine a l'AMM dans l'adénocarcinome gastrique, ce qui a conduit certaines équipes à simplifier le protocole ECF en l'utilisant pour remplacer le 5FU continu.

• **DCF**

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



hématologique . L'association docetaxel et 5fluorouracil ou capecitabine semble aussi efficace que la trithérapie .

- **L'association 5-FU et cisplatine :**

Sous sa forme classique sur 5 jours .ou sous forme de LV5FU2–cisplatine est largement utilisée. Une étude française suggère une équivalence d'efficacité et une meilleure tolérance du LV5FU2–cisplatine par rapport au schéma classique . La capecitabine peut remplacer le 5Fluorouracile injectable dans l'association au cisplatine .La méta–analyse des données individuelles de deux grands essais randomisés montre une différence significative en faveur de la capecitabine par rapport au 5 FU injectable .

- **Le FOLFOX :**

Dans une étude de phase III a montré une efficacité équivalente à celle d'un schéma de FU–AF–cisplatine, avec une supériorité du bras contenant l'oxaliplatine, significative en termes de taux de réponse, de temps jusqu'à échec du traitement (TTF) et de survie sans progression chez les sujets de plus de 65 ans. L'oxaliplatine n'a pas d'AMM dans cette indication

- **Le FOLFIRI :**

Testé dans l'essai de phase II randomisée FFCD 9803 (FOLFIRI vs LV5FU2–cisplatine vsLV5FU2) est mieux toléré que le LV5FU2–cisplatine; les résultats en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale était en faveur du FOLFIRI . Les études randomisées n'ont pas montré de différence en faveur de l'irinotecan . La qualité de vie pendant la chimiothérapie est significativement moins détériorée par un traitement à base d'irinotecan que par un traitement par 5FU–cisplatine . L'étude FFCD 0307 comparant les séquences de première et deuxième lignes FOLFIRI–ECX et ECX–FOLFIRI montre que le temps jusqu'à échec du traitement est supérieur avec le FOLFIRI . Ce paramètre composite prend en compte l'échec par progression mais également par arrêt pour toxicité. L'Irinotecan n'a pas d'AMM dans cette indication [126]..

### **2-3 Radiothérapie :**

#### **a- Radiothérapie externe exclusive :**

L'irradiation externe exclusive n'a à présent que peu de place dans les choix thérapeutiques. Elle vise à apporter une amélioration symptomatique rapide à des patients ayant des douleurs importantes ou présentant des troubles hémorragiques sans possibilité chirurgicale.

Elle reste cependant souvent mal tolérée chez ces patients à l'état général altéré et on peut alors lui préférer un traitement médicamenteux [127,128]

#### **b- Radio chimiothérapie préopératoire :**

Cette stratégie préopératoire est en cours d'évaluation en France dans l'essai intergroupe Trace. Cette étude de phase II évalue la faisabilité d'un schéma de chimiothérapie (FOLFIRI, 5-fluoro-uracile-acide folinique-irinotécan) puis de radio-chimiothérapie (45 Gray, 5-fluo-uracile en perfusion continue), soit avant, soit après l'opération [129].

#### **c- Radiochimiothérapie adjuvante : [130-131]**

Une étude de registre réalisée au Canada sur plus de 4000 patients traités par chirurgie ou chirurgie suivie de chimioradiothérapie semble confirmer le bénéfice de la radiochimiothérapie postopératoire. Les hazard ratios étaient de 0,71 ( $p = 0,0007$ ) et 0,66, ( $p < 0,0001$ ) respectivement pour les cancers de stades III et IV (M0) de Coburn et al. [132].

Une étude publiée en 2001 par John Macdonald et al dans le New England Journal of Medicine a suscité un vif intérêt à travers le monde [131]. Réalisée en Amérique par le Southwest Oncology Group, cette étude a évalué l'intérêt d'une radiochimiothérapie postopératoire chez des patients atteints d'un cancer gastrique localement avancé. Le critère d'inclusion dans l'étude était la présence d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique au stade IB à IVM0, la tumeur primaire ayant été totalement réséquée. Un curage ganglionnaire systématique, qui est devenu une procédure standard en Europe et au Japon en raison de l'amélioration des

résultats du traitement qu'il permet d'obtenir, n'était en revanche pas une condition absolue pour la participation. Plus de 500 patients ont ainsi été soit simplement suivis, soit traités par une radiochimiothérapie adjuvante après l'exérèse chirurgicale de la tumeur. La chimiothérapie incluait du 5-fluorouracil et de l'acide folinique; et l'irradiation percutanée du lit tumoral, des tranches de section et des chaînes ganglionnaires régionales a été effectuée en 25 séances de 1,8 Gy (45 Gy au total). La différence entre les deux groupes de patients en termes de survie globale et de survie sans récurrence n'est apparue qu'après environ un an, mais elle était nette et statistiquement très significative. Après trois ans, 48% des patients ayant bénéficié de la radiochimiothérapie étaient en vie et sans signes de récurrence, contre 31% seulement des patients ayant été simplement opérés.

Une étude coréenne comparative et prospective sur 990 patients mais non randomisée apporte une partie de la réponse avec un faible niveau de preuve. Dans ce travail, le traitement postopératoire comportait une radiochimiothérapie selon les mêmes modalités que dans l'étude américaine (45 Gy, 5-fluoro-uracile en bolus et acide folinique). Le groupe chirurgie seule était composé de patients sélectionnés pour la radiochimiothérapie dont l'entourage avait refusé le traitement postopératoire. [133]. Dans les deux groupes, l'analyse du statut ganglionnaire a porté sur plus de 25 ganglions chez respectivement 85 et 87% des patients.

Si la radiochimiothérapie adjuvante est devenue, après la publication de la «Macdonald Study», un traitement standard dans la pratique clinique aux Etats-Unis, cette modalité thérapeutique ne s'est pas imposée en Europe en raison des doutes concernant son intérêt réel après une intervention chirurgicale correctement effectuée et de sa toxicité relativement importante.

#### **d- Radiothérapie per opératoire :**

La radiothérapie peropératoire (IORT) permet de n'irradier qu'un volume réduit incluant exclusivement la tumeur ou le lit opératoire et les aires ganglionnaires choisies, en excluant les organes sains adjacents.

La dose délivrée en une fraction est importante (10 à 23 Gy selon les séries) et son équivalence radiobiologique est deux à trois fois supérieure

Une étude menée chez 41 patients a comparé l'IORT à la dose de 20 Gy à l'irradiation externe adjuvante postopératoire de 50 Gy (sans chimiothérapie) [127]. Un gain en termes de contrôle local en faveur de l'IORT a été mis en évidence ; aucun gain sur la survie globale et sur le taux de récurrence n'a été mis en évidence.

#### 2-4 Thérapie ciblée [134,135]

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

L'utilisation de Trastuzumab était associée à une cardiotoxicité. Une surveillance de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en échographie tous les 3 mois est recommandée (accord d'experts). Cette efficacité d'un traitement ciblé justifie la recherche systématique d'une surexpression d'HER2 en immunohistochimie avant de décider d'un traitement de chimiothérapie.

Pour les tumeurs stromales gastro-intestinales, l'imatinib est devenu le standard thérapeutique dans les GIST métastatiques à partir de deux études phases II. L'étude B2222 a été réalisée en 2002 par DEMETRI, incluant 147 patients avec un GIST non résécable ou métastatique. Deux bras, un bras A (n = 74) recevant 400 mg d'imatinib par jour et un bras B (n = 73) recevant 600 mg/j avec possibilité de cross-over vers 600 mg en cas de progression sous 400 mg. Pour une médiane de suivi de 71 mois, le taux de réponse était de 53,7 %, la médiane de SSP était de 24 mois (20 mois [400 mg/j] versus 26 mois [600 mg/j] ; p = 0,3712), et la survie globale à un an était de 88 %, identique pour les deux groupes. L'actualisation de cette étude après neuf ans de suivi a été présentée à l'ASCO 2011, le temps jusqu'à progression est de 14 % et le taux de survie globale à neuf ans est de 35 %.

La seconde étude randomisée phase II est celle d'EORTC, ayant inclus 51 patients avec un GIST métastatique ou avancé ou autres sarcomes des tissus mous, la dose d'imatinib administrée était de 800 mg/j. Les résultats ont été les suivants : 4 % de réponses complètes, 67 % de réponses partielles et 19 % de stabilisations, alors que chez 11 % des malades, on observait une progression d'emblée. La tolérance était considérée comme très bonne .

