

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

People's Democratic Republic of Algeria

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Badji Mokhtar-Annaba University

Faculty of Medicine

Vice Deanship of post-graduation

scientific research and external relations



جامعة باجي مختار - Annaba

كلية الطب

ديانة العمادة لما بعد التدرج

والبحر العلمى والعلاقات الخارجية

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat En Sciences Médicales

**Résultats oncologiques du traitement chirurgical des
adénocarcinomes gastriques opérés après chimiothérapie
préopératoire au niveau du service de chirurgie générale du
CHU Annaba**

Présentée par Dr : **Rouainia Bouchra**

Maitre-assistant Hospitalo-Universitaire en Chirurgie générale

Directeur de Thèse : Pr ARBAOUI Nadia

Université de Annaba

Le Jury :

Président

Pr. BENDJABALLAH Saadoune

Université de Constantine

Examineur

Pr. YASSI Fatiha

Université de Annaba

Examineur

Pr. DJEDI Hanene

Université de Annaba

Examineur

Pr. HADDAD Salim

Université de Annaba

Examineur

Pr. BAFDEL Omar

Université de Batna

Invité d'honneur : Pr SAIDANI Mustapha

Université d'Alger

Année Universitaire 2022/2023

Remerciements

À notre Maitre et Directrice de thèse

Professeur ARBAOUI Nadia

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ma thèse.

Travailler à vos côtés depuis 2017 a été un véritable honneur pour moi. Votre soutien infaillible, vos conseils éclairés, votre leadership bienveillant et vos orientations précieuses ont jalonné chacune des étapes de ces années de travail. Vous avez généreusement partagé votre expertise et fait preuve d'une patience infinie.

Je suis extrêmement reconnaissante du temps que vous avez consacré et des efforts considérables que vous avez déployés pour diriger et mener à bien ce travail.

Votre haut niveau de compétence, votre clairvoyance et toutes vos qualités humaines ont été une source inépuisable d'apprentissage pour moi.

Je tiens à souligner l'impact profond que vous avez eu sur ma formation académique et professionnelle. Votre encadrement m'a permis de développer mes compétences, de nourrir ma passion pour la recherche et de progresser dans mon parcours scientifique.

Professeur ARBAOUI, vous êtes une source d'inspiration et un modèle à suivre pour moi. Je suis honorée d'avoir eu l'opportunité de travailler à vos côtés et je suis certaine que les enseignements que vous m'avez transmis continueront à guider ma carrière professionnelle.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères et ma profonde reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À Notre Maître et Invité d'Honneur

Pr. SAAIDANI Mustapha

Vous avez accepté, avec grand intérêt, de diriger initialement ce travail et faciliter par la suite la continuation du projet avec mon Directeur de thèse

Pr. ARBAOUI. Nadia

Merci Professeur pour votre aide, votre gentillesse, votre disponibilité et pour le partage de vos expériences professionnelles.

Je tiens à vous remercier également pour vos encouragements, vos précieux conseils et toutes les réponses à mes questions.

Recevez l'expression de toute ma haute considération.

À notre Maitre et Président de Jury de thèse

Professeur BENDJABALLAH Saadoune

*Je vous remercie professeur infiniment de me faire l'honneur de présider le jury
de cette thèse.*

*Votre dévouement inébranlable envers la spécialité et votre exemplarité en tant
qu'enseignant chercheur rehaussent l'importance et la qualité de ma thèse.*

*Votre expérience et votre expertise sont des atouts précieux qui enrichissent la
légitimité de mon travail.*

*Je suis honorée de pouvoir bénéficier de vos conseils et de vos remarques
constructives pour améliorer davantage ma recherche.*

*Je vous prie d'agréer, Professeur, l'expression de ma haute considération et de
ma profonde gratitude.*

À notre Maitre et Juge de thèse

Professeur YASSI Fatiha

Je souhaite exprimer ma gratitude pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ma thèse.

Votre expertise et votre perspicacité contribueront sans aucun doute à l'évaluation rigoureuse et au raffinement de mon travail.

Votre présence bienveillante et vos encouragements constants ont été une source de motivation pour moi, me poussant à donner le meilleur de moi-même.

Je suis sincèrement reconnaissante pour les moments où vous avez pris le temps de partager vos précieux conseils et vos suggestions constructives, qui ont enrichi mon travail et m'ont permis de progresser.

Veillez recevoir, Professeur, ma très haute considération et mon profond respect.

À notre Maître et Juge de thèse

Professeur Haddad Salim

Je vous remercie professeur de me faire l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail.

Votre manière d'enseigner, de partager vos connaissances et d'encourager la recherche a suscité en moi un désir ardent d'explorer les frontières de cette discipline.

Chaque fois que j'ai sollicité votre aide, vous avez fait preuve d'une écoute attentive et vous avez toujours été prêt à me soutenir. Votre disponibilité et votre générosité ont grandement contribué à la réussite de cette recherche.

Veillez accepter, Professeur, mon plus grand respect et ma gratitude sincère envers vous

À notre Maitre et Juge de thèse

Professeur BAFDEL Omar

Je tiens à exprimer ma gratitude, Professeur, pour m'avoir honorée en évaluant ma thèse.

Votre expertise est remarquable et votre passion pour le domaine est contagieuse. Grâce à vous j'ai été inspirée à poursuivre des recherches approfondies.

Votre participation et votre soutien sont des sources d'inspiration et de motivation pour moi, et je suis honorée de pouvoir bénéficier de vos conseils éclairés lors de la soutenance de ma thèse.

Veillez agréer, Professeur, mes respects les plus distingués et ma gratitude sincère.

À Notre Maître et Juge de thèse

Professeur DJEDI Hanene

Je suis très honorée pour votre présence dans ce jury. Je vous exprime mes remerciements pour l'amabilité et la bienveillance avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Je tiens à vous remercier pour votre gentillesse, votre disponibilité et pour le partage de vos expériences professionnelles.

De vos conseils et surtout pour votre sourire permanent.

Laissez-moi vous témoigner toute mon admiration et mon profond respect.

*Un grand Merci à tous mes maîtres et à tous les chirurgiens du service de chirurgie générale et digestive CHU Annaba, en particulier **Dr ABDI Karim** pour sa disponibilité au cours de mes premières interventions de gastrectomie ainsi pour son iconographie bien choisie. Tout le respect est pour lui.*

*A **DR.Touaitia.Lamia**, très chère amie qui a apporté une aide précieuse dans les illustrations anatomopathologiques.*

Aux oncologues médicaux, les Professeurs H.Athamnia, N.Kouadri, et tous les oncologues du service d'oncologie médicale du CLCC CHU d'Annaba qui ont participé à ce travail, merci pour votre disponibilité et contribution active ; sans vous et vos équipes, ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Mes remerciements vont également à tout le Personnel médical, paramédical et administratif des services de chirurgie générale et digestive CHU Annaba ainsi le service d'oncologie médicale et le service d'anatomopathologie CLCC Annaba.

Ma plus profonde gratitude va à ma famille et à mes amies pour leur amour, leurs encouragements et leur compréhension tout au long de ce parcours. Leur soutien constant a été une source de motivation et de force.

A tous ceux qui me connaissent, qui me sont chers, et que je n'ai pas pu nommer ici, car vous êtes si nombreux...

A tous mes patients, merci pour votre confiance.

Dédicaces

Tout d'abord, louange à « Allah » qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long du travail et m'a inspirée la patience, les bons pas et les justes reflexes.

Dieu Merci.

A Ma Très Chère Mama,

A qui je dois tout, et pour qui, aucune dédicace ne saurait montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour elle. Merci pour tout ce que vous avez enduré pour nous Mama, merci pour l'amour, les bénédictions, les prières et les sages conseils que vous n'avez jamais cessés de nous prodiguer. Que cette thèse soit au niveau de votre attente, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens.

Cette réussite est la tienne Mama.

A Mon Très Cher Baba,

Autant de phrase et d'expression aussi éloquentes ne sauraient exprimer ma gratitude, mon amour, et toute ma reconnaissance. Un grand merci pour toutes les valeurs morales que vous m'avez inculquées, et l'éducation, aux conseils que vous m'avez donnés. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain. Que dieu le tout puissant vous procure la santé, le bonheur et la prospérité.

Je sais que tu es fier de moi aujourd'hui Baba.

A Mes Chères Sœurs Dhoha et Alàa et A Mon Cher Frère Aymen et sa femme

Selma

Aucune dédicace ne serait témoin de mon profond amour, mon immense gratitude et mon plus grand respect, car je ne pourrais jamais oublier la tendresse, le soutien et l'amour dévoué par lesquels vous m'avez toujours entouré depuis mon enfance.

Je sais la fierté que vous ressentez à mon égard. En retour, je tiens à vous honorer par ce travail.

De tout mon cœur, je voudrais vous dire que je vous aime tant !

A Mon mari Raouf, Mes Chères Princesses « Nour, Jana et Chahd »

Excusez mes longues absences, mes journées interminables et mon indisponibilité, Merci pour les beaux sourires, l'affection, l'amour et l'attention,

Je vous porte dans mon cœur

***À Ma Belle Famille, Mère Fatiha, Père Smain, Sousou, Ramzi, Insaf, Salim et
Nasro***

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour le temps précieux que vous avez consacré à prendre soin de mes enfants en mon absence. Votre présence constante et votre volonté de prendre le relais et de veiller sur eux témoignent de votre générosité et de votre affection pour notre famille.

À Moufida, Mon amie, Ma sœur et Mon Roc,

Je te suis infiniment reconnaissante de ton aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse, ainsi que pour les longues journées et nuits de travail que nous avons passées ensemble. Tu as été là à chaque étape, me prodiguant ton aide et tes conseils avec une générosité inégalée. Merci pour tout, ma chère Moufida. Je suis extrêmement chanceuse de t'avoir dans ma vie.

À Lilia, Ma Meilleure Amie, je suis profondément reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Ta gentillesse, ta générosité et ton amour inconditionnel sont des qualités rares et précieuses. Je sais que notre amitié durera pour toujours.

À Nawel, Ma chère Jumelle, je te remercie du fond du cœur pour tout ce que tu apportes dans ma vie. Ton affection, ton amour, tes conseils et tes prières sont des trésors que je chérirai toujours.

Merci à tous mes proches.

Et à vous chers lecteurs.

ROUAINIA BOUCHRA

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-------------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | i |
| LISTE DES FIGURES | iv |
| LISTE DES TABLEAUX | viii |
| LISTE DES ANNEXES | xii |
| INTRODUCTION | 0 |
| PROBLEMATIQUE | 4 |
| OBJECTIFS | 11 |
| REVUE DE LA LITTERATURE | 13 |
| Chapitre I : ADENOCARCINOME GASTRIQUE | 14 |
| I.1. Epidémiologie | 15 |
| I.1.1. Epidémiologie descriptive | 15 |
| I.2. Diagnostic positif | 16 |
| I.2.1. Manifestations cliniques..... | 16 |
| I.2.2. Endoscopie Oeso Gastro Duodénale avec biopsie | 17 |
| I.2.3. Réalisation de biopsie..... | 18 |
| I.2.4. Classification anatomopathologique | 19 |
| I.3. Bilan d'extension | 21 |
| I.3.1. TDM thoraco- abdomino-pelvienne | 21 |
| I.3.2. Echoendoscopie digestive haute | 21 |
| I.3.3. Laparoscopie exploratrice | 22 |
| I.4. Stadification | 22 |
| CHAPITRE II : TRAITEMENT | 23 |
| II.1. CHIMIOTHERAPIE PERIOPERATOIRE | 24 |
| II.1.1. Objectifs | 25 |
| II.1.2. Principaux schémas thérapeutiques | 25 |
| II.1.2.1. FLOT..... | 25 |
| II.1.2.2. ECF/ ECX/EOX | 26 |
| II.1.3. Complications / incidents | 27 |
| II.1.4. Réévaluation de la réponse tumorale après chimiothérapie | 28 |
| II.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL | 29 |

| | |
|--|-----------|
| II.2.1. Étendue anatomique et stade | 30 |
| II.2.1.1. Description de la tumeur primitive | 30 |
| II.2.1.2. Métastase ganglionnaire | 32 |
| II.2.2. Principes de résection | 34 |
| II.2.2.1. Marges..... | 34 |
| II.2.2.2. Sélection de la gastrectomie..... | 34 |
| II.2.2.3. Étendue de la dissection des ganglions lymphatiques..... | 34 |
| II.2.3. Reconstruction après gastrectomie..... | 36 |
| II.2.3.1. Gastrectomie totale | 36 |
| II.2.3.2. Gastrectomie distale | 36 |
| II.3. SURVEILLANCE POST TRAITEMENT..... | 37 |
| PARTIE PRATIQUE..... | 39 |
| I- Patients et méthodes | 40 |
| I.1. Type de l'étude | 41 |
| I.2. Population à étudier | 41 |
| I.2.1. Critères d'inclusion | 41 |
| I.2. 2. Critères de non-inclusion..... | 42 |
| I.2.3. Critères de non-inclusion secondaires..... | 42 |
| I.2.4. Echantillon de patients | 42 |
| I.3. Période de l'étude..... | 43 |
| I.4. Recrutement des patients | 43 |
| I.5. Méthodes - Déroulement de l'étude | 44 |
| I.5.1. Evaluation pré thérapeutique du patient | 44 |
| I.5.2. Evaluation pré thérapeutique de la pathologie | 46 |
| I.5.3. RCP | 49 |
| I.5.4. Traitement..... | 49 |
| I.5.4.1. Information du patient | 50 |
| I.5.4.2. Consentement éclairé..... | 50 |
| I.5.4.3. Protocole de chimiothérapie | 50 |
| I.5.4.4. Réévaluation post chimiothérapie..... | 53 |
| I.5.4.5. Préparation à la chirurgie | 54 |
| I.5.4.6. La chirurgie | 58 |
| I.5.5. Prise en charge de la pièce opératoire | 63 |
| I.5.6. Traitement adjuvant..... | 65 |
| I.5.7. Suivi des patients..... | 66 |

| | |
|--|------------|
| I.6. La récurrence | 67 |
| I.7. Personnels impliqués dans l'étude..... | 68 |
| I.8. Techniques statistiques..... | 69 |
| II-RESULTATS..... | 71 |
| II.1. Description des groupes de l'étude | 72 |
| II.2. Caractéristiques socio-démographiques des patients | 75 |
| III.2.1. Age..... | 75 |
| III.2.2. Sexe | 76 |
| III.2.3. Origine et provenance des patients..... | 77 |
| II.2.4. Autres caractéristiques générales | 78 |
| II.3. Caractéristiques des patients selon le terrain | 79 |
| II.3.1. BMI | 79 |
| II.3.2. Pourcentage d'amaigrissement | 80 |
| II.3.3. Antécédents | 81 |
| II.3.4. Statut tabagique | 83 |
| II.3.5. Indice de performance selon l'échelle ECOG | 84 |
| II.3.6. Indice d'évaluation gériatrique G8 | 85 |
| II.4. Caractéristiques de la pathologie..... | 86 |
| II.4.1. Manifestations cliniques..... | 86 |
| II.4.2. Données biologiques | 88 |
| II.4.3. Données endoscopiques..... | 91 |
| II.4.4. Données morphologiques | 97 |
| II.4.5. Marqueurs tumoraux | 99 |
| II.5. Chimiothérapie | 101 |
| II.5.1. Répartition des patients en fonction des centres de chimiothérapie | 101 |
| II.5.2. Protocole de chimiothérapie | 102 |
| II.5.3. Observance de la chimiothérapie | 102 |
| II.5.3. 1. Observance en préopératoire..... | 103 |
| II.5.3. 2. Observance en post opératoire | 105 |
| II.5.4. Tolérance et toxicité de la chimiothérapie entre les deux groupes | 108 |
| II.6. Réévaluation post chimiothérapie | 111 |
| II.6.1. γ T post chimiothérapie..... | 111 |
| II.6.2. γ N post chimiothérapie | 112 |
| II.7. Chirurgie..... | 114 |
| II.7.1. Délai de la chirurgie | 114 |

| | |
|--|------------|
| II.7.2. Type de résection chirurgicale | 115 |
| II.7.3. Description des patients non résécable | 116 |
| II.7.4. Curage ganglionnaire..... | 122 |
| II.7.5. Gestes associés à la chirurgie | 122 |
| II.7.6 Durée opératoire | 123 |
| II.7.7. Pertes sanguines per opératoires | 123 |
| II.7.8 Transfusion sanguine..... | 124 |
| II.7.9. Reprise du transit | 124 |
| II.7.10. Reprise de l'alimentation..... | 125 |
| II.7.11. Séjour post opératoire..... | 126 |
| II.7.12. Morbimortalité | 127 |
| II.7.12.1. Mortalité post opératoire | 127 |
| II.7.12.2. Reprise chirurgicale | 128 |
| II.7.12.3. Morbidité post opératoire | 129 |
| II.8. Anatomie pathologique..... | 132 |
| II.8.1. Taille de la tumeur | 132 |
| II.8.2. Présentation macroscopique de la tumeur | 134 |
| II.8.3. Marge de résection proximale..... | 135 |
| II.8.4. Marge de résection distale | 137 |
| II.8.5. Grade de différenciation..... | 138 |
| II.8.6. Extension pariétale ypT | 139 |
| II.8.7. Nombres de ganglions prélevés..... | 140 |
| II.8.8. Nombres de ganglions envahis..... | 141 |
| II.8.9. N Ratio (N+/N-)..... | 142 |
| II.8.10. Degré d'envahissement ganglionnaire ypN | 143 |
| II.8.11. Stade UICC | 144 |
| II.8.12. La classification de Becker | 146 |
| II.8.13. Embole vasculaire..... | 148 |
| II.8.14. Engainement périnerveux | 149 |
| II.8.15. Résection | 150 |
| II.9. Récidive..... | 151 |
| II.9.1. Type de récidence | 152 |
| II.10. Complications à distance | 155 |
| II.11. Décès..... | 156 |
| II.11.1. Causes de décès..... | 157 |
| II.12. Survie globale | 158 |

| | |
|--|------------|
| II.12.1. Survie Globale (SG) de la série | 158 |
| II.12.2. Survie globale dans chaque groupe de chimiothérapie | 159 |
| II.12.3. Survie globale en fonction de l'âge..... | 161 |
| II.12.4. Survie globale en fonction du sexe | 162 |
| II.12.5. Survie globale en fonction de la localisation de la tumeur | 164 |
| II.12.6. Survie globale en fonction de la classification de Lauren | 165 |
| II.12.7. Survie globale en fonction du degré de différenciation..... | 169 |
| II.12.8. Survie globale en fonction du type de gastrectomie | 173 |
| II.12.9. Survie globale en fonction du stade ypT..... | 174 |
| II.12.10. Survie globale en fonction de ypN | 178 |
| II.12.11. Survie globale en fonction du stade UICC..... | 182 |
| II.12.12. Survie globale en fonction de la récurrence | 183 |
| II.12.13. Survie globale en fonction du type de récurrence..... | 184 |
| III.13. Survie sans récurrence | 186 |
| II.13.1. Survie sans récurrence (SSR) dans la série..... | 186 |
| II.13.2. Survie sans récurrence en fonction du type de chimiothérapie reçue | 187 |
| II.13.3. Survie sans récurrence en fonction du sexe | 189 |
| II.13.4. Survie sans récurrence en fonction de l'âge..... | 190 |
| II.13.5. Survie sans récurrence en fonction du délai de la chirurgie après la chimiothérapie..... | 192 |
| II.13.6. Survie sans récurrence en fonction du type de gastrectomie | 196 |
| II.13.7. Survie sans récurrence en fonction du délai de la chimiothérapie après chirurgie | 197 |
| II.13.9. Survie sans récurrence en fonction des résultats anatomo-pathologiques de la pièce opératoire | 198 |
| II.13.9.1. Siège de la tumeur..... | 198 |
| II.13.9. 2. Survie sans récurrence en fonction de la taille de la tumeur..... | 200 |
| II.13.9. 3. Survie sans récurrence en fonction de la marge de résection proximale | 202 |
| II.13.9. 4. Survie sans récurrence en fonction de la classification de Lauren..... | 206 |
| II.13.9. 5. Survie sans récurrence en fonction du degré de différenciation | 209 |
| II.13.9. 6. Survie sans récurrence en fonction du ypT..... | 211 |
| II.13.9. 7. Survie sans récurrence en fonction du ypN | 214 |
| II.13.9. 8. Survie sans récurrence en fonction du Ratio N+/N (LNR) | 216 |
| II.13.9. 13. Survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires..... | 220 |
| II.13.9. 10. Survie sans récurrence en fonction de l'engainement périnerveux | 222 |
| II.14. Etude uni variée et multi variée | 224 |
| II.14.1. Survie globale | 224 |
| II.14.1. 1.Analyse uni variée des facteurs prédictifs du décès | 224 |

| | |
|---|------------|
| II.14.1. 2. Analyse multi variée des facteurs prédictifs du décès | 225 |
| II.14.2. Survie sans récurrence | 226 |
| II.14.2. 1. Analyse uni variée des facteurs prédictifs de la récurrence | 226 |
| II.14.2. 2. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la récurrence | 227 |
| III- Discussion..... | 228 |
| III.1. Caractéristiques liées à la pathologie..... | 229 |
| III.1.1. Manifestations cliniques..... | 229 |
| III.1.2. Données endoscopiques..... | 231 |
| III.1.3. Données morphologiques..... | 234 |
| III.2. Chimiothérapie..... | 235 |
| III.2.1. Observance de la chimiothérapie..... | 235 |
| III.2.1.1. En préopératoire | 235 |
| III.2.1.2. En postopératoire..... | 236 |
| III.2.2. Tolérance et toxicité..... | 238 |
| III.3. Chirurgie..... | 243 |
| III.3.1. Délai entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie..... | 243 |
| III.3.2. La voie d'abord | 246 |
| III.3.3. Cytologie péritonéale | 249 |
| III.3.4. Type de gastrectomie | 250 |
| III.3.5. Gestes associés | 251 |
| III.3.6. Les patients non résectables | 253 |
| III.3.7. Le curage ganglionnaire..... | 253 |
| III.3.8. Autres paramètres | 256 |
| III.3.9. Les patients dans le programme de réhabilitation améliorée ERAS | 256 |
| III.3.10. Suites post opératoires..... | 259 |
| III.3.10.1. Séjour hospitalier..... | 259 |
| III.3.10.2. Mortalité post opératoire..... | 259 |
| III.3.10.3. Morbidité..... | 260 |
| III.4. Anatomopathologie..... | 262 |
| III.4.1. La tumeur | 262 |
| III.4.1.1. La taille de la tumeur | 262 |
| III.4.1.2. Aspect macroscopique | 262 |
| III.4.1.3. Marges de résection | 264 |
| III.4.1.4. Grade de différenciation..... | 265 |

| | |
|--|------------|
| III.4.1.5. YpT..... | 266 |
| III.4.2. Statut ypN..... | 268 |
| III.4.3. Degré de régression tumorale..... | 271 |
| III.4.4. L'invasion vasculaire et les engainements périnerveux..... | 274 |
| III.4.4.1. Les engainements périnerveux (PNI)..... | 274 |
| III.4.4.2. Les embolies veineuses..... | 276 |
| III.5. Survie globale..... | 279 |
| III.6. Survie sans récurrence..... | 300 |
| Les limites de notre étude..... | 319 |
| CONCLUSION..... | 323 |
| RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES..... | 326 |
| ANNEXES..... | 331 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 347 |

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACE** : Antigène Carcino-Embryonnaire
- ADCI** : Adénocarcinome à Cellules Indépendante = cellules peu cohesives
- A**
- ADK** : Adénocarcinome
- AJCC** : American Joint Committee on Cancer
- C**
- CA 19.9** : Antigène Carbohydrate 19-9
- CAPOX** : Capécitabine plus Oxaliplatine
- CHIP** : Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale
- Cp** : Carcinose péritonéale
- CPO** : Chimiothérapie péri opératoire.
- CS** : Chirurgie Seule
- CPMC** : Centre Pierre et Marie Curie
- CT** : Chimiothérapie
- Cyt p** : Cytologie peritoneale
- D**
- DCD** : Décédé
- E**
- EORTC** : European Organization for Research and Treatment of Cancer
- EPN** : Engainement Péri Nerveux
- EV : Embole Vasculaire**
- F**
- FGOD** : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodéal
- FFCD** : Fédération Francaise de Cancérologie Digestive
- G**
- GT** : Gastrectomie Totale
- G4/5** : Gastrectomie partielle
- H**
- HbA1C** : Hémoglobine glyquée
- HER2** : Human Epidermal Growth Factor Receptor – 2

- Hp** : Hélicobacter pylori
- I** **IHC** : Immuno-Histo-Chimie
- IARC** : Agence Internationale de Recherche des Cancer
- IPP** : Inhibiteurs de la pompe à protons
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- J** **JRSGC** : Japanese Research Society for Gastric Cancer
- M** **MAGIC** : Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy
- MRC** : Marge de Resection Cinconférentielle
- MH** : Métastase Hépatique
- MO** : Métastase Osseuse
- MP** : Métastase Pulmonaire
- MSI** : Micro Satellite Instable
- O** **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- P** **PCI** : Peritoneal Cancer Index = score de Sugarbaker
- PFGK** : Polype Fundique Glandulo-Kystique
- PIPAC** : La chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée
- Q** **Qdv**: Qualité de vie
- R** **RAC** : Réhabilitation Améliorée en Chirurgie.
- RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- RECIST** : Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
- RPC** : Réponse Pathologique Complete
- RT** : Radiothérapie
- S** **SAE** : Serious Adverses Events
- SC** : Surface Corporelle

SPG : Spléno-Pancréatectomie Gauche

T **TDM** : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TRG: Tumor Regressing Grading

TNM: Tumor Nodes Metastasis

U **UICC** : Union International Contre le Cancer

V **VR** : Vivant en Récidive

VSR : Vivant Sans Récidive

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|-----|
| Figure 01. Distribution de nouveaux cas de cancer gastrique dans le monde [6] | 15 |
| Figure 02. Incidence du cancer gastrique en Algérie[6] | 16 |
| Figure 03. Aspect macroscopique en lobule d'oreille d'un adénocarcinome gastrique | 18 |
| Figure 04. Tumeur antro-pylorique sur TDM Abdominale [61] | 21 |
| Figure 05. Division anatomique de l'estomac [34] | 30 |
| Figure 06. Classification macroscopique de l'adénocarcinome gastrique [111] | 31 |
| Figure 07. Classification macroscopique de l'adénocarcinome gastrique [75] | 31 |
| Figure 08. Relais ganglionnaires dans le cancer gastrique [12] | 33 |
| Figure 09. Schématisation du curage D2 en cas de gastrectomie totale[76] | 35 |
| Figure 10. Schématisation du curage D2 en cas de gastrectomie distale [76] | 35 |
| Figure 11. Pièce opératoire de gastrectomie des 4/5 + curage D2 | 58 |
| Figure 12. Pièce opératoire d'une gastrectomie totale+ curage D2 | 59 |
| Figure 13. Curage du hile splénique. | 61 |
| Figure 14. Aspect macroscopique d'une tumeur ulcéro-infiltrante | 64 |
| Figure 15. Description de l'étude | 74 |
| Figure 16. Répartition des patients en fonction de l'âge | 75 |
| Figure 17. Répartition des patients en fonction du sexe | 76 |
| Figure 18. Répartition des patients en fonction de leur origine | 77 |
| Figure 19. Répartition des patients en fonction de la wilaya de provenance | 77 |
| Figure 20. Répartition des patients en fonction du BMI | 79 |
| Figure 21. Répartition des patients en fonction du pourcentage d'amaigrissement | 80 |
| Figure 22. Répartition des patients en fonction des antécédents personnels | 81 |
| Figure 23. Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux | 82 |
| Figure 24. Répartition des patients en fonction du statut tabagique | 83 |
| Figure 25. Répartition des patients en fonction de l'échelle ECOG | 84 |
| Figure 26. Répartition des patients en fonction du G8 | 85 |
| Figure 27. Répartition des patients en fonction du début de la symptomatologie | 86 |
| Figure 28. Répartition des patients en fonction des manifestations cliniques | 87 |
| Figure 29. Répartition des patients en fonction du dosage de l'Hémoglobine | 88 |
| Figure 30. Répartition des patients en fonction du dosage d'Albumine | 89 |
| Figure 31. Répartition des patients en fonction du groupage sanguin | 90 |
| Figure 32. Répartition des patients en fonction du siège de la tumeur | 91 |
| Figure 33. Répartition des patients en fonction de la localisation proximale/distale/diffuse de la tumeur | 92 |
| Figure 34. Répartition des patients en fonction de l'aspect macroscopique de la tumeur | 93 |
| Figure 35. Répartition des patients en fonction de la classification de Lauren | 94 |
| Figure 36. Répartition des patients en fonction de la présence/ l'absence d'HP | 96 |
| Figure 37. Répartition des patients en fonction du cT | 97 |
| Figure 38 . Répartition des patients en fonction du statut cN | 98 |
| Figure 39. Répartition des patients en fonction du taux d'ACE | 99 |
| Figure 40. Répartition des patients en fonction du taux du CA19.9 | 100 |
| Figure 41. Répartition des patients en fonction des centres de chimiothérapie | 101 |
| Figure 42. Répartition des patients en fonction du protocole de chimiothérapie reçu | 102 |

| | |
|--|-----|
| Figure 43 . Répartition des patients en fonction du type de protocole de chimiothérapie, ECF/ECX/EOX | 105 |
| Figure 44. Répartition des patients en fonction du yT post chimiothérapie | 111 |
| Figure 45. Répartition des patients en fonction du yN post chimiothérapie | 112 |
| Figure 46. Répartition des patients en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie | 114 |
| Figure 47. Répartition des patients en fonction du type de résection chirurgicale | 115 |
| Figure 48. Répartition des patients non résécable en fonction de l'âge | 117 |
| Figure 49. Répartition des patients non résécable en fonction du sexe | 117 |
| Figure 50. Répartition des patients non résécable en fonction du début de la symptomatologie | 118 |
| Figure 51. Répartition des patients non résécable en fonction du siège de la tumeur | 118 |
| Figure 52. Répartition des patients non résécable en fonction du degré de différenciation | 119 |
| Figure 53. Répartition des patients non résécable en fonction du cTNM avant chimiothérapie | 119 |
| Figure 54. Répartition des patients non résécable en fonction du protocole de chimiothérapie | 120 |
| Figure 55. Répartition des patients non résécable en fonction du cTNM après chimiothérapie | 120 |
| Figure 56. Répartition des patients non résécable en fonction du degré de différenciation | 121 |
| Figure 57. Répartition des patients non résécable en fonction des marqueurs tumoraux | 121 |
| Figure 58. Répartition des patients en fonction des gestes associés | 122 |
| Figure 59. Répartition des patients en fonction de la reprise du transit | 124 |
| Figure 60. Répartition des patients en fonction de la reprise de l'alimentation | 125 |
| Figure 61. Répartition des patients en fonction du séjour post opératoire | 126 |
| Figure 62. Répartition des patients en fonction de la morbidité post opératoire | 130 |
| Figure 63. Répartition des patients en fonction de la taille tumorale à l'analyse anatomo-pathologique | 132 |
| Figure 64. Présentation macroscopique de la tumeur sur pièce opératoire | 134 |
| Figure 65. Analyse de la marge de résection proximale sur pièce opératoire | 135 |
| Figure 66. Analyse de la marge de résection distale sur pièce opératoire | 137 |
| Figure 67. Grade de différenciation de la tumeur | 138 |
| Figure 68. Degré d'envahissement pariétal ypT | 139 |
| Figure 69. Répartition en fonction du N Ratio (N+/N-) | 142 |
| Figure 70. Répartition des patients en fonction du ypN | 143 |
| Figure 71. Répartition des patients en fonction du stade UICC 2018 de la tumeur | 144 |
| Figure 72. Répartition des grades de régression tumorale en fonction de la classification de Becker | 146 |
| Figure 73. Répartition des patients en fonction de la présence/absence d'embolie vasculaire | 148 |
| Figure 74. Répartition des patients en fonction de la présence/absence d'engainement perinerveux | 149 |
| Figure 75. Répartition des patients en fonction de la récurrence | 151 |
| Figure 76. Répartition des patients en fonction du type de la récurrence | 152 |
| Figure 77. Répartition des patients en fonction des décès | 156 |
| Figure 78. Courbe de survie globale de toute la série | 158 |
| Figure 79. Courbe de survie globale dans chaque bras | 159 |
| Figure 80. Survie globale par rapport aux différentes tranches d'âge | 162 |
| Figure 81. Courbe de survie globale en fonction du sexe | 163 |
| Figure 82. Survie globale en fonction de la localisation de la tumeur gastrique | 165 |
| Figure 83. Survie globale en fonction de la classification de Lauren | 166 |
| Figure 84. Courbe de survie globale en fonction de la classification de Lauren dans le groupe ECF/ECX/EOX | 168 |
| Figure 85. Courbe de survie globale en fonction de la classification de Lauren dans le groupe FLOT | 168 |

| | |
|---|-----|
| Figure 86. Courbe de survie globale en fonction du degré de différenciation | 170 |
| Figure 87. Courbe de survie globale en fonction du degré de différenciation et selon le protocole ECF/ECX/EOX..... | 171 |
| Figure 88. Courbe de survie globale en fonction du degré de différenciation et selon le protocole FLOT | 172 |
| Figure 89. Courbe de survie globale en fonction du type de gastrectomie | 173 |
| Figure 90. Courbe de survie globale en fonction du stade ypT | 175 |
| Figure 91. Courbe de survie globale en fonction du stade ypT dans le groupe FLOT | 177 |
| Figure 92. Courbe de survie globale en fonction du stade ypT dans le groupe ECF/ECX/EOX..... | 177 |
| Figure 93. Courbe de survie globale en fonction du stade ypN..... | 178 |
| Figure 94. Courbe de survie globale en fonction du stade ypN dans le groupe ECF/ECX/EOX | 181 |
| Figure 95. Courbe de survie globale en fonction du stade ypN dans le groupe FLOT | 181 |
| Figure 96. Courbe de survie globale en fonction du stade UICC | 182 |
| Figure 97. Courbe de survie globale en fonction de la récurrence..... | 183 |
| Figure 98. Courbe de survie globale en fonction du type de la récurrence..... | 185 |
| Figure 99. Courbe de survie sans récurrence de la série..... | 186 |
| Figure 100. Courbe de survie sans récurrence en fonction du type de chimiothérapie reçue | 188 |
| Figure 101. Courbe de survie sans récurrence en fonction du sexe..... | 189 |
| Figure 102. Courbe de survie sans récurrence en fonction de l'âge | 190 |
| Figure 103 . Courbe de survie sans récurrence en fonction du délai de chirurgie après chimiothérapie.... | 192 |
| Figure 104. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie entre les deux groupes..... | 195 |
| Figure 105. Courbe de survie sans récurrence en fonction du type de gastrectomie | 196 |
| Figure 106. Courbe de survie sans récurrence en fonction du délai de chimiothérapie après chirurgie | 197 |
| Figure 107. Courbe de la survie sans récurrence en fonction du siège proximal/distale de la tumeur..... | 198 |
| Figure 108. Survie sans récurrence entre les deux groupes en fonction de la localisation tumorale..... | 199 |
| Figure 109. Courbe de survie sans récurrence en fonction de la taille de la tumeur | 201 |
| Figure 110. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction de la marge de résection proximale entre les deux protocoles..... | 203 |
| Figure 111. Courbe de survie sans récurrence en fonction de la marge de résection proximale..... | 203 |
| Figure 112. Courbe de survie sans récurrence en fonction de la marge de résection distale | 205 |
| Figure 113. Courbe de survie sans récurrence en fonction de la classification de Lauren | 206 |
| Figure 114. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction de la classification de Lauren entre les deux groupes..... | 208 |
| Figure 115. Courbe de survie sans récurrence en fonction du degré de différenciation | 209 |
| Figure 116 . Courbe de survie sans récurrence en fonction du stade ypT..... | 211 |
| Figure 117 . Courbe de survie sans récurrence en fonction du stade localisé/localement avancé de la tumeur | 212 |
| Figure 118. Courbe de survie sans récurrence en fonction de ypN..... | 214 |
| Figure 119. Survie sans récurrence en fonction du statut ypN entre les deux groupes de chimiothérapie . | 215 |
| Figure 120. Courbe de corrélation de la survie sans récurrence en fonction du Ratio N+/N | 216 |
| Figure 121. Courbe de survie sans récurrence en fonction du ratio N+/N | 217 |
| Figure 122. Courbe de survie sans récurrence en fonction du ratio N+/N avec le protocole ECF/ECX/EOX | 219 |
| Figure 123. Courbe de survie sans récurrence en fonction du ratio N+/N avec le protocole FLOT | 219 |
| Figure 124. Courbe de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires .. | 220 |

| | |
|---|--|
| Figure 125. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires entre les deux groupes | 221 |
| Figure 126. Courbe de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'engainements périmerveux | 222 |
| Figure 127. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'engainements périmerveux entre les deux groupes | 223 |
| Figure 128. Carcinome de type intestinal | Figure 129. Carcinome de type diffus |
| Figure 130. Classification de Bormann Type I | Figure 131. Classification de Bormann Type II |
| Figure 132. Classification de Bormann Type III | Figure 133. Classification de Bormann Type IV |
| Figure 134. Carcinome bien différencié | Figure 135. Carcinome peu différencié..... |
| Figure 136. Engainement péri nerveux | 275 |
| Figure 137. Embolie vasculaire | 277 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| Tableau 01. Signes cliniques du cancer gastrique[51]..... | 17 |
| Tableau 02. Classification anatomopathologique des cancers gastrique [58]..... | 20 |
| Tableau 03. Principales drogues du protocole FLOT [65]..... | 25 |
| Tableau 04. Principales drogues des protocoles ECF/ECX/EOX [65] | 26 |
| Tableau 05. Effets indésirables de la chimiothérapie [68] | 27 |
| Tableau 06. Définition anatomiques des ganglions lymphatiques gastriques [34] | 32 |
| Tableau 07. Reconstruction après gastrectomie totale / partielle [76]..... | 36 |
| Tableau 08. Comparaison de l'âge entre les deux groupes de l'étude..... | 75 |
| Tableau 09. Comparaison du sexe entre les deux groupes de l'étude | 76 |
| Tableau 10. Comparaison de la provenance des patients entre les deux groupes d'étude | 78 |
| Tableau 11. Autres caractéristiques générales | 78 |
| Tableau 12. Comparaison du BMI entre les deux groupes de l'étude..... | 79 |
| Tableau 13. Comparaison du pourcentage d'amaigrissement entre les deux groupes de l'étude..... | 80 |
| Tableau 14. Caractéristiques des patients ayant un cancer gastrique familial | 82 |
| Tableau 15. Comparaison des antécédents familiaux entre les deux groupes de l'étude..... | 83 |
| Tableau 16. Comparaison du statut tabagique entre les deux groupes de l'étude | 84 |
| Tableau 17. Comparaison de l'échelle ECOG entre les deux groupes de l'étude | 85 |
| Tableau 18. Comparaison du score G8 entre les deux groupes de l'étude | 85 |
| Tableau 19. Comparaison des manifestations cliniques entre les deux groupes de l'étude | 87 |
| Tableau 20. Comparaison des paramètres biologiques entre les deux groupes | 90 |
| Tableau 21. Comparaison du siège de la tumeur entre les deux groupes..... | 92 |
| Tableau 22. Comparaison de la localisation de la tumeur entre les deux groupes | 93 |
| Tableau 23. Comparaison de l'aspect macroscopique de la tumeur entre les deux groupes | 94 |
| Tableau 24. Comparaison de la classification de Lauren entre les deux groupes | 95 |
| Tableau 25. Comparaison de la présence/absence HP entre les deux groupes | 96 |
| Tableau 26. Comparaison du cT entre les deux groupes..... | 98 |
| Tableau 27. Comparaison du cN entre les deux groupes | 99 |
| Tableau 28: Observance de la chimiothérapie entre les deux groupes | 104 |
| Tableau 29. Répartition des patients ayant reçu l'intégralité des cures préopératoires entre les deux groupes | 104 |
| Tableau 30. Observance de la chimiothérapie entre les deux groupes..... | 106 |
| Tableau 31. Répartition des patients ayant reçu l'intégralité des cures postopératoires entre les deux groupes | 106 |
| Tableau 32. Tolérance et toxicité de la chimiothérapie entre les deux groupes..... | 108 |
| Tableau 33. Comparaison des grades yT entre les deux groupes | 112 |
| Tableau 34. Comparaison des grades yN entre les deux groupes | 113 |
| Tableau 35. Comparaison du délai de chirurgie après chimiothérapie entre les deux groupes..... | 115 |
| Tableau 36. Comparaison du type de résection chirurgicale entre les deux groupes | 116 |
| Tableau 37. Description des patients non résécable..... | 116 |
| Tableau 38. Comparaison des gestes associés entre les deux groupes..... | 123 |
| Tableau 39. Comparaison de la durée opératoire entre les deux groupes | 123 |
| Tableau 40. Comparaison des pertes sanguines entre les deux groupes..... | 123 |
| Tableau 41. Comparaison de la transfusion sanguine per opératoire entre les deux groupes | 124 |
| Tableau 42. Comparaison de la reprise du transit entre les deux groupes | 125 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 43. Comparaison de la reprise de l'alimentation entre les deux groupes | 126 |
| Tableau 44. Comparaison du séjour post opératoire entre les deux groupes..... | 127 |
| Tableau 45. Comparaison de la mortalité post opératoire entre les deux groupes | 128 |
| Tableau 46. Comparaison de la reprise chirurgicale entre les deux groupes | 129 |
| Tableau 47. Comparaison de la morbidité post opératoire entre les deux groupes | 131 |
| Tableau 48. Comparaison de la taille moyenne de la tumeur entre les deux groupes | 133 |
| Tableau 49. Comparaison de la taille de la tumeur entre les deux groupes | 133 |
| Tableau 50. Comparaison de l'aspect macroscopique de la tumeur entre les deux groupes | 135 |
| Tableau 51. Comparaison de la marge de résection proximale de la tumeur entre les deux groupes... | 136 |
| Tableau 52. Comparaison de la marge de résection distale de la tumeur entre les deux groupes | 138 |
| Tableau 53. Comparaison du grade de différenciation de la tumeur entre les deux groupes | 139 |
| Tableau 54. Degré d'envahissement pariétal en fonction du type de chimiothérapie reçue..... | 140 |
| Tableau 55. Comparaison du nombre de ganglions prélevés entre les deux groupes | 141 |
| Tableau 56. Nombre de ganglions envahis en fonction de la chimiothérapie reçue..... | 141 |
| Tableau 57. Comparaison du ratio N+/N- entre les deux groupes | 142 |
| Tableau 58. Comparaison du degré d'envahissement ganglionnaire entre les deux groupes | 144 |
| Tableau 59. Comparaison du stade UICC 2018 de la tumeur entre les deux groupes..... | 145 |
| Tableau 60. Comparaison de la régression tumorale entre les deux groupes | 147 |
| Tableau 61. Corrélation entre le grade de régression tumorale de Becker et la classification de Lauren | 148 |
| Tableau 62. Comparaison de la présence/absence d'embolie vasculaire entre les deux groupes..... | 149 |
| Tableau 63. Comparaison de la présence/absence d'engainement perinerveux entre les deux groupes | 150 |
| Tableau 64. Comparaison de la récurrence entre les deux groupes | 151 |
| Tableau 65. Comparaison de la récurrence entre les deux groupes | 153 |
| Tableau 66. Corrélation entre la récurrence et le type histologique | 154 |
| Tableau 67. Complications présentées par les patients à distance du traitement..... | 155 |
| Tableau 68. Comparaison du décès entre les deux groupes | 156 |
| Tableau 69. Comparaison des causes de décès entre les deux groupes | 157 |
| Tableau 70: Survie Globale : moyenne et médiane de survie dans toute la série. | 158 |
| Tableau 71. Survie globale : Moyenne et médiane dans chaque groupe de chimiothérapie..... | 159 |
| Tableau 72. Pourcentage de survie globale de la série et dans chaque groupe de chimiothérapie..... | 160 |
| Tableau 73. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction de l'âge | 161 |
| Tableau 74 . Pourcentage de la survie globale par mois en fonction de l'âge..... | 161 |
| Tableau 75. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du sexe | 162 |
| Tableau 76. Pourcentage de la survie globale en fonction du sexe en mois | 163 |
| Tableau 77. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du siège de la tumeur | 164 |
| Tableau 78. Pourcentage de la survie globale en fonction du siège de la tumeur en mois..... | 164 |
| Tableau 79. Moyenne et médiane de survie globale en fonction de la classification de Lauren | 165 |
| Tableau 80. Taux de survie globale en fonction de la classification de Lauren | 166 |
| Tableau 81. Moyenne et médiane de survie globale en fonction de la classification de Lauren | 167 |
| Tableau 82. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du degré de différenciation | 169 |
| Tableau 83. Pourcentage de survie globale en fonction du degré de différenciation..... | 169 |
| Tableau 84. Moyenne et médiane de survie globale en fonction de la classification de Lauren | 171 |
| Tableau 85. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du type de gastrectomie..... | 173 |
| Tableau 86. Survie globale en fonction du type de gastrectomie réalisée | 173 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 87. Moyenne et médiane de survie globale en fonction du stade ypT | 174 |
| Tableau 88. Taux de survie globale en fonction du stade ypT..... | 174 |
| Tableau 89. Moyenne et médiane de survie globale en fonction du stade ypT..... | 176 |
| Tableau 90. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du stade ypN entre les deux groupes | 178 |
| Tableau 91. Taux de survie globale en fonction du stade ypN | 179 |
| Tableau 92. Moyenne et médiane de survie globale en fonction du stade ypN | 180 |
| Tableau 93. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction de la récidence | 183 |
| Tableau 94. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du type de récidence | 184 |
| Tableau 95. Moyenne et médiane de la survie sans récidence de la série..... | 186 |
| Tableau 96. Comparaison de la moyenne et la médiane de la survie sans récidence entre les deux groupes | 187 |
| Tableau 97. Comparaison du taux de survie sans récidence entre les deux groupes | 188 |
| Tableau 98. Moyenne et médiane de la survie sans récidence en fonction du sexe..... | 189 |
| Tableau 99. Moyenne et médiane de la survie sans récidence en fonction de l'âge | 190 |
| Tableau 100. Comparaison de la survie sans récidence en fonction de l'âge en mois | 191 |
| Tableau 101. Moyenne et médiane de la survie sans récidence en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie | 192 |
| Tableau 102. Comparaison de la survie sans récidence en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie | 193 |
| Tableau 103. Moyenne et médiane de survie sans récidence en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie | 194 |
| Tableau 104. Moyenne et médiane de la survie sans récidence en fonction du type de gastrectomie | 196 |
| Tableau 105. Moyenne et médiane de survie sans récidence en fonction du délai de chimiothérapie après chirurgie | 197 |
| Tableau 106. Comparaison de la moyenne de survie sans récidence en fonction du siège de la tumeur. | 198 |
| Tableau 107. Taux de survie sans récidence entre les deux groupes en fonction de la localisation tumorale | 199 |
| Tableau 108 . Moyenne et médiane de survie sans récidence en fonction de la taille tumorale..... | 200 |
| Tableau 109. Taux de survie sans récidence en fonction de la taille de la tumeur en mois..... | 201 |
| Tableau 110. Moyenne et médiane de survie sans récidence en fonction de la marge de résection proximale | 202 |
| Tableau 111. Pourcentage de survie sans récidence en fonction de la marge de résection proximale | 202 |
| Tableau 112. Moyenne et médiane de survie sans récidence en fonction de la marge de résection distale | 204 |
| Tableau 113. Taux de survie sans récidence en fonction de la marge de résection distale | 205 |
| Tableau 114. Moyenne et médiane de survie sans récidence en fonction de la classification de Lauren. | 206 |
| Tableau 115. Taux de survie sans récidence en fonction de la classification de Lauren | 207 |
| Tableau 116. Moyenne et médiane de survie sans récidence en fonction du degré de différenciation ... | 209 |
| Tableau 117. Taux de la survie sans récidence en fonction du degré de différenciation | 210 |
| Tableau 118. Moyenne et médiane de survie sans récidence en fonction du stade ypT | 211 |
| Tableau 119. Comparaison des taux de survie sans récidence en fonction du ypT | 212 |
| Tableau 120. Moyenne et médiane de survie globale en fonction du stade ypT | 213 |
| Tableau 121. Moyenne et médiane de survie sans récidence en fonction du ypN | 214 |
| Tableau 122. Taux de survie sans récidence en fonction du ypN entre les deux groupes de chimiothérapie | 215 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 123. Comparaison de la moyenne et la médiane de survie sans récurrence en fonction du Ratio N+/N..... | 217 |
| Tableau 124. Comparaison des taux de survie sans récurrence en fonction du ratio N+/N entre les deux groupes | 218 |
| Tableau 125. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires..... | 220 |
| Tableau 126. Comparaison des taux de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires entre les deux groupes | 221 |
| Tableau 127. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'engainements périméridiens | 222 |
| Tableau 128. Comparaison des taux de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'engainements périméridiens entre les deux groupes | 223 |
| Tableau 129. Analyse uni variée des facteurs prédictifs de décès | 224 |
| Tableau 130. Analyse multi variée des facteurs prédictifs de décès | 225 |
| Tableau 131. Analyse uni variée des facteurs prédictifs de récurrence | 226 |
| Tableau 132. Analyse multi variée des facteurs prédictifs de récurrence..... | 227 |
| Tableau 133. Taux de survie globale dans l'essai FLOT4 et notre étude | 281 |

LISTE DES ANNEXES

| | |
|--|-----|
| Annexe 1. ECOG | 332 |
| Annexe 2. Classification ASA | 333 |
| Annexe 3. Formulaire de consentement éclairé | 334 |
| Annexe 4. BMI..... | 335 |
| Annexe 5. Indice de Karnovsky | 336 |
| Annexe 6. Score G8..... | 337 |
| Annexe 7. Classification TNM 8 ^{ème} édition | 338 |
| Annexe 8. Classification de Clavien et Dindo | 340 |
| Annexe 9. Fiche anatomopathologique | 341 |
| Annexe 10. Fiche des effets indésirables (CTCAE)..... | 342 |
| Annexe 11. Fiche technique..... | 343 |
| Annexe 12. Grade de Becker | 345 |
| Annexe 13. Ordonnance d'immunonutrition | 346 |

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Avec une incidence de plus d'un million de nouveaux cas par an en 2020, le cancer gastrique est l'un des 5 cancers les plus fréquents et la 4^{ème} cause de décès par cancer dans le monde [1].

C'est un cancer de mauvais pronostic.

Alors que son incidence et sa mortalité ont décliné ces dernières années dans les pays occidentaux, grâce à l'éradication d' *Helicobacter pylori*, aux modifications du style de vie, de l'impact des facteurs environnementaux, et aussi à de meilleures modalités diagnostiques [2], on assiste à une recrudescence des formes proximales par rapport aux formes distales dont le pronostic est plus réservé [3].

Contrairement aux pays asiatiques, notamment au Japon, le cancer gastrique dans les pays occidentaux est observé à des stades plus évolués [4].

Aux états unis, près de 40% des patients présentent déjà des métastases au moment du diagnostic et 50% sont au stade localement avancé. Ce qui explique que la survie globale à 05 ans des patients présentant un cancer gastrique résécable se situe entre 10 et 30% seulement [5].

L'incidence du cancer gastrique en Algérie est faible (5,7/ 100 000 habitants) par rapport aux pays de haute incidence comme le Japon, les USA, les pays de l'Europe occidentale. Au Japon, où l'incidence a nettement diminué, elle est de 27,5/ 100 000 habitants[6].

Jusqu'en 1980, c'était le cancer gastrique qui était au premier rang des cancers digestifs en Algérie [7], aujourd'hui, il occupe le deuxième rang après le cancer colorectal et représente 20,84% des cancers digestifs (182 cas chez l'homme sur 873 cancers digestifs et 130 cas chez la femme sur 645 cancers digestifs sur le registre des cancers d'Alger en 2019 [8] ; 24% sur le registre des cancers de Annaba en 2014 sur 229 cancers digestifs [9].

Malgré l'accessibilité de l'endoscopie haute, son diagnostic est encore trop souvent tardif au stade de tumeurs localement avancées (T3, T4 et N+) voire non résécables.

La chirurgie du cancer gastrique est actuellement réglée. La chirurgie radicale carcinologique comprend une exérèse gastrique partielle ou totale de l'estomac associée à une lymphadénectomie D2 qui représente actuellement le standard chirurgical.

INTRODUCTION

Plus que l'étendue de l'exérèse gastrique, c'est l'envahissement ganglionnaire qui est le principal facteur pronostique de l'adénocarcinome gastrique après résection complète. La survie à 5 ans étant de 70 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire, de 30 % en cas d'envahissement des ganglions périgastriques (D1) et de 5 % pour les ganglions régionaux (D2) [10,11] en fonction de la classification Japonaise de référence [la Japanese Research Society for Gastric Cancer] [12].

Mais, malgré une chirurgie complète, la maladie expose à un risque élevé de récurrences locorégionales et à distance. Les sites de récurrence étant locorégionaux dans 19% à 42% des cas, péritonéaux dans 21% à 72%, et à distance dans 18% à 49% selon les séries, témoignant de son mauvais pronostic dû à sa lymphophilie et à ses micro-métastases [13]. D'où l'avènement depuis plus de 20 ans des traitements adjuvants puis néoadjuvants afin d'améliorer la survie.

Beaucoup de progrès dans les traitements non chirurgicaux ont été réalisés avec l'avènement notamment de la chimiothérapie périopératoire qui est devenu le standard dans la prise en charge multimodale du cancer gastrique résécable, mais la chirurgie reste au centre de cette prise en charge, représentant la seule option curative à l'heure actuelle, si une résection complète dite « R0 » peut être obtenue.

En effet, des approches néoadjuvantes et adjuvantes avec une chimiothérapie seule ou combinée à une radiothérapie ont été introduites dans le but d'améliorer la survie après une chirurgie curative. Ces approches varient à travers le monde : chimiothérapie adjuvante postopératoire au Japon, radio-chimiothérapie postopératoire aux États-Unis et chimiothérapie péri opératoire au Royaume-Uni, et en Europe.

Les preuves de niveau I soutenant ces approches sont fournies par l'essai japonais de chimiothérapie adjuvante de S-1 pour le cancer gastrique (ACTS-GC) [14] , l'essai américain (US Intergroup 0116) [15] , et l'essai britannique MAGIC (UK Medical Research Council (MRC)) [16] et l'essai français (FNCLCC and FFCD trial) [17].

INTRODUCTION

C'est dans cette optique d'exérèse complète R0 sous-tendue par une chimiothérapie pré et post opératoire :

- Que nous proposons ce travail sur les adénocarcinomes gastriques résécables au niveau du service de chirurgie générale et digestive du CHU Ibn Rochd de Annaba,
- Dans un cadre pluridisciplinaire,
- Faisant intervenir le service d'oncologie médicale et d'anatomopathologie du Centre de Lutte Contre le Cancer du CHU de Annaba à travers notre équipe de RCP-Digestif de Annaba,
- Dans le but d'améliorer le taux d'exérèses R0 et les survies de nos patients.

PROBLEMATIQUE

PROBLEMATIQUE

Epidémiologie

Le cancer gastrique est le 5^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde avec une incidence standardisée de 11,1/100 000 habitants [18,19].

Cette incidence est très variable à travers le monde, caractérisée par une importante disparité géographique. Les incidences les plus élevées sont rapportées en Asie, notamment au Japon et en Corée du sud, suivis de la Chine, de l'Amérique du sud et de certains pays de l'Europe de l'est [18,19].

La plupart des personnes diagnostiquées avec un cancer de l'estomac sont âgées de 60 à 70 ans. Il affecte plus fréquemment l'homme (65 % des cas) que la femme [20].

L'incidence mondiale a nettement diminué au cours de la 2^{ème} moitié du 20^{ème} siècle au profit des localisations distales (pré-pylore, angulus, antrum gastrique) mais avec une augmentation de l'incidence des localisations proximales (fundus, cardia) qui surviennent de plus en plus souvent chez le sujet jeune et la femme [21]. Le cancer proximal a un pronostic plus réservé que le cancer distal [22].

La survie à 5 ans est inférieure à 30% dans les pays développés, et inférieure à 20% dans les pays en voie de développement [23,24].

En Algérie, les survies nettes chez l'adulte de 18 à 99 ans pour le cancer de l'estomac tous stades confondus sont estimées à 10,3 % [6,7-14,0 (95% IC)] [25].

Ce mauvais pronostic du cancer gastrique vient du fait qu'il est souvent diagnostiqué lorsqu'il est localement avancé ou non résecable.

Chirurgie

La gastrectomie associée à un curage ganglionnaire en fonction de la topographie lésionnelle est le traitement de référence. Le traitement chirurgical est bien codifié [26].

Pour les cancers proximaux, la gastrectomie totale est la règle afin d'obtenir une résection R0 [27]. Pour les cancers distaux, une gastrectomie distale des 4/5 ou une gastrectomie totale sont possibles sans aucune différence sur le plan oncologique et de la morbi-mortalité

PROBLEMATIQUE

postopératoire [28,29]. La gastrectomie distale serait plus souvent réalisée car associée à une meilleure qualité de vie en raison de signes d'intolérance digestive moindres [30,31] ,à l'exception des adénocarcinomes à cellules indépendantes où la gastrectomie totale est recommandée [32].

L'envahissement ganglionnaire est le principal facteur pronostique de l'adénocarcinome gastrique après résection complète [33].

Les travaux japonais ont permis de définir des règles générales concernant le curage ganglionnaire à effectuer (Japanese Research Society for Gastric Cancer) [34] :

- ✓ En décrivant des sites ganglionnaires répartis en, 1er relai ou ganglions périgastriques ,2ème relai ou ganglions régionaux et 3ème relai ou ganglions distaux [34].
- ✓ En définissant 3 niveaux de dissection ganglionnaire ou curage chirurgical :« D1, D2 et D3»[12]

Après que les différents types de curage ganglionnaire D1, D2 et D3 aient été comparés dans des essais contrôlés en termes de morbi-mortalité, de récurrence et de survie, c'est le curage D2 qui est actuellement recommandé [35,36].

Le curage D2 tel qu'il est recommandé aujourd'hui, ne doit pas comporter de splénectomie ni de pancréatectomie caudale sauf en cas de nécessité carcinologique[33]. En s'abstenant de réaliser une spléno pancréatectomie caudale ni même une splénectomie isolée, on diminue la morbi-mortalité des curages initialement décrits, ce qui gomme l'effet néfaste de ces résections sur les courbes de survie [37,38].

Chimiothérapie périopératoire

Durant ces 15 dernières années, des avancées majeures dans le traitement multimodal du cancer gastrique ont vu le jour avec pour une grande part, de nombreux essais de phase III montrant les bénéfices de la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante mais aussi les bénéfices de la radio chimiothérapie.

PROBLEMATIQUE

L'essai britannique « MAGIC » publié en 2006 a été le premier essai randomisé de phase III à avoir montré une amélioration significative des taux de survie à long terme après une chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des adénocarcinomes gastriques et de la jonction oesogastriques résécables [16].

Cet essai a porté sur 503 patients présentant un cancer localement avancé résécable de l'estomac (74%) et de la jonction oesogastrique (11%) randomisés entre une chirurgie seule (n=253) versus une chimiothérapie périopératoire (n=250) comportant 3 cures d'ECF (Epirubicine, Cisplatine, et 5-fluorouracil (5-FU)) en néoadjuvant et 3 cures d'ECF en adjuvant. La chimiothérapie périopératoire a significativement amélioré le taux de résécabilité tumorale et les taux de survie sans progression et de survie globale dont la survie à 5 ans était de 36% dans le bras chimiothérapie périopératoire vs 23% dans le bras chirurgie seule (HR 0,75, 95% CI, 0,60-0,93; p=0,009) [16].

Cet essai a cependant été critiqué par le fait que seulement 42% des patients randomisés dans le bras chimiothérapie avaient fini complètement leurs cycles postopératoires.

L'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur la résécabilité a également été démontré dans un essai français multicentrique de phase III portant sur 224 patients présentant un cancer gastrique ou de la jonction oesogastrique de stade II et plus « FNLCC/FFCD trial » et randomisés entre chirurgie seule versus chimiothérapie périopératoire (5-FU, cisplatine).

Le taux de résections R0 était respectivement de 73% vs 84% [17,39].

Comme dans l'essai « MAGIC », seulement 50% des patients randomisés pour recevoir de la chimiothérapie, avaient réellement reçu une chimiothérapie en post opératoire.

Les auteurs ont donc limité leurs conclusions aux effets bénéfiques de la chimiothérapie préopératoire sur la survie globale et la survie sans récidence [39].

Lorsqu'une chimiothérapie périopératoire est instaurée dans le cancer gastrique, 50% des patients opérés ont un risque de ne pas pouvoir poursuivre leur chimiothérapie en postopératoire. [40].

PROBLEMATIQUE

Une méta analyse portant sur 14 essais et 2271 patients recevant une chimiothérapie néoadjuvante versus chirurgie seule pour un adénocarcinome localement avancé, a montré que la chimiothérapie néoadjuvante améliorait la survie globale, la survie sans progression et le taux de résécabilité R0 et n'exposait pas plus à des complications postopératoires majeures ni à la mortalité [41].

D'autres essais ont été réalisés utilisant des protocoles de chimiothérapie plus intensifs introduisant les taxanes.

L'essai multicentrique allemand AIO de phase II /III « FLOT4 » randomisant des patients avec cancer gastrique ou de la jonction oesogastrique résécables (stade \geq cT2 et/ou cN+) entre une chimiothérapie périopératoire avec 3 cycles d'ECF/ECX avant et 3 cycles d'ECF/ECX après chirurgie versus 4 cycles de FLOT (5FU, Leucovorine, Oxaliplatine, and Docetaxel) avant et 4 cycles de FLOT après chirurgie [42].

Le protocole FLOT offre plus de réponse pathologique complète (pCR) que le protocole ECF/ECX (15,6% vs. 5,8%) [39]. La supériorité du schéma FLOT a été démontré aussi sur la survie sans récurrence et la survie globale : médiane de survie = 50 mois vs 35 mois (HR 0,77 [0,63-0,94]; **p= 0,012**); survie sans récurrence à 03 ans = 57% vs 48% dans une population de patients avec tumeur avancée (81% de T 3/T4, 80% N+) et dont 25% avaient plus de 70 ans [42,43].

Le pronostic défavorable des cancers de l'estomac a justifié la réalisation de nombreux essais évaluant les traitements adjuvants à la chirurgie.

Chimiothérapie adjuvante

Au Japon, où l'approche chirurgicale est plus agressive que dans les pays occidentaux dans la prise en charge des cancers gastriques localement avancés et où, lorsqu'un traitement multimodal est indiqué pour conforter les résultats de la chirurgie, ce sont les thérapeutiques adjuvantes plutôt que néoadjuvantes qui sont utilisées.

PROBLEMATIQUE

Un large essai de phase III a été mené, « The Adjuvant Chemotherapy Trial for S1 for Gastric Cancer (ACTS-GC) », randomisant les patients entre une chimiothérapie adjuvante avec du S1 ou Tegafur versus chirurgie seule, le S1 étant donné pendant une durée de 01 an.

La survie globale et la survie sans récurrence étaient significativement plus élevées dans le S-1-group (72,2% vs 59,6%) à 03 ans et à 05 ans [14].

Le S1 est considérée comme une drogue très active sur les populations japonaises et n'est pas utilisée en occident où sa pharmacocinétique différerait sur les populations européennes [44].

Cependant, plus récemment, un essai de phase III a étudié l'efficacité du S1 associé au cisplatine versus 5FU infusé associé au cisplatine, a démontré la non infériorité et le caractère sûr du S1 + cisplatine, encourageant les pays non asiatiques à l'évaluer [45].

Un essai multicentrique asiatique (Corée du sud, Chine, Taiwan) regroupant 37 centres, a randomisé à partir de 1035 patients avec cancer gastrique de stade II-III B, 520 patients recevant une chimiothérapie à base de Capécitabine + Oxaliplatine (08 cycles) après une gastrectomie avec curage D2 versus 515 patients recevant une chirurgie seule « The CLASSIC trial » [46].

Avec une médiane de suivi de 34 mois, la survie sans récurrence était de 74% dans le groupe chirurgie + chimiothérapie versus 59% dans le groupe chirurgie seule (HR= 0,56, 95% CI 0,44-0,72; $p < 0,0001$).

Les résultats à long terme retrouvaient une survie sans récurrence à 5 ans de 68% versus 53% et la survie globale à 05 ans estimée à 78% versus 69%, respectivement [47].

Dans ces essais asiatiques - the ACTS-GC trial [14,45] et le CLASSIC trial [46,47] - du fait que tous les patients aient reçu une chirurgie optimale (gastrectomie avec lymphadénectomie D2), les résultats de survie sont meilleurs que ceux des essais occidentaux utilisant une chimiothérapie adjuvante après chirurgie.

Ce qu'il faut retenir de toutes ces études asiatiques réalisées sur de grands effectifs, c'est que la chimiothérapie adjuvante prolonge significativement la survie dans les cancers gastriques de stade II et III résecables par rapport à une chirurgie seule, et ce, sans qu'il y ait eu de chimiothérapie néoadjuvante ou de radiothérapie concomitante en postopératoire.

PROBLEMATIQUE

Radiochimiothérapie postopératoire

Aux états unis, afin d'améliorer les résultats de la chirurgie, la radio-chimiothérapie a également été évaluée dans un large essai contrôlé qui a montré une amélioration significative des taux de survie globale et de survie sans récurrence après une gastrectomie pour des cancers de stade IB-IV. Cependant, le protocole de chimiothérapie était responsable de nombreuses toxicités digestives et hématologiques de grade 3 et 4 [15].

L'administration d'un traitement médicamenteux par voie systémique avant le contrôle locorégional de la tumeur par voie chirurgicale, présente des avantages théoriques :

- a/ Une bonne réponse à la chimiothérapie préopératoire aide à identifier les patients qui bénéficieront potentiellement d'une chimiothérapie adjuvante,
- b/ Un traitement précoce de la maladie micrométastatique,
- c/ Une réduction de la résistance aux médicaments par une exposition précoce au traitement,
- d/ Une induction d'une cinétique de croissance moins favorable pour la maladie micrométastatique,
- e/ Un downstaging permettant une résectabilité améliorée, sans résidu tumoral.
- f/ Les patients tolèrent mieux la chimiothérapie préopératoire, ce qui permet une administration adéquate de médicaments,
- g/ L'administration sans entrave des médicaments à la tumeur par un système vasculaire non affecté par une chirurgie ou une radiothérapie,
- h/ Identification des patients atteints d'une maladie métastatique subclinique, empêchant une intervention chirurgicale inutile.

Les inconvénients potentiels comprennent :

- a/ Le retard de la chirurgie secondaire à la toxicité,
- b/ Le risque de progression chez les patients chimiorésistants,
- c/ Et un risque accru de complications péri opératoires.

Une approche multidisciplinaire est obligatoire pour les patients atteints d'un cancer gastrique.

OBJECTIFS

OBJECTIFS

1- Principale :

- Evaluer la survie sans récurrence à 3 ans et la survie globale après chimiothérapie périopératoire, en comparant le schéma thérapeutique **FLOT** aux autres schémas thérapeutiques type **ECF**, **ECX** ou **EOX (ECF/ECX/EOX)** avec estimation d'un gain de 15% dans le protocole **FLOT**.

2- Secondaires :

- Améliorer le taux de résections R0.
- Evaluer le downstaging tumoral après chimiothérapie préopératoire et comparer cette réponse dans le schéma **FLOT** par rapport aux autres schémas thérapeutiques **ECF**, **ECX** ou **EOX**.
- Evaluer la morbidité et la mortalité postopératoires, la morbi-mortalité liée au traitement médicamenteux.

REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre I : ADENOCARCINOME GASTRIQUE

I.1. Epidémiologie

I.1.1. Epidémiologie descriptive

I.1.1.1. Données internationales

Au niveau mondial, le cancer gastrique occupe le 5^{ème} rang parmi les cancers les plus fréquents, avec 1.09 million de nouveau cas en 2020, et représente la 4^{ème} cause de mortalité par cancer avec 769000 décès dans le monde [1]. (Cf. **Figure 01**)

Le risque cumulé de développer un cancer gastrique de la naissance à 74 ans est de 1,87 % chez les hommes et de 0,79 % chez les femmes dans le monde [21].

L'incidence du cancer gastrique varie selon les régions géographiques. Les taux les plus élevés sont observés en Asie de l'Est, en Europe de l'Est et en Amérique du Sud, tandis que les taux les plus bas se trouvent en Amérique du Nord et dans certaines parties de l'Afrique [48].

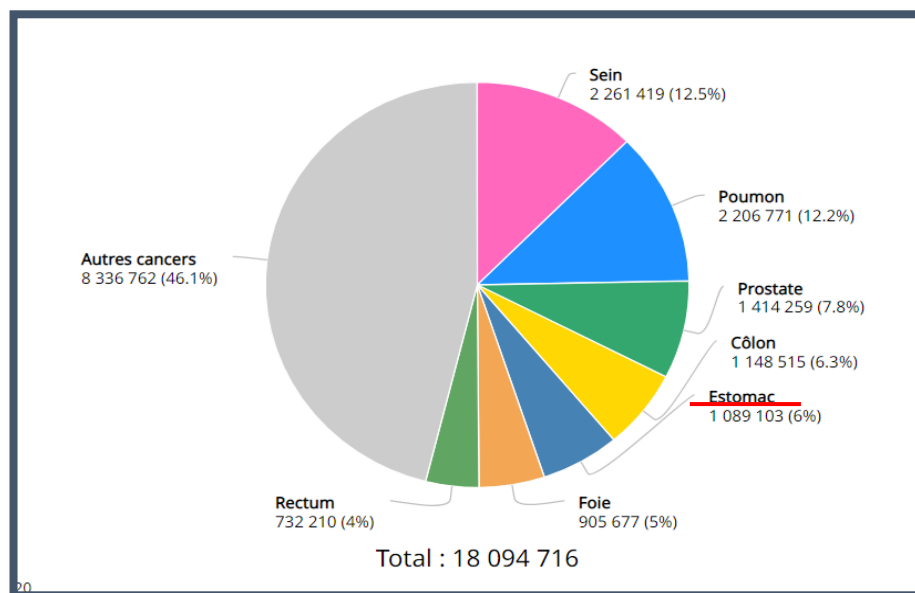


Figure 01. Distribution de nouveaux cas de cancer gastrique dans le monde [6]

I.1.1.2. Données en Algérie

En Algérie, le cancer gastrique représente le 7^{ème} cancer le plus fréquent avec 2396 nouveau cas en 2020, et la 4^{ème} cause de mortalité par cancer dans le pays avec 1947 décès par an [49].

L'incidence moyenne est de 5.7 pour 100 000 par an [49] . (Cf. **Figure 02**)

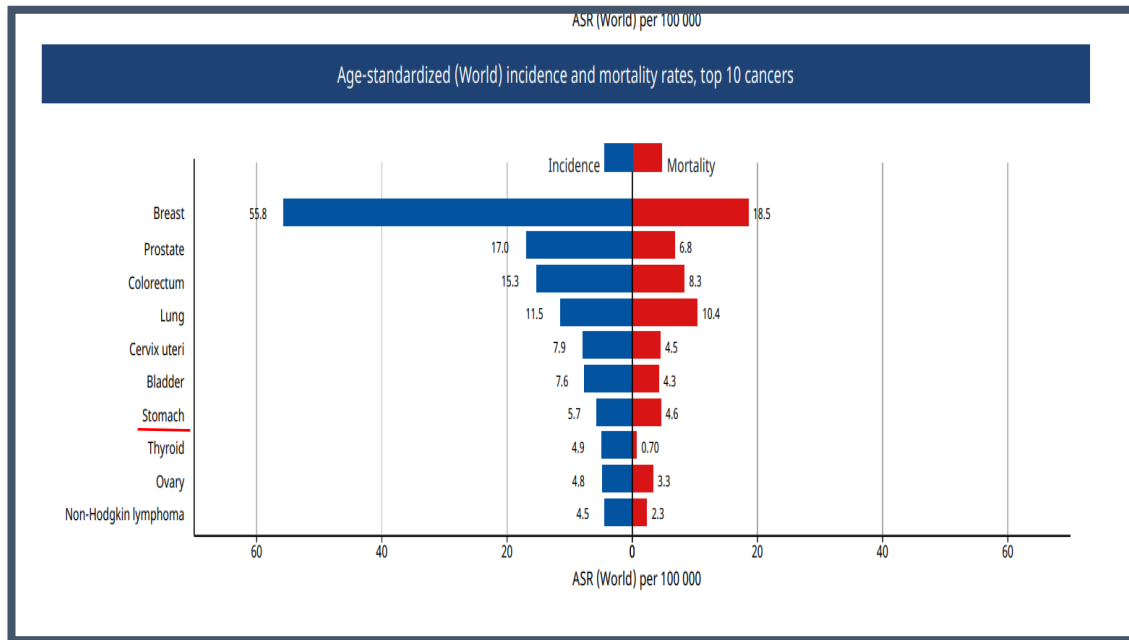


Figure 02. Incidence du cancer gastrique en Algérie [6]

Selon les données du registre des cancers d'Alger de 2017, le cancer de l'estomac occupe la cinquième place chez l'homme avec une incidence de 9,5 nouveaux cas par 100.000 habitants, et la sixième place chez la femme avec une incidence de 7,6 nouveaux cas par 100.000 habitants [50].

1.2. Diagnostic positif

1.2.1. Manifestations cliniques

Les symptômes des cancers gastriques sont peu spécifiques (**Cf. Tableau 01**) ;

La perte de poids et les douleurs abdominales persistantes sont les symptômes les plus fréquents lors du diagnostic initial [51].

La perte de poids résulte généralement d'un apport calorique insuffisant, et peut être attribuable à l'anorexie, aux nausées, à la satiété précoce et/ou à la dysphagie [51].

Les douleurs abdominales ont tendance à être épigastriques, vagues et légères au début de la maladie, mais plus sévères et constantes à mesure que la maladie progresse [11].

La dysphagie est un symptôme courant chez les patients atteints de cancers survenant dans l'estomac proximal ou à la jonction œsogastrique (EGJ).

Un syndrome de pseudo-achalasie peut survenir à la suite d'une atteinte du plexus d'Auerbach due à une extension locale ou à une obstruction maligne à proximité de la jonction gastro-œsophagienne [52].

Des nausées ou une satiété précoce peuvent résulter de la masse tumorale.

Les saignements gastro-intestinaux occultes, avec ou sans anémie ferriprive, ne sont pas rares, tandis que les saignements manifestes (c'est-à-dire méléna ou hématurie) sont observés dans moins de 20 % des cas [51].

La présence d'une masse abdominale palpable, bien que rare, est la constatation physique la plus courante et indique généralement une maladie avancée avec une extension régionale [53].

Tableau 01. Signes cliniques du cancer gastrique[51]

| Symptômes | Pourcentage |
|--------------------------|-------------|
| Perte de poids | 62 % |
| Douleur abdominale | 52 % |
| Nausées | 34 % |
| Dysphagie | 26 % |
| Méléna | 20 % |
| Satiété précoce | 18 % |
| Douleur de type ulcéreux | 17 % |

1.2.2. Endoscopie Oeso Gastro Duodénale avec biopsie

C'est l'examen de référence pour le diagnostic tissulaire et la localisation anatomique de la tumeur primaire [54].

L'endoscopie digestive haute permet de préciser :

- Le siège de la lésion et son étendu : Antre (40 %), Corps (20%), Grosse tubérosité (20%), Cardia (20%) [54].
- L'aspect macroscopique de la lésion : bourgeonnant, ulcéré, infiltrant, ulcéro-bourgeonnant [55]. L'association de ces différents aspects forme une lésion en « lobule d'oreille » (Cf. **Figure 03**)[54].

- La localisation précise de la tumeur par rapport à l'angulus et le pylore, et description de la limite inférieure de la lésion et si elle est franchissable [54].



Figure 03. Aspect macroscopique en lobule d'oreille d'un adénocarcinome gastrique

- La muqueuse gastrique peut sembler normale chez les patients atteints de limite plastique. Ces tumeurs ont tendance à infiltrer largement la sous-muqueuse et la musculuse propria, et il peut n'y avoir aucune découverte superficielle de la muqueuse[56].

1.2.3. Réalisation de biopsie

La réalisation d'un nombre suffisant de biopsies (au minimum 10 pour permettre un diagnostic anatomo-pathologique et la recherche de biomarqueurs) est nécessaire[57].

La multiplication des biopsies améliore la performance diagnostique [54].

Dans la forme linitique, les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50% [56].

Des biopsies antrales et fundiques à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* sont également réalisées.

I.2.4. Classification anatomopathologique

A l'examen anatomopathologique, les cancers primitifs sont essentiellement d'origine épithéliale, l'adénocarcinome et ses variante représente 90% de ces cancers [54]. Des classifications sont utilisées pour préciser les caractéristiques de la tumeur primitif. (*Cf. Tableau 02*)

Tableau 02. Classification anatomopathologique des cancers gastrique [58]

Classification OMS 2019 (5^{ème} édition)

- **Adénocarcinome :**
 - ** Adénocarcinome tubuleux
 - ** Adénocarcinome papillaire
 - ** Adénocarcinome mucineux (> 50% de mucine extracellulaire)
 - ** Adénocarcinome à cellule peu cohésive (> 50% de cellules peu cohésives, qui peuvent être des cellules en bague à chaton ou des cellules peu cohésives de type NOS : not otherwise specified)
 - ** Adénocarcinome mixte (au moins deux contingents distincts, l'un glandulaire, l'autre à cellule peu cohésives)
 - ** Adénocarcinome micropapillaire
 - ** Adénocarcinome avec stroma lymphoïde (médullaire)
- Carcinome adéno – squameux
- Carcinome hépatoïde , carcinome à différenciation entéroblastique
- Carcinome épidermoïde
- Carcinome indifférencié
- Carcinome neuroendocrine

Degré de différenciation

- G1 : Bien différencié
- G2 : Moyennement différencié
- G3 : Peu différencié
- GX : Pas évaluable
- Non applicable

Classification de Lauren

- Intestinal
- Diffus (incluant les carcinomes à cellules peu cohésives)
- Mixte (approximativement 50% de chaque type)

I.3. Bilan d'extension

I.3.1. TDM thoraco- abdomino-pelvienne

Elle est réalisée avec injection de produit de contraste en l'absence de contre-indication pour le bilan de résecabilité, et la recherche de métastases à distance.

La tomодensitométrie évalue avec précision le stade T de la tumeur primaire dans seulement environ 50 à 70 % des cas, généralement pour les cas plus avancés [59]. Le plus souvent, la tumeur est sous-estimée.

La sensibilité de la tomодensitométrie pour la stadification des ganglions lymphatiques est variable (62,5 % - 91,9 % selon une revue systématique[60]) .

Une dilatation gastrique à l'eau augmente la sensibilité de l'examen pour évaluer l'infiltration tumorale pariétale et détecter des adénopathies péri-gastriques [61,62]. (Cf. **Figure 04**)



Figure 04. Tumeur antro-pylorique sur TDM Abdominale [61]

I.3.2. Echoendoscopie digestive haute

EUS est la méthode non chirurgicale la plus fiable disponible pour évaluer la profondeur de l'invasion des cancers gastriques primaires.

L'EUS est recommandée à la fois par le NCCN et l'ESMO pour l'évaluation préthérapeutique de tous les patients atteints d'un cancer gastrique qui ne présentent aucun signe radiographique

de maladie métastatique (M1) et qui présentent par ailleurs une maladie potentiellement opérable [63].

I.3.3. Laparoscopie exploratrice

La laparoscopie et les lavages péritonéaux sont recommandés dans tous les cancers gastriques de stade IB-III qui sont considérés comme potentiellement résécables, pour exclure une maladie métastatique péritonéale radiologiquement et macroscopiquement occulte[63].

I.4. Stadification

Les patients atteints d'un cancer gastrique documenté doivent subir une évaluation complète de la stadification afin de guider le traitement et de prédire le résultat de manière plus fiable.

Système de stadification : Le système de stadification, le plus largement utilisé, développé conjointement par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'Union for International Cancer Control (UICC), est la classification **TNM**.

**** Critères de stadification TNM :**

Le schéma de stadification de l'AJCC/UICC est basé sur les classifications tumeur, ganglion, métastase (TNM).

La révision la plus récente de la classification de stadification TNM de l'AJCC/UICC (huitième édition, 2017) comprend des groupes de stades pronostiques distincts pour la stadification clinique et pathologique, y compris la stadification pathologique après un traitement néoadjuvant (stade yp)[64].

CHAPITRE II : TRAITEMENT

II.1. CHIMIOThERAPIE PERIOPERATOIRE

II.1.1. Objectifs

- Réduction de la taille tumorale et de son extension locale
- Augmentation du taux de résection histologiquement complète (R0)
- Traitement de la maladie micro-métastatique
- Amélioration de la survie globale

II.1.2. Principaux schémas thérapeutiques

Les armes thérapeutiques décrites sont limitées aux traitements des stades non métastatiques.

II.1.2.1. FLOT

- a. **Durée du traitement** : dans l'essai initial, FLOT préopératoire a été administré tous les 14 jours pendant 4 cycles. Après la chirurgie, FLOT postopératoire a été administré tous les 14 jours pendant 4 cycles [65].
- b. **Principales drogues** : (Cf. *Tableau 03*)

Tableau 03. Principales drogues du protocole **FLOT** [65]

| Drogue | Dose et voie d'administration | Administration | Donné les jours |
|---------------------------|-------------------------------|--|-----------------|
| Docétaxel | 50 mg/m ² IV | <ul style="list-style-type: none"> • Diluer dans 250 mL SSI 9% jusqu'à une concentration finale de 0,3 à 0,74 mg/mL et administrer pendant 60 minutes. | Jour 1 |
| Oxaliplatine | 85 mg/m ² IV | <ul style="list-style-type: none"> • Diluer dans 500 mL de G5% et administrer pendant deux heures. | Jour 1 |
| Leucovorine | 200 mg/m ² IV | <ul style="list-style-type: none"> • Diluer dans 250 ml de G5% et administrer pendant deux heures en même temps que l'oxaliplatine. | Jour 1 |
| Fluorouracile (FU) | 2600 mg/m ² IV | <ul style="list-style-type: none"> • Diluer dans 500 à 1000 ml de G5% et administrer pendant 24 heures (commencer immédiatement après la fin de la perfusion de leucovorine). | Jour 1 |

II.1.2.2. ECF/ ECX/EOX

a. **Durée du traitement** : Les protocoles ECF/ ECX/EOX préopératoire ont été administré tous les 21 jours pendant 3 cycles. Après la chirurgie, ECF/ECX/EOX postopératoire ont été administré tous les 21 jours pendant 3 cycle [66,67].

b. **Principales drogues** : (Cf. *Tableau 04*)

Tableau 04. Principales drogues des protocoles ECF/ECX/EOX [65]

| Drogue | Dose et voie d'administration | Administration | Donné les jours |
|---------------------------|--|--|-----------------|
| Epirubicine | 50 mg/m ² IV | <ul style="list-style-type: none"> Administrer dans une solution intraveineuse à écoulement libre avec une solution saline normale. Généralement pendant 3-20 minutes. | Jour 1 |
| Cisplatine | 60 mg/m ² IV | <ul style="list-style-type: none"> Diluer dans 250 ml de solution saline normale et administrer pendant deux heures. | Jour 1 |
| Fluorouracile (FU) | 200 mg/m ² /Jr IV | <ul style="list-style-type: none"> Infuser par un cathéter central en perfusion continue à l'aide d'un dispositif de perfusion portable. | J1-j21 |
| Capécitabine | 625 mg/m ² /dose par voie orale | <ul style="list-style-type: none"> Deux fois par jour (dose quotidienne totale 1250 mg/m². Avaler entier avec de l'eau dans les 30 minutes suivant un repas, chaque dose étant espacée de 12 heures autant que possible. | J1-j21 |
| Oxaliplatine | 60 mg/m ² IV | <ul style="list-style-type: none"> Diluer avec 500 ml de 5 % de dextrose dans l'eau et administrer pendant deux heures. | Jour 1 |

II.1.3. Complications / incidents

(Cf. Tableau 05)

Tableau 05. Effets indésirables de la chimiothérapie [68]

| | |
|-------------------------------------|---|
| Myélotoxicité | <ul style="list-style-type: none"> Ceci peut être dû au docétaxel et de l'oxaliplatine et l'épirubicine. [43]. |
| Hépatotoxicité | <ul style="list-style-type: none"> Ne pas traiter avec un nouveau cycle à moins que la bilirubine totale soit de <1,3 mg / dL.[69]. Ça concerne beaucoup plus le FU et le Docétaxel. |
| Diarrhée | <ul style="list-style-type: none"> Pour les diarrhées elles sont en rapport avec la prise de docétaxel et FU. Ne recommencez pas le traitement avant que la diarrhée ne soit ≤grade 1.[70]. |
| Cardiotoxicité | <ul style="list-style-type: none"> La cardiotoxicité observée avec FU comprend l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde / ischémie, les dysrythmies, l'œdème pulmonaire aigu, l'insuffisance cardiaque, l'arrêt cardiaque et la mort subite.[71]. Un allongement de l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires ont été rapportés après l'oxaliplatine. L'épirubicine est associée à une cardiomyopathie dose dépendante dont l'incidence est liée à une dose cumulative. Il est contre indiquée en cas de cardiopathie sous-jacente.[72] |
| Toxicité pulmonaire | <ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'oxaliplatine pour les symptômes pulmonaires inexplicables jusqu'à ce que la maladie pulmonaire interstitielle ou la fibrose pulmonaire soit exclue. |
| Toxicité cutanée et muqueuse | <ul style="list-style-type: none"> Liée à FU : Il s'agit d'érythrodysesthésie palmo-plantaire de grade 2 ou plus [71]. Pour les mucites de grade supérieur à 2, elles sont liées à la prise de docétaxel et de FU.[70]. |
| Toxicité neurologique | <ul style="list-style-type: none"> La paresthésie ou de dysesthésie persistant avec douleur ou déficience fonctionnelle entre les cycles est en rapport avec la prise de l'oxaliplatine.[70]. Pour la prise de FU, elle pourra développer une encéphalopathie hyperammonémique, un syndrome cérébelleux aigu, une confusion, une désorientation, ou même une ataxie et des troubles visuels.[43]. |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • La neuropathie est généralement observée avec des doses cumulatives de Cisplatine > 400 mg/m². |
| Risque de vomissements | <ul style="list-style-type: none"> • Modéré pour le protocole FLOT (30 %). • Elevé pour l’Epirubicine plus le cisplatine. |
| Dysfonctionnement hépatique et rénal | <ul style="list-style-type: none"> • Une dose initiale plus faible d’oxaliplatine peut être nécessaire en cas d’insuffisance rénale sévère. [73]. • Eviter le cisplatine chez les patients ayant une clairance de créatinine basse. • Des doses initiales plus faible d’épirubicine peuvent être nécessaires chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique préexistantes. |
| Hépatotoxicité | <ul style="list-style-type: none"> • Liée à la capécitabine. |

II.1.4. Réévaluation de la réponse tumorale après chimiothérapie

Permet d’évaluer l’évolution de :

- a. **L’épaississement sur la paroi gastrique (T)** en millimètres par rapport à celui mesuré initialement en pré-chimiothérapie,
- b. **L’étendue en hauteur sur l’estomac et la distance du front tumoral et les orifices pylorique et cardial,**
- c. **La réévaluation sur les ganglions (N)** est plus difficile à déterminer à la TDM.
 - Qui sont les principaux paramètres à évaluer dans les critères RECIST version 1.1 [74].
 - utilisant la même méthode d’évaluation et la même technique d’imagerie avant et après la chimiothérapie néoadjuvante [62].

II.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL

II.2.1. Étendue anatomique et stade

II.2.1.1. Description de la tumeur primitive

II.2.1.1.1. Localisation

L'estomac est anatomiquement divisé en trois parties, la partie supérieure (U), médiane (M) et inférieure (L), par des lignes reliant les points sur la petite et la grande courbure.

Les tumeurs gastriques sont décrites par les parties concernées.

Si plus d'une partie est impliquée, toutes les parties concernées doivent être enregistrées par ordre décroissant de degré d'implication, avec la partie contenant le volume de la tumeur en premier.

L'extension tumorale dans l'œsophage ou le duodénum est enregistré comme E ou D, respectivement [34]. (*Cf. Figure 05*)

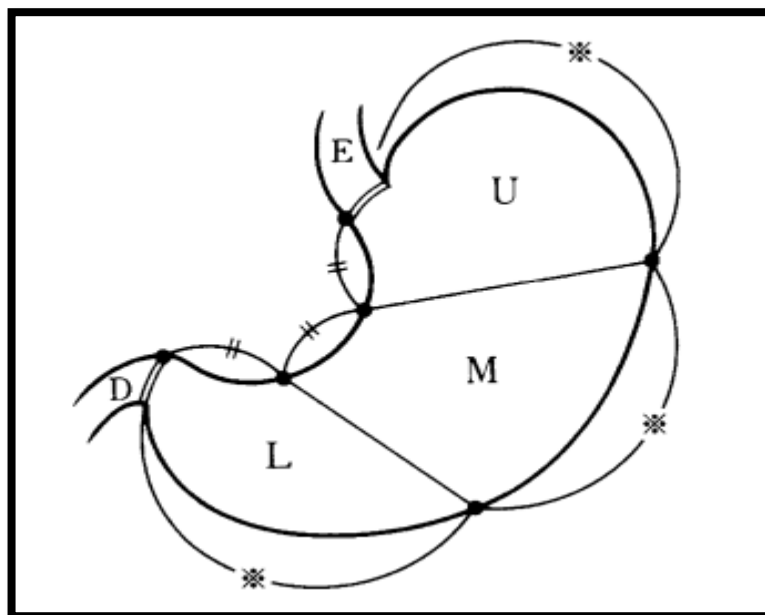


Figure 05. Division anatomique de l'estomac [34]

II.2.1.1.2. Aspect macroscopique

La tumeur est classée en quatre types selon son aspect macroscopique [12]

- **Type 1** : « masse » : tumeurs polypoïdes avec démarcation nette de la muqueuse avoisinante
- **Type 2** : « ulcéreuse » : tumeur ulcérée avec surélévation des berges tumorales et limites tumorales nettement identifiables
- **Type 3** : « ulcéro-infiltrative » : tumeur ulcérée avec surélévation des berges tumorales et sans limites tumorales nettement identifiables
- **Type 4** : « infiltrative diffuse » : tumeur sans ulcération marquée, la paroi gastrique est épaissie et indurée sans limites tumorales nettement identifiables. (*Cf. Figure 06-07*)

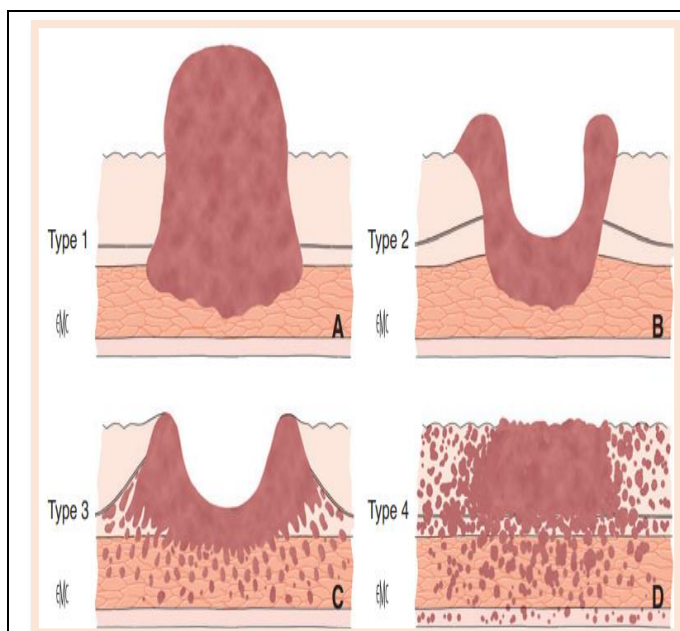


Figure 06. Classification macroscopique de l'adénocarcinome gastrique [111]

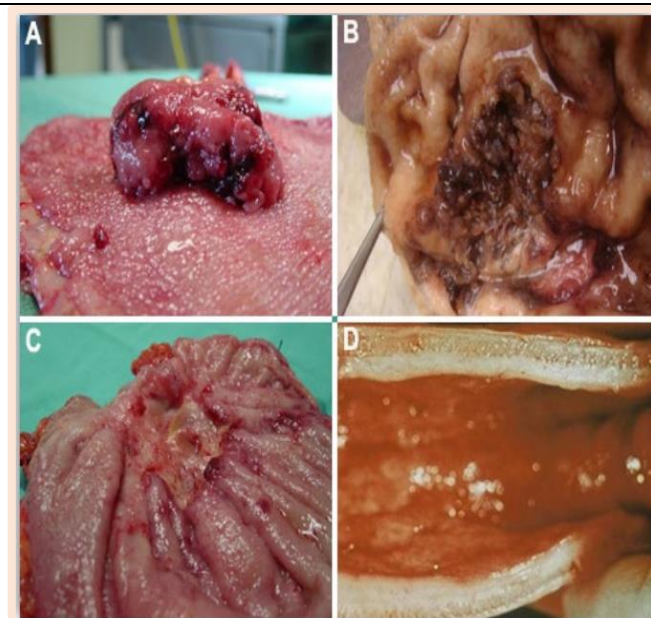


Figure 07. Classification macroscopique de l'adénocarcinome gastrique [75]

II.2.1.1.3. Profondeur de l'invasion tumorale (T)

La profondeur de l'invasion tumorale est enregistrée en tant que catégorie T et classée selon la classification **TNM staging AJCC UICC 8th édition** [58].

II.2.1.2. Métastase ganglionnaire

II.2.1.2.1. Définition anatomique des ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques (LN) de l'estomac sont définis par des numéros, comme indiqué dans le **Tableau 06. (Cf. Figure 08)**

Les stations nodales 1–12 et 14v sont définies comme ganglions lymphatiques locorégionales ; Les métastases à tout autre ganglion sont classées M1.

Dans les tumeurs envahissant l'œsophage, les ganglions lymphatiques sont au nombre de 19, 20, 110 et 111 sont inclus en tant que ganglions lymphatiques régionaux.

Tableau 06. Définition anatomiques des ganglions lymphatiques gastriques [34]

| | |
|--|--|
| 1-paracardial droit | 13-rétro-pancréatico-duodéal |
| 2-paracardial gauche | 14a. le long de l'artère mésentérique supérieure 14v. le long de la veine mésentérique supérieure |
| 3-petite courbure | 15. le long des vaisseaux coliques médians |
| 4-: *sa: vx courts *sb: A.gastro épiploïque gauche *d: A.gastro épiploïque droite | 16a1. Hiatus aortique 16a2, b1. Para-aortique moyen 16b2. Para-aortique caudal |
| 5-sus duodéal | 17. surface antérieure de la tête du pancréas |
| 6-sous pylorique | 18. le long du bord inférieur du pancréas |
| 7-A. gastrique gauche | 19.infra diaphragmatique |
| 8-: *a :A.H.Commune antéro supérieur *p :A.H.Commune postérieur | 20. hiatus oesophagien du diaphragme |

| | |
|--|---------------------------------|
| 9-Tronc coélique | 110. para-oesophagien inférieur |
| 10-Hile splénique | 111. supradiaphragmatique |
| 11-: *11p. le long de la moitié proximale de l'artère splénique *11d. le long de la moitié distale de l'artère splénique | 112. médiastinal postérieur |
| 12a. ligament hépatoduodéna1 (le long de l'artère hépatique propre) 12b.ligament hépatoduodéna1 (le long du cholédoque) 12p. ligament hépatoduodéna1 (en arriére du tronc porte) | |

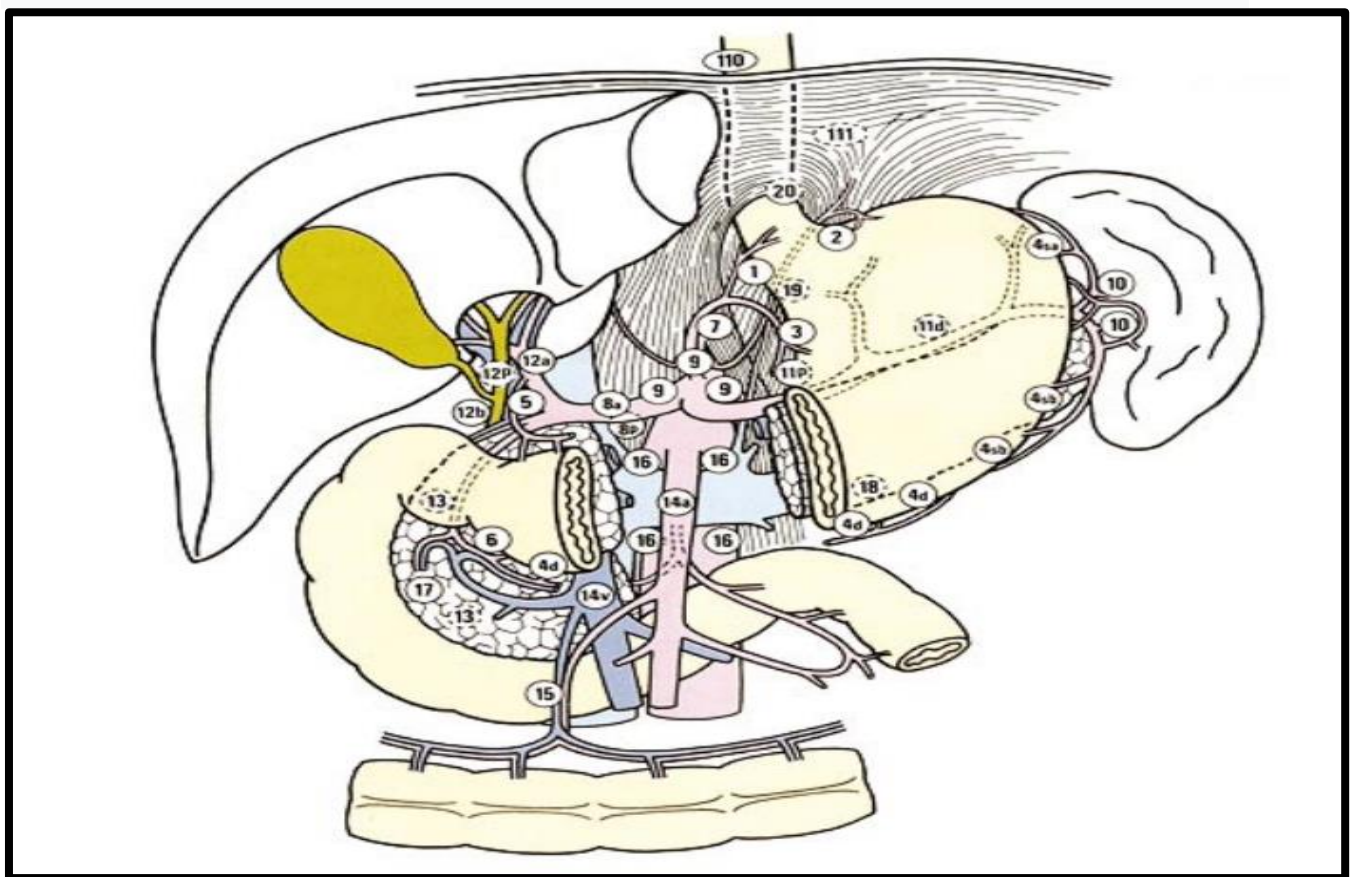


Figure 08. Relais ganglionnaires dans le cancer gastrique [12]

II.2.1.2.2. Classification de l'envahissement ganglionnaire

Selon la classification TNM 8^{ème} édition[58].

II.2.2. Principes de résection

II.2.2.1. Marges

Une marge proximale d'au moins 3 cm est recommandée pour les tumeurs T2 ou plus profondes avec un schéma de croissance expansif (types 1 et 2) et de 5 cm pour celles avec un schéma de croissance infiltrant (types 3 et 4)[76].

La marge de résection duodénale doit être de 1cm sur pièce fraîche (accord d'expert)[57]

II.2.2.2. Sélection de la gastrectomie

La procédure chirurgicale standard pour les tumeurs cliniquement ganglionnaires (cN+) ou T2-T4a est la gastrectomie totale ou distale.

La gastrectomie distale est choisie lorsqu'une marge de résection proximale satisfaisante peut être obtenue. Lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir une marge de résection proximale, la gastrectomie totale est sélectionnée [77].

II.2.2.3. Étendue de la dissection des ganglions lymphatiques

La lymphadénectomie D2 est indiquée pour les tumeurs cT2–T4 potentiellement curables, ainsi que pour les tumeurs cT1N+. La rate doit être préservée en cas de gastrectomie totale pour cancer avancé de l'estomac proximal à condition que la tumeur n'atteigne pas la grande courbure[76]

II.2.2.3.1. Gastrectomie totale (Cf. Figure 09)

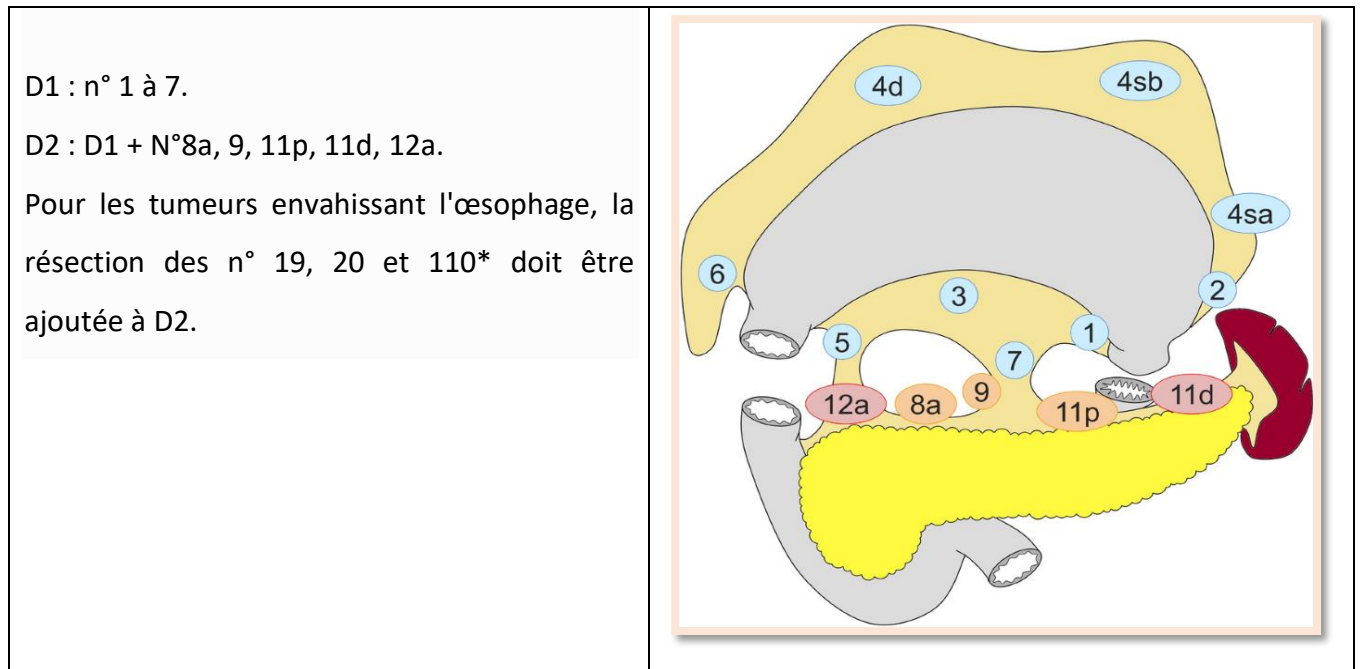


Figure 09. Schématisation du curage D2 en cas de gastrectomie totale[76]

II.2.2.3.2. Gastrectomie distale (Cf. Figure 10)

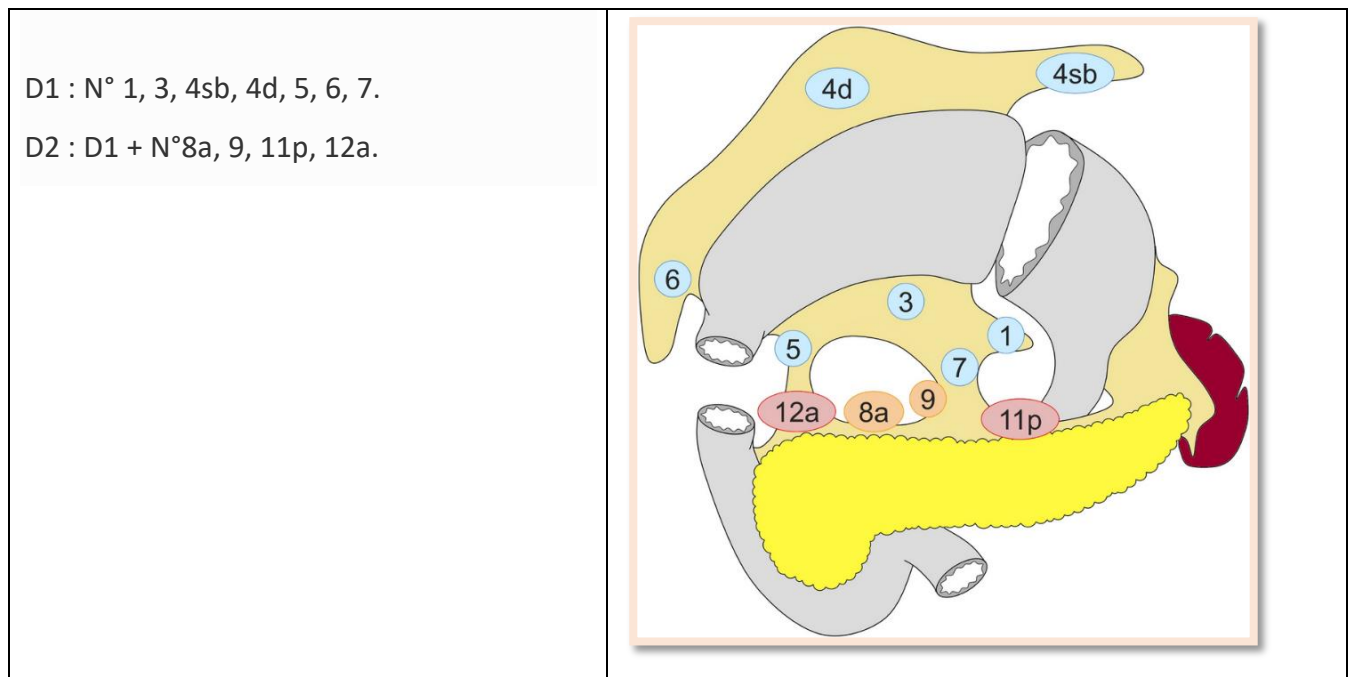


Figure 10. Schématisation du curage D2 en cas de gastrectomie distale [76]

II.2.3. Reconstruction après gastrectomie

Les méthodes de reconstruction suivantes sont généralement utilisées. Chacun a ses avantages et ses inconvénients [76]. (Cf. **Tableau 07**)

Tableau 07. Reconstruction après gastrectomie totale / partielle [76]

| <i>II.2.3.1. Gastrectomie totale</i> | <i>II.2.3.2. Gastrectomie distale</i> |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Oesophagojéjunostomie de Roux-en-Y.• Interposition jéjunale.• Méthode à double voie. | <ul style="list-style-type: none">• Billroth I gastroduodénostomie.• Gastrojéjunostomie Billroth II.• Gastrojéjunostomie de Roux-en-Y.• Interposition jéjunale. |

II.3. SURVEILLANCE POST TRAITEMENT

Il n'existe pas d'essais randomisés pour guider la stratégie de surveillance postopératoire.

Les lignes directrices consensuelles du National Comprehensive Cancer Network [68,78] suggèrent ce qui suit :

- Anamnèse et examen physique tous les trois à six mois pendant un à deux ans, puis tous les 6 à 12 mois pendant trois à cinq ans, puis annuellement.
- Surveiller les carences en fer et en vitamine B12 (Une supplémentation pour tous les patients qui ont subi une gastrectomie totale ou partielle une fois par mois par voie intramusculaire) ainsi que le Ca⁺⁺ et la vitamine D.
- Il est important de reconnaître que l'absorption des médicaments est altérée après la gastrectomie, certains agents voyant une absorption plus rapide, tandis que d'autres voient une diminution de l'absorption. Les patients doivent être encouragés à discuter de ces questions avec leur médecin.
- Pour les patients ayant subi une gastrectomie partielle ou subtotale, endoscopie digestive haute selon les indications cliniques.
- Les lignes directrices pour l'imagerie radiologique diffèrent selon le stade pathologique de la maladie :
 - Pour le stade pathologique I réséqué (T1aN0, T1bN0) traité par résection chirurgicale, une TDM TAP avec contraste oral et intraveineux selon les indications cliniques.
 - Pour les stades pathologiques II/III réséqués (traités par thérapie néoadjuvante et/ou adjuvante), un scanner TAP avec contraste oral et intraveineux est recommandé tous les 6 à 12 mois pendant les deux premières années, puis annuellement jusqu'à cinq ans.

De même, les lignes directrices mises à jour de la Société européenne d'oncologie médicale suggèrent un suivi post-traitement régulier avec un soutien diététique (évaluation des carences en vitamines et minéraux) et des examens radiologiques périodiques (TDM du thorax et de l'abdomen)[63,79].

Pour les patients qui ont subi une gastrectomie partielle, nous effectuons une endoscopie de surveillance tous les 6 à 12 mois pendant les deux premières années, car les survivants courent un risque plus élevé de développer un cancer gastrique résiduel ou un deuxième cancer gastrique primitif [27].

PARTIE PRATIQUE

I- Patients et méthodes

I.1. Type de l'étude

C'est une étude prospective, comparative, à visée évaluative, multicentrique :

- Portant sur des patients présentant un adénocarcinome gastrique résécable, pris en charge au niveau du service de chirurgie générale et digestive du CHU Ibn Rochd de Annaba, dans un cadre multidisciplinaire (oncologie médicale, anatomopathologie du Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC), gastroentérologie et imagerie médicale),
- Selon les recommandations internationales en vigueur,
- Comparant un groupe de patients recevant une chimiothérapie péri opératoire avec le protocole **FLOT** à un groupe de patients recevant une chimiothérapie utilisant les protocoles thérapeutiques de type **ECF**, **ECX** ou **EOX**.

I.2. Population à étudier

La population est représentée par tous les patients présentant un adénocarcinome gastrique prouvé histologiquement candidats à la chirurgie qui ont suivi un traitement multimodal associant à une chirurgie optimale radicale une chimiothérapie péri opératoire comportant :

- Une chimiothérapie préopératoire utilisant le schéma thérapeutique **FLOT** ou un schéma thérapeutique de type **ECF**, **ECX** ou **EOX**,
- Une chimiothérapie postopératoire utilisant le même protocole qu'en préopératoire,
- Au service d'oncologie médicale du CLCC de Annaba, et les centres d'oncologie médicales des wilayas limitrophes.
- Et opérés au service de chirurgie générale et digestive du CHU Annaba.

I.2.1. Critères d'inclusion

- Adénocarcinomes gastriques prouvés histologiquement
- Patients de tout sexe, d'âge entre 18 et 75 ans
- Tous les adénocarcinomes de l'antre, du corps et du fundus, et de la jonction oeso-gastrique (Siewert III)
- Adénocarcinomes résécables non métastatiques à partir du stade Ib (cT2N-/+, cT3N-/+, cT4N-/+)
- Patients sans comorbidité(s), rédhibitoire(s), indice de Performance ECOG 0,1,2

(Annexe 1), ASA I, II (Annexe 2)

- Tumeurs opérées en chirurgie programmée, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire

I.2. 2. Critères de non-inclusion

- Tumeurs autres que l'adénocarcinome
- Patients âgés de 75 ans et plus, ECOG 3
- Grossesse, allaitement
- Patients ne pouvant pas supporter une chimiothérapie
- Tumeurs du cardia Siewert I, II
- Tumeurs T4 non résécables, tumeurs en carcinose péritonéale, tumeurs avec métastases viscérales
- Tumeurs opérées dans le cadre de l'urgence (hémorragie, perforation)
- Adénocarcinomes gastriques entrant dans le cadre d'un syndrome de Lynch (HNPCC) ou d'une polyadénomatoase familiale (PAF), ou forme familiale de cancer gastrique
- Patients ayant été traités antérieurement pour cancer ou notion dans les antécédents d'une chimiothérapie ou irradiation
- Toute contre-indication à la chimiothérapie, refus du patient

I.2.3. Critères de non-inclusion secondaires

- Découverte per opératoire d'une carcinose péritonéale
- Découverte de localisations secondaires lors de la réévaluation post chimiothérapie ou en per opératoire
- Non-opérabilité du patient (toxicités médicamenteuses, altération de l'état général, refus du patient)
- Exérèses non carcinologiques (R2)

I.2.4. Echantillon de patients

Sur la base des résultats de l'essai « Magic », nous avons estimé que la médiane de survie globale dans le groupe **ECF/ECX/EOX** est de 25 mois.

La taille de l'échantillon a été conçu pour détecter une augmentation de survie globale à **15%** dans le groupe **FLOT** (avec une puissance statistique de 80% pour un test de Log Rank et un niveau alpha bilatéral de 5%) à partir de la formule :

$$n = 2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \frac{\sigma^2}{\Delta^2}$$

Dans laquelle :

- Δ : différence attendue entre durées moyennes
- σ^2 : variance commune des échantillons
- Un risque α de 5% donc $z_{\alpha/2} = 1.96$
- Un risque β de 20% donc $z_{\beta} = 0.842$
- Une différence attendue entre moyennes : $\Delta = 6$ ($m_1 : 31, m_0 : 25$)
- Une variance commune des échantillons : $\sigma^2 = 105$

La taille minimale est de **45** patients par groupe, qui permet un taux d'abondant de **10%**.

Nous avons augmenté la taille à **50** patients par groupe pour permettre un taux d'abondant de **15%**.

I.3. Période de l'étude

- Inclusion des patients : Août 2017 - Août 2022 (05 années).
- Suivi des patients et recueil des données : Août 2017- Décembre 2022.
- La date de point est donc arrêtée au 1^{er} décembre 2022 où tous les évènements en rapport avec les objectifs de l'étude sont enregistrés.

I.4. Recrutement des patients

Le recrutement des patients s'est fait par le biais :

- Des réunions de concertation pluridisciplinaire hebdomadaires (RCP- Digestif) qui se déroulent au niveau de la salle de réunion du centre de lutte contre le cancer du CHU Annaba les lundi après-midi,
- Du staff inter-service qui a lieu juste avant le colloque hebdomadaire du service tous les mercredi après-midi à partir de 13H à la salle de colloque de Chirurgie-hommes : les dossiers des services de Gastroentérologie, de Médecine interne ou d'Oncologie médicale nous sont présentés par un résident ou un interne.

- Des consultations de chirurgie générale qui ont lieu tous les jours de la semaine à la Polyclinique Loussafna, Annaba.
- De nos collègues des EPH et EPSP environnants et des wilayas limitrophes.
- Des gastroentérologues, médecins internistes, radiologues privés.

I.5. Méthodes - Déroulement de l'étude

I.5.1. Evaluation pré thérapeutique du patient

5-1-1. Clinique

- **Interrogatoire** : à la recherche

- * Antécédents personnels
- * Antécédents familiaux du patient.
- * Début des troubles
- * Symptomatologie révélatrice : anorexie, altération de l'état général (asthénie, amaigrissement), douleurs épigastriques, dyspepsie, nausées, vomissements (sténose antro-pylorique), dysphagie (cardia), hémorragie digestive.

- **Examen clinique** : à la recherche de signes péjoratifs tels :

- * une masse épigastrique
- * une ascite
- * une hépatomégalie nodulaire
- * sensation de nodules dans le cul-de-sac de Douglas, ou de masse (localisation secondaire ovarienne) aux touchers pelviens
- * un ganglion sus-claviculaire gauche de Troisier, un nodule axillaire gauche, « Irish node » ou un nodule pariétal ombilical de « Sœur Marie Joseph »

- **Appréciation de l'état nutritionnel du patient** :

Dont les données sont déterminantes pour le traitement. Elle fait appel :

- * Au poids, à la taille et à l'indice de masse corporelle ou BMI (**Annexe 4**)

* Au pourcentage d'amaigrissement

* Aux taux de protides totaux et d'albumine et à l'évaluation des ingesta.

- Evaluation de l'état général du patient :

En fonction de l'indice de performance selon l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group ECOG (**Annexe 1**), de l'indice de Karnofsky (**Annexe 5**)

- Evaluation gériatrique :

Le G8 est un outil de dépistage gériatrique. Composé de 8 questions à l'adresse des personnes âgées ≥ 70 ans, il permet d'identifier les patients nécessitant une évaluation plus approfondie par un gériatre sur la base d'un score allant de 0 à 17. Ainsi, un score G8 < 14 doit conduire à une consultation spécialisée avec un gériatre avant la mise en œuvre du traitement du cancer [54] (**Annexe 6**).

5-1-2. Biologie

*** Examens biologiques pré requis avant tout traitement :**

Groupage, Glycémie, Formule Numération Sanguine (FNS),

Bilan biochimique rénal (urée sanguine et créatinémie) et hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, Gamma-Glutamyl Transférases (GGT), bilirubinémie totale et directe), Ionogramme sanguin, Taux de fer sérique, Taux de protides totaux et d'albumine, crase sanguine avec taux de prothrombine (TP) et de Cephaline Kaolin (TCK), sérologie virale de l'hépatite B,C et HIV.

*** Dosage des marqueurs tumoraux :**

* Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

* Carbohydrat Antigen19.9 (CA19.9)

*** Recherche du déficit en enzyme Dihydro Pyrimidine Deshydrogénase (DPD) :**

Le métabolisme et la dégradation des fluoropyrimidine dans l'organisme dépendent d'une enzyme : DPD

Si les déficits complets en DPD sont rares (0,1–0,5 %), les déficits partiels sont retrouvés chez 3–15 % des patients [80].

Un déficit partiel ou complet de cette enzyme est détecté par la mesure de l'uracilémie.

Si la valeur est \geq à 150 ng/ml, le traitement par fluoropyrimidine est contre indiqué.

Si elle est comprise entre 16 et 150 ng/ml, la posologie de la fluoropyrimidine doit être adaptée.

Sa pratique ne nous est pas accessible.

5-1-3. Bilan de la fonction cardiaque :

- Electrocardiogramme (ECG) et Echographie cardiaque : avant tout traitement par chimiothérapie (le 5Fluoruracile et les anthracyclines impactent sur la fonction myocardique).

I.5.2. Evaluation pré thérapeutique de la pathologie

Passer obligatoirement par :

5-2-1. Endoscopie oeso-gastro-duodénale

Qui doit préciser :

- Qu'il s'agit d'un processus tumoral
- Le siège exact de la tumeur sur l'estomac : distal, proximal, pan gastrique
- L'aspect macroscopique du processus : végétant, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant, infiltrant (linitique)
- La taille de la tumeur,
- La distance de la tumeur par rapport au cardia et au pylore
- L'existence d'autre(s) lésion(s) associées

Il est impératif de pratiquer plusieurs biopsies (minimum 10 biopsies sur la tumeur [57]), aussi sur le reste de la muqueuse gastrique pour confirmation anatomopathologique.

5-2-2. Examen anatomopathologique des biopsies

Fait le diagnostic de certitude. Elle va nous permettre de :

- Préciser qu'il s'agit d'un adénocarcinome,
- Classer l'adénocarcinome par rapport à la classification de Lauren,
- Classer l'adénocarcinome par rapport à la classification OMS 2010.
- Préciser le degré de différenciation (grade histologique),
- Rechercher l'existence ou non d'une infection à *Helicobacter pylori*.
- Rechercher des lésions associées (gastrite chronique atrophique, métaplasie, dysplasie).

5-2-3. Le diagnostic fait, demander le bilan d'extension

Après l'endoscopie digestive haute, la tomodensitométrie (TDM) est l'examen de référence.

*** TDM thoraco-abdomino-pelvienne :**

Sans et avec injection de produit de contraste, en absence de contre-indication (insuffisance rénale, grossesse...).

Avec sur le plan local,

- Bilan de résécabilité de la tumeur primitive :

* Apprécier l'infiltration tumorale pariétale (cT)

Pour cette appréciation, certains préconisent de boire de l'eau afin de dilater l'estomac et permettre d'individualiser une malformation pariétale qui ne disparaît pas après réplétion[62].

* Donner les caractéristiques morphologiques de la tumeur (site, caractère végétant ou non, aspect de limite, taille...),

* Rechercher la présence d'adénopathies périgastriques directes et pédiculaires de la région hépato-gastrique voire coeliomésentériques (cN).

Sur le plan de l'extension à distance,

- Rechercher la présence d'une carcinose péritonéale (épanchement avec macronodules ou micronodules péritonéaux),
- Rechercher la présence de métastases hépatiques, pulmonaires, surrenaliennes, ovariennes (tumeurs de Krukenberg) et osseuses (cM+).

C'est dans ce contexte, que la surexpression ou non de l'HER2 est recherchée.

Toutes les TDM des patients sont relues par le médecin radiologue en RCP.

S'il y a un doute ou en cas de mauvaise qualité, l'examen est refait.

La tumeur primitive et les ganglions lymphatiques sont classés mesurables ou non mesurables avant la chimiothérapie préopératoire selon les critères RECIST -version1.1[74].

*** Echo endoscopie digestive haute :**

Cet examen peut apporter des informations très utiles bien que non systématique dans les cancers gastriques. Sa pratique ne nous est pas accessible.

*** IRM abdomino-pelvienne :**

Elle est indiquée :

- Si la TDM n'est pas possible à réaliser pour des raisons d'intolérance au produit de contraste, de fonction rénale perturbée,
- En l'occurrence pour mieux caractériser des lésions douteuses au niveau hépatique.

A l'issue de toutes ces explorations pré-thérapeutiques,

1/ Le staging de la maladie est effectué selon la classification **TNM** (8^{ème} édition du manuel de l'UICC) (**Annexe 7**)

2/ Le patient est classé selon l'indice de performance ECOG, l'indice de Karnofski, la classification ASA et le BMI. (**Annexe 1,5,2,4 respectivement**)

I.5.3. RCP

Les dossiers sont présentés systématiquement en RCP-Digestif avec tous les intervenants de la prise en charge, afin de vérifier :

- Le staging préthérapeutique cTNM,
- La résecabilité de la tumeur,
- La faisabilité de la chimiothérapie préopératoire en fonction du bilan effectué (biologie, évaluation de la fonction myocardique par ECG et Echocardiographie, correction des perturbations métaboliques).
- Et l'état nutritionnel.

Un rendez-vous est pris en oncologie médicale pour programmer la chimiothérapie première.

I.5.4. Traitement

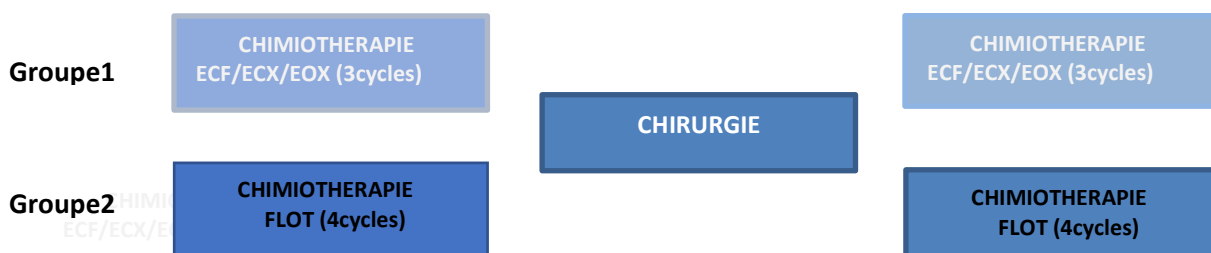
Les patients éligibles à une prise en charge optimale en fonction des critères d'inclusion, de la résecabilité de la tumeur et de l'opérabilité du patient commencent le traitement qui se compose de :

- **Chimiothérapie néoadjuvante, préopératoire** selon le protocole **FLOT** ou le protocole **ECF/ECX /EOX**,
- **Chirurgie radicale** : gastrectomie totale ou partielle associée à une lymphadénectomie réglée type D2,
- **Chimiothérapie adjuvante, post opératoire** selon le même protocole qu'en préopératoire (**FLOT, ECF, ECX ou EOX**)

Les patients sont répartis en deux groupes :

***Groupe 1** : Patients recevant le protocole **ECF/ECX/EOX** en périopératoire et une chirurgie de résection carcinologique

***Groupe 2** : Patients recevant le protocole **FLOT** en périopératoire et une chirurgie de résection carcinologique



1.5.4.1. Information du patient

Avant tout traitement, le patient est informé :

- Des différentes étapes du traitement,
- Des effets secondaires voire indésirables liés à la toxicité médicamenteuse de la chimiothérapie,
- Des éventuelles complications post-chirurgicales immédiates, à court terme ou à moyen terme.

Le patient est averti qu'il recevra des conseils et des traitements symptomatiques en solution des problèmes posés afin de ne pas ralentir ou compromettre son traitement.

1.5.4.2. Consentement éclairé

Le consentement du patient devra être obtenu de lui par signature avant le début de tout traitement (**Annexe 3**).

1.5.4.3. Protocole de chimiothérapie

Groupe 1 :

ECF/ECX/EOX en périopératoire a été administré pendant 3cycles préopératoires suivis de 3cycles post opératoire.

Chaque cycle de 3 semaines consistait en :

Protocole ECF : (j1-J21)

- Epirubicine : 50 mg/m² à j1 par voie intraveineuse en 15 min, dans 45 ml de chlorure de sodium à 0.9%.
- Cisplatine : 60 mg/m² par voie intraveineuse en 30 min, dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9% (hydratation obligatoire avant et après le Cisplatine),
- 5FU : 200 mg /m²/j en perfusion intraveineuse continue les jours 1 à 21.

Protocole ECX : (j1-j21)

Même protocole que l'ECF mais ici, le 5FU est remplacé par sa prodrogue orale, la capécitabine.

Capécitabine : 1250 mg/m² administrée par voie orale en deux prises par jour (625 mg/m²/ matin et soir), de j2 à j21).

Protocole EOX : (j 1-j 21)

Même protocole que l'ECX mais ici, c'est le Cisplatine qui est remplacé par l'Oxaliplatine.

→ Oxaliplatine : 130 mg/m² à j1 à faire passer en 2 heures dans 500 ml de sérum glucosé à 5%, une fois tous les 21 jours.

→ Capicétabine : 1250 mg/m² administrée par voie orale en deux prises par jour (625 mg/m²/ matin et soir), de j 2 à j 21.

Groupe 2 : (j1-J14)

FLOT en périopératoire comporte 4 cycles préopératoires suivis de 4 cycles postopératoires.

Chaque cycle de 2 semaines consiste en :

5FU : 2600 mg/m² en perfusion à j1 sur 24heures à j1,

Leucovorine : 200 mg /m² par voie intraveineuse à j1,

Oxaliplatine : 85 mg/m² par voie intraveineuse à j1,

Docetaxel : 50 mg/m² par voie intraveineuse à j1.

Avant la chimiothérapie :

Avant chaque cycle de chimiothérapie, les patients sont évalués en fonction de leurs antécédents médicaux (comorbidités), leur état physique, leur poids et statut de performance ECOG, de leur profil biologique (FNS, fonction rénale et hépatique).

Pendant les cycles, les évènements indésirables observés sont enregistrés.

- La pose d'une chambre implantable de chimiothérapie n'est pas systématique pour tous les patients.
- Les facteurs de croissance hématopoïétiques ne sont pas utilisés systématiquement en prophylaxie primaire.
- La prophylaxie antiémétique, anti-anémie et les autres thérapies de soutien sont indiquées par les médecins oncologues en fonction des besoins du patient.
- Nous avons pour habitude de prescrire une « immuno-nutrition » (Annexe 9) aux patients avant de les adresser en oncologie médicale.

Cette immunonutrition n'était, au début notre l'étude, administrée qu'avant la chirurgie. Mais devant la constatation de l'altération de l'état général et l'importance de l'amaigrissement chez la plupart des patients, nous l'instaurons à présent systématiquement comme support à la chimiothérapie.

Pendant la chimiothérapie :

L'ajustement posologique de certains médicaments est effectué en cas de toxicité spécifique :

- La réduction des doses de Docétaxel et de l'oxaliplatine (Groupe **FLOT**) ou cisplatine et épiburicine et oxaliplatine (Groupe **ECF/ECX/EOX**) à 75% ont été réalisés chez les patients ayant eu une neutropénie fébrile (malgré l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique), thrombocytopénie causant des saignements, ou toutes autres toxicités hématologiques dose-limitantes, et à 50% si les toxicités sont réapparues après la première réduction de dose.
- La dose de tous les médicaments a été réduite à 75% pour les médicaments non hématologiques si toxicité grade 3 selon critère des événements indésirables PRO-CTCAE[81] (Annexe 10).
- L'ajustement posologiques de certains médicaments pour toxicité spécifique a été effectué.
- Le traitement a été arrêté prématurément pour une toxicité inacceptable, une progression de la maladie, décès ou à la demande du patient.

Après la chimiothérapie : la réévaluation clinique et paraclinique est systématique.

A la fin de la chimiothérapie, le patient est adressé en chirurgie en vue de la chirurgie d'exérèse.

Avec un compte-rendu qui doit préciser :

- le protocole reçu, le nombre de cycles
- La date de début de la chimiothérapie et la date du dernier cycle
- les éventuelles toxicités (grade et la spécificité par rapport à telle ou telle drogue).

*1.5.4.4. Réévaluation post chimiothérapie**** Objectifs :**

- Etudier la réponse tumorale aux traitements, laquelle, si elle est objective (downsizing, downstaging), va nous donner une information positive sur la bonne réponse de la tumeur au traitement adjuvant, et du bon pronostic par rapport aux tumeurs non répondeuses.
- S'assurer qu'il n'y a pas de progression tumorale.

*** Examen clinique :**

- Permet de réévaluer le patient sur le plan de l'état général et l'état nutritionnel afin de le préparer à la chirurgie carcinologique.
- On recherchera un empâtement épigastrique.

*** TDM thoraco-abdomino-pelvienne :**

- Permet de s'assurer de la résécabilité de la tumeur,
- Permet d'évaluer l'évolution de :

1/ **l'épaississement sur la paroi gastrique (T)** en millimètres par rapport à celui mesuré initialement en pré-chimiothérapie,

2/ **l'étendue en hauteur sur l'estomac et la distance du front tumoral et les orifices pylorique et cardial,**

Types de réponses attendues

- **Réponse partielle** : avec régression de la lésion tumorale entre 30 et 50%
 - **Réponse tumorale complète** : disparition de la lésion (aucun épaississement pariétal résiduel)
 - **Stabilité tumorale** : persistance de la même lésion décrite antérieurement ou réponse de moins de 30%.
- Progression tumorale** : aggravation des lésions initiales et/ou apparition de nouvelle(s).

1.5.4.5. Préparation à la chirurgie

Consultation de chirurgie : c'est la préparation du patient à la chirurgie. Avec :

*** Bilan préopératoire :**

- En plus du bilan biologique qui comprend le groupage sanguin, la glycémie à jeun, l'urée/créatinémie, l'ionogramme sanguin, le bilan complet de la fonction hépatique, la vérification du taux de protides totaux et du taux d'albumine, la crase sanguine avec le TCK et le taux de prothrombine, on doit compléter par :

- Une sérologie virale de l'hépatite B, C et le VIH,

- Un bilan cardiovasculaire (ECG et une échocardiographie) à refaire après la chimiothérapie à base de 5FU.

*** Correction des troubles :**

- Réhydratation avec apports électrolytiques,

- Correction d'une anémie par supplémentation en fer par voie orale et/ou par voie parentérale si le taux d'hémoglobine est < 10g/dl,

- Correction d'une hypoalbuminémie par apport parentéral d'albumine en plus d'un régime hyperprotidique conseillé et de l'immunonutrition,

- Rééquilibrage d'un diabète avec passage aux insulines injectables,

- Transition d'une anticoagulation orale vers une anticoagulation sous-cutanée chez les personnes traitées préventivement par antivitK.

*** Consultation d'anesthésie :**

Cette consultation établit un deuxième dossier médical qui retranscrit toutes les données concernant le patient, la pathologie et les traitements néoadjuvants reçus. Elle est assurée par les médecins anesthésistes du pôle chirurgical de l'hôpital Ibn Rochd Annaba qui détermineront :

- La classification ASA (**Annexe 2**) des patients en fonction de leurs comorbidités,

- Le risque anesthésique et les répercussions des risques chirurgicaux sur le postopératoire.

- Des prescriptions et des recommandations à suivre en préopératoire immédiat pour une prise en charge chirurgicale en toute sécurité.

* **Préparation nutritionnelle** : communément appelée « immunonutrition ».

-Chez les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal supérieur devront subir une résection chirurgicale dans le contexte des soins périopératoire, il est recommandé de prescrire une immun nutrition orale/entérale [82]. (**Annexe 13**)

-Il a été démontré que les patients ont connu une réduction des complications infectieuse post opératoires lorsqu'il est administrer par voie orale /entérale une nutrition immunomodulatrice en période préopératoire : ce sont des compléments nutritionnels liquides enrichis en nutriments spécifiques (arginine, acides gras n-3, nucléotides)[82].

Mais à l'heure de la réhabilitation précoce, les sociétés savantes recommandent cette immunonutrition avant la chirurgie pendant 7 jours mais aussi après la chirurgie quel que soit l'état nutritionnel [82].

Ce support en immunonutriments se compose de :

* Préparations protéiniques liquides de 200 ml (Fortimel*, Fortimax*, 1 à 2 flacons /jour, à boire réfrigérées) ou en poudre (Protifar*, 3 mesures 2 à 3 fois/jour, à diluer dans un verre d'eau, de soupe),

* Poudres orales de concentré d'acides aminés (Cetornan*, 2 sachets/jour, à diluer dans un verre d'eau, lait ou soupe),

* Omega3 en gélules (1gellule/jour),

* Vitamines C en comprimés (1gr/jour),

* Vitamine D en ampoule (1 amp/jour),

* Arginine en gellule (1 gellule/jour).

** Au début de l'étude, l'immunonutrition n'était que de 7 jours avant et 7 jours après la chirurgie. Mais, nous avons allongé la durée de la prise de ce support nutritionnel car nos patients trop affectés par la maladie sur le plan moral et psychologique, perdent l'appétit et rattrappent difficilement les déperditions caloriques liées à la chimiothérapie.

Un apport moyen de 1.000 kcal/jour est recommandé en plus de l'alimentation orale.

*** La réhabilitation améliorée :**

Dans notre service, ce programme a été instauré depuis Juillet 2017. Son implémentation s'est faite rapidement dans le cancer colorectal et pour certains paramètres, plus lentement pour les autres pathologies et pour d'autres paramètres. Actuellement, dans la chirurgie digestive haute, il est bien rôdé [83].

C'est ainsi que la durée du séjour postopératoire peut se voir plus longue que prévu par rapport à la sortie déclarée du patient car les patients viennent de loin (dans la région de l'est, les distances sont longues) et il est difficile aux familles de suivre notre logistique.

Pour les autres paramètres, nos attitudes sont comme suit :

- Les patients sont hospitalisés la veille ou 48 heures avant l'intervention
Ceux nécessitant des soins particuliers (correction des carences, ...), plus tôt.

Mesures préopératoires

- On demande aux patients de bien manger (alimentation hyper protidique, hypercalorique) et de se mouvoir (marche de 15 à 30 minutes) la semaine avant l'hospitalisation.
- Il n'y a pas de prémédication.
- L'alimentation est permise la veille (repas légers) qui peut aller jusqu'à 6 heures pour les solides, 2 heures pour une collation peu sucrée (tisane) avant l'induction.

Mesures peropératoires

*Mise en place d'une SNG qui sera enlevée en postopératoire immédiat en cas de gastrectomie partielle, en J1 postopératoire en cas de gastrectomie totale, sondage urinaire qui sera enlevé à J1,

*Antibioprophylaxie avec un antibiotique à large spectre associé ou non à un imidazolé donnée 30 minutes avant l'induction et poursuivie en postopératoire pendant 72 heures.

*Prévention des nausées et vomissements par administration de Dexaméthazone,

*Monitoring des apports liquidiens, éviter au maximum les transfusions sanguines,
*Si patients > ASA1, chirurgie longue, réveil programmé sur table. Une analgésie per opératoire qui sera poursuivie en postopératoire en continu (seringue électrique) ;

Nous ne disposons pas de couverture chauffante mais après la fermeture, le patient est rapidement recouvert de O2 couvertures. La pose d'un cathéter veineux central n'est pas systématique.

Mesures postopératoires

* Lever précoce à J1 (appui plantaire pour les sujets âgés et fatigués) et déambulation dès J2.

*Reprise de l'alimentation dès J1 : gommes à mâcher, bonbons à sucer en l'absence de diabète, 20 ml d'eau ou de tisanes en alternance toutes les 2 à 3 heures en cas de gastrectomie partielle. Les quantités seront ensuite augmentées avec incorporation de fromages frais et de soupe.

L'anticoagulation utilisant des héparines de bas poids moléculaire est de mise. Elle commence dès la 6^{ème} heure postopératoire. Elle sera poursuivie en postopératoire pendant 30 jours.

1.5.4.6. La chirurgie

Le traitement chirurgical radical est programmé dans un délai de 4 semaines en moyenne post-chimiothérapie. Il consiste en une exérèse gastrique et une lymphadénectomie de type D2 :

1-L'exérèse gastrique : a pour but d'emporter la tumeur par une gastrectomie partielle ou totale.

- Pour les cancers de l'antre non linitique, une gastrectomie partielle ou distale ou des 4/5 sera réalisée, associée au curage ganglionnaire D2 adapté à ce site. (**Cf. Figure 11**)



Figure 11. Pièce opératoire de gastrectomie des 4/5 + curage D2

Le rétablissement de la continuité digestive se fera en anastomose gastro-jéjunale sur une anse en Y selon le procédé de Roux qui est préférable fonctionnellement au montage en oméga, en transmésocolique. En termino-latéral selon le procédé de Finsterer ou l'anastomose est faite sur la partie basse de la tranche gastrique.

- Pour les cancers du corps gastrique ou du fundus ou cancers proximaux, cancer de l'antre linitique, la gastrectomie totale est la technique de référence, associée au curage D2 adapté au site tumoral. (**Cf. Figure 12**)



Figure 12. Pièce opératoire d'une gastrectomie totale+ curage D2

Le rétablissement de la continuité digestive se fera en anastomose oeso-jéjunale sur une anse en Y selon le procédé de Roux en termino-latéral. Utilisant une agrafeuse circulaire 25mm ou manuellement par deux surjets postérieur et antérieur avec du fil lentement résorbable 3/0.

La résection doit être carcinologique, macroscopiquement complète avec des marges de résection saines pour être considérée R0. Si un doute persiste, un examen extemporané est réalisé.

Pour les cancers de la grosse tubérosité ou de la face postérieure du corps gastrique, surtout ceux qui sont suspectés d'être T3 ou T4, et afin d'assurer un curage lymphatique optimal, une splénectomie voire une spléno-pancréatectomie gauche peuvent être associées à la gastrectomie. Elles doivent rester de nécessité.

- Pour les cancers envahissant les organes de voisinage (rate, lobe gauche du foie, coupole diaphragmatique gauche), l'exérèse doit être monobloc sans dissection inter-organe ni rupture de la pièce.

2-La lymphadénectomie de type D2 : a pour but d'emporter en monobloc avec l'exérèse gastrique les ganglions du drainage lymphatique de la tumeur. (Cf. **Figure 13**)

Les curages ganglionnaires dans les gastrectomies pour cancer sont désignés par la lettre D pour « dissection » :

D1 : curage portant sur les ganglions périgastriques (1^{er} relais)

D2 : curage des ganglions pédiculaires ou centraux (2^{ème} relais)

D3 et D4 : curage des ganglions distaux (curage extensif)

-Le curage D2 porte sur :

- Un curage D1 emportant avec la gastrectomie les ganglions périgastriques étant :
 - *les sites 1,2 (ganglions paracardiaux droit et gauche),
 - *les sites 3,4 (ganglions de la petite et la grande courbure gastrique),
 - *les sites 5,6 (ganglions sus et sous-duodénaux),
- Et un curage du 2^{ème} relais emportant les ganglions pédiculaires, les ganglions pédiculaires étant les sites :
 - *le site 7 (artère gastrique gauche),
 - *le site 8 (artère hépatique commune),
 - *le site 9 (ganglions du tronc cœliaque),
 - *les sites 10 (hile splénique) et 11 (ganglions de l'artère splénique).

Le curage D2 tel qu'il est réalisé aujourd'hui ne comprend pas de splénectomie ni de pancréatectomie caudale.

En cas de gastrectomie pour cancer proximal, un curage de l'artère splénique sans splénectomie est la règle.

Un curage D2 doit emporter au moins 25 ganglions.

Le curage D1 n'est recommandé que pour les cancers superficiels et de stade I, pour les patients à risque opératoire élevé (âge > 80ans, comorbidités).

Le curage D1 doit emporter au moins 15 ganglions. Il n'entre pas en compte dans notre étude.



Figure 13. Curage du hile splénique.

3-Tactique opératoire :

Installation en décubitus dorsal, membre supérieur droit le long du corps, le membre supérieur gauche reposant sur un support à bras. Des piquets droits et gauches sont placés à hauteur des épaules qui permettront de soutenir la valve d'exposition.

****Les voies d'abord :***

- Incision bi-sous-costale
- Laparotomie médiane sus ombilicale en fonction du morphotype du patient.
- La laparoscopie n'est réalisée dans notre service que dans un cadre d'exploration première en cas de volumineuse tumeur à haute prédiction d'envahissement de la séreuse (T4a), en cas de doute sur la résecabilité de la tumeur ou sur une carcinose péritonéale non vue au scanner- afin d'éviter des laparotomies inutiles. Elle n'est pas incluse dans notre étude.

***Exploration :**

Vérifie l'absence de carcinose péritonéale locale ou généralisée, de métastase(s) hépatique(s), ovarienne(s).

En cas d'épanchement, prélèvement de liquide pour une cytologie péritonéale.

La tumeur est située dans l'organe (distal, proximal), appréciée en mm ou cm, distance par rapport au pylore et au cardia, effraction séreuse ou non (cytologie+++)

Un décollement colo-épiploïque large est effectué pour aborder l'arrière-cavité des épiploons, explorer la face postérieure de l'estomac, s'assurer de l'intégrité de la capsule pancréatique et de la résécabilité de la tumeur.

En fonction du type histologique et du siège de la tumeur, une gastrectomie totale ou partielle est effectuée avec un curage ganglionnaire de type D2. Cette gastrectomie est élargie à un organe ou structure de voisinage par nécessité carcinologique avec une résection carcinologique complète R0.

Le curage ganglionnaire dépendant du siège tumoral :

/en cas de tumeur distale, le curage D2 emportera les ganglions 3 et 4 du 1^{er} relai ainsi que les ganglions 1,7,8,9 et 11 du 2^{ème} relai.

Les ganglions 10, 12-14 font partie de D3 qu'il n'est pas recommandé d'enlever dans les cancers distaux ;

/en cas de tumeur proximale, la gastrectomie totale emportera en monobloc

Dans le curage D2, les ganglions 1,2,3,4,5,6 du 1^{er} relai ainsi que les ganglions 7,8,9,10,11 du 2^{ème} relai.

Les ganglions 12 à 14 et 14-16 font partie du curage D3 et D4, curage extensif non recommandé car sans bénéfice sur la survie et très morbide.

I.5.5. Prise en charge de la pièce opératoire

* Par le chirurgien

En fin d'intervention, les pièces opératoires sont adressées au Laboratoire d'anatomie pathologique du CLCC du CHU Annaba pour analyse, munies d'une fiche de liaison renfermant les renseignements nécessaires pour identification du patient et identification de la pathologie opérée.

Elle sera au préalable examinée par l'opérateur pour vérifier les marges de sécurité et orientée.

Sur cette fiche, doivent figurer :

- * Date d'intervention
- * Nom et signature du chirurgien opérateur
- * Nom, prénom et âge du patient
- * Diagnostic de la pathologie : données histologiques préopératoires, et son grading cTNM, les éventuels traitements néoadjuvants (type de traitement en précisant le protocole exact, le nombre de cures, la date de la dernière cure)
- * Le type d'intervention pratiquée (type d'exérèse, type de curage ganglionnaire, curage monobloc ou curage par chaîne ganglionnaire)
- * Les différents prélèvements effectués

* Par les pathologistes

Après analyse histopathologique de la pièce d'exérèse, le pathologiste doit nous fournir un compte-rendu exhaustif et standardisé pour une classification ypTNM selon la 8^{ème} édition de la classification de L'AJCC [64] (**Annexe 7**)

Le compte-rendu anatomopathologique (**Annexe 9**) doit comporter :

Les données macroscopiques de la tumeur : (aspect, localisation et taille de la tumeur en millimètres),

Le type histologique selon la classification de Lauren et OMS,

Le degré de différenciation,

Le stade tumoral :

* Le degré d'extension pariétale (T),

* Le statut ganglionnaire (N) : nombre de ganglions prélevés, nombre de ganglions atteints (N+ : N1a, b, N2a,b...), ratio (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions prélevés)

Les marges de résection proximale, distale et radiaire en millimètres, permettant de qualifier l'exérèse de R0, R1 ou R2 avec l'aide du compte rendu opératoire :

*R0 : résection macroscopiquement et microscopiquement complète.

*R1 : résection microscopiquement incomplète.

*R2 : résection macroscopiquement incomplète.

*L'existence ou non d'embolies vasculaires (lymphatiques ou veineux), d'engainements périnerveux,

*Le degré de régression tumorale selon la classification de Becker[84] (**Annexe 12**).

*Enfin, le staging définitif de la tumeur selon la classification yp TNM de l'AICC 8ème édition (**Annexe 7**) (*Cf. Figure 14*)

Cette analyse anatomopathologique a un rôle thérapeutique et pronostique.

Mais dans notre étude, les patients ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante, vont tous recevoir la même chimiothérapie en adjuvant, qu'ils soient bons ou mauvais répondeurs.



Figure 14. Aspect macroscopique d'une tumeur ulcéro-infiltrante

I.5.6. Traitement adjuvant

Après la première consultation post opératoire, le patient est adressé en oncologie médicale muni de son dossier médical comprenant en plus des données endoscopiques, biopsiques, et scanographiques, le compte-rendu du protocole opératoire, le compte-rendu anatomopathologique et une lettre d'orientation.

La chimiothérapie périopératoire étant un standard thérapeutique dans les adénocarcinomes de l'estomac à partir du stade IB, la chimiothérapie adjuvante est la règle. Celle-ci sera instaurée idéalement selon le même protocole qu'en préopératoire et à partir de la 4^{ème} semaine post-chirurgie. Elle ne doit pas être retardée au-delà de 08 semaines car l'efficacité sera limitée par la fibrose postopératoire.

Une évaluation du taux de patients sous chimiothérapie adjuvante, du taux d'observance et du taux de traitement interrompu (pour cause de toxicité médicamenteuse sévère), de refus des patients de commencer ou de poursuivre le traitement, ou d'incidents/accidents induits par le traitement tel un accident thromboembolique ou une altération de l'état général, sera réalisée.

Avant chaque cure de chimiothérapie, le patient sera revu par le médecin oncologue, avec :

Un examen clinique qui appréciera :

- * l'état général du patient selon ECOG,
- * l'examen cutané et état des abords veineux,
- * l'état de cicatrisation de l'incision chirurgicale et des orifices de drainage,
- * l'état cardiorespiratoire,
- * l'absence de thrombophlébite des membres inférieurs,
- * l'évaluation de la tolérance aux cures précédentes.

Un bilan biologique systématique qui comportera :

- * un hémogramme complet avec équilibre leucocytaire,
- * un bilan hépatique avec dosage de la bilirubine totale, des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), des phosphatases alcalines et des Gamma-GT, la crase sanguine,
- * un bilan rénal avec dosage de l'urée et de la créatinine sanguine,

Un bilan cardiovasculaire : avec une échocardiographie et un ECG

I.5.7. Suivi des patients

Les patients seront suivis à un mois, puis tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis une fois tous les 6 mois pendant 3 ans. Avec :

Un examen clinique pour contrôler les effets du traitement sur le patient par :

- * La prise de poids ou non, l'état général, l'état hémodynamique,
- * La présence ou non de signes séquellaires en rapport avec la gastrectomie partielle ou totale : régurgitations, embarras post-prandiaux, vomissements en rapport avec le régime de fractionnement des repas mal suivis, un dumping syndrome, une dénutrition...

Pour rechercher des signes de récurrence tumorale locale ou à distance :

- * Amaigrissement, douleurs, dysphagie, vomissements, ascite, ictère, hépatomégalie, masse palpable abdominale ou pelvienne, ganglion sus-claviculaire gauche...

Tous ces signes seront recherchés à travers :

- * La surveillance des constantes biologiques et le dosage de l'ACE et du CA 19.9 tous les 6 mois pendant 03 ans.
- * Un scanner injecté thoraco-abdomino-pelvien tous les 6 mois pendant 3 ans.
- * Une endoscopie digestive haute est programmée à partir de la première année ou plus tôt en présence de signes d'appel, qui permettra de surveiller le moignon gastrique.
- * L'échoendoscopie ou le transit oeso-gastrique ou oeso-jéjunal ou autres examens, seront demandés en cas de besoin.

Ce suivi se fera au niveau de notre consultation de chirurgie mais aussi au niveau des consultations d'oncologie médicale).

Tous les patients réséqués quel que soit le type de résection (partielle ou totale) sont supplémentés systématiquement en vitamine B12 injectable une fois par mois.

En cas de splénectomie associée, on veille à certaines prescriptions importantes :

****Antibioprophylaxie par de la pénicilline V (Oracilline en gélules) 1 million d'unités deux fois par jour, matin et soir pendant au moins 2 ans.**

****Antibioprophylaxie avant chaque soin dentaire ou tout geste invasif.**

****Consultation rapide en cas de fièvre.**

****Vaccination anti-pneumocoque: Pneumovax*, Pneumo 23*.**

****Vaccination anti-méningocoque (Nimenrix*) : une dose 15 jours avant la chirurgie réglée ou 15 jours après et rappel à 5 ans.**

****Vaccination anti-Haemophilus (Act-Hib*) : une dose 15 jours avant la chirurgie réglée ou 15 jours après et rappel à 10 ans.**

****Vaccination anti grippale contre la grippe saisonnière une fois par an.**

1.6. La récurrence

C'est la réapparition du processus adénocarcinomeux sur le site opératoire, autour du site opératoire ou à distance du site opératoire.

La récurrence peut être idéalement prouvée histologiquement (par biopsies endoscopiques, radiologiques ou chirurgicales) ou non.

1-La récurrence locale :

* **récurrence anastomotique** : endoluminale, très accessible à l'endoscopie, de diagnostic précoce, liée en général à des marges de résection insuffisantes.

* **récurrence locorégionale** : à proximité du site opératoire qui est surtout ganglionnaire ou survenant sur une région de résidus cellulaires ou de greffes tumorales.

2-Récurrence métastatique : à distance, essentiellement hépatique, pulmonaire, cérébrale, osseuse ou surrénalienne, ovariennes avec carcinose ou pas,

La date de leur apparition sera mentionnée par rapport à la date d'intervention chirurgicale, en mois.

Elles conditionnent :

* **la survie globale** des patients qui est définie par la survie des patients sains ne présentant aucune récurrence avec les patients présentant une récurrence.

* **la survie sans récurrence** qui est la survie des patients sains ne présentant aucune récurrence.

Notre date de point a été fixée au 1er Décembre 2022 de sorte que notre dernier patient a un recul de 6 mois.

La mortalité opératoire et la morbidité ont été évaluées à J30 et à J90.

La morbidité classée en fonction de la classification de Clavien –Dindo (**Annexe 8**).

La toxicité médicamenteuse est celle qui nous a été transmise par les dossiers d'oncologie médicale.

La récurrence locale, locorégionale et à distance ont été évaluées en fonction de leur date de diagnostic par scanner et ou par preuves biopsiques ou chirurgicale et la date d'apparition en mois par rapport à la première cure de chimiothérapie.

Les survies sont calculées à partir de la première cure de chimiothérapie.

1.7. Personnels impliqués dans l'étude

- Médecin chef du service de chirurgie générale et digestive du CHU Ibn Rochd de Annaba : Direction de thèse, pertinence scientifique des objectifs, conseils et validation de l'étude.
- Equipe de chirurgie : professeurs, maitres-assistants et assistants en chirurgie générale : prise en charge chirurgicale des patients, RCP.
- Médecins oncologues du CLCC du CHU Annaba et des autres centres d'oncologie médicale des wilayas limitrophes : chimiothérapie pré et postopératoire, suivi, RCP.
- Les pathologistes du Laboratoire d'anatomie pathologique du CLCC du CHU de Annaba : pour l'étude histopathologique des pièces de gastrectomie et classification des tumeurs, immunohistochimie et biologie moléculaire, RCP.
- Médecins épidémiologues: pour le traitement du recueil des données, le contrôle de la qualité de ces dernières, contrôle de la méthodologie adoptée, analyse statistique.

- Médecins anesthésistes du service de Réanimation chirurgicale du CHU Ibn Rochd : consultation de pré anesthésie, gestion per opératoire des patients.
- Secrétariat de chirurgie, assistantes chargée des archives : pour l'information et la convocation des patients (**Annexe 11**), classement-tri et archivage des dossiers ; classement des documents du dossier (protocoles opératoires et comptes rendus anatomopathologiques...).

I.8. Techniques statistiques

a) Les tests statistiques utilisés :

Pour comparer les proportions entre les traitements, les tests du Khi2 et de Fischer (cas des effectifs théoriques inférieurs à 5) seront utilisés, les moyennes seront comparées par le test t de Student.

Les tailles des tumeurs seront comparées par le test de Mann-Whitney.

Les courbes de survie seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec le test du log-rank.

Pour l'analyse multi variée, un modèle de régression de Cox incluant les différentes covariables d'intérêt (type de traitement alloué, âge, sexe, ECOG, type histologique, siège de la tumeur, degré d'envahissement pariétal « T », statut ganglionnaire « N », le type de chirurgie, le type histologique, la morbidité et la mortalité, mode de récurrence, le délai de la récurrence) sera utilisé.

Toutes les valeurs de l'étude seront rapportées dans un intervalle de confiance de 95% (le risque d'erreur consenti étant de 5%) et les tests effectués en situation bilatérale.

- Les logiciels utilisés :

* IBM SPSS 25.0.

b) Critère de jugement :

-Améliorer la survie globale à 3 ans dans le groupe chimiothérapie périopératoire **FLOT** par rapport au groupe de chimiothérapie **ECF/ECX/EOX** ainsi que la survie sans récurrence avec une estimation d'un gain de **15%**.

Les survies étaient calculées de la date de la 1^{ère} cure de chimiothérapie préopératoire à la date de point.

La survie globale comportait les patients vivants sans récurrence locale ni métastatique et les patients présentant une récurrence (réopérés ou non, sous traitement médical ou non).

La survie sans récurrence était calculée chez les patients vivants sans récurrence locale et à distance.

La récurrence locale ou métastatique était considérée à partir du diagnostic de la récurrence.

La survie sans récurrence était calculée de la date de la 1^{ère} cure de chimiothérapie préopératoire à la date du diagnostic d'une récurrence quelle que soit sa nature (locale, locorégionale ou à distance).

II-RESULTATS

II.1. Description des groupes de l'étude

Notre étude a inclus **124 patients** présentant un adénocarcinome gastrique pris en charge au sein de notre service de chirurgie générale et digestive du CHU Annaba entre **Août 2017 à Août 2022**.

En fonction de nos critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion secondaires :

* **14 patients** ont été exclus, parce qu'opérés d'emblée sans bénéficier d'une chimiothérapie préopératoire vu le caractère symptomatique de la tumeur :

* **8 patients** présentaient une tumeur antrale sténosante,

* **2 patients** ont été opérés dans le cadre d'urgence pour une péritonite par perforation tumorale,

* **4 patients** ont été opérés pour tumeur gastrique hémorragique ne répondant pas aux traitements,

* **1 patient** était décédé après la première cure de chimiothérapie préopératoire,

➡ **109 patients** ont été inclus dans l'étude.

Répartis en deux groupes :

Groupe 1 avec **58 patients** ayant reçu le schéma thérapeutique **ECF/ECX/EOX**.

Groupe 2 avec **51 patients** ayant reçu un le schéma thérapeutique **FLOT**.

Après la chimiothérapie néoadjuvante, ces **109 patients** ont été opérés. Parmi eux :

* **15 patients** ont dû être exclus de l'étude car :

-**4 patients** étaient décédés dans les 30 jours post opératoires et n'entraient donc pas dans le cadre de l'évaluation de la chimiothérapie péri opératoire du cancer gastrique,

-**11 patients** avaient présenté une tumeur jugée **non résécable** à l'exploration per opératoire,

Notre population d'étude se compose donc de :

94 patients ayant reçu une chimiothérapie préopératoire avec une chirurgie radicale (gastrectomie associée à un curage D2) suivie d'une chimiothérapie post opératoire.

En fonction du type de chimiothérapie reçue, deux groupes de patients sont comparés :

Groupe 1 : avec 48 patients ayant reçu un l'un des schémas thérapeutiques ECF/ECX/EOX.