Une méta-analyse (METAGIST) réalisée à partir de deux études randomisées phase III (EU-AUS et US-CDN) a permis de recommander une dose initiale de 400 mg/j et une dose de 800 mg en cas de mutation de l'exon 9 de cKIT .

### **3. Indications :**

Les indications du traitement dépendent de la résecabilité de la tumeur, l'âge, l'état général et l'envahissement ganglionnaire.

#### **3-1 Les critères de résecabilité des cancers gastriques localement avancés :**

La résecabilité est jugée sur plusieurs critères dont le stade T.

- En général tous les stades T3 sont résecables. Un cancer de l'estomac envahissant le duodénum ou l'œsophage par continuité garde sa classification T, ainsi un cancer T3 qui franchit le pylore ou la jonction oeso-cardiale peut rester classé T3 mais devenir non résecable .
- Certains cancers T4 sont résecables. L'extension limitée au côlon transverse, à la queue du pancréas, à la rate, au lobe gauche du foie ne présente pas de difficultés majeures pour la résection. Une extension rétro-péritonéale plus importante (aorte, pédicule rénal ...), ou vers la racine du mésentère, un envahissement du corps et de la tête du pancréas vont faire considérer la tumeur comme non résecable [71].

**3-2 Formes localement avancées résécables :**

Deux choix thérapeutiques sont les plus utilisés :

- La chimiothérapie encadrant une chirurgie à but curatif, ce type de traitement est devenu une référence en France, et doit être proposé à tous les malades de stade supérieur à I selon les recommandations de la FFCD 2007.
- La chirurgie première suivie d'une radio-chimiothérapie adjuvante, ce type de traitement est utilisé aux états unis et doit être proposé selon les recommandations de la FFCD 2007 aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie péri-opératoire ou non discutés en préopératoire:
  - s'il s'avère que le curage est D0 et que la tumeur est de stade supérieur à I.
  - si l'envahissement ganglionnaire est N2 ou N3 quel que soit le type de curage réalisé
- Les autres types de traitements multimodaux n'ont pas montré jusqu'alors leurs efficacités et sont sujets à des essais cliniques.

**3-3 Formes localement avancées non résécables :**

Le traitement de ces formes a pour objectif de rendre résécable une tumeur jugée initialement non résécable.

Le traitement utilisé est une chimiothérapie palliative de première ligne avec 2° look en cas de réponse objective.

Si la tumeur devient résécable, son traitement rejoint celui des formes résécables sus décrit. En cas de non réponse, la chimiothérapie est continuée à titre palliatif selon les mêmes protocoles.

**3-4 Cas particulier de linite gastrique:**

Chirurgie: la gastrectomie doit être totale avec analyse extemporanée des tranches de section œsophagienne et duodénale (accord d'experts)

Les indications de la chimiothérapie péri-opératoire adjuvante sont les mêmes, à stade égal, que pour les autres histologies.

## VII. Prise en charge nutritionnelle [136,137,138,139]:

L'objectif d'un support nutritionnel est de maintenir l'état nutritionnel tout au long du traitement du patient et/ou de corriger un état de dénutrition.

L'apport de protéines et de calories répondant aux besoins est égal à :

- 1,3 à 1,5 fois la dépense énergétique de base soit 30 à 45 Kcal/kg/jour en moyenne
- avec un rapport glucido-lipidique d'environ 70/30 en moyenne pour la forme parentérale
- 0,25 à 0,35 g d'azote/kg/jour soit 1,25 à 1,85 g de protides/kg/jour

L'apport hydrique : 40 mL/kg/jour pour l'adulte.

L'apport des oligo-éléments et vitamines doit être couvert quotidiennement.

La prise en charge nutritionnelle du patient nécessite une évaluation régulière et un suivi nutritionnel et diététique pendant toute la durée du traitement.

### ➤ Evaluation clinique :

Poids habituel, poids actuel, taille. La perte de poids (1) est significative si :

- elle est supérieure de 10 % au cours des 6 derniers mois
- elle est supérieure à 5 % au cours du dernier mois. Perte de poids / temps =  
(poids antérieur - poids actuel) / poids antérieur

Indice de masse corporelle (IMC) :  $P/T^2$  (m<sup>2</sup>)

- Dénutrition modérée IMC de 16 à 18,5 IMC de 18 à 21 chez le sujet après 70 ans.
- Dénutrition sévère IMC < 16 IMC < 18 chez le sujet après 70 ans

Evaluation globale subjective (EGS)

Eventuellement, la mesure du pli cutané tricipital et/ou la mesure de la circonférence musculaire brachiale

➤ Evaluation biologique :

- Bilan ionique
- Protides totaux
- Bilan hépatique
- Albuminémie (significatif si inférieure à 30 g/L)
- NRI (Nutritionnal Risk Index ou Indice de BUZBY)  $NRI = 1,519 \times \text{albuminémie (g/L)} + 41,7 \times (\text{Poids actuel/Poids habituel})$   $NRI \geq 97,5$  Pas de dénutrition  
 $83,5 < NRI < 97,5$  dénutrition modérée  $NRI \leq 83,5$  dénutrition sévère
- Le calcul d'indice de PINI (Pronostic Inflammatory and Nutritionnel Index)

## VIII. SURVEILLANCE :

La surveillance doit se poursuivre, plusieurs années après le geste chirurgical, elle permet de prévenir la survenue de complications ou de récurrences.

- **Sur le plan clinique**, l'examen doit se faire tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois la 2<sup>ème</sup> année et ensuite devient annuel.
- **Sur le plan biologique**, on doit faire un bilan complet, avec un hémogramme, une VS, une protidémie, une calcémie, le fer sérique et le dosage des marqueurs tumoraux.

Les marqueurs tumoraux non spécifiques au cancer gastrique mais qu'on demande pour le suivi post-thérapeutique sont : ACE, CA19-9, CA50. Il existe une corrélation entre le taux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et l'extension du cancer, néanmoins la sensibilité de l'ACE est inférieure à 20% [140].



PECTASIDES et al. [141] ont montré que la mesure conjointe du CA19-9 et du CA50 pouvait être utile dans la détection précoce d'une récurrence après chirurgie curative, et chimiothérapie adjuvante.

Le dosage des gamma-GT et des phosphatases alcalines est nécessaire pour la recherche d'une éventuelle cholestase, évoquant une atteinte du pédicule hépatique.

En cas de gastrectomie totale, la prescription de vitamine B12 : 1 mg en IM tous les 6 mois pendant toute la vie du patient, est nécessaire pour palier l'absence d'absorption de cette vitamine au niveau intestinale par défaut du facteur intrinsèque.

- **La fibroscopie avec biopsie** est souhaitable lors d'apparition de symptômes évocateurs de récurrence.
- **Sur le plan radiologique,**
  - TDM abdominale : chaque 6 mois pendant trois ans à la recherche de récurrence tumorale et ou de métastases abdominales.
  - Echographie abdominale doit être demandée chaque 6 mois pendant trois ans pour la recherche de métastases hépatiques.
  - Radiographie thoracique chaque année pendant trois ans à la recherche de métastases pleuro-pulmonaires.

Dans notre série, on a pu suivre l'évolution postopératoire de 15 cas, 6 cas ayant une bonne évolution, 2 cas de récurrence tumorale ont été notés deux ans après la chirurgie, 4 cas ayant une métastase (hépatique, péritonéale et thoracique) et 3 cas présentant une carcinose péritonéale avec récurrence.

## **IX. PRONOSTIC ET SURVIE:** [142, 143, 144,145].

Plusieurs facteurs influencent le pronostic du cancer gastrique :

- **l'âge** : il intervient de façon importante dans l'incidence de la mortalité et des complications postopératoires qu'il implique.

- **le siège de la tumeur** : les cancers étendus ont le pronostic le plus redoutable ; et pour les cancers localisés, ceux du 1/3 supérieur de l'estomac sont plus sévères que ceux de la région antropylorique
- **la taille de la tumeur** : les tumeurs de grande taille, avec plus de 10 cm, augmentent la mortalité postopératoire et diminuent la survie à long terme.
- **le type histologique** : l'adénocarcinome est la forme histopathologique la plus fréquente, son taux de survie est plus élevé que les carcinomes à cellules en bagues à chatôns.
- **le degré d'envahissement pariétal** : l'atteinte de la séreuse conditionne le pronostic de la tumeur, une fois qu'elle est envahit, elle réduit les chances de survie.
- **le type de résection** : le pronostic est meilleur pour les résections R0 que pour les R1 ou R2 et les gastrectomies subtotaux engendrent moins de complications que les gastrectomies totales.
- **Statut ganglionnaire** : le niveau, le nombre, et le pourcentage de ganglions envahis constituent le principal facteur pronostique, puisque dans les séries européens, la survie à 5 ans est de l'ordre de 40% en l'absence d'envahissement ganglionnaire et de 10% en présence de celui-ci [27].
- **Marqueurs tumoraux** : De nombreuses études ont mis en évidence la valeur péjorative de l'élévation au moment du diagnostic de l'antigène carcino embryonnaire (ACE), du CA 19-9 et du CA 50. La mesure conjointe de ces marqueurs pourrait être utile dans la détection précoce d'une récurrence dans le suivi après résection d'un cancer gastrique.

**Tableau 17** : Taux de survie globale à 5 ans selon l'atteinte ganglionnaire.  
Classification TNM de l'UICC de 1997 [146].

Nombre de ganglions atteints	Taux de survie à 5 ans
1 à 6	45,5%
7 à 15	29,7%
>15	10,4%

## X. DEPISTAGE

Le dépistage du cancer gastrique est recommandé dans les pays où la prévalence de ce cancer est élevée, à savoir le Japon et la Corée, les autres pays ne disposent pas de recommandations pour le dépistage du cancer gastrique.

Le dépistage surtout celui de masse reste controversé. Des études menées en Asie ont démontré que le dépistage effectué chez les sujets à haut risque tel les chinois âgés de 50-70 ans était plus bénéfique par rapport au dépistage de masse.

Malgré l'étroite relation entre l'infection à HP et le cancer gastrique, il n'existe pas de données suggérant que le dépistage du cancer gastrique doit se limiter aux sujets ayant uniquement cette bactérie. Les patients qui présentent une atrophie ou un cancer gastrique peuvent avoir une infection à HP non détectable.

Généralement, l'incidence du cancer gastrique est plus importante chez l'homme que chez la femme, ce qui rend son dépistage plus bénéfique chez l'homme. Ce dépistage doit aussi intéresser les apparentés du premier degré des sujets atteints de cancer gastrique du fait des facteurs génétiques liés à ce cancer.

Les moyens de dépistage :

- Dosage plasmatique du pepsinogène :

Examen non invasif de dépistage du cancer gastrique en particulier au Japon, le dosage du pepsinogène est constitué de Pepsinogène I (PGI) et Pepsinogène II (PGII).

Le taux de PGI diminue parallèlement à celui des glandes fundiques, tandis que celui du PGII reste constant, de ce fait un taux bas du PGI (<70mg/l) ou du rapport PGI/PGII (< 3) sont de bons indicateurs de l'atrophie gastrique qui est une lésion précancéreuse [147].

Des études japonaises ont montré que la sensibilité de ce test est de 77% avec une spécificité de 73%.

➤ Endoscopie :

Caractérisée par un taux de détection important, la FOGD est de plus en plus utilisée dans le dépistage du cancer gastrique en particulier pour la détection des petites lésions,

## **XI. Prévention :**

La prévention primaire du cancer de l'estomac en France a permis la diminution de l'incidence de ce cancer de près de la moitié au cours des 25 dernières années par un approvisionnement en légumes et en fruits frais et la diminution de la consommation des aliments conservés par salage et fumage, et la diminution de la quantité de sel dans l'alimentation [148].

Le rôle d'HP ne conduit pas actuellement à une stratégie de prévention. Le germe est souvent résistant aux antibiotiques et il n'est pas possible de traiter tous les sujets atteints si l'on veut conserver des antibiotiques efficaces (en particulier les macrolides). Un projet majeur serait la mise au point d'un vaccin. Mais tous les efforts faits jusqu'ici ont été infructueux. Heureusement, les progrès de l'hygiène ont fait reculer la prévalence de l'infection à HP [149,150].

Plusieurs essais de développement d'un vaccin étaient menés, mais cet espoir reste minime dans le futur proche [151,152,153].

La prévention secondaire cherche à détecter la lésion au stade précoce curable avec deux possibilités :

- a) détecter précocement le cancer confirmé pour améliorer le taux de survie.
- b) détecter et détruire des lésions précancéreuses.



## *CONCLUSION*

Le cancer de l'estomac est parmi les cancers digestifs les plus fréquents dans le monde après le cancer colorectal et le cancer de l'œsophage, au Maroc il tient la première place des cancers digestifs, en France il occupe le 3<sup>ème</sup> rang.

L'*Helicobacter pylori* fait partie des facteurs étiologiques les plus incriminés dans la carcinogénèse gastrique, elle multiplie par 3 à 6 le risque de développer un cancer de l'estomac d'où l'intérêt de la prévention contre cette bactérie.

L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent et représente 95% des cancers gastriques.

Sur le plan clinique, la symptomatologie du cancer gastrique est polymorphe et non pathognomonique, ce qui conduit souvent à un diagnostic à des stades très évolués et métastatiques.

Les explorations complémentaires affirment le diagnostic et permettent une évaluation précise du statut pariétal, ganglionnaire et locorégional, orientant ainsi le choix d'exérèse, soit à visée curative ou palliative.

La prise en charge des cancers gastriques se discute au sein d'un staff multidisciplinaire regroupant les gastro-entérologues, chirurgiens viscérales, radiologues, oncologues, radiothérapeutes et anatomopathologistes afin d'assurer une prise en charge globale et adaptée à chaque patients.

La chirurgie est le seul traitement curatif de référence, mais devient à elle seule insuffisante ; et ce n'est qu'après l'adoption de nouvelles approches thérapeutiques multimodales aussi bien les nouveaux protocoles de la chimiothérapie, la radiothérapie et la thérapie ciblée, qu'on a assisté à une amélioration du taux de survie de ces patients.

La prévention dans notre pays comme dans les pays occidentaux est impossible car le rapport coût / bénéfice est trop élevé.

Les particularités constatées dans notre étude par rapport aux autres études sont : le cancer gastrique occupe la première place des cancers digestifs dans notre service, la fréquence de l'atteinte du sujet jeune, du sexe masculin, les longs délais de consultation et de diagnostique, et l'insuffisance de la prise en charge liée à la défaillance financière des patients essentiellement dans les traitements complémentaires, d'où l'importance des décès par cancer gastrique dans notre pays.



*ANNEXES*



## ANNEXE 1

### Classification tumor–nodes–metastasis (TNM) des cancers de l'estomac (Union internationale contre le cancer)[154]

➤ **Tumeur primitive**

**Tis** : Carcinome in situ ou intra épithélial (non franchissement de la lamina propria).

**T1** : Envahissement de la muqueuse ou de la sous muqueuse (cancer superficiel).

**T2** : Envahissement de la musculuse ou de la sous séreuse.

**T3** : Envahissement de la séreuse.

**T4** : Extension aux structures de voisinage.

➤ **Envahissement ganglionnaire**

**Nx** : Non évaluable.

**N0** : Pas d'envahissement ganglionnaire.

**N1** : 1 à 6 adénopathies régionales métastatiques.

**N2** : 7 à 15 adénopathies régionales métastatiques.

**N3** : Plus de 15 adénopathies régionales métastatiques.

➤ **Métastases**

**M0** : Pas de métastases viscérales.

**M1**: Présence de métastases viscérales ou ganglionnaires rétros pancréatiques, mésentériques et para aortiques.

## ANNEXE 2

### Classification pronostique de l'AJCC des adénocarcinomes gastriques 7e édition[154].

STADE	T	N	M
STADE IA	1	0	0
STADE IB	T1	N1	0
	2	0	0
STADE IIA	T2	N1	0
STADE IIB	T4a	N0	0
	T3	N1	0
STADE IIIA	3	2	0
	T2	N3	0
	4a	1	0
STADE IIIB	T3	N3	0
	T4b	N0-1	0
	T4a	N2	0
STADE IIIc	T4a	N3	0
	T4b	N2-3	0
STADE IV	Tout T	Tout N	1