Groupe 2 : avec 46 patients ayant reçu le schéma thérapeutique FLOT. (Cf. Figure 15)

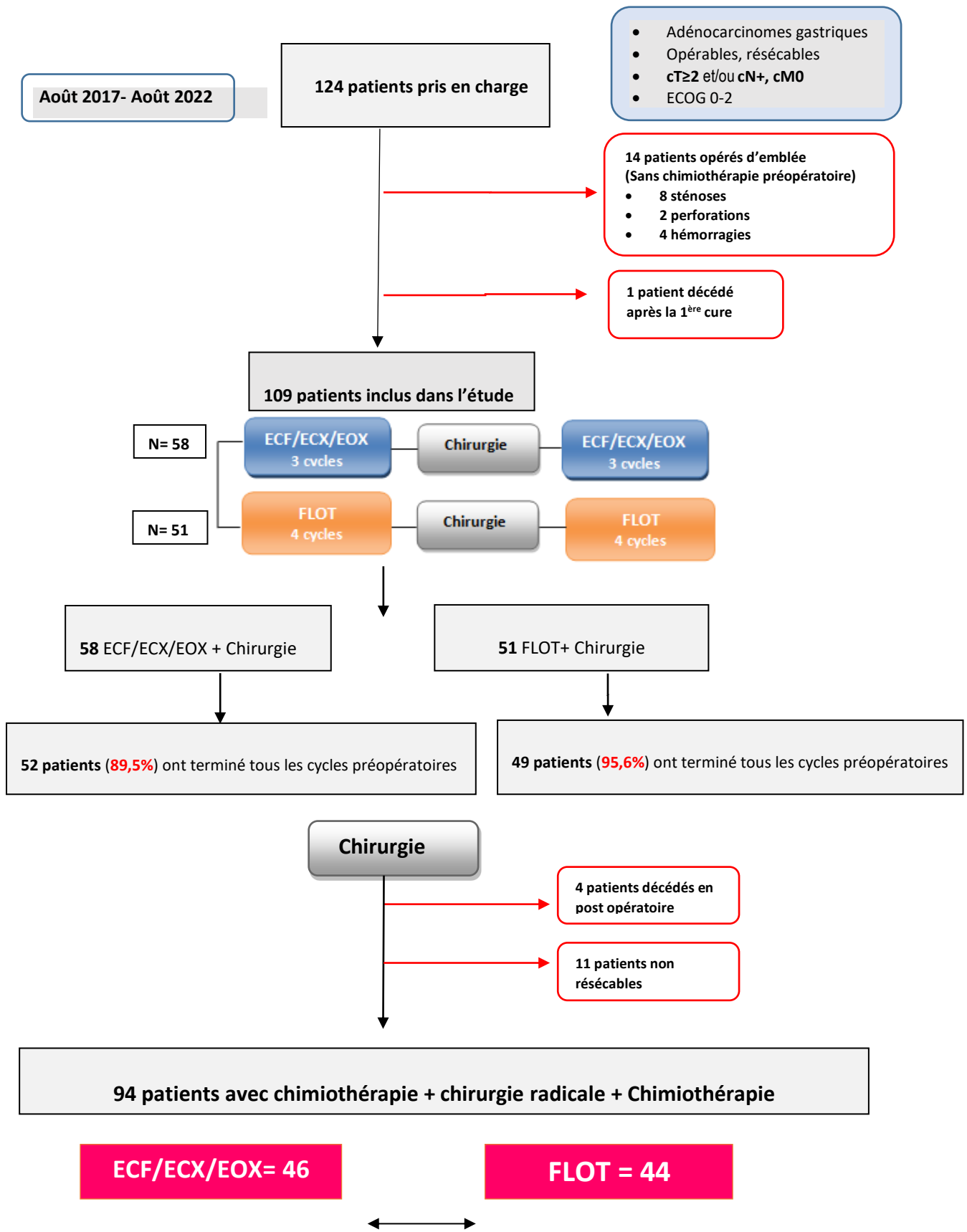


Figure 15. Description de l'étude

II.2. Caractéristiques socio-démographiques des patients

III.2.1. Age

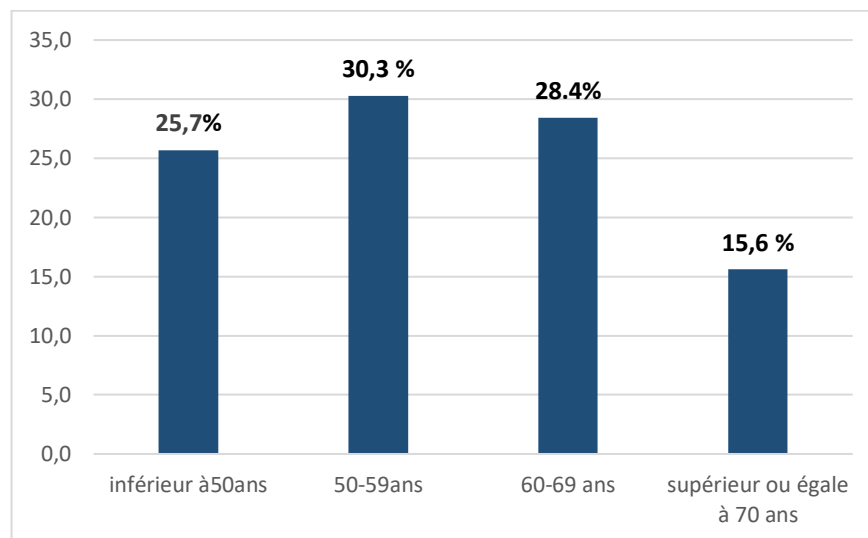


Figure 16. Répartition des patients en fonction de l'âge

- L'âge moyen des patients était de 57.42 ± 11,01 ans avec une médiane de **58 ans** avec des extrêmes de **28** et **75 ans**.
- La tranche d'âge la plus touchée se situait entre 50 et 69 ans. (Cf. Figure 16)

L'âge médian des patients dans le groupe **ECF/ECX/EOX** était plus élevé que l'âge médian dans le groupe **FLOT** (60.50 ans versus 55 ans) (Cf. Tableau 08)

Tableau 08. Comparaison de l'âge entre les deux groupes de l'étude

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Age médian (ans) | 60.50 | 55 | |
| < 50 | 13 (22.41%) | 15 (29.41 %) | |
| 50-59 | 15 (25.86%) | 18 (35.29%) | 0.113 |
| 60-69 | 17 (29.31%) | 14 (27.45%) | |
| >70 | 13 (22.41%) | 4 (7.8%) | |

III.2.2. Sexe

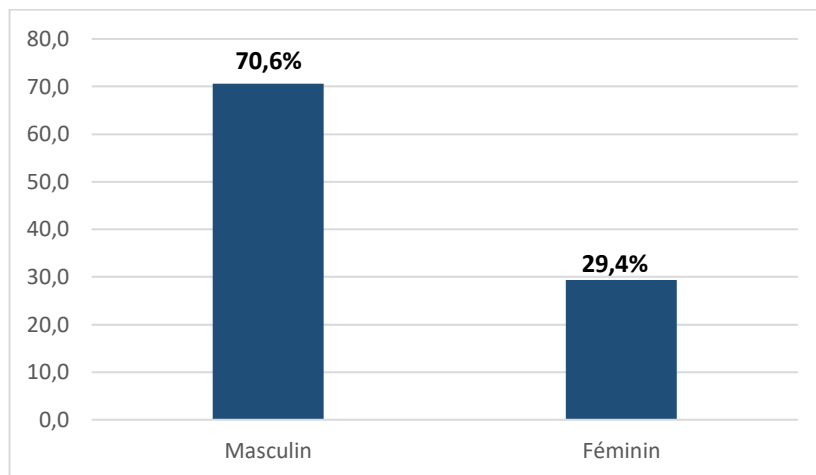


Figure 17. Répartition des patients en fonction du sexe

- Il y avait 77 hommes et 32 femmes avec un sex-ratio = 2,40. (Cf. **Figure 17**)

En fonction du type de chimiothérapie reçue, la répartition des patients en fonction du sexe était homogène dans les deux groupes de patients. (Cf. **Tableau 09**)

Tableau 09. Comparaison du sexe entre les deux groupes de l'étude

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|-----------------|---------------------|--------------|--------------|
| Sexe | | | |
| Masculin | 42 (72.41%) | 35 (68.62%) | 0.679 |
| Féminin | 16 (27.59%) | 16 (31.37%) | - |

III.2.3. Origine et provenance des patients

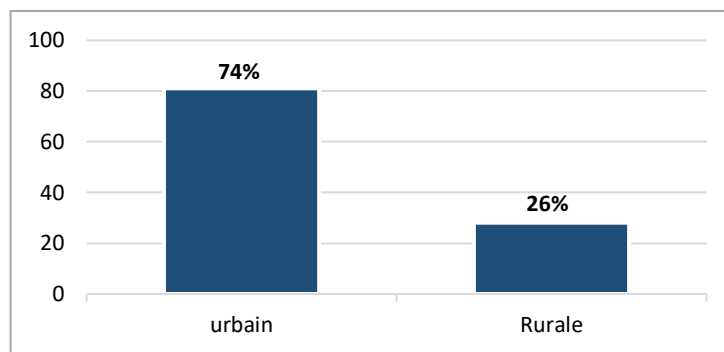


Figure 18. Répartition des patients en fonction de leur origine

- Origine urbaine : 81 patients (**74%**)
- Origine rurale : 28 patients (**26%**)
- Pas de différence significative entre les deux groupes. (*Cf. Figure 18*)

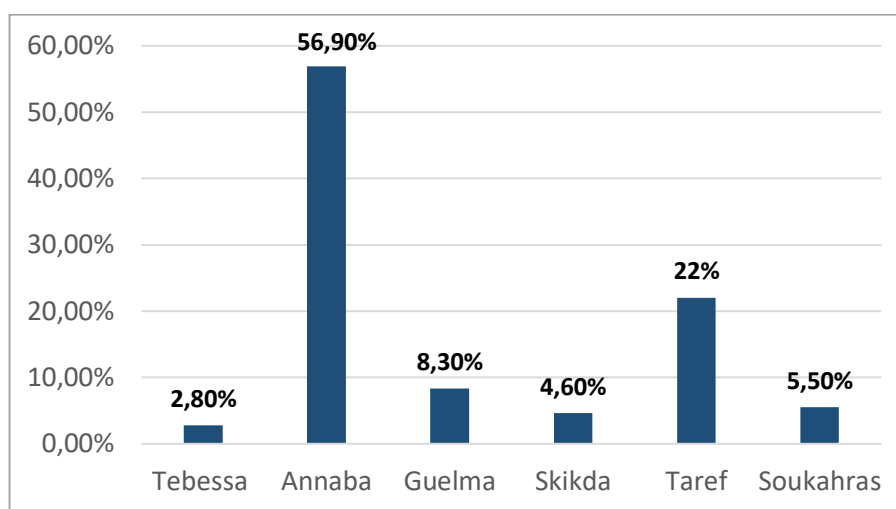


Figure 19. Répartition des patients en fonction de la wilaya de provenance

Plus de la moitié des patients recrutés étaient originaires de la wilaya d'Annaba (**56.90%**), suivis de la wilaya limitrophe de Taref (**22%**). (*Cf. Figure 19*)

Le protocole **FLOT** est plus utilisé au niveau du service d'oncologie médicale **CAC d'Annaba** que dans les centres d'oncologie médicale des autres wilayas limitrophes. (*Cf. Tableau 10*)

Tableau 10. Comparaison de la provenance des patients entre les deux groupes d'étude

| Provenance | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|------------|---------------------|--------------|--------------|
| Annaba | 27 (46.55%) | 35 (68.62%) | 0.038 |
| Guelma | 4 (6.89%) | 5 (9.80%) | |
| Tebessa | 1 (1.72%) | 2 (3.92%) | |
| Skikda | 5 (8.62%) | 0 (0%) | |
| Taref | 17 (29.31%) | 7 (13.72%) | |
| Soukahrass | 4 (6.89%) | 2 (3.92%) | |

II.2.4. Autres caractéristiques générales

La majorité de nos patients était mariés, retraités et d'un niveau socio-économique moyen.

(Cf. Tableau 11)

Tableau 11. Autres caractéristiques générales

| ETAT MATRIMONIAL | MARIE | DIVORCE | CELIBATAIRE |
|-------------------------|-----------------|------------|-------------|
| | 94,5 % | 0,9 % | 4,6 % |
| NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE | Bas | Moyen | Élevé |
| | 17,4 % | 78,9 % | 3,7 % |
| PROFESSION | Sans profession | Profession | Retraité |
| | 26,6 % | 35,8 % | 37,6 % |

II.3. Caractéristiques des patients selon le terrain

II.3.1. BMI

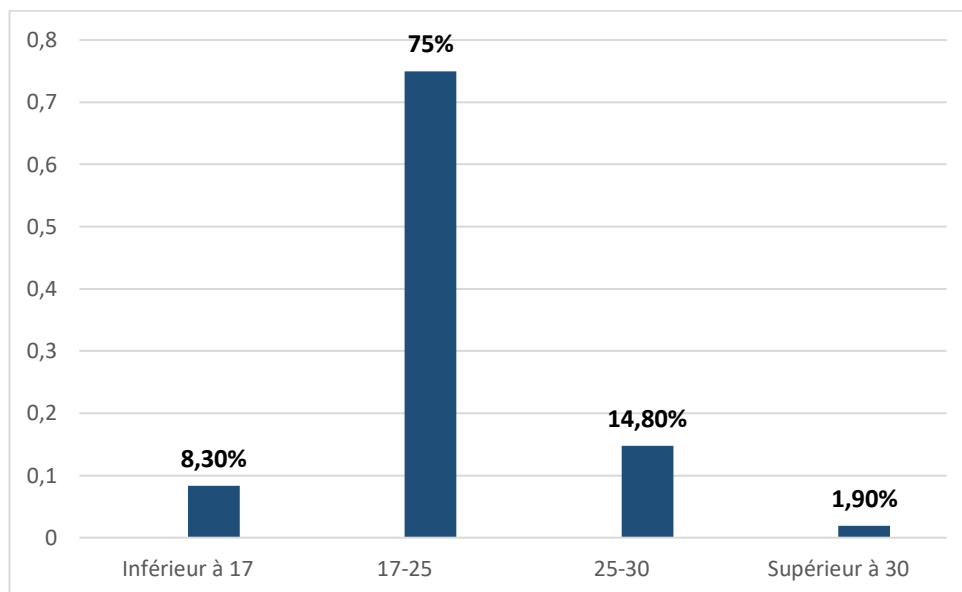


Figure 20. Répartition des patients en fonction du BMI

- Le BMI moyen des patients était de **21,25 kg/m²**.
- **75%** des patients avaient un BMI normal entre 17 et 25.
- **8.3%** des patients avaient un BMI < 17. (Cf. Figure 20)

Sans différence significative entre les deux groupes de l'étude. (Cf. Tableau 12)

Tableau 12. Comparaison du BMI entre les deux groupes de l'étude

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|---|----------------------|----------------------|--------------|
| BMI moyen (kg/m²) | 21,25 | 23,11 | |
| < 17 | 6 (10.34%) | 3 (5.88%) | |
| 17-25 | 44 (75.86%) | 37 (72.54%) | 0.452 |
| 25-30 | 8 (13.79%) | 8 (15.68%) | |
| >30 | 0 (00%) | 2 (3.92%) | |

II.3.2. Pourcentage d'amaigrissement

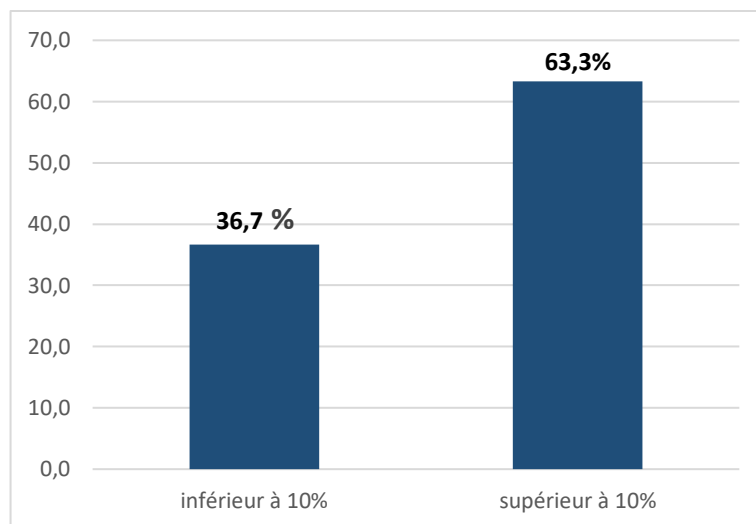


Figure 21. Répartition des patients en fonction du pourcentage d'amaigrissement

Dans notre population (109 patients), tous les patients avaient présenté un amaigrissement au moment du diagnostic :

- Près de 2/3 des patients (**63.3%**), un amaigrissement >10% de la masse pondérale
- Alors que 1/3 des patients (**36,7%**), un amaigrissement <10%. (*Cf. Figure 21*)

En fonction du type de chimiothérapie, l'amaigrissement était plus important chez les patients du groupe **FLOT (72,54 %)** que chez les patients du groupe **ECF/ECX/EOX (55,17 %)**, bien que sans différence statistiquement significative. (*Cf. Tableau 13*)

Tableau 13. Comparaison du pourcentage d'amaigrissement entre les deux groupes de l'étude

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| Pourcentage d'amaigrissement | | | |
| < 10% | 26 (44,82%) | 14 (27,45%) | 0.074 |
| > 10% | 32 (55,17%) | 37 (72,54%) | |

II.3.3. Antécédents

▪ Personnels :

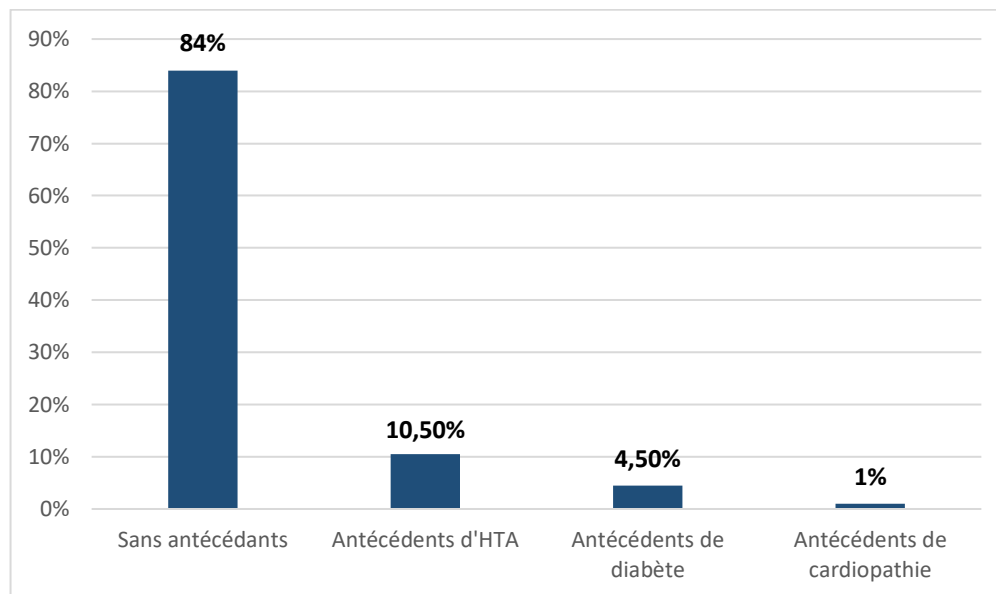


Figure 22. Répartition des patients en fonction des antécédents personnels

- **84%** des patients de notre série ne présentaient aucun antécédent médical ou chirurgical.

Parmi les **16%** de patients présentant un antécédent,

- **10.5%** étaient suivis pour hypertension artérielle

- **4.5 %** présentaient un diabète de type 2

- **1%** présentaient une cardiopathie. (*Cf. Figure 22*)

▪ **Familiaux :**

Chez les 109 patients,

- 5 patients - soit **dans 4,5% des cas** - avaient mentionné la notion de cancer gastrique dans la famille. Ces 5 patients présentaient les caractéristiques suivantes :

(Cf. Tableau 14)

Tableau 14. Caractéristiques des patients ayant un cancer gastrique familial

| Patient | Age | Degré de parenté | Type/ grade histologique |
|---------|--------|------------------------|---|
| Homme | 41 ans | 1 ^{er} degré | Adénocarcinome à cellules indépendantes |
| Homme | 50 ans | 1 ^{er} degré | Adénocarcinome Moyennement différencié |
| Homme | 67 ans | 2 ^{ème} degré | Adénocarcinome Moyennement différencié |
| Homme | 67 ans | 1 ^{er} degré | Adénocarcinome Moyennement différencié |
| Homme | 69 ans | 1 ^{er} degré | Adénocarcinome Bien différencié |

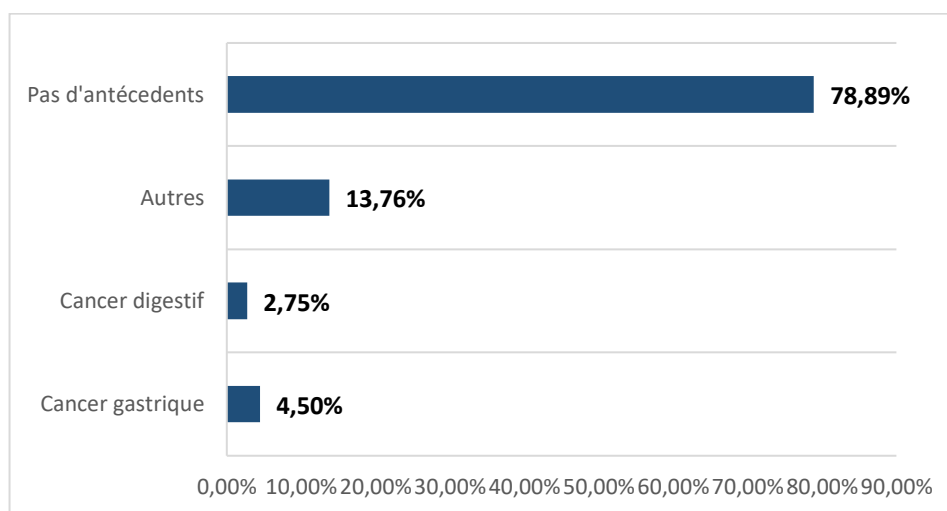


Figure 23. Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux

-Et dans **2,75%** des cas, la notion de cancer digestif autre que le cancer gastrique

(Cf. Figure 23)

-Ces antécédents familiaux ne différaient pas entre les deux groupes de patients.

(Cf. Tableau 15)

Tableau 15. Comparaison des antécédents familiaux entre les deux groupes de l'étude

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Antécédents familiaux | | | |
| Cancer gastrique | 3 (5.17%) | 2 (3.92%) | 0.197 |
| Cancer digestif | 1 (1.72%) | 2 (3.92%) | |

II.3.4. Statut tabagique

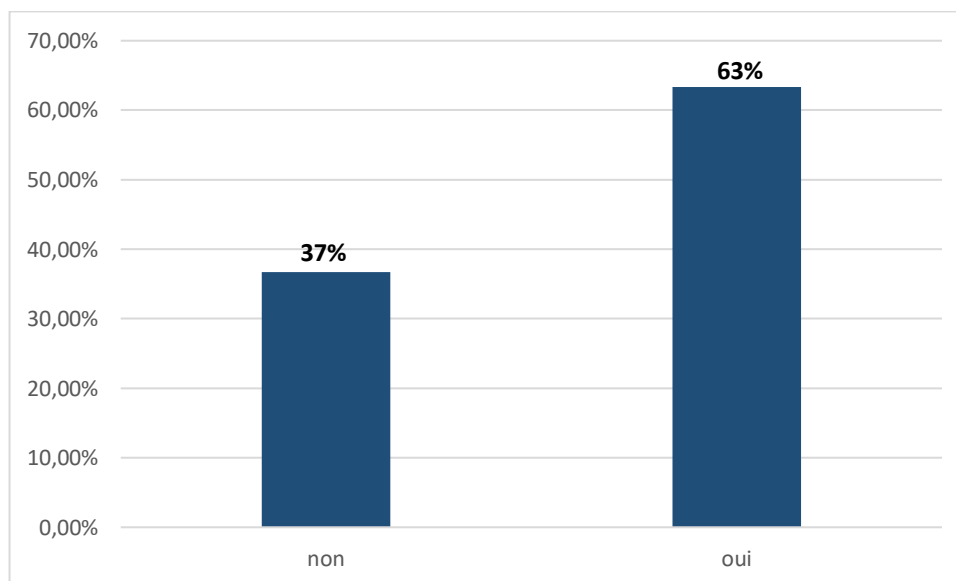


Figure 24. Répartition des patients en fonction du statut tabagique

-63% des patients de notre étude étaient des tabagiques actifs. (Cf. Figure 24)

Le tabagisme était retrouvé de façon similaire entre les deux groupes. (Cf. Tableau 16)

Tableau 16. Comparaison du statut tabagique entre les deux groupes de l'étude

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p- value |
|--------------|---------------------|--------------|--------------|
| Tabac | | | |
| Non | 22 (37,93%) | 18 (35,29%) | |
| Oui | 36 (62,06%) | 33 (64,7%) | 0.843 |

II.3.5. Indice de performance selon l'échelle ECOG

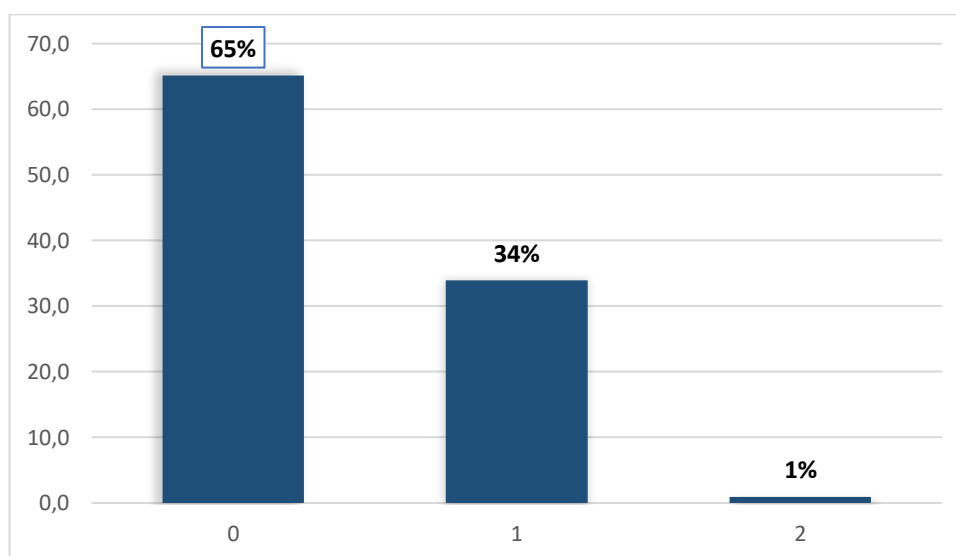


Figure 25. Répartition des patients en fonction de l'échelle ECOG

- 65 % des patients de notre étude étaient classés 0 selon l'échelle de performance ECOG, 34% ECOG 1 et 1% ECOG2. (Cf. Figure 25)

Cependant, on a constaté que les patients ECOG 0 étaient plus représentés dans le groupe FLOT que dans le groupe ECF/ECX/EOX avec une différence significative : 78,43% vs 53,44%, ($p = 0,004$). (Cf. Tableau 17)

Tableau 17. Comparaison de l'échelle ECOG entre les deux groupes de l'étude

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p- value |
|-------------|---------------------|--------------|--------------|
| ECOG | | | |
| 0 | 31 (53.44%) | 40 (78.43%) | 0.004 |
| 1 | 27 (46.55%) | 10 (19.60%) | |
| 2 | 0 (00%) | 1 (1.96%) | |

II.3.6. Indice d'évaluation gériatrique G8

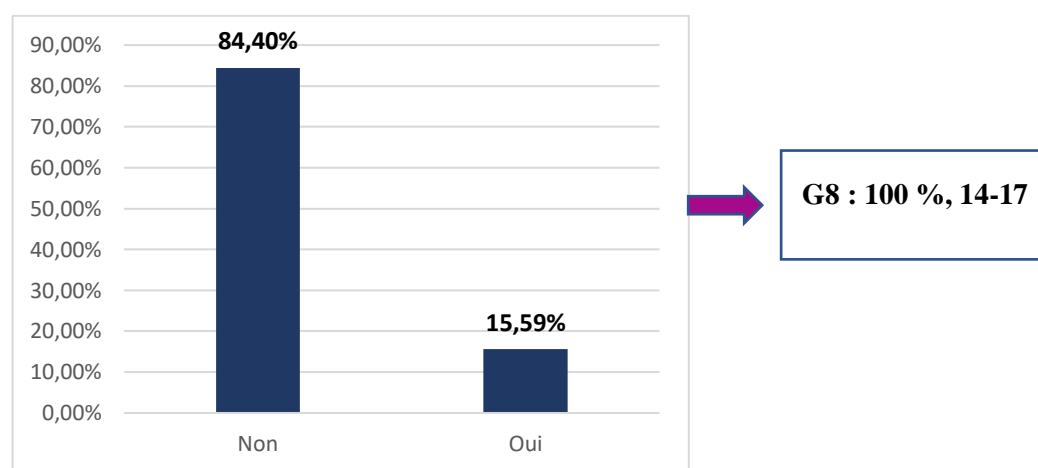


Figure 26. Répartition des patients en fonction du G8

Dans notre série, **84,4%** des patients étaient âgés de 70 ans et moins et **15,59%** des patients avaient plus de 70 ans avec un score G8 compris entre 14-17 pour tous les patients âgés.

Il est à remarquer qu'il n'y avait pas de patients de plus de 75 ans. (Cf. **Figure 26**)

Les patients du groupe **FLOT** étaient statistiquement plus jeunes que les patients du groupe **ECF/ECX/EOX**. (Cf. **Tableau 18**)

Tableau 18. Comparaison du score G8 entre les deux groupes de l'étude

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p- value |
|--|---------------------|--------------|-------------|
|--|---------------------|--------------|-------------|

| G8 | | | |
|-----|-------------|-------------|-------|
| Non | 45 (77,58%) | 47 (92,15%) | 0.025 |
| Oui | 13 (22,41%) | 4 (7,8%) | |

II.4. Caractéristiques de la pathologie

II.4.1. Manifestations cliniques

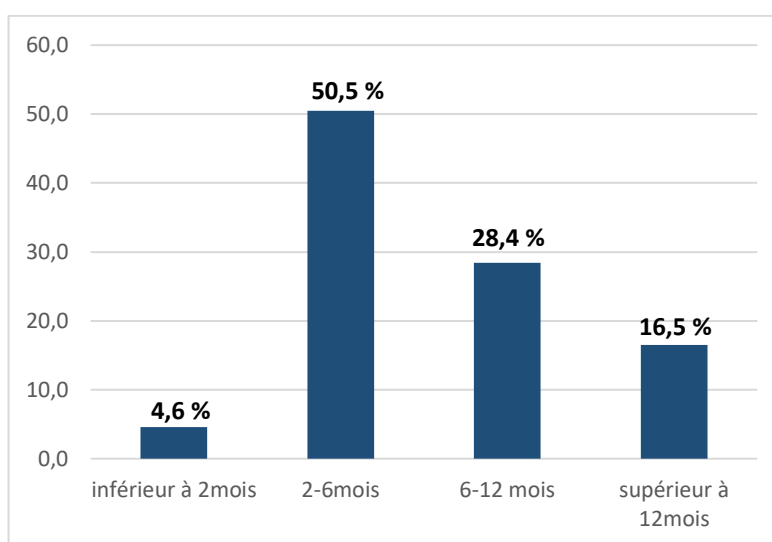


Figure 27. Répartition des patients en fonction du début de la symptomatologie

Au moment du diagnostic, le début de la symptomatologie était variable allant de quelques semaines à plusieurs mois :

- **50.5 %** des patients avaient une histoire clinique remontant **entre 2 et 6 mois**,
- **44,9%**, une histoire clinique remontant à **plus de 6 mois**. (Cf. **Figure 27**)

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie clinique et le diagnostic était de **7.5 mois** avec des extrêmes allant de **1 mois à 18 mois**.

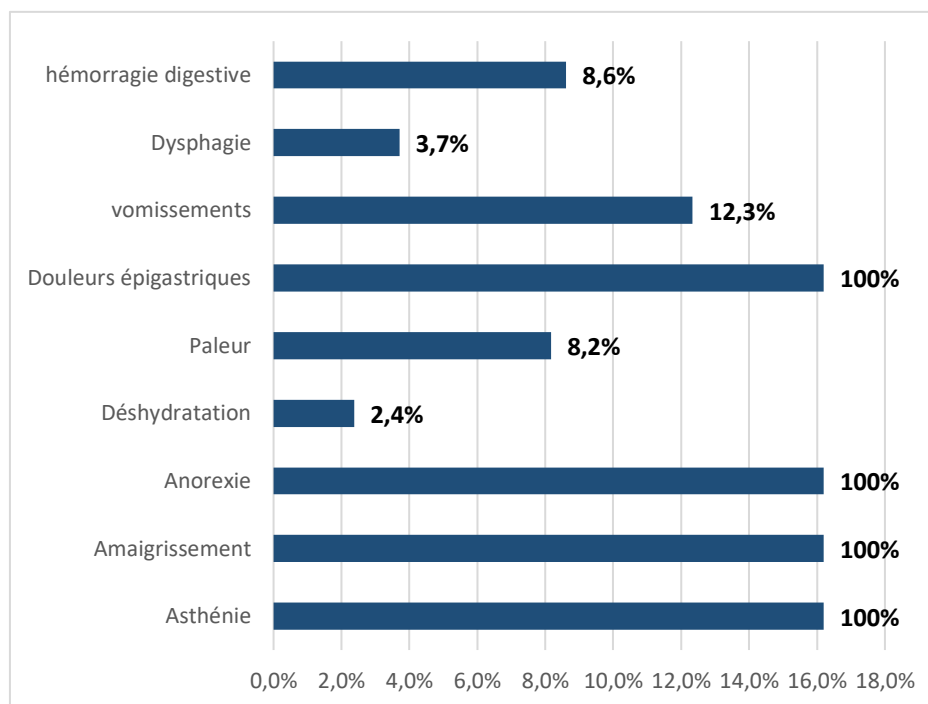


Figure 28. Répartition des patients en fonction des manifestations cliniques

Tous les patients de l'étude avaient présenté des douleurs épigastriques associées à une altération de l'état général au moment du diagnostic.

- les vomissements ont été retrouvés chez **12,3%** des patients,
- une hémorragie digestive dans **8,6% des cas**, une pâleur cutanée présentée dans **8,2% des cas**,
- **3,7%** des patients présentaient une dysphagie,
- et **2,4%** des patients présentaient une déshydratation. (*Cf. Figure 28*)

La différence entre les deux groupes de l'étude n'était pas statistiquement significative pour les manifestations cliniques. (*Cf. Tableau 19*)

Tableau 19. Comparaison des manifestations cliniques entre les deux groupes de l'étude

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|---------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Manifestations cliniques | | | |
| Anorexie | 58 (100%) | 51 (100%) | - |
| Amaigrissement | 58 (100%) | 51 (100%) | - |
| Asthénie | 58 (100%) | 51 (100%) | - |
| Epigastralgie | 58 (100%) | 58 (100%) | - |
| Pâleur | 26 (44.82%) | 29 (56.86%) | 0,251 |
| Hémorragie digestive | 31 (53.44%) | 27 (52.94%) | 0,958 |
| Vomissement | 44 (75.86%) | 39 (76.47%) | 0,941 |
| Dysphagie | 11(19%) | 14(27,5%) | 0,363 |

II.4.2. Données biologiques

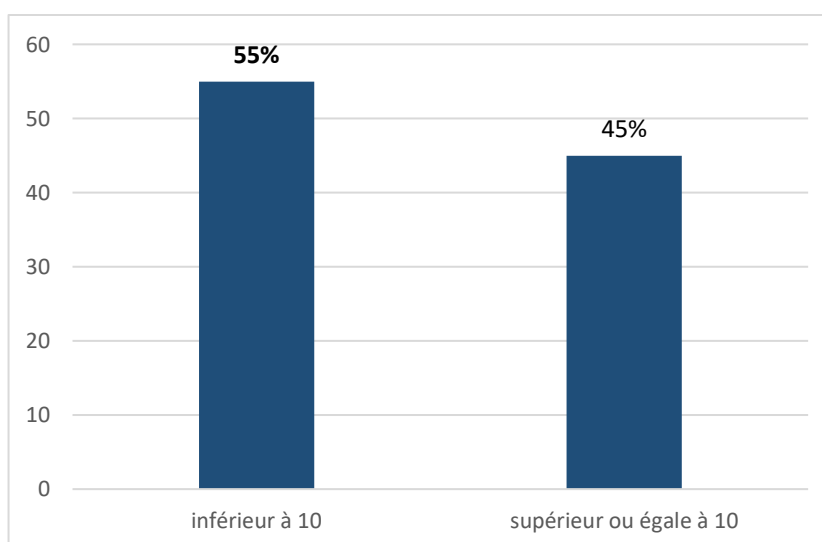


Figure 29. Répartition des patients en fonction du dosage de l'Hémoglobine

Plus de la moitié de nos patient (**55%**) présentaient une anémie microcytaire hypochrome avec un taux d'Hémoglobine < 10 g/dl au moment du diagnostic (*Cf. Figure 29*).

Cette anémie était retrouvée de façon identique dans les 2 groupes d'étude.

(*Cf. Tableau 20*)

- **17%** de nos patients présentaient un taux **d'Albumine < 30 g/l** et **83%** un taux d'Albumine > **30g/l** (*Cf. Figure 30*), sans qu'il y ait de différence significative entre les deux groupes d'étude.

(*Cf. Tableau 20*)

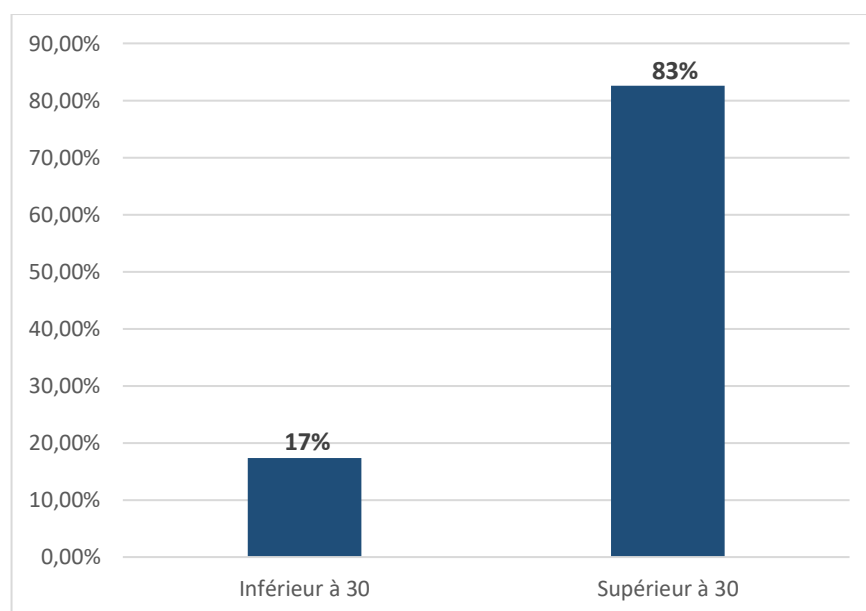


Figure 30. Répartition des patients en fonction du dosage d'Albumine

Concernant le groupage sanguin, **49.50%** de nos patients étaient de groupe sanguin A+ (*Cf. Figure 31*), avec statistiquement plus de groupage sanguin A+ dans le groupe FLOT. (*Cf. Tableau 20*)

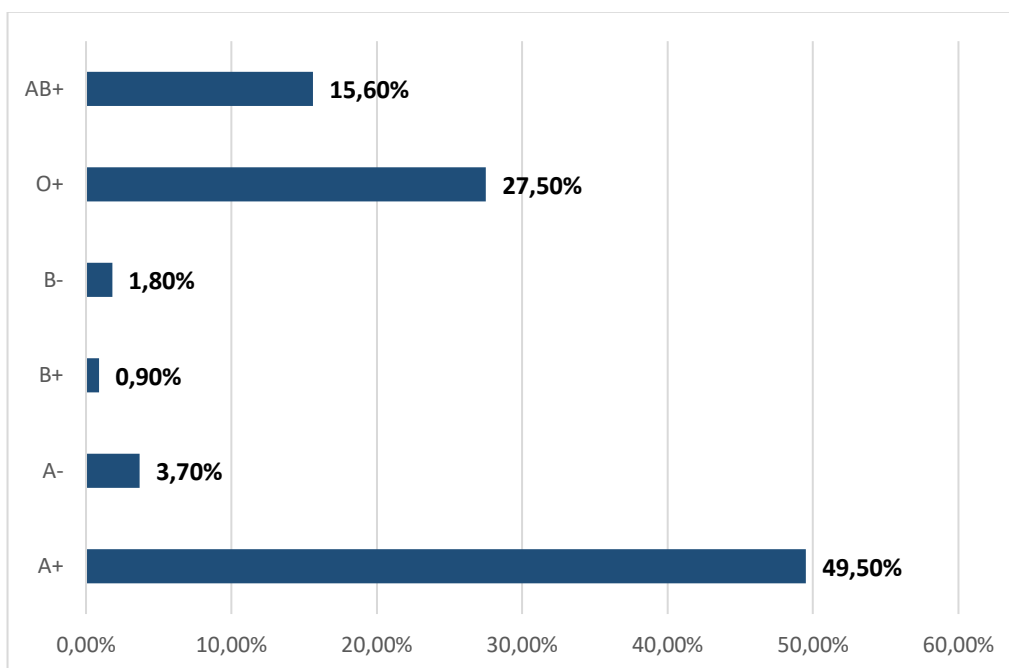


Figure 31. Répartition des patients en fonction du groupage sanguin

Tableau 20. Comparaison des paramètres biologiques entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|-------------------------------|---------------------|--------------|---------|
| Paramètres biologiques | | | |
| Groupage A+ | 25 (43.10%) | 29 (56.86%) | 0.009 |
| HB<10 g/dl | 30 (51.72%) | 30 (58.82%) | 0.457 |
| Albumine >30 g/l | 50 (86.20%) | 40 (78.43%) | 0.286 |

II.4.3. Données endoscopiques

II-4-3-1- Localisation de la tumeur

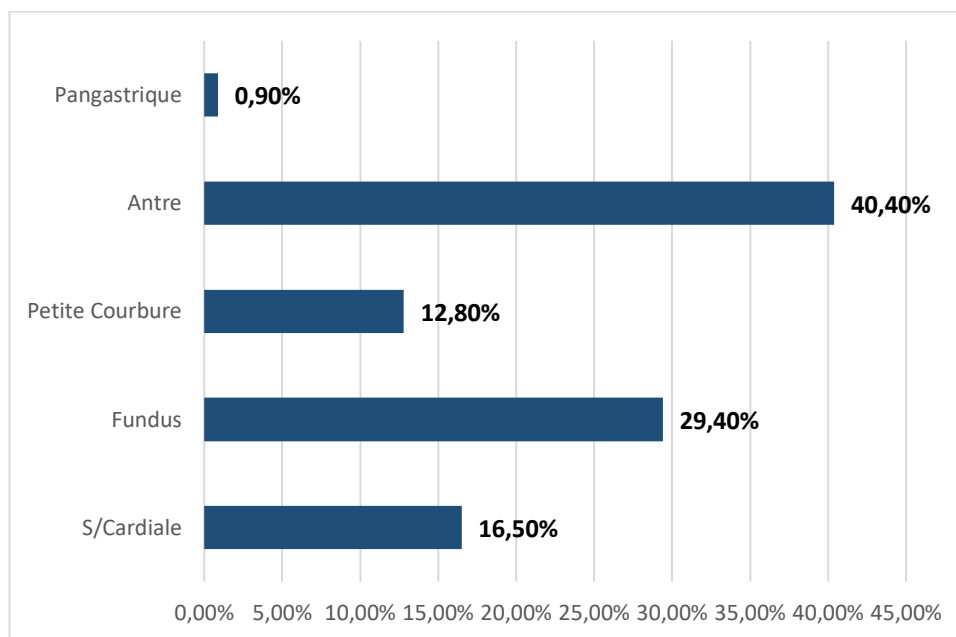


Figure 32. Répartition des patients en fonction du siège de la tumeur

La tumeur était de localisation **antrale** chez **40.40%** des patients, **fundique** chez **29.40%** des patients, **sous cardiale** chez **16.50 %** des patients, **petite courbure** chez **12.80%** et **pangastrique** chez **un patient**. (Cf. *Figure 32*)

La localisation topographique de la tumeur sur l'estomac ne différait pas statistiquement entre les deux groupes, bien que le site antral ait été plus fréquemment observé dans le groupe ECF/ECX/EOX. (Cf. *Tableau 21*)

Tableau 21. Comparaison du siège de la tumeur entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|---------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Siège de la tumeur | | | |
| Antre | 25 (43,10%) | 19(37,25%) | 0.676 |
| Fundus | 15 (25,86%) | 17(33,33%) | |
| Petite courbure | 9 (15,51%) | 5 (9,80%) | |
| Sous cardiale | 9 (15,51%) | 9 (17,64%) | |
| Pangastrique | 0 (00%) | 1 (1,96%) | |

La localisation **distale** représentait **53.2%** de l'ensemble de la série, tandis que **45.9%** des patients avaient une localisation **proximale**. (Cf. *Figure 33*)

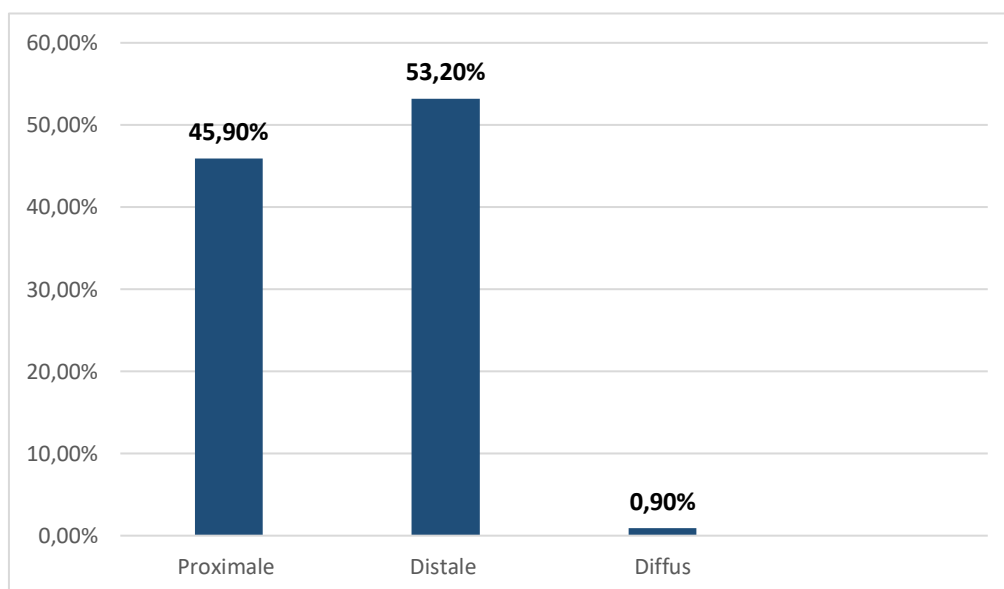


Figure 33. Répartition des patients en fonction de la localisation proximale/distale/diffuse de la tumeur

La localisation distale était plus fréquemment observée dans le groupe **ECF/ECX/EOX** alors que la localisation proximale plus fréquente dans le groupe **FLOT**, mais cette différence n'est pas significative. (Cf. **Tableau 22**)

Tableau 22. Comparaison de la localisation de la tumeur entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------|
| Localisation de la tumeur | | | |
| Proximale | 24 (41,37%) | 27 (53%) | |
| Distale | 34 (58,62%) | 24 (47%) | 0.371 |
| Diffuse | 00 (00%) | 1 (0,9%) | |

II-4-3-2- Aspect macroscopique de la tumeur

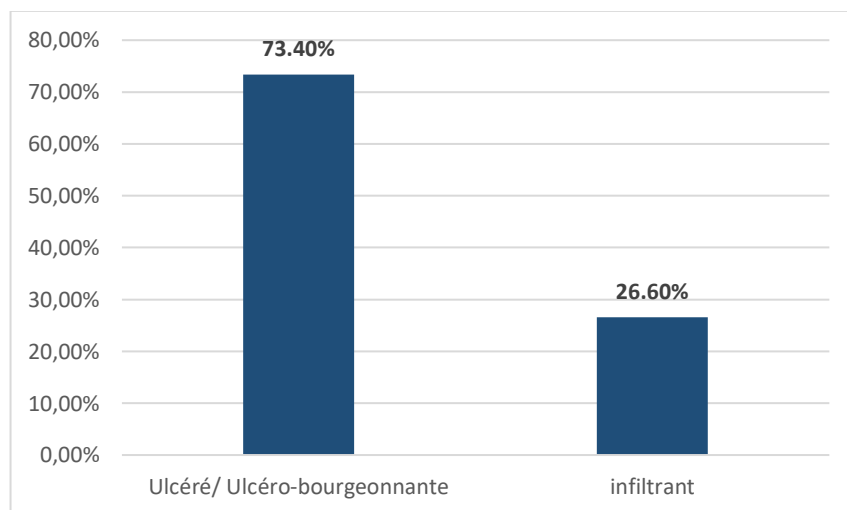


Figure 34. Répartition des patients en fonction de l'aspect macroscopique de la tumeur

L'aspect macroscopique de la tumeur à l'endoscopie était de type **ulcéré** ou **ulcéro-bourgeonnant** chez **73,40 %** des patients et de type « **infiltrant** » sans aspect ulcéré ou végétatif chez **26.60 %** des patients. (Cf. Figure 34)

La présentation macroscopique de la tumeur sur l'estomac était homogène et équilibrée dans les deux groupes. (Cf. Tableau 23)

Tableau 23. Comparaison de l'aspect macroscopique de la tumeur entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|-----------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Aspect macroscopique | | | |
| Ulcéré/Ulcéro-bourgeonnant | 44 (75,85%) | 36 (70,58%) | 0.738 |
| Aspect « infiltrant » | 14 (24,13%) | 15 (29,41%) | |

II-4-3-3- Classification de Lauren

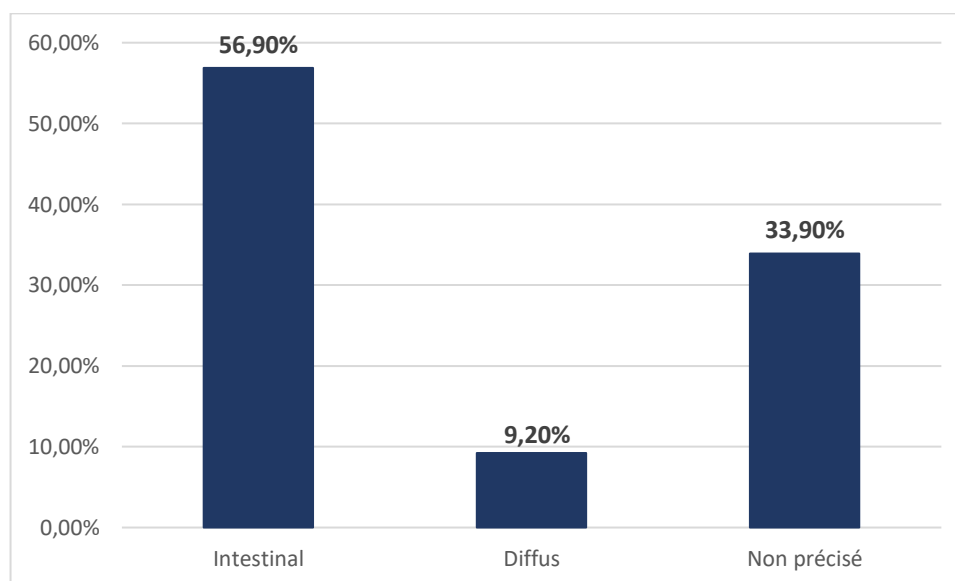


Figure 35. Répartition des patients en fonction de la classification de Lauren

Sur les comptes rendus histologiques des biopsies,

-Un adénocarcinome de type **intestinal** a été retrouvé chez **56.90 %** des patients, alors que **9.20 %** avaient un adénocarcinome de type **diffus**.

Dans notre série, **37 patients (33.90%)** n'avaient pas de précision de la classification de Lauren dans leurs compte rendu Anapaths de biopsie. (*Cf. Figure 35*)

La classification de Lauren était homogène et équilibrée dans les deux groupes, sans différence significative. (*Cf. Tableau 24*)

Tableau 24. Comparaison de la classification de Lauren entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|---------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Classification de Lauren | | | |
| Intestinal | 35 (60,34%) | 27(52,94%) | |
| Diffus | 5 (8,62%) | 5 (9,80%) | 0.743 |
| Non précisé | 18 (31%) | 19 (37%) | |

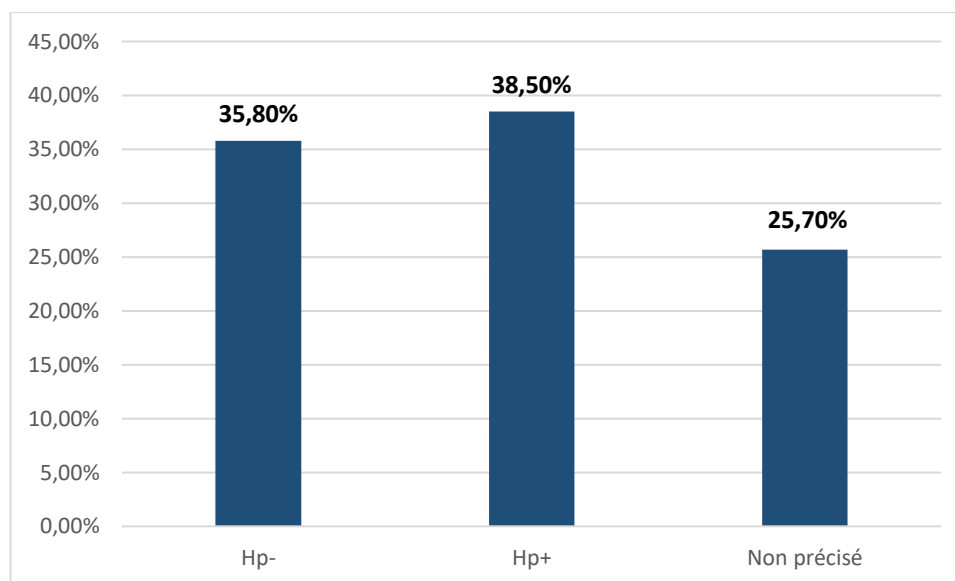
III-4-3-4- L'infection à *Helicobacter pylori* (HP)

Figure 36. Répartition des patients en fonction de la présence/ l'absence d'HP

Dans notre série, **38.50%** des patients avaient une infection à HP associée, **35.80%** présentent HP-, on note un manque d'information dans les comptes rendus anapaths dans **25.70%** de nos patients (*Cf. Figure 36*)

L'absence HP étaient majoritaire dans le groupe **ECF/ECX/EOX (39.65%)**, alors que sa présence est majoritaire dans le groupe **FLOT (47.05%)**. (*Cf. Tableau 25*)

Tableau 25. Comparaison de la présence/absence HP entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|-----------|---------------------|--------------|--------------|
| HP | | | |
| - | 23 (39.65%) | 16 (31.37%) | 0.426 |
| + | 18 (31.03%) | 24 (47.05%) | 0,115 |

II.4.4. Données morphologiques

Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne injectée avait été réalisée chez tous nos patients.

Dans le cadre du bilan local, loco-régional et à distance de l'extension tumorale, utilisant la 8^{ème} édition de la classification TNM de l'UICC [85], ses données sont comme suit :

II-4-4-1- cT

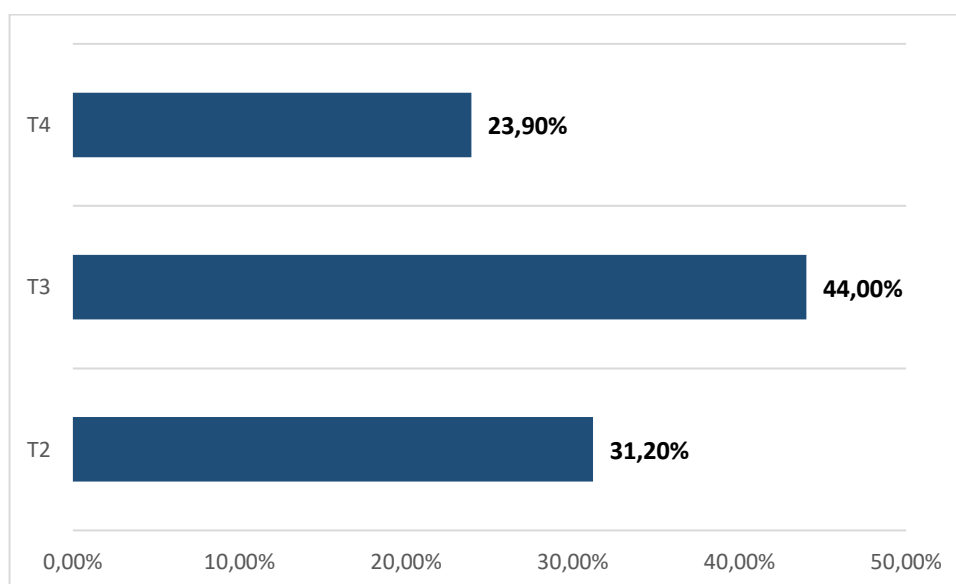


Figure 37. Répartition des patients en fonction du cT

Sur les **109** patients,

- **44%** des tumeurs étaient classées initialement **cT3**,
- **31.20%** classés **cT2**
- et **23.90%** étaient de stade **cT4**. (Cf. Figure 37)

- Les tumeurs **cT3** prédominaient dans les deux groupes et étaient équivalentes (**44,8%** versus **43,1%**, $p=0,848$), tandis que les tumeurs **cT2** étaient significativement plus fréquentes dans le groupe **FLOT** (**43,13%**) que dans le groupe **ECF/ECX/EOX** (**22,41%**) avec une différence statistiquement significative ($p=0,02$) et les tumeurs **cT4** plus fréquentes dans le groupe **ECF/ECX/EOX** que dans le groupe **FLOT** (**32,75%** versus **13,72%**, $p=0,02$). (Cf. Tableau 26)

Tableau 26. Comparaison du cT entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|------------|---------------------|--------------|--------------|
| cT | | | |
| cT2 | 13 (22.41%) | 22 (43.13%) | 0,025 |
| cT3 | 26 (44.82%) | 22 (43.13%) | 0,848 |
| cT4 | 19 (32.75%) | 7 (13.72%) | 0,025 |

III-4-4-2- cN

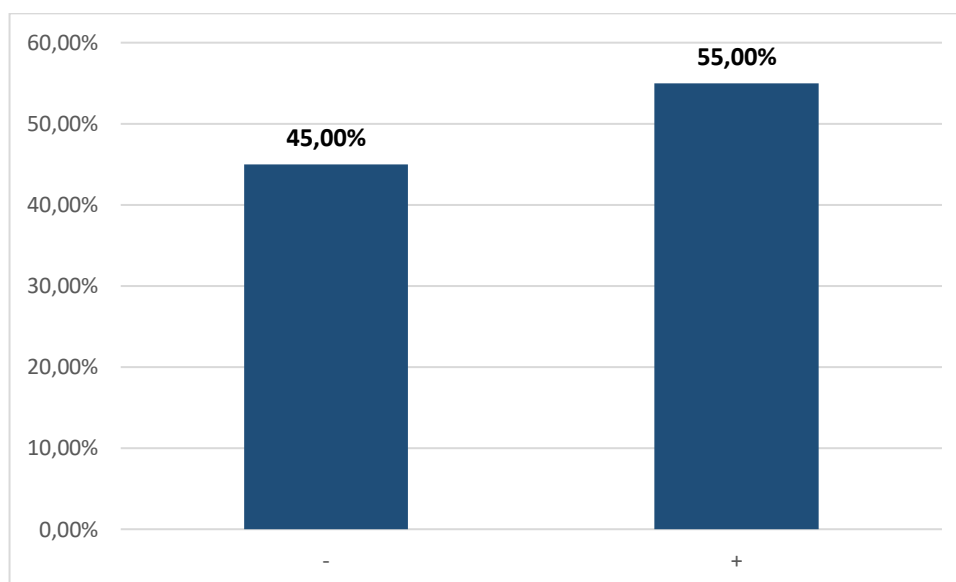


Figure 38 . Répartition des patients en fonction du statut cN

- 55% des tumeurs avaient été évaluées au scanner comme étant de statut **cN+** et 45% **cN-**.

(Cf. Figure 38)

En comparant les groupes, il y avait plus de tumeurs **cN+** (65,51%) dans le groupe **ECF/ECX/EOX** que dans le groupe **FLOT** (43,13%) et cette différence était significative.

(Cf. Tableau 27)

Tableau 27. Comparaison du cN entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|-----------|---------------------|--------------|--------------|
| cN | | | |
| cN- | 20(34.48%) | 29(56.86%) | 0.022 |
| cN+ | 38(65.51%) | 22(43.13%) | 0.022 |

- Tous les patients étaient **cM0**.

- Dans notre série, le taux de tumeurs localement avancées T3-T4 et/ou N+ = 55%

(60 patients)

II.4.5. Marqueurs tumoraux

1* ACE

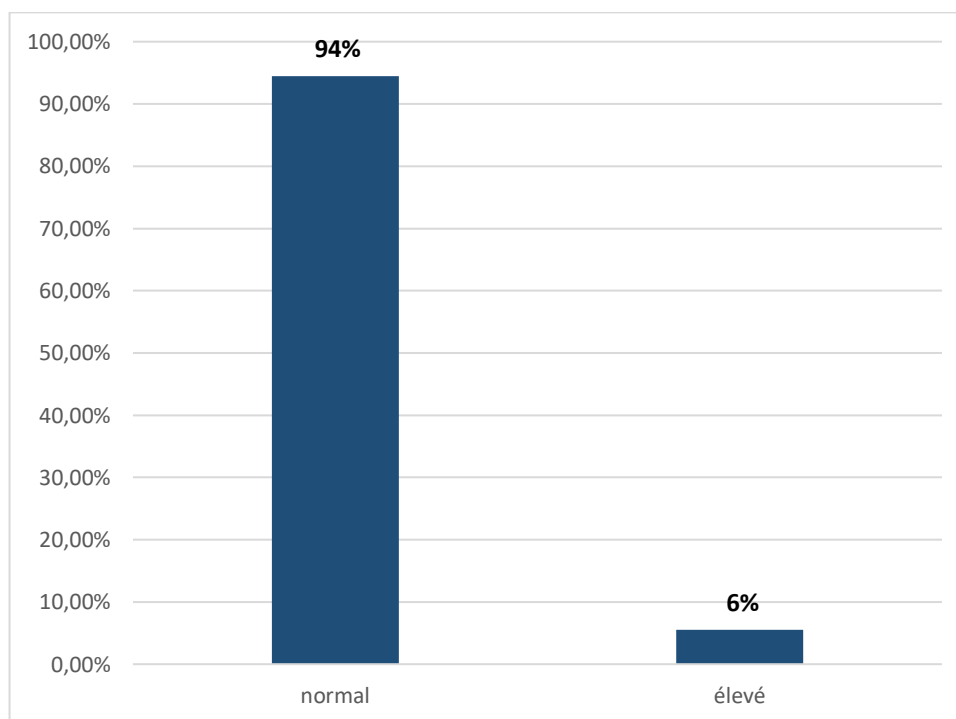


Figure 39. Répartition des patients en fonction du taux d'ACE

La majorité de nos patients (94%) présentaient un taux de l'ACE normal (Cf. Figure 39)

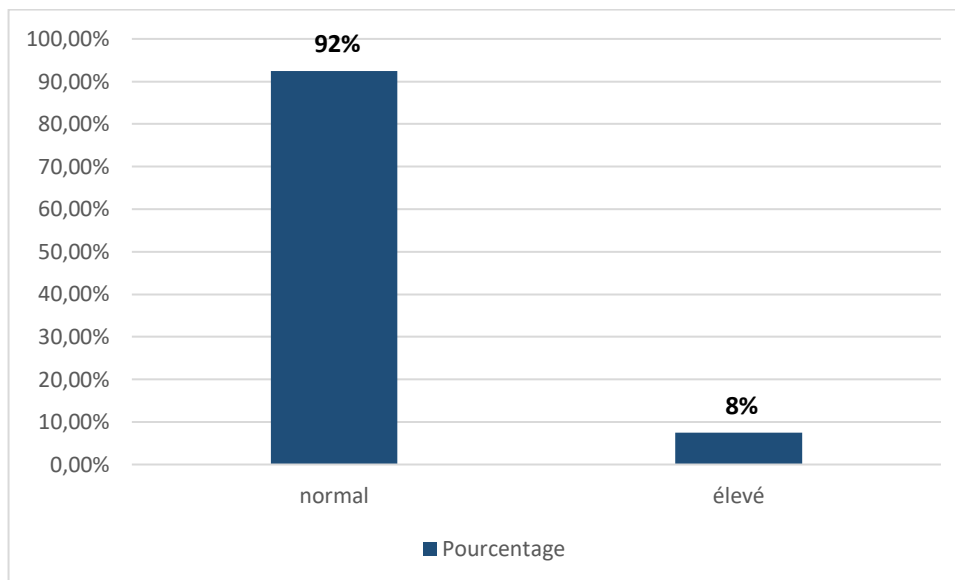
2* CA 19.9

Figure 40. Répartition des patients en fonction du taux du CA19.9

La majorité de nos patients (**92%**) présentaient un taux de CA19.9 normal

Les dosages ont été faits chez tous les patients. (*Cf. Figure 40*)

II.5. Chimiothérapie

II.5.1. Répartition des patients en fonction des centres de chimiothérapie

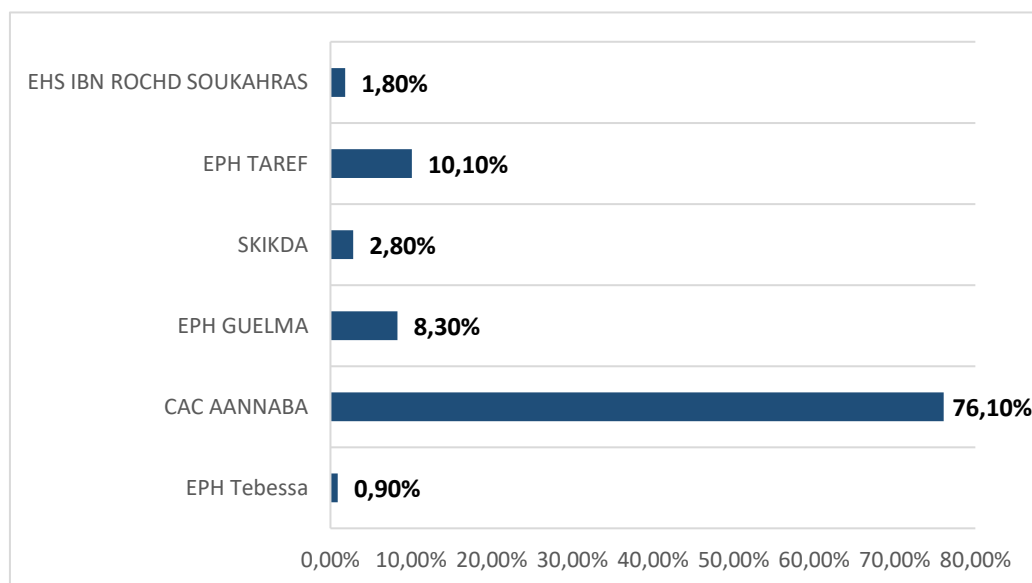


Figure 41. Répartition des patients en fonction des centres de chimiothérapie

En fonction du recrutement, **76,10%** des malades de notre série avaient reçu leur chimiothérapie au niveau du Centre de Lutte Contre le Cancer du CHU Annaba « CAC ANNABA ». (Cf. **Figure41**)

II.5.2. Protocole de chimiothérapie

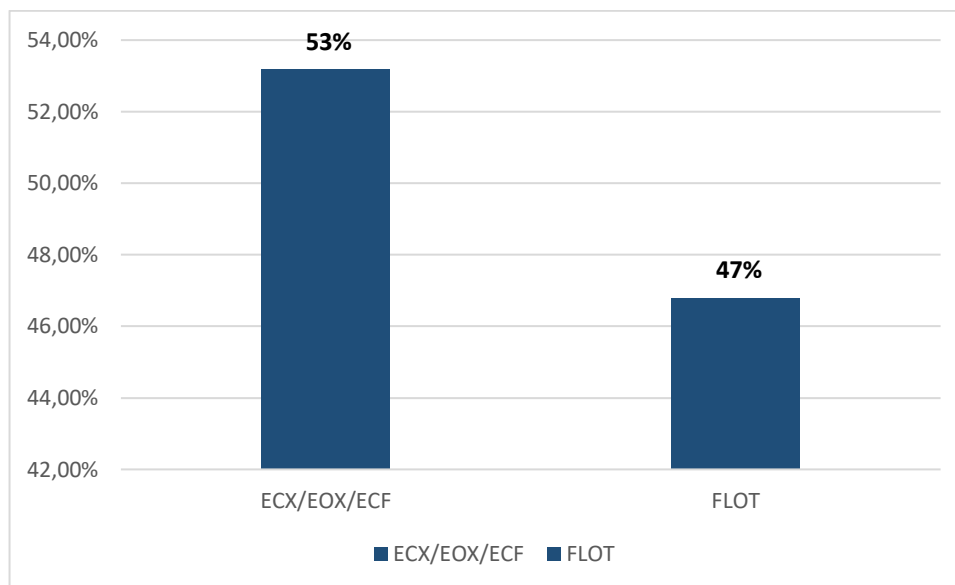


Figure 42. Répartition des patients en fonction du protocole de chimiothérapie reçu

Dans notre série, parmi nos **109** patients présentant un adénocarcinome gastrique résécable, non compliqué, de stade \geq IB, non métastatique et éligibles à une chimiothérapie péri opératoire, **58 patients** avaient reçu un des protocoles **ECF/ECX/EOX** et

51 patients avaient reçu le protocole **FLOT**. (Cf. **Figure42**)

II.5.3. Observance de la chimiothérapie

La chimiothérapie périopératoire telle que décrite dans le protocole devait comporter :

✚ **Dans le groupe 1 « ECF/ECX/EOX » (n=58)** : 6 cycles par patient (3 cycles avant et 3 cycles après la chirurgie), ce qui représente sur l'ensemble des patients du groupe 1, un nombre total de 348 cycles, répartis en deux phases :

- * 174 cycles en pré opératoire
- * 174 cycles en post opératoire

✚ Dans le groupe 2 « FLOT » (n=51) : 08 cycles par patient (4 cycles avant et 4 cycles après la chirurgie), ce qui représente sur l'ensemble des patients du groupe 2, un nombre total de 408 cycles, répartis en deux phases :

- * 204 cycles en pré opératoire
- * 204 cycles en post opératoire

Initialement, au départ de l'étude, 110 patients des 124 patients (88%) avaient commencé la chimiothérapie attribuée. Mais un patient est décédé juste après la première cure de FLOT.

II.5.3. 1. Observance en préopératoire (Cf. Tableau 28)

Sur les 109 patients avec 58 patients ayant reçu un des protocoles ECF/ECX/EOX et 51 patients le protocole FLOT :

- 52 patients dans le groupe ECF/ECX/EOX (89.65 %) avaient reçu tous les cycles de chimiothérapie en pré opératoire. Six patients (10,5%) n'avaient reçu que 2 cycles/3.

Parmi ces 6 patients :

- * 2 patients ayant présenté une progression de la maladie confirmée par une TDM TAP,
- * 1 patiente ayant présenté une tumeur hémorragique avec des hématémèses de grande abondance,
- * 3 patients ayant présenté une anorexie sévère avec bilans biologiques très perturbés non contrôlés par la supplémentation.

- 49 patients du groupe FLOT (96 %) avaient terminé tous les cycles de chimiothérapie en préopératoire. Deux patients (4,4%) avaient reçu 3 cycles/4 et aucun n'a reçu 2 ou un seul cycle.

Parmi ces 2 patients :

- * un patient ayant présenté une progression de la maladie confirmée par TDM TAP,
- * une patiente ayant présenté une altération sévère de l'état général avec diarrhées et vomissements mal tolérés.

Tableau 28: Observance de la chimiothérapie entre les deux groupes

- chimiothérapie préopératoire -

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 |
|--|---------------------|--------------|
| Nombres de cures en préopératoire | | |
| 2 cures | 6 (10.35%) | 0(00%) |
| 3 cures | 52 (89.65%) | 2 (4%) |
| 4 cures | 0 (00%) | 49 (96%) |

Le nombre de patients ayant reçu l'intégralité des cycles de chimiothérapie en pré opératoire était plus important dans le groupe 2 que dans le groupe 1 mais cette différence n'était pas significative ($p=0.279$). (Cf. **Tableau 29**)

Tableau 29. Répartition des patients ayant reçu l'intégralité des cures préopératoires entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|---|---------------------|--------------|--------------|
| L'intégralité des cures préopératoires | 52(89.65%) | 49(96%) | 0.279 |

✚ Dans le groupe 1, en fonction du protocole :

- 2 patients (3.44%) avaient reçu de l'ECF.
- 30 patients (51.72%) avaient reçu l'ECX,
- 26 patients (44.83%) avaient reçu le protocole EOX. (Cf. **Figure43**)

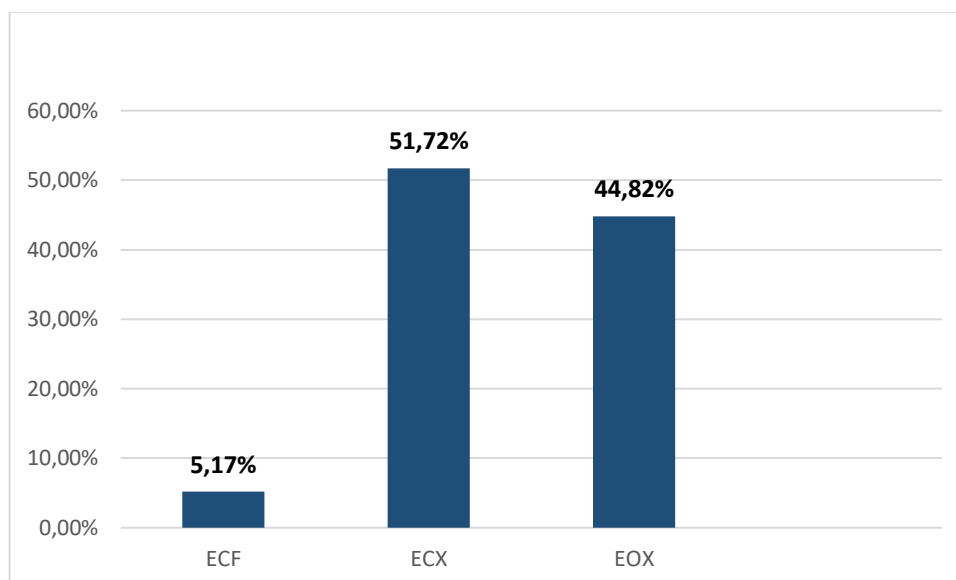


Figure 43 . Répartition des patients en fonction du type de protocole de chimiothérapie, ECF/ECX/EOX

Groupe ECF/ECX/EOX : 168 cycles préopératoires ont été effectués ———> Observance préopératoire = 96,55%

Groupe FLOT : 202 cycles préopératoires ont été effectués ———> Observance préopératoire : 99%

II.5.3. 2. Observance en post opératoire

(Cf. Tableau 30)

Après chirurgie, notre série de patients candidats à la chimiothérapie post opératoire s'est réduite à **94 patients**, à la suite de :

- **10** tumeurs non résécables dans le groupe **ECF/ECX/EOX**
- **1** tumeur non résécable dans le groupe **FLOT** et
- **4** décès postopératoires dans le groupe **FLOT**

Se répartissant donc en :

- **48 patients dans le groupe 1**
- **46 patients dans le groupe 2**

Notre taux de résécabilité après chimiothérapie préopératoire est donc de **89,91%**

Tableau 30. Observance de la chimiothérapie entre les deux groupes

- chimiothérapie post opératoire –

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 |
|---|---------------------|--------------|
| Nombres de cure en post opératoire | | |
| 0 cure | 12 (25 %) | 11 (24%) |
| 1 cure | 2(4%) | 4(8,69%) |
| 2cures | 11 (23 %) | 2 (4%) |
| 3cures | 23(48%) | 3(6,52 %) |
| 4cures | 0 (0%) | 26 (56,5%) |

Tableau 31. Répartition des patients ayant reçu l'intégralité des cures postopératoires entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|--|---------------------|--------------|--------------|
| L'intégralité des cures postopératoires | 23(48%) | 26(56.5%) | 0.279 |

Le nombre de patients ayant reçu l'intégralité des cycles de chimiothérapie en postopératoire était plus important dans le groupe 2 que dans le groupe 1 mais cette différence n'était pas significative (56.5% vs 48%, p= 0.279) (Cf. **Tableau 31**)

- Dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, sur les **48** patients adressés en chimiothérapie post opératoire:

- **75%** avaient commencé la chimiothérapie,
- **48% avaient terminé les 3 cycles** et
- **25%** n'avaient reçu aucun protocole
 - * 5 patients avaient refusé la chimiothérapie
 - * 2 patients étaient perdus de vue après la chirurgie
 - * 3 patients étaient très fatigués après la chirurgie, à 3 contrôles successifs
 - * 2 patients avaient présenté des complications fonctionnelles post-gastrectomie totale mal tolérées

- Dans le groupe **FLOT**, sur les **46** patients adressés en chimiothérapie post opératoire :

- **76%** avaient commencé la chimiothérapie,
- **56,5% avaient terminé les 4 cures** et
- **24%** n'avaient reçu aucun protocole
 - * 3 patients avaient refusé la chimiothérapie
 - * 2 patients étaient perdus de vue après la chirurgie
 - * Afin de désengorger le CAC Annaba, Six patients ont été transférés dans leur région d'origine pour la poursuite de leur chimiothérapie adjuvante mais cette dernière n'a pas pu être poursuivie, par manque de coordination inter services, manque des drogues du protocole requis, dépassement du timing...

Groupe ECF/ECX/EOX : 93 cycles postopératoires ont été effectué → Observance postopératoire = 53.44%

Groupe FLOT : 121 cycles postopératoires ont été effectué → Observance postopératoire : 59.31%

II.5.4. Tolérance et toxicité de la chimiothérapie entre les deux groupes.

Au cours de la chimiothérapie, la toxicité a été évaluée :

- Toutes les 3 semaines après chaque cycle de chimiothérapie pour le groupe 1, toutes les 2 semaines après chaque cycle de chimiothérapie pour le groupe 2,
- À la fin de la chimiothérapie préopératoire et postopératoire,
- Par les médecins oncologues lors des consultations.

Les évènements de toxicité de grade 1-2, de grade 3-4 (Annexe11) présentés par nos malades, sont rapportés dans le **tableau 32**:

Tableau 32. Tolérance et toxicité de la chimiothérapie entre les deux groupes

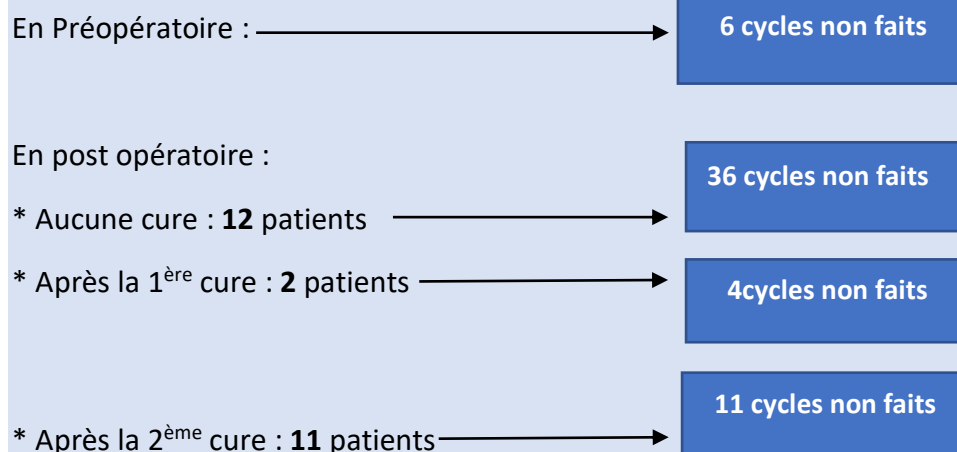
| Evènements indésirables | ECF/ECX/EOX N=48 | | FLOT N=46 | | p-value |
|--|------------------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| | Grade 1-2 | Grade 3-4 | Grade 1-2 | Grade 3-4 | |
| Diarrhée | 21 | 4 (8.33%) | 24 | 4 (8,69%) | 0.700 |
| Vomissement | 21 | 2(4.16%) | 18 | 3(6.52%) | 0.532 |
| Nausée | 40 | 6(12.5%) | 28 | 4(8.69%) | 0.202 |
| Constipation | 18 | 1(2%) | 14 | 0(00%) | 0.145 |
| Mucite | 33 | 1(2%) | 12 | 0(00%) | 0.222 |
| Leucopénie | 13 | 4(8.69%) | 16 | 4(9.37%) | 0.901 |
| Complications thrombo embolique | 9 | 4(8.69%) | 4 | 0(00%) | 0.001 |
| Anémie | 48 | 2(4.34%) | 39 | 4(9.37%) | 0.179 |
| Infection | 12 | 2(4.34%) | 12 | 6(13%) | 0.025 |
| Thrombocytopénie | 15 | 4(8.68%) | 10 | 0(00%) | 0.012 |
| Fièvre | 4 | 0(00%) | 11 | 0(00%) | - |

| | | | | | |
|-------------------------------------|----|-------------------|----|----------------|--------------|
| Neuropathie périphérique | 20 | 3(6.52%) | 38 | 6(13%) | 0.525 |
| Douleur | 28 | 3(6.52%) | 18 | 9(19.56%) | 0.025 |
| Alopécie | 28 | 10(21.73%) | 15 | 3(6.52%) | 0.015 |
| Complications rénales | 15 | 0(00%) | 8 | 0(00%) | - |
| Mortalité pour toxicité | | 1 (<1%) | | 0 (00%) | 0.111 |

1-Toxicité dans le groupe ECF/ECX/EOX :

46 évènements de toxicité grade 3-4 sur les 291 cycles de chimiothérapie reçus ont été observés.

57 cycles de chimiothérapie n'ayant pas été prodigués sont répartis en :

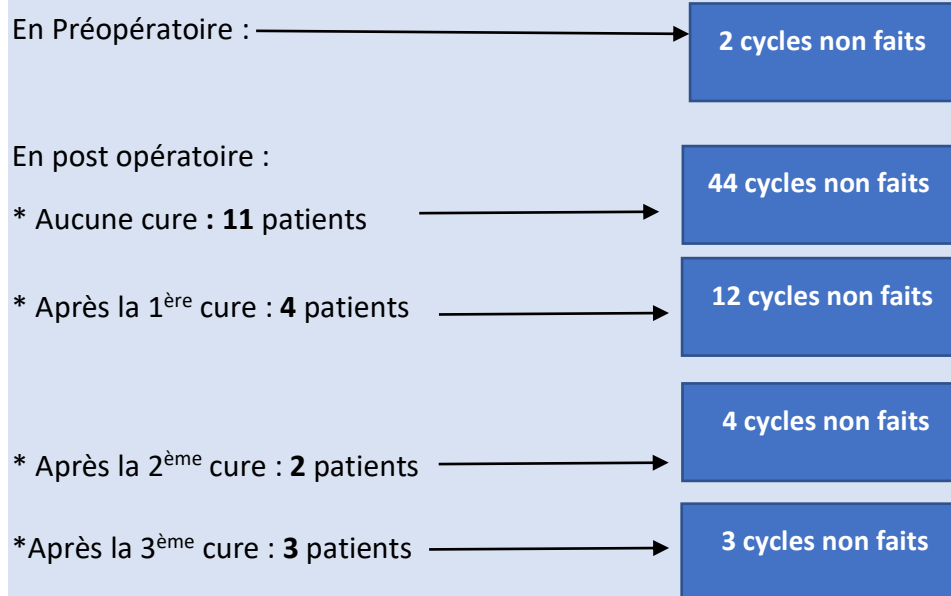


Le taux de Toxicité globale est de 15,80%

2-Toxicité dans le groupe FLOT :

32 évènements de toxicité grade **3-4** sur les **343** cycles de chimiothérapie reçus ont été observés.

65 cycles de chimiothérapie n'ayant pas été prodigués sont répartis en :



Notre taux de Toxicité globale est de 9.32 % dans le groupe FLOT

La toxicité dans le groupe ECF/ECX/EOX était significativement plus importante que dans le groupe FLOT (15,80% vs 9,32%, p=0,043).

II.6. Réévaluation post chimiothérapie

II.6.1. yT post chimiothérapie

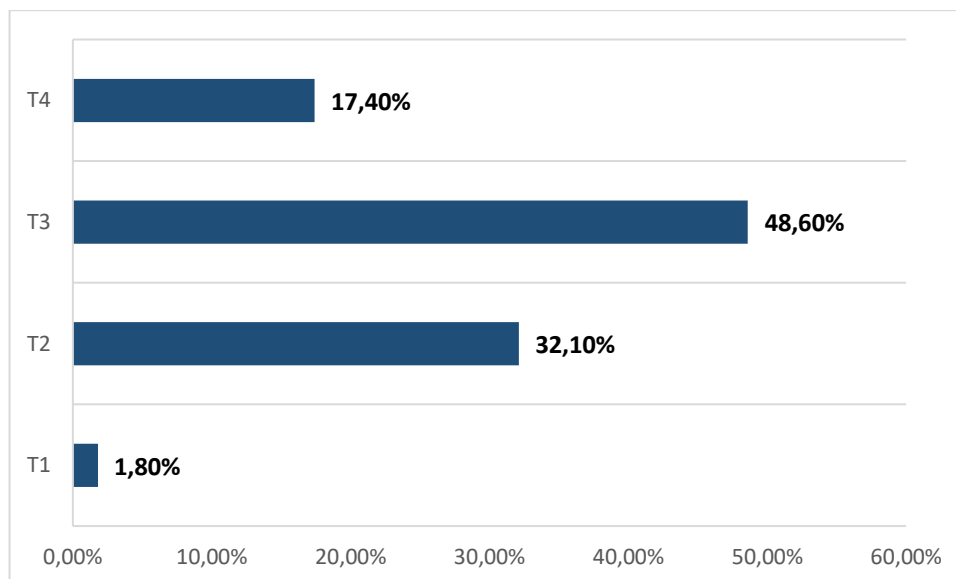


Figure 44. Répartition des patients en fonction du yT post chimiothérapie

Tous les patients ont été revus au niveau de notre consultation de chirurgie au terme de la chimiothérapie, à partir de la 2^{ème} semaine.

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour la réévaluation.

Les données du scanner :

- Les tumeurs **yT3** représentaient **48.60%** cas (contre **44%** avant chimiothérapie)
- Les tumeurs **yT2** représentaient **32.10%** des cas (contre **23,90%** avant chimiothérapie),
- Enfin, la proportion de tumeurs **yT4** était moins importante, de **17,40%**, qu'avant chimiothérapie qui était de l'ordre de **23,90%** (Cf. *Figure44, Tableau 33*)

Tableau 33. Comparaison des grades yT entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|-------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| yT post chimiothérapie | | | |
| yT1 | 1 (1.72%) | 1 (1.96%) | 0.266 |
| yT2 | 13 (22.41%) | 22 (43.13%) | 0,012 |
| yT3 | 28 (48.27%) | 25 (49.01%) | 0,144 |
| yT4 | 16(27.58%) | 3(5.88%) | 0.005 |

II.6.2. yN post chimiothérapie

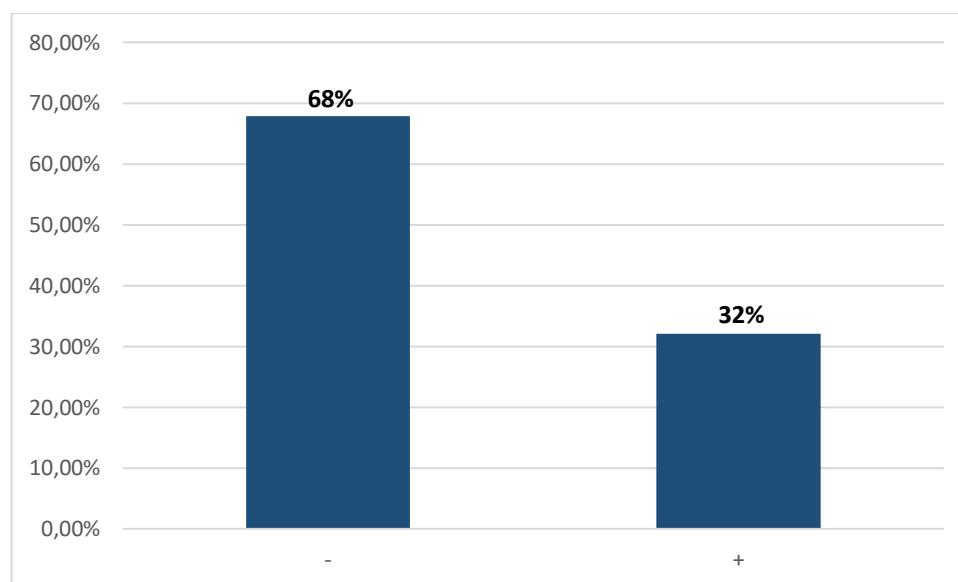


Figure 45. Répartition des patients en fonction du yN post chimiothérapie

-68 % des patients de notre série présentaient un stade **yN-** après chimiothérapie, 32% un stade **yN+**. (Cf. Figure45)

Après chimiothérapie, il y a moins de **yN+** dans le groupe **FLOT (15.68%)** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX (46.55%)**, avec une différence statistiquement significative (**p=0.001**)

(Cf. Tableau 34)

Tableau 34. Comparaison des grades yN entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------|
| yN post chimiothérapie | | | |
| - | 31 (53.44%) | 43(84.31 %) | 0.001 |
| + | 27 (46.55%) | 8 (15.68%) | 0.001 |

II.7. Chirurgie

Tous les patients ont été opérés dans le service de chirurgie générale CHU Annaba, durant la période d'inclusion de ce travail (Août 2017– Août 2022) par laparotomie. 100 patients ont été abordés par une incision bi sous costale, 9 patients ont été abordés par une incision médiane sus ombilicale.

II.7.1. Délai de la chirurgie

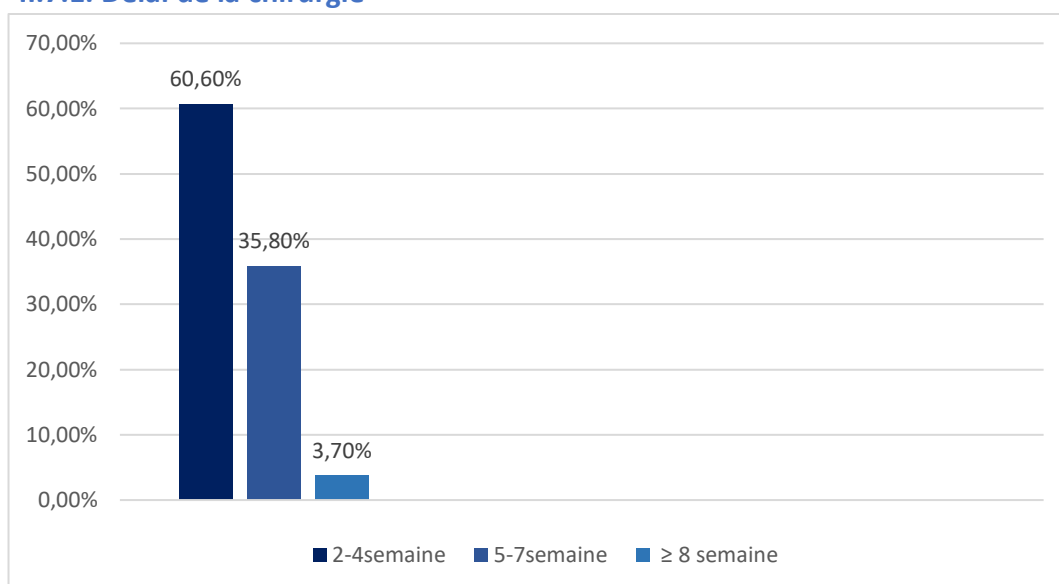


Figure 46. Répartition des patients en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie

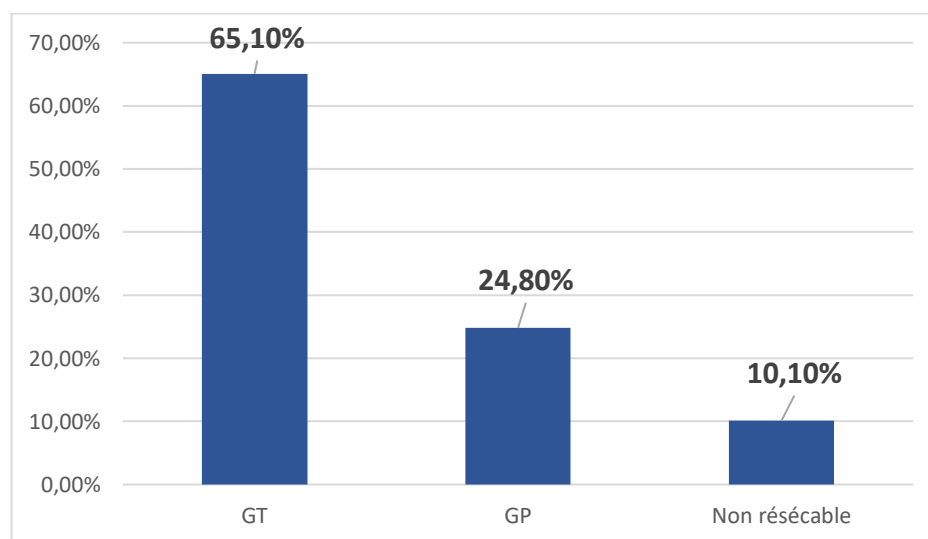
60.60 % des patients de notre série ont été opérés 2-4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie, 35.80% entre 5-7 semaines, 4 patients ont été opérés après 8 semaines de la dernière cure de chimiothérapie. (*Cf. Figure 46*)

Le délai de chirurgie après chimiothérapie (2-4 semaines) était plus respecté dans le groupe FLOT par rapport au groupe ECF/ECX/EOX. (*Cf. Tableau 35*)

Tableau 35. Comparaison du délai de chirurgie après chimiothérapie entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|--|---------------------|--------------|--------------|
| Délai de chirurgie après chimiothérapie | | | |
| 2-4 semaines | 29 (50%) | 37 (72.54 %) | |
| 5-7 semaines | 28 (48.27%) | 11 (21.56%) | 0.008 |
| ≥ 8 semaines | 1(1.72%) | 3 (5.88%) | |

II.7.2. Type de résection chirurgicale

**Figure 47.** Répartition des patients en fonction du type de résection chirurgicale

65.10 % des patients de notre série ont bénéficié d'une Gastrectomie totale, 24.80% une Gastrectomie partielle, 15 patients ont été classé non résécable en peropératoire.

(Cf. Figure 47)

Le type de résection chirurgicale était homogène et équilibré entre les deux groupes.

(Cf. Tableau 36)

Tableau 36. Comparaison du type de résection chirurgicale entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|---------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Type de résection chirurgicale | | | |
| Gastrectomie totale | 33 (56.89%) | 38 (74.5%) | |
| Gastrectomie partielle | 15 (25.86%) | 12 (23.52%) | 0.020 |
| Non résécable | 10 (17.24%) | 1 (1.96%) | |

II.7.3. Description des patients non résécable

Tableau 37. Description des patients non résécable

| | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 | P8 | P9 | P10 | P11 |
|---|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|---------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Age (ans) | 43 | 44 | 64 | 41 | 64 | 73 | 42 | 47 | 28 | 59 | 51 |
| Sexe | F | M | F | M | F | M | F | F | F | M | M |
| BMI | 17-25 | 17-25 | 17-25 | <17 | 17-25 | 17-25 | 17-25 | 17-25 | 17-25 | 17-25 | 17-25 |
| Début de symptomatologie (mois) | 2-6 | 2-6 | 2-6 | 2-6 | 6-12 | 6-12 | 6-12 | 6-12 | 2-6 | 2-6 | 2-6 |
| Groupage | A+ | O+ | A+ | AB+ | A+ | A+ | AB+ | A- | O+ | O+ | O+ |
| Siège de la tumeur | S/cardial | S/C | Fundus | Antre | Fundus | S/C | S/C | Antre | Fundus | Antre | PC |
| Type histologique | Peu différencié | Moy différencié | Bien différencié | Peu différencié | Indifférencié | Bien Différencié | Moy différencié | Moy différencié | Peu différencié | Moy différencié | Moy différencié |
| cTNM avant chimiothérapie | T4 N+ | T4 N+ | T3 N+ | T4 N+ | T4 N+ | T3 N+ | T4 N- | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ |
| Protocole de chimiothérapie | ECX | EOX | EOX | EOX | EOX | EOX | EOX | ECX | FLOT | ECX | EOX |
| cTNM après chimiothérapie | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ | T4 N+ |
| Délai de la chirurgie après chimiothérapie | 5-7 | 2-4 | 5-7 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 5-7 | 2-4 | 2-4 | 2-4 | 2-4 |
| ACE, CA19.9 | Normaux | Normal | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI | NI |

1*Age

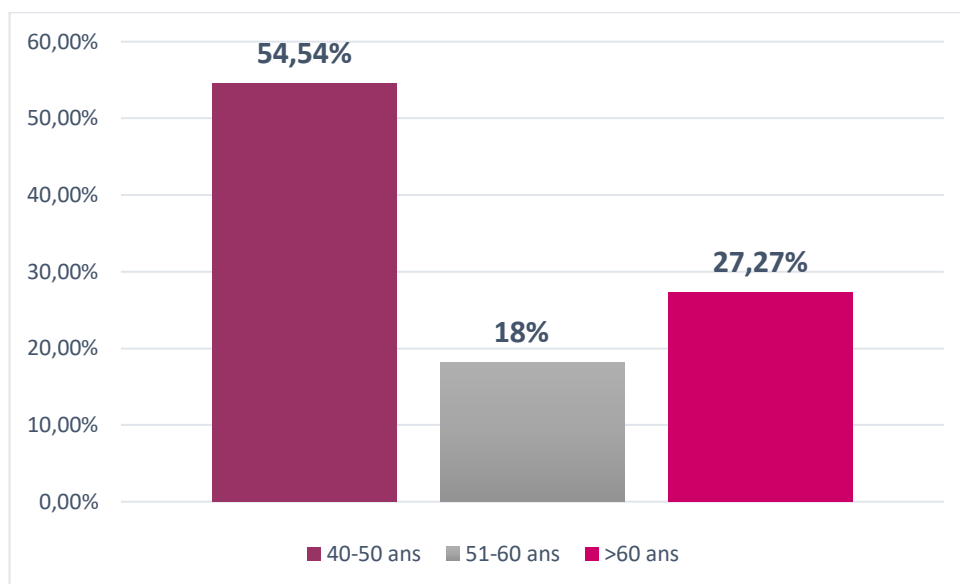


Figure 48. Répartition des patients non résecable en fonction de l'âge

54.54 % des patients non résecable sont âgés de 40-50ans. (Cf. Figure 48)

2*Sexe

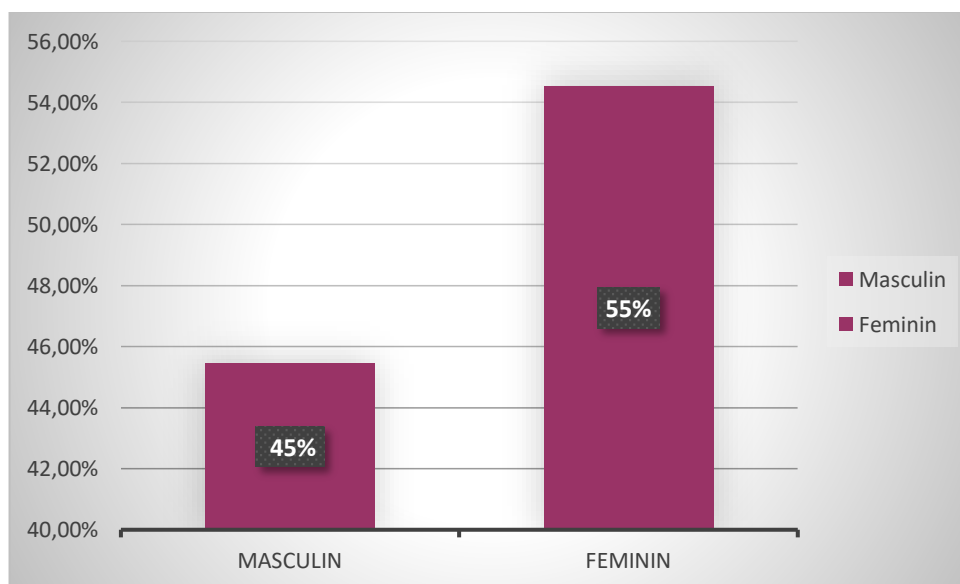


Figure 49. Répartition des patients non résecable en fonction du sexe

55 % des patients non résecable sont des femmes. (Cf. Figure49)

3*Début de symptomatologie

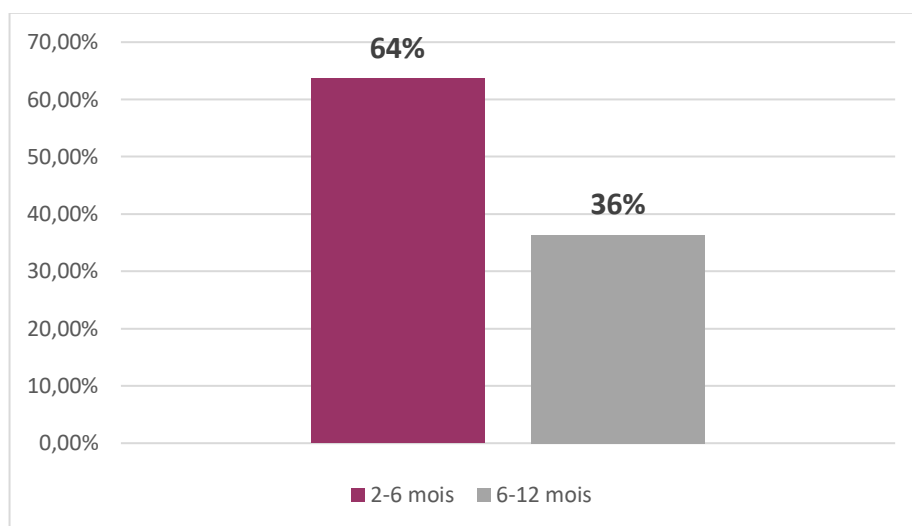


Figure 50. Répartition des patients non résecable en fonction du début de la symptomatologie

64 % des patients non résecable sont âgés ont un début de symptomatologie qui remonte à 2-6 mois. (Cf. Figure 50)

4*Siège de la tumeur

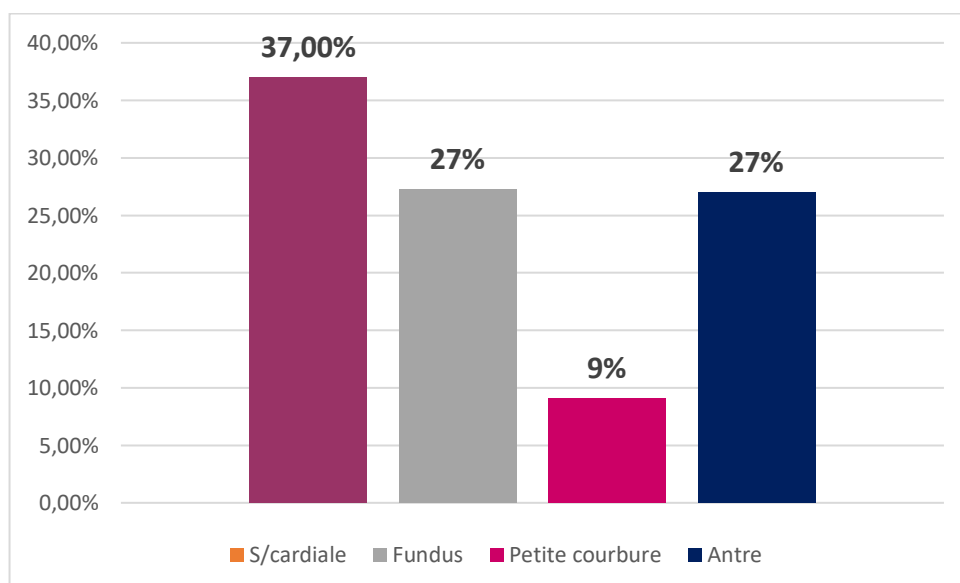


Figure 51. Répartition des patients non résecable en fonction du siège de la tumeur

37% des patients non résecable ont une tumeur sous cardiale. (Cf. Figure 51)

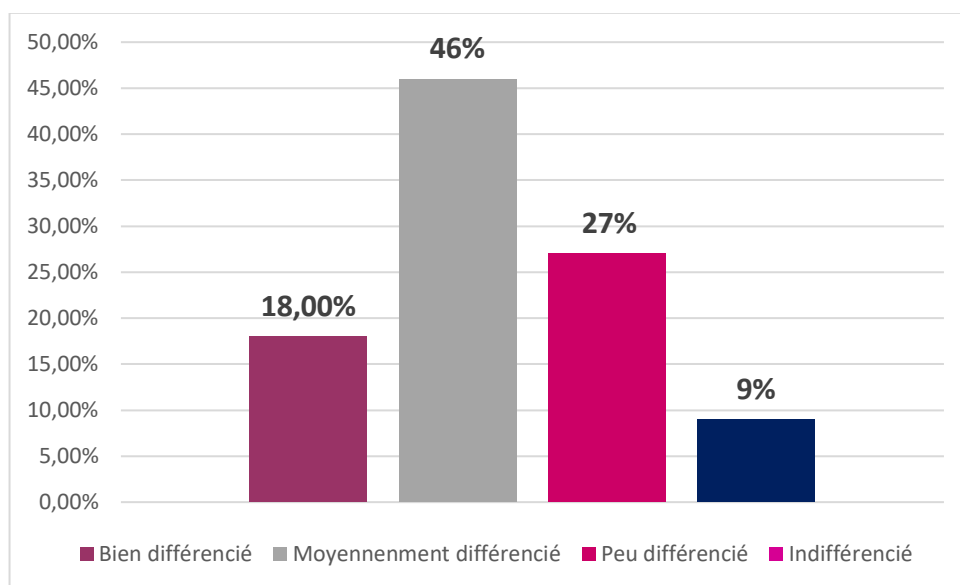
5*Degré de différenciation

Figure 52. Répartition des patients non résecable en fonction du degré de différenciation

46 % des patients non résecable ont un adénocarcinome moyennement différencié. (Cf. Figure 52)

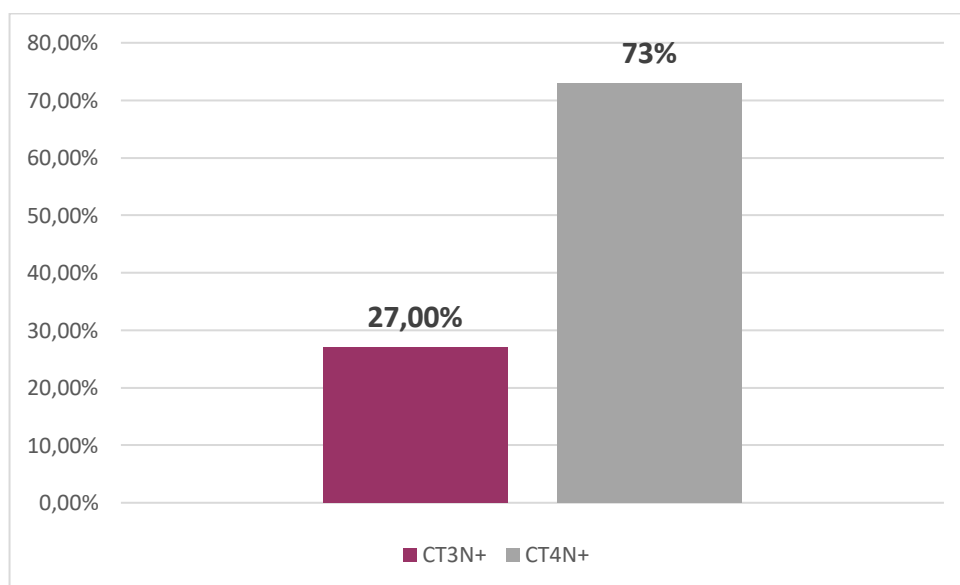
6*cTNM avant chimiothérapie

Figure 53. Répartition des patients non résecable en fonction du cTNM avant chimiothérapie

73 % des patients non résecable présentent un cT4N+ avant la chimiothérapie. (Cf. Figure 53)

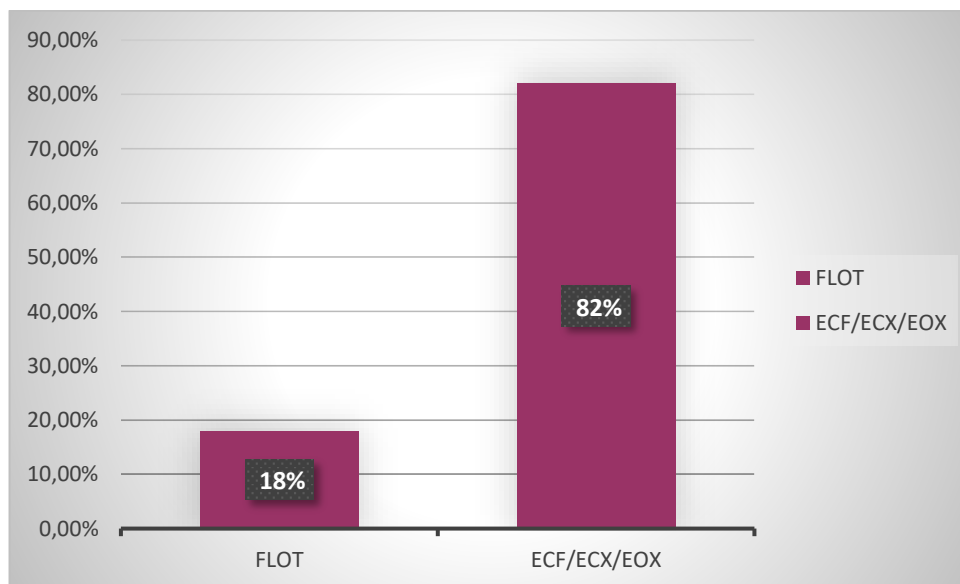
7*Protocole de chimiothérapie

Figure 54. Répartition des patients non résecable en fonction du protocole de chimiothérapie

82 % des patients non résecable ont reçu un des schémas ECF/ECX/EOX. (Cf. Figure 54)

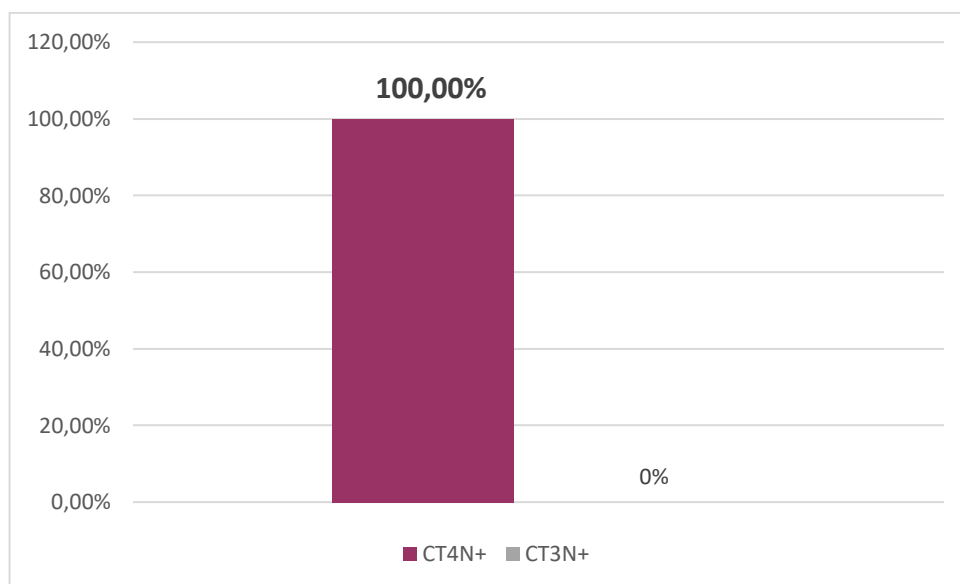
8*YTNM après chimiothérapie

Figure 55. Répartition des patients non résecable en fonction du cTNM après chimiothérapie

46 % des patients non résecable ont un grade cT4N+ après chimiothérapie. (Cf. Figure 55)

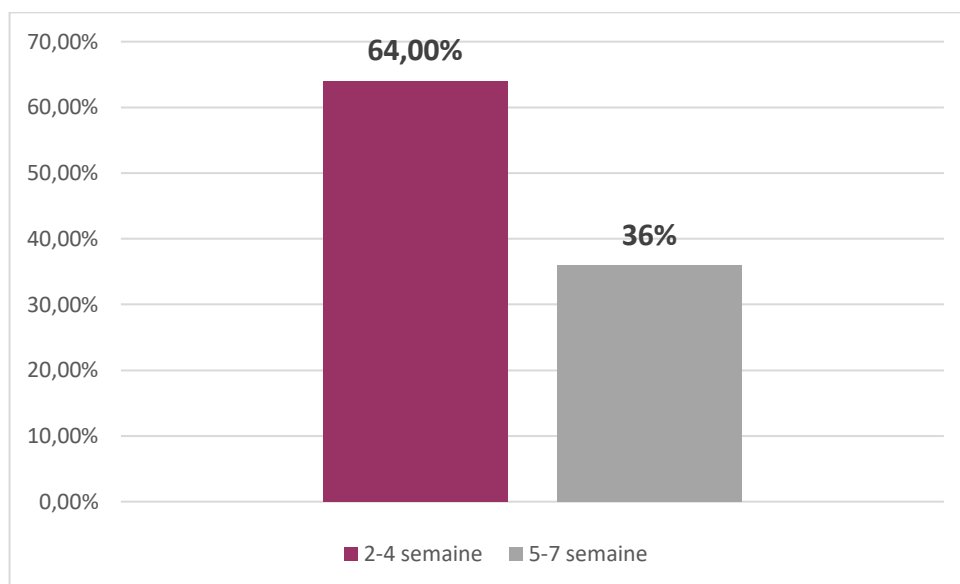
9*Délai de chirurgie

Figure 56. Répartition des patients non résecable en fonction du degré de différenciation

64 % des patients non résecable ont été opéré aux délais optimaux. (*Cf. Figure 56*)

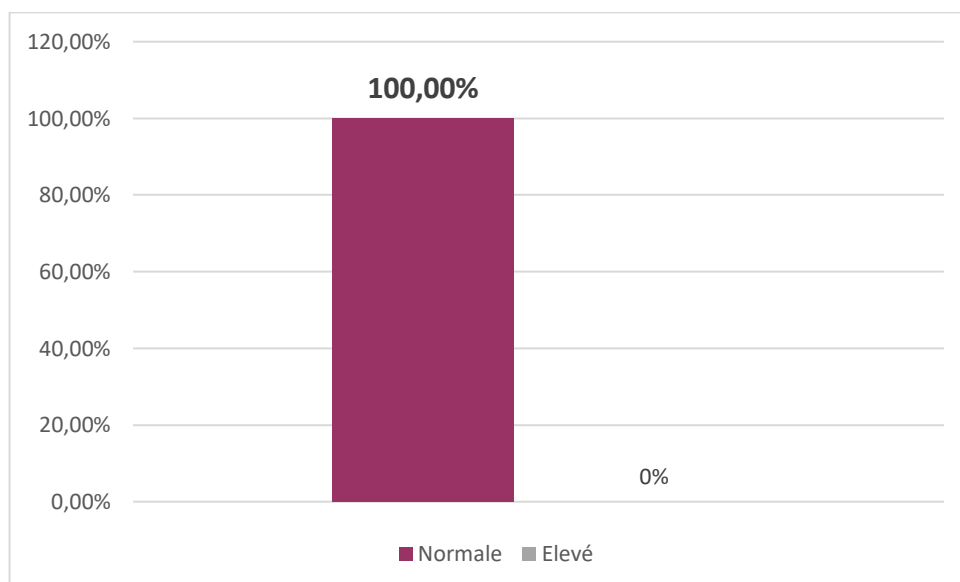
10*Marqueurs tumoraux

Figure 57. Répartition des patients non résecable en fonction des marqueurs tumoraux

100 % des patients non résecable ont des marqueurs tumoraux normaux. (*Cf. Figure 57*)

Après chirurgie, notre série s'est réduite en 94 patients :
48 patients du groupe ECF/ECX/EOX
Et
46 patients du groupe FLOT.

II.7.4. Curage ganglionnaire

Tous les patients résécables ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de type D2 en association avec l'exérèse gastrique.

II.7.5. Gestes associés à la chirurgie

Au cours de l'exérèse gastrique associée au curage ganglionnaire D2, certains gestes ont dû être associés, comme la cholécystectomie qui a été réalisée chez 59 patients (54 % des cas), la splénectomie a été réalisée chez 10 patients (9% des cas) et une colectomie transverse segmentaire qui a été réalisée chez 5 patients (5% des cas). (Cf. **Figure 58**)

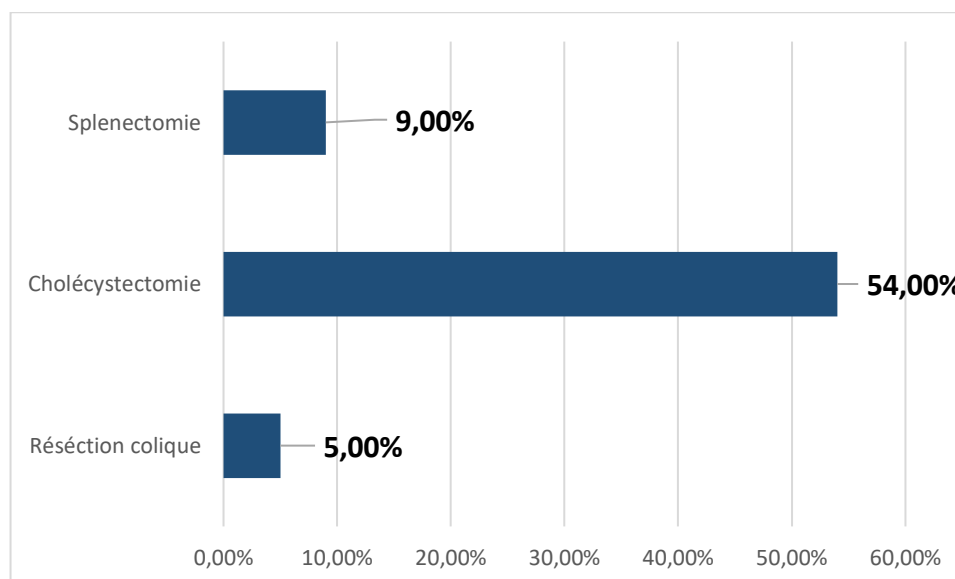


Figure 58. Répartition des patients en fonction des gestes associés

En fonction du type de chimiothérapie reçue, ces gestes associés, bien que plus souvent effectués dans le groupe FLOT, la différence entre les deux groupes n'était pas significative.

(Cf. **Tableau 38**)

Tableau 38. Comparaison des gestes associés entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|-----------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Gestes associés | | | |
| Exérèse colique segmentaire | 2 (4,16%) | 3 (6,52%) | 0.484 |
| Splénectomie | 4 (8 ,33%) | 6 (13%) | 0.358 |
| Cholécystectomie | 28 (58,33%) | 31 (67,39%) | 0.301 |

II.7.6 Durée opératoire

La durée opératoire était homogène et équilibrée entre les deux groupes. (*Cf. Tableau 39*)

Tableau 39. Comparaison de la durée opératoire entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Durée opératoire | | | |
| Moyenne (mn) | 300 | 340 | 0.178 |
| Extrêmes (mn) | 180-480 | 180-400 | |

II.7.7. Pertes sanguines per opératoires

Les pertes sanguines étaient homogènes et équilibrées entre les deux groupes. (*Cf. Tableau 40*)

Tableau 40. Comparaison des pertes sanguines entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|------------------------|---------------------|--------------|---------|
| Pertes sanguine | | | |
| Moyenne (cc) | 300 | 250 | 0.215 |
| Extrêmes (cc) | 150-400 | 150-400 | |

II.7.8 Transfusion sanguine

La transfusion sanguine était réalisée pour 14 patients du groupe ECF/ECX/EOX et 10 patients du groupe FLOT. (Cf. **Tableau 41**)

13 patients ont été transfusés en peropératoire, et 11 patients en post opératoire.

Tableau 41. Comparaison de la transfusion sanguine per opératoire entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|-----------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Transfusion sanguine | | | |
| Nombre de patients | 14 | 10 | 0.778 |

II.7.9. Reprise du transit

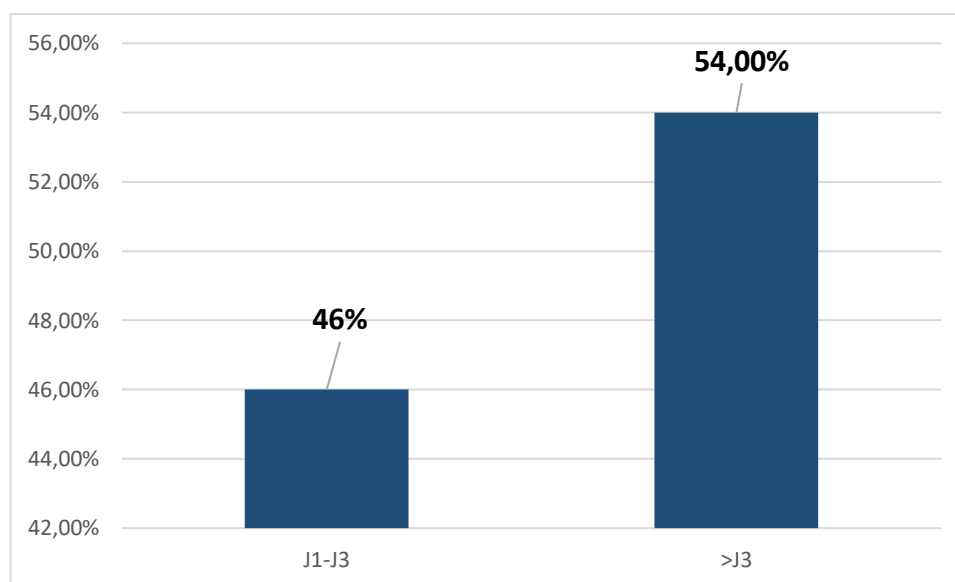


Figure 59. Répartition des patients en fonction de la reprise du transit

50 patients (54 %) avaient repris leur transit au lendemain de J3 post opératoire.

(Cf. **Figure 59**)

La reprise du transit avait été un peu plus précoce dans le groupe ECF/ECX/EOX que dans le groupe FLOT mais cette différence n'était pas significative. En effet, une reprise du transit plus tardive, au lendemain de J3, avait été plus fréquemment observée chez les patients du groupe FLOT mais sans différence significative. (*Cf. Tableau 42*)

Tableau 42. Comparaison de la reprise du transit entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|---------------------------|---------------------|--------------|---------|
| Reprise du transit | | | |
| J1-j3 | 25 (52%) | 16 (35%) | 0.142 |
| >J3 | 23 (48%) | 30 (65%) | |

II.7.10. Reprise de l'alimentation

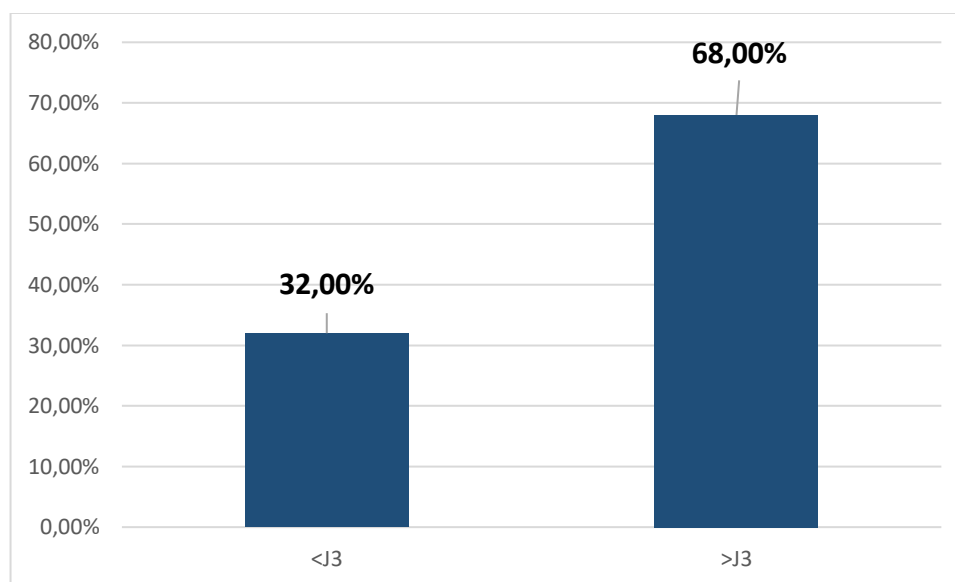


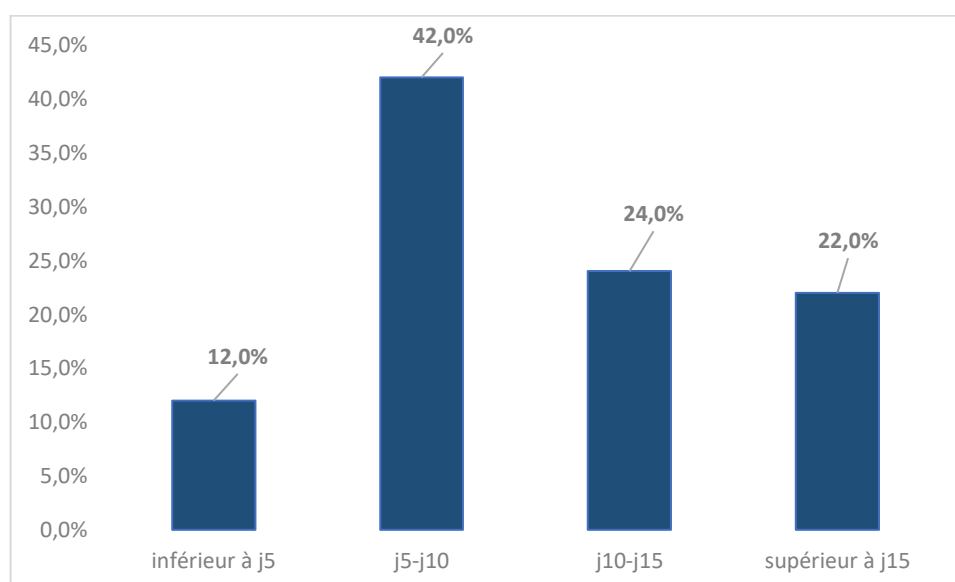
Figure 60. Répartition des patients en fonction de la reprise de l'alimentation

64 patients (68 %) de notre série avaient repris une alimentation à plus de J3 post opératoire. (*Cf. Figure 60*) et ce, sans différence significative entre les deux groupes. (*Cf. Tableau 43*)

Tableau 43. Comparaison de la reprise de l'alimentation entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|----------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Reprise de l'alimentation | | | |
| <j3 | 20 (42%) | 11 (24%) | 0.255 |
| >J3 | 28 (58%) | 35 (76%) | |

II.7.11. Séjour post opératoire

**Figure 61.** Répartition des patients en fonction du séjour post opératoire

La majorité de nos patients ont séjourné entre 5 et 10 jours au service après leur intervention.

La durée moyenne de séjour des patients est de 8 jours pour les patients ayant bénéficié d'une résection et de 4 jours pour les patients non résécables, avec des extrêmes de 4-40 jours, sans différence significative entre les deux groupes. (Cf. Figure 61) (Cf. Tableau 44)

Tableau 44. Comparaison du séjour post opératoire entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|------------------------------|---------------------|--------------|-------------|
| Séjour postopératoire | | | |
| Moyenne (jours) | 6-10 | 6-10 | 0.06 |
| Extrêmes (jours) | 4-40 | 7-15 | |

II.7.12. Morbimortalité

II.7.12.1. Mortalité post opératoire

Pour rappel, entre août 2017 et août 2022, **110 patients ont été inclus dans l'étude** (58 patients ayant reçu un des schémas thérapeutiques ECF/ECX/EOX et 52 patients ayant reçu le schéma thérapeutique FLOT).

Mais du fait qu'un patient du groupe thérapeutique FLOT soit décédé dès la première cure de chimiothérapie, nous avons travaillé sur un échantillon de 109 patients. Au moment de la chirurgie, le bilan per opératoire des lésions a récusé la résection chez 11 patients.

98 patients ont bénéficié d'une exérèse curative.

Notre taux de mortalité dans les 30 jours post opératoires était de 4%

- **Avec 4 décès,**
- **Appartenant tous au groupe thérapeutique FLOT (p<0,04%)**

* un patient décédé au 28^{ème} jour postopératoire, du COVID19.

*un patient décédé au 8^{ème} post opératoire, d'une péritonite post opératoire par lâchage partiel du mur antérieur de l'anastomose œso-jéjunale ayant été reprise chirurgicalement au 7^{ème} jour post opératoire. Le patient est décédé le lendemain.

*un patient décédé au 7^{ème} jour post opératoire, à la suite d'une hémorragie digestive de grande abondance (hématémèse et rectorragie), survenue brutalement à la suite d'une chute dans les toilettes (malaise). Sa sortie de l'hôpital était prévue pour le lendemain.

*une patiente décédée au 5^{ème} jour post opératoire, à la suite d'une embolie pulmonaire massive diagnostiquée.

La mortalité post opératoire a été calculée sur l'effectif des patients ayant eu une chirurgie curative (98 patients) et sur une période de 90 jours post opératoires, qui est aussi de 4%. (Cf. **Tableau 45**)

Tableau 45. Comparaison de la mortalité post opératoire entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|----------------------------------|---------------------|--------------|---------|
| Mortalité post opératoire | | | |
| Nombre de patients | 0 | 4 | 0.04 |

II.7.12.2. Reprise chirurgicale

Deux patients ont été repris dans notre série, un patient du groupe 1 et un patient du groupe 2.

1^{er} patient

C'est un patient âgé de 50 ans, sans antécédents pathologiques particuliers pris en charge pour un adénocarcinome moyennement différencié sous cardiaque classé initialement cT4N+ ayant reçu un schéma FLOT, reclassé cT4N+, opéré 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie ayant bénéficié d'une Gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale, suite opératoire simple, en j7 post opératoire le patient présente un syndrome sub-occlusif, avec un abdomen distendu, un drainage qui ramène 400 cc de liquide louche (fait de la tisane), une échographie abdomino-pelvienne montre : épanchement de moyenne abondance. Décision de reprendre le patient, en j7 post opératoire, l'exploration retrouve une péritonite post opératoire par lâchage partiel du mûr antérieur de l'anastomose oeso-jéjunale, on a procédé à une réfection de l'anastomose, jéjunostomie d'alimentation et drainage large. Cependant le patient est décédé en j1 post reprise.

2^{ème} patient

C'est un patient âgé de 68 ans, aux antécédents d'HTA sous traitement, pris en charge pour un adénocarcinome moyennement différencié fundique classé initialement cT2N+ ayant reçu un schéma ECX, reclassé cT2N-, opéré 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie ayant bénéficié d'une Gastrectomie totale avec anastomose oeso-jéjunale, suite opératoire marqué par des vomissements de grande abondance dès j1 postopératoire, avec altération de l'état général. Décision de reprendre le patient, en j3 post opératoire, l'exploration retrouve un volvulus du grêle sur une hernie interne, on procède à la détorsion du grêle, suture de l'orifice de la hernie, suite opératoire simple, patient sortis en j6post reprise. (*Cf. Tableau 46*)

Tableau 46. Comparaison de la reprise chirurgicale entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|-----------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Reprise chirurgicale | | | |
| Nombre de patients | 1 | 1 | 0.911 |

II.7.12.3. Morbidité post opératoire

La morbidité postopératoire est calculée sur l'effectif des patients inclus, opérés et ayant subi une résection curative (**98 patients**) et sur la période des 90 jours post opératoire, en utilisant la classification de Clavien et Dindo (**Annexe 10**)

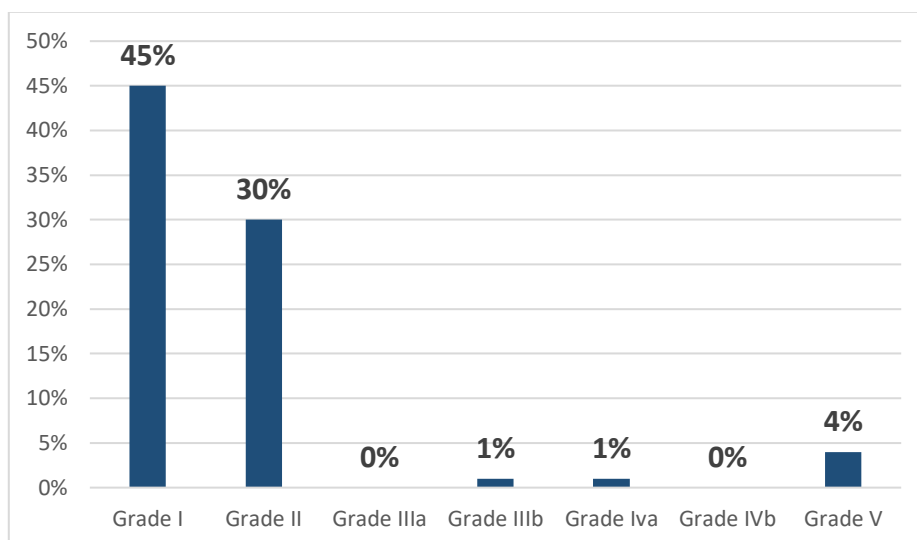


Figure 62. Répartition des patients en fonction de la morbidité post opératoire

42 patients de notre série ont eu des complications de grade I de Clavien et Dindo y compris : 36 patients ont présenté un iléus plus de j3 post opératoire, 6 patients ont présenté une plaie opératoire infectée nécessitant une mise à plat et des soins quotidiens.

28 patients ont présenté des complications de grade II y compris : 11 patients ont été transfusé, 16 patients ont eu une alimentation parentérale et une patiente a eu une thrombose veineuse des membres inférieur.

Deux patients ont été repris: un patient pour péritonite post opératoire décédé à j1 post reprise (grade V) et un patient pour une occlusion post opératoire sur volvulus du grêle (grade IIIb) .

Une patiente a présenté une insuffisance rénale fonctionnelle qui a été corrigé par la réanimation (grade Iva)

4 patients sont décédés en post opératoire. (**Cf. Figure 62**)

Les complications post opératoires étaient homogène et équilibrées entre les deux groupes sauf au grade V où on a observé que tous les patients décédés appartiennent au groupe FLOT (**$p=0.02$**) (**Cf. Tableau 47**)

Tableau 47. Comparaison de la morbidité post opératoire entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=58 | FLOT N=51 | p-value |
|---|---------------------|----------------|--------------|
| Classification de Clavien et Dindo | | | |
| Grade I | 20 (34,48%) | 22 (43,13%) | 0.903 |
| Grade II | 16 (27,58%) | 12 (23,52%) | 0.112 |
| Grade IIIa | 0 (00%) | 0 (00%) | - |
| Grade IIIb | 1 (1,72%) | 0 (00%) | 0.051 |
| Grade IVa | 0 (00%) | 1 (2%) | 0,056 |
| Grade V | 0 (00%) | 4 (8%) | 0,023 |

II.8. Anatomie pathologique

Une étude anatomopathologique a été menée sur **98 patients** qui ont reçu une chimiothérapie préopératoire, suivie d'une résection chirurgicale carcinologique.

Dans le cadre de cette étude, un total de **98 pièces opératoires** a été prélevé et analysés afin d'évaluer les caractéristiques anatomopathologiques des tissus tumoraux :

GROUPE 1 : 48 patients réséqués

GROUPE 2 : 50 patients réséqués

Il convient de souligner qu'il y a eu **4 décès** survenus dans les 30 jours suivant l'intervention chirurgicale appartenant au **Groupe 2**.

II.8.1. Taille de la tumeur

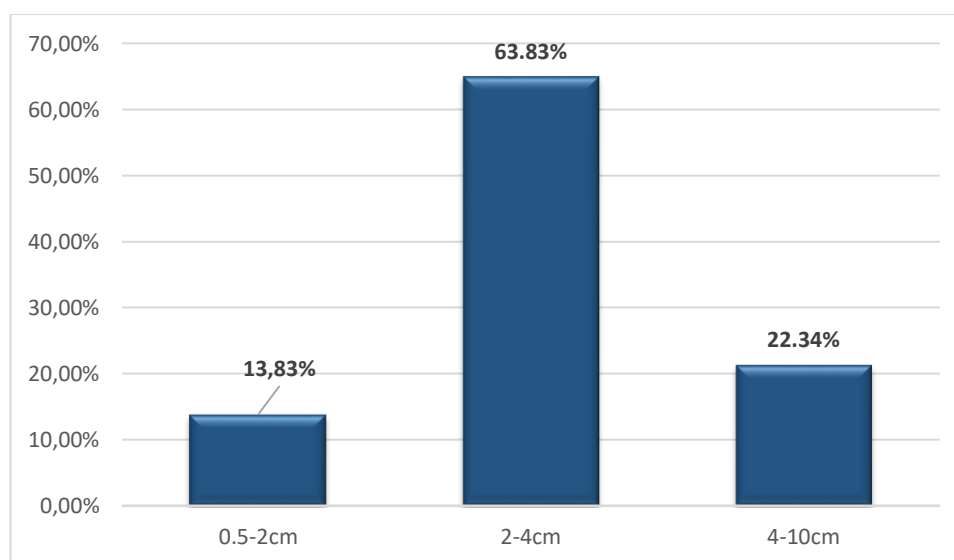


Figure 63. Répartition des patients en fonction de la taille tumorale à l'analyse anatomopathologique

Sur le plan macroscopique, la taille de la tumeur correspond ici à celle mesurée par l'anatomopathologiste donc sur pièce chirurgicale fixée. Il n'y a pas de valeur sur pièce fraîche.

Dans **63,83 %** des cas, le diamètre de la tumeur était <4 cm, entre 2- 4 cm.

Dans **22,34%**, la tumeur était > 4 cm, entre 4-10 cm.

Dans **13,83%** des cas, le diamètre était < 2 cm, entre 0 cm- 2 cm (*Cf. Figure 63*)

La taille moyenne globale de la tumeur était de 3,41 ± 2,03 cm.

En fonction du type de chimiothérapie reçue, la taille tumorale différait significativement entre les deux groupes de patients, il y a eu plus de tumeurs volumineuses (≥4 cm) dans le groupe FLOT (*p=0.03*). (*Cf. Tableau 48*) (*Cf. Tableau 49*)

Tableau 48. Comparaison de la taille moyenne de la tumeur entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|-----------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Taille moyenne de la tumeur | 3,48±0,769 | 3,97± 0,912 | 0.449 |

Tableau 49. Comparaison de la taille de la tumeur entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|--|---------------------|--------------|--------------|
| Taille de tumeur sur pièce chirurgicale analysée | | | |
| 0-2 cm | 9 (18.75%) | 4 (8%) | 0.903 |
| 2-4 cm | 32 (66.6%) | 28 (56%) | 0.112 |
| 4-10 cm | 7 (14.58%) | 18 (36%) | - |

II.8.2. Présentation macroscopique de la tumeur

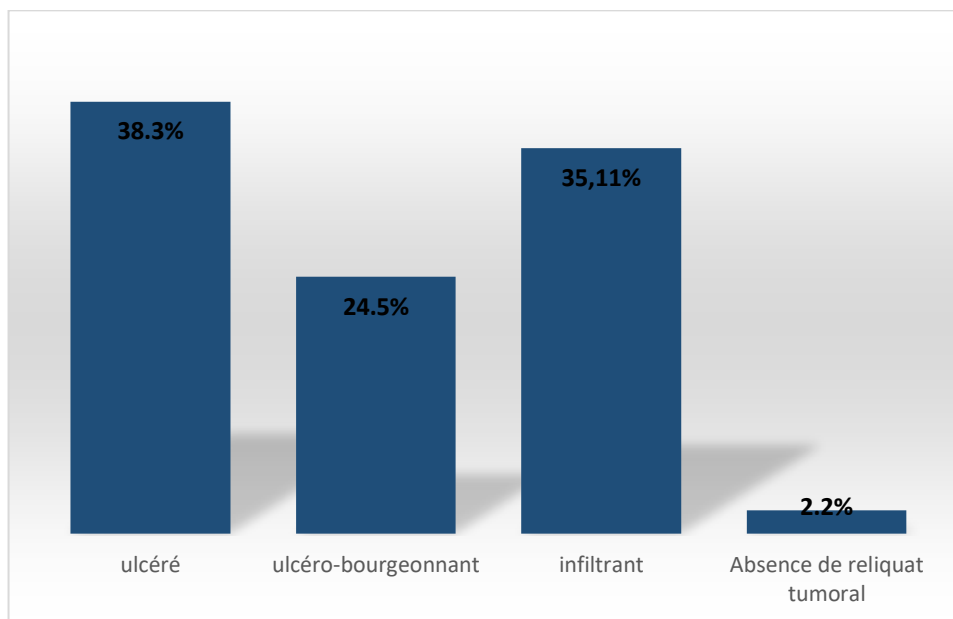


Figure 64. Présentation macroscopique de la tumeur sur pièce opératoire

Les trois principales présentations macroscopiques de la tumeur étaient :

- de type ulcéré dans **38,3%** des cas et les tumeurs étaient petites entre 2 et 4 cm de grand diamètre,
- de type infiltrant dans **35,11%** des cas,
- de type ulcéro-bourgeonnant dans **24, 5%** des cas.
- dans deux cas, il n'avait pas été retrouvé de reliquat tumoral : régression tumorale complète = **2,12%** (Cf. **Figure 64**)

Après chimiothérapie, la présentation macroscopique de la tumeur ne différait pas entre les groupes. En particulier, le taux de réponse complète était le même entre les deux groupes (de **2%** dans chaque groupe). (Cf. **Tableau 50**)

Tableau 50. Comparaison de l'aspect macroscopique de la tumeur entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|---|---------------------|--------------|--------------|
| Aspect macroscopique sur pièce chirurgicale analysée | | | |
| Ulcéré | 17 (35.41%) | 19 (38%) | |
| Ulcéro-bourgeonnant | 12 (25%) | 12 (24%) | 0.917 |
| Infiltrant | 18 (37.5%) | 18 (36%) | |
| Absence de reliquat tumoral | 1 (2%) | 1 (2%) | |

II.8.3. Marge de résection proximale

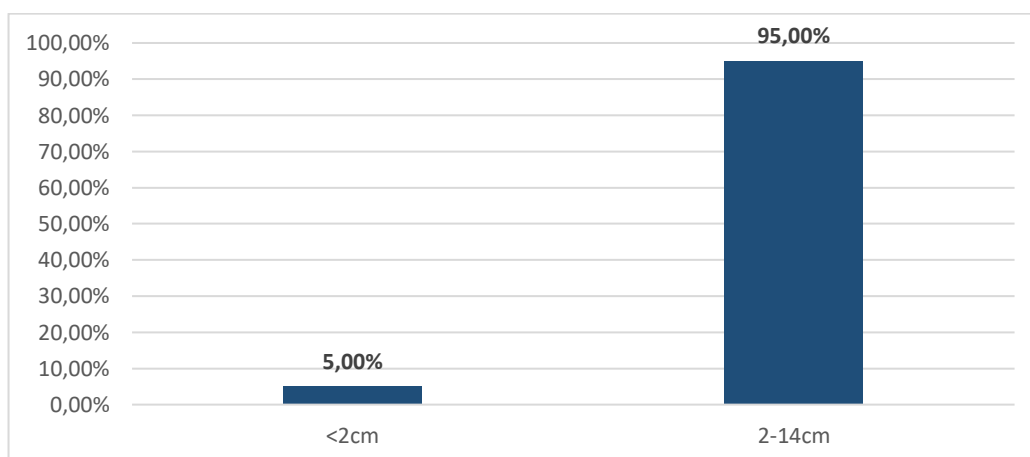


Figure 65. Analyse de la marge de résection proximale sur pièce opératoire

Les marges de résection étaient évaluées d'abord en salle opératoire, dès l'extirpation de la pièce opératoire par le chirurgien afin de s'assurer du caractère complet de la résection, puis par le pathologiste sur pièce fixée.

Contrairement à la marge de résection distale, la marge de résection proximale est très variable en fonction du type de gastrectomie réalisée (partielle ou totale). Ainsi, dans une gastrectomie partielle, elle peut largement dépasser les 5 à 10 cm.

Aucune marge proximale n'était infiltrée sur nos pièces opératoires. Avec :

- dans **95%** des cas, une marge de résection proximale entre 2-14 cm,
- et dans **5%**, une marge située moins de 2 cm. (*Cf. Figure 65*)

La marge de résection proximale moyenne était de 5,45 ± 2,19 cm, avec des extrêmes de **1,5 à 14 cm** en fonction du type de gastrectomie.

On note cinq patients (**5%**) présentaient une marge de résection proximale de **1,5 cm**, considéré insuffisante mais non infiltrée, 4 appartenait au groupe **ECF/ECX/EOX** et un patient au groupe **FLOT**.

La marge de résection proximale était retrouvée de façon homogène entre les deux groupes de chimiothérapie. (*Cf. Tableau 51*)

La prédominance de marges de résection proximale larges était en rapport avec la gastrectomie totale réalisée pour des tumeurs indifférenciées distales.

Tableau 51. Comparaison de la marge de résection proximale de la tumeur entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|-------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Marge de résection proximale | | | |
| < 2 cm | 4 (8.33%) | 1 (2%) | 0.141 |
| 2-14 cm | 44 (91.66%) | 49 (98%) | |

II.8.4. Marge de résection distale

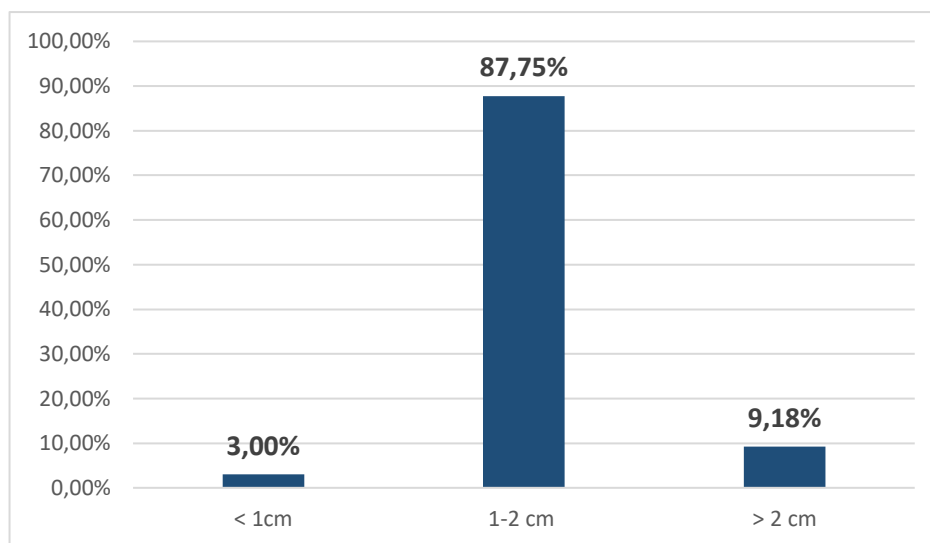


Figure 66. Analyse de la marge de résection distale sur pièce opératoire

- **87.75 %** des patients de notre série avaient une marge de résection distale entre 1-2 cm,
- **9.18 %** > à 2 cm,
- Et **3%** < 1cm (Cf. **Figure 66**)

La marge de résection distale moyenne était de 2,14 ± 0,004 cm, avec des extrêmes de **0.5 à 2.5 cm**.

3 patients ont présenté une marge de résection distale inférieur à 1 cm, deux appartenant au groupe **ECF/ECX/EOX** et un patient au groupe **FLOT**.

La marge de résection distale de la tumeur était homogène entre les deux groupes

(Cf. **Tableau 52**)

Tableau 52. Comparaison de la marge de résection distale de la tumeur entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|-----------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Marge de résection distale | | | |
| < 1 cm | 2 (4,16%) | 1 (2%) | 0.715 |
| 1-2 cm | 41 (85.41%) | 45 (90%) | |
| > 2 cm | 5(10.41%) | 4 (8%) | |

II.8.5. Grade de différenciation

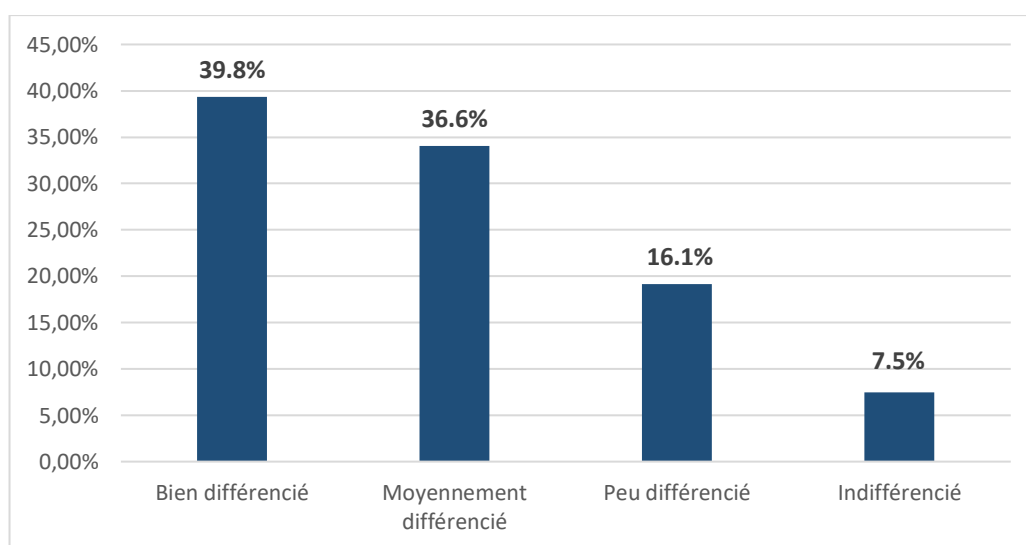


Figure 67. Grade de différenciation de la tumeur

- **39,8%** des patients de notre série avaient un adénocarcinome bien différencié,
- **36,6%** un adénocarcinome moyennement différencié,
- **16,1%** un adénocarcinome peu différencié,
- Et **7,5%** un adénocarcinome indifférencié. (Cf. **Figure 67**)

Les adénocarcinomes bien et moyennement différenciés étaient prédominants, représentant **76,4%** contre **23,6%** d'adénocarcinomes peu à indifférenciés.

Le degré de différenciation de la tumeur était homogène entre les deux groupes

(Cf. *Tableau 53*)

Tableau 53. Comparaison du grade de différenciation de la tumeur entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|---|---------------------|--------------|--------------|
| Grade de différenciation sur pièce | | | |
| Bien différencié | 20 (41.66%) | 18 (36%) | 0.912 |
| Moyennement différencié | 16 (33.33%) | 20 (40%) | |
| Peu différencié | 9 (18.75%) | 9 (18%) | |
| Indifférencié | 3 (6.25%) | 3 (6%) | |

II.8.6. Extension pariétale ypT

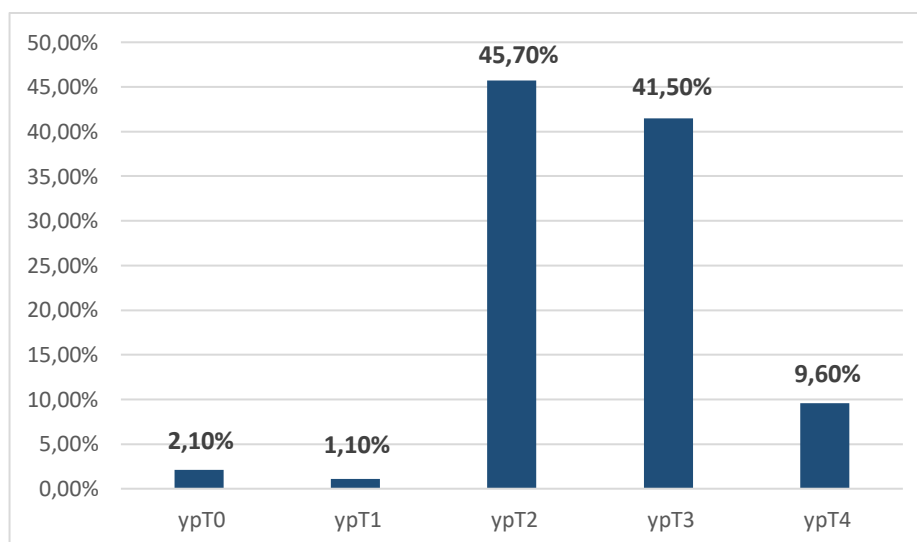


Figure 68. Degré d'envahissement pariétal ypT

- Les tumeurs envahissant la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculuse sans toucher la séreuse, **ypT2** représentaient **45,70 %** des cas alors que les tumeurs infiltrant la séreuse, **ypT3**, représentaient **41,5%** des cas. (Cf. *Figure 68*)
- Le taux de réponse histologique complète est de **2,10%**.

- Les tumeurs très localisées **ypT0-1** ne représentaient que **3,20%** des cas et les tumeurs avancées dépassant la séreuse et/ou infiltrant la graisse périgastrique, **ypT4**, représentaient **9,60%** des cas.

En fonction du type de chimiothérapie reçue, le stade **ypT2** était significativement plus souvent retrouvé dans le groupe **FLOT**, alors que le groupe **ECF/ECX/EOX** présente un pourcentage égal entre **ypT2** et **ypT3** ($p = 0.01$). (Cf. *Tableau 54*)

Tableau 54. Degré d'envahissement pariétal en fonction du type de chimiothérapie reçue

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|-------------|---------------------|--------------|--------------|
| ypT | | | |
| ypT0 | 1 (2%) | 1 (2%) | 0.115 |
| ypT1 | 0 (00%) | 1 (2%) | 0.015 |
| ypT2 | 21 (43.75%) | 32 (64%) | 0.012 |
| ypT3 | 21 (43.75%) | 8 (16%) | 0.001 |
| ypT4 | 4 (8.33%) | 8 (16%) | 0.233 |

II.8.7. Nombres de ganglions prélevés

Le curage ganglionnaire fait en monobloc avec l'exérèse gastrique avait prélevé un nombre moyen de 26 ganglions +/- 6,5 par curage avec des extrêmes de 18 et 41 ganglions .

Le nombre de ganglions prélevés ne différait pas entre les deux groupes de chimiothérapie. (Cf. *Tableau 55*)

Tableau 55. Comparaison du nombre de ganglions prélevés entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|---|---------------------|-------------------|--------------|
| Nombre de ganglions prélevés (moyenne \pm écart type) | 26,02 \pm 6,528 | 26,52 \pm 7,145 | 0.723 |

La splénectomie était nécessaire pour emporter dans le cadre du curage, le site 10 pour les tumeurs proximales chez **8 patients**, **3** du groupe **ECF/ECX/EOX** et **5** du groupe **FLOT**.

II.8.8. Nombres de ganglions envahis

Le nombre de ganglions envahis était de **1,85 +/- 2,82** ganglions par curage, avec des extrêmes de **1 et 10** ganglions envahis.

Le nombre de ganglions envahis ne différait pas entre le groupe **ECF/ECX/EOX** et le groupe **FLOT** ($p=0,717$). (Cf. *Tableau 56*)

Tableau 56. Nombre de ganglions envahis en fonction de la chimiothérapie reçue

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|--|---------------------|------------------|--------------|
| Nombre de ganglions envahis (moyenne \pm écart type) | 1,85 \pm 2,821 | 2,07 \pm 2,816 | 0.717 |

II.8.9. N Ratio (N+/N-)

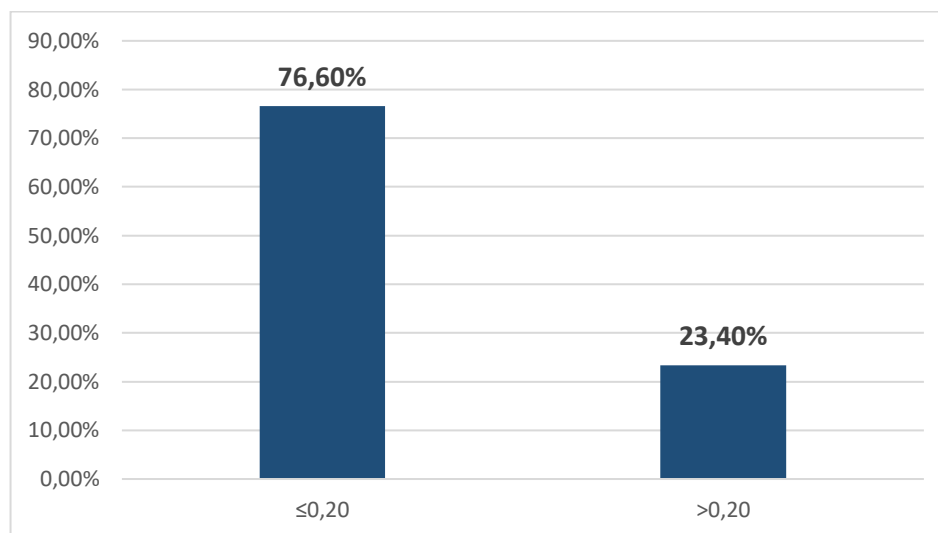


Figure 69. Répartition en fonction du N Ratio (N+/N-)

- Le N Ratio moyen chez tous nos patients était de 0,0730 +/- 0,11.