## ANNEXE 3

### Fiche d'exploitation

- Nom :  
Age :  
Sexe :  
Niveau socioéconomique :  
Habitudes toxiques :  tabac  alcool  
Antécédent personnel d'ADK gastrique :  
Antécédent personnel d'autre Kc digestif  
Antécédent familial d'ADK gastrique  
Antécédent familial d'autre Kc digestif  
Hélicobacter pylori  oui  non
- Lésions précancéreuses :
    - Gastrite atrophique  Dysplasie
    - Ulcère gastrique  Polype gastrique
    - Métaplasie intestinale  Maladie de ménétrier
    - Gastrectomie partielle
  - Autres : type d'alimentation prise d'antisécrétoire
  - Délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostique :
  - Délai entre la première consultation et le diagnostique :
  - Signes fonctionnels :
    - Epigastralgies : ulcéreuses  atypiques
    - Reflux gastro oesophagien
    - Dyspepsie
    - Dysphagie
    - Sd de sténose pylorique
    - Hématémèses
    - Moelena
    - Sd anémique
    - Amaigrissement
    - Asthénie
    - Anorexie
  - Signes physiques :
    - Sensibilité épigastrique
    - Masse épigastrique
    - Sd paranéoplasique
    - Etat général : IMC

Cancers gastriques localement avancés : Etude rétrospective sur 5 ans,  
Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques

---

- Signes de déshydratation
- Signes de dénutrition
- Tares associées :
- FOGD :
- ✓ Siège : antropylorique
- Petite courbure
- Corps
- Cardia
- Grande courbure
- ✓ Etendue :
- Aspect :
- ✓
- Ulcéreux
- Bourgeonnant
- Infiltrant
- Hémorragique
- Autres :
- Histologie :
- ✓ Type histologique :
- Adénocarcinome tubuleux
- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux)
- Adénocarcinome à cellules indépendantes (cellules en bague à chaton)
- ✓ Degré de différenciation
- Bien différencié
- Moyennement différencié
- Indifférencié
- TDM abdominale:
- Classification TNM :
- Traitement :
- 1<sup>er</sup> groupe : Chimiothérapie néoadjuvante + chirurgie à visée curative :
- Protocole de chimiothérapie :
- Exploration chirurgicale :
- Geste :
- Anapath de la pièce : Ptnm

**2<sup>ème</sup> groupe** : Chirurgie première + radio chimiothérapie post opératoire :

Exploration chirurgicale :

Geste :

Anapath de la pièce :pTNM

Protocole de radiochimiothérapie :

Traitement palliatif : chirurgical : chimiothérapie :

➤ Complications :

Chirurgicale :

Toxicité médicamenteuse :

Lié au terrain :

➤ Surveillance :

➤ Evolution :

Survie :

Récidive :

Décès :

Rapport-Gratuit.com



*RESUMES*

## RESUME

Notre étude est rétrospective portant sur une période de 5 ans allant de 2008 à 2012 intéressants 39 dossiers de patients ayant un cancer gastrique localement avancé hospitalisés au service de chirurgie viscérale du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, et thérapeutiques des cancers gastriques localement avancés.

L'adénocarcinome gastrique venait en 1ère place des cancers gastriques (85,5%), et les formes localement avancés représentaient 40,2%. Le sexe ratio était de 1,6. La moyenne d'âge était de 54,8 ans avec des âges extrêmes allant de 18 ans à 79 ans.

Les facteurs de risques ont été dominés par l'infection à helicobacter pylori chez 43,5%, la gastrite atrophique chez 41 % des patients, le tabagisme chronique chez 33,3 %, l'alimentation riche en sel chez 38,4 %, l'alcoolisme chronique chez 23,1%, la dysplasie chez 17,9% et l'ulcère gastrique chez 7,6 % des patients.

La symptomatologie clinique a été dominée par les épigastralgies (100%), l'amaigrissement (82,05%), et les hémorragies digestives (71,8%). L'examen physique a retrouvé une masse épigastrique dans 18 % des cas et une sensibilité épigastrique dans 66,6% des cas. Le diagnostic a été confirmé par la fibroscopie et la biopsie pratiquées chez tous nos malades. Le processus tumoral était le plus souvent de siège antrale (69,5%) avec extension pylorique et/ou fundique, d'aspect ulcéro-bourgeonnant (84,6%).

Sur les données du bilan d'extension ; 46,2% des patients étaient classés T3NxM0, 28,2% étaient classés T3N+M0 et 25,6% étaient classés T4N+M0.

La chimiothérapie néo adjuvante a été réalisée dans 4 cas avec bonne réponse dans deux cas, la chirurgie première à visée curative a été réalisée dans 16 cas, suivie de radio chimiothérapie dans 8 cas.

Trois patients sont décédés avant la prise en charge thérapeutique, quatre patients sont décédés au cours de la chimiothérapie néo adjuvante, deux cas de récurrence tumorale ont été notés après 2ans de la chirurgie ; Absence de récurrence tumorale sur la TDM de contrôle chez six cas.

## SUMMARY

Our study was retrospective over a period of 5 years from 2008 to 2012. It interested 39 cases of patients with locally advanced gastric cancer hospitalized in the department of visceral surgery.

The aim of our study is to describe the epidemiological and clinical characteristics, as well as the treatment of locally advanced gastric cancer. The gastric adenocarcinoma was the 1st of all gastric cancers (85,5%), and locally advanced forms represented 40,2% of this histological type.

The sex ratio was 1,6. The average age was 54.8 years with ages ranging from 18 to 79 years.

The risk factors were dominated by infection in *H. pylori* to 43.5%, atrophic gastritis in 41% of patients, 33.3% chronic smoking, diet rich in salt in 38.4%, chronic alcoholism in 23.1%, the dysplasia in 17.9% and 7.6% in gastric ulcer patients.

The symptoms were dominated by epigastralgia (100%), weight loss (82,05%), while gastrointestinal bleeding was present in (71,8%). Physical examination found an epigastric mass in 18% and epigastric sensitivity in 66,6% of cases. The diagnosis of gastric adenocarcinoma was confirmed by fibroscopy and biopsy performed in all patients. The tumor aspect was mostly ulcerobourgeoned (84,6%). The tumor was mostly antral (69,5%). A proportion of 46.2% of patients were classified T3NxM0, 28,2% were classified T3N + M0 and 25,6% were classified T4N + M0.

Neoadjuvant chemotherapy was performed in 4 cases, with two good response, curative surgery was performed in 16 cases followed by chemoradiotherapy in 8 cases. Three patients died before the treatment. 4 patients died during the treatment. An average showed no recurrence in 6 cases and two cases of tumor recurrence 2 years after surgery.



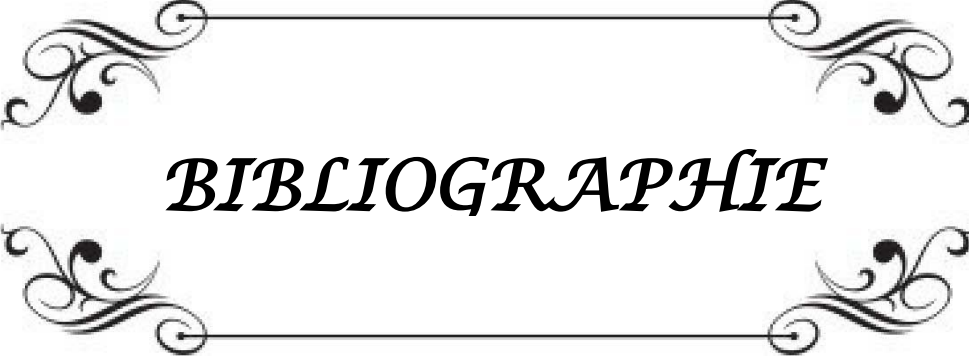
## ملخص

قمنا بدراسة بأثر رجعي خلال خمس سنوات من 2008 إلى 2012 حول 39 حالة سرطان المعدة ذات تطور محلي التي تم فحصها ومتابعتها في مصلحة الجراحة العامة. من اجل وصف الخصائص الوبائية والسريرية والعلاجية لسرطان المعدة ذات التطور المحلي. تأتي السرطانة الغدية للمعدة في المركز الأول في الأورام الخبيثة للمعدة (85,5%) وتمثل الحالات ذات التطور المحلي 40,2%. تمثل النسبة بين الجنسين 1,6. معدل العمر كان 54,8 سنة ويتراوح ما بين 18-79 سنة.

تجسدت عوامل الخطر في التهاب المعدة بالهليكوباكتريلوري بنسبة 43,5% من المرضى، التهاب المعدة الضموري عند 41%، التدخين عند 33,3%، التغذية الغنية بالملح عند 38,4%، ادمان الكحول عند 23,1%، خلل التنسج عند 17,9% والقرحة المعدية عند 7,6% من المرضى.

الأعراض كانت أساسا ألم شرسوفي (100%)، النحول 82,05%، نزيف هضمي 71,8%.

الفحص السريري وجد كتلة شرسوفية عند 18% تحسس شرسوفي 66,6%. تشخيص السرطان أكد بالفحص بالمنظار عند كل الحالات الورم كان يتمركز في التجويف المعدي (69,5%) وكان متبرعما ومتقرا 84,6%. إن دراسة التوسع السرطاني أعطانا المعلومات التالية: T3N×M0 (46,2%)، T3N+M0 (28,2%)، T4N+M0 (25,6%). قمنا بالعلاج الكيماوي قبل الجراحي عند 4 حالات وبالجراحة الأولية بهدف علاجي عند 16 حالة استكملت بعلاج كيماوي إشعاعي عند 8 حالة. أحصينا 3 حالات وفاة قبل العلاج و 4 حالات وفاة خلال العلاج الكيماوي. متابعة المرضى أظهرت 2 حالة رجوع المرض بعد سنتين من الجراحة وفي 6 حالات شفاء.



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **N. ABID. A. KHABIR. A. KHANFIR. M. FRIKHA**  
Interet de l'étude de la sur-expression de her-2 dans l'adénocarcinome gastrique à propos de 100 cas  
annpat.2012,09-055.
2. **SHEN FU, M.D., PH.D,\* JIADE J. LU, M.D., M.B.A.,**  
Intra operative radiotherapy combined with adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma  
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 72, No. 5, pp. 1488-1494, 2008
3. **W.-D. MENG. R.-X. CHU. B.-Z. WANG. L.-P. WANG. L.-L. MA**  
Helicobacter pylori infection and expressions of apoptosis-related proteins p53, ASPP2 and iASPP in gastric cancer and precancerous lesions  
Pathologie Biologie 2013,1-4.
4. **WEI J, NOTO J, ZAIKA E, ROMERO-GALLO J, CORREA P, EL-RIFAI W, ET AL.**  
Pathogenic bacterium Helicobacter pylori alters the expression profile of p53 protein isoforms and p53 response to cellular stresses.  
Proc Natl Acad Sci U S A 2012
5. **YANG Z, SHU X, CHEN L, CHEN J, XIE Y, LU NH.**  
Expression of p53-MDM2 feedback loop related proteins in different gastric pathologies in relation to Helicobacter pylori infection: implications in gastric carcinogenesis.  
Clin Res Hepatol Gas-troenterol 2012;36:235-43.
6. **L. MINEURA,\* E. JAEGLEA, Y. POINTREAU, F. DENISC**  
Gastric cancer  
Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S84-S93
7. **BERRINO F, SANT M, VERDECCHIA ET AL.**  
Cancer incidence in five continents.  
IARC Scientific Publication 2002, vol : 1, n°155.
8. **LING YANG.**  
Incidence and mortality of gastric cancer in China.  
World J Gastroenterol 2006 January 7 ; 12(1) :17-20.
9. **WAI K LEUNG, MING-SHIANG WU, YASUO KAKUGAWA**  
Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice  
Lancet Oncol 2008; 9: 279-87C

10. **EUROPEAN UNION NETWORK OF EXCELLENCE (EUNE) FOR GASTRIC CANCER STEERING GROUP**  
Gastric cancer in Europe  
British Journal of Surgery 2008; **95**: 406–408
11. **A. NAIM, N. URI**  
Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers gastriques : à propos de 144 cas du centre de radiothérapie et d'oncologie Ibn Rochd de Casablanca  
doi:10.1016/j.canrad.2010.07.602
12. **SEGOL.PH, ET AL.**  
Cancer de l'estomac. Notions fondamentales et diagnostic.  
Encycl Méd Chir (Paris France), Gastro-entérologie, 9-027-A-10, 1994, 18p.
13. **F.DELAHAYE**  
Devons-nous consommer moins de sel ?  
Presse Med. 2012; 41: 644-649
14. **BENHAMICHE.A.M.**  
Epidémiologie et étiologie des tumeurs gastriques malignes.  
Rev Prat 1997 ; 47 : 833-836.
15. **DEVESA SS, BLOT WJ, FRAUMENI JF JR.**  
Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States.  
Cancer 1998;83:2049-53
16. **JEAN -FRANCOIS BRETAGNE, STEPHANE CORBINAIS, LAURENCE GARIN, MAEL PAGENAULT.**  
Les cancers gastriques familiaux.  
Hépatogastro, 2003 ,4(10) :247-255.
17. **HEMMINKI K, JIANG Y.**  
Familial and second gastric carcinomas: a nation wide epidemiologic study from Sweden.  
Cancer 2002 ; 94 :1157-65.
18. **LAURENT-PUIG P.**  
Intérêt de la gastrectomie prophylactique chez les sujets porteurs d'une mutation délétère du gène de la E-cadhérine.  
Gastroenterol Clin Biol 2001; 25:931-2

19. **MAGALI SVRCEK**  
Les cancers héréditaires gastriques vus par le pathologiste  
Annales de pathologie (2010) 30S, S84—S87
20. **CALDAS C, CARNEIRO F, LYNCH HT, YOKOTA J, WEIESNER GL, POWEL**  
Familial gastric cancer: Overview and guidelines for management.  
J Med Genet 1999 ; 36 :873–80.
21. **INES NOBUKO NISHIMOTO ET AL.**  
Risk Factors for Stomach Cancer in Brazil (I): a Case–control Study among Non–Japanese  
Brazilians in São Paulo  
Japanese Journal of Clinical Oncology 32:277–283 (2002)
22. **HELLING.T.S, WOOD.W.G.**  
Gastric carcinoids and atrophic gastritis. Evidence for an association.  
Arch Surg 1983 ; 118 : 765–768.
23. **KING.R.M, VANHEEROEN.J.A, WEILAND.L.H.**  
The management of gastric polyps.  
Surg Gynecol Obstet 1982 ; 155 : 846–848.
24. **W.–D. MENG. R.–X. CHU. B.–Z. WANG. L.–P. WANG. L.–L. MA**  
Helicobacter pylori infection and expressions of apoptosis–related proteins p53, ASPP2  
and iASPP in gastric cancer and precancerous lesions  
Pathologie Biologie 2013,1–4
25. **MCFARLANE.GA, MUNRO.A.**  
Helicobacter pylori and gastric cancer.  
Br J Surg 1997 ; 84 : 1190–1199.
26. **JEAN–CHARLES DELCHIER**  
Manifestations digestives de l’infection à Helicobacter pylori chez l’adulte de la gastrite  
au cancer gastrique  
Presse Med. 2008; 37: 519–524
27. **MEYER.C, LOZAC’H.P.**  
Le cancer de l’estomac.  
Monographies de l’Association Française de Chirurgie, rapport présenté au 100<sup>ème</sup>  
Congrès Français de Chirurgie, Paris, 5–7 Octobre 1998.

28. **BURDICK.J.S ET AL.**  
Treatment of Ménétrier's with a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor.  
N Engl J Med 2000 ; 343 : 1697-1701.
29. **C.BOUDRAY, C.GRANGE**  
Association d'une anémie de Biermer et de tumeurs carcinoides gastriques revue med interne 1998 ;19 : 51-4.  
**Association d'une anémie de Biermer**  
C 2424
30. **Y. IMBERTA, J.-C. GRASSETA, E. DUPONTA, P. RISPAL A, J. LARRICQ**  
Surveillance endoscopique de l'estomac au cours de la maladie de Biermer ?  
La Revue de médecine interne ,2013 ; A32-A84.
31. **DENIS CHATELAINA, JEAN-FRANC , OIS FLEJOUR**  
Oesophageal and gastric pathology: Early neoplastic lesions. Case no. 7. Pyloric adenoma of the stomach  
Annales de pathologie (2011) 31, 385—389
32. **DAVENEY.C, FREEMAN.H, WAY.L.**  
Experimental gastric carcinogenesis in the rat : effect of hypergastrinemia and acid secretion.  
Am J Surg 1980 ; 49 : 139.  
[http ://www.medespace.com/cancero/basic/estomac/acceuil.htm](http://www.medespace.com/cancero/basic/estomac/acceuil.htm).
33. **HANSEN.N, ET AL.**  
Relationship between gastric acid secretion. Histopathology and cell proliferation kinetics in human gastric mucosa.  
Gastroenterology 1977 ; 73 : 453.
34. **MARCHESI.M ET AL.**  
E' possibile la correzione chirurgica delle lesioni istologiche croniche dello stomaco dopo gastroresezione ?  
Atti Soc It Chir 1987 : 485-489.
35. **TASSI.A , GORACCI.G.L , VOLPI.G , CIROCCHI.R.**  
Cancer primitif du moignon gastrique, à propos de huit observations.  
Ann Chir 1995 ; 49 (2) : 155-159.