- Avec **76,6%** de patients avec un N ratio < 0,20 : **77 %** des patients du groupe **ECF/ECX/EOX** contre **72%** des patients du groupe **FLOT**. (Cf. Figure 69, Tableau 57)

- Les patients avec un N ratio > 0,20 représentaient **23 %** dans le groupe **ECF/ECX/EOX** versus **28%** dans le groupe **FLOT**. (Cf. Figure 69, Tableau 57)

Tableau 57. Comparaison du ratio N+/N- entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|--|---------------------|------------------|--------------|
| Ratio N+/N Total (Moyenne ± écart type) | 0,0729 ± 0,11603 | 0,0744 ± 0,10313 | |
| Ratio ≤0,20 | 37 (77%) | 36 (72%) | 0.948 |
| Ratio >0,20 | 11 (23%) | 14 (28%) | |

II.8.10. Degré d'envahissement ganglionnaire ypN

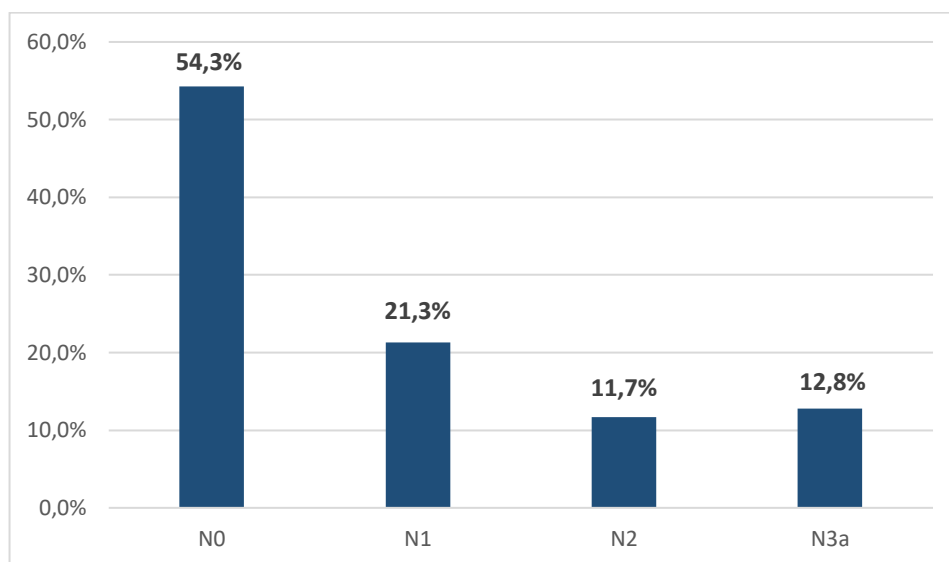


Figure 70. Répartition des patients en fonction du ypN

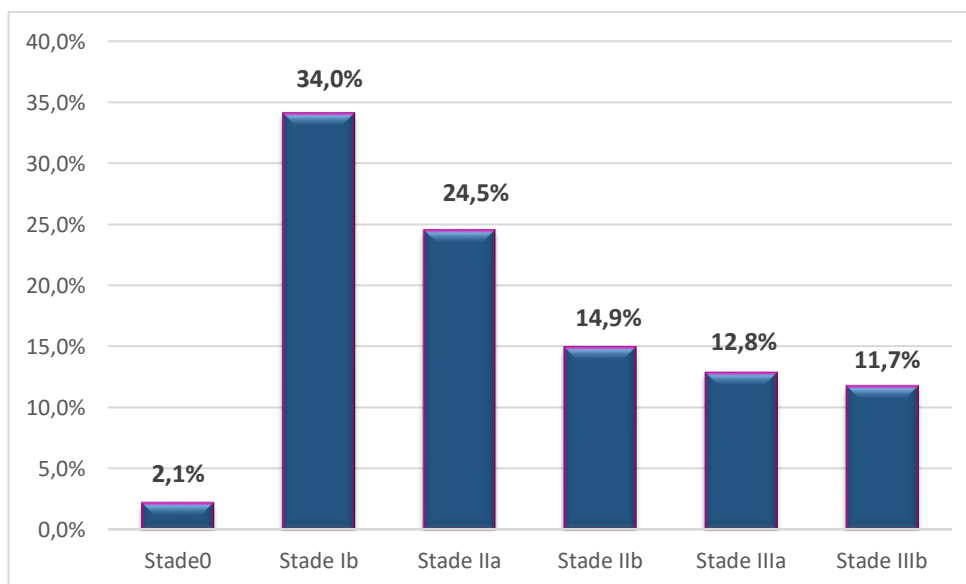
- **54.3 %** des tumeurs étaient de stade **ypN0**
- **21,3%** de stade **ypN1**,
- **11,7%** de stade **ypN2** et **12,8 %** de stade **ypN3a**. (Cf. *Figure 70*)

Le stade **ypN0** était significativement plus fréquent dans le groupe **FLOT** ($p= 0,027$)

Avec **59%** de **ypN+** dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et **26,17%** de **yp N+** dans le groupe **FLOT**, la différence était significative. (Cf. *Tableau 58*)

Tableau 58. Comparaison du degré d'envahissement ganglionnaire entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|--------------|---------------------|--------------|--------------|
| ypN | | | |
| ypN0 | 20 (42%) | 26(52%) | 0.027 |
| ypN1 | 17 (36%) | 9 (18%) | 0.001 |
| ypN2 | 6 (12.5%) | 7 (14%) | 0.933 |
| ypN3a | 5 (10.5%) | 8 (16%) | 0.125 |

II.8.11. Stade UICC**Figure 71.** Répartition des patients en fonction du stade UICC 2018 de la tumeur

En fonction du stade tumoral (pTN), **34%** des tumeurs étaient de stade Ib, **24,5%** de stade IIa, **14,9 %** de stade IIb, **12,8%** de stade IIIa et **11,7%** de stade IIIb. (Cf. **Figure 71**)

Le stade 0 correspondant à l'absence de tout reliquat histologique tumoral avait été observé dans **2,1%** des cas avec un patient dans chaque groupe.

Le stade Ib était significativement plus souvent observé dans le groupe **FLOT**, dans près de **40%** des cas, contre **27%** dans le groupe **ECF/ECX/EOX** ($p= 0,004$), alors qu'à partir du **stade IIa**, c'est le groupe **ECF/ECX/EOX** qui prédominait par rapport au groupe **FLOT**.

La différence entre les deux groupes est significative ($p=0.04$). (Cf. *Tableau 59*)

Tableau 59. Comparaison du stade UICC 2018 de la tumeur entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|-------------------|-----------------------------|----------------------|----------------|
| Stade UICC | | | |
| Stade 0 | 1 (2%) | 1(2%) | - |
| Stade Ib | 13 (27%) | 18 (36%) | 0.04 |
| Stade IIa | 14 (29.16%) | 13 (26%) | 0.112 |
| Stade IIb | 9(18.75%) | 7 (14%) | 0.089 |
| Stade IIIa | 6 (12.5%) | 7 (14%) | - |
| Stade IIIb | 5 (10.41%) | 4 (8%) | 0.911 |

II.8.12. La classification de Becker

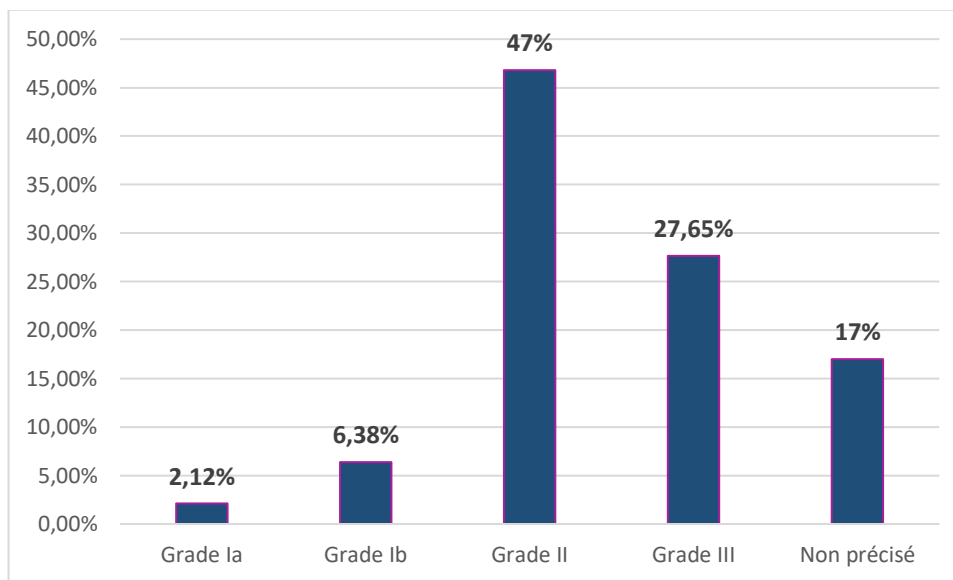


Figure 72. Répartition des grades de régression tumorale en fonction de la classification de Becker

La réponse tumorale histologique à la chimiothérapie est évaluée par les pathologistes en utilisant la classification de Becker [84].

- **44 patients (47%)** présentaient un grade II de régression tumorale selon la classification de Becker,
- **26 patients (27.65%)** avaient un grade III (*Cf. Figure 72*)
- **Le grade représentant une réponse histologique majeure à la chimiothérapie était de 8.5% (8 patients)** incluant les **2,1%** de réponse pathologique complète (pCR) (deux patients), et **6,3%** (6 patients) de stade Ib.

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

- Le grade II était majoritaire dans le groupe **FLOT** alors que le groupe **ECF/ECX/EOX** présente un pourcentage homogène entre le grade II et le grade III ($p=0.04$)

On note plusieurs manquants qui présentent **17%** de l'ensemble des patients de notre série (16 patients). (*Cf. Tableau 60*)

Tableau 60. Comparaison de la régression tumorale entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Grade de Becker | | | |
| Grade Ia | 1 (2%) | 1(2%) | - |
| Grade Ib | 2(4%) | 4 (8%) | 0.155 |
| Grade II | 20 (41.66%) | 24 (48%) | 0.040 |
| Grade III | 16 (33.33%) | 10 (20%) | 0.071 |
| Non précisé | 9 (18.75%) | 11 (22%) | 0.068 |

En comparant le grade de régression tumorale avec la classification de Lauren, on retrouve que :

*les **deux patients** qui présentaient une régression pathologique complète (Grade Ia) appartiennent au type histologique **intestinal** ($p=0.01$) ;

*le grade **Ib** présente **4** patients présentant un type **intestinal** et deux patients présentant un type **diffus** avec une différence statistiquement significative ($p=0.04$) ;

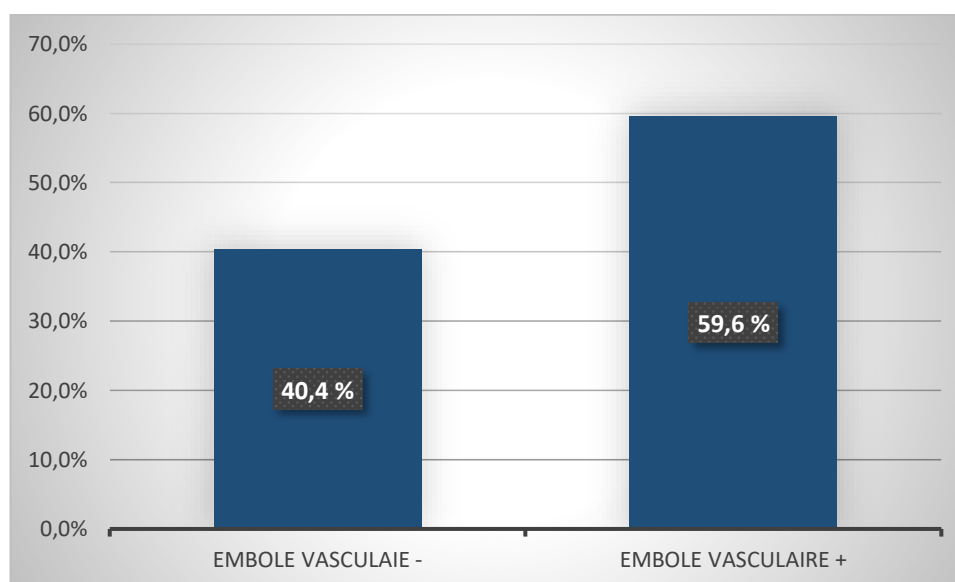
*le Grade **II** et **III** étaient majoritaire pour le type **intestinal** par rapport au type **diffus** ;

*Cependant, on note **28.57 %** de manquants entre le grade de régression tumorale et la classification de Lauren dans les comptes rendu anapaths. (*Cf. Tableau 61*)

Tableau 61. Corrélation entre le grade de régression tumorale de Becker et la classification de Lauren

| | Type intestinal | Type diffus | p-value |
|------------------------|-----------------|-------------|--------------|
| Grade de Becker | | | |
| Grade Ia | 2 (2%) | 0(00%) | 0.012 |
| Grade Ib | 4(4.25%) | 2 (2.12%) | 0.041 |
| Grade II | 30 (32%) | 6 (6.38%) | 0.001 |
| Grade III | 25 (26.59%) | 1(1%) | 0.001 |
| Non précisé | 28 (28.57%) | | |

II.8.13. Embole vasculaire

**Figure 73.** Répartition des patients en fonction de la présence/absence d'embole vasculaire

- **59.6%** des patients de notre série avaient des embolies vasculaires. (Cf. **Figure 73**)
- **66.66%** des patients du groupe1 présente des embolies vasculaires, alors que l'absence d'embole vasculaire était légèrement élevée dans le groupe2 (**56%**). ($p=0.02$). (Cf. **Tableau 62**)

Tableau 62. Comparaison de la présence/absence d'embolie vasculaire entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|--------------------------|---------------------|--------------|---------------|
| Embole vasculaire | | | |
| - | 16 (33.33%) | 28 (56%) | 0.0207 |
| + | 32 (66.66%) | 22 (44%) | |

II.8.14. Engainement périnerveux

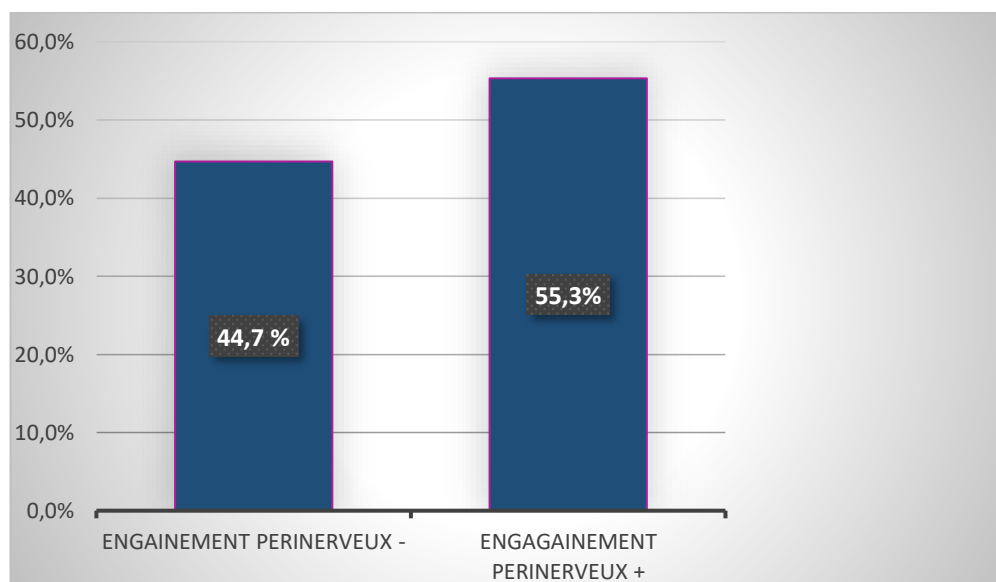


Figure 74. Répartition des patients en fonction de la présence/absence d'engainement périnerveux

- **55.3%** des patients de notre série avaient un engainement périnerveux. (*Cf. Figure 74*)
- **62.5%** des patients du groupe1 présente un engainement périnerveux, alors que l'absence d'engainement périnerveux était majoritaire dans le groupe2 (**52%**). (*Cf. Tableau 63*)

Tableau 63. Comparaison de la présence/absence d'engainement perinerveux entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=50 | p-value |
|--------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Engainement perinerveux | | | |
| - | 18 (37.5%) | 26 (52%) | 0.213 |
| + | 30 (62.5%) | 24 (48%) | |

II.8.15. Résection

- **91.83%** des patients de notre série avaient bénéficié d'une résection R0.

8 patients (8.16%) avaient bénéficié d'une résection considérée comme insuffisante (5 patients avaient une marge proximale <2 cm et 3 patients avaient une marge distale <1cm).

II.9.Récidive

La récidive était calculée sur **94 patients** (**4 patients** décédés exclue de l'étude appartenant tous au groupe **FLOT**)

-54 patients (58 %) de notre série avaient une récidive au moment de l'analyse. (Cf. **Figure 80**)

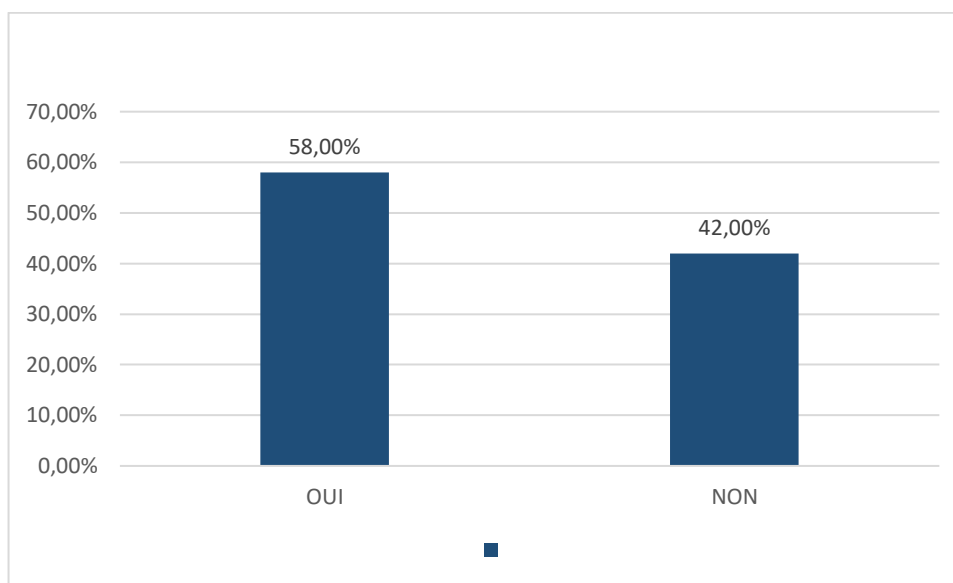


Figure 75.Répartition des patients en fonction de la récidive

71% des patients du groupe 1 avaient une récidive au moment de l'analyse, versus 43.5 % du groupe 2 avec **p significative (0.02)**. (Cf. **Figure 75, Tableau 64**)

Tableau 64. Comparaison de la récidive entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|-----------------|---------------------|---------------------|--------------|
| Récidive | | | |
| Non | 14 (29%) | 26 (56.5%) | 0.021 |
| Oui | 34 (71%) | 20 (43.5%) | 0.011 |

II.9.1. Type de récurrence

-40 patients de notre série n'avaient pas de récurrence au moment de l'analyse.

-Les récurrences étaient représentées par :

32 patients présentaient une carcinose péritonéale ;

5 patients avaient des métastases hépatiques ;

5 patients des métastases pulmonaires et 4 patients des métastases ganglionnaires ;

3 patients présentaient le nodule de Soeur Marie Joseph et 3 patients une récurrence sur moignon de gastrectomie ;

Un patient présentait des métastases osseuses, et une patiente avait présenté une tumeur de Krukenburg. (Cf. Figure 76)

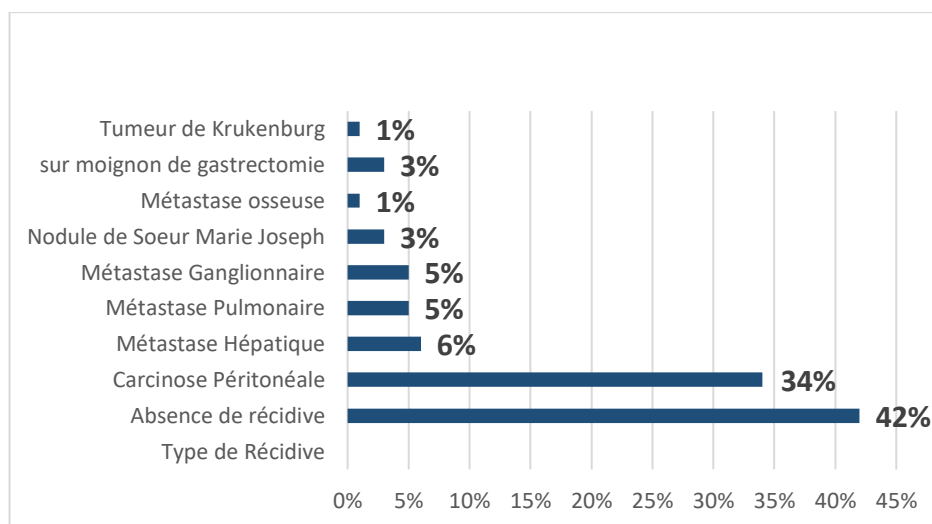


Figure 76. Répartition des patients en fonction du type de la récurrence

-Plus de la moitié des patients du groupe **FLOT** ne présentaient pas de récurrence au moment de l'analyse alors que 29% du groupe **ECF/ECX/EOX** n'avait pas de récurrence avec une différence significative ($p=0.02$).

-La carcinose péritonéale était le type de récurrence le plus fréquent et qui représentait 48% des récurrences du groupe **ECF/ECX/EOX** contre 19.5% du groupe **FLOT** avec une différence statistiquement significative ($p=0.001$). (*Cf. Tableau 65*)

Tableau 65. Comparaison de la récurrence entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|--------------------------------|-----------------------------|----------------------|----------------|
| Type de récurrence | | | |
| Absence de récurrence | 14 (29%) | 26(56.5%) | 0.001 |
| Carcinose péritonéale | 23 (48%) | 9 (19.5%) | 0.125 |
| Métastase hépatique | 3 (6.25%) | 2 (4.3%) | 0.125 |
| Métastase pulmonaire | 3 (6.25%) | 2(4.3%) | 0.115 |
| Métastase ganglionnaire | 3(6.25%) | 1(2%) | 0.111 |
| Nodule de SMJ | 1(2%) | 2 (4.3%) | 0.213 |
| Métastase osseuse | 0 (00%) | 1(2.1%) | 0.218 |
| Sur moignon | 1 (2%) | 2 (4.3%) | 0.213 |
| Tm de Krukenburg | 0 (00%) | 1 (2.1%) | 0.051 |

En comparant le type de récurrence avec le type histologique , on voit :

-Plus de carcinose péritonéale, de métastase hépatique, pulmonaire, osseuse et de récurrence sur moignon dans le type intestinal que dans le type diffus avec une différence statistiquement significative.

-Plus de nodule de Sœur Marie Joseph dans le type diffus que le type intestinal sans différence significative.

-La tumeur de Krukenburg était retrouvée dans le type diffus. (Cf. *Tableau 66*)

Tableau 66. Corrélation entre la récurrence et le type histologique

| | Type intestinal N=61 | Type diffus N=9 | p-value |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------|
| Type de récurrence | | | |
| Absence de récurrence | 28 (46%) | 0(00%) | 0.001 |
| Carcinose péritonéale | 21 (34.42%) | 4 (44%) | 0.002 |
| Métastase hépatique | 3 (5%) | 0 (00%) | 0.016 |
| Métastase pulmonaire | 4(6.55%) | 0(00%) | 0.011 |
| Métastase ganglionnaire | 2(3.27%) | 2(22%) | 0.001 |
| Nodule de SMJ | 1(1.63%) | 2 (22%) | 0.133 |
| Métastase osseuse | 1 (1.63%) | 0(00%) | 0.056 |
| Sur moignon | 1 (1.63%) | 0 (00%) | 0.056 |
| Tm de Krukenburg | 0 (00%) | 1 (11%) | 0.051 |
| Non précisé | 24 | | |

II.10. Complications à distance

Les complications à distance sont représentées par :

- une dénutrition, survenue chez 2 patients du groupe ECF/ECX/EOX et chez une patiente du groupe FLOT,
- une anémie carencielle, survenue chez 8 patients du groupe ECF/ECX/EOX et chez 7 patients du groupe FLOT,
- deux patients du groupe ECF/ECX/EOX ont présenté une éventration sus ombilicale.
- un patient a présenté une hernie inguinale droite durant le suivi. (*Cf. Tableau 67*)

Tableau 67. Complications présentées par les patients à distance du traitement

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|---------------------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Complications à distance | | | |
| Dénutrition | 2(4%) | 1(2.17%) | 0.145 |
| Anémie | 8(16.66%) | 7(15.21%) | 0.213 |
| Eventration | 2(4%) | 0(00%) | 0.115 |
| Autre | 0(00%) | 1(2.17%) | 0.450 |

II.11. Décès

- 45% de nos patients sont décédés au moment de l'analyse. (Cf. Figure 77)

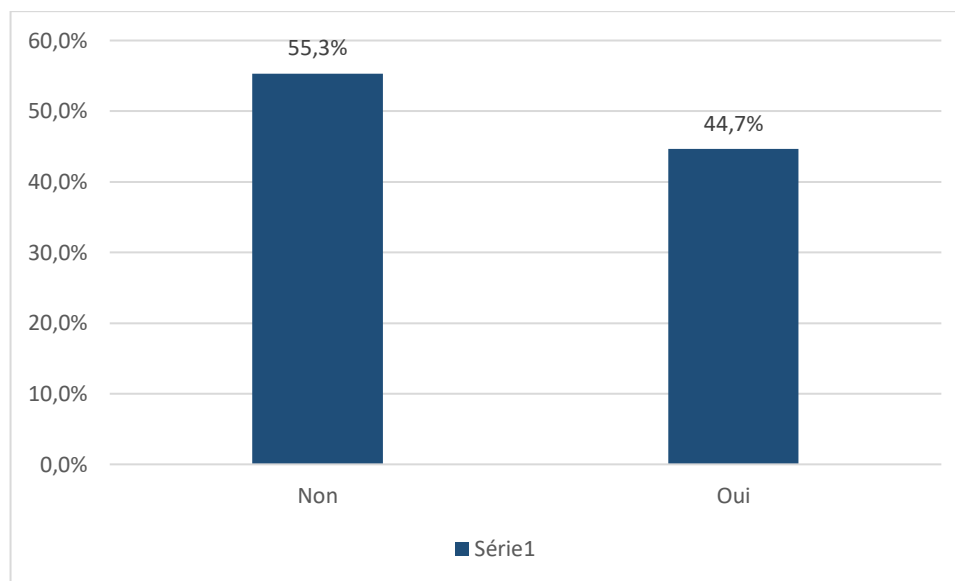


Figure 77. Répartition des patients en fonction des décès

- En fonction du type de chimiothérapie reçue, il y avait eu significativement plus de décès dans le groupe ECF/ECX/EOX que dans le groupe FLOT : **52% vs 37%, p=0,01**. (Cf. Tableau68)

Tableau 68. Comparaison du décès entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=48 | FLOT N=46 | p-value |
|--------------|---------------------|--------------|--------------|
| Décès | | | |
| Non | 23(48%) | 29(63%) | 0.014 |
| Oui | 25(52%) | 17(37%) | 0.012 |

II.11.1. Causes de décès

-39 patients sont décédés à cause de l'évolution de leurs maladies, un patient a présenté un AVC Ischémique et n'a pas récupérés de ses complications, deux patients ont présenté une dénutrition sévère et ont été hospitalisé, supplémenté mais ils n'ont pas pu récupérer.

(Cf. *Tableau 69*)

Tableau 69. Comparaison des causes de décès entre les deux groupes

| | ECF/ECX/EOX N=25 | FLOT N=17 | p-value |
|-----------------------|---------------------|--------------|--------------|
| Cause de décès | | | |
| Maladie | 23(92%) | 16(94%) | 0.035 |
| AVC | 1(4%) | 0(00%) | 0.160 |
| Dénutrition | 1(4%) | 1(6%) | 0.165 |

II.12. Survie globale

II.12.1. Survie Globale (SG) de la série

Entre **Août 2017 et Août 2022**, **94 patients** ont reçu une chimiothérapie préopératoire utilisant le protocole **FLOT** ou un des protocoles **ECF/ECX/EOX**, et ont bénéficié d'une chirurgie de résection radicale avec gastrectomie partielle ou totale associée à un curage D2 systématique, suivie d'une chimiothérapie postopératoire utilisant le même protocole qu'en préopératoire.

Notre série a été arrêtée le **1^{er} décembre 2022** pour l'analyse des résultats avec un **suivi médian** des patients de **40 mois** dans les deux groupes.

Au moment de l'analyse :

- **52 patients** étaient **vivants (55,32%)** : **23 patients** dans le groupe ECF/ECX EOX (**48%**) et **29 patients** dans le groupe FLOT (**66%**).
- **42 patients** étaient **décédés (44,68%)** : **25 patients** dans le groupe ECF/ECX/EOX (**52%**) et **17 patients** dans le groupe FLOT (**39%**).

La SG moyenne dans notre série était de **36,60 mois** avec une médiane de **35 mois**.
(Cf. **Tableau 70**) (Cf. **Figure 78**)

Tableau 70: Survie Globale : moyenne et médiane de survie dans toute la série.

| | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % |
|------------------------------|---------------|------------|--------------------------------|---------------|------------|--------------------------------|
| Survie globale (mois) | 36,606 | 2,604 | 31,502 - 41,710 | 35,000 | 3,733 | 27,684 - 42,316 |

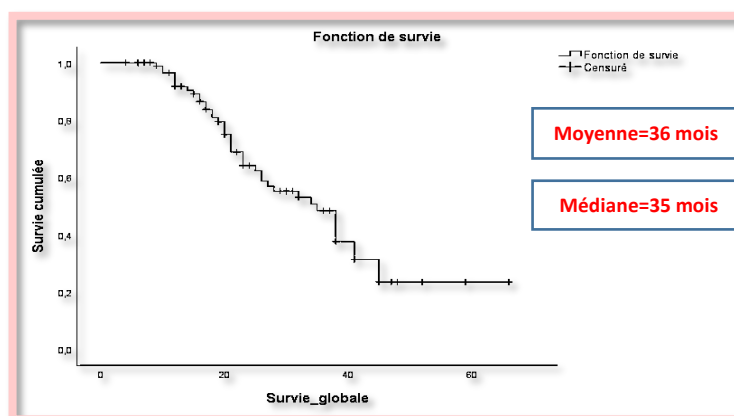


Figure 78. Courbe de survie globale de toute la série

II.12.2. Survie globale dans chaque groupe de chimiothérapie

Dans le bras ECF/ECX/EOX, la survie globale moyenne était de **27,740 mois** versus **42,664 mois** dans le bras FLOT. (Cf. **Tableau 71**)

Tableau 71. Survie globale : Moyenne et médiane dans chaque groupe de chimiothérapie

| Survie Globale | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|----------------|-------------------|-------------|--------------------------------|---------|-------------------|-------------|--------------------------------|---------|
| | Estimation (Mois) | Erreur std. | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation (Mois) | Erreur std. | Intervalle de confiance à 95 % | |
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite> |
| ECF/ECX /EOX | 27.740 | 2.200 | 23.428 | 32.051 | 23.000 | 1.995 | 19.090 | 26.910 |
| FLOT | 42.664 | 3.501 | 35.802 | 49.526 | 41.000 | 3.114 | 34.897 | 47.103 |

La survie globale moyenne s'est améliorée de **15 mois** dans le groupe FLOT par rapport au groupe ECF/ECX/EOX et cette différence est statistiquement significative ($p=0.006$). (Cf. **Figure 79**)

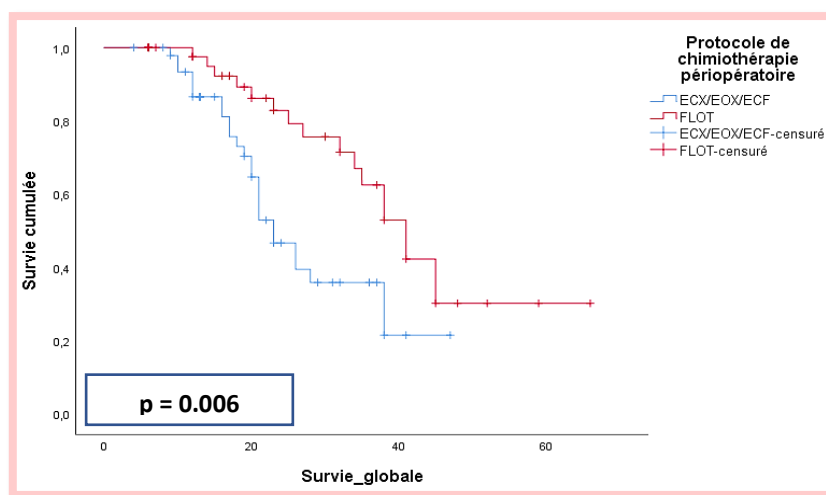


Figure 79. Courbe de survie globale dans chaque bras

Le traitement par FLOT multiplie la SG par 1,54

La survie globale de notre série était de **70,2%** de survie à 2ans, **58,5%** de survie à 3ans et **25,5%** de survie à 5ans. (Cf. *Tableau 72*)

Par groupe de chimiothérapie :

La survie globale à 2ans était de **70,8%** dans le groupe ECF/ECX/EOX versus **69,6%** dans le groupe FLOT.

La survie globale 3ans était de **50%** dans le groupe ECF/ECX/EOX versus **60,8%** dans le groupe FLOT avec un gain de survie de **10,8%**.

L'estimation de la survie globale à 5ans est de **14,6%** dans le groupe ECF/ECX/EOX versus **30,4%** dans le groupe FLOT, avec un gain de survie de **15,8%**.

Tableau 72. Pourcentage de survie globale de la série et dans chaque groupe de chimiothérapie

| Survie globale | 24mois | 36mois | 60mois | p-value |
|----------------|-------------|---------------------|--------------------|--------------|
| ECF/ECX/EOX | 34 (70.8%) | 24 (50%) | 7(14.6%) | 0.006 |
| FLOT | 32 (69.6%) | 28 (60.8%) | 14(30.4%) | |
| GLOBAL | 66 (70.2 %) | 55 (58.5%) | 24(25.5%) | |

II.12.3. Survie globale en fonction de l'âge

En fonction de l'âge, la moyenne de survie globale la plus élevée était située dans la tranche d'âge [50-59 ans] et était de **37,978 ± 2,846** mois avec une médiane de **38** mois.

Suivie de la tranche d'âge entre [60-69 ans] avec une survie globale moyenne de **33,932 ± 4,048** mois et une médiane de **35** mois. (Cf. **Tableau 73**)

Tableau 73. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction de l'âge

| Survie globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|----------------|---------------|------------|--------------------------------|---------|---------------|------------|--------------------------------|---------|
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite> |
| < 50ans | 31,212 | 3,292 | 24,758 | 37,665 | 23,000 | 10,08 2 | 3,238 | 42,762 |
| 50-59ans | 37,978 | 2,846 | 28,400 | 39,556 | 38,000 | 4,280 | 29,610 | 46,390 |
| 60-69ans | 33,932 | 4,048 | 29,998 | 40,867 | 35,000 | 2,937 | 29,243 | 40,757 |
| ≥ 70 ans | 32,043 | 7,157 | 18,014 | 46,071 | 27,000 | 6,352 | 14,551 | 39,449 |

La survie globale la plus élevée était observée chez les sujets de moins de 50 ans, elle était de **44,2% à 3 ans**, et de **29,2% à 5ans**. (Cf. **Tableau 74**)

Tableau 74 . Pourcentage de la survie globale par mois en fonction de l'âge

| Survie Globale | 24mois | 36mois | 60mois | p-value |
|----------------|--------|--------------|--------------|--------------|
| < 50 ans | 66.7% | 44.2% | 29.2% | 0.405 |
| 50-59 ans | 55.2% | 30.7% | 24.1% | |
| 60-69 ans | 53.8% | 23.1% | 13.1% | |
| ≥ 70 ans | 73.3% | 20.0% | 1.7% | |

La différence en survie globale par rapport aux différentes tranches d'âge n'était pas statistiquement significative ($p=0,405$). (Cf. Figure 80)

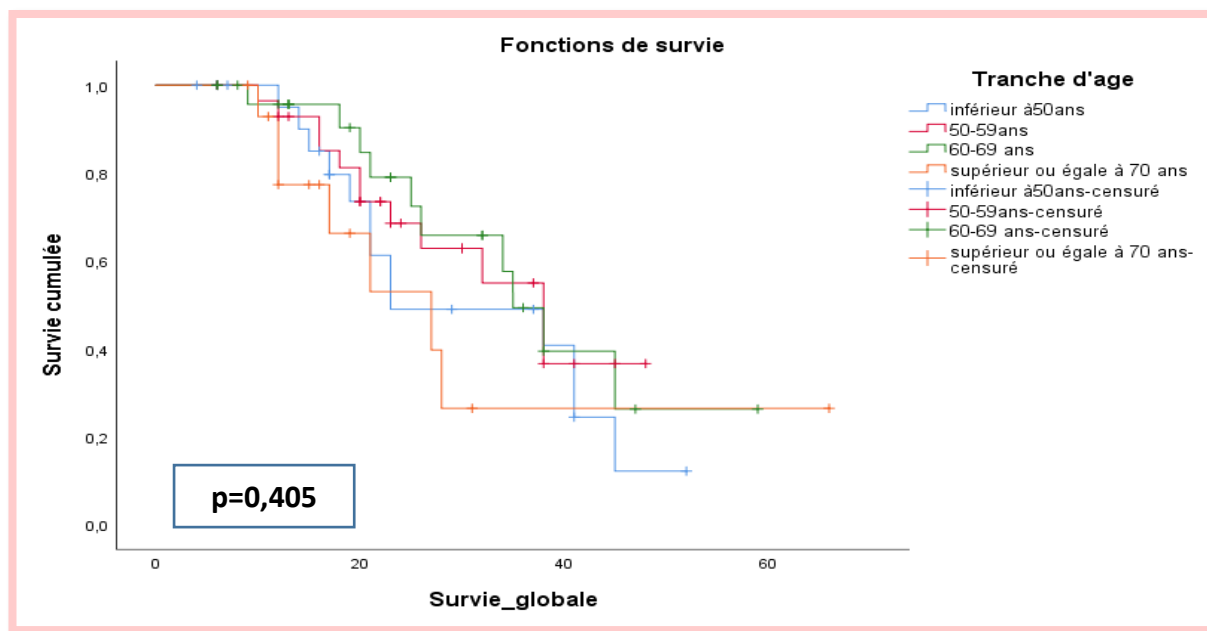


Figure 80. Survie globale par rapport aux différentes tranches d'âge

II.12.4. Survie globale en fonction du sexe

En fonction du sexe, la survie globale moyenne était de $36,772 \pm 3,118$ mois pour le sexe masculin et de $35,362 \pm 4$ mois pour le sexe féminin. (Cf. Tableau 75)

Tableau 75. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du sexe

| Survie globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|----------------|---------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|---------|
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite> |
| Masculin | 36,772 | 3,118 | 30,661 | 42,882 | 34,000 | 5,051 | 24,100 | 43,900 |
| Féminin | 35,362 | 4,000 | 27,522 | 43,203 | 38,000 | 6,792 | 24,687 | 51,313 |

Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie globale des patients en fonction du sexe ($p=0,557$). (Cf. **Tableau 76**, **Figure 81**)

Tableau 76. Pourcentage de la survie globale en fonction du sexe en mois

| Survie Globale | 24mois | 36mois | 60mois | p-value |
|----------------|--------|--------|---------------|--------------|
| Masculin | 63.4 % | 16.9 % | 19.7 % | 0.557 |
| Féminin | 52.2 % | 17.4 % | 30.4 % | |

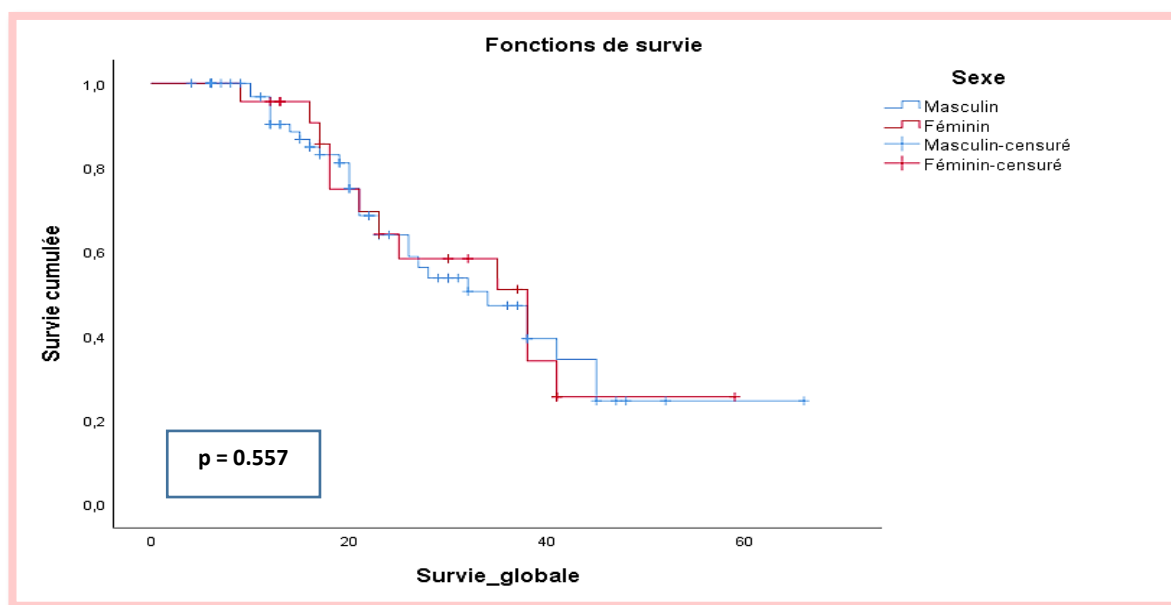


Figure 81. Courbe de survie globale en fonction du sexe

II.12.5. Survie globale en fonction de la localisation de la tumeur

La survie globale moyenne des patients en fonction de la localisation de la tumeur sur l'estomac était plus basse dans les tumeurs **proximales** que dans les tumeurs **distales** avec **33,442 ± 2,736** mois versus **45,280 ± 3,614** mois, respectivement (**p= 0.04**). (Cf. *Tableau 77*)

Tableau 77. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du siège de la tumeur

| Survie Globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|----------------|---------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|----------|
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite > |
| Proximale | 33.442 | 2.736 | 29.619 | 37.275 | 31,000 | 3.560 | 22.515 | 40.480 |
| Distale | 45.280 | 3.614 | 33.060 | 57,500 | 37,000 | 5.368 | 30.619 | 43.380 |

Le taux de survie globale était de **66,7%** à 2ans pour les localisations **distales** versus **40,3%** pour les localisations **proximales** (**p= 0.01**).

A 3 ans, le taux de survie globale avait baissé à **44,6%** pour les localisations **distales** et à **23,8%** pour les localisations **proximales**, (**p= 0.05**). (Cf. *Tableau 78 , Figure82*)

A 5 ans, le taux de survie globale est 5fois plus élevé dans les localisations **distales** que dans les localisations **proximales** (**p= 0.001**).

Tableau 78. Pourcentage de la survie globale en fonction du siège de la tumeur en mois

| Survie globale | Proximale | Distale | p-value |
|----------------|-----------|---------|---------|
| 24 mois | 40,3% | 66,7% | 0.01 |
| 36 mois | 23,8% | 44,6% | 0.05 |
| 60 mois | 4,3% | 21,6% | 0.001 |

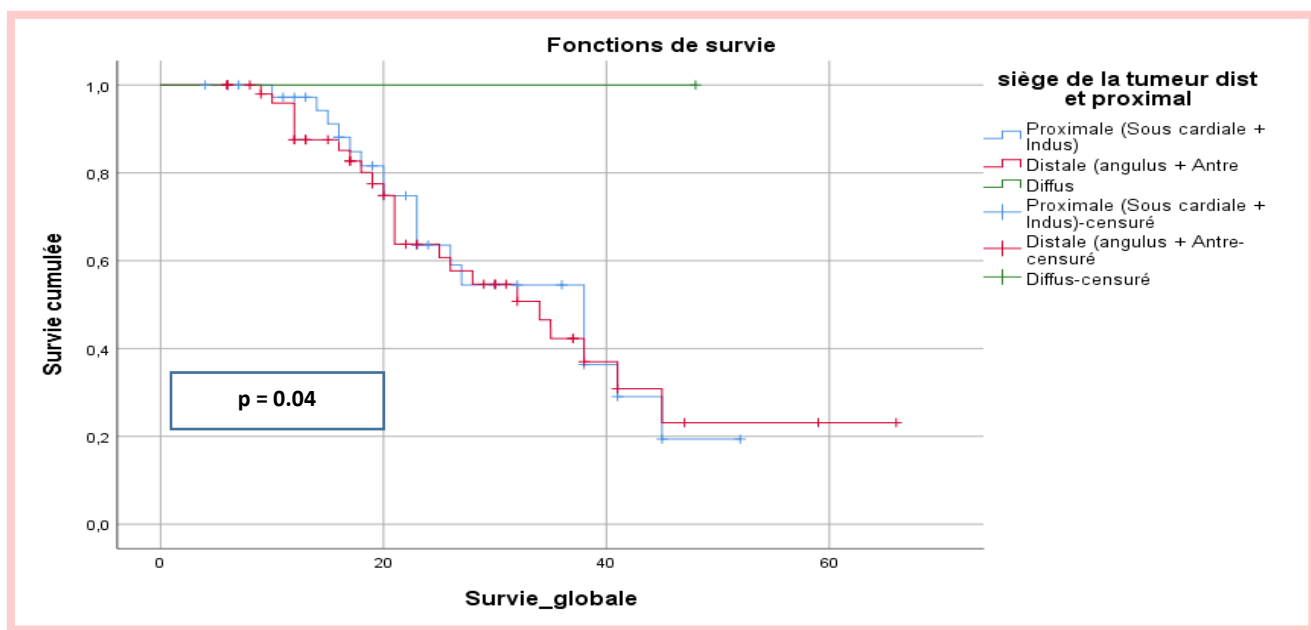


Figure 82. Survie globale en fonction de la localisation de la tumeur gastrique

II.12.6. Survie globale en fonction de la classification de Lauren

La survie globale moyenne en fonction de la classification de Lauren était de **39,952** mois pour le type **intestinal** versus **28,280** mois pour le type **diffus** ($p=0.05$). (Cf. **Tableau 79**)

Tableau 79. Moyenne et médiane de survie globale en fonction de la classification de Lauren

| Survie globale | Moyenn e | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|----------------|----------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|----------|
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite > |
| Intestinal | 39.952 | 3.736 | 32.629 | 47.275 | 38,000 | 6.880 | 24.515 | 51.480 |
| Diffus | 28.280 | 3.684 | 23.060 | 37,500 | 30,000 | 5.807 | 20.619 | 43.380 |

Le taux de survie globale pour le type **intestinal** était de **50,3%** à **2ans**, **33,8%** à **3ans** et **20%** à **5 ans** versus **6,7%**, **4,6%** et **1,6%** pour le type **diffus**, respectivement. (Cf. **Tableau 80**, **Figure 83**)

Tableau 80. Taux de survie globale en fonction de la classification de Lauren

| Survie Globale | Intestinal | Diffus | p-value |
|----------------|--------------|--------------|---------------|
| 24 mois | 50,3% | 6,7 % | 0.0001 |
| 36 mois | 33,8% | 4,6 % | 0.012 |
| 60 mois | 20% | 1,6% | 0.011 |

La survie globale est significativement plus élevée dans le type intestinal que dans le type diffus et ce, à 24 et 36 mois mais aussi à 60mois.

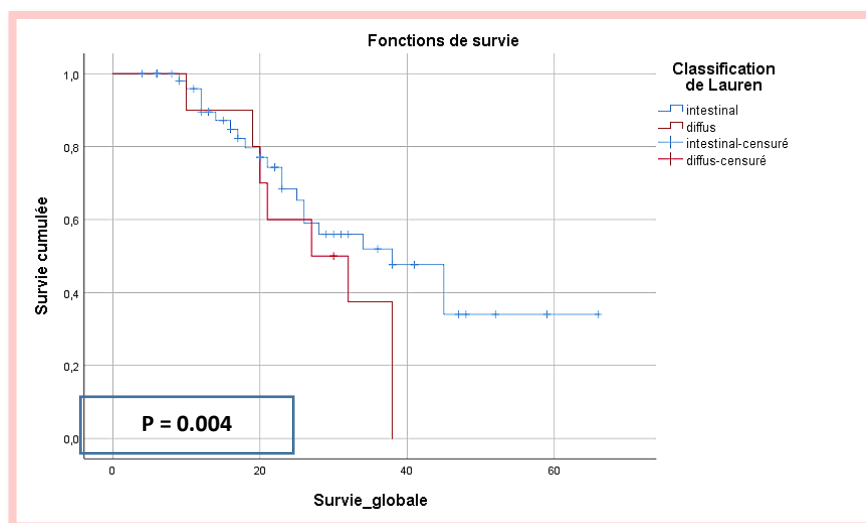


Figure 83. Survie globale en fonction de la classification de Lauren

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

Dans le groupe ECF/ECX/EOX, la moyenne de survie était de **28.970** mois pour le type **intestinal** versus **25.200** mois pour le type **diffus** sans qu'il y ait une différence statistiquement significative (**p=0.115**).

Par contre, dans le groupe FLOT, la moyenne de survie était de **48.159** mois pour le type **intestinal**, significativement supérieure à celle du type **diffus** qui était de **30.400** mois (**p=0.03**).
(Cf. Tableau 81, Figure 84, Figure 85)

Tableau 81. Moyenne et médiane de survie globale en fonction de la classification de Lauren

| Protocole de chimiothérapie | Survie globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|-----------------------------|----------------|---------------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|----------|
| | | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite > |
| ECF/ECX/EOX | Intestinal | 28.970 | 3.076 | 22.940 | 34.999 | 26.000 | 3.221 | 19.687 | 32.313 |
| | Diffus | 25.200 | 5.544 | 14.333 | 36.067 | 21.000 | 2.191 | 16.706 | 25.294 |
| FLOT | Intestinal | 48.159 | 4.817 | 38.718 | 57.600 | 45.000 | 4.913 | 35.370 | 54.630 |
| | Diffus | 30.400 | 3.454 | 23.630 | 37.170 | 32.000 | 3.979 | 24.201 | 39.799 |

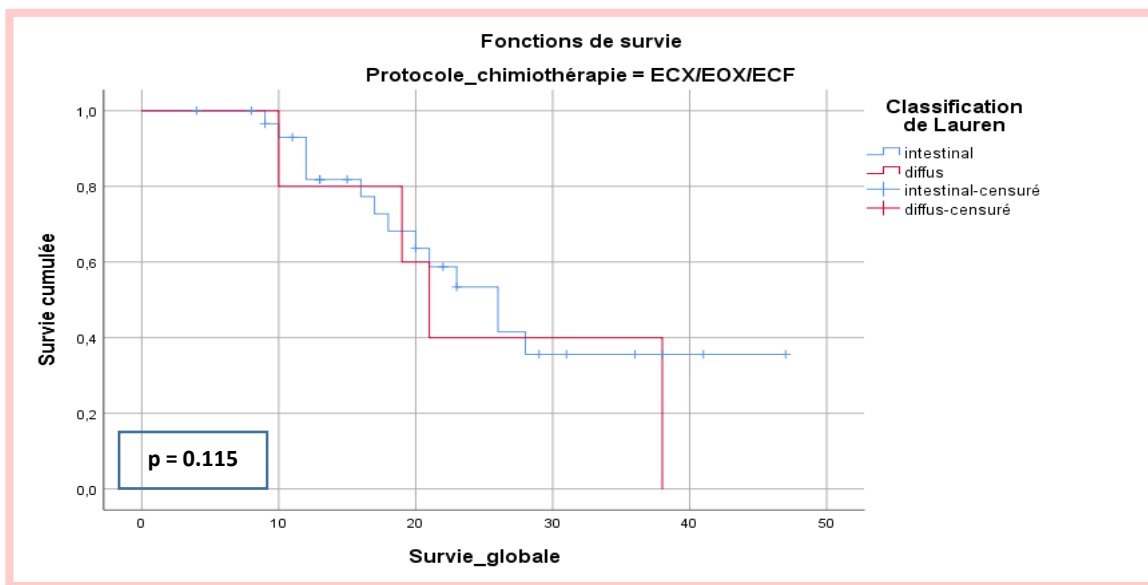


Figure 84. Courbe de survie globale en fonction de la classification de Lauren dans le groupe ECF/ECX/EOX

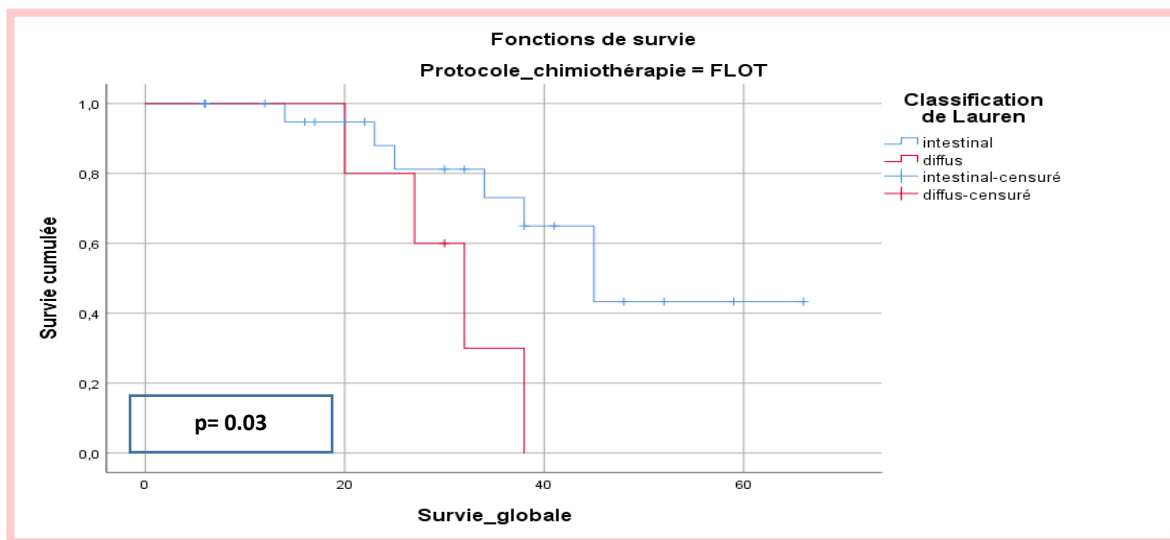


Figure 85. Courbe de survie globale en fonction de la classification de Lauren dans le groupe FLOT

II.12.7. Survie globale en fonction du degré de différenciation

La survie globale moyenne des patients en fonction du degré de différenciation était de **42,547** mois pour le grade bien à moyennement différencié versus **28** mois pour le grade peu à indifférencié ($p= 0.03$). (Cf. *Tableau 82*)

Tableau 82. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du degré de différenciation

| Survie Globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|----------------------|---------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|---------|
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite> |
| Bien/Moy différencié | 42,547 | 4,865 | 33,011 | 52,083 | 45,000 | 13,491 | 18,557 | 71,443 |
| Peu/In différencié | 28,000 | 2,906 | 22,305 | 33,695 | 27,000 | 4,239 | 18,692 | 35,308 |

Le taux de survie globale pour le type bien à moyennement différencié était de **41,5%** à 2ans, **27,1%** à 3ans et **19,8%** à 5 ans versus **19,5%**, **12,4%** et **2,4%** pour le type peu à indifférencié, respectivement. (Cf. *Tableau 83*)

Tableau 83. Pourcentage de survie globale en fonction du degré de différenciation

| Survie globale | Bien/ Moyennement différenciés | Peu à In différenciés | p-value |
|----------------|--------------------------------|-----------------------|---------|
| 24 mois | 41.5 % | 19,5 % | 0.01 |
| 36 mois | 27,1% | 12.4% | 0.03 |
| 60 mois | 19,8% | 2,4% | 0.01 |

Le taux de survie globale est statistiquement plus élevée dans les adénocarcinomes bien à moyennement différenciés que dans les adénocarcinomes peu à indifférenciés ($p=0.003$). (Cf. Figure 86)

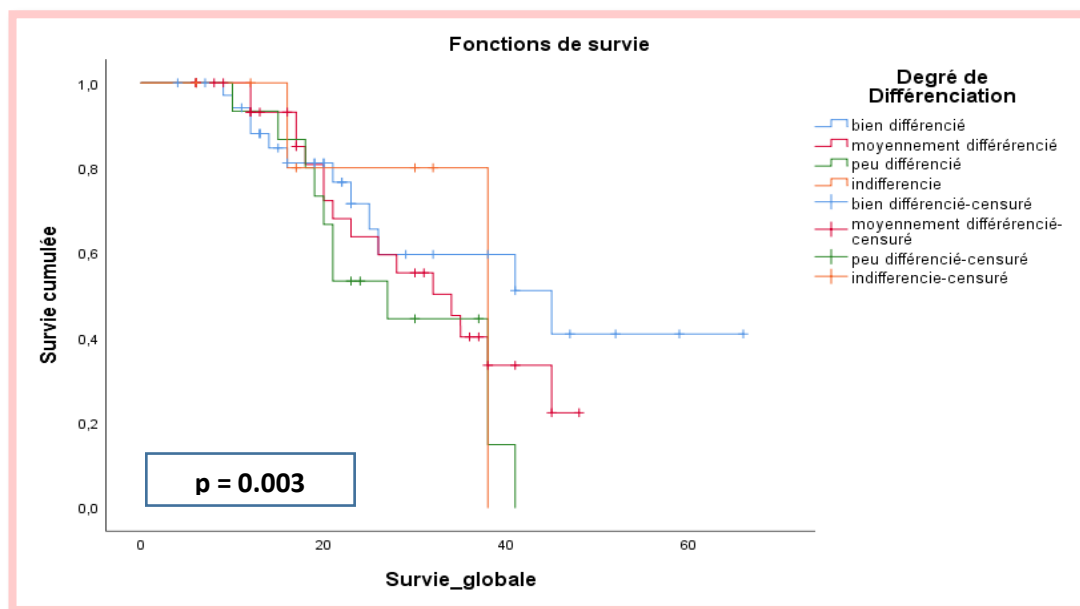


Figure 86. Courbe de survie globale en fonction du degré de différenciation

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

Dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, la moyenne de survie était de **28.016** mois pour le type bien à moyennement différencié et de **27.879** mois pour le type peu à indifférencié sans qu'il existe de différence significative ($p=0.445$).

Par contre, dans le groupe **FLOT**, la moyenne de survie était de **45.163** mois pour le type bien à moyennement différencié, significativement supérieure à celle du type peu à indifférencié qui était de **30.750** mois ($p=0.01$). (Cf. Tableau 84, Figure 87, Figure 88)

Tableau 84. Moyenne et médiane de survie globale en fonction de la classification de Lauren

| Protocole de chimiothérapie | Survie globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|-----------------------------|----------------------|---------------|------------|--------------------------------|----------|---------|------------|--------------------------------|----------|
| | | | | Limite < | Limite > | | | Limite < | Limite > |
| ECF/ECX/EOX | Bien/Moy différencié | 28,016 | 2.788 | 22.552 | 33.480 | 28.000 | 2.505 | 18.091 | 27.909 |
| | Peu/indifférencié | 27,879 | 3.590 | 20.842 | 34.916 | 27.000 | 2.000 | - | - |
| FLOT | Bien/Moy différencié | 45,163 | 4.092 | 37.142 | 53.183 | 45.000 | 3.953 | 37.251 | 52.749 |
| | Peu/indifférencié | 30,750 | 3.721 | 23.457 | 38.043 | 30.000 | 9.317 | 19.739 | 30.777 |

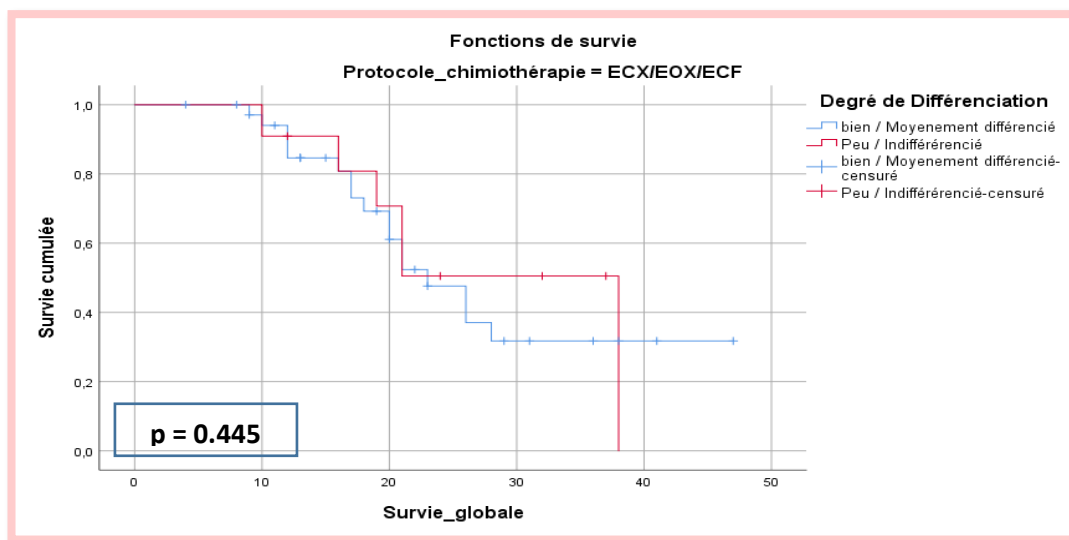


Figure 87. Courbe de survie globale en fonction du degré de différenciation et selon le protocole ECF/ECX/EOX

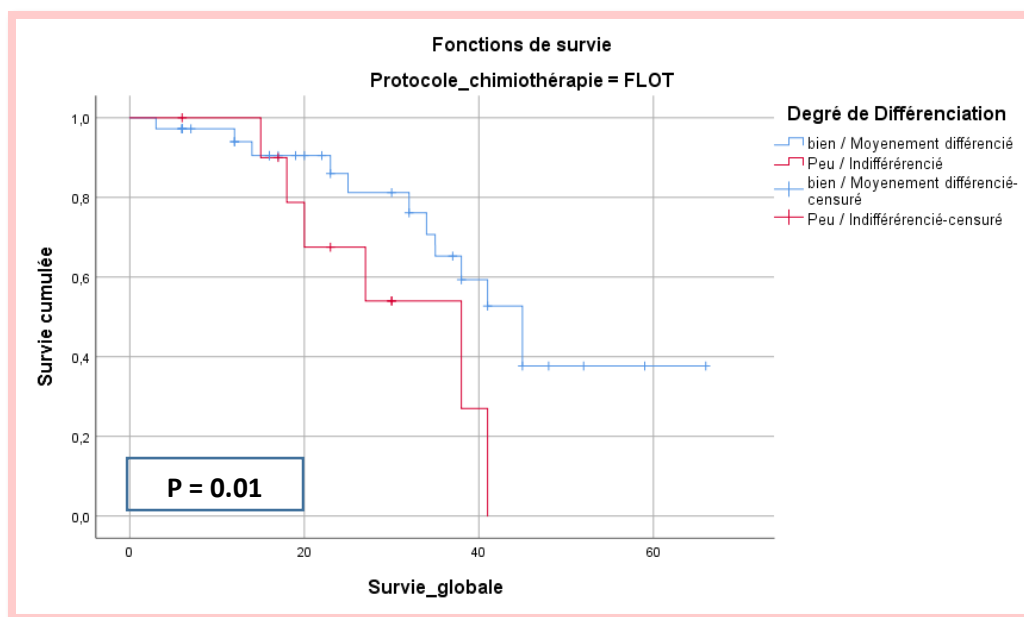


Figure 88. Courbe de survie globale en fonction du degré de différenciation et selon le protocole FLOT

II.12.8. Survie globale en fonction du type de gastrectomie

La survie globale moyenne en fonction du type de gastrectomie réalisée était estimée à **35,681 ± 2,492** mois pour les patients ayant bénéficié d'une gastrectomie totale et de **34,921 ± 5,187** mois pour les patients ayant bénéficié d'une gastrectomie partielle. (Cf. **Tableau 85**)

Tableau 85. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du type de gastrectomie

| Survie Globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|---------------------|---------------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|---------|
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite> |
| Gastrectomie | | | | | | | | |
| G. Totale | 35,681 | 2,492 | 30,797 | 40,565 | 38,000 | 1.833 | 34,406 | 41,594 |
| G. Partielle | 34.921 | 5.187 | 24,754 | 45,087 | 28,000 | 6,537 | 15,187 | 40,813 |

Dans notre série, il n'a pas été constaté de différence significative en termes de survie globale en fonction du type de gastrectomie réalisée (**p=0,492**). (Cf. **Tableau 86** , **Figure 89**)

Tableau 86. Survie globale en fonction du type de gastrectomie réalisée

| Survie globale | GT | GP | p-value |
|----------------|-------|-------|--------------|
| 24 mois | 42,9% | 49% | 0.412 |
| 36 mois | 21,9% | 27,1% | 0.555 |
| 60 mois | 16,7% | 12,4% | 0.111 |

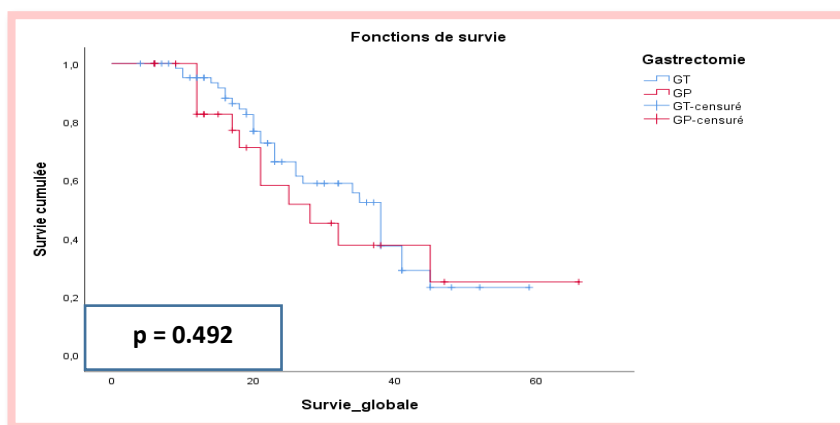


Figure 89. Courbe de survie globale en fonction du type de gastrectomie

II.12.9. Survie globale en fonction du stade ypT

La survie globale moyenne en fonction du stade **ypT** était de **58.5± 4.066** mois pour le stade **ypT0** versus **20.37± 3.459** mois pour le stade **ypT4** (**p= 0.001**). (Cf. **Tableau 87**)

Tableau 87. Moyenne et médiane de survie globale en fonction du stade ypT

| Survie Globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|----------------|---------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|----------|
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite > |
| ypT0 | 58.5 | 4.066 | 56.333 | 60.000 | 58.000 | 4.011 | 56.856 | 60.698 |
| ypT1 | 55.8 | 2.378 | - | - | 55.000 | 2.321 | - | - |
| ypT2 | 37.8 | 2.089 | 33.258 | 36.000 | 37.000 | 1.003 | 33.258 | 39.000 |
| ypT3 | 27.15 | 1.745 | 25.023 | 27.000 | 27.000 | 2.088 | 25.147 | 29.657 |
| ypT4 | 20.37 | 3.459 | 19.477 | 29.000 | 20.000 | 2.987 | 20.000 | 28.747 |

Le taux de survie globale pour le stade **localisé (ypT0-T1-T2)** était de **95.6%** à 2ans, de **83.8%** à 3ans et de **60%** à 5 ans versus **66.7%**, **8.5%** et **2.3 %** pour le stade **localement avancé (yp T3-T4)**, respectivement. (Cf. **Tableau 88**)

Tableau 88. Taux de survie globale en fonction du stade ypT

| Survie Globale | Stade localisé (ypT0-T1-T2) | Stade localement avancé (ypT3-T4) | p-value |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------|
| 24 mois | 95,6% | 66,7 % | 0.02 |
| 36 mois | 83,8% | 8.5 % | 0.001 |
| 60 mois | 60% | 2.3% | 0.001 |

La survie globale était significativement plus élevée dans le stade localisé que dans le stade localement avancé et ce, à 24 et 36 mois mais aussi à 60mois.

Dans notre série, il y avait une différence statistiquement significative en survie globale selon le stade ypT ($p=0.001$). (Cf. Figure 90)

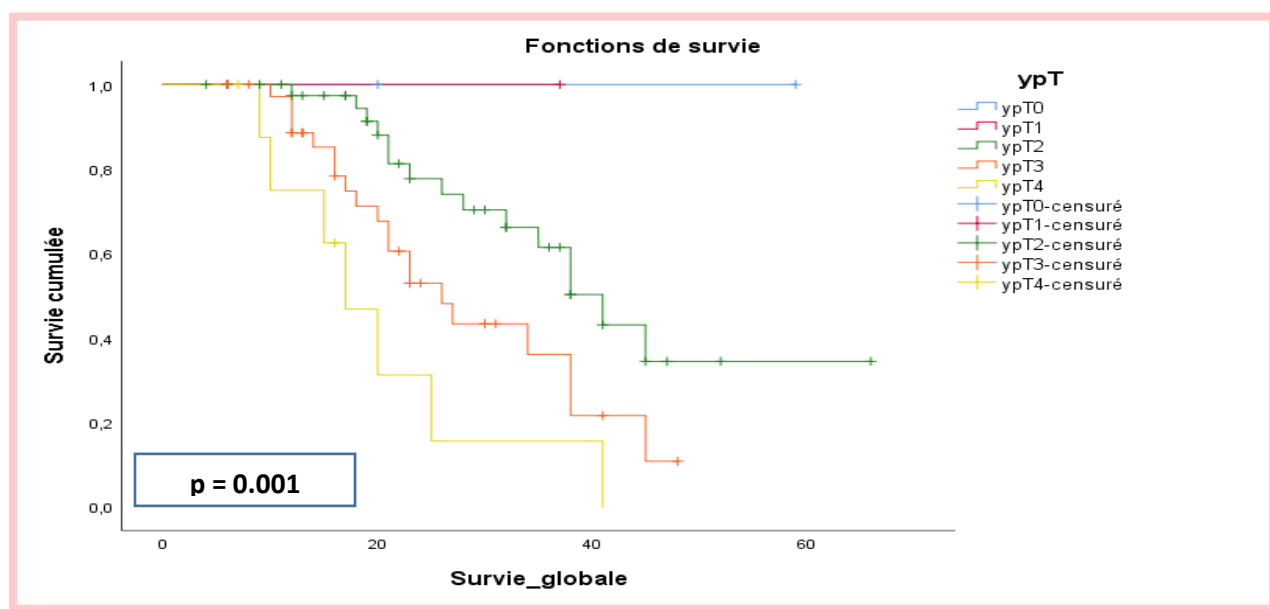


Figure 90. Courbe de survie globale en fonction du stade ypT

La survie globale moyenne était plus élevée dans le stade localisé et localement avancé ayant reçu le protocole FLOT que ceux ayant reçu l'un des protocoles ECF/ECX/EOX mais sans différence statistiquement significative ($p=0.210$).

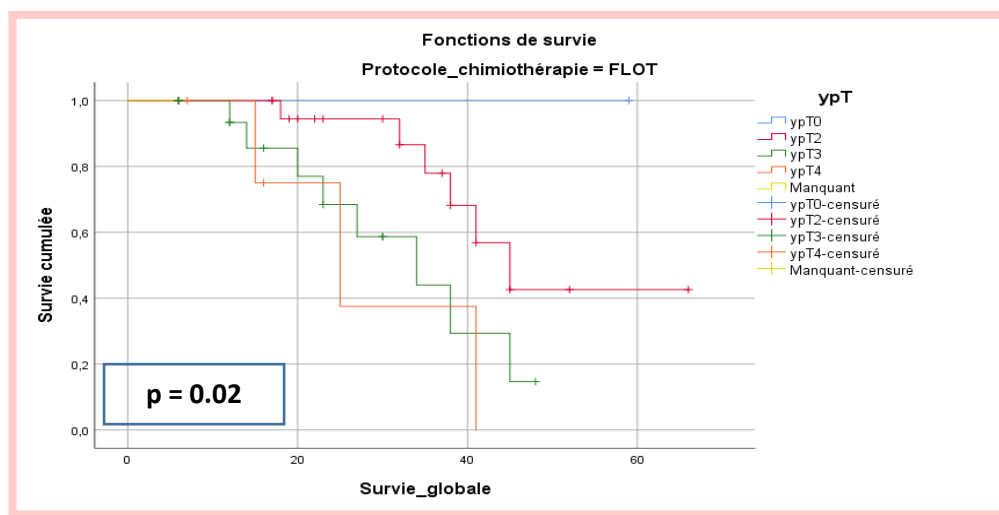


Figure 91. Courbe de survie globale en fonction du stade ypT dans le groupe FLOT

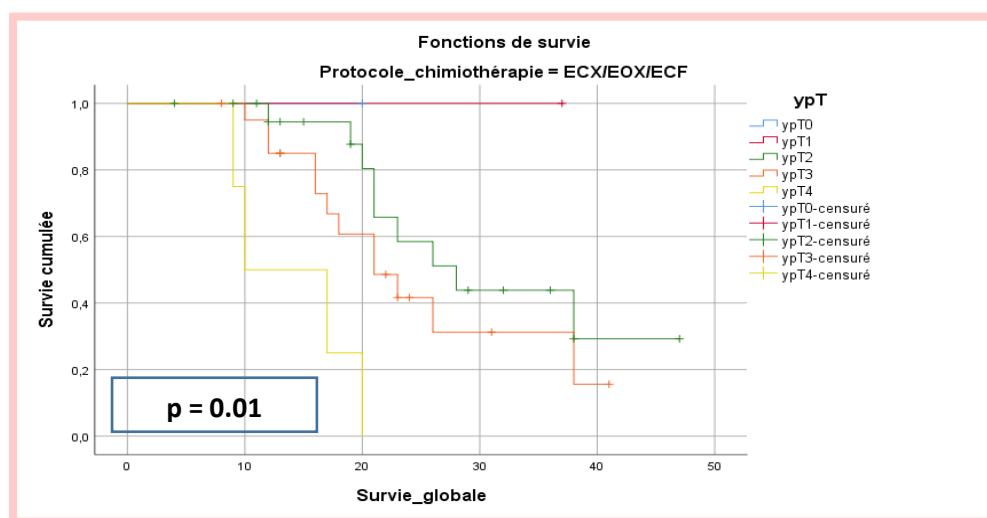


Figure 92. Courbe de survie globale en fonction du stade ypT dans le groupe ECF/ECX/EOX

II.12.10. Survie globale en fonction de ypN

La survie globale moyenne selon le stade ypN est estimée à **48,998± 3.573** mois pour le stade **ypN0** versus **10,606± 2.278** mois pour le stade **ypN3a**. (Cf. *Tableau 90*)

Tableau 90. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du stade ypN entre les deux groupes

| ypN | Survie Globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | p value |
|-----|----------------|---------|------------|--------------------------------|----------|---------|------------|--------------------------------|----------|--------------|
| | | | | Limite < | Limite > | | | Limite < | Limite > | |
| | | | | | | | | | | |
| N0 | | 48,998 | 3,573 | 41,994 | 56,00 | 45,000 | 1,033 | 16,555 | 37,594 | 0.001 |
| N1 | | 27,561 | 2,082 | 23,481 | 31,64 | 27,000 | 5,329 | 9,351 | 18,813 | |
| N2 | | 16,100 | 1,896 | 12,385 | 19,81 | 14,000 | 2,378 | 12,644 | 23,556 | |
| N3a | | 10,606 | 2,278 | 8,405 | 10,88 | 10,000 | 3,455 | 8,684 | 9,222 | |

Dans notre série, il existe une différence statistiquement significative dans le taux de survie globale des patients en fonction du stade **ypN**. (**p=0,001**) (Cf. *Figure93*)

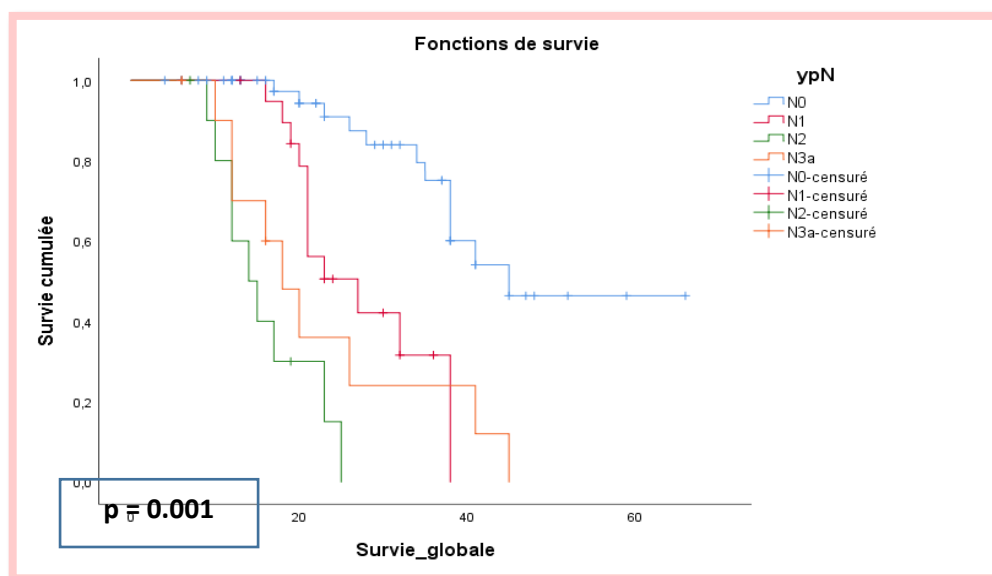


Figure 93. Courbe de survie globale en fonction du stade ypN

Le taux de survie globale pour le stade **ypN0** était de **91.3%** à 2ans, de **87.8%** à 3ans et de **50%** à 5 ans versus **46.7%**, **9.8%** et **4.1 %** pour le stade **ypN3a**, respectivement. (Cf. *Tableau 91*)

Tableau 91. Taux de survie globale en fonction du stade ypN

| Survie Globale | N0 | N1 | N2 | N3a | p-value |
|----------------|-------|-------|-------|--------|---------|
| 24 mois | 91.3% | 90.9% | 87.2% | 46,7 % | 0.03 |
| 36 mois | 87,8% | 60% | 40.2% | 9.8 % | 0.01 |
| 60 mois | 50% | 21.5% | 12.4% | 4.1% | 0.001 |

La survie globale était significativement plus élevée dans stade ypN0 que dans le stade ypN1 - N2 etN3a et ce, à 24 et 36 mois mais aussi à 60mois.

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

Dans le groupe ECF/ECX/EOX, la moyenne de survie était de **48.008± 3.377** mois pour le stade **N0** versus **11.899± 2.368** mois pour le stade **N3a** avec une différence statistiquement significative (**p=0.01**).

Par contre, dans le groupe **FLOT**, la moyenne de survie était de **58.021± 1.810** mois pour le stade **N0**, significativement supérieure à celle du stade **N3a** qui était de **18.055± 2.159** mois (**p=0.01**). (Cf. *Tableau 92, Figure 94, Figure 95*)

Tableau 92. Moyenne et médiane de survie globale en fonction du stade ypN

| ypN | Survie Globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|---------------------|----------------|---------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|---------|
| | | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite> |
| N0 | | 48,008 | 3,377 | 41,994 | 56,002 | 46,000 | 1,033 | 36,750 | 47,894 |
| ECF/ ECX/ EOX | N1 | 26,111 | 2,332 | 23,481 | 31,641 | 25,000 | 3,120 | 19,351 | 28,014 |
| | N2 | 14,690 | 1,076 | 12,385 | 19,815 | 14,000 | 1,478 | 12,644 | 23,780 |
| | N3a | 11,899 | 2,368 | 8,405 | 10,885 | 11,000 | 5,321 | 8,684 | 19,222 |
| p=0.006 | N0 | 58,021 | 1,810 | 48,564 | 59,630 | 57,000 | 2,378 | 48,230 | 29,301 |
| | N1 | 37,852 | 2,014 | 33,111 | 38,900 | 36,000 | 3,699 | 35,103 | 37,167 |
| | N2 | 25,370 | 1,789 | 23,753 | 27,488 | 24,000 | 1,008 | 22,357 | 28,477 |
| | N3a | 18,055 | 2,159 | 14,026 | 19,064 | 18,000 | 3,411 | 17,020 | 22,321 |
| FLOT | | | | | | | | | |

La survie globale était significativement plus élevée chez les patients ayant reçu le protocole FLOT que chez les patients ayant reçu l'un des protocoles ECF/ECX/EOX que ce soit dans le stade ypN0 ou dans les stades ypN1, N2 ou N3a ($p=0.006$).

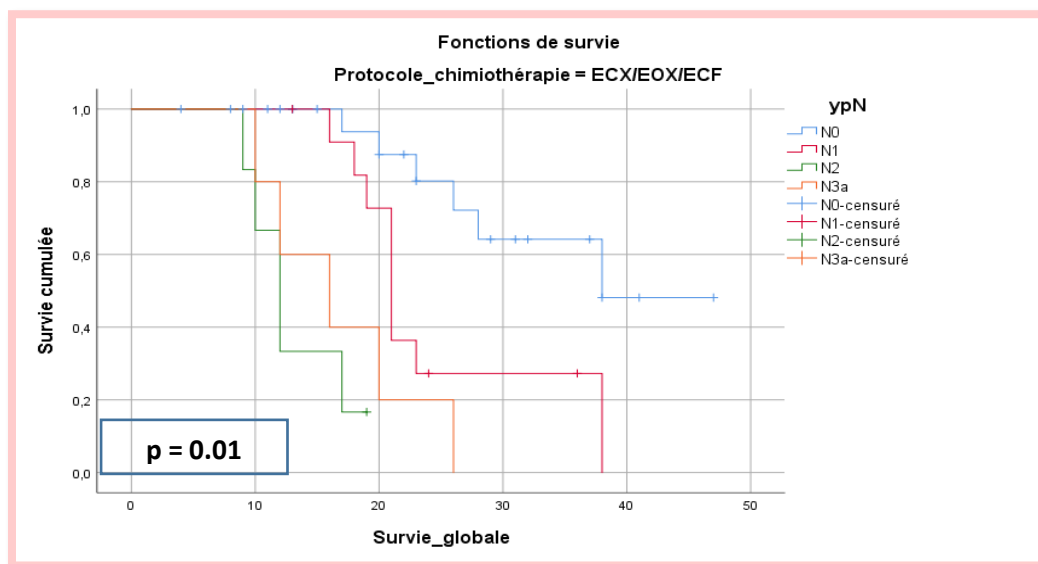


Figure 94. Courbe de survie globale en fonction du stade ypN dans le groupe ECF/ECX/EOX

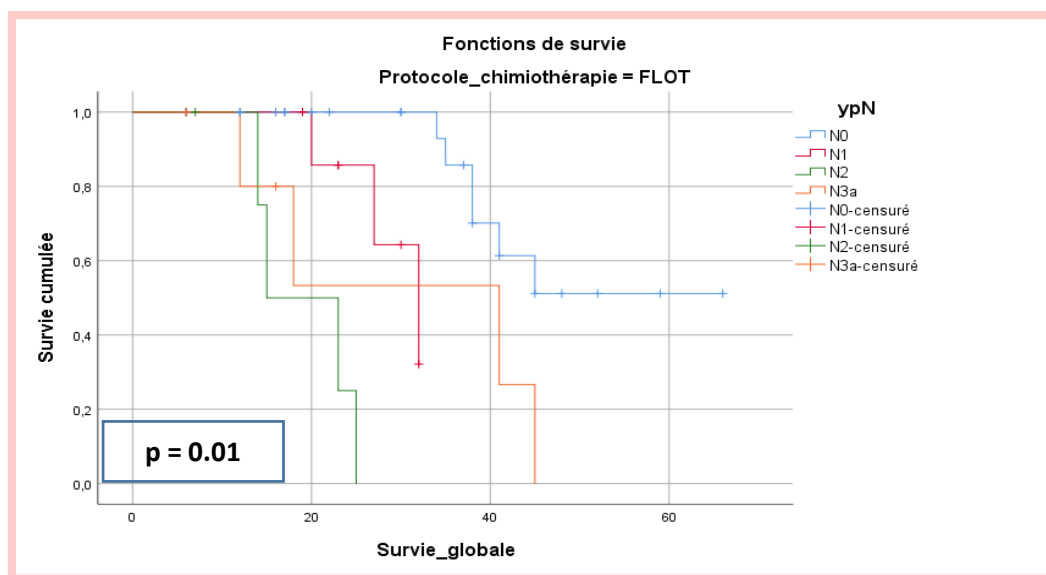
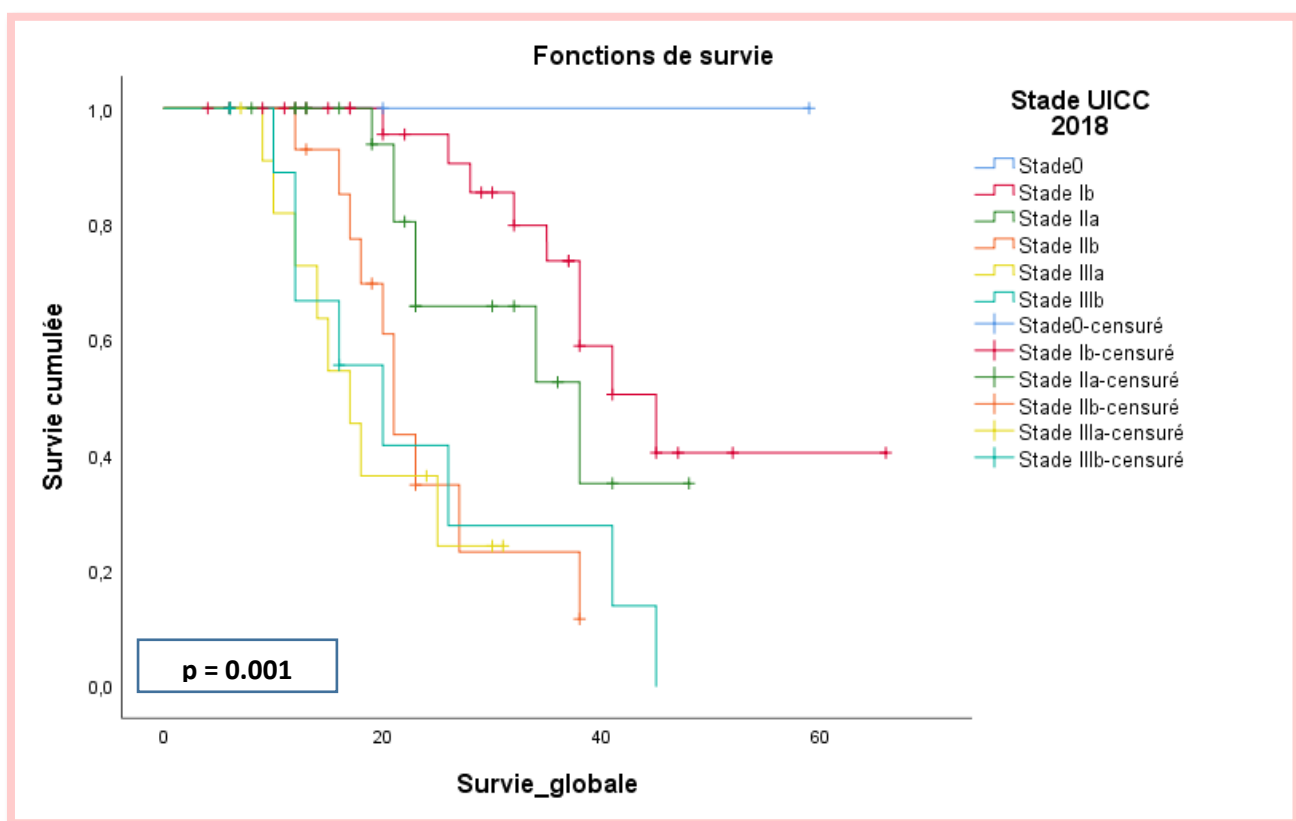


Figure 95. Courbe de survie globale en fonction du stade ypN dans le groupe FLOT

II.12.11. Survie globale en fonction du stade UICC

Dans notre série, la survie globale moyenne des patients était statistiquement différente en fonction des différents stades UICC. Elle était de 45 mois dans le stade Ib versus 18.5 mois dans le stade IIIb ($p=0,001$). (Cf. Figure 96)



II.12.12. Survie globale en fonction de la récurrence

La survie globale moyenne était de **56,7 ± 2.167** mois chez les patients ne présentant aucune récurrence versus **28.5 ± 2.055** mois s'il y avait une récurrence tumorale. (Cf. Tableau 93)

Tableau 93. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction de la récurrence

| Survie globale | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|-------------------|---------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|---------|
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite < | Limite> |
| Récurrence | | | | | | | | |
| Non | 56,727 | 2,167 | 52,480 | 60,975 | 56,000 | 1,833 | 50,406 | 60,594 |
| Oui | 28,494 | 2,055 | 24,467 | 32,521 | 25,000 | 2,537 | 15,187 | 40,813 |
| Global | 36,606 | 2,604 | 31,502 | 41,710 | 35,000 | 3,773 | 27,684 | 42,333 |

Dans notre série, il existe une différence statistiquement significative dans le taux de survie globale des patients selon qu'il existait une récurrence ou non (**p=0,03**). (Cf. Figure97)

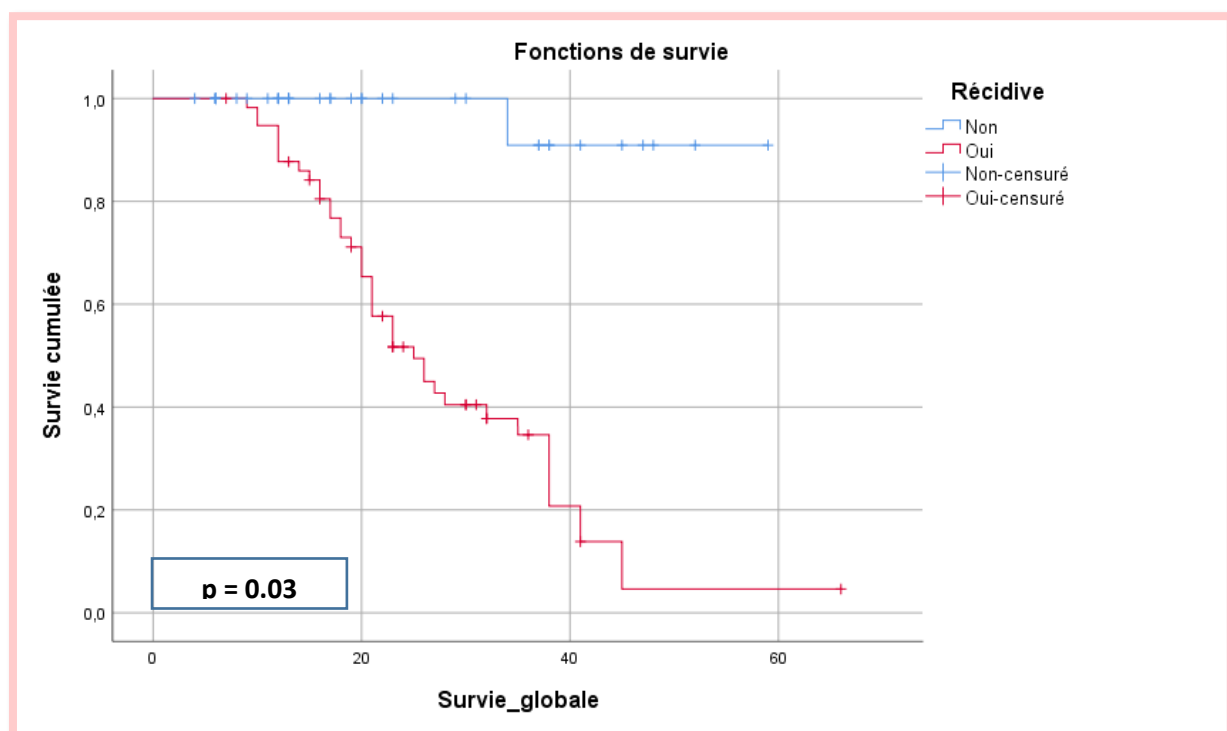


Figure 97. Courbe de survie globale en fonction de la récurrence

II.12.13. Survie globale en fonction du type de récurrence

En fonction du type de récurrence, la survie globale moyenne de nos patients était de **45 mois** pour la **récurrence sur moignon de gastrectomie** versus **31,583 ± 4.095 mois** pour les **métastases ganglionnaires** versus **29,833 ± 2.204 mois** pour les **métastases hépatiques** versus **25 ± 2.2** mois pour les **métastases pulmonaires et la carcinose péritonéale**.

Le **nodule de Sœur Marie Joseph** avait la survie la plus basse, de **14.750 ± 0.960** mois.

(Cf. Tableau 94)

Tableau 94. Moyenne et médiane de la survie globale en fonction du type de récurrence

| Type de Récurrence | Moyenne | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | |
|-------------------------|---------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|---------|
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite < | Limite> |
| Carcinose Péritoine | 25,480 | 2,216 | 21,481 | 29,447 | 21,000 | 1,531 | 17,990 | 24,010 |
| Métastase hépatique | 29,833 | 2,204 | 22,447 | 37,220 | 26,000 | 3,000 | 20,120 | 31,880 |
| Métastase pulmonaire | 25,250 | 3,769 | 10,575 | 39,929 | 21,000 | 8,500 | 4,340 | 37,660 |
| Métastase ganglionnaire | 31,583 | 4,095 | 23,563 | 39,607 | 32,000 | 5,389 | 21,438 | 42,562 |
| Nodule de SMJ | 14,750 | 0,960 | 12,868 | 16,632 | 14,000 | 2,000 | 10,080 | 17,920 |
| Sur moignon de GP | 45,000 | 0,000 | 45,000 | 45,000 | 45,000 | . | . | . |

Il y a une différence statistiquement significative entre les différents types de récidives.

($p=0.05$) (Cf .Figure 98)

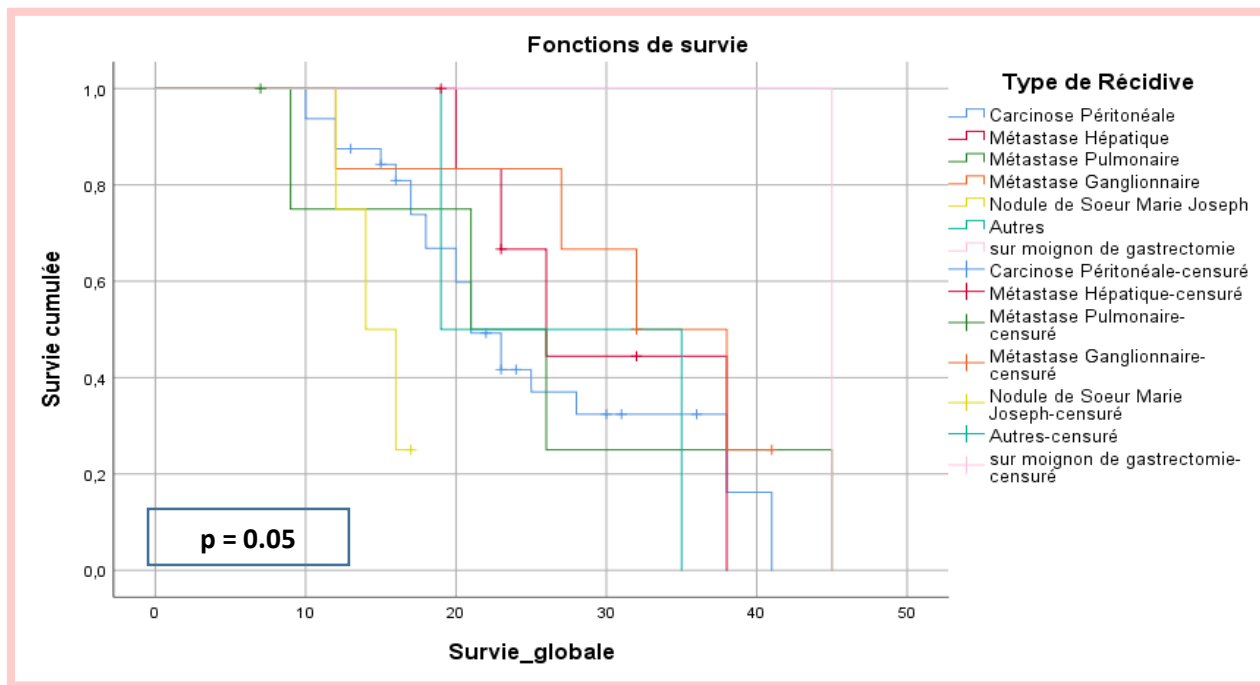


Figure 98. Courbe de survie globale en fonction du type de la récidive

III.13. Survie sans récurrence

II.13.1. Survie sans récurrence (SSR) dans la série

La survie sans récurrence de notre série est estimée en moyenne à **28 mois** avec une médiane de **19 mois**. (Cf. Tableau 95, Figure 99)

Tableau 95. Moyenne et médiane de la survie sans récurrence de la série

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|--------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| | 28,098 | 2,403 | 23,388 | 32,808 | 19,000 | 2,011 | 15,059 | 22,941 |

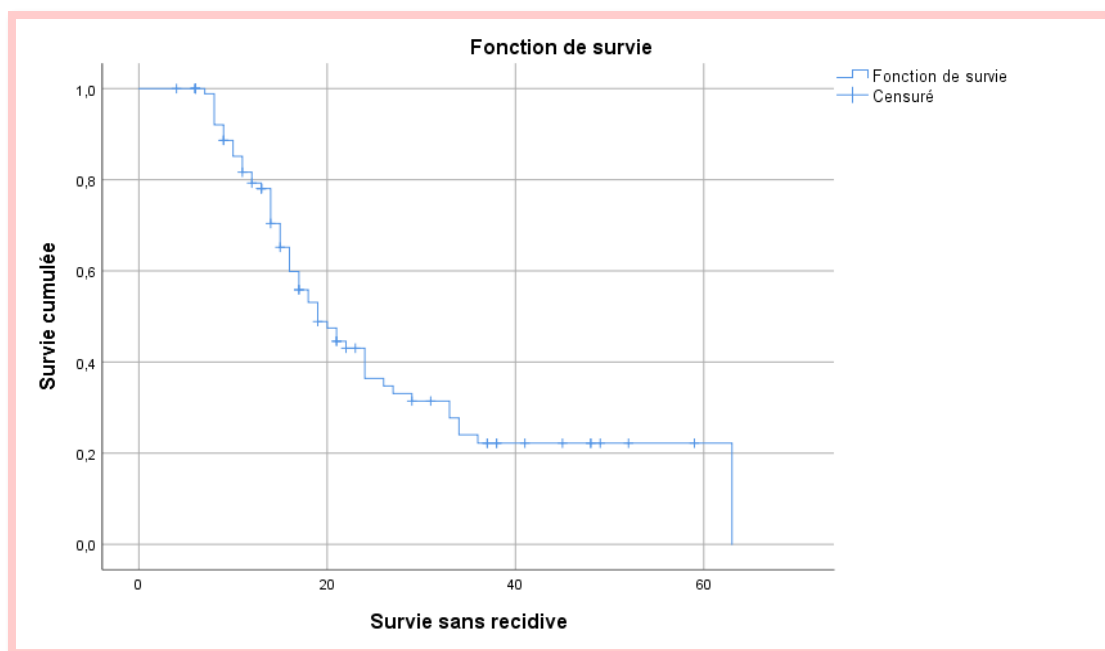


Figure 99. Courbe de survie sans récurrence de la série

II.13.2. Survie sans récurrence en fonction du type de chimiothérapie reçue

Dans le bras ECF/ECX/EOX, la survie sans récurrence était en moyenne de **19,286 mois** versus **35,629 mois** dans le bras FLOT avec une différence statistiquement significative ($p=0.001$). (Cf. Tableau 96)

Tableau 96. Comparaison de la moyenne et la médiane de la survie sans récurrence entre les deux groupes

| Protocole de chimiothérapie péri opératoire | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|---|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur Std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur Std | Intervalle de confiance à 95% | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| ECF/ECX/EOX | 19,286 | 1,913 | 15,537 | 23,034 | 15,000 | 0,965 | 13,108 | 16,892 |
| FLOT | 35,629 | 3,715 | 28,348 | 42,910 | 29,000 | 4,787 | 19,617 | 38,383 |

Le taux de survie sans récurrence en fonction du type de chimiothérapie reçue était significativement meilleur dans le groupe **FLOT** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et ce, à partir de 24 mois ($p=0,001$). (Cf. **Tableau 97**, **Figure 100**)

Tableau 97. Comparaison du taux de survie sans récurrence entre les deux groupes

| Survie sans récurrence | 12 mois | 24 mois | 36 mois | > 36 mois | p-value |
|------------------------|---------|---------|---------|-----------|--------------|
| ECF/ECX/EOX | 96,1% | 42,8% | 13,4% | 05,33% | 0.001 |
| FLOT | 96,9% | 80,7% | 25,3% | 11,7% | |

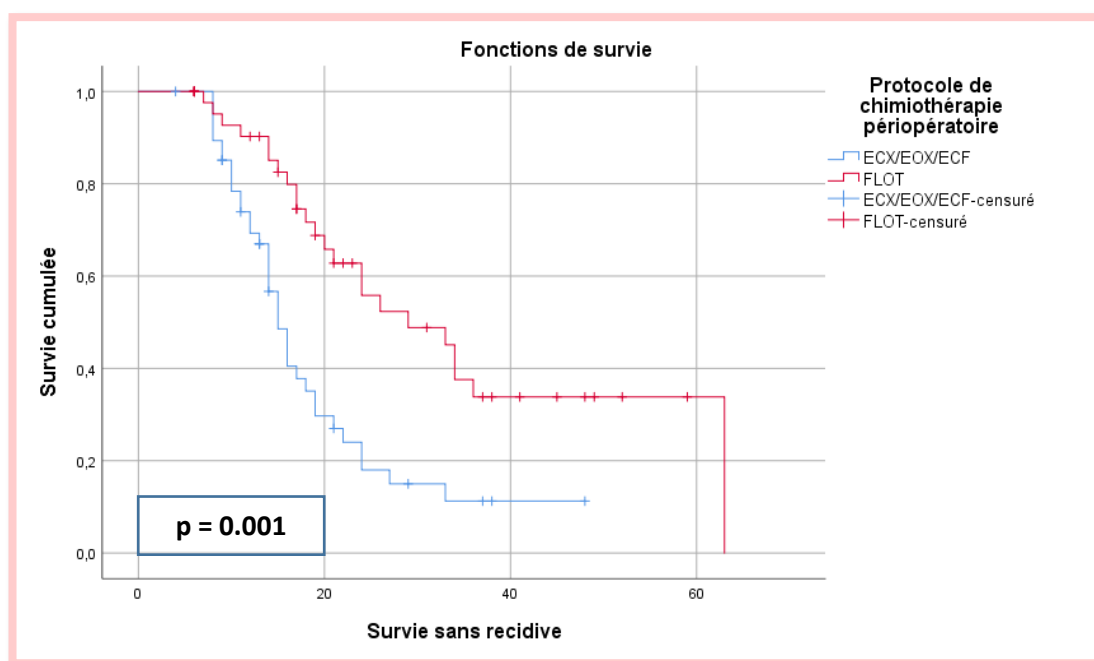


Figure 100. Courbe de survie sans récurrence en fonction du type de chimiothérapie reçue

II.13.3. Survie sans récurrence en fonction du sexe

La survie sans récurrence en fonction du sexe était en moyenne de **27,937 mois** dans le sexe masculin versus **28,814 mois** dans le sexe féminin sans différence statistiquement significative ($p=0.520$). (Cf. Tableau 98, Figure 101)

Tableau 98. Moyenne et médiane de la survie sans récurrence en fonction du sexe

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur Std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur Std | Intervalle de confiance à 95% | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| Masculin | 27,937 | 2,913 | 22,229 | 33,646 | 18,000 | 1,795 | 14,483 | 21,517 |
| Féminin | 28,814 | 3,844 | 21,280 | 36,348 | 24,000 | 4,724 | 14,742 | 33,258 |

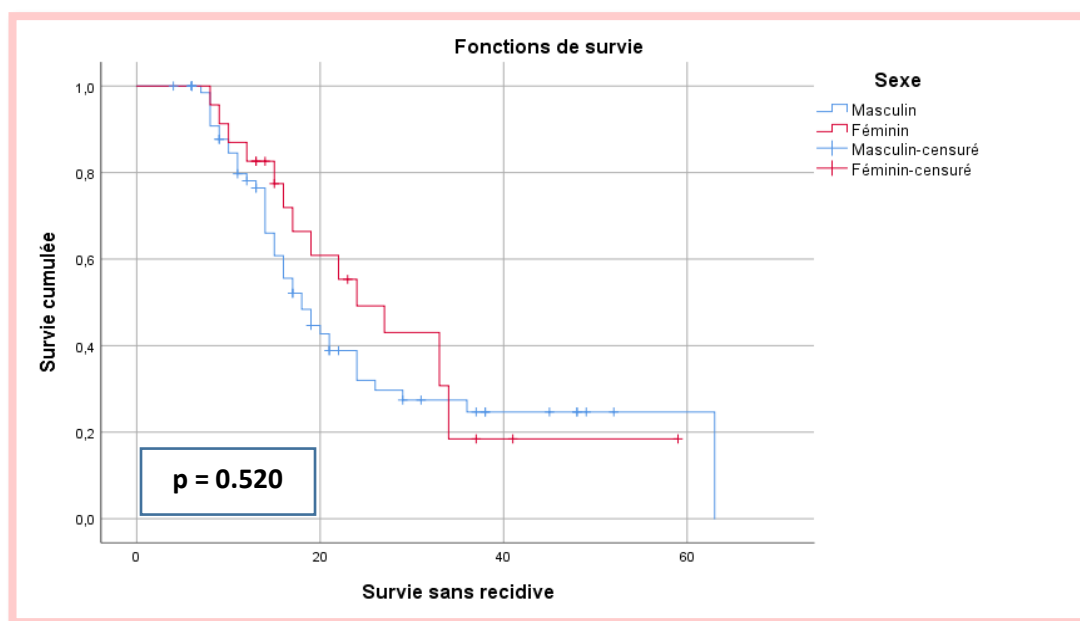


Figure 101. Courbe de survie sans récurrence en fonction du sexe

II.13.4. Survie sans récurrence en fonction de l'âge

La survie sans récurrence en fonction de l'âge était en moyenne de **25,377 mois** à l'âge < 50 ans versus **20,759 mois** à l'âge de 70 ans et plus sans qu'il existe une différence statistiquement significative ($p=0.438$). (Cf. **Tableau 99**, **Figure 102**)

Tableau 99. Moyenne et médiane de la survie sans récurrence en fonction de l'âge

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|--------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|
| | Estimation n | Erreur Std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur Std | Intervalle de confiance à 95% | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| < 50ans | 25,377 | 3,650 | 18,223 | 32,531 | 20,000 | 3,980 | 12,199 | 27,801 |
| 50-59ans | 26,971 | 2,931 | 21,226 | 32,716 | 24,000 | 4,212 | 15,744 | 32,256 |
| 60-69 ans | 27,204 | 4,247 | 18,880 | 35,528 | 19,000 | 4,140 | 10,885 | 27,115 |
| ≥ 70 ans | 20,759 | 5,288 | 10,395 | 31,123 | 17,000 | 2,930 | 11,257 | 22,743 |

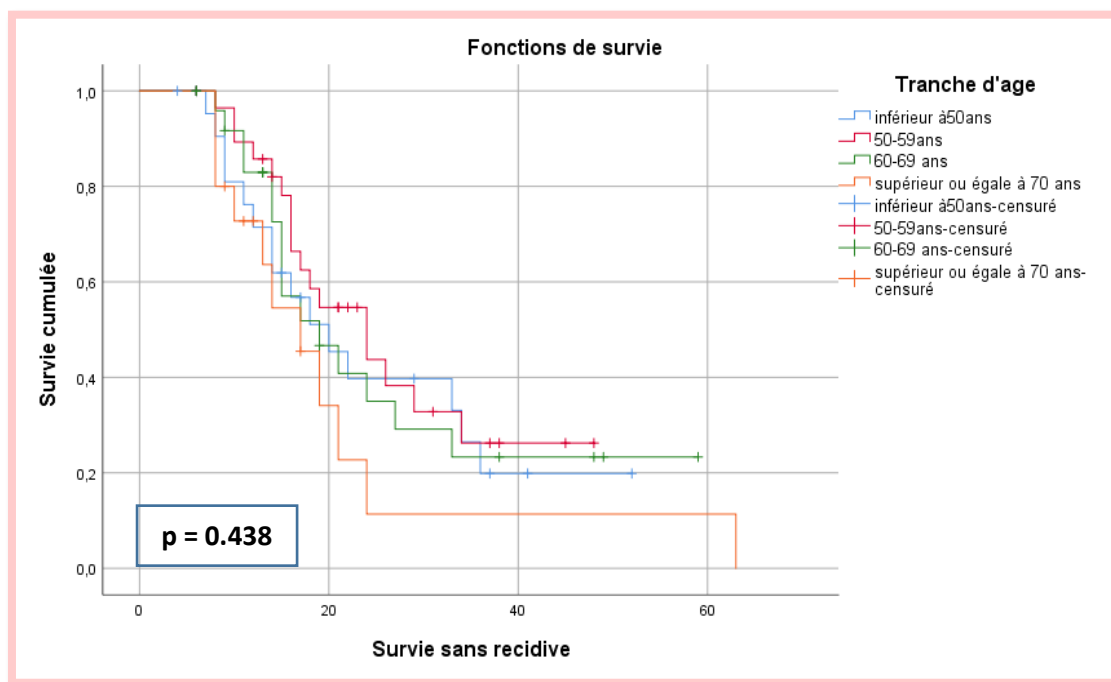


Figure 102. Courbe de survie sans récurrence en fonction de l'âge

Le taux de SSR des patients < 60 ans était de **70.3%** à 1an, de **70.3%** à 2ans et de **55.2%** à 3 ans versus **66.1%**, **55.5%** et **33,4%** pour les patients ≥ 60 ans, respectivement. Meilleure à 36 mois chez les sujets < 60 ans mais sans différence significative (**55.2% versus 33.4%, p=0.06**).
(Cf. *Tableau 100*)

Tableau 100. Comparaison de la survie sans récidence en fonction de l'âge en mois

| Survie sans récidence | 12 mois | 24 mois | 36 mois | >36 mois | p-value |
|-----------------------|---------|---------|---------|----------|---------|
| < 60ans | 70,3% | 70,3% | 55,2% | 30,0% | 0.06 |
| ≥ 60 ans | 66,1% | 55,5% | 33,4% | 15,0% | |

II.13.5. Survie sans récurrence en fonction du délai de la chirurgie après la chimiothérapie

La survie sans récurrence en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie était en moyenne de **34,964 mois** lorsque la chirurgie avait eu lieu dans un délai entre **2-4 semaines** versus **19,420 mois** pour un délai de **5-7 semaines** et **17 mois** pour un délai **>8 semaines** avec une différence statistiquement significative ($p=0.008$). (Cf. *Tableau 101, Figure 103*)

Tableau 101. Moyenne et médiane de la survie sans récurrence en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|---------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95% | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| 2-4 semaines | 34,964 | 3,587 | 27,934 | 41,995 | 26,000 | 5,957 | 14,325 | 37,675 |
| 5-7 semaines | 19,420 | 1,859 | 15,776 | 23,063 | 16,000 | 2,478 | 11,142 | 20,858 |
| ≥ 8 semaines | 17,000 | 3,342 | 10,450 | 23,550 | 17,000 | 5,500 | 6,220 | 27,780 |

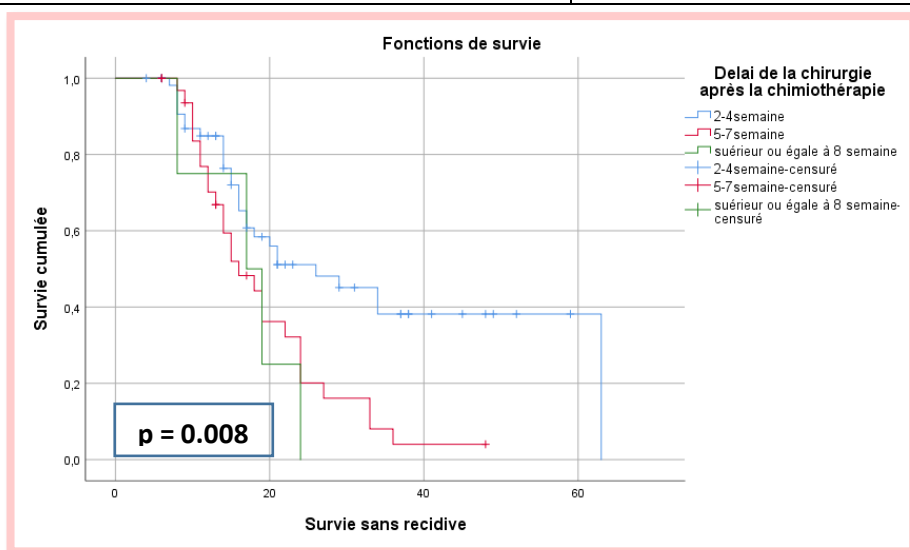


Figure 103 . Courbe de survie sans récurrence en fonction du délai de chirurgie après chimiothérapie

Le taux de SSR pour un délai de **2-4 semaines** était de **93.8%** à 1an, de **85.9%** à 2ans et de **66.9%** à 3 ans versus **41.7%**, **25.2%** et **11%** pour un délai \geq **8 semaines**, respectivement, avec une différence statistiquement significative ($p=0.008$). (Cf. *Tableau102*)

Tableau 102. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie

| Survie sans récurrence | 12 mois | 24 mois | 36 mois | >36 mois | p-value |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|----------|---------|
| 2-4 semaines | 93,8% | 85,9% | 66,9% | 41,7% | |
| 5-7 semaines | 95,2% | 62,4% | 26,9% | 10,0% | 0.008 |
| \geq 8 semaines | 41,7% | 25,2% | 11,0% | 0,0% | |

Plus la chimiothérapie est retardée au-delà de 4 semaines après la chirurgie, moins est élevée la survie sans récurrence.

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

Dans le groupe ECF/ECX/EOX, la moyenne de survie sans récurrence était de **24.231± 2.111** mois pour un délai de **2-4 semaines** versus **14.987± 3.001** mois pour un délai ≥ 8 semaines avec une différence statistiquement significative (**p=0.03**).

Par contre, dans le groupe FLOT, la moyenne de survie sans récurrence était de **36.852± 3.710** mois pour un délai de **2-4 semaines** versus **25.101± 3.679** mois pour un délai ≥ 8 semaines avec une différence statistiquement significative (**p=0.01**). (Cf. **Tableau 103, Figure 104**)

Tableau 103. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie

| Protocole de chimiothérapie | Survie Sans Récurrence | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|-----------------------------|------------------------|---------------|------------|--------------------------------|----------|---------|------------|--------------------------------|----------|
| | | | | Limite < | Limite > | | | Limite < | Limite > |
| ECF/ECX/EOX | 2-4 semaines | <u>24.231</u> | 2.111 | 22.140 | 34.339 | 24.000 | 3.037 | 22.627 | 26.000 |
| | 5-7 semaines | <u>19.691</u> | 1.965 | 18.123 | 22.357 | 19.000 | 3.222 | 18.000 | 23.000 |
| | ≥ 8 semaines | <u>14.987</u> | 3.001 | 12.333 | 16.067 | 14.000 | 2.951 | 16.706 | 25.294 |
| FLOT | 2-4 semaines | 36.852 | 3.701 | 28.630 | 35.170 | 37.000 | 1.789 | 34.012 | 38.000 |
| | 5-7 semaines | 33.431 | 1.855 | 22.369 | 33.543 | 33.000 | 3.852 | 24.201 | 39.799 |
| | ≥ 8 semaines | 25.101 | 3.679 | 24.329 | 31.100 | 26.000 | 3.109 | 20.113 | 28.003 |

p-value=0.05

La survie sans récurrence était plus élevée dans le groupe **FLOT** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et ce, quelque soit le délai de la chirurgie après chimiothérapie, avec une différence significative ($p=0.05$). Cependant, cette survie était encore meilleure pour les patients ayant été opérés dans un délai de **2-4 semaines** après la chimiothérapie.

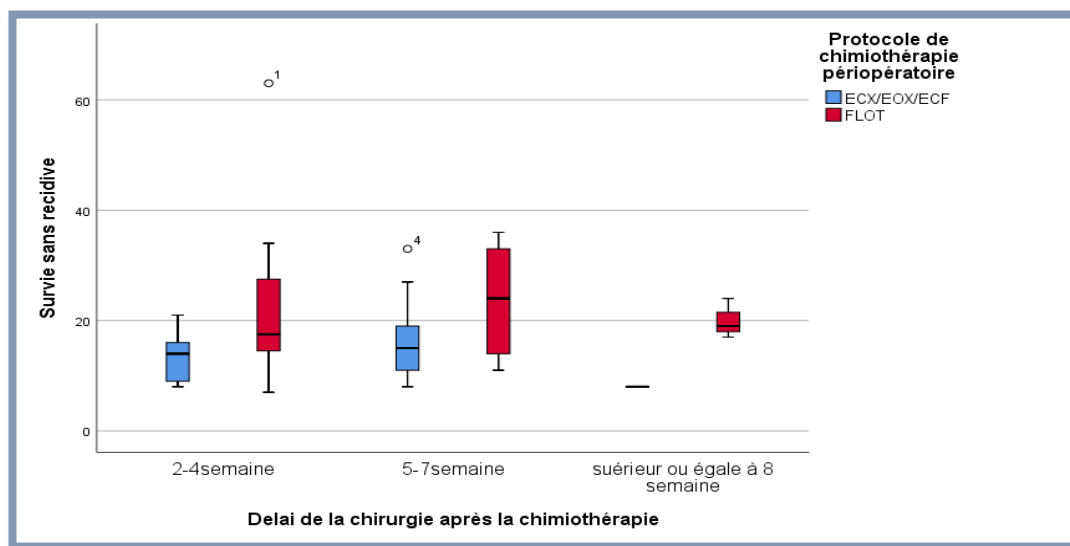


Figure 104. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction du délai de la chirurgie après chimiothérapie entre les deux groupes

II.13.6. Survie sans récurrence en fonction du type de gastrectomie

La survie sans récurrence en fonction du type de gastrectomie réalisée était en moyenne de **27,185 mois** en cas de gastrectomie totale versus **28,046 mois** dans la gastrectomie partielle sans différence statistiquement significative ($p=0.818$). (Cf. *Tableau 104, Figure 105*)

Tableau 104. Moyenne et médiane de la survie sans récurrence en fonction du type de gastrectomie

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95% | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| GT | 27,185 | 2,489 | 22,305 | 32,064 | 20,000 | 2,910 | 14,297 | 25,703 |
| GP | 28,046 | 5,056 | 18,137 | 37,955 | 21,000 | 2,633 | 13,839 | 24,161 |

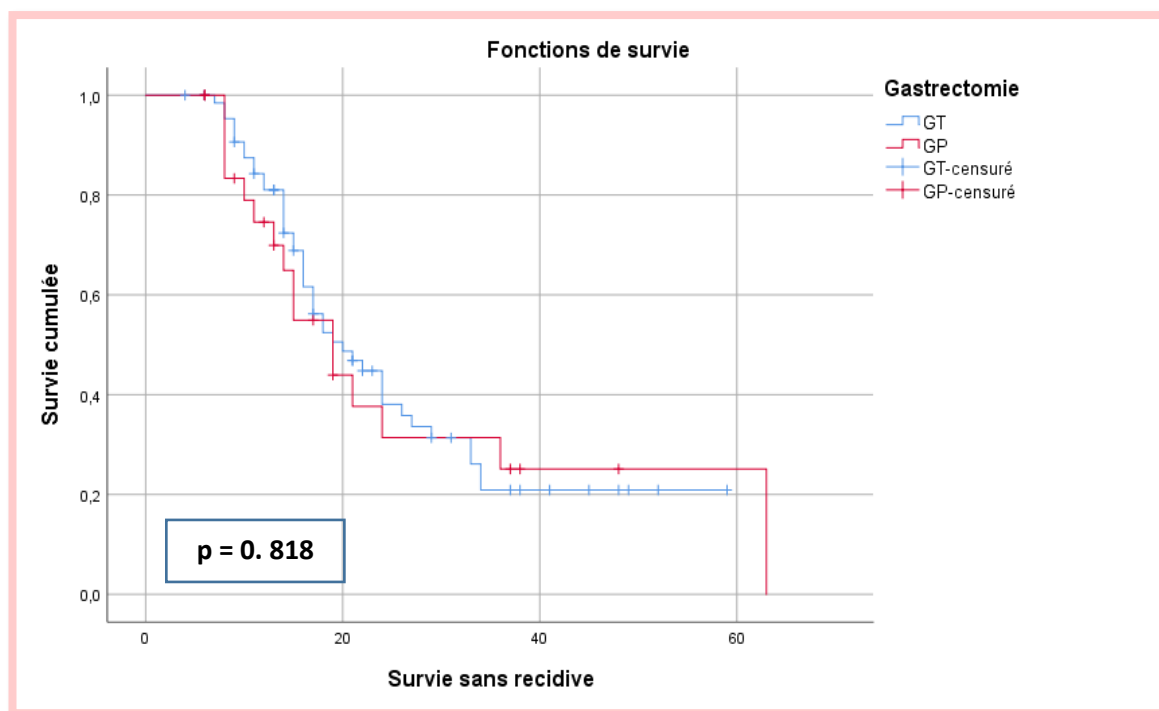


Figure 105. Courbe de survie sans récurrence en fonction du type de gastrectomie

II.13.7. Survie sans récurrence en fonction du délai de la chimiothérapie après chirurgie

La survie sans récurrence en fonction du délai de la chimiothérapie après chirurgie était en moyenne de **33,003 mois** lorsque le délai était entre **2-4 semaines** versus **22,496 mois** lorsqu'il était entre **4-8 semaines** avec une différence statistiquement significative ($p=0.05$).
(Cf. Tableau 105, Figure 106)

Tableau 105. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction du délai de chimiothérapie après chirurgie

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95% | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| 2-4 semaines | 33,003 | 4,359 | 24,459 | 41,546 | 31,000 | 7,972 | 5,374 | 36,626 |
| 4-8 semaines | 22,496 | 2,300 | 17,987 | 27,005 | 18,000 | 1,738 | 14,593 | 21,407 |

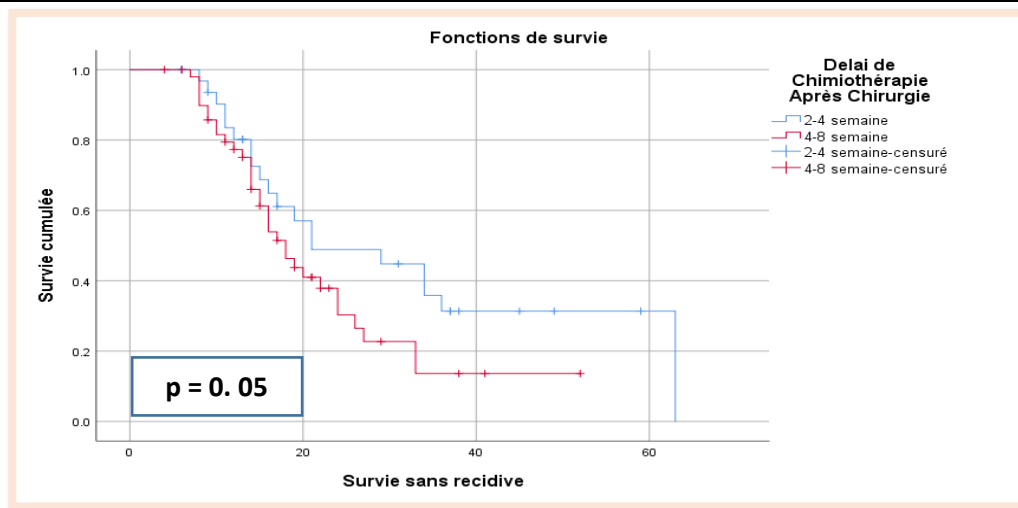


Figure 106. Courbe de survie sans récurrence en fonction du délai de chimiothérapie après chirurgie

Plus la chimiothérapie est retardée au-delà des 4 semaines après la chirurgie, moins est élevée la survie sans récurrence.

II.13.9. Survie sans récurrence en fonction des résultats anatomo-pathologiques de la pièce opératoire

II.13.9.1. Siège de la tumeur

La survie sans récurrence en fonction du siège de la tumeur était en moyenne de **25 mois** pour les tumeurs distales versus **19,54 mois** pour les tumeurs proximales. Les tumeurs diffuses présentaient le taux de survie sans récurrence le plus bas (**11 mois**) avec une différence statistiquement significative ($p=0.047$). (Cf. **Tableau 106**, **Figure 107**)

Tableau 106. Comparaison de la moyenne de survie sans récurrence en fonction du siège de la tumeur

| | Moyenne (mois) | |
|------------------|----------------|------------|
| | Estimation | Erreur std |
| Proximale | 19,54 | 1,756 |
| Distale | 25,12 | 2,056 |
| Diffus | 11.33 | 1,065 |

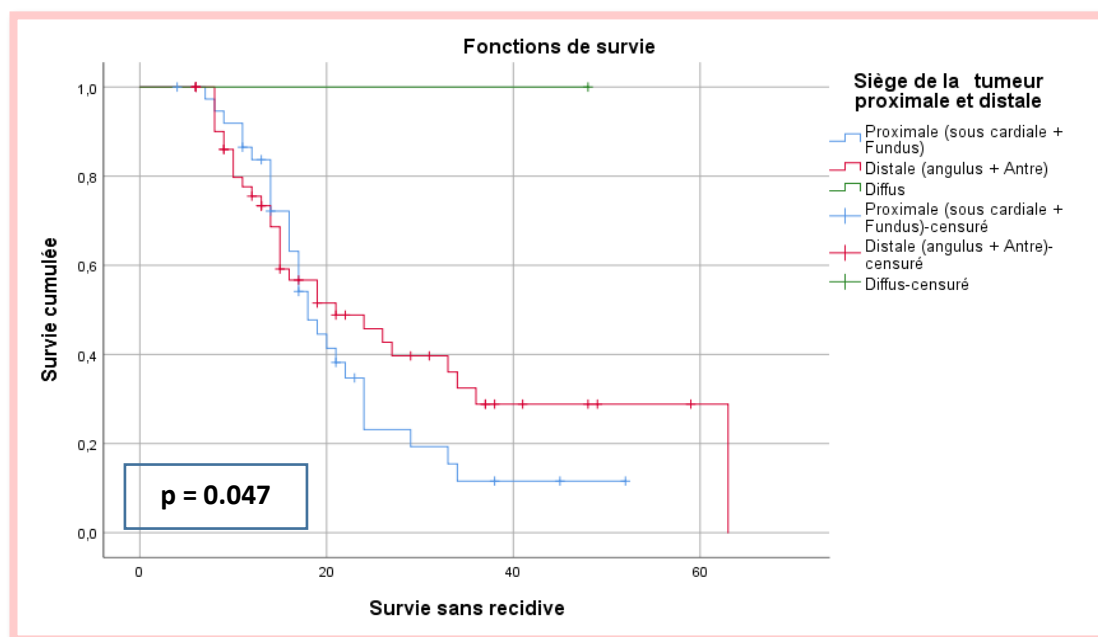


Figure 107. Courbe de la survie sans récurrence en fonction du siège proximal/distale de la tumeur

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

Les taux de survie à partir de 24 mois étaient significativement plus élevés dans le groupe **FLOT** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, aussi bien pour les localisations distales que pour les localisations proximales ou pangastriques.

Le siège **diffus ou pangastrique** présentait les taux de SSR les plus bas quel que soit le type de chimiothérapie reçue.

Pour les tumeurs distales, la SSR à 36 mois était significativement plus élevée dans le groupe de patients ayant reçu du FLOT (**62,9%**) que dans le groupe **ECF/ECX/EOX (48%) (p=0.001)**.

(Cf. **Tableau 107, Figure 108**)

Tableau 107. Taux de survie sans récurrence entre les deux groupes en fonction de la localisation tumorale

| Survie sans récurrence | Siège de la tumeur | 12 mois | 24 mois | 36 mois | p-value |
|------------------------|--------------------|---------|---------|---------|---------|
| ECF/ECX/EOX | Proximale | 95,4% | 32,8% | 13,4% | 0.02 |
| | Distale | 98,9% | 62% | 48% | |
| | Diffus | 40% | 13% | 00% | |
| p-value=0.001 | | | | | |
| FLOT | Proximale | 96,9% | 80,7% | 25,3% | 0.01 |
| | Distale | 99,1% | 79,1% | 62,9% | |
| | Diffus | 48,3% | 19% | 00% | |

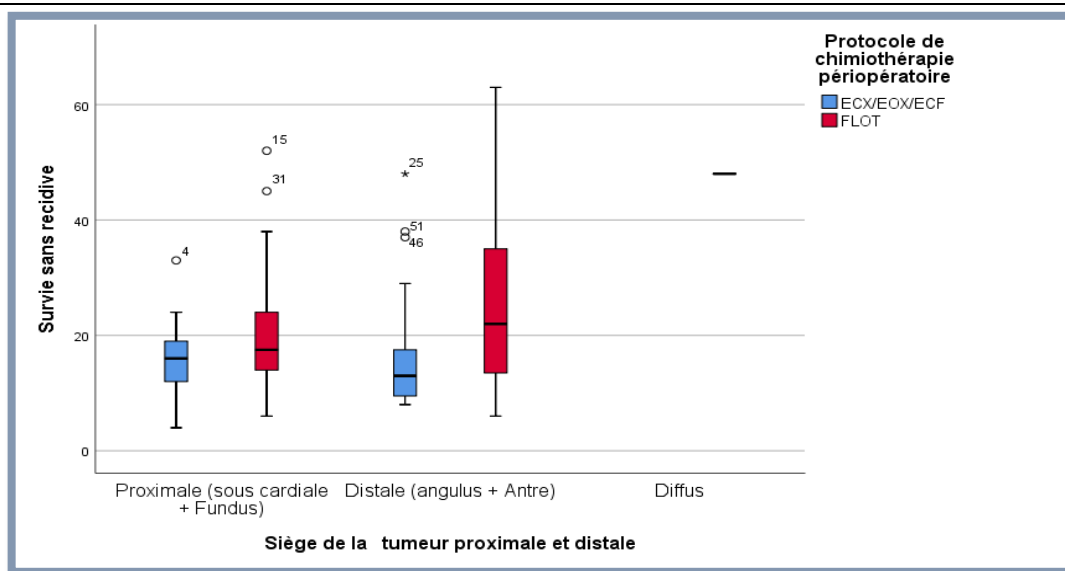


Figure 108. Survie sans récurrence entre les deux groupes en fonction de la localisation tumorale

Les tumeurs proximales récidivent plus fréquemment que les tumeurs distales.

Dans les localisations distales, la survie sans récurrence est plus améliorée par le protocole FLOT comparativement au protocole ECF/ECX/EOX.

II.13.9. 2. Survie sans récurrence en fonction de la taille de la tumeur

La survie sans récurrence en fonction de la taille de la tumeur était en moyenne de **34,731 mois** pour les tumeurs de 0,5 à 2cm versus **27,509 mois** pour les tumeurs de 2 à 4cm versus **17,633 mois** pour les tumeurs de plus de 4cm, avec une différence statistiquement significative ($p=0.029$). (Cf. *Tableau 108*)

Tableau 108 . Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction de la taille tumorale

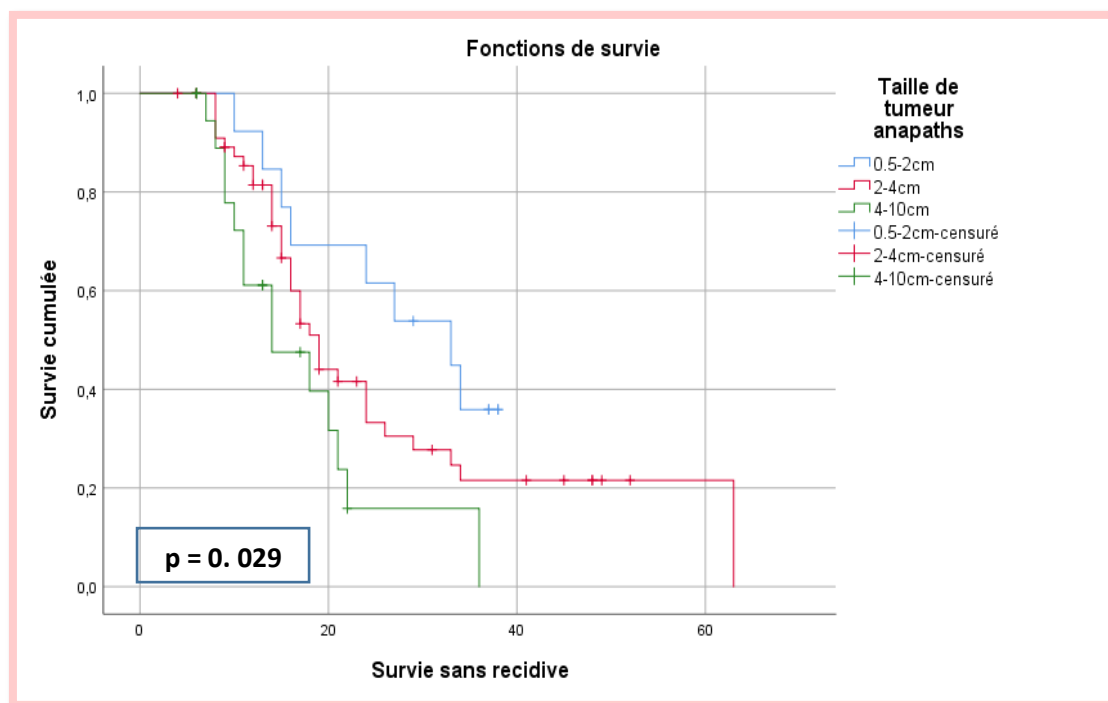
| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| 0.5-2cm | 34,731 | 2,900 | 22,047 | 33,415 | 33,000 | 7,634 | 18,037 | 47,963 |
| 2-4cm | 27,509 | 3,072 | 21,489 | 33,530 | 23,000 | 1,375 | 16,304 | 25,696 |
| 4-10cm | 17,633 | 2,452 | 12,826 | 22,439 | 14,000 | 4,008 | 6,144 | 21,856 |

Les taux de survie sans récurrence à 36 mois étaient significativement plus élevés pour les tumeurs < 2cm que pour les tumeurs entre 2-4cm et les tumeurs > 4cm ($p=0.029$).

(Cf. Tableau 109, Figure 109)

Tableau 109. Taux de survie sans récurrence en fonction de la taille de la tumeur en mois

| | 12 mois | 24 mois | 36 mois | >36 mois | p-value |
|---------|---------|---------|---------|----------|---------|
| 0.5-2cm | 91,7% | 86,9% | 55,2% | 30,0% | |
| 2-4cm | 77,2% | 56,2% | 46,9% | 11,7% | 0.029 |
| 4-10cm | 72,1% | 10,3% | 1,7% | 0,0% | |



II.13.9. 3. Survie sans récurrence en fonction de la marge de résection proximale

La survie sans récurrence en fonction de la marge de résection proximale de la tumeur était en moyenne de **28,964 mois** lorsque la marge était entre 2-14cm versus **14,036 mois** - soit deux fois moins - lorsque la marge était entre 1-2cm, avec une différence statistiquement significative ($p=0.005$). (Cf. **Tableau 110**)

Tableau 110. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction de la marge de résection proximale

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95% | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| 1-2cm | 14,036 | 1,762 | 10,583 | 17,490 | 14,000 | 3,869 | 6,418 | 21,582 |
| 2-14cm | 28,964 | 2,587 | 23,894 | 34,034 | 20,000 | 2,141 | 15,804 | 24,196 |

Les taux de survie sans récurrence étaient significativement plus élevés en cas de marge proximale > 2cm qu'en cas de marge < 2cm ($p=0.005$) (Cf. **Tableau 111**)

Tableau 111. Pourcentage de survie sans récurrence en fonction de la marge de résection proximale

| Survie sans récurrence | 12 mois | 24 mois | 36 mois | >36 mois | p-value |
|------------------------|---------|---------|--------------|----------|--------------|
| 1-2cm | 58,6% | 36,9% | 0,0% | 0,0% | 0.005 |
| 2-14cm | 92,4% | 86,6% | 63,8% | 11,7% | |

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

Quand la marge de résection proximale était située entre **2-14 cm**, la médiane de survie sans récurrence était plus élevée dans le protocole **FLOT** que dans le protocole **ECF/ECX/EOX (p=0.005)**.

Par contre, la médiane de survie sans récurrence restait faible quand la marge de résection proximale était plus courte, entre **1-2 cm** et ce, quelque soit le protocole de chimiothérapie reçue. (Cf. Figure 110, 111)

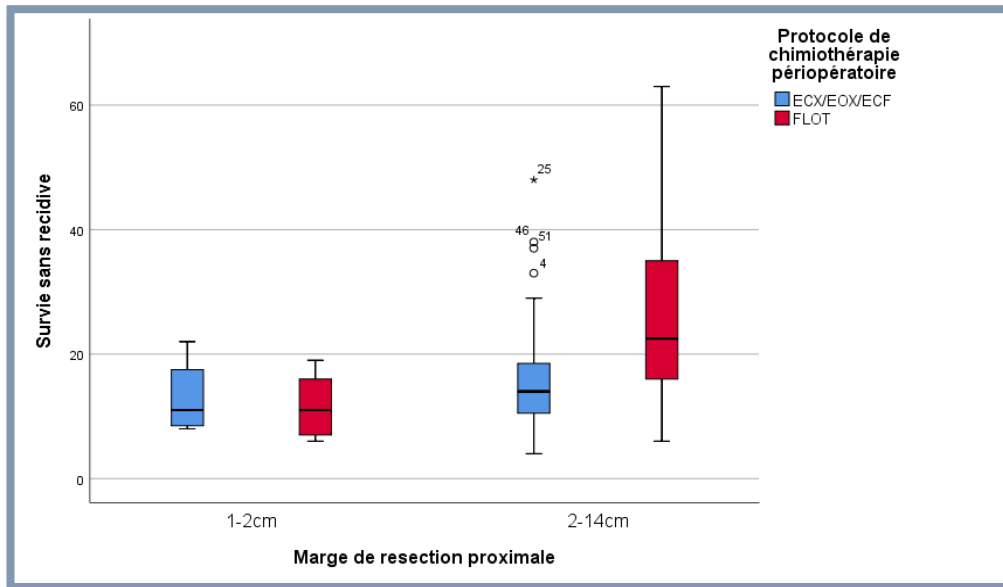


Figure 110. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction de la marge de résection proximale entre les deux protocoles

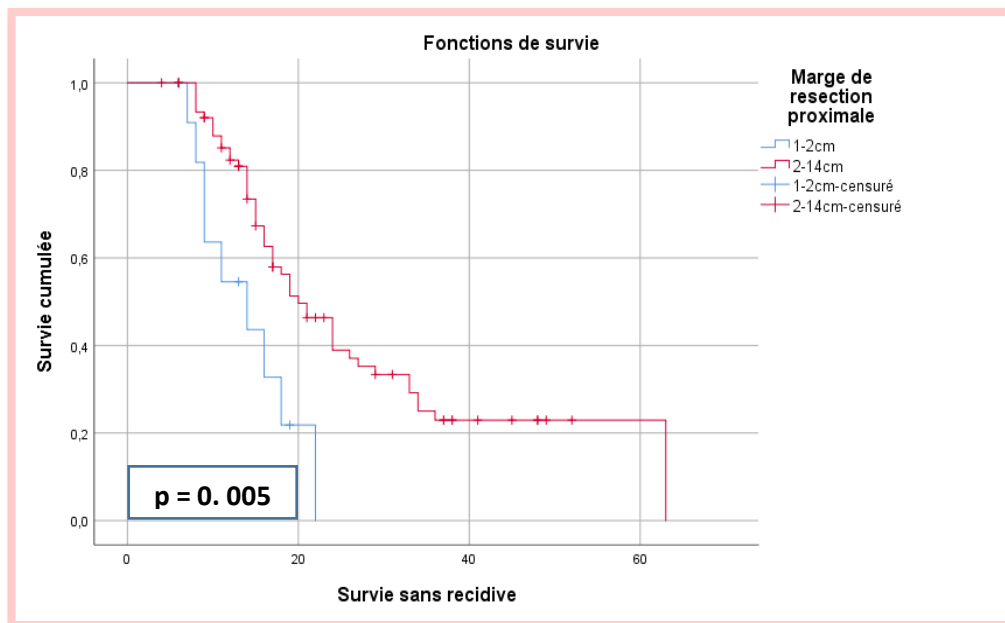


Figure 111. Courbe de survie sans récurrence en fonction de la marge de résection proximale

4. Survie sans récurrence en fonction de la marge de résection distale :

La survie sans récurrence en fonction de la marge de résection distale était en moyenne de **32,899 mois** lorsque la marge distale était ≥ 1 cm versus **19,885 mois** en cas de marge distale de **0-1 cm** avec une différence statistiquement significative ($p=0.003$). (Cf. *Tableau 112*)

Tableau 112. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction de la marge de résection distale

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|--------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| 0-1cm | 19,885 | 2,014 | 15,936 | 21,833 | 19,000 | 2,504 | 12,093 | 21,907 |
| ≥ 1 cm | 32,899 | 3,133 | 23,758 | 36,040 | 31,000 | 3,665 | 16,817 | 34,183 |

Les taux de SSR pour une marge distale entre **0-1 cm** étaient de **12.1%** à 1an, de **9.5%** à 2ans et **00%** à 3 ans versus **83.8%**, **83%** et **72%** pour une marge $\geq 1\text{cm}$ respectivement, avec une différence statistiquement significative ($p=0.003$). (Cf. *Tableau 113*, *Figure 112*)

Tableau 113. Taux de survie sans récurrence en fonction de la marge de résection distale

| Survie sans Récidive | 12 mois | 24 mois | 36 mois | > 36 mois | p-value |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|-----------|--------------|
| 0-1cm | 12,1% | 9,5% | 0,0% | 0,0% | 0.003 |
| $\geq 1\text{cm}$ | 83,8% | 83,0% | 72,1% | 11,7% | |

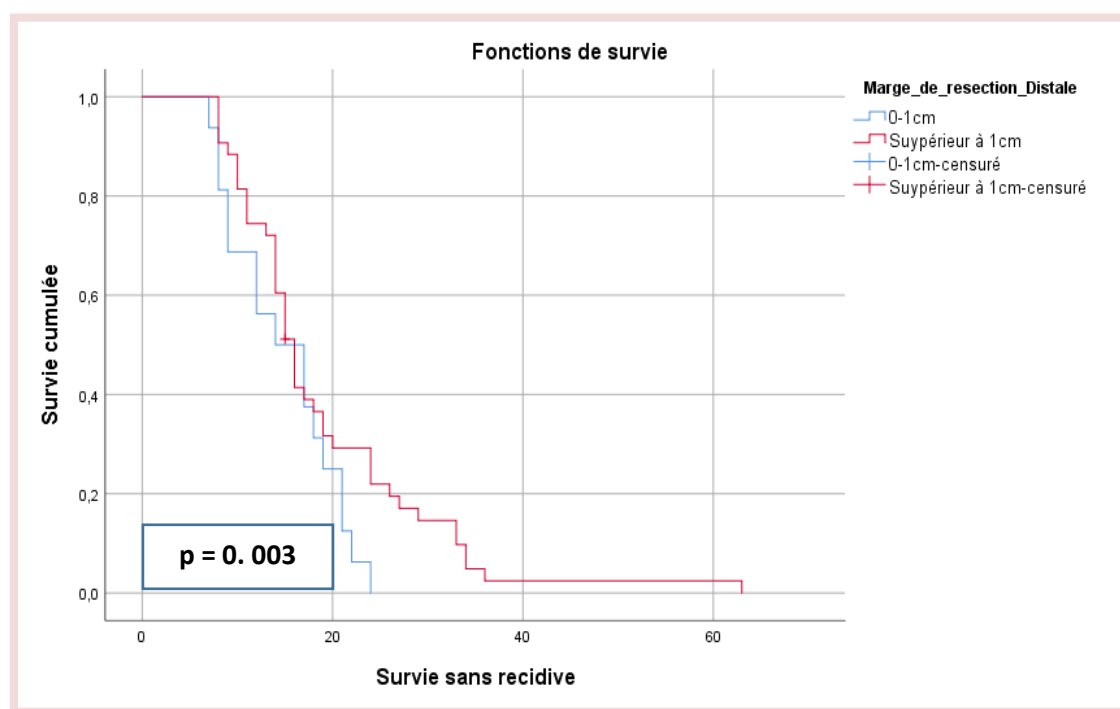


Figure 112. Courbe de survie sans récurrence en fonction de la marge de résection distale

II.13.9. 4. Survie sans récurrence en fonction de la classification de Lauren

La survie sans récurrence en fonction de la classification de Lauren était en moyenne de **30,522 mois** pour le type intestinal versus **21,4 mois** pour le type diffus avec une différence statistiquement significative ($p=0.031$). (Cf. **Tableau 114**, **Figure 113**)

Tableau 114. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction de la classification de Lauren

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|--------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| Intestinal | 30,522 | 3,445 | 23,771 | 37,274 | 21,000 | 2,195 | 16,698 | 25,302 |
| Diffus | 21,400 | 3,702 | 14,144 | 28,656 | 16,000 | 1,581 | 12,901 | 19,099 |

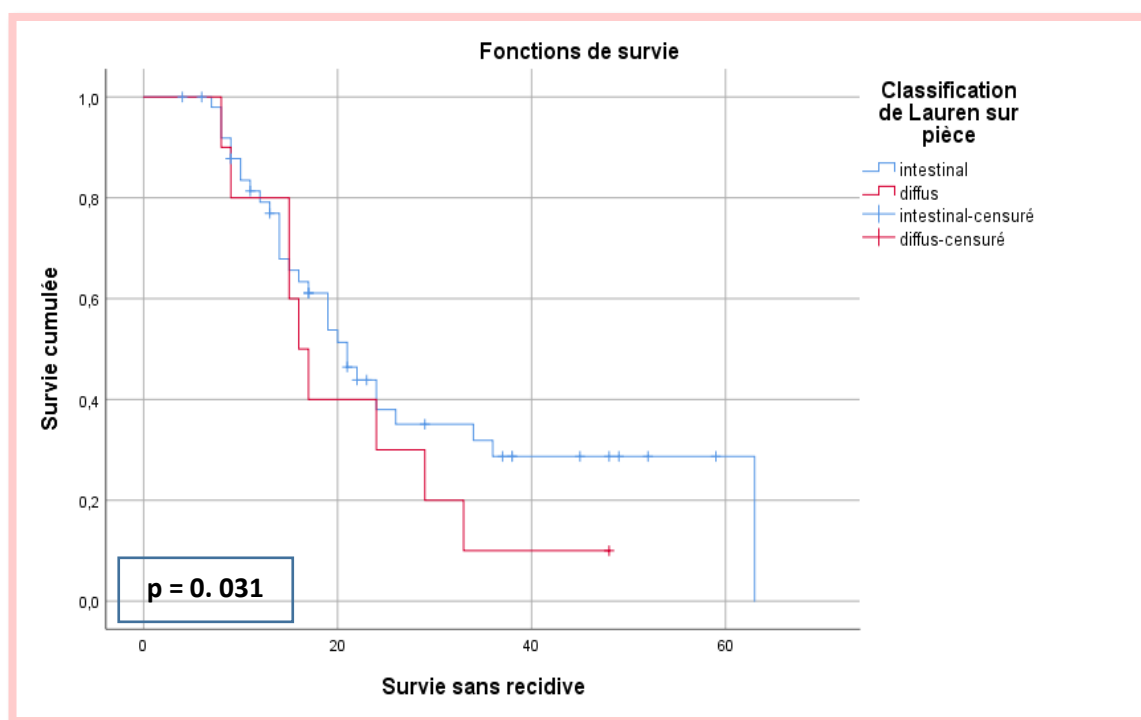


Figure 113. Courbe de survie sans récurrence en fonction de la classification de Lauren

Les taux de SSR pour le type **intestinal** étaient de **99.7%** à 1an, de **96.9%** à 2ans et de **65.2%** à 3 ans versus **75.1%**, **36.7%** et **06.9%** pour le type **diffus** respectivement, avec une différence statistiquement significative (**p=0.001**) (Cf. *Tableau 115*)

Tableau 115. Taux de survie sans récurrence en fonction de la classification de Lauren

| Survie sans récurrence | 12 mois | 24 mois | 36 mois | >36 mois | p-value |
|------------------------|---------|---------|---------|----------|--------------|
| Intestinal | 99,7% | 96,9% | 65,2% | 40,0% | 0.001 |
| Diffus | 75.1% | 36,7% | 06,9% | 00% | |

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

La survie sans récurrence était significativement plus élevée dans le protocole **FLOT** que dans le protocole **ECF/ECX/EOX** pour le type **intestinal** de la classification de Lauren.

Par contre, pour le **type diffus**, la survie sans récurrence reste faible quel que soit le type de chimiothérapie reçue. **(Cf. Figure 114)**

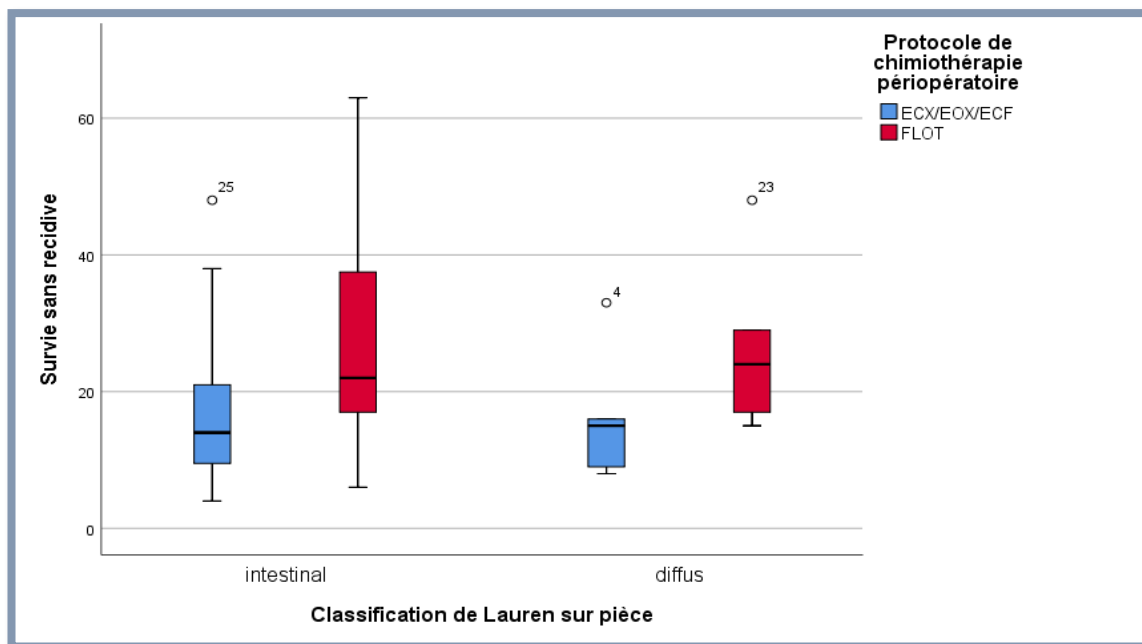


Figure 114. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction de la classification de Lauren entre les deux groupes

Le type diffus récidive plus fréquemment que le type intestinal. Dans notre étude, le protocole FLOT n'a pas amélioré sa survie sans récurrence de façon significative par rapport au protocole ECF/ECX/EOX.

II.13.9. 5. Survie sans récurrence en fonction du degré de différenciation

La survie sans récurrence en fonction du degré de différenciation de la tumeur était en moyenne de **33,631 mois** pour le type bien à moyennement différencié versus **15,833 mois** - soit deux fois moins - pour le type peu à indifférencié (**p=0.001**). (Cf. **Tableau 116**, **Figure 115**)

Tableau 116. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction du degré de différenciation

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | | p value |
|------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur Std | Intervalle de confiance à 95% | | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > | |
| Bien/Moy différencié | 33,631 | 4,492 | 24,828 | 42,435 | 29,000 | 3,136 | 12,854 | 25,146 | 0.001 |
| Peu/In différencié | 15,833 | 2,996 | 12,962 | 21,705 | 19,000 | 1,673 | 15,720 | 22,280 | |

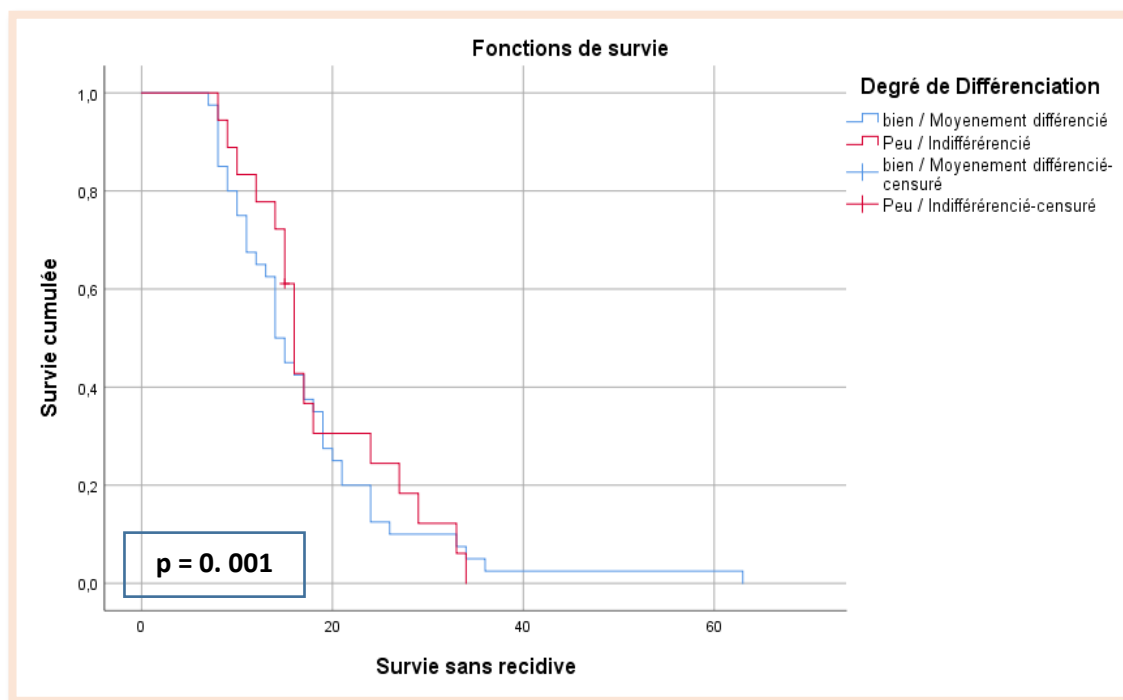


Figure 115. Courbe de survie sans récurrence en fonction du degré de différenciation

Les taux de SSR pour les type **bien à moyennement différenciés** étaient de **95.5%** à 1an, de **95.5%** à 2ans et de **61.5%** à 3ans versus **46.9%**, **27.2%** et **13.4%** pour le type **peu à Indifférencié** respectivement, avec une différence statistiquement significative (**p=0.001**) (Cf. *Tableau 117*)

Tableau 117. Taux de la survie sans récurrence en fonction du degré de différenciation

| Survie sans récurrence | 12 mois | 24 mois | 36 mois | > 36 mois | p-value |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|-----------|--------------|
| Bien/Moyennement différencié | 95,5% | 95,5% | 61,5% | 53,7% | 0.001 |
| Peu/ Indifférencié | 46,9% | 27,2% | 13,4% | 0,0% | |

Les adénocarcinomes bien et moyennement différenciés exposent à moins de récurrences que les adénocarcinomes peu à indifférenciés avec des survies sans récurrence significativement plus élevées : près de 5 fois plus élevées à 36 mois.