36. **JEAN-CHARLES DELCHIER.**  
Les lésions précancéreuses gastriques : Quelle prévention ?  
Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 :D172-177.
37. **N MOURRA, JF FLEJOU.**  
Cancer de l'estomac : Anatomie pathologique.  
EMC gastro-entérologie.9-027-A-05.
38. **A. SRIVASTAVA, G.Y. LAUWERS**  
Gastric epithelial dysplasia: The Western perspective  
Digestive and Liver Disease 40 (2008) 641-649
39. **DE VRIES AC, HARINGSMA J, KUIPERS EJ.**  
The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to  
Helicobacter pylori infection.  
Helicobacter 2007;12:1-15.
40. **D. CHATELAIN**  
« Non-intestinal » oesophageal and gastric dysplasia: Terminology,  
diagnostic criteria  
Annales de pathologie (2012) 32S, S53—S57
41. **JEAN-CHARLES DELCHIER.**  
Les lésions précancéreuses gastriques : Quelle prévention ?  
Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 :D172-177.
42. **N MOURRA, JF FLEJOU.**  
Cancer de l'estomac : Anatomie pathologique.  
EMC gastro-entérologie.9-027-A-05.
43. **RUSSO A, MACONI G, SPINELLI P, ET AL.**  
Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in H pylori-  
positive subjects.  
[Am J Gastroenterol.](#) 2001 May;96(5):1402-8.
44. **PELETEIRO B, BASTOS J, BARROS H, LUNET N.**  
Systematic review of the prevalence of gastric intestinal metaplasia and its area-level  
association with smoking.  
[Gac Sanit.](#) 2008 May;22(3):236-247.

45. **NAYOUNG KIM, YOUNG SOO PARK, SUNG-IL CHO,**  
Prevalence and Risk Factors of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in a Korean Population Without Significant Gastroduodenal Disease  
Helicobacter ISSN 1523-5378
46. **ANNEMARIE C. DE VRIES,\* NICOLE C ET AL.**  
Gastric Cancer Risk in Patients With Premalignant Gastric Lesions: A Nationwide Cohort Study in the Netherlands.  
GASTROENTEROLOGY 2008;134:945-952
47. **NESE CALLI DEMIRKAN, MUGE TUNÇYUREK**  
Comparaison histo-pronostique des classifications des carcinomes gastriques en fonction de leur localisation  
Gastroentero Clin Biol 2002 ;2 ;610-615
48. **P KARILA-COHEN (1), T PETIT (2),**  
Adénocarcinome gastrique  
J Radiol 2004;85:1695-8
49. **SALMI** Profil épidémiologique des cancers gastriques (A propos de 215 cas)  
Thèse de médecine casablanca année 1995, n°166
50. **APARICIO, M YACOUB, P KARILA-COHEN, E RENE.**  
Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement.  
EMC-Chirurgie 9-027-A-10 1(2004).
51. **VENTURA L, CHIOMINTO A, DISCEPOLI S, VENTURA T, DI GIA COMO**  
Lack of pronostic significance in Goseki grading of gastric carcinoma.  
J Exp Clin Cancer Res 2002; 21:225-227
52. **P KARILA-COHEN,T PETIT, T APARICIO, J TEISSIER ET S MERRAN**  
Linéite gastrique  
J Radiol 2005;86:37-40
53. **T. JALLE ET AL.**  
Adénocarcinome hépatoïde de l'estomac. À propos d'un cas  
Annales de chirurgie 131 (2006) 213-215



54. **M.KMIECIAK LE CORGUILLÉ, B. PETITJEAN , S. BEAULIEU , R. VITTE,**  
Adénocarcinome gastrique peu différencié produisant de l'alfafoetoprotéine : tumeur hépatoïde ?  
Gastroenterol Clin Biol 2004;28:77-79
55. **JALEL BOUBAKER, MOHAMED JOUINI, SELMA BEN HAHHA BELLIL, SAMI KAROUI, AZZA FILALI, SLIM HAOUET**  
Le cancer gastrique à stroma lymphoïde  
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:523-525
56. **E. FRAMPAS**  
Les lymphomes : quelques notions de base que le radiologue doit connaître  
Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2013 ;94, 135-149
57. **P. LEHOURS, F. MÉGRAUD**  
Infections à Helicobacter pylori et lymphome gastrique du MALT  
ANTIBIOTIQUES, 2005 ; 7 : 97-105
58. **A. RUSKONÉ-FOURMESTRAUX , A. LAVERGNE-SLOVE , A. DELMER**  
  
Primary non Hodgkin lymphomas of the digestive tract  
EMC-Hématologie 2 (2005) 259-275
59. **M.BELHAJSALAH, E.BENBRAHIM, S.H.ZIDI , M.TANGOUR, H.KILANI,**  
Isolated primary gastric localization of a mantle cell lymphoma  
Annales de pathologie(2010) 30, 321-324
60. **S.SEKKATE1, M.KAIROUANI1, H.ABAHSSAIN1, B.SERJI**  
Tumeurs stromales gastro-intestinales  
Presse Med. 2012; 41: 917-926
61. **A.-S. RANGHEARD**  
Tumeur stromale gastro-intestinale  
Feuillets de Radiologie, 2005, 45, n° 6, 451-455
62. **J.COINDRE, J.ÉMILE, G.MONGES**  
Tumeurs stromales gastro-intestinales : définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique  
Ann Pathol 2005 ; 25 : 358 - 85

63. **B.LANDI, T.LECOMTE, A.BERGER, C.CELLIER**  
Traitement des tumeurs stromales digestives  
Gastroenterol Clin Biol 2004;28:893–901
64. **D.BENSIMHON**  
Imagerie des tumeurs stromales digestives  
J Radiol 2009;90:469–80
65. **M.BEYROUTI, R.BEYROUTI**  
Sarcomes gastriques  
Presse Med. 2008; 37: e60–e66
66. **VILLANACCI V, GAMBAROTTI M, UBIALI A, CERVI G, PULCINI G, DE CESARE V ET AL.**  
Chondrosarcomatous differentiation in diffuse-type gastric carcinoma.  
DigDis Sci 2006;51:1658–61.
67. **D.O'TOOLE**  
Tumeurs endocrines de l'estomac, de l'intestin grêle, du côlon et du rectum  
Gastroenterol Clin Biol 2006;30:276–291
68. **JEAN-YVES SCOAZEC**  
Oesophageal and gastric pathology: Early neoplastic lesions. Case no 8. An endocrine tumour of the stomach  
Annales de pathologie (2011) 31, 390—395
69. **COUVELARD A.**  
Tumeurs endocrines gastro-intestinales : particularités morphologiques et clinico-pathologiques.  
Ann Pathol 2005;25:499—509.
70. **N.MARCATO, K.SLIM, C.DARCHA, G.BOMMELAER.**  
Tumeurs gastriques.  
Traité de gastroentérologie, 2ème édition, chapitre 31, P 374–384
71. **THESAURUS DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE FRANCOPHONE, VERSION 2007**  
Fédération francophone de cancérologie digestive
72. **GIOVANNI MACONI, GIANPIERO MANES,**  
Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer  
World J Gastroenterol February 28, 2008, 14(8): 1149–1155