II.13.9. 6. Survie sans récurrence en fonction du ypT

La survie sans récurrence en fonction de **ypT** de la tumeur était en moyenne de **42.1 mois** pour le stade **ypT0** versus **35.8 mois** pour le stade **ypT1** versus **33,631 mois** pour le stade **ypT2** versus **16,05 mois** pour le stade **ypT3** versus **11,44 mois** pour le stade **ypT4** avec une différence statistiquement significative ($p=0.001$). (Cf. **Tableau 118**, **Figure 116**)

Tableau 118. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction du stade ypT

| Survie Sans Récurrence | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|------------------------|---------------------|------------|--------------------------------|---------|---------|------------|--------------------------------|----------|
| | | | Limite< | Limite> | | | Limite< | Limite > |
| ypT0 | <u>42.10</u> | 4.066 | 56.333 | 60.000 | 58.000 | 4.011 | 56.856 | 60.698 |
| ypT1 | 35.8 | 2.378 | 32.000 | 38.213 | 35.000 | 2.321 | 32.147 | 37.410 |
| ypT2 | 33.98 | 2.032 | 31.478 | 34.601 | 32.000 | 1.822 | 29.968 | 34.000 |
| ypT3 | 16.05 | 1.556 | 15.963 | 19.000 | 17.000 | 2.110 | 15.951 | 19.357 |
| ypT4 | <u>11.44</u> | 1.501 | 19.477 | 29.000 | 12.000 | 2.009 | 20.000 | 28.747 |

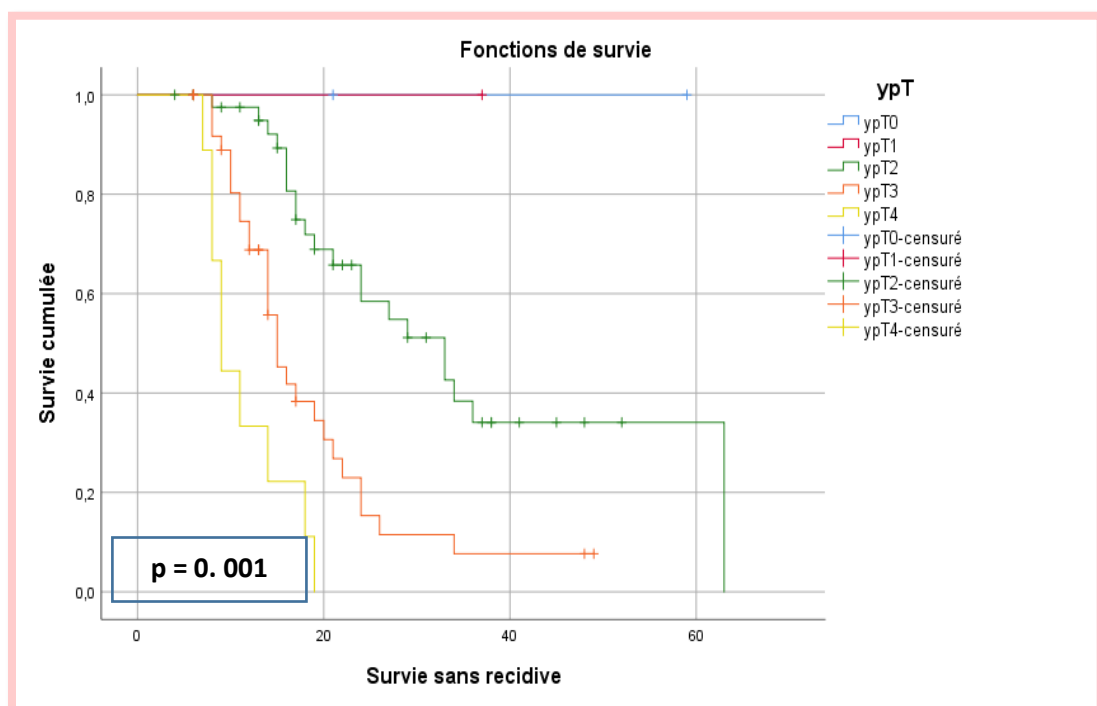


Figure 116 . Courbe de survie sans récurrence en fonction du stade ypT

Les taux de la SSR pour le stade **localisé (ypT0-T1-T2)** étaient de **98.9%** à **1an**, de **95.6%** à **2ans** et de **87.3%** à **3 ans** versus **83.8%**, **43.2%** et **22.6 %** pour le stade **localement avancé (ypT3-T4)**, respectivement. (Cf. **Tableau 119, Figure 117**)

Tableau 119. Comparaison des taux de survie sans récurrence en fonction du ypT

| Survie Sans Récidive | 12 mois | 24 mois | 36mois | >36 mois | p-value |
|-----------------------------------|---------|---------|--------------|----------|--------------|
| Stade localisé (ypT0-T1-T2) | 98.9% | 95.6% | 87.1% | 78.3% | 0.003 |
| Stade localement avancé (ypT3-T4) | 83,8% | 43.2% | 22.6% | 10.0% | |

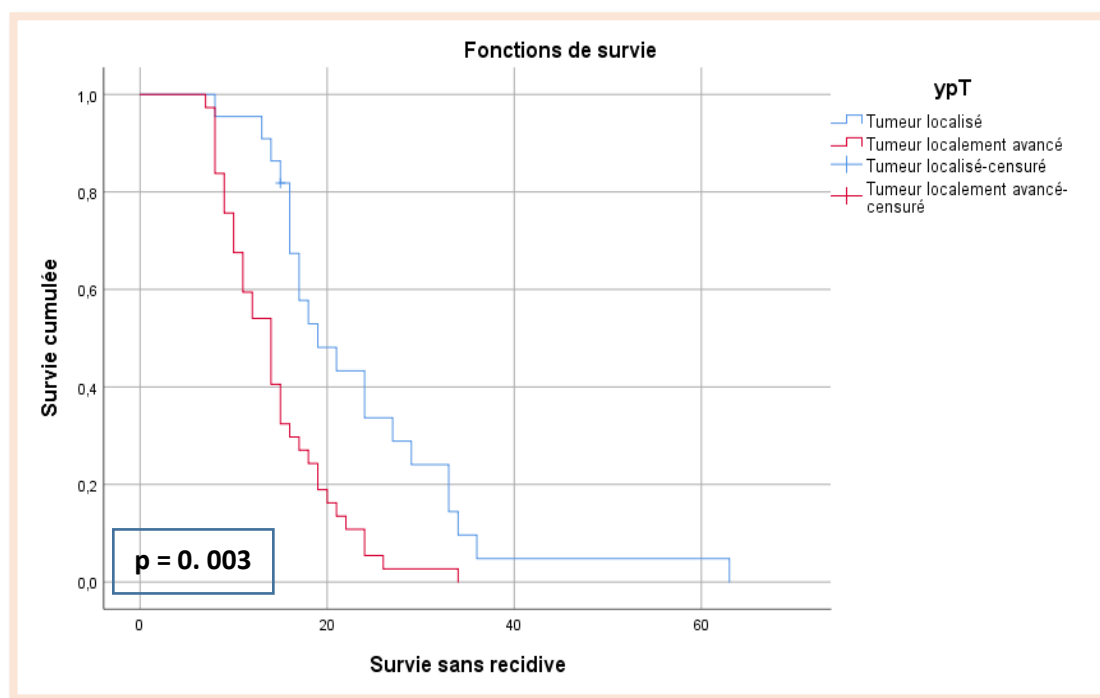


Figure 117 . Courbe de survie sans récurrence en fonction du stade localisé/localement avancé de la tumeur

II.13.9. 7. Survie sans récurrence en fonction du ypN

La survie sans récurrence moyenne des patients classés ypN0 était de **40,732 mois** versus pour **17,779 mois** pour les patients classés **ypN1** versus **12,273 mois** pour le stade **ypN2** versus **11,5 mois** pour le stade **ypN3a**, avec une différence statistiquement significative ($p=0.0001$). (Cf. Tableau 121, Figure 118)

Tableau 121. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction du ypN

| Survie Sans récurrence | Moyenne | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | | Médiane | Ecart type | Intervalle de confiance à 95 % | |
|------------------------|---------|------------|--------------------------------|----------|---------|------------|--------------------------------|----------|
| | | | Limite < | Limite > | | | Limite < | Limite > |
| N0 | 40,732 | 3,618 | 33,641 | 47,822 | 34,000 | 3,475 | 27,188 | 40,812 |
| N1 | 17,779 | 1,176 | 15,473 | 20,084 | 16,000 | 0,707 | 14,615 | 17,385 |
| N2 | 12,273 | 1,538 | 9,258 | 15,287 | 10,000 | 1,651 | 6,763 | 13,237 |
| N3a | 11,500 | 1,352 | 8,850 | 14,150 | 10,000 | 0,775 | 8,482 | 11,518 |

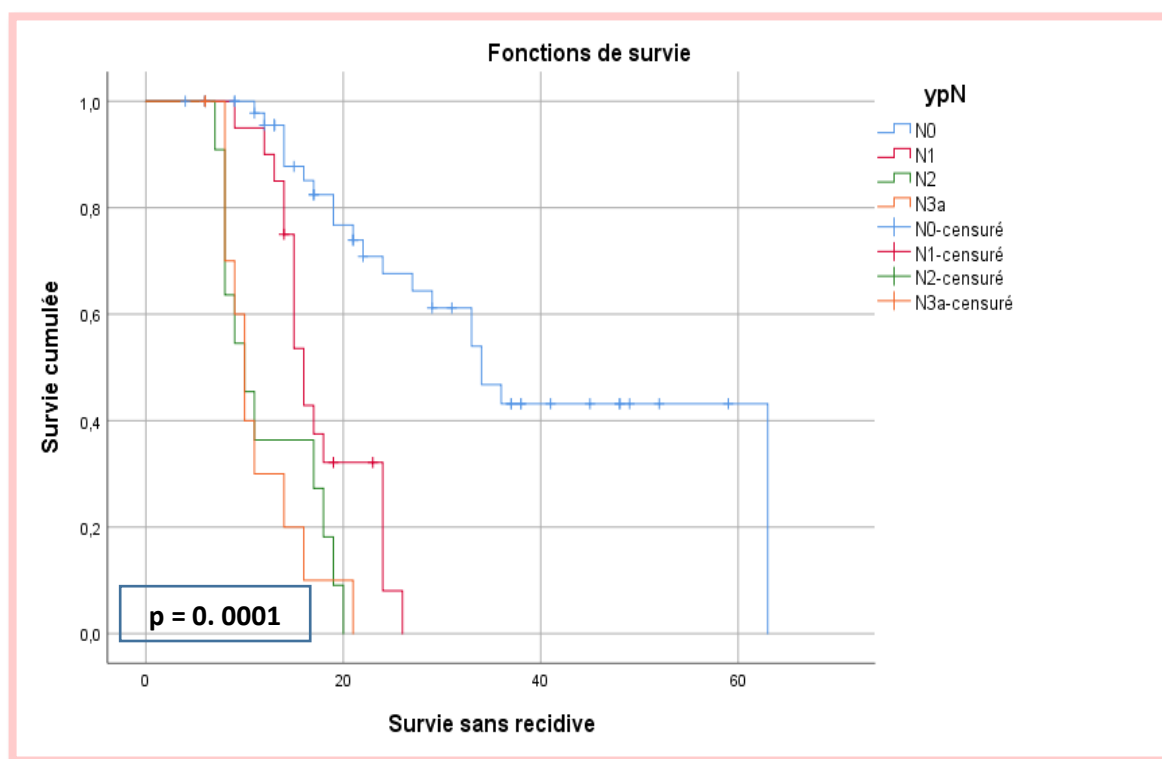


Figure 118. Courbe de survie sans récurrence en fonction de ypN

Les taux de survie sont significativement meilleurs chez les patients classés ypN0 que chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire ypN+ ($p=0.0001$).

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

Pour les patients classés **ypN0**, la SSR était meilleure qu'en cas de **ypN+** dans les deux groupes de chimiothérapie mais sans différence significative (**p=0.123**).

Par contre, chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire, **ypN+**, la SSR était significativement plus basse, voire nulle à partir de ypN2 (3 à 6 ganglions atteints), aussi bien dans le groupe ECF/ ECX/EOX (**p=0.0001**) que dans le groupe FLOT (**p=0.001**).

Mais la survie sans récurrence reste faible dans le groupe FLOT chez les patients classés **ypN+** mais significativement moins faible que dans le groupe **ECF/ECX/EOX** (**p=0.021**).

(Cf. Tableau 122, Figure 119)

Tableau 122. Taux de survie sans récurrence en fonction du ypN entre les deux groupes de chimiothérapie

| Survie sans récurrence | | 12 mois | 24 mois | 36 mois | > 36 mois | p-value |
|------------------------|-------|---------|---------|---------|-----------|---------------|
| ECX/EOX/ECF | ypN0 | 85,7% | 85,7% | 65,7% | 40% | 0.0001 |
| | ypN1 | 75,7% | 55,7% | 10,0% | 00% | |
| | ypN2 | 54,3% | 12,9% | 00% | 00% | |
| | ypN3a | 54,3% | 00% | 0,0% | 00% | |
| p-value=0.021 | | | | | | |
| FLOT | ypN0 | 99% | 94,3% | 71,7% | 64,3% | 0.001 |
| | yp N1 | 90,0% | 81,7% | 24,3% | 0,0% | |
| | ypN2 | 88,7% | 43,0% | 0,0% | 0,0% | |
| | ypN3a | 48,7% | 33,0% | 0,0% | 0,0% | |

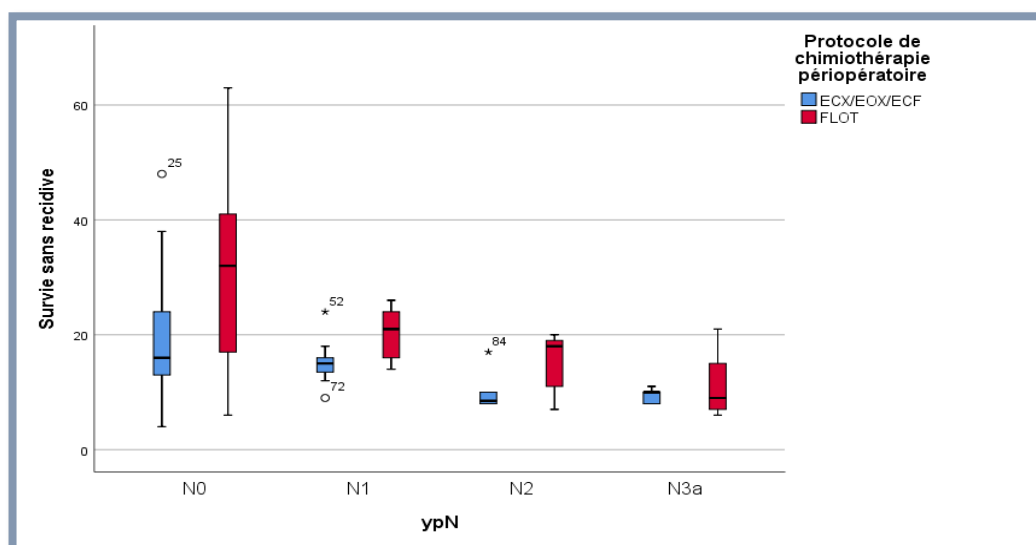


Figure 119. Survie sans récurrence en fonction du statut ypN entre les deux groupes de chimiothérapie

II.13.9. 8. Survie sans récurrence en fonction du Ratio N+/N (LNR)

En utilisant la courbe de corrélation ROC, on a défini la valeur de **0,20** comme une valeur seuil optimale (*cut-off*) du ratio ganglionnaire, prédictive de récurrence des patients dans les deux groupes de patients. (Cf. **Figure 120**)

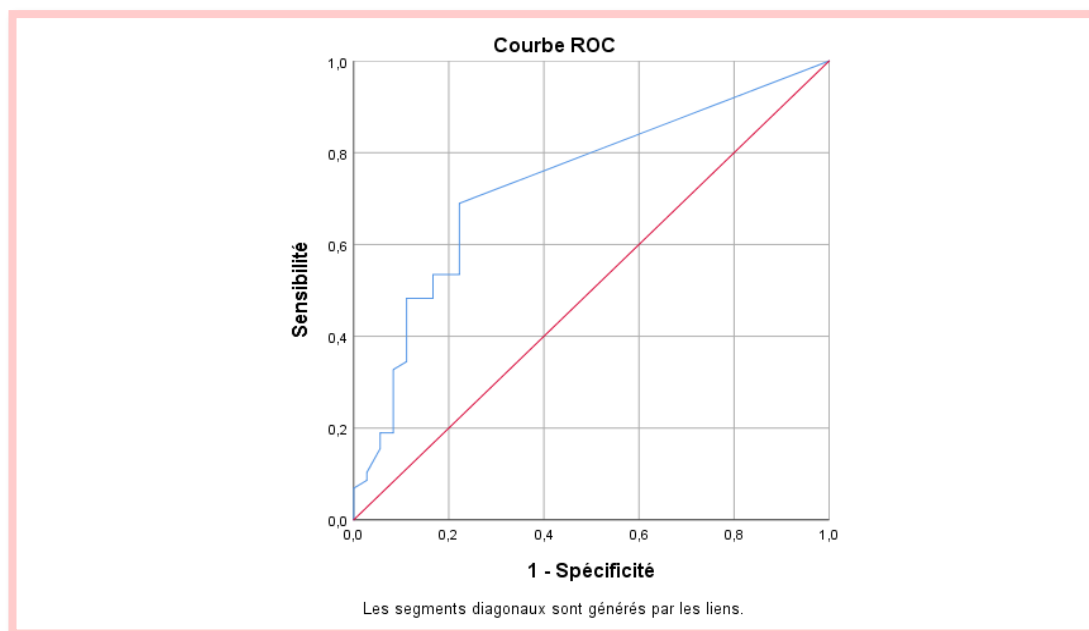


Figure 120. Courbe de corrélation de la survie sans récurrence en fonction du Ratio N+/N

La survie sans récurrence en fonction du LNR était en moyenne de **33.095 mois** pour un **LNR ≤ 0.20** versus **17,852 mois** pour un **LNR >0.20** avec une différence statistiquement significative ($p=0.0001$). (Cf. **Tableau 123, Figure 121**)

Tableau 123. Comparaison de la moyenne et la médiane de survie sans récidence en fonction du Ratio N+/N

| Survie sans récidence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|-----------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95% | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne< | Borne > |
| LNR ≤ 0.2 | 33.095 | 2.060 | 27.133 | 37,000 | 34,000 | 3,525 | 27,188 | 36,112 |
| LNR > 0.2 | 17.852 | 1,272 | 15,358 | 20,345 | 16,000 | 0,941 | 14,156 | 17,844 |

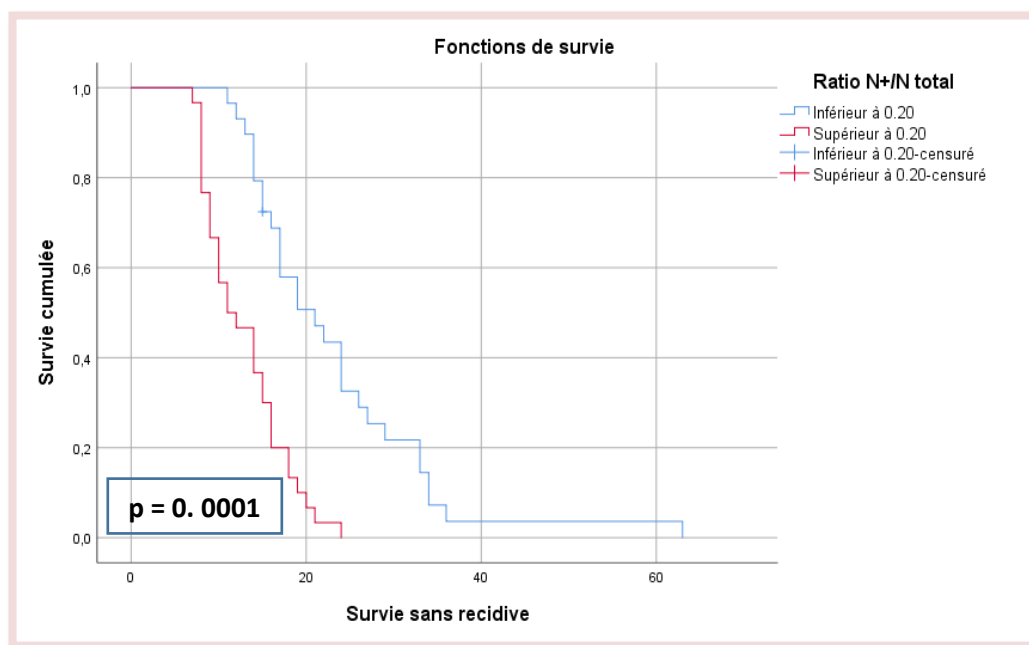


Figure 121. Courbe de survie sans récidence en fonction du ratio N+/N

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

Les taux de SSR étaient significativement meilleurs en cas de **LNR \leq 0.2** qu'en cas de **LNR $>$ 0.2** et ce, dans les deux groupes de chimiothérapie.

Mais en cas de **LNR \leq 0.2**, la SSR avait été plus élevée chez les patients ayant reçu le protocole **FLOT** que chez les patients ayant reçu le protocole **ECF/ECX/EOX (70% versus 55.4%, p=0.05)**. (Cf. Tableau 124, Figure 122, 123)

Tableau 124. Comparaison des taux de survie sans récurrence en fonction du ratio N+/N entre les deux groupes

| Survie sans récurrence | | 12 mois | 24 mois | 36 mois | > 36mois | p-value |
|------------------------|--------------------------------|---------|---------|---------|----------|---------------|
| ECX/EOX/ECF | LNR\leq0.2 | 83,1% | 83.1% | 55,4% | 50.9% | 0.0001 |
| | LNR$>$0.2 | 75,7% | 35,7% | 2,4% | 00% | |
| p-value=0.05 | | | | | | |
| FLOT | LNR\leq0.2 | 98.1% | 92.5% | 70% | 66.3% | 0.001 |
| | LNR$>$0.2 | 77.2% | 42% | 11.9% | 07% | |

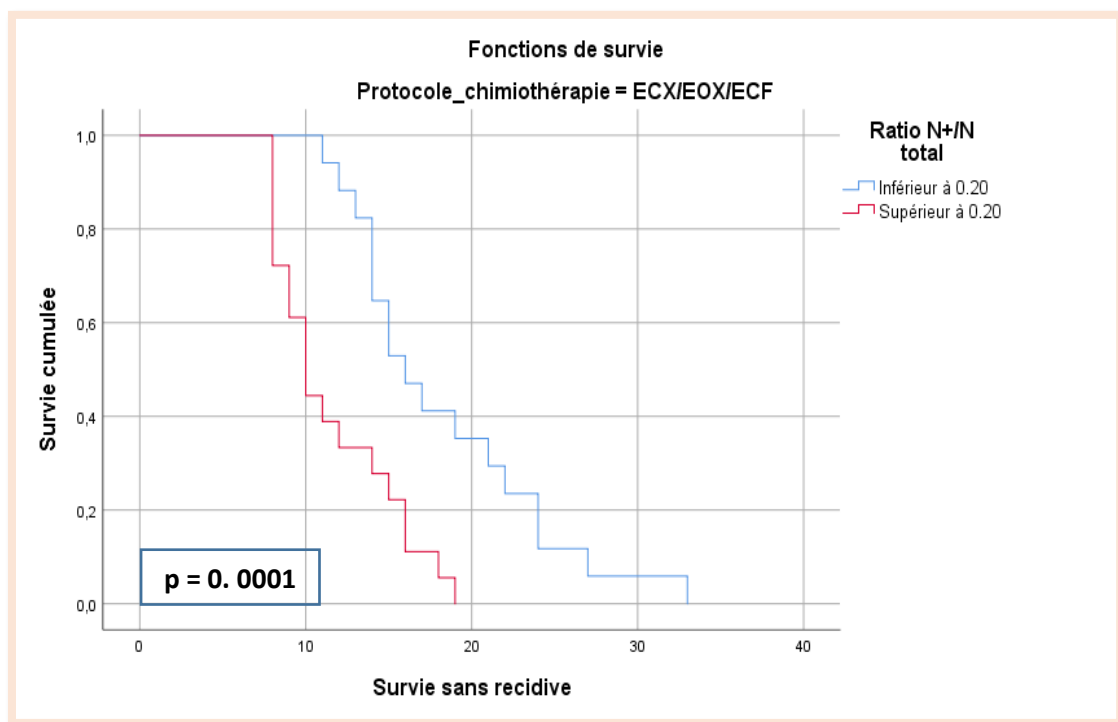


Figure 122. Courbe de survie sans récurrence en fonction du ratio N+/N avec le protocole ECF/ECX/EOX

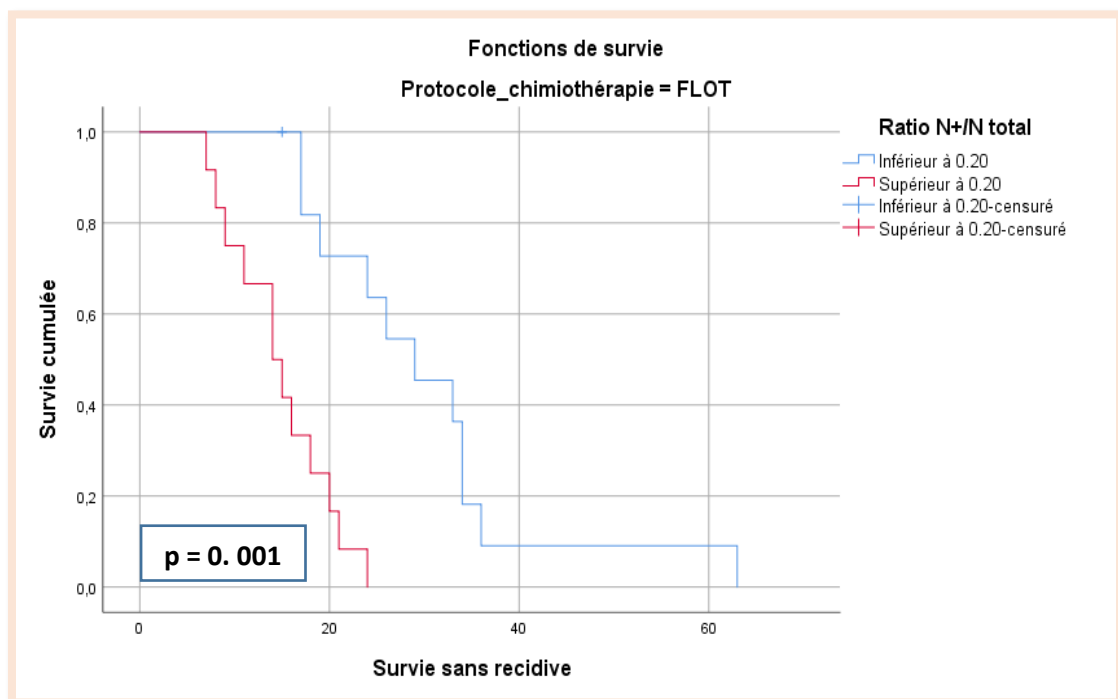


Figure 123. Courbe de survie sans récurrence en fonction du ratio N+/N avec le protocole FLOT

II.13.9. 13. Survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires

La survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires au sein de la tumeur était en moyenne de **43,812 mois** en absence d'embolies vasculaires versus **17,702 mois** en leur présence, avec une différence statistiquement significative (**p=0.001**).

(Cf. Tableau 125, Figure 124)

Tableau 125. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95% | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| Embolies Vasculaires - | 43,812 | 4,232 | 35,518 | 52,106 | 43,000 | 0,000 | . | . |
| Embolies Vasculaires + | 17,702 | 1,256 | 15,241 | 20,163 | 16,000 | 1,198 | 13,652 | 18,348 |

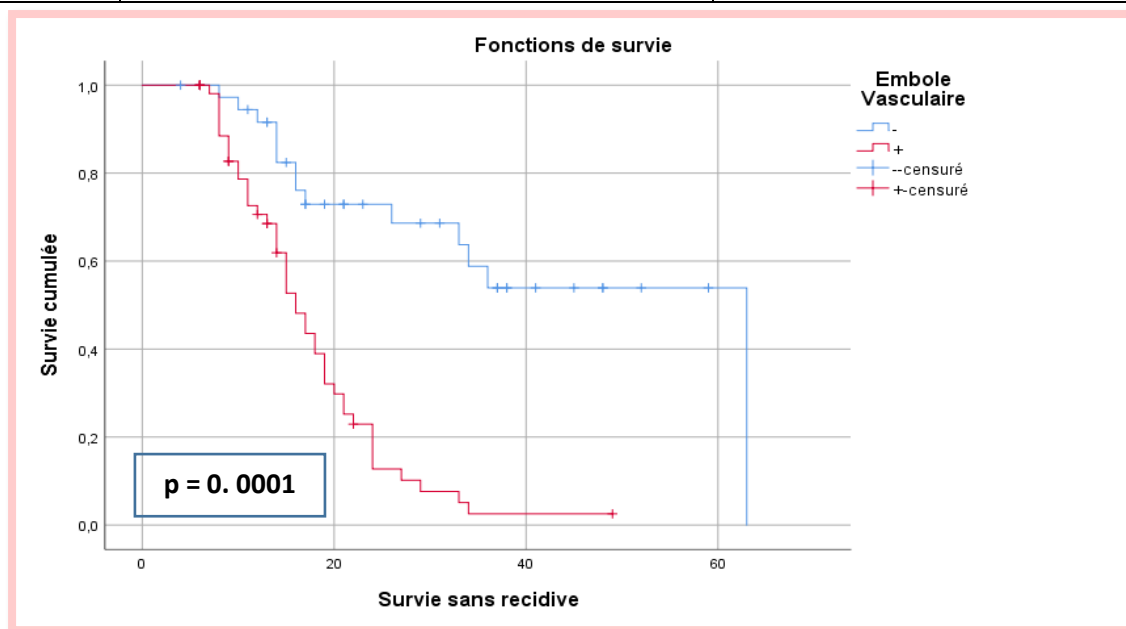


Figure 124. Courbe de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires

Le taux de SSR était significativement plus élevé chez les patients n'ayant pas d'embolies vasculaires par rapport à ceux qui en avaient (**p = 0.0001**).

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

Chez les patients sans embolies vasculaires, la survie sans récurrence était significativement meilleure dans le groupe **FLOT** que dans le groupe **ECX/ECX/EOX** ($p=0.03$).

En présence d'embolies vasculaires par contre, la survie sans récurrence était faible dans les deux groupes mais plus élevée dans le groupe **FLOT** ($p=0.01$). (Cf. **Tableau 126, Figure 125**)

Tableau 126. Comparaison des taux de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires entre les deux groupes

| Survie sans récurrence | | 12 mois | 24 mois | 36 mois | > 36 mois | p-value |
|-----------------------------|------|---------|---------|--------------|-----------|---------------|
| ECF/ECX/EOX | EV - | 75,7% | 41,4% | 12,9% | 0,0% | 0.0001 |
| | EV + | 44,3% | 12,9% | 2,1% | 0,0% | |
| p-value : *EV- =0.03 | | | | | | |
| *EV+=0.01 | | | | | | |
| FLOT | EV- | 94,3% | 87% | 63,0% | 44,3% | 0.0001 |
| | EV + | 73,0% | 43,5% | 13,0% | 0.00% | |

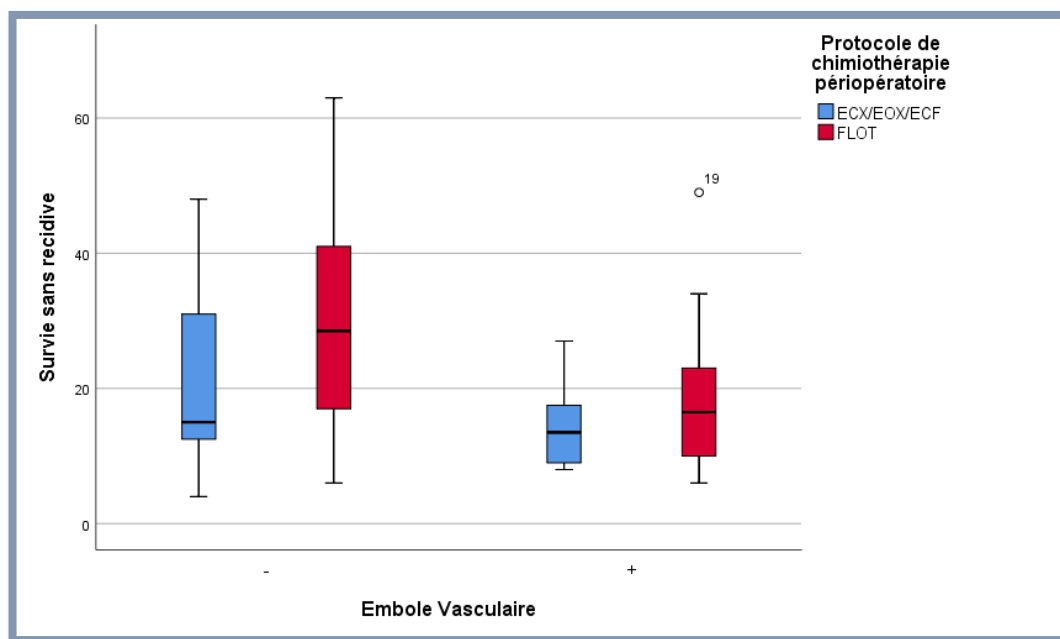


Figure 125. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'embolies vasculaires entre les deux groupes

II.13.9. 10. Survie sans récurrence en fonction de l'engainement périmerveux

La survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'engainements périmerveux au sein de la tumeur était en moyenne de **42,146 mois** en absence d'engainements péri nerveux versus **16,111 mois** en leur présence, avec une différence statistiquement significative (**p=0.001**).

(Cf. Tableau 127, Figure 126)

Tableau 127. Moyenne et médiane de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'engainements périmerveux

| Survie sans récurrence | Moyenne | | | | Médiane | | | |
|----------------------------|------------|------------|--------------------------------|---------|------------|------------|-------------------------------|---------|
| | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95 % | | Estimation | Erreur std | Intervalle de confiance à 95% | |
| | | | Borne < | Borne > | | | Borne < | Borne > |
| Engainements périmerveux - | 42,146 | 3,897 | 34,508 | 49,784 | 36,000 | 5,010 | 26,181 | 45,819 |
| Engainements périmerveux + | 16,111 | 1,023 | 14,106 | 18,117 | 15,000 | ,689 | 13,649 | 16,351 |

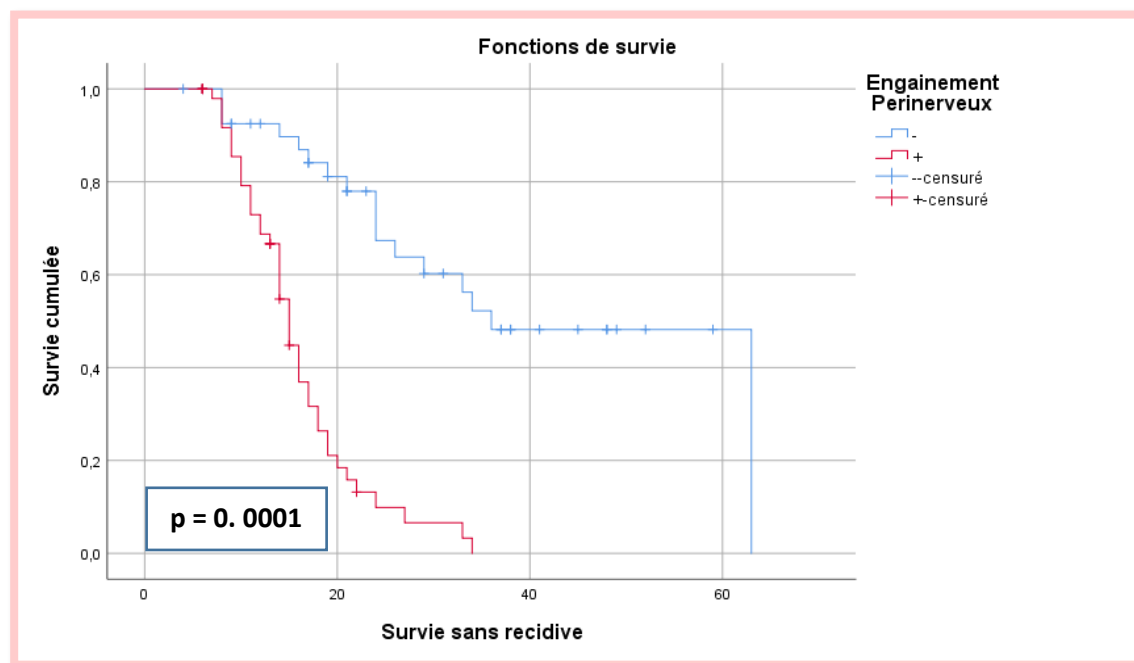


Figure 126. Courbe de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'engainements périmerveux

Le taux de SSR était significativement plus élevé chez les patients n'ayant pas d'engainements périmerveux par rapport à ceux qui en avaient (**p = 0.0001**).

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

En l'absence d'engainements périnerveux, la SSR était plus élevée dans le groupe FLOT mais sans différence significative (**71,7% versus 62,9%, p=0.101**).

En présence d'engainement périnerveux par contre, la SSR était faible mais sans différence significative entre les deux groupes de chimiothérapie (**p=0.09**).
(Cf. *Tableau 128, Figure 127*)

Tableau 128. Comparaison des taux de survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'engainements périnerveux entre les deux groupes

| Survie sans récurrence | | 12 mois | 24 mois | 36 mois | >36 mois | p-value |
|------------------------|-------|---------|---------|---------|----------|--------------|
| ECF/ECX/EOX | EPN - | 95.1% | 95.1% | 62,9% | 50,0% | 0.036 |
| | EPN + | 34,3% | 34.3 % | 25,7% | 0,0% | |
| p-value : | | | | | | |
| *EPN- =0.101 | | | | | | |
| *EPN+=0.09 | | | | | | |
| FLOT | EPN- | 94,3% | 91.1% | 71,7% | 54,3% | 0.031 |
| | EPN + | 53,1% | 47.8% | 23.3% | 11.2% | |

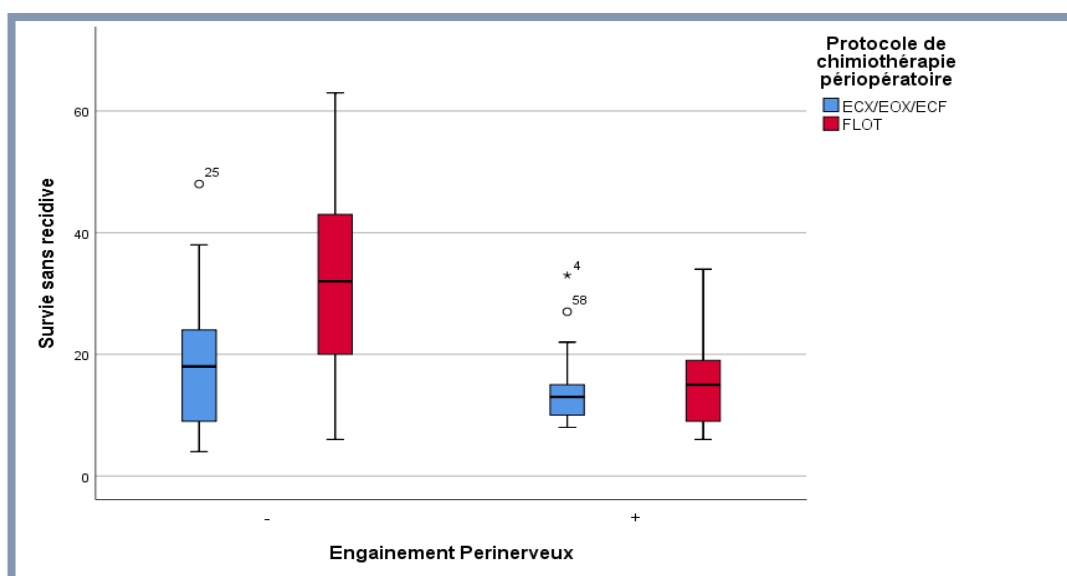


Figure 127. Comparaison de la survie sans récurrence en fonction de l'existence ou non d'engainements périnerveux entre les deux groupes

II.14. Etude uni variée et multi variée

II.14.1. Survie globale

II.14.1. 1. Analyse uni variée des facteurs prédictifs du décès

En analyse uni variée, les facteurs prédictifs de décès sont : le protocole de chimiothérapie, le ratio ganglionnaire, le grade ypT3 et ypN1, ypN3, la présence d'embolie vasculaire et d'engainement peri nerveux. (Cf. **Tableau 129**)

Tableau 129. Analyse uni variée des facteurs prédictifs de décès

| | HR | p-value | Intervalle de confiance à 95 % | |
|---|-------|---------|--------------------------------|-----------|
| | | | Borne inf | Borne sup |
| Protocole de chimiothérapie périopératoire | 2,354 | 0,009 | 1,244 | 4,453 |
| Sexe | 0,998 | 0,994 | 0,509 | 1,955 |
| Age | 1,009 | 0,977 | 0,544 | 1,872 |
| Siège de la tumeur | 1,017 | 0,893 | 0,790 | 1,310 |
| Gastrectomie | 0,795 | 0,504 | 0,406 | 1,557 |
| Classification de Lauren | 0,676 | 0,349 | 0,298 | 1,533 |
| Degré de différenciation sur pièce | - | 0,159 | - | - |
| Ratio N+/N total | 0,357 | 0,007 | 0,170 | 0,751 |
| ypT | ypT3 | 0,206 | 0,083 | 0,513 |
| ypN | ypN1 | ,181 | ,076 | 431 |
| | ypN3 | 3,249 | 1,166 | 9,055 |
| Embole Vasculaire | 0,191 | 0,001 | 0,086 | 0,423 |
| Engainement Perinerveux | 0,204 | 0,001 | 0,100 | 0,416 |

II.14.1. 2. Analyse multi variée des facteurs prédictifs du décès

Dans l'analyse multi variée 4 facteurs ressortent d'une façon significative : le protocole de chimiothérapie, l'âge supérieur à 60 ans, le grade ypN3 le ratio N+/N et la présence de récurrence.

(Cf. **Tableau 130**)

Tableau 130. Analyse multi variée des facteurs prédictifs de décès

| | HR | p-value | Intervalle de confiance à 95 % | |
|---|----------------|---------|--------------------------------|--------------------|
| | | | Borne inf | Borne sup |
| Protocole de chimiothérapie périopératoire | 5,471 | 0,001 | 2,161 | 13,855 |
| Sexe | 2,628 | 0,062 | 0,952 | 7,256 |
| Age ≥ 60 ans | 4,134 | 0,001 | 1,800 | 9,494 |
| ypN3 | 0,147 | 0,020 | 3,350 | 1402579,991 |
| Ratio N+/N | 1051583575,795 | 0,001 | 15576,608 | 70992863707420,190 |
| Embole Vasculaire | 0,507 | 0,226 | 0,169 | 1,524 |
| Engainement Perinerveux | 0,427 | 0,097 | 0,156 | 1,167 |
| Récurrence | 0,144 | 0,001 | 0,111 | 3,487 |

II.14.2. Survie sans récurrence

II.14.2. 1. Analyse univariée des facteurs prédictifs de la récurrence

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de récurrence sont : le protocole de chimiothérapie, le ratio ganglionnaire, le degré d'envahissement pariétal et ganglionnaire, la présence d'embolie vasculaire et d'engainement péri-nerveux. **(Cf. Tableau 131)**

Tableau 131. Analyse univariée des facteurs prédictifs de récurrence

| | HR | p-value | Intervalle de confiance à 95 % | |
|---|----------|---------|--------------------------------|-----------|
| | | | Borne inf | Borne sup |
| Protocole de chimiothérapie périopératoire | 0,391 | 0,001 | 0,227 | 0,675 |
| Sexe | 0,828 | 0,531 | 0,458 | 1,496 |
| Age | 1,128 | 0,379 | 0,298 | 1,502 |
| Siège de la tumeur *FOGD* | ,881 | 0,262 | 0,705 | 1,100 |
| Classification ASA | 1,930 | 0,060 | 0,973 | 3,829 |
| Gastrectomie | 1,070 | 0,823 | 0,592 | 1,932 |
| Classification de Lauren | 1,457 | 0,324 | 0,690 | 3,078 |
| Degré de différenciation | 1,157 | 0,295 | 0,880 | 1,520 |
| Ratio N+/N | 1472,915 | 0,0001 | 163,805 | 13244,250 |
| ypT | 3,028 | 0,0001 | 2,059 | 4,452 |
| ypN | 2,447 | 0,0001 | 1,902 | 3,149 |
| Embole Vasculaire | 4,772 | 0,0001 | 2,491 | 9,140 |
| Engainement Perinerveux | 6,011 | 0,0001 | 3,185 | 11,344 |

II.14.2. 2. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la récidence

Dans l'analyse multi variée 5 facteurs ressortent d'une façon significative : le protocole de chimiothérapie, le degré de l'envahissement pariétal et ganglionnaire le ratio ganglionnaire et l'engainement peri nerveux. **(Cf. Tableau132)**

Tableau 132. Analyse multi variée des facteurs prédictifs de récidence

| | HR | p-value | Intervalle de confiance à 95 % | |
|---|-------|---------|--------------------------------|-----------|
| | | | Borne inf | Borne sup |
| Protocole de chimiothérapie périopératoire | 0,185 | 0,0001 | 0,089 | 0,385 |
| Ratio N+/N total | 1,349 | 0,0012 | 0,004 | 7,852 |
| ypT | 1,906 | 0,039 | 0,0950 | 3,825 |
| ypN | 1,777 | 0,0144 | 0,821 | 3,845 |
| Embole Vasculaire | 1,868 | 0,155 | 0,789 | 4,421 |
| Engainement Perinerveux | 3,168 | 0,007 | 1,377 | 7,290 |

III- Discussion

III.1. Caractéristiques liées à la pathologie

III.1.1. Manifestations cliniques

L'adénocarcinome gastrique est souvent diagnostiqué tardivement, à un stade localement évolué car sur le plan clinique, sa symptomatologie est très polymorphe et peu évocatrice.

De part sa grande capacité, les signes d'appel n'apparaissent qu'au stade de grosse tumeur. Et c'est la douleur avec les épigastralgies associées aux nausées et les saignements qui sont les plus évocateurs.

Le délai entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic du cancer est variable selon les études, surtout entre les séries occidentales et asiatiques et les pays en voie de développement où l'incidence est faible.

Dans une l'étude marocaine de « M. Fadlollah et al. » [86], étude multicentrique réalisée à partir de 4 villes marocaines et portant sur 294 cas de cancer gastrique pris en charge sur une période de 8 ans, entre 2001 et 2009, le délai du diagnostic entre 1 à 6 mois était de **63,3 %**, alors que seulement **14 %** des malades avaient consulté dans un délai < 1 mois et **22,7%** des malades avaient consulté dans un délai > 6 mois.

Dans une étude roumaine de « A. Puia et al. » [87], étude de cohorte rétrospective, monocentrique et observationnelle, portant sur 671 patients présentant un adénocarcinome gastrique entre 2013 et 2021, le délai moyen de consultation était de $2 \pm 3,18$ mois, avec une médiane de 2,98 mois. Ce qui semble être un délai très acceptable, voire optimal pour un pays de l'Europe centrale à incidence de cancer intermédiaire.

Dans l'étude algéroise de « M. Kheloufi »(18) portant sur 111 adénocarcinomes gastriques pris en charge au CPMC d'Alger entre 2015 et 2018, le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était de 5,12 mois avec des extrêmes allant de 2 semaines à 24 mois. Le délai médian était de 4 mois.

Dans notre série, le délai moyen était de **7,5** mois avec des extrêmes allant de 1mois et 18 mois avec **52,5%** des patients ayant consulté dans un délai de **2-6** mois.

Il est comparable à celui rapporté dans la littérature mais surtout à celui rapporté par nos confrères maghrébins et africains.

En Algérie, ce délai reste encore trop long, exprimant :

- La réticence de certains malades à aller effectuer un examen endoscopique,
- La difficulté d'accès à la fibroscopie dans le secteur publique,
- Le manque de moyens financiers pour la réaliser,
- Dans notre contexte culturel actuel, l'automédication et le recours aux soins traditionnels.

Profil des patients au moment du diagnostic

Au moment du diagnostic,

-Tous nos patients se plaignaient de douleurs épigastriques et présentaient tous un amaigrissement, avec près des 2/3 soit **63,3%** des malades, un amaigrissement >10%, alors que le reste des patients, soit **36,7%** des malades, avaient présenté un amaigrissement <10%.

-Plus de la moitié de nos patients, soit dans 55% des cas, présentaient sur le plan biologique une anémie microcytaire hypochrome avec un taux d'Hémoglobine <10 g/dl.

Dans une revue rétrospective canadienne réalisée sur 126 patients atteints d'un cancer gastrique de 2006 à 2016, **58,7 %** de leurs patients étaient anémiques tous sexe confondus [88]

Dans l'étude de Kheloufi, un taux d'hémoglobine <10 g/dl était de 24%[89].

Dans notre série, l'hémogramme a révélé une anémie dans **55 %**, hypochrome microcytaire dans la majorité des cas.

Ces chiffres rejoignent ceux rapportés dans la littérature qui confirment que les patients présentant un cancer gastrique sont très souvent anémiques.

Nous avons eu dans la quasi-totalité des cas à prescrire systématiquement aux patients un traitement martial par voie orale ou par perfusions de fer (2 à 3 perfusions espacées de 48 à 72 heures) avant l'instauration des traitements et accompagnant l'immunonutrition.

Dans notre pratique, sauf en cas de nécessité, nous évitons autant que faire se peut la transfusion sanguine en péri opératoire immédiat.

Dans le cadre du bilan de retentissement de la maladie, sur le plan nutritionnel, nos patients présentaient une hypoprotidémie avec une albuminémie <30 g/l chez **17%** des patients. Cette hypoalbuminémie étant liée le plus souvent à l'anorexie mais aussi aux nausées et aux vomissements [90].

Au moment du diagnostic,

-Bien qu'amaigris, anorexiques, fatigués et anémiés, nos patients présentaient un BMI moyen de **21,25** kg/m² avec **75%** des patients avec un BMI normal, entre 17-25 kg/m² et **8,3%** des patients avec un BMI faible < 17.

-Il est à signaler que **84%** des patients ne présentaient aucune comorbidité dans les antécédents médicaux mais **4,5%** des patients étaient diabétiques, **10,5%** hypertendus et **1%** cardiopathes.

-Sur le plan de l'état général, **65 %** des patients étaient classés 0 selon l'échelle de performance ECOG, **34%** ECOG 1 et **un patient** était classé ECOG2.

-**84,4%** des patients étaient âgés de moins de 70 ans mais **15,59%** avaient plus de 70 ans avec un score G8 compris entre 14-17 pour tous les patients âgés.

III.1.2. Données endoscopiques

La fibroscopie est l'examen clé, indispensable pour le diagnostic où ses performances sont connues depuis longtemps. C'est l'examen qui permet d'effectuer le meilleur bilan lésionnel dans le cancer de l'estomac car il décrit la tumeur avec son aspect macroscopique, son siège exact sur l'estomac, son étendue en hauteur et ses limites par rapport au cardia et au pylore, préjugeant ici de l'étendue de la résection gastrique et des marges, du type de tumeur, infiltrante, orientant vers le carcinome à cellules indépendantes voire linite, ou au contraire ulcéro-végétant, orientant vers un type mieux différencié, préjugeant là aussi du pronostic.

Dans les formes infiltrantes ou dans la limite, les biopsies doivent être plus profondes pour escompter avoir suffisamment de matériel à partir de la sous-muqueuse pour un diagnostic histologique [91].

La fibroscopie permet par ailleurs de bien examiner le reste de la muqueuse gastrique et de réaliser les biopsies nécessaires et systématiques en dehors de la tumeur, pour l'appréciation du stade d'atrophie et de métaplasie et la recherche de *H. pylori*.

Aujourd'hui, ses performances sont plus attendues dans la détection des lésions néoplasiques de début ou de lésions superficielles difficiles à identifier de part leur caractère plan ou légèrement déprimé. L'expérience de l'opérateur mais certainement aussi l'avènement d'endoscopes de haute résolution, utilisant le fort grossissement, les colorations, sont garants des énormes progrès réalisés dans ce domaine [92].

La détection des lésions précancéreuses et des lésions cancéreuses superficielles ou de début sont l'objectif du dépistage ciblé et réglé chez des personnes à risque.

 ***Dans notre série, sur les données endoscopiques et des biopsies :***

La tumeur était de localisation distale dans **53,20 %** des cas, alors que dans **45,90 %** des cas elle siégeait dans le 1/3 proximal de l'estomac, chez un patient, la tumeur occupait la totalité de l'estomac (pangastrique).

L'aspect macroscopique ulcéré et ulcéro-bourgeonnant a été retrouvé dans **73,4 %** des cas, et dans **26,6%** des cas, il s'agissait d'une forme infiltrante.

L'aspect ulcéro-bourgeonnant « en lobe d'oreille » est la lésion macroscopique le plus fréquemment décrite dans l'adénocarcinome gastrique, la forme infiltrante étant autour des **10%**.

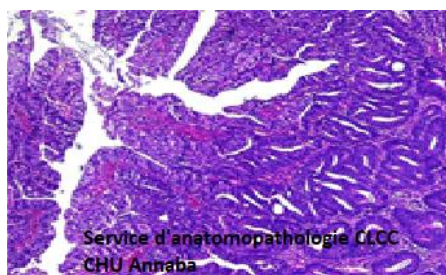
Dans l'étude de « M. Kheloufi » [89], les formes ulcérées et ulcéro-bourgeonnantes représentaient **78%** des cas et la forme infiltrante **5%** seulement, alors que dans notre série, elle dépassait les **25%**.

En fonction de la classification de Lauren, l'adénocarcinome de type intestinal était plus souvent retrouvé, chez **56,9%** des patients, que l'adénocarcinome de type diffus, retrouvé lui, que chez **9,2%** des cas, probablement en rapport avec les 37 cas où la classification de Lauren n'a pas été précisée sur les résultats des biopsies. (*Cf. Figure 128,129*)

Dans la littérature, le type diffus est en augmentation ces dernières décennies, représentant entre 20% et 40 % des adénocarcinomes de l'estomac [93,94]

Concernant le grade de différenciation, l'adénocarcinome bien/moyennement différencié était, comme dans la littérature, le grade histologique le plus fréquent dans notre série (**74,3%**), suivi du type peu/indifférencié (**25,70%**).

Cette distribution selon le grade de différenciation ne différait pas par rapport à celle retrouvée à partir de la pièce opératoire : **76,4%** d'adénocarcinomes bien/moyennement différenciés et **23,6%** d'adénocarcinomes peu/indifférenciés.



HE x 50

Figure 128. Carcinome de type intestinal



HE x 400

Figure 129. Carcinome de type diffus

III.1.3. Données morphologiques

La TDM TAP évalue avec précision le stade T de la tumeur primaire dans seulement environ 50 à 70 % des cas, généralement pour les cas plus avancés [59].

Certains enquêteurs affirment que la tomodensitométrie peut fournir des informations précises sur la stadification préopératoire [62]. D'autres pensent que les résultats sur CT peuvent à la fois sous-estimer et surestimer l'étendue de la maladie [59].

Les tumeurs **cT3** prédominaient dans les deux groupes et étaient équivalentes (**44,8%** versus **43,1%** $p=0,848$), tandis que les tumeurs **cT2** étaient significativement plus fréquentes dans le groupe **FLOT (43,13%)** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX (22,41%)** avec une différence statistiquement significative ($p=0,02$) et les tumeurs **cT4** plus fréquentes dans le groupe **ECF/ECX/EOX** que dans le groupe **FLOT (32,75%** versus **13,72%**, $p=0,02$).

La sensibilité de la tomodensitométrie pour la stadification des ganglions lymphatiques est variable (62,5 % - 91,9 % selon une revue systématique[60]) .

- **55%** des tumeurs avaient été évaluées au scanner comme étant de statut **cN+** et **45%** **cN-**.

En comparant les groupes, il y avait plus de tumeurs **cN+** (**65,51%**) dans le groupe **ECF/ECX/EOX** que dans le groupe **FLOT (43,13%)** et cette différence était significative

III.2. Chimiothérapie

Dans notre travail, la chimiothérapie a été réalisée principalement au niveau du service d'oncologie médicale du CLCC du CHU Annaba, dans **76%** des cas. Ailleurs, elle a été réalisée dans 5 centres environnants (Soukahras, El Taref, Guelma, Skikda et Tebessa).

III.2.1. Observance de la chimiothérapie

III.2.1.1. En préopératoire

L'observance de la chimiothérapie chez nos patients a été bonne de sorte que le taux de patients ayant reçu la totalité de leur traitement était de **89.65%** dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et de **96%** dans le groupe **FLOT**. Confirmant la littérature qui retrouve toujours une meilleure observance à la chimiothérapie en néoadjuvant qu'en adjuvant [16,17,42].

Dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, sur les 6 patients n'ayant pas pu terminer les 3 cures (reçu que 2cures/3), il s'agissait de deux progressions tumorales, de trois altérations de l'état général par anorexie sévère avec bilans biologiques très perturbés non contrôlés par la supplémentation et d'une complication hémorragique ayant amené à opérer le patient.

Dans le groupe **FLOT**, seuls deux patients n'avaient reçu que 3 cures/4 (4.4%) eux aussi en rapport avec une progression de la maladie et une altération sévère de l'état général avec diarrhées et vomissements mal tolérés.

Dans les deux essais de phase III évaluant,

- Dans l'essai britannique « MAGIC » de **2006**, l'effet d'une chimiothérapie périopératoire à base d'**ECF** (3 cures ECF en pré et 3 cures ECF en postopératoire) dans les cancers gastriques opérables versus chirurgie seule [16].

- Et dans l'essai français de la « FFCD » de **2011**, l'effet d'une chimiothérapie péri opératoire à base de **5FU+CDDP** (2 cures avant et 2 cures après chirurgie) dans les cancers gastriques opérables versus chirurgie seule [17],

L'observance à la chimiothérapie préopératoire était de **90,7%** et de **87%**, respectivement [16,17].

Dans l'essai plus récent d'« Al Batran » de **2019**, ayant comparé, à partir de **716** patients présentant un cancer gastrique et de la JOG, un groupe recevant de la chimiothérapie péri opératoire à base de **FLOT** (4 cures avant et 4 cures après chirurgie) versus une chimiothérapie péri opératoire à base de **ECF/ECX** (3 cures avant et 3 cures après), l'observance était de **90%** et de **91%**, respectivement[42].

La chimiothérapie ajoute son lot d'immunodépression aux effets généraux de l'adénocarcinome gastrique qui est connu pour occasionner plus d'altération de l'état général, d'anorexie et d'amaigrissement que les tumeurs sous-mésocoliques.

Il est donc rare que l'observance à la chimiothérapie même en préopératoire, soit égale à **100%**; ce qui est le cas dans ces trois essais phares.

Dans le travail de « M. Kheloufi » (CPMC Alger) comparant **55** patients recevant une chimiothérapie péri opératoire à base de **CAPOX** versus **56** patients opérés sans chimiothérapie préopératoire, pour adénocarcinomes gastriques résécables, de stade \geq IB, l'observance de ses patients à la chimiothérapie préopératoire était de **100%** [89].

Les patients de notre série étaient très fatigués, plus de la moitié d'entre -eux (**55%**) présentaient une anémie clinique et biologique avec un taux d'Hémoglobine < 10 g/dl au moment du diagnostic, nécessitant d'être corrigée par traitement martial, **63,3%** des patients avaient présenté un amaigrissement $> 10\%$ et une anorexie dans **100%** des cas.

III.2.1.2. En postopératoire

L'observance de nos patients à la chimiothérapie après gastrectomie était de **53.44%** pour l'**ECF/ECX/EOX** et de **59.31%** pour le **FLOT** avec seulement **48%** des patients ayant reçu l'intégralité de leur traitement dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et **56,5%** dans le groupe **FLOT** ($p=0,279$).

Nos résultats sont comparables à ceux de l'essai d'Al Batran [42].

Dans cet essai, les malades traités par le protocole **FLOT** commençaient plus souvent leur chimiothérapie postopératoire par rapport aux malades traités par le protocole **ECF/ECX (60% versus 52%)** et en conséquence, finissaient plus souvent leur traitement (**46%, contre 37%, respectivement**), faisant suggérer aux auteurs qu'en remplacement de l'épirubicine par le docetaxel et qu'en incorporant l'oxaliplatine à la place du cisplatine, le **FLOT4** est un protocole bien toléré à utiliser de référence en situation péri opératoire dans les cancers gastriques et ceux de la JOG. En particulier, avec **24%** de sujets > 70 ans dans cet essai, le **FLOT4** peut même être recommandé en toute sécurité dans cette population [42].

Dans l'essai britannique de Cunningham et al. [16], et dans l'essai français de Ychou et al. [17], utilisant des protocoles plus traditionnels en l'occurrence, l'**ECF** et le **5FU+ CDDP**, respectivement, l'observance à la chimiothérapie postopératoire de leurs patients était plus basse, de l'ordre de **41,6%** avec **41,6%** de traitement complet dans l'essai britannique et de **54,8%** dans l'essai français avec seulement **23%** de traitement complet. (*Cf. Tableau 137*)

Tableau 137. Observance à la chimiothérapie pré et post opératoire dans la littérature

| Observance à la chimiothérapie | Chimiothérapie pré opératoire | Chimiothérapie post opératoire | Traitement complet | |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------|
| Cunningham (2006) [16] | 90,7% | 41,6% | 41,6% | |
| Ychou (2011) [17] | 87% | 54,8% | 23% | |
| Al Batran (2019) [42] | ECF | 91% | 52% | 37% |
| | FLOT | 90% | 60% | 46% |
| Kheloufi (Thèse DESM 2020) [89] | 100% | 92,72% | 84% | |
| Notre série | ECF | 96,55% | 70,68% | 48% |
| | FLOT | 99% | 69,1% | 56,5% |

III.2.2. Tolérance et toxicité

Comme on peut le voir dans nombre d'études, beaucoup de patients n'arrivent pas à la chimiothérapie après qu'ils ont été opérés, ou lorsqu'ils la commencent, ils ne finissent pas le traitement. Les raisons en sont :

- Principalement la progression tumorale - qui témoigne d'un manque de réponse au traitement préopératoire, à l'agressivité biologique tumorale, au stade avancé,
- La toxicité - qui amène à des modifications de doses, à l'interruption temporaire, voire à l'arrêt du traitement,
- La toxicité qui conduit au décès des patients,
- Mais aussi, les complications inhérentes à la chirurgie qu'elles soient médicales ou éminemment chirurgicales - qui retardent le timing de la chimiothérapie en adjuvant,
- À la demande du patient.

Dans l'essai d'« Al Batran », **21%** des patients avaient arrêté le traitement dans le bras **ECF/ECX** versus **13%** dans le bras **FLOT** pour ces raisons citées.

Dans notre étude, le traitement a été arrêté chez **27%** des patients dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et chez **19,5%** dans le groupe **FLOT**. Ces chiffres, aussi bien dans le groupe **ECX/ECF/EOX** que dans le groupe **FLOT**, nous semblent élevés. Ils ont fortement influé sur l'observance à la chimiothérapie postopératoire de nos patients qui est de **53.44% dans le groupe ECF/ECX/EOX** et de **59.31% dans le groupe FLOT**.

Dans le groupe ECF/ECX/EOX, l'arrêt du traitement par toxicité a été nécessaire chez 2 patients après la 1^{ère} cure post opératoire :

- * 1 patient ayant présenté des complications thrombo-emboliques sur un terrain de cardiopathie
- * 1 patient ayant refusé de poursuivre la chimiothérapie post opératoire après des épisodes de diarrhée graves survenus après la première cure d'**ECX**

Et chez 11 patients après la 2^{ème} cure post opératoire :

- * 2 patientes pour des vomissements non contrôlés
- * 1 patient pour mucite grave
- * 4 patients pour leucopénie
- * 3 pour complications thromboemboliques
- * 1 patient décédé après un état de choc

Dans le groupe FLOT, l'arrêt du traitement pour toxicité était moins important mais il a été nécessaire chez 4 patients après la 1^{ère} cure post opératoire :

- * 1 patient pour infection grave
- * 2 patients ayant refusé de poursuivre la chimiothérapie
- * 1 patient pour une anémie sévère

Chez 2 patients après la 2^{ème} cure post opératoire :

- * 1 patient ayant refusé de poursuivre la chimiothérapie post opératoire
- * 1 patient chez lequel on n'a pas pu récupérer l'information

Chez 3 patients après la 3^{ème} cure post opératoire :

- * 2 patients étant décédés d'autres causes (Covid 19)
- * 1 patient perdu de vue

N'ayant considéré que les toxicités de grade 3 et 4 pouvant avoir un impact sur les traitements prévus, le taux de toxicité globale était de **25,12%** dans notre étude, **15,80%** dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, significativement plus élevé que dans le groupe **FLOT** qui était de **9,32%** ($p=0,043$).

Parmi ces effets indésirables de grade 3 et 4, les patients traités par **ECF/ECX/EOX** avaient présenté significativement plus de complications thrombo-emboliques (**8,69%** vs **00%**, $p=0,001$), plus de thrombocytopénie (**8,68%** vs **00%**, $p=0,012$) et d'alopécie (**21,73%** vs **6,52%**, $p=0,015$), comparativement aux patients traités par **FLOT**.

Ce qui renvoie à la responsabilité du cisplatine et de l'épirubicine utilisées dans le protocole **ECF/ECX/EOX**, dans ces complications.

Les patients traités par **FLOT** avaient, quant à eux, présenté significativement plus de douleurs (**19.56% vs 6,52%, $p=0,025$**) comparativement aux patients traités par **ECF/ECX/EOX** sans qu'on trouve une explication tangible en dehors du fait que ces douleurs sont surtout liées au caractère symptomatique de la tumeur dans le groupe **FLOT**, et plus d'infection (**13% vs 4,34%, $p=0,025$**) comme décrit dans la littérature.

Dans notre étude, la leucopénie (**9,37% vs 8,69%**), l'anémie (**9,37% vs 4,34%**) et la neuropathie périphérique (**13% vs 6,52%**) avaient plus souvent été retrouvées dans le groupe **FLOT** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX** mais sans différence significative.

La neuropathie périphérique, liée spécifiquement à l'oxaliplatine, a été observée également dans le groupe 1 par le biais du protocole **EOX** utilisé dans notre étude, bien que rarement.

Les nausées, vomissements et diarrhées ainsi que la mucite avaient été retrouvées de façon équivalente dans les deux groupes. On note un décès par toxicité dans le groupe **ECF/ECX/EOX**.

Dans l'essai d' « Al Batran » [42], les toxicités de grade 3 et 4 les plus fréquemment observées étaient :

* la neutropénie retrouvée de façon assez importante dans **39%** des cas dans le bras **ECF/ECX** versus **51%** dans le bras **FLOT** (**$p=0,0017$**),

* l'infection, comme dans notre étude, plus fréquente dans le bras **FLOT** (**18% vs 9%, $p<0,001$**),

* ainsi qu'une plus forte incidence des diarrhées dans le bras **FLOT** par rapport au bras **ECF/ECX** (**10% vs 4%, $p=0,0016$**).

* Inversement, le traitement par **FLOT** donnait moins de nausées (**7% vs 16%, $p<0,001$**), moins de vomissements de grade 3 et 4 (**2% vs 8%, $p<0,001$**) que le traitement par **ECF/ECX**, grâce principalement à l'utilisation de l'oxaliplatine à la place du cisplatine, fortement émétisant.

Mais aussi moins d'anémie (**3% vs 6%, $p=0,036$**) et d'accidents thrombo-emboliques (**3% vs 6%, $p=0,025$**) que dans les traitements par **ECF/ECX**.

Certains effets indésirables de grade 3 et 4 peuvent paraître assez importants dans l'essai d' « Al Batran » [42] comparativement aux autres essais connus mais cela est lié au fait que :

- Dans cet essai, ces effets sont répertoriés scrupuleusement et prospectivement par un questionnaire et par l'interrogatoire à la consultation,
- L'évaluation de la toxicité se fait tous les 2 et non pas tous les 3 cycles comme dans les autres études,
- Enfin, avec plus d'observance à la chimiothérapie des patients dans cet essai, il y a donc plus de risque de toxicités.

Dans l'essai britannique « Magic » [16] utilisant de **ECF** en péri opératoire vs chirurgie sans chimiothérapie, le taux de toxicité globale n'a pas été précisé mais la toxicité de grade 3 et 4 correspondait bien au traitement utilisé avec **25,3%** de neutropénie, **8,9%** de nausées, **7,5%** de vomissements, **4,2%** de stomatite, **3,1%** de diarrhées et **3,9%** de neurotoxicité.

Dans l'essai Français de la « FFCO » [17], avec la chimiothérapie utilisant le **5FU + cisplatine** en péri opératoire sur **109** patients versus chirurgie sans chimiothérapie préopératoire, le taux de toxicité grade 3 et 4 était important, de **38%**, avec **20,2%** de neutropénie, **9,2%** de nausées et vomissements, **5,5%** de thrombopénie, **3,7%** de stomatite, **3,7%** de cardiotoxicité et **1,8%** de diarrhées.

Dans le travail de « M.Kheloufi » [89], utilisant le **CAPOX** comme protocole de chimiothérapie périopératoire sur **55** patients vs chirurgie sans chimiothérapie (**56** patients), la toxicité de grade 3 était faible, de **8,5%** avec **1,89%** d'asthénie, **0,63%** de neutropénie, **2,21%** de douleurs abdominales, **0,63%** de syndrome mains-pieds, **1,89%** de toxicité digestive et seulement **1,26%** de toxicité neurologique. Il n'y avait pas de toxicité grade 4 et seuls 2 patients soit **3,63%** ont arrêté la chimiothérapie.

Ces résultats traduisent une bonne tolérance au traitement par **CAPOX**.

Au total, au terme de cette évaluation comparative entre deux types de protocoles de chimiothérapie péri opératoire dans les cancers gastriques résécables, notre taux d'observance à la chimiothérapie préopératoire est bon chez nos malades, notre taux d'observance à la chimiothérapie postopératoire est plus faible mais très acceptable et tout à fait comparable aux données de la littérature actuelle.

*Mais, si les toxicités de grade 3 et 4 observées dans notre étude sont elles aussi comparables à celles publiées dans les essais dans ce domaine, la tolérance, quant à elle, a été très mauvaise eu égard au nombre de patients n'ayant pu continuer leur traitement à cause de ces toxicités et ce, aussi bien dans le groupe **ECF/ECX/EOX** que dans le groupe **FLOT**.*

Cette mauvaise tolérance est principalement liée au profil des patients de nos régions. Au moment du diagnostic et au moment des traitements,

- *Les patients sont faibles, fatigués et amaigris sur le plan général,*
- *Immunodéprimés sur le plan nutritionnel en raison de l'anorexie,*
- *Affaiblis psychologiquement dès la prise de connaissance de leur maladie et de la perspective des traitements à base de chimiothérapie qui signifie pour eux gravité et incurabilité,*

Ce profil dépend aussi du terrain et des comorbidités présentées par les patients susceptibles de compliquer le déroulement des traitements, mais aussi des conditions socio-économiques des patients qui peuvent impacter dans leur engagement aux soins.

Sur le plan nutritionnel et métabolique, nous considérons, de fait, que la nutrition prescrite aux patients avant la chirurgie ne suffit pas à rattraper les conséquences d'un catabolisme de plusieurs semaines voire des mois avec les pertes pondérales, l'anémie ou l'alitement prolongé. Ainsi, cette dernière a été ajustée depuis une année et est dorénavant instaurée dès la première consultation pour que les patients en bénéficient au moment de leur chimiothérapie première.

III.3. Chirurgie

Pendant longtemps, la chirurgie était le seul traitement curatif des adénocarcinomes de l'estomac avec :

- Un taux très élevé de récurrences locales, régionales et métastatiques, ces dernières sous la forme de carcinomes péritonéaux dans plus de **80%** [95].
- Un taux d'exérèses complètes R0 entre **55%** et **60%** seulement [10].
- Un taux de médiane de survie à 5 ans dépassant rarement les **20%** [16].

Aujourd'hui, la chirurgie s'est améliorée grâce à une meilleure connaissance de la cancérogénèse et du profil biomoléculaire des adénocarcinomes gastriques ayant amené à une standardisation de la prise en charge.

A savoir :

- Une chirurgie plus réglée en fonction de principes carcinologiques précis et bien définis,
- De meilleures indications thérapeutiques à travers la concertation et la prise en charge multidisciplinaires,
- Une réduction significative de la mortalité postopératoire liée aux progrès de l'anesthésie-réanimation et une meilleure préparation des patients à la chirurgie,
- A des associations thérapeutiques à la chirurgie qui ont amélioré le pronostic, en l'occurrence, la chimiothérapie laquelle a d'abord été associée en adjuvant avec amélioration de la survie, puis en néoadjuvant et adjuvant qui a optimisé le taux de résection R0 et le downstaging et donc les survies [95,96].

III.3.1. Délai entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie

La chimiothérapie précédant la chirurgie dans les adénocarcinomes de l'estomac a été adoptée aujourd'hui dans le but de prolonger la survie des patients, par ses effets sur les micrométastases, le downstaging qu'elle induit et celui d'améliorer la résectabilité des tumeurs localement avancées [97–100].

Dans cette approche multidisciplinaire, le chirurgien est souvent confronté à la problématique du timing de la chirurgie lorsque la chimiothérapie est terminée.

Les données actuellement sont insuffisantes pour recommander la chirurgie dans un délai optimal. Il semble qu'un délai entre 4 et 6 semaines soit le plus approprié eu égard au temps de récupération nécessaire aux patients après chimiothérapie. Ce délai a été le plus couramment utilisé dans les essais cliniques[97–101].

Les études sur la question du délai requis sont contradictoires et pour la plupart rétrospectives avec des effectifs faibles. Parmi elles :

Une étude chinoise de Liu et al. [101] a étudié l'impact du délai entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie chez 176 patients, entre 2011 et 2017, sur le plan de la réponse complète (pCR) et sur le plan de la survie globale, en fonction d'un délai <4 semaines, un délai de 4 à 6 semaines et un délai > 6 semaines. Si la pCR était significativement améliorée après un délai > 4 semaines avec un odds ratio plus élevé pour le délai >6 semaines, la survie n'était en rien modifiée.

Utilisant la même méthodologie, à partir de 229 cas, Wu et al. [102] n'ont pas retrouvé d'impact sur la réponse histopathologique après chimiothérapie en fonction des délais ni sur la survie.

La tendance à retenir un délai autour de 4 semaines semble être suggérée par les notions suivantes :

- 1- Le cancer gastrique est une entité différente du cancer du rectum et du cancer de l'œsophage où la réponse tumorale est un véritable challenge, celle-ci étant proportionnelle à la longueur du délai d'attente avant la chirurgie, avec des conséquences très positives sur les survies.
- 2- Comparativement aux cancers colorectaux et le cancer du rectum avec la radiochimiothérapie, la sensibilité du cancer gastrique à la chimiothérapie est moyenne et très

récemment instituée en néoadjuvant. De ce fait, le taux de réponse tumorale complète excède rarement les 10% [102,103].

- 3- Prolonger un délai plus que nécessaire dans les tumeurs localement évoluées considérées comme les unes des plus agressives des tumeurs gastro-intestinales, expose au risque de progression et de mauvais pronostic.
- 4- Au contraire, opérer plus tôt, ≤ 3 semaines, peut entraîner une augmentation de la durée d'hospitalisation par des complications postopératoires plus fréquentes, induites par les toxicités médicamenteuses. Il faut un temps de récupération des toxicités présentées par les patients [104].

Une méta-analyse de Naveed.S et al., parue en 2022 portant sur 1211 patients présentant un cancer gastrique localement avancé, à partir de 5 études retenues entre 2018 et 2021, a évalué l'impact d'un délai < 4 semaines versus > 4 semaines sur le taux de réponse histologique complète et les survies globales et sans récurrence. Les conclusions étaient que le délai avant la chirurgie n'avait eu aucun effet sur les résultats de survie. Cependant, dans le groupe avec délai retardé > 4 semaines, le taux de pCR était significativement plus élevé (OR= 1,67; IC 95% [1,07-2,60]; $p=0,02$) [105].

On retrouve des résultats comparables dans cette méta-analyse plus récente de Zhai. Y et al., (2023) ayant retenu 5 études rétrospectives et prospectives les plus pertinentes sur le sujet (1171 patients), entre 2006 et 2022 et comparant 3 groupes de patients après chimiothérapie : groupe 1 avec délai entre 4-6 semaines, groupe 2 avec délai < 4 semaines et groupe 3 avec délai > 6 semaines avant la chirurgie. Les auteurs concluaient qu'il n'avait pas de différence significative entre les 3 groupes concernant le taux de pCR (objectif principal), le taux d'excèses R0, l'incidence des complications postopératoires graves et les survies (sans récurrence et globale) (objectifs secondaires)[106]

Dans notre série, tous les patients ayant reçu leur chimiothérapie première (dans les deux groupes) ont abouti à la chirurgie : **60,60 %** ont été opérés dans un délai entre 2-5 semaines **35,80%** dans un délai entre 5-8 semaines et seulement **4** patients ont été opérés dans un délai retardé de 8 semaines.

Avec un délai moyen de **41** jours dans le groupe de patients ayant reçu de l'**ECF/ECX/EOX**, et un délai moyen de **32** jours dans le groupe **FLOT**, nous considérons que nos patients ont été programmés à la chirurgie dans des délais acceptables.

Dans la série d' « Al Batran », **95%** des patients dans le bras **ECF/ECX** avaient abouti à la chirurgie dans un délai moyen de **91,7** jours et **97%** des patients dans le groupe **FLOT** dans un délai de **77,7 jours** [1]. Ces délais peuvent sembler longs, mais pour les mêmes raisons que les patients dans notre série, opérés bien après les 4 semaines, voire après 8 semaines, ces délais sont en rapport avec la récupération nécessaire des patients vis-à-vis de leur mauvaise condition physique, des répercussions des toxicités médicamenteuses et celles de l'anorexie.

De même, dans la série de « M. Kheloufi » (18) randomisant **111** patients en un bras avec chirurgie seule versus un bras avec chimiothérapie préopératoire à base de **CAPOX**, le délai moyen à la chirurgie était de **24** jours après la date de randomisation dans le bras chirurgie seule versus **91** jours [extrêmes : **71 à 136**] dans le bras chimiothérapie préopératoire.

III.3.2. La voie d'abord

L'objectif requis dans la prise en charge chirurgicale d'un adénocarcinome gastrique est représenté par la qualité de la résection et le respect des règles carcinologiques, quel que soit la voie d'abord.

La gastrectomie pour cancer par laparotomie est l'approche standard à travers le monde.

Mais aujourd'hui, l'approche laparoscopique est de plus en plus envisagée dans le cancer gastrique sous l'influence principalement des équipes asiatiques mais aussi grâce au

développement de la chirurgie bariatrique laparoscopique qui a permis de régler certains aspects techniques dans l'étage sus-mésocolique.

La gastrectomie laparoscopique est une alternative qui permet aux patients une récupération plus rapide et moins de complications postopératoires tout en prélevant un nombre similaire de ganglions par rapport à la chirurgie ouverte [107].

Après la première gastrectomie laparoscopique réalisée au Japon par Kitano [108] en 1991, plusieurs essais randomisés ont évalué les 2 approches dans la gastrectomie partielle pour des cancers de stade I (T1, tout N et M0) : c'est le cas de l'essai japonais de Honda et al., [109] et de l'essai coréen (KLASS-01)[110] démontrant la non infériorité de la laparoscopie en termes de survie sans récurrence et de survie globale.

Initialement limitée aux cancers de début, des études japonaises et coréennes [111–113] ont démontré que la gastrectomie par voie laparoscopique est faisable à condition qu'elle soit réalisée par des chirurgiens expérimentés [112]. Il s'agissait surtout de la gastrectomie distale.

En Chine, l'essai randomisé multicentrique CLASS-01 comparant les résultats à long terme de la gastrectomie distale pour cancers de stade I en chirurgie ouverte versus chirurgie laparoscopique, n'a retrouvé aucune différence significative dans la survie sans récurrence à 3 ans entre les groupes [113].

Au Japon, la faisabilité et la sécurité oncologique de la laparoscopie ayant été démontrées [112], les guidelines de la "*Japan Society for Endoscopic Surgery*" de 2014 [114] recommandaient la voie laparoscopique dans les cancers distaux de stade I, mais par des chirurgiens expérimentés (recommandations de grade B).

Concernant les cancers avancés, il n'existe pas encore de recommandations formelles pour la réaliser mais sa faisabilité a été démontrée et ses résultats à long terme d'essais randomisés sont en attente [112,115].

L'essai randomisé multicentrique coréen (KLASS-02) a aussi apporté les mêmes résultats, à savoir que la gastrectomie distale pour cancer invasif réalisée par laparoscopique n'est pas inférieure à la gastrectomie par chirurgie ouverte [116,117].

Concernant la gastrectomie totale, deux essais randomisés non asiatiques, l'étude STOMACH [118] et l'étude LOGICA [119], ont montré des résultats à court terme similaires pour l'approche chirurgicale laparoscopique versus ouverte dans des centres experts [85].

Les données oncologiques à long terme de plusieurs essais prospectifs randomisés sont attendues dans quelques années, avant que la chirurgie laparoscopique puisse être considérée comme oncologiquement équivalente à la chirurgie ouverte dans le cancer gastrique.

La laparoscopie s'est étendue aujourd'hui aux cancers invasifs intégrant le curage ganglionnaire D2 :

- Dans la gastrectomie partielle pour cancer distal [109,120,121] la validant,
- Dans la gastrectomie totale pour cancers plus proximaux où des essais randomisés européens [118,119] comparant les deux approches, ont rapporté des résultats à court terme similaires avec une survie sans récurrence non inférieure. Mais avec ces conclusions, il n'y a pas suffisamment d'évidence pour recommander la laparoscopie. Les résultats à long terme sont attendus.

Tous les patients de notre série ont été abordés par laparotomie. L'incision bisous-costale a été la plus utilisée, chez **100** patients et, seulement **9** patients ont été abordés par une incision médiane sus ombilicale.

La laparotomie médiane a été indiquée soit qu'il se soit agi d'une incision itérative, soit qu'elle ait été choisie par rapport au morphotype longiligne et amaigri du patient.

Cependant, bien que l'incision bisous-costale soit plus souvent choisie par les chirurgiens car :

- Plus solide (moins exposée aux tensions et donc aux éviscérations et aux éventrations),

- Donnant moins de douleurs et de difficultés respiratoires en postopératoire immédiat, la laparotomie médiane peut tout aussi bien être réalisée dès qu'elle autorise une exposition suffisante pour l'acte chirurgical.

III.3.3. Cytologie péritonéale

Le prélèvement de tout épanchement péritonéal, sous-costal droit avec ou sans lavage, ou d'un épanchement ascitique plus franc devrait être systématique.

Il a été démontré que les lavages péritonéaux positifs c'est-à-dire comportant des cellules cancéreuses sont corrélés à l'étendue du cancer et à un mauvais pronostic car extrapolables à une maladie métastatique M+ [122].

C'est ainsi que la cytologie d'un lavage systématique dans les cas d'une tumeur T1/T2 est généralement nulle (0 %) alors qu'elle peut être positive dans les tumeurs T3 ou T4 dans 10 % des cas [123] et toujours positive dans les tumeurs M+ (59 %) [123], et assimilée à un stade métastatique IV [124].

Le pronostic est mauvais d'autant que cette positivité persiste après chimiothérapie néoadjuvante [125].

Son incidence varie entre 4% à 41% [126].

La cytologie péritonéale peut être réalisée aussi à travers la laparoscopie exploratrice.

La laparoscopie exploratrice

Cette dernière est indiquée en cas de volumineuses tumeurs, d'envahissement ganglionnaire massif, rendant suspecte la résecabilité ou, en cas de suspicion d'une carcinose péritonéale n'ayant pu être objectivée par l'imagerie. Elle permet d'éviter les laparotomies blanches.