73. **HAJIANI ESKANDAR, SARMAST SHOSHTARI MOHAMMAD HOSSEIN**  
Clinical profile of gastric cancer in Khuzestan, southwest of Iran  
World J Gastroenterol 2006 August 14 ; 12(30) ; 4832-4835
74. **JOSEPH FAYÇAL, CHRISTOPHE BESSAGUET, JEAN-BAPTISTE NOUSBAUM , JEAN-MICHEL CAUVIN**  
Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the French district of Finistère between 1984 and 1995  
Gastroenterol Clin Biol 2005;29:23-32
75. **NOUREDDINEN AQODAD, DAFR-ALLAH BENAHAJAH**  
Profil épidémiologique du cancer de l'estomac au CHU Hassan II de Fès-Maroc  
Revue marocaine des maladies de l'appareil digestif 2007 ; 3 ; pp 3-9
76. **D MUTTER, J MARESCAUX**  
Gastrectomies pour cancer : principes généraux, anatomie vasculaire, anatomie lymphatique, curages  
Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-330-A, 2001, 8 p.
77. **E. KOFFI, J.C. KOUASSI**  
Le cancer gastrique : aspects épidémiologiques et prise en charge en milieu tropical  
Médecine d'Afrique Noire : 1999, 46 (1)
78. **BENCHIMOL.D, BAQUE.P.**  
Cancer de l'estomac.  
Rev Prat 1999 ; 49 : 1329-1336.
79. **REGENT.D, SHMUTZ.G, GENIN.G.**  
Pathologie de l'estomac et du duodénum.  
<http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/DIGESTIF/2DG.html>
80. **SOCIÉTÉ NATIONAL FRANÇAISE DE GASTRO ENTÉROLOGIE**  
Objectifs nationaux d'apprentissage en gastro entérologie version 2006  
www.snfge.asso.fr
81. **P KARILA-COHEN, T PETIT, T APARICIO, J TEISSIER ET S MERRAN**  
Linéite gastrique  
J Radiol 2005;86:37-40

82. **BIBEAU F, BOISSIÈRE-MICHOT F.**  
Expression des cibles dans les cancers gastriques. Place du pathologiste.  
Lettre Hepatogastrolenterol 2010 ; 2 :50-2.
83. **HOFMANN M, STOSS O, SHI D, ET AL.**  
Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study.  
Histopathology 2008 ; 52 : 797-805.
84. **BANG Y, CHUNG H, XU J, ET AL.**  
Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 positivity in the global screening programme of the ToGA trial. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 4556a.
85. **C.THIBAULT , W. KHODARI, M.LEQUOY, J. GLIGOROV, Y.BELKACÉMI**  
HER2 status for prognosis and prediction of treatment efficacy in adenocarcinomas: A review  
Critical Reviews in Oncology/Hematology xxx (2013) xxx-xxx
86. **A.CHAABANE , I. M'SAKNI , F. BOUGRINE , B. LAABIDI , A BOUZIANI**  
L'évaluation de Her-2/neu dans le cancer gastrique : à propos de 30 cas  
[dx.doi.org/10.1016/j.annpat.2012.09.092](https://doi.org/10.1016/j.annpat.2012.09.092)
87. **PROST P ET AL**  
Marqueurs tumoraux et cancer du tractus gastro intestinal  
EMC, gastroentérologie, 9-014-C 10,2002,9p
88. **FIROUZEH KAZEROUNI ,MARC ZINS, ANNIE SIBERT, YVES MENU**  
Bilan préopératoire du cancer gastrique  
Radiodiagnostic IV – Appareil digestif [33-120-A-20]
89. **SEOK LIM.MD, MI FIN YUN.MD**  
CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy  
Radiographics 2006, 26: 143-156.
90. **V. LAURENT,P .OLIVIER (2)**  
Imagerie et TEP scanner dans les cancers du tube digestif  
J Radiol 2008;89:413-37

91. **CHAMPAULT ,G AND AL**  
La laparoscopie dans le bilan d'extension des cancers de l'estomac  
Journal de chirurgie 1999, vol.136, n°3, pp. 150-155
92. **A.CHEVROT, L.VILMONT, V.BAZILE**  
rôle de l'imagerie dans le diagnostic et le traitement des cancers  
J Radio1 2006;87:1194-1431
93. **MSIKA.S.**  
Une gastrectomie pour cancer de l'antré : la gastrectomie polaire inférieure dite des 4/5.  
J Chir 1998 ; 135 : 169-172.
94. **PETER T. CAMPBELL, MARGARET SLOAN, AND NANCY KREIGER**  
Dietary Patterns and Risk of Incident Gastric Adenocarcinoma  
Am J Epidemiol 2008;167:295-304
95. **GOUZI.J.L, ET AL.**  
Acquisitions récentes dans le traitement chirurgical curatif du cancer de l'estomac.  
Ann Chir ; 53 (9).
96. **VENOOK.A, ET AL.**  
Practice guidelines for gastric cancer.  
Cancer J Sci Am 1996 ; 2-3 (Suppl.A) : 45-52.
97. **SEULIN.P, ET AL.**  
Cancer de l'estomac : les changements dans la stratégie chirurgicale ont-ils une influence sur les résultats ? Etude rétrospective sur 20 ans.  
Ann Chir 2000 ; 125 : 131-136.
98. **WANEBO.HJ ET AL.**  
Role of splenectomy in gastric cancer : adverse effect of elective splenectomy on long term survival.  
J Am Coll Surg 1997, 185 : 177-184.
99. **CHARETON.B ET AL.**  
Prospective randomized trial comparing Billroth I and Billroth II procedures for carcinoma of the gastric antrum.  
Am Coll Surg 1996 ; 183 : 1990-1994.

100. **BAILJ.P.**  
Dégastro-gastrectomie pour cancer sur moignon gastrique.  
J Chir 1999 ; 136 : 140-144.
101. **PRADERE.B, BLOOM.E, LABBE.F, SEULIN.P, GOUZI.J.L.**  
Techniques de lymphadénectomie type D2 et «D1,5 » dans la chirurgie du cancer de l'estomac.  
Ann Chir 1999 ; 53 (9) : 915-919.
102. **FOLLI.S ET AL.**  
Early gastric cancer : prognostic factors in 223 patients.  
Br J Surg 1995 ; 82 : 952-956.
103. **HAYES.N ET AL.**  
Radical lymphadenectomy in the management of early gastric cancer.  
Br J Surg 1996 ; 83 : 1421-1423.
104. **MAEHARA.Y, OSHIRO.T, ENDO.K.**  
Clinical significance of occult micrometastasis in lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence.  
Surgery 1996 ; 119 : 3097-3102.
105. **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;11:439-49.
106. **JOURNAL DE CHIRURGIE VISCERALE (2011) 148, 1-2**  
Gastric cancer: So much has changed for surgeons!
107. **COTTE, F.-N. GILLY, A.-C. BEAUJARD, O. GLEHEN**  
Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer  
Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 653-658
108. **KODAMA.Y ET AL.**  
Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types.  
Cancer 1983 ; 51 : 320-326.

109. **GUADAGNI.S, ET AL.**  
Résultats à long terme du traitement chirurgical des cancers précoces de l'estomac.  
Ann Chir 1994 ; 48 (7) : 647-653.
110. **GLEHEN.O ET AL.**  
L'adénocarcinome de l'estomac. Evolution du traitement chirurgical dans une série de  
350 cas.  
Ann Chir 2000 ; 125 : 744-751.
111. **JOHN C LAYKE AND PETER P LOPEZ.**  
Gastric cancer: Diagnosis and treatment options.  
American family physician 2004; 69: 1133-40
112. **RYAN SWAN, THOMAS J MINER**  
Current role of surgical therapy in gastric cancer  
World J Gastroenterol 2006 January 21; 12(3): 372-379
113. **KAREN BECKER AND AL**  
Neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced gastric carcinoma  
CANCER April 1, 1999 / Volume 85 / Number 7/pages1484-1489
114. **FOCAN, F. KREUTZ, L. LONGREE**  
Intérêt de la chronothérapie dans le traitement pluridisciplinaire des cancers de  
l'oesophage et de l'estomac  
Pathologie Biologie 55 (2007) 181-185
115. **SOUSSE.F, NGUYEN-BOUCHE.T.N, BOUCHE.O.**  
La chimiothérapie dans les cancers de l'estomac.  
Lettre Cancérologue 2001 ; X (4).
116. **SALMON.R.J.**  
Tumeurs gastriques (monographie).  
Rev Prat 1997 ; 47 : 832-873.
117. **DAVID CUNNINGHAM, M.D., WILLIAM H.**  
Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal  
Cancer  
N Engl J Med 2006;355:11-20.

118. **HÖFLER H, LANGER R.**  
Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in carcinomas of the upper gastrointestinal tract. Recent Results Cancer Res. 2007;176:33-6.
119. **L. MINEUR A, F. LACAINE , M. YCHOU , J.F. BOSSET , A. DABAN**  
Chimioradiothérapie dans le traitement adjuvant des adénocarcinomes gastriques: réelle avancée ?  
Cancer/Radiother 6 (2002) Suppl 1 : 13-23.
120. **E. COTTE, F.-N. GILLY, A.-C. BEAUJARD, O. GLEHEN**  
Chimiohyperthermie intrapéritonéale dans le traitement des carcinomes péritonéales d'origine gastrique.  
Cancer/Radiothérapie (2008).
121. **CUNNINGHAM D, STARLING N, RAO S, IVESON T, NICOLSON M, COXON F ET AL.**  
Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358:36-46
122. **SHAH M, SHIBATA S, STOLLER RG, KEMENY M, RITCH PS, KRISHNAMURTHI SS ET AL.**  
Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinome.  
J Clin Oncol 2010;28 (suppl) abstr 4014
123. **VAN CUTSEM E, C. BONI, J. TABERNERO, B. MASSUTI, D. A. RICHARDS,.**  
Randomized phase II study (GATE study) of docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer.  
J Clin Oncol 2011;29 (suppl) abstr 4018
124. **TEBUTT NC, CUMMINS MM, SOURJINA T, STRICKLAND A, VAN HAZEL G**  
Randomised, non comparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5 fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer: the AGITG ATTAX trial. Br J Cancer 2010;102: 475-81
125. **GUIMBAUD R, LOUVET C, BONNETAIN F, VIRET F, SAMALIN E, GORNET J, ET AL.**  
Final results of the intergroup FFCD-GERCOR-FNCLCC 03-07 phase III study comparing two sequences of chemotherapy in advanced gastric cancer.  
Ann Oncol 2010;21 (suppl 8) abstr 8010.



126. **M.FONCKA, R. BRUNET, Y. BECOUARN ET AL**  
Evaluation of efficacy and safety of FOLFIRI for elderly patients with gastric cancer: A first-line phase II study  
Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology (2011) 35, 823—830
127. **FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER**  
Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac Cancers du cardia, autres types histologiques exclus Recommandations pour la pratique clinique  
Gastroenterol Clin Biol 2005;29:41-55
128. **M. YCHOU**  
Recommandations pour la pratique clinique :  
Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge par radiothérapie des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac (cancers du cardia, autres types histologiques exclus)  
Cancer/Radiothérapie 8 (2004) 322-335
129. **P. MICHEL**  
Cancer de l'estomac. Le point thérapeutique en 2008  
Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 649-652
130. **FLORIAN OTTO, GREGOR FÜRSTENBERGER**  
Le cancer gastrique opérable: nouvelles approches thérapeutiques multimodales  
Forum Med Suisse 2008;8(41):773-776
131. **MACDONALD JS, SMALLEY SR,**  
Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.  
N Engl J Med. 2001; 345(10):725-30.
132. **COBURN NG, GOVINDARAJAN A,**  
Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4041 Patients.  
Ann Surg Oncol 2008;15:500-7.
133. **KIM S, LIM DH,**  
An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach.  
In J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1279-85.

- 134. S. BOUTAYEB , Y. BENSOUDA**  
Targeted therapies in digestive oncology  
Pathologie Biologie 60 (2012) 264-268
- 135. ALLEGRA CJ, YOTHERS G, O'CONNELL ET AL.**  
Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon:  
results of NSABP protocol C-08.  
J Clin Oncol 2011;29:11-6.
- 136. P.SENESSE ,X.HEBUTERNE**  
Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : besoins nutritionnels, énergétiques et  
protéiques, au cours de la prise en charge du cancer chez l'adulte  
Nutrition clinique et métabolisme 26 (2012) 189-196
- 137. P. SENESSE, M.VASSON**  
Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment évaluer l'état  
nutritionnel d'un malade atteint de cancer ?  
Nutrition clinique et métabolisme 26 (2012) 165-188
- 138. X. HEBUTERNE, R.BENSADOUN**  
Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : place de la pharmaconutrition en  
cancérologie  
Nutrition clinique et métabolisme 26 (2012) 247-268
- 139. G.ZEANANDIN , R.THIBAULT**  
Prise en charge nutritionnelle après gastrectomie totale  
Nutrition clinique et métabolisme 27 (2013) 56-61
- 140. HUGUIER.M.**  
Cancer de l'estomac.  
Rev Prat 1996 ; 46 : 1005-1009.
- 141. PECTASIDES.D, ET AL.**  
CEA, CA 19-9 and CA-50 in monitoring gastric carcinoma.  
Am J Clin Oncol 1997 ; 20 : 348-353
- 142. BERGER.F ET AL.**  
Etude rétrospective de 225 cancers gastriques observés en chirurgie de CHU de 1968 à  
1980.  
Ann Chir 1986 ; 40 (1) : 14-20.

143. **BOUILLOT J.L, MENEGAUX.F, ALEXANDRE.J.H.**  
Cancer de l'estomac. Etude retrospective et pronostique. A propos de 210 malades opérés.  
Ann Chir 1988 ; 42 (6) : 395-401.
144. **HIROAKI SAITO, TOMOHIRO OSAKI, DAIKI MURAKAMI, TERUHISA SAKAMOTO**  
Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer.  
The American Journal Of Surgery 2006; 192: 296-300.
145. **SIMON MSIKA, ANNE-MARIE BENHAMICHE, PATRICK RAT, JEAN FAIVRE**  
Pronostic à long terme du cancer gastrique dans la population de Côte-d'Or  
Gastroenterol Clin Biol 2000; 24:649-655
146. **J TAÏEB, V BOIGE, M DUCREUX**  
Chimiothérapie des cancers du tractus digestif haut  
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9-120-A-30
147. **KAZUMASA MIKI, M.D., MASUO MORITA**  
Usefulness of Gastric Cancer Screening Using the Serum Pepsinogen Test Method  
The américain journal of gastro enterology Vol. 98, No. 4, 2003
148. **C.FENOGLIO-PREISER, F.CARNEIRO, P.CORREA, P.GUILFORD.**  
Gastric carcinoma.  
Pathology and Genetics: Tumours of the digestive system 2003; 39-52.
149. **J.D.KORWIN**  
Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à Helicobacter pylori  
Presse Med. 2013; 42: 309-317
150. **W-D. MENG A, R.-X. CHU A**  
Infection à Helicobacter pylori et les expressions de l'apoptose liée à p53, PAES et PPEEE dans le cancer gastrique et des lésions précancéreuses  
Pathologie Biologie xxx (2013) xxx-xxx
151. **V COTTET, C BONITHON KOPP, J FAIVRE**  
Prévention primaire des cancers du tube digestif.  
EMC-Chirurgie 2004 ; 1 :32-46.

**152. NICHOLAS J. TALLEY, KWONG MING FOCK AND AL**

Gastric Cancer Consensus Conference Recommends *Helicobacter pylori* Screening and Treatment in Asymptomatic Persons From High-Risk Populations to Prevent Gastric Cancer.

Am J Gastroenterol 2008; 103: 510- 514.

**153. TING KIN CHEUNG, HARRY H.X. XIA, AND BENJAMIN C.Y. WONG**

*Helicobacter pylori* eradication for gastric cancer prevention

J Gastroenterol 2007; 42[Suppl XVII]:10-15

**154. L. MINEUR, E. JAEGLE, Y. POINTREAU, F. DENIS**

Gastric cancer

Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S84-S93

## قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم أن أراقبَ الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال بآذلاً

وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلاً رعائتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه الله ورَسُولِهِ

والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد





**سرطان المعدة ذا التطور المحلي :  
دراسة بأثر رجعي خلال 5 سنوات،  
الصور الوبائية، السريرية والعلاجية**

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2012

**من طرف**

**السيدة ابتسام أقديم**

المزودة في 27 شتنبر 1985 بورزازات

**نيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية :**

سرطان - المعدة - تطور محلي - وبائيات -  
تشخيص - علاج

**اللجنة**

الرئيس

**السيد ب. فينش**

أستاذ في الجراحة العامة

المشرف

**السيد ر. بن الخياط**

أستاذ في الجراحة العامة

الحكام

**السيد ع. لوزي**

أستاذ في الجراحة العامة

**السيد م. زوبر**

أستاذ في الإنعاش والتخدير

**السيد ع. عاشور**

أستاذ في الجراحة العامة

**السيدة ن. شريف ادريسي الكونوني**

أستاذة مبرزة في الفحص بالأشعة