La cytologie péritonéale n'a pas été réalisée de façon systématique et systématisée dans notre série, rendant les résultats non exploitables.

Concernant les quelques laparoscopies exploratrices réalisées dans le service, elles ont permis d'éviter des interventions inutiles et ces cas n'entrent pas dans le contexte de notre étude.

III.3.4. Type de gastrectomie

Dans l'adénocarcinome gastrique, la résection chirurgicale est adaptée à la localisation et à l'histologie de la tumeur ainsi qu'au curage ganglionnaire standard pour la localisation concernée.

Dans notre série, **71 patients (65,13%)** ont été traités par gastrectomie totale, **38 patients (35%)** ont été traités par gastrectomie partielle.

Ces proportions concordent avec les chiffres rapportés dans la littérature où la gastrectomie totale est le type de résection le plus fréquent dans la majorité des séries des patients opérés pour adénocarcinome de l'estomac [16,42].

Sur les **109** patients ayant fini leur chimiothérapie respective, **98** patients ont été réséqués ce qui nous donne un taux de résécabilité de **89.9% (82.75%** dans le groupe **ECF/ECX/EOX** versus **98%** dans le groupe **FLOT**, **$p=0.001$**), cette résection a été jugée curative par le chirurgien en peropératoire.

Dans l'essai « MAGIC », le taux de résection curative était de **66,4%** dans le bras chirurgie seule versus **69,3%** dans le bras chirurgie avec chimiothérapie péri opératoire ;

Dans l'essai de la « FFCD » de M. Ychou, ce taux était de **74%** dans le bras chirurgie seule versus **84%** dans le bras chimiothérapie péri opératoire.

Dans l'essai **FLOT4** d'« Al Batran » où la chirurgie est toujours accompagnée d'une chimiothérapie péri opératoire, le taux de résection curative était de **94%** dans le bras **ECF/ECX** versus **97%** dans le bras **FLOT**, plus élevé que dans les essais antérieurs [16,42,127].

Les taux de résecabilité du cancer de l'estomac rapportés dans la littérature, varient d'une étude à l'autre, d'un centre à l'autre, d'une contrée géographique à une autre mais aussi en fonction de l'époque. En effet, la résecabilité s'est améliorée de façon drastique ces dernières décennies, avec la standardisation de la prise en charge, une meilleure préparation des malades à la chirurgie et les effets des nouveaux protocoles de chimiothérapie qui ont tendance à homogénéiser ces taux.

III.3.5. Gestes associés

Pour permettre une chirurgie radicale, carcinologique R0, il est parfois nécessaire d'élargir la gastrectomie à une structure de voisinage adhérente ou franchement infiltrée.

Ainsi, dans notre série, un geste supplémentaire de nécessité a été réalisé chez **20%** des patients :

- une exérèse segmentaire du côlon transverse en monobloc dans **5%** des cas (5 patients) : **3,44%** (2 patients) dans le groupe **ECF/ECX/EOX** versus **5,88%** (3 patients) dans le groupe **FLOT**.
- une splénectomie dans **9%** des cas (10 patients) en raison d'un contact direct de la tumeur avec la capsule splénique : **6,89%** (4 patients) dans le groupe **ECF/ECX/EOX** versus **11,76%** (6 patients) dans le groupe **FLOT**.

En fonction du type de chimiothérapie reçue, ces gestes associés étaient plus souvent observés dans le groupe **FLOT** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX** mais sans différence significative entre les deux groupes.

Dans l'essai **FLOT4** d'« Al Batran », une résection multi viscérale était nécessaire chez **3%** des patients dans le bras **ECF/ECX** versus **4%** dans le bras **FLOT** [42],

Dans l'essai « MAGIC » [16], **8%** dans le bras chirurgie seule versus **4%** dans le bras chimiothérapie péri opératoire.

Dans l'essai de « M.Kheloufi » [89], la gastrectomie était associée à un geste supplémentaire chez **17,43%** des cas (20 patients) dont **14,81%** (8 patients) dans le bras chirurgie seule versus

21,81% (12 patients) dans le bras chimiothérapie péri opératoire. Mais le geste associé n'était réellement de nécessité carcinologique que dans **10%** des cas.

Dans la plupart des cas, l'élargissement à un organe adjacent peut ajouter des difficultés opératoires avec leurs complications potentielles, particulièrement quand il s'agit de la rate et/ou de la queue du pancréas, du foie (lobe gauche surtout), le duodénum ou le colon transverse. En plus que de telles tumeurs **T4b** sont à grand potentiel d'envahissement ganglionnaire ou de diffusion péritonéale et leur pronostic sombre.

Certains auteurs ont rapporté un taux de complications post opératoires significativement plus élevé quand la gastrectomie était élargie qu'en cas de gastrectomie sans geste associé. Et que ces complications étaient aussi imputables à la mortalité globale de ces cancers [30,128]. Ce qui a créé une certaine réticence chez les chirurgiens quant à réaliser de tels gestes supplémentaires sans bénéfice pour les patients.

Kasakura et al. [128] ont trouvé qu'il n'y avait pas de différence significative dans la survie globale entre les patients ayant eu une gastrectomie seule et les patients ayant eu une gastrectomie élargie mais avec plus de complications.

Pour d'autres auteurs, l'élargissement à un organe dans les tumeurs T4b est recommandé dans la gastrectomie pour cancer, à condition que l'exérèse soit complète R0, car il a été démontré qu'en cas d'exérèse R0, la survie à 5 ans pouvait aller de 23% à 46% alors que ce taux diminue entre 17,5% et 0% quand l'exérèse n'est pas complète (R1,R2)[129–131].

Comme il a été démontré également que dans l'élargissement de la gastrectomie à un organe, le nombre d'organes réséqués ne ressort pas comme un facteur prédictif de survie ou de récurrence et qu'il n'existe donc pas de différence significative entre l'exérèse associée à un organe ou à deux et plus, quand cette exérèse est R0 [129,130,132,133].

C'est donc, plus le stade pT et le degré d'envahissement ganglionnaire de la tumeur qui entrent significativement en ligne de compte dans le pronostic que l'élargissement à un organe dans l'exérèse [133].

III.3.6. Les patients non résécables

Après la chimiothérapie, sur les **109** patients opérés, **11** patients présentaient une tumeur non résécable. Il s'agissait de :

- **55%** de sujets jeunes, entre 40-50 ans
- **73%** de localisation proximale
- **36%** de tumeurs de grade peu à indifférencié
- **73%** de tumeurs de stade cT4N+, avant chimiothérapie
- **100%** de non-réponse ou de progression tumorale sous chimiothérapie, ycT4N+

Ces tumeurs présentant toutes les caractéristiques de tumeurs agressives, étaient probablement non résécables au moment de la chimiothérapie, ce qui est vrai pour les **73%** de tumeurs cT4 qu'on a tenté d'améliorer par la chimiothérapie, ou de tumeurs sous estimées à l'imagerie. Ce qui explique pourquoi, elles n'ont pas répondu au traitement néoadjuvant. D'où, l'intérêt de la laparoscopie exploratrice et de stadification en début d'intervention afin de mettre en évidence les tumeurs réellement non résécables, la carcinose péritonéale (localisée ou diffuse) ou autre état métastatique, et éviter ainsi aux patients une laparotomie inutile.

III.3.7. Le curage ganglionnaire

L'adénocarcinome est un cancer lymphophile dont l'envahissement ganglionnaire dépend du degré d'invasion tumorale dans la paroi gastrique, du grade histologique et de la localisation tumorale. C'est un facteur pronostique indépendant de survie le plus puissant [134,135] .

La lymphadénectomie D2 associée à la gastrectomie est aujourd'hui standardisée et n'associe pas la splénectomie ni l'exérèse de la queue pancréatique, ces dernières augmentant la morbidité postopératoire qui est déjà réputée comme étant élevée dans les curages D2 [136].

Une méta analyse évaluant les résultats de la lymphadénectomie D2 dans le cancer de l'estomac a démontré que la préservation du pancréas et de la rate offrait un bénéfice certain sur la morbidité post opératoire et la survie [137].

Approximativement, **10%** des patients présentant un cancer gastrique proximal (1/3 moyen et 1/3 supérieur) développent des métastases ganglionnaires au niveau du hile splénique qui correspond au site N°10 [138].

Un tel envahissement justifie la splénectomie qui accompagne la gastrectomie avec le curage D2. Mais la splénectomie est connue pour donner beaucoup de complications postopératoires infectieuses et thrombo-emboliques.

Plusieurs essais randomisés contrôlés ont évalué l'impact de la splénectomie dans le cadre du curage D2 versus préservation de la rate dans les adénocarcinomes gastriques proximaux (sans envahissement de la grande courbure). Ces essais ont montré que la splénectomie augmentait significativement la morbimortalité sans améliorer la survie par rapport aux cas où il y avait eu préservation de la rate [139–141]

Les 15èmes guidelines de la Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) recommandaient de ne plus réaliser de splénectomie dans la gastrectomie totale et curage D2 pour les cancers proximaux, se basant sur les résultats du « JCOG-0110 trial » [142].

Le curage du hile splénique disséquant tous les ganglions du site N°10 sans splénectomie a donc été préconisé et sa faisabilité démontrée grâce au développement des techniques de dissection non hémorragique et à la précision dans l'évaluation préopératoire morphologique qui ont beaucoup aidé. En plus, réalisé par chirurgie mini-invasive dans certains centres, ce curage du site N°10 n'augmente pas considérablement la durée opératoire [143,144].

Mais, au travers des études, le curage du hile splénique préservant la rate a été et reste assez controversé car les études sont très contradictoires sur les bienfaits sur la survie. Beaucoup

d'auteurs n'ont pas retenu ce type de curage arguant que le risque de métastases ganglionnaires au niveau du site N°10 étant trop faible pour recommander ce curage systématiquement.

Alors que pour d'autres, comme Liu. K et al., avec un taux de ganglions métastatiques au cours du curage du site N°10 de 16,4% (45/274 patients), la survie était meilleure en cas de curage qu'en absence de curage ($p=0,003$) [145].

Les guidelines « 4ème version » de la JGCA ont stipulé que le curage du site N°10 préservant la rate ne devait pas se faire systématiquement dans le curage D2 pour les cancers des tiers moyen et supérieur de l'estomac ainsi que la jonction oeso-gastrique, en l'occurrence lorsque les tumeurs ont un diamètre est ≤ 4 cm[114].

Dans notre étude, tous les patients résequés ont bénéficié d'un curage ganglionnaire de type D2 qui correspond au type d'exérèse gastrique faite et en respectant la classification japonaise des groupes ganglionnaires [146].

Etant donné qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus concernant le bénéfice réel du curage ganglionnaire du hile splénique sur la survie à 3 ans et à long terme, celui-ci n'a pas été pratiqué.

Mais ce qu'il faut retenir c'est que, dans les adénocarcinomes qui concernent la grande courbure gastrique, plus que la splénectomie, c'est le curage du site N°10- squelettisant les principaux vaisseaux du hile- qui est le plus recommandé car, le drainage lymphatique de telles tumeurs, se faisant principalement par l'artère gastro-épiploïque gauche puis les vaisseaux courts et les vaisseaux du hile splénique, la gastrectomie totale emportant les ganglions 4sa, 4sb, avec le curage du site N°10, avec en moins les complications post opératoires inhérentes à la splénectomie, la survie ne peut être qu'améliorée, comme l'ont démontré certaines études [145,147].

III.3.8. Autres paramètres

* **La durée opératoire moyenne** : dans le groupe **ECF/ECX/EOX** de **300** minutes, moins longue de **40** minutes par rapport à la durée moyenne de **340** minutes dans le groupe **FLOT** mais sans différence significative ($p=0,147$). Dans les gestes associés, il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes. .

* **Les pertes sanguines** en moyenne étaient de **300cc** avec des extrêmes de **150cc** à **400cc** dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, légèrement plus importantes que dans le groupe **FLOT** qui étaient en moyenne de **250cc** extrêmes de **150cc** à **400cc**, sans différence significative ($p=0,215$). Concernant les transfusions sanguines, **14** patients (**29%**) dans le groupe **ECF/ECX/EOX** ont nécessité une transfusion sanguine en peropératoire ou en postopératoire précoce versus **10** patients (**22%**) dans le groupe **FLOT** ($p=0,064$).

III.3.9. Les patients dans le programme de réhabilitation améliorée ERAS

1- Décompression nasogastrique/nasojéjunale

En fin d'intervention, il est habituel de mettre en place une sonde nasogastrique ou nasojéjunale pour « décompresser » l'anastomose après gastrectomie. Avant la fin des années 1990, elle était laissée en place le temps que le transit intestinal du patient soit repris et à la discrétion des chirurgiens, son but étant de protéger l'anastomose.

Il y a aujourd'hui un fort niveau de preuves pour ne plus utiliser de façon routinière une sonde nasogastrique après gastrectomie [148]. Des études ont montré que l'utilisation de la sonde nasogastrique ne réduit pas le risque de fistule anastomotique, elle réduit, au contraire, significativement le confort post-opératoire du patient [149,150]. Dans la méta-analyse de la Cochrane database de 2007 [151], les auteurs ont montré que l'entretien postopératoire de la sonde gastrique, prolonge l'iléus postopératoire, retarde la reprise de l'alimentation orale et augmente les complications pulmonaires post opératoires [152].

Dans notre série, la sonde gastrique était enlevée à partir de J2 pour les gastrectomies totales et à partir de J1 pour les gastrectomies partielles.

2- Drainage péri anastomotique

Les directives recommandent d'éviter l'utilisation du drainage abdominal pour réduire les complications inhérentes à ce drainage et accélérer le rétablissement des patients [148]. Dans une méta analyse de la Cochrane database, le niveau de preuve n'est pas suffisant pour recommander systématiquement le drainage péri anastomotique [153]. La prudence est cependant de mise dans les cas où il y a eu une lymphadénectomie étendue en raison du risque de lymphorrhées [207]. Mais il faut savoir que ces recommandations sont rarement suivies en pratique courante hormis quelques centres experts qui ont participé à la rédaction de ces recommandations.

Dans notre série, tous les patients ont été drainés par un drain de Redon sous-costal droit et en rétro anastomotique, avec son ablation en moyenne à J4 post opératoire.

3- Mobilisation du patient

Un élément fondamental du protocole de récupération rapide (ERAS) est la mobilisation précoce du patient, facilitée par l'absence de la sonde nasogastrique, et éventuellement du drainage péritonéal, ainsi que par le retrait précoce de la sonde urinaire [148]. De nombreuses études ont montré que la mobilisation précoce dans le programme ERAS peut accélérer significativement la récupération de la fonction intestinale post opératoire par rapport à un groupe soumis à une prise en charge conventionnelle [152,154].

Tous nos patients ont été mobilisés à partir de J1 post opératoire. Le premier jour consistait en une mobilisation autour du lit et déambulation dans le couloir à partir de J2 postopératoire. Dans les pays où il existe suffisamment de paramédicaux dédiés à ce programme ERAS, les patients opérés sont installés sur fauteuil dès la 6^{ème} heure postopératoire.

4- Reprise précoce de l'alimentation orale

Les protocoles de récupération rapide exigent que le patient ne soit pas soumis à de longues périodes de jeûne. Il a été amplement démontré qu'une nutrition précoce à base de nutriments carbo-hydratés donnés en petites quantités et à intervalles réguliers, réduit le catabolisme

postopératoire, accélère le retour de la fonction intestinale et réduit le risque de complications [155,156].

Les chirurgiens sont restés longtemps réticents à donner à boire à leurs patients ayant eu une intervention avec une anastomose fragile -l'anastomose oeso-jéjunale plus que l'anastomose gastro-jéjunale- à cause du risque prétendument plus élevé de fuite anastomotique ou d'occlusion intestinale en cas d'alimentation précoce.

Des études récentes, en particulier les études de Makuuchi [157] et Pedziwiatr [158], comparant l'adoption d'un protocole ERAS versus prise en charge conventionnelle après gastrectomie pour cancer, ont confirmé les bienfaits et le bénéfice de la nutrition orale précoce dans la récupération des patients en postopératoire et que cette nutrition est sûre et peut être administrée dès le deuxième jour postopératoire.

En comparaison, Sugisawa [159] s'est concentré sur l'évaluation du taux de fuite anastomotique et de pneumonie postopératoires réellement imputables à une nutrition orale précoce après gastrectomie. Dans cette étude, l'incidence de la fuite anastomotique était de seulement 0,8 % dans le groupe ERAS, une valeur très inférieure aux données de la littérature bien avant Les programmes ERAS [159]. Par conséquent, l'auteur a conclu que la nutrition orale précoce n'affecte pas négativement le site anastomotique.

Qui fait que dans les anastomoses oeso-jéjunales post-gastrectomie totale, l'alimentation orale peut être préconisée à J2 dès l'ablation de la sonde naso jéjunale, et dans les anastomoses gastro-jéjunales post-gastrectomie partielle, dès le lendemain.

Dans notre série, les patients opérés entre 2017-2020, ont repris leur alimentation per os en moyenne à J4-J5 postopératoire pour les anastomoses oeso-jéjunales mais à partir de 2020, ils ont repris l'alimentation à partir de J2 post opératoire. Des gommages à mâcher et/ou sucettes ont toujours été préconisées dès J1 en cas de gastrectomie partielle.

5- Reprise du transit

La reprise du transit chez nos patients était inférieure à J3 post opératoire chez 48 % des patients alors que 56% des patients ont repris leur transit à plus de J3 post opératoire. Elle a été un peu plus précoce dans le groupe ECF/ECX/EOX que dans le groupe FLOT mais cette différence n'est pas significative.

III.3.10. Suites post opératoires

III.3.10.1. Séjour hospitalier

Le séjour hospitalier post opératoire de nos patients était en moyenne de 8 jours avec des extrêmes allant de 4 à 40 jours. En fonction du type de chimiothérapie reçue, il était de 12,5 jours dans le groupe ECF/ECX/EOX versus 8,32 jours dans le groupe FLOT mais sans différence significative.

La durée de séjour hospitalier de nos patients est plus courte que ce qui est rapporté dans la littérature; dans l'essai FLOT4 d'El Batran, celle-ci était de 16 jours dans le groupe ECF/ECX versus 15 jours dans le bras FLOT [42].

III.3.10.2. Mortalité post opératoire

Dans notre série, sur les 109 patients opérés après chimiothérapie, 4 patients sont décédés dans les 30 jours suivant l'acte chirurgical, représentant une mortalité à J30 de 3,8%.

En supprimant de l'effectif les 11 patients ayant présenté une tumeur non résécable, sur 98 patients traités radicalement, notre taux de mortalité est de 4% à J30 et J90 :

*une patiente décédée à J5 post opératoire à la suite d'une embolie pulmonaire massive.

*un patient décédé à J7 post opératoire à la suite d'une hémorragie digestive de grande abondance (hématémèse et rectorragie).

*un patient décédé à J8 post opératoire à la suite d'une péritonite postopératoire par déhiscence partielle du mûr antérieur de l'anastomose œso-jéjunale et repris à J7.

*un patient décédé à J28 post opératoire par la COVID19.

Dans l'essai « MAGIC », la mortalité postopératoire rapportée à 30 jours était de 5,6% dans le bras chimiothérapie péri opératoire et ne différait pas de la mortalité dans le bras chirurgie seule qui était de 5,9% [13].

De même dans l'essai de la « FFCD », la mortalité postopératoire rapportée à 30 jours dans le bras chimiothérapie péri opératoire était de 4,5%, équivalente à la mortalité de 4,6% dans le bras chirurgie seule [14].

Par contre, dans l'essai FLOT4 d' « AL Batran », la mortalité postopératoire jusqu'à 90 jours était significativement plus faible dans le bras **FLOT** que dans le bras **ECF/ECX** : **5% versus 8%**.

Dans notre série, les 4 décès appartenaient tous au groupe de patients ayant reçu du FLOT ($p=0,04$). Le cas de la déhiscence anastomotique et probablement le cas de l'hémorragie digestive massive, représentent les complications éminemment chirurgicales dont sont décédés les patients.

III.3.10.3. Morbidité

L'incidence des complications postopératoires est un indicateur important pour mesurer la qualité opératoire. Les résultats rapportant le taux de complications postopératoires après chirurgie digestive, étaient il y a une quinzaine d'années, assez disparates d'une série à une autre, du fait d'une définition et d'une approche propres à chaque contrée géographique, à chaque centre voire même à chaque chirurgien.

La classification de Clavien-Dindo est venue apporter plus d'uniformité et de standardisation dans les conduites. Elle est unanimement utilisée aujourd'hui[160,161].

Ses avantages comprennent sa simplicité, un format compréhensible et son acceptabilité par tous. Cependant, elle ne convient que pour la classification des événements indésirables généraux et les complications chirurgicales y manquent souvent d'une définition claire [162].

En 2015, le *Japan Clinical Oncology Group* (JCOG) a mis en place un comité spécial chargé de réviser la classification originale de Clavien-Dindo et de fournir une évaluation plus précise des complications liées à la chirurgie connue sous le nom de version modifiée du système de classification Clavien-Dindo[163].

Dans notre étude, la morbidité postopératoire calculée sur nos 98 patients et sur la période des 30 jours et 90 jours post opératoires, en utilisant la classification de Clavien et Dindo (Annexe 10) était de :

- Pour les complications mineures (Grade I et II) = 63%
- Pour les complications majeures (Grade IIIa, Grade IIIb, Grade IV, Grade V)= 5%

Dans l'essai de « M.Kheloufi », le taux de complications mineures était similaire au nôtre, de 28%, par contre, son taux de complications majeures était élevé, de 35,71%. Ce dernier est lié à des gestes associés à la gastrectomie plus importants que dans notre série ainsi qu'à plus de réinterventions (10 patients= 9,17%)[89].

Notre taux de réintervention était de 2% (2 reprises/98 patients. En fonction du type de chimiothérapie reçue, le taux de réintervention était similaire dans les deux groupes (1 patient dans chaque groupe).

Dans l'essai FLOT4 d' « Al Batran », le taux de réintervention était également similaire dans les groupes ECF/ECX et FLOT (11% versus 10%) [3]

III.4. Anatomopathologie

L'étude anatomopathologique a porté sur **98 patients** qui ont subi une chimiothérapie préopératoire suivie d'une résection chirurgicale carcinologique.

Un total de 98 pièces opératoires a été examiné afin d'évaluer les caractéristiques anatomopathologiques des tissus tumoraux.

Il est important de noter que parmi les patients inclus dans l'étude, **4** sont décédés dans les 30 jours suivant l'intervention chirurgicale. Ces patients ont été exclus de l'étude.

III.4.1. La tumeur

III.4.1.1. La taille de la tumeur

Dans notre série, la taille moyenne de la tumeur était de **3,48 cm** dans le groupe de patients traités avec les protocoles **ECF/ECX/EOX**, tandis qu'elle était de **3,97 cm** dans le groupe recevant le protocole **FLOT**, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0.449$).

Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans l'étude menée par M. Kheloufi, où une taille tumorale moyenne de **3,36 cm** a été observée chez les patients recevant une chimiothérapie [89]. De plus, des constatations similaires ont été relevées dans l'essai Magic, qui a rapporté une taille tumorale moyenne de **3 cm** dans le groupe de chimiothérapie périopératoire [16].

Ces résultats suggèrent que, dans notre étude, les différents protocoles de chimiothérapie préopératoire n'ont pas eu d'impact significatif sur la taille moyenne de la tumeur.

III.4.1.2. Aspect macroscopique

Les caractéristiques macroscopiques dominantes de la tumeur étaient les suivantes :

- Dans **62,8%** des cas, la tumeur présentait un aspect ulcéré ou ulcéro-bourgeonnant.
- Et dans **35,11%** des cas, la tumeur avait une apparence infiltrante.
- **Deux cas** (représentant **2,12%** de l'échantillon) présentaient une régression tumorale

complète, sans aucun résidu tumoral détecté.

- Après la chimiothérapie, il n'y avait pas de différence significative dans l'aspect macroscopique de la tumeur entre les deux groupes. Plus précisément, le taux de réponse complète était similaire dans les deux groupes, atteignant 2% chacun.

L'aspect macroscopique du cancer gastrique est défini dans la classification japonaise du carcinome gastrique [164] en référence à la classification de Borrmann[165].

Dans le cancer gastrique avancé (cT2/pT2 ou au-delà), l'aspect macroscopique s'est avéré être un indicateur simple et important du pronostic selon quelques auteurs [165–167].

Parmi les cancers gastriques avancés, les types macroscopiques I/II ont montré un pronostic relativement bon avec une SG à 5 ans compris entre 60 % et 70 %, et ils pourraient être désignés comme cancer gastrique à risque moyen. En revanche, les tumeurs macroscopiques de type III et de type IV ont montré un pronostic sombre et elles pourraient être désignées comme cancer gastrique avancé à haut risque[167]. (*Cf. Figures 130, 131,132,133*)

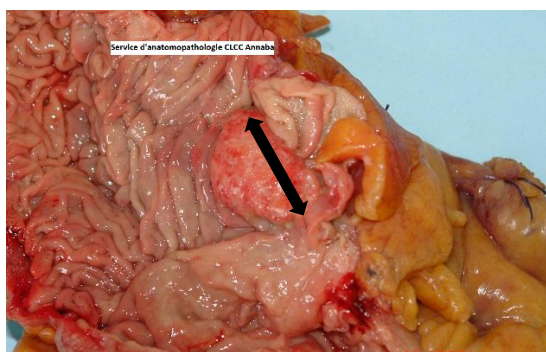


Figure 130. Classification de Borrmann Type I

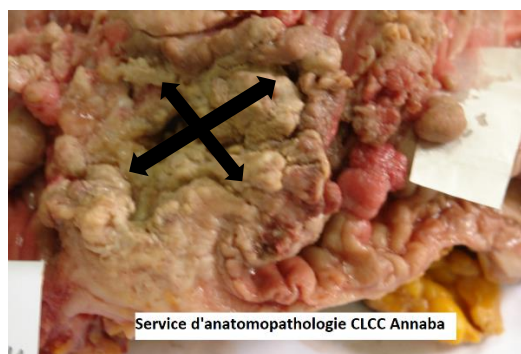


Figure 131. Classification de Borrmann Type II



Figure 132. Classification de Borrmann Type III



Figure 133. Classification de Borrmann Type IV

III.4.1.3. Marges de résection

La gastrectomie distale ou partielle est réalisée dès lors qu'une marge proximale de 5 cm est possible à obtenir entre la jonction oesogastrique et le bord supérieur de la tumeur. Une marge de 8 cm est cependant requise dans les types diffus. Sinon, c'est la gastrectomie totale qui est indiquée [168].

Pour la marge distale, 1 cm est suffisant quand il s'agit de type intestinal mais il faut une marge > 1cm (voire 2cm selon certains experts) en cas de type diffus [85].

La gastrectomie totale est réalisée d'emblée pour les cancers du tiers moyen et du tiers supérieur de l'estomac et la marge proximale requise varie entre 3 à 5 cm selon les séries[114].

Malgré tout ce qui a été publié sur la nécessité d'avoir des marges de résection suffisantes dans la gastrectomie pour cancer afin d'obtenir une exérèse carcinologique R0 et éviter au patient la récurrence locale, il n'existe pas, aujourd'hui, de véritable consensus rassemblant les différentes sociétés savantes- européennes, japonaises, américaines et asiatiques (autres que le Japon) - notamment en ce qui concerne la marge de résection proximale[63,76].

La récurrence locale dans le cancer gastrique est un état très critique pour le patient, et même pour le chirurgien et le médecin oncologue, car la majorité des patients décèdent dans l'année suivant le diagnostic de la récurrence [169].

D'où la nécessité d'avoir des marges aussi loin que possible du bord tumoral afin de dépasser les éventuels envahissements intramuraux microscopiques au-delà du bord macroscopique de la tumeur qui se font à travers la sous-muqueuse. En particulier dans les adénocarcinomes peu à différenciés [170].

A ce titre, si la survie dans le cancer gastrique s'est vue améliorée ces dernières années, c'est grâce d'abord à la chimiothérapie prescrite en situation adjuvante qui a permis de stériliser ces

envahissements microscopiques résiduels sur des marges de résection gastrique qui semblaient saines au chirurgien [171].

La marge proximale ne dépend pas seulement de la localisation de la tumeur et du type de gastrectomie, elle dépend aussi de la taille tumorale, du stade tumoral (I et II ou > II; N0-N1 ou > N1) et du grade histologique (bien à moyennement différencié ou peu à indifférencié).

Un envahissement pariétal $\geq T2$, un envahissement ganglionnaire $\geq N2$, une tumeur volumineuse ainsi que le type diffus, sont ressortis comme facteurs prédictifs indépendants de marges positives dans plusieurs études [172–174]. Suggérant aux chirurgiens de pousser plus loin les limites de leur résection en présence de ces caractéristiques.

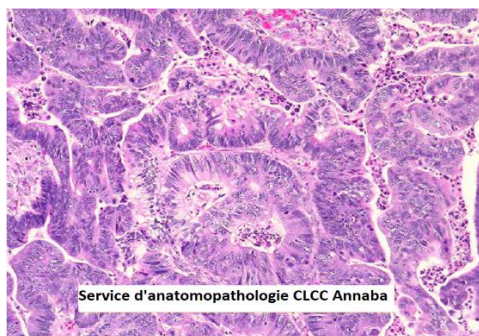
Les recommandations asiatiques tiennent compte de ces caractéristiques pour fixer la longueur de leurs marges.

Mais, récemment, certains auteurs ont retrouvé que la longueur de la marge proximale mesurée en pathologie, n'influe pas sur les taux de survie à 5 ans dès lors que cette marge était négative, indemne de toute infiltration cancéreuse [175,176].

III.4.1.4. Grade de différenciation

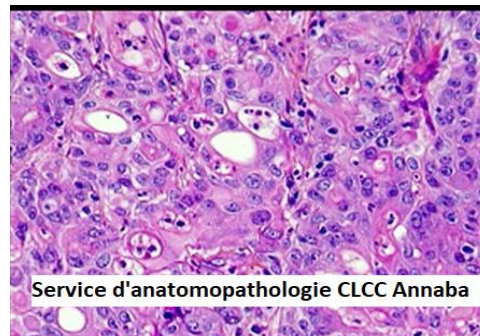
Les adénocarcinomes bien à moyennement différenciés étaient prédominants, représentant ensemble **76,4%** des cas de notre série, tandis que les adénocarcinomes peu à indifférenciés ne représentaient que **23,6%** des cas.

Le grade de différenciation du cancer gastrique est généralement étroitement lié aux caractéristiques clinicopathologiques et au pronostic, et une tumeur bien à moyennement différenciée a généralement un meilleur pronostic et une durée de survie plus longue qu'une tumeur peu à indifférencié selon la majorité des études [177,178]. (Cf. **Figures 134, 135**)



HE x 50

Figure 134. Carcinome bien différencié



HE x 100

Figure 135. Carcinome peu différencié

III.4.1.5. YpT

L'analyse du degré d'envahissement pariétal (ypT) sur nos pièces opératoires, révèle que la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante a permis d'obtenir :

- * Une réponse histologique complète chez deux patients, soit **2%** pour toute la série, une dans chaque groupe (**2%**).
- * Une réponse histologique majeure avec un taux de **ypT0-T1** de **3,20%**
- * Une augmentation des tumeurs **ypT2** : **54,08%** versus **32,1%** avant chimiothérapie ($p=0.05$)
- * une diminution des tumeurs **ypT3** : **29,60%** versus **44,04%** avant chimiothérapie, ($p= 0.01$)
- * une diminution des tumeurs **ypT4** : **9,60%** versus **23,85%** avant chimiothérapie, ($p= 0.01$)

En fonction du type de chimiothérapie reçue, les tumeurs très localisées **ypT0-1** ainsi que les tumeurs **ypT2** étaient significativement plus souvent retrouvées dans le groupe **FLOT**, alors que les tumeurs **ypT3** étaient significativement plus fréquentes dans le groupe **ECF/ECX/EOX** ($p= 0,001$).

La proportion des tumeurs **ypT4** était plus importante dans le groupe **FLOT** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX** mais la différence n'était pas significative (**8,33% vs 6%**, $p=0,233$).

Il est à signaler que dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, le taux des tumeurs **T3** est resté le même avant et après chimiothérapie (**44.82% vs 43.75%**, respectivement).

Par contre, pour les tumeurs **T4**, le taux est passé de **32.75%** avant chimiothérapie à **8,33%** après chimiothérapie, cette différence étant liée aux tumeurs non résécables qui ont été exclues de l'étude.

En analysant ces chiffres, on peut conclure qu'il existe un glissement significatif des stades ypT grâce au downstaging induit par la chimiothérapie préopératoire. Et ce downstaging, comme attendu, a été significativement plus marqué dans le protocole **FLOT** que dans le protocole **ECF/ECX /EOX**.

En comparant nos résultats histologiques avec ceux de l'essai **FLOT4** d'Al Batran (dont les groupes comparatifs de chimiothérapie sont les mêmes que dans notre étude mais de façon randomisée de phase III dans l'essai **FLOT4**), nous avons constaté que ses taux de réponse histologique complète **ypT0** étaient remarquablement élevés, plus importants que les nôtres, avec une meilleure réponse tumorale dans le bras **FLOT** qui était de **16%** contre **6%** dans le bras **ECF/ECX** ($p=0,02$). De même, le stade **ypT1** a été observé chez **17%** des patients du bras **FLOT** versus **6%** dans le bras **ECF/ECX** ($p=0,01$) [42].

Ces constatations soulignent l'efficacité supérieure du protocole **FLOT** dans le cancer gastrique par rapport au protocole traditionnel **ECF/ECX** en termes de réponse histologique complète ou majeure. Il est important de prendre en compte ces résultats lors de la sélection du traitement à instituer chez les patients quand le défi est d'atteindre les stades **ypT0** et **ypT1**.

Dans l'essai de M.Kheloufi [89] comparant **55** patients traités par **CAPOX** en préopératoire à **54** patients traités par **chirurgie** sans chimiothérapie, le taux de **ypT0** était de **18,18%** (10 patients/55), avec plus de **ypT1** dans le bras **CAPOX** (5 patients) que dans le groupe **chirurgie** seule (3 patients).

III.4.2. Statut ypN

Un curage ganglionnaire de type D2 a été réalisé chez tous nos patients réséqués, avec une moyenne de **26 ganglions ± 6,528** prélevés dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et de **26,5 ganglions ± 7,145** dans le groupe **FLOT**, sans différence significative ($p=0,723$).

Ces résultats concordent avec les données de la littérature, soulignant le tropisme lymphophile du cancer gastrique et l'importance du curage ganglionnaire dans le traitement et le pronostic de la maladie [164].

Le comptage des ganglions sur une pièce opératoire se fait habituellement par le pathologiste, à distance de l'intervention, utilisant préférentiellement le comptage manuel classique et par site ganglionnaire plutôt que les méthodes de dissolution chimique des graisses qui est toxique et plus recommandée.

Au Japon, c'est le chirurgien qui pratique, en fin d'intervention sur pièce fraîche, la dissection des ganglions site par site qui sont adressés au pathologiste classé par site.

Cette méthode permet d'optimiser le nombre de ganglions prélevés, une meilleure évaluation de l'essaimage ganglionnaire de la tumeur et de mieux stadifier les cancers avec un pronostic plus précis.

Dans la littérature, une étude coréenne ayant inclus **4789** patients opérés pour cancer gastrique de façon radicale a révélé une corrélation entre le nombre de ganglions prélevés et la survie à 5 ans. Avec un nombre de ganglions prélevés >15, une augmentation de la survie globale est observée, avec une augmentation de 10 % pour les stades Ib, de 12 % pour les stades II et une augmentation significative de 27 % pour les stades III [179].

Dans une autre étude portant sur **1038** patients opérés au Memorial Cancer Center de New York, une amélioration de la survie globale a été constatée lorsque plus ou moins 15 ganglions étaient examinés, avec une augmentation de **30 à 54 %** pour les stades II et de **19 à 37 %** pour les stades IIIa [180].

Ces résultats soulignent la valeur pronostique du curage ganglionnaire et mettent en évidence :

- Son importance thérapeutique au moment de la chirurgie, en respectant les indications en fonction du stade tumoral, de la localisation tumorale et du grade histologique
- Mais aussi son importance thérapeutique au moment de l'analyse anatomo-pathologique par une analyse standardisée. Car, de cette analyse histologique, va dépendre la suite de la prise charge en fonction de la stadification tumorale qui est définitive.

Concernant l'envahissement ganglionnaire (**ypN+**), le nombre moyen de ganglions métastatiques retrouvés dans notre étude, était de **1,85 ± 2,82** ganglions par curage avec des extrêmes allant de **1 à 10** ganglions, sans différence significative entre les deux types de protocoles de chimiothérapie : **1,85 ± 2,821** ganglions dans le groupe **ECF/ECX/EOX** versus **2,07 ± 2,816** ganglions dans le groupe **FLOT** (**p=0.717**). (Cf. *Tableau 47*)

Ce taux **ypN+** est faible mais comparable à celui rapporté dans la littérature où il est largement reconnu que le traitement néoadjuvant, quel que soit son type, entraîne une diminution significative du nombre global de ganglions lymphatiques prélevés et celui des ganglions métastatiques analysés [9, 10].

Depuis les travaux de Hermanek, il est admis que plus on prélève de ganglions, plus on trouve de ganglions atteints [182].

De ce fait, lorsqu'un nombre de ganglions est retrouvé anormalement faible < 15 chez des patients présentant des tumeurs T2,T3 ou T4, soit la chimiothérapie a été très efficace, ce qui peut paraître peu vraisemblable dans la majorité des tumeurs T3 et surtout T4, soit le nombre de ganglions a été sous-estimé en analyse anatomo-pathologique [11].

Aujourd'hui, pour une évaluation plus juste du statut ganglionnaire, évitant le glissement des stades [183] , on prend en considération un nouvel indicateur pronostique qui est le ratio

ganglionnaire. C'est le rapport du nombre de ganglions lymphatiques métastatiques sur le nombre total de ganglions prélevés [184]. A cause des variations du nombre de ganglions prélevés après traitement néoadjuvant, surtout lorsque celui-ci est < 15 , le N ratio reflète mieux l'envahissement ganglionnaire et donc le stade tumoral à prendre en charge, plutôt que de tenir compte du nombre total de ganglions prélevés. Il est considéré comme un facteur pronostique indépendant de survie globale [10,185].

Le ratio ganglionnaire a été évalué par Siewert [186], qui a observé que lorsque le ratio ganglionnaire était inférieur à 20 %, le risque relatif était de 1,8, tandis que lorsqu'il était supérieur à 20 %, le risque relatif était de 2,8 corrélé à une survie globale à 5 ans qui passe de 35 % à 10 %, respectivement.

Dans la littérature, différentes valeurs seuils du ratio ganglionnaire ont été proposées par les chirurgiens, en fonction de leur contexte géographique. Par exemple, les chirurgiens asiatiques considèrent une valeur de 0,10 comme un seuil déterminant, tandis que pour les chirurgiens nord-américains, c'est 0,35. Les chirurgiens européens, quant à eux, ont identifié la valeur de 0,20 comme un seuil significatif dans le pronostic des patients [187].

Dans notre série, en utilisant la courbe ROC, nous avons arrêté la valeur 0,20 comme valeur seuil prédictive de récurrence et de survie des patients, avec une signification statistique pour un $p=0,0001$: **76,6 %** de nos patients présentaient un **ratio N+/N < 20 %** (77 % dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et 76 % dans le groupe **FLOT**).

Des résultats similaires ont été rapportés par M. Kheloufi où **73,4 %** de ses patients avaient un ratio ganglionnaire $\leq 0,20$ pour l'ensemble de la série avec **82%** pour le bras chimiothérapie péri opératoire versus **65 %** pour le bras chirurgie seule [1].

Un nombre total de ganglions prélevés au cours d'une gastrectomie radicale, en dehors de la situation où il y a réponse à un traitement néoadjuvant ($N < 15$), est un bon indicateur de la qualité et de l'étendue du curage ganglionnaire dans l'exérèse. Le nombre de ganglions

métastatiques reflète, lui, de l'agressivité tumorale, du stade de la maladie et du traitement adjuvant qui va suivre. Le ratio ganglionnaire quant à lui, prédit en plus, le pronostic des patients et permet d'ajuster le bon traitement [15].

Notre taux de ganglions envahis à l'analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire (ypN+) est de **53,06%** alors qu'il était estimé à **55,04%** avant chimiothérapie, ($p=0.112$)

En fonction du type de chimiothérapie reçue, il y avait plus de ganglions envahis dans le groupe **ECF/ECX/EOX** que dans le groupe **FLOT** (58,33% ECF vs 48%, $p= 0.05$).

Avant la chimiothérapie, le statut **cN+** était également plus élevé dans le groupe **ECF/ECX/EOX** que dans le groupe **FLOT** (65,51% vs 43,13%, $p=0,02$).

Il faut savoir qu'il est toujours difficile d'analyser la réponse à la chimiothérapie concernant l'atteinte ganglionnaire dans le cancer gastrique car, en préopératoire, le statut cN initial se base sur une simple estimation à partir des examens morphologiques plutôt que sur une certitude. De fait, quand la TDM objective la présence de ganglions, cela ne signifie pas qu'il s'agit de ganglions métastatiques.

Il existe cependant des critères morphologiques permettant d'orienter vers le caractère métastatique d'un ganglion -surtout si ces critères sont associés- qui sont représentés par la taille (lorsque centimétrique ou supra-centimétrique), l'aspect hétérogène de la densité (par nécrose centrale), les contours irréguliers (par rehaussement vasculaire périphérique anarchique), la forme bien arrondie et le nombre [60].

III.4.3. Degré de régression tumorale

Le classement de la régression tumorale (TRG) est l'un des paramètres morphologiques qui peut être utilisé pour évaluer l'effet de la chimiothérapie néoajuvante sur la tumeur primitive. C'est un système de grading très différent de la classification ypTNM, se basant sur le pourcentage de cellules résiduelles au niveau de la tumeur.

Il existe au moins cinq scores pour évaluer le TRG : (i)TRG-Mandard, le premier décrit et le plus

largement utilisé dans le cancer de l'œsophage (1994), la JOG, puis dans le cancer du rectum, (ii) TRG-JGCA, (iii) TRG-CAP, (iv) TRG-Becker et leTRG-China.

Dans notre étude, le système de classification utilisé est celui proposé par Becker et al. en 2003 et applicable au cancer gastrique depuis 2011 [84].

- 44 patients (47%) présentaient un grade II de régression tumorale selon la classification de Becker,
- 26 patients (27.65%) avaient un grade III (**Cf. Figure**)
- **Le grade I représentant une réponse histologique majeure à la chimiothérapie était de 8.5% (8 patients) incluant les 2,1% de réponse pathologique complète (pCR) (deux patients), et 6,3% (6 patients) de stade Ib.**

En fonction du type de chimiothérapie reçue :

- le grade II était majoritaire dans le groupe 2 alors que le groupe 1 présente un pourcentage homogène entre le grade II et le grade III (**$p=0.04$**). (**Cf. Tableau 52**)

On note plusieurs manquants qui présente 17% de l'ensemble des patients de notre série (16 patients). (**Cf. Tableau 52**)

La réponse histologique a été suit :

- Grade Ia : 2% réponse complète
- Grade Ib : 6,12% réponse semi complète ou subtotale
- Grade II : 44,89% réponse partielle
- Grade III : 26,53% réponse mineure ou progression

Chez nos patients, notre taux de réponse histologique complète TRG Ia est de 2% (2 patients) et seulement 8,12% des patients présentaient une réponse majeure (TRG Ia et TRG Ib). Ils correspondent aux bons répondeurs. En fonction de la chimiothérapie reçue, le taux de TRG Ia était le même dans les 2 groupes (1 malade dans chaque groupe, 2%), le TRG Ib était plus élevé, de **8%** dans le groupe **FLOT** versus **4%** dans le groupe **ECF/ECX/EOX** mais la différence n'était pas significative.

Alors que **44,89%** des patients présentaient une réponse partielle TRG II et 26,53% une mauvaise

réponse TRG III, caractérisant les mauvais répondeurs.

Il est cependant à signaler que chez 20 patients, soit dans 20% des cas, il n'y avait eu aucune précision concernant le TRG sur le compte-rendu anatomopathologique.

En fonction de la chimiothérapie reçue, dans le groupe FLOT, il y avait plus de réponse partielle TRG II que dans le groupe ECF/ECX/EOX mais sans différence significative ($p=0,071$) et moins de mauvaise réponse que dans le groupe ECF/ECX/EOX mais sans différence significative ($p=0,068$), signalant qu'il y a une tendance au downstaging dans le groupe FLOT chez nos patients.

Dans l'essai FLOT4 2/3 d'Al Batran de 2016 [65], l'étude porte sur 265 patients présentant un cancer gastrique et de la JOG chez lesquels une chimiothérapie est réalisée en péri opératoire à base de FLOT versus ECF/ECX. Dans cette étude, la régression tumorale après chimiothérapie a été évaluée selon la classification de Becker[84].

La plus grande proportion de réponse histologique complète TRG Ia était observée dans le bras FLOT comparativement au bras ECF/ECX (16% vs 6%, $p=0,02$). Le taux de réponses majeures associant les TRG Ia et TRG Ib était aussi très élevé et supérieur au groupe ECF/ECX : 37% vs 23% ($p=0,02$). Dans les réponses partielles TRGII et les mauvaises réponses TRG III, il n'y avait pas de différence entre les deux bras.

De même, la plus grande proportion de tumeurs sans envahissement ganglionnaire métastatique ($ypN0$), se situait dans le bras FLOT comparé au bras ECF/ECX (49% vs 41%, $p=0,025$).

Les résultats de cet essai à l'époque, avaient confirmé la faisabilité et l'efficacité du protocole FLOT par rapport au protocole ECF/ECX dans la prise en charge péri opératoire des cancers gastriques et de la JOG et suggéraient son utilisation en toute sécurité. Dans notre étude, la réponse tumorale majeure (TRG Ia et TRG Ib) était aussi plus fréquente dans le groupe FLOT mais faible < 10% et surtout sans différence significative avec le bras ECF/ECX/EOX, soulignant que nos patients ne sont pas suffisamment de bons répondeurs. **(Cf. Tableau 137)**

Ces résultats mettent en évidence l'importance de prendre en compte le système de classification TRG utilisé pour l'évaluation des réponses tumorales. Ils soulignent également la nécessité que cette évaluation TRG figure de façon standardisée dans les rapports anatomopathologiques pour une meilleure comparabilité des résultats entre les études.

Tableau 137. Comparaison du degré de régression tumorale entre l'étude FLOT4 et notre étude

| TRG | AL BATRAN | | NOTRE SERIE | |
|-------|-----------|------|-------------|-------|
| | ECF/ECX | FLOT | ECF/ECX/EOX | FLOT |
| TRG1a | 6% | 16% | 2.1% | 2.1% |
| TRG1b | 17% | 21% | 4.16% | 8.69% |
| TRG 2 | 20% | 18% | 41% | 52% |
| TRG3 | 38% | 38% | 33% | 21% |

III.4.4. L'invasion vasculaire et les engainements périnerveux

Certaines études avancent que la détection de l'invasion lymphovasculaire (LI), de l'invasion veineuse (VI) et/ou de l'invasion périnerveuse (PNI) dans un échantillon chirurgical constitue un indicateur d'un comportement agressif de la maladie qui nécessite une prise en compte conjointe avec le stade ypT et ypN car ils sont liés à un haut risque de récurrence locale et de récurrence systémique [188,189].

Si les embolies vasculaires et les engainements périnerveux ont été mieux étudiés et leur impact sur la survie globale et sans récurrence démontré dans les cancers colorectaux, de la prostate, du pancréas et des pathologies ORL, ces paramètres ont été et sont moins connus dans le cancer gastrique [190].

III.4.4.1. Les engainements périnerveux (PNI)

Les engainements périnerveux peuvent être retrouvés dans le cancer de l'estomac entre 31,7% et 65,0% selon les séries [191].

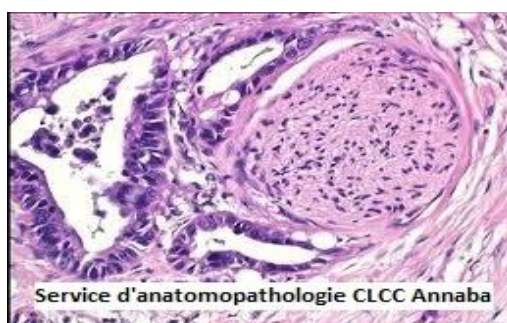
Une revue systématique et méta analyse Taiwanaise publiée en 2014, conduite par Deng et al., incluant 24 études évaluant l'effet des PNI sur l'évolution des patients opérés curativement de cancer gastrique, a démontré le rôle des PNI comme facteur prédictif de mauvaise survie mais avec une hétérogénéité inter-études [192]. (Cf. **Figure 143**)

Une autre méta analyse asiatique de Zhao et al., qui a suivi, a confirmé les résultats antérieurs [14]

Dans l'étude de Chen et al., sur un total de 1913 patients opérés entre 1994 et 2015 de cancer gastrique de stade II/III, l'invasion vasculaire lymphatique et les PNI étaient présents dans 66% et 57,1% des cas, respectivement. Les PNI ont été retrouvés significativement chez le sujet jeune (<60 ans), la femme, dans les tumeurs de grande taille, les stades T et N avancés avec un N ratio > 0,20, en cas de tumeurs indifférenciés ainsi qu'en présence d'embolies vasculaires (lymphatiques et veineux) [190].

En analyse multivariée, la présence de PNI était ressortie comme un facteur indépendant prédictif de survie sans récurrence et de survie spécifique par cancer, au même titre que la taille tumorale, le stade tumoral et le N ratio. La survie sans récurrence à 3 ans et la survie à 5 ans étaient plus mauvaises en présence de PNI qu'en leur absence (43,4% vs 64,4% et 36,7% vs 59,7%, respectivement; $p < 0.0001$). (Cf. **Figure 136**)

Dans notre série, il y avait des PNI+ dans 55% des cas, plus dans le groupe de patients traités par ECF/ECX/EOX (62,5%) que dans le groupe traité par FLOT (48%) mais sans différence significative ($p = 0,213$). Ce qui témoigne de la même agressivité des tumeurs dans les 2 groupes.



HE x 100

Figure 136. Engainement péri nerveux

La présence de l'invasion lymphatique et/ou de l'invasion veineuse sont souvent associées aux engainements périnerveux. Ces derniers sont non seulement la signature des tumeurs de stade tumoral avancé et agressives sur le plan évolutif mais aussi d'un mauvais pronostic pour les tumeurs de début quand ils existent. Ils peuvent être notés même en l'absence d'envahissement ganglionnaire[193].

Ces paramètres ont le potentiel d'aider à stratifier ces patients à mauvais pronostic pour les orienter spécifiquement vers un traitement adjuvant « personnalisé, plus intensif » à adapter alors que le pTNM des patients en postopératoire ne l'indique pas[193,194]. En effet, le rôle des PNI n'est pas encore décisif dans la classification de l'AJCC/UICC.

III.4.4.2. Les embolies veineux

Les embolies veineux sont étudiés mais souvent englobés dans l'invasion lymphovasculaire.

L'invasion des vaisseaux lymphatiques et les embolies veineux peuvent être présents dans 7,2% à 86% des séries. Leur fréquence varie en fonction du grade histologique et du degré d'invasion pariétale - la distribution lymphoveineuse étant riche dans la muscularis-mucosae et la première couche de la sous muqueuse, leur atteinte est donc précoce et importante, même dans les cancers de début [195].(Cf. **Figure 137**)

L'invasion lymphovasculaire est reconnue aussi comme un indicateur pronostique et prédictif de survie dans la plupart des pathologies traitées. La pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux lymphatiques et dans les veines représente la première étape de la cascade métastatique qui va conditionner la fréquence de l'envahissement ganglionnaire en loco régional et de l'envahissement systémique à distance via le système porte[195].

Alors que dans le cancer colorectal, les embolies vasculaires sont définis comme des facteurs à haut risque de récurrence et figurent dans les guidelines de l'ESMO comme référence dans l'indication d'un traitement adjuvant[196], ce n'est pas le cas dans le cancer gastrique.

Si les embolies lymphovasculaires peuvent avoir un impact quelconque sur une décision thérapeutique, c'est bien dans les excrèses endoscopiques ou de chirurgie locale pour rattraper le geste mais ils ne pèsent pas encore dans les traitements complémentaires aux gastrectomies carcinologiques[196].

Des progrès ont été faits dans leur meilleure individualisation grâce aux méthodes immunohistochimiques qui utilisent de nouveaux marqueurs endothéliaux spécifiques[195].

Sur les 1913 patients de l'étude Chen et al.[190], alors que les PNI étaient retrouvés dans 57,1% des cas, l'invasion lymphatique était de 66% et l'invasion veineuse moins importante, de l'ordre de 17,6% des cas.

Dans notre série, 55,1% des patients avaient des embolies veineuses : plus dans le groupe de patients traités par ECF/ECX/EOX (66,7%) que dans le groupe FLOT (44%), mais cette différence n'était pas significative (0,0207).



HE x 100

Figure 137. Embole vasculaire

L'identification de l'invasion lymphovasculaire, de l'invasion veineuse et/ou de l'invasion périnerveuse est importante et doit amener à une meilleure standardisation des compte-rendus anatomopathologiques dans toutes les structures du pays (publiques et privées, centralisées et

périphériques). Car ces paramètres ont un impact pronostique démontré sur les survies globales et sans récurrences, avec ou en dehors de l'envahissement ganglionnaire.

Avec les progrès de la biologie moléculaire et davantage d'études pour approfondir notre compréhension de l'impact de ces paramètres et évaluer l'impact de la chimiothérapie sur ces paramètres, on doit pouvoir peser sur leur utilisation dans la prise en charge clinique.

III.5. Survie globale

1- Survie globale de la série

Dans notre série, entre **Août 2017 et Août 2022**, **94 patients** ont reçu une chimiothérapie préopératoire utilisant le protocole **FLOT** ou un des protocoles **ECF/ECX/EOX**, et ont bénéficié d'une exérèse gastrique radicale associée à un curage ganglionnaire de type D2, suivie d'une chimiothérapie postopératoire utilisant le même protocole qu'en préopératoire.

Notre série a été arrêtée le **1^{er} décembre 2022** pour l'analyse des résultats avec un **suivi médian** des patients de **40 mois** dans les deux groupes.

Dans le groupe **FLOT**, notre survie globale moyenne était de **42,6 mois** versus **27,7 mois** dans le groupe **ECF/ECX/EOX**.

Si on considère la survie globale médiane, celle-ci est également meilleure dans le groupe **FLOT** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX (41 mois vs 23 mois)**

Dans l'essai **FLOT4** d' « Al Batran » [42], la survie globale médiane des patients présentant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne qui ont reçu une chimiothérapie péri opératoire avec le protocole **FLOT** était de **50 mois** versus **35 mois** pour ceux qui ont reçu l'un des protocoles **ECF/ECX (p=0,012)**.

Dans le bras témoin des patients ayant reçu de l'**ECF/ECX**, il est à noter qu'avec une survie globale de **35 mois**, ce protocole **ECF/ECX** n'a pas sous-performé par rapport aux résultats d'études précédentes. En ce sens que, dans l'essai de référence « **MAGIC** » [16], la chimiothérapie péri opératoire par **ECF** offrait une survie globale médiane de **25 mois**.

En comparant nos résultats à ces deux études phares, on remarque que la survie globale médiane dans le groupe de patients traités par **ECF/ECX/EOX** est comparable à celle de l'essai

« MAGIC » de Cunningham et al. [16], mais inférieure à celle observée dans l'essai **FLOT4**, confirmant que le protocole **ECF/ECX/EOX** n'a pas atteint ses effets optimaux dans notre série. Dans le groupe traité par le protocole **FLOT**, notre survie globale médiane de **41 mois** est inférieure aux **50 mois** rapportés par l'essai **FLOT4** [42].

Mais si l'on considère la survie globale moyenne, le protocole **FLOT** dans notre étude, aura permis d'augmenter significativement la survie des patients de 15 mois : **42,6 mois** dans le groupe **FLOT** versus **27,7 mois** dans le groupe **ECF/ECX/EOX** ($p=0.006$).

La survie globale dans notre série était de **70,2%** de survie à 2ans, **58,5%** de survie à 3ans et **25,5%** de survie à 5ans. (Cf. *Tableau 137*)

En fonction de la chimiothérapie reçue, elle était à **2 ans** de **69,6%** dans le groupe **FLOT** et de **70,8%** dans le groupe **ECF/ECX/EOX** sans différence entre les deux groupes.

Dans l'essai d' « Al Batran » [42], le taux de survie globale à **2 ans** était de **68%** dans le groupe **FLOT** mais de **56%** dans le groupe **ECF/ECX**.

On remarque qu'à 2 ans, le protocole **FLOT** se démarque déjà en augmentant significativement la survie des patients par rapport à l'**ECF/ECX**. Ce qui n'a pas été observé dans notre étude.

A **3 ans**, le taux de survie globale de nos patients passe à **60,8%** dans le groupe **FLOT** et à **50%** dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, avec un gain significatif de 10,8% pour le FLOT et surtout des résultats similaires à ceux de l'essai d' « Al Batran » [42].

Tableau 133. Taux de survie globale dans l'essai FLOT4 et notre étude

| Survie Globale | 2 ans | | 3ans | | 5ans | |
|-----------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| | ECF/ECX | FLOT | ECF/ECX | FLOT | ECF/ECX | FLOT |
| Protocole de Chimiothérapie | | | | | | |
| Al Batran [42] | 56% | 68% | 48% | 57% | 36% | 45% |
| Notre série | 70,8% | 69,6% | 50% | 60,8% | 14,6% | 30,4% |

Concernant la survie globale à **5 ans** dans notre étude, celle-ci est estimée à **30,4%** dans le groupe traité par **FLOT** alors qu'elle chute dramatiquement à **14,6%** dans le groupe traité par **ECF/ECX/EOX**. (Cf. *Tableau137*)

A **5 ans**, malgré le gain de survie de **15,8% en faveur du FLOT**, nos résultats sont devenus très inférieurs aux résultats attendus à **5 ans**, notamment à ceux rapportés dans l'essai **FLOT4** [42].

Ce que l'on peut en déduire en revanche, c'est que le protocole **FLOT**, malgré son agressivité sur nos patients très fatigués et dénutris, continue de les protéger significativement par rapport au protocole **ECF/ECX/EOX** à **5 ans**.

Une autre explication possible de cette différence est le petit échantillon de patients inclus dans notre série, qui comprend **94 patients** en comparaison à l'étude **FLOT4** [42] qui comprend un échantillon beaucoup plus important de **716 patients**.

La taille réduite d'un échantillon peut limiter sa représentativité et sa précision statistique, ce qui pourrait influencer les résultats à long terme tels que la survie à **5 ans**.

Dans l'essai de « M.Kheloufi » [89], la survie globale à **3 ans** de ses **55** patients traités par une chimiothérapie péri opératoire utilisant du **CAPOX** comparé à **54** patients ayant eu une chirurgie d'emblée, était de **72,8%** dans le bras **CAPOX** significativement supérieure à **64,4%** dans le bras chirurgie .

Ces très bons résultats confirment l'efficacité de la chimiothérapie utilisée en péri opératoire dans les adénocarcinomes de l'estomac résécables par rapport à une chirurgie d'emblée.

Conclusions qu'ont déjà rapporté antérieurement, Cunningham et al., dans l'essai « **MAGIC** » en **2006**, utilisant une association d'épirubicine, de cisplatine et de 5FU en perfusion continue à partir de **503** patients, puis Ychou et al., en **2011**, dans l'essai « **ACCORD 07 de la FFCD** » qui associe une bithérapie à base de cisplatine et de 5FU en perfusion continue à partir de **244** patients [16,127].

Dans l'essai « **MAGIC** », la survie globale à **5 ans** était de **36%** dans le bras **ECF** versus **23%** dans le bras chirurgie (HR de décès : 0.75; 95% CI, 0,60 -0,93 ; **p=0,009**), différence très significative malgré une grande proportion de patients n'ayant pas complété leur traitement en post opératoire.

Dans l'essai de la « **FFCD** », la survie globale était de **38%** dans le bras **CF** versus **24%** dans le bras chirurgie (HR de décès : 0,69 ; 95% CI, 0,50 -0,95; **p=0,02**) [16,127].

2- Facteurs prédictifs de survie

2-1-Analyse univariée des facteurs prédictifs de décès

Parmi un certain nombre de facteurs liés aux patients et à leur terrain, aux caractéristiques de la tumeur ainsi qu'aux traitements reçus, ceux qui étaient susceptibles d'influencer le décès des malades, caractérisant ainsi la survie globale sont en analyse univariée :

- Le protocole de chimiothérapie reçu,
- L'âge > 60ans
- La localisation proximale de la tumeur,

- Un pourcentage d'amaigrissement >10%,
- Le type diffus de la classification de Lauren,
- Le grade peu à indifférencié
- Le ratio ganglionnaire > 0,20,
- Le grade ypT et le statut ypN,
- La présence d'embolies vasculaires et d'engainements péri nerveux.

Le grade ypT0 et ypN0, de même que les stades Ib et IIa de la classification UICC étaient ressortis comme des facteurs significativement protecteurs. (Cf. Tableau)

/Survie et protocole de chimiothérapie reçue,

Le type de chimiothérapie périopératoire a eu une influence significative sur la survie de nos patients ; dans notre série, il s'agit du **protocole FLOT** qui a augmenté significativement la survie globale à partir de 2 ans par rapport au protocole **ECF/ECX/EOX** [HR =2,354, IC 95% (1,244-4,453; $p=0,009$)] qui n'a pas protégé les patients à partir de 2 ans.

A 3 ans, le taux de survie globale de nos patients était de **60,8%** dans le groupe **FLOT**, significativement meilleur au taux de survie des patients dans le groupe **ECF/ECX/EOX** ($p=0,006$). (Cf. Tableau 138)

Tableau 138. Pourcentage de survie globale de la série et dans chaque groupe de chimiothérapie

| Survie globale | 24mois | 36mois | 60mois | p-value |
|----------------|-------------|------------|-----------|---------|
| ECF/ECX/EOX | 34 (70.8%) | 24 (50%) | 7(14.6%) | 0.006 |
| FLOT | 32 (69.6%) | 28 (60.8%) | 14(30.4%) | |
| GLOBAL | 66 (70.2 %) | 55 (58.5%) | 24(25.5%) | |

/Survie globale en fonction de l'âge :

Dans notre étude, l'âge > 60 ans est ressorti comme facteur de risque influençant significativement la survie globale [HR décès =3,123, IC 95% (0,741-2,147; $p=0,023$].

L'âge médian de notre population était de 58 ans avec des extrêmes allant de 28 à 75 ans. La tranche d'âge la plus touchée par la maladie était entre 50 et 59 ans. La médiane de survie globale la plus élevée dans notre étude était située dans cette tranche d'âge [50-59 ans] et était de 38 mois.

Les meilleurs taux de survie globale à 3 ans et à 5 ans ont été observés chez les sujets jeunes de moins de 50 ans, ils étaient respectivement de 44,2% et 29,2%.

L'âge est un facteur de risque non modifiable et avec l'augmentation de l'espérance de vie, l'incidence du cancer gastrique augmente à partir de 65 ans[197,198].

Il est classiquement rapporté que l'âge avancé (à partir de 65 ans) était un facteur prédictif de survie plus courte chez les patients présentant un cancer gastrique bénéficiant d'une exérèse curative [197,199], les résultats défavorables étant généralement attribués à une diminution de la capacité de récupération et à une comorbidité accrue chez les patients âgés.

Mais, beaucoup d'études sont venues contredire ces hypothèses en considérant l'impact de l'âge dans la mortalité spécifique au cancer [200] et en démontrant que les sujets âgés opérés d'un cancer gastrique avaient une survie comparable à celle de sujets plus jeunes pour peu que la préparation à la chirurgie, le contrôle spécialisé des comorbidités et les soins spécifiques surtout pour les sujets autour de 80 ans, ainsi que le suivi postopératoire soient optimum [201]. C'est dans ces cas que la réhabilitation et préhabilitation précoce prennent toute leur importance.

L'âge seul ne devrait pas être utilisé comme critère décisif pour déterminer le pronostic chez les patients atteints de cancer gastrique [202,203].

Une évaluation approfondie de chaque cas individuel est essentielle pour une prise de décision clinique appropriée, en tenant compte, en plus de l'âge, d'autres facteurs pertinents.

/Survie et amaigrissement >10%

L'amaigrissement >10% est ressorti chez nos patients comme un facteur ayant influencé négativement la survie globale [RR = 3,456, 95% CI : 0.357-8,932; p= 0.047].

Près de 2/3 des patients (**63.3%**) avaient présenté un amaigrissement >10% de leur masse pondérale.

L'amaigrissement est un signe constant dans le cancer gastrique. En plus de cet amaigrissement, nos patients étaient âgés de plus de **70** ans dans **46%** des cas au moment du diagnostic, présentaient dans tous les cas une fatigue, une anémie avec un taux d'Hémoglobine <10g/dl dans **55%** des cas et une hypoalbuminémie à < 30g/l dans près de **20%** des cas, ayant nécessité leur correction avant d'adresser les patients en chimiothérapie.

Ce profil, avec les différents paramètres cités, ne différait pas entre les deux groupes de chimiothérapie.

/Survie globale en fonction de la localisation de la tumeur

La localisation tumorale au niveau de l'estomac divise l'estomac en deux parties : la localisation proximale (incluant le cardia et le fundus) et la localisation distale, qui correspondent à deux entités différentes sur le plan épidémiologique, anatomo-clinique, évolutif et pronostique. Ces différences se prononcent avec le temps et l'espace géographique.

Contrairement à la localisation distale, le cancer gastrique proximal a tendance à augmenter en incidence dans le monde et se développe avec prédilection dans les pays développés sauf au Japon, où le cancer distal continue de prédominer [204].

En Grande-Bretagne et en Amérique du Nord, la localisation proximale s'est multipliée par 5 à 6, les 30 dernières années ; en Iran, dans le nord-est du pays, elle représente **43,7%** des cancers gastriques [205].

Cela peut être en relation d'abord et indirectement, avec la diminution des cancers distaux du fait de l'éradication de HP, d'autre part, avec le caractère insidieux de la symptomatologie et de l'évolution des cancers proximaux qui expliquent que ceux-ci se présentent volontiers à un stade avancé au moment du diagnostic avec un pronostic réservé[206].

Dans les tumeurs distales, la tumeur peut amener rapidement les patients à ressentir des symptômes gênants comme les nausées et les vomissements et, par conséquent à une consultation et un traitement précoce, tandis que dans les localisations proximales, les symptômes sont relativement indistincts et le traitement est généralement tardif, ce qui peut expliquer en partie les différences de survie.

En effet, il est habituellement observé dans la littérature, la localisation proximale est associée significativement à un plus mauvais pronostic avec de plus mauvaises survies que la localisation distale[207].

Alors qu'on s'attend à une amélioration du pronostic, grâce à :

- * Une meilleure accessibilité à l'endoscopie, et autres explorations diagnostiques,
- * L'implémentation et l'optimisation de la prise en charge multidisciplinaire,
- * Le dépistage (même ciblé) des cancers de début dans certaines contrées asiatiques (Japon et zones chinoises)
- * Et l'émergence de nouvelles technologies et approches chirurgicales ainsi que de nouvelles stratégies médicales thérapeutiques, la survie globale et sans récives restent élevées, suggérant une agressivité tumorale dont on est en train d'explorer le comportement biomoléculaire pour un traitement plus adapté.

Les patients présentant un cancer proximal avoisinant l'œsophage (même les T2), sont associés à une haute incidence d'envahissement ganglionnaire[208] , mais aussi d'envahissement veineux et/ou d'engainement périmerveux [209].

De part ces facteurs, les cancers proximaux sont souvent caractérisés par des tumeurs agressives [206,210]. Cette agressivité tumorale dont on parle dans notre pratique, va au-delà des facteurs anatomo-cliniques et est explorée et détectée aujourd'hui au niveau biomoléculaire. Il existe en effet certains indicateurs disponibles que l'on peut rechercher. La mutation du gène p53 par exemple, a été rapportée comme un facteur pronostique indépendant de mauvaise survie lorsqu'elle est positive alors que la survie est meilleure lorsque celle-ci est négative [208,211,212].

Il existe d'autres indicateurs qui peuvent orienter la stratégie thérapeutique ;

Dans une méta analyse publiée en 2021 comparant la survie globale entre les cancers proximaux et les cancers distaux après gastrectomie, à partir de 10 études retenues entre 1998 et 2020, la survie globale à 1an, 3 et 5 ans, était significativement plus faible dans les cancers proximaux que dans les cancers distaux [RR = 0.898, 95% CI: 0.825-0.977; p= 0.013], [RR = 0.802, 95% CI: 0.708-0.909; p=0.001], [RR =0.736, 95% CI: 0.642-0.844; p= 0.000], respectivement.

Cependant en analyse de sous-groupes correspondant aux différents pays, si la survie globale à 3 et 5 ans était significativement plus faible dans les cancers proximaux par rapport aux cancers distaux dans les pays asiatiques, ça l'était moins dans les pays occidentaux où il n'y avait pas de différence significative entre les deux, témoignant de la disparité des résultats qui existent entre l'Est et l'Occident en terme de localisation du cancer gastrique [SG 1 an : (pays asiatiques : RR = 0.846, 95% CI: 0.771-0.929 p= 0.000), (pays occidentaux : RR = 0.742, 95% CI: 0.399-1.382; p= 0.348)]; [SG 5 ans : pays asiatiques : RR = 0.798, 95% CI: 0.716-0.889; p= 0.000), (pays occidentaux : RR = 0.646, 95% CI: 0.414-1.008; p = 0.054)] [213].

Par ailleurs, le degré de complexité chirurgicale dans les tumeurs proximales significativement supérieur à celui des tumeurs distales, une durée opératoire plus longue, les pertes sanguines et le risque de transfusions per et post opératoires, la morbidité postopératoire mais également la dénutrition fréquente après gastrectomie totale, peuvent expliquer le mauvais résultats de survie par rapport aux tumeurs distales [207].

Dans notre étude, la **localisation proximale** est ressortie comme un facteur de risque influençant négativement la survie globale [HR décès =1,017, IC 95% (0,790-1,310; **$p=0,017$**).

La survie globale moyenne dans les cancers proximaux était significativement inférieure à celle des cancers distaux : **33,4 mois \pm 2,74** versus **45,28 mois \pm 3,614 ($p= 0.04$)**.

De même les taux de survie globale à 2 ans, 3 ans et 5 ans étaient significativement plus élevés dans les tumeurs **distales**, de **66,7%**, **44,6%** et **21,6%** que dans les tumeurs proximales qui étaient de **40,3%**, **23,8%** et **4,3%**, respectivement. (Cf. Tableau)

/Survie globale en fonction de la classification de Lauren

La classification de Lauren qui date de 1965, distingue les types histologiques intestinal et diffus, ainsi les mixtes.

Elle a montré une influence significative sur la survie globale des patients de notre série [HR=7,360, IC 95%, 0,284-451,047; **$p=0,001$**]

La survie globale moyenne était de **39,95 \pm 3,736** mois pour le type **intestinal** versus **28,28 \pm 3,684** mois pour le type **diffus ($p=0.05$)**.

Les taux de survie globale à 2 ans, 3 ans et 5 ans, étaient significativement plus élevés pour le type intestinal, de **50,3%**, **33,8%** et **20%** que pour le type diffus qui étaient très faibles, de **6,7%**, **4,6%** et **1,6%**, respectivement (**$p=0,004$**).

En fonction du type de chimiothérapie administrée, la survie globale moyenne dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, était de **28,9 mois** pour le **type intestinal** versus **25,2 mois** pour le **type diffus**. Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative (**$p=0,115$**), une tendance à une survie supérieure était observée dans le type **intestinal**.

En revanche, dans le groupe **FLOT**, la survie globale moyenne était de **48 mois** pour le **type intestinal**, significativement supérieure à celle du **type diffus** qui était de **30 mois**.

Dans notre étude le type **intestinal** a offert à nos patients une meilleure survie globale que le type **diffus**, et ceci à différents intervalles de temps.

De plus, comme on sait que l'efficacité de la chimiothérapie peut varier selon le type histologique, les résultats ont été les plus favorables pour le **type intestinal dans le groupe FLOT**.

Il a été rapporté dans la littérature que les sous-types de tumeurs classés par Lauren peuvent répondre différemment à la chimiothérapie, donnant ainsi des résultats de survie différents [214]. Cependant, certaines études ont remis en question la performance discriminative de cette classification en termes de pronostic [215,216]. La précision de la classification de Lauren en tant que marqueur pronostique reste donc un sujet de débat.

*A l'heure actuelle, le gold standard de l'appréciation pronostique et de l'orientation thérapeutique du cancer gastrique, est la classification anatomique **TNM de l'AJCC** (American Joint Committee on Cancer).*

Mais récemment, pour apporter plus de pertinence à sa valeur pronostique, certains auteurs comme Shah et al. [217], ont proposé de modifier la classification de Lauren en introduisant le facteur « localisation tumorale » comme facteur anatomo-clinique qui lui manquait.

Ainsi, cette classification de Lauren-modifiée comprendrait 3 types entièrement distincts :

- Type proximal non diffus (PND)
- Type distal non diffus (DND)
- Et le type diffus (D) [218]

L'analyse biomoléculaire ayant montré une différence marquée entre les 3 types dans leur profil d'expression mRNA [219].

Des études récentes asiatiques ont révélé que la classification de Lauren-modifiée a une meilleure valeur discriminative et pourrait devenir une classification pronostique plus fiable dans le cancer gastrique [219].

/Survie globale en fonction du degré de différenciation

Le degré de différenciation des tumeurs joue un rôle important dans la survie des patients atteints de cancer gastrique.

Dans notre étude, le **grade peu à indifférencié** est ressorti comme facteur de risque influençant significativement la survie de nos patients [HR=5,478, IC95%, 1,258-3,214 p=0,002].

En effet, les adénocarcinomes bien à moyennement différenciés ont montré une survie globale moyenne de **42 mois ±4,865** versus **28 mois ±2,906** pour les adénocarcinomes peu à indifférenciés (**p=0,03**).

Lorsqu'on considère le type de chimiothérapie administrée, dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, la survie globale moyenne était de **28 mois** dans les adénocarcinomes bien à moyennement différenciés, sans différence significative avec celle des adénocarcinomes peu à indifférenciés qui était de **27 mois (p=0,445)**.

En revanche, dans le groupe **FLOT**, la survie globale moyenne était de **45 mois** pour les adénocarcinomes bien à moyennement différenciés, significativement supérieure à la survie globale moyenne de **30 mois** pour les adénocarcinomes peu à indifférenciés (**p=0.01**).

Ces résultats indiquent que le degré de différenciation des tumeurs a un impact significatif sur la survie globale de nos patients. Les adénocarcinomes bien à moyennement différenciés ont tendance à présenter de meilleurs résultats en termes de survie, tant dans l'ensemble de la population étudiée que dans les groupes de chimiothérapie spécifiques.

Le grade de différenciation tumorale est identifié comme un facteur de risque pronostique des cancers gastriques dans certaines études[220–222].

Il est admis que les tumeurs de grade peu à indifférencié que l'on a tendance à apparenter aux types diffus de la classification de Lauren, se présentent plus souvent au stade d'envahissement ganglionnaire avancé et de carcinose péritonéale que les tumeurs de grade bien différencié, au moment de la chirurgie. Et que, pour une chirurgie de même qualité carcinologique, ce sont les adénocarcinomes bien différenciés qui en profitent le plus sur le plan de la survie [221,222].

Plus les tumeurs sont bien différenciées, meilleure sera la survie [220,221] mais en pratique, on peut se retrouver face à des adénocarcinomes de grade bien différencié ayant eu une mauvaise survie après chirurgie curative. Dans certaines études, le grade de différenciation tumorale n'était pas significativement associé au pronostic des patients atteints de cancer gastrique, faisant suggérer l'intrication d'autres facteurs [223,224].

/Survie globale en fonction du type de gastrectomie

Le type de gastrectomie à réaliser se pose dans les localisations distales.

Comme attendu, le type de gastrectomie n'est pas ressorti comme facteur influençant la survie dans notre étude.

La survie globale moyenne dans notre série est de **35 mois** pour les patients ayant eu une **gastrectomie totale** et de **34 mois** pour ceux ayant eu une **gastrectomie partielle**.

Cela indique que la sélection du type de procédure chirurgicale, qu'il s'agisse d'une gastrectomie totale ou d'une gastrectomie partielle, ne semble pas avoir d'impact majeur sur la survie des patients à moyen terme.

En effet, depuis les deux premiers essais randomisés de Bozetti et al.[28] et de Gouzi et al. [29], on sait que la gastrectomie totale n'apporte aucun avantage supplémentaire par rapport à la

gastrectomie partielle, en termes de survie dans la chirurgie curative des cancers gastriques distaux.

Quand il y a le choix entre deux procédures, à condition que l'exérèse soit carcinologique, les auteurs pensent que la meilleure procédure est celle qui assure au patient une survie avec un statut nutritionnel correct et la meilleure qualité de vie [29].

Dans l'essai de Gouzi et al., 169 patients présentant un adénocarcinome antral ont été randomisés en gastrectomie totale versus gastrectomie partielle curatives. Le taux de complications et de mortalité périopératoires étaient respectivement de 32% et 1,3% après gastrectomie totale et de 34% et 3,2% après gastrectomie partielle. La survie à 5 ans était similaire dans les deux groupes [29].

En général, lorsqu'il s'agit d'une forme indifférenciée ou d'un type diffus selon la classification de Lauren, la gastrectomie doit être totale, indépendamment de la localisation tumorale, en raison des possibles dépôts tumoraux décrits -synchrones ou métachrones- au-delà du site tumoral dans la muqueuse gastrique [225].

A partir de données issues de 62 hôpitaux européens, 44% des chirurgiens optaient déjà en 1988 pour la gastrectomie totale pour des tumeurs localisées au niveau de l'antrum si elles étaient indifférenciées ou de type diffus selon la classification de Lauren [226].

Aux États-Unis, 20 % des chirurgiens effectuent une gastrectomie totale chez des patients atteints d'un cancer distal [225].

Ailleurs, certains auteurs préféraient adopter la gastrectomie partielle en raison de sa faible mortalité, morbidité pour peu qu'elle puisse garantir un minimum de 3 cm de marge requise et ce, indépendamment de la différenciation tumorale et de la classification de Lauren [226].

Une « méta analyse » espagnole incluant 15 études rétrospectives (10) et prospectives (5) comparant les deux types de gastrectomie sur un total de 6303 patients (3641 distales et

2662 totales) dans les cancers distaux, a évalué le type de procédure en termes d'efficacité oncologique, de morbidité. L'objectif principal étant la survie à 5 ans.

Les résultats confirmaient les données antérieures. A savoir, que la gastrectomie partielle est significativement associée à moins de complications, moins de déhiscences anastomotiques et moins de mortalité postopératoire. En particulier, le nombre de ganglions prélevés dans la gastrectomie partielle était significativement plus faible que dans la gastrectomie totale mais toujours >15. Enfin, la survie globale à 5 ans était supérieure dans la gastrectomie partielle.

La gastrectomie partielle peut donc être réalisée en toute sécurité dans les cancers distaux, à condition que les marges de résection soient suffisantes et ce, indépendamment du type histologique [227].

/Survie globale en fonction de ypT

Dans notre série, le **degré d'envahissement de type T3** a influencé significativement et négativement la survie globale de nos patients [HR=4,206, IC95%, 0,083-0,513; p=0,001].

La réponse histologique complète ou **ypT0** a été au contraire un facteur significativement positif pour la survie [HR=0,163, IC95%, 0,357-1,68; p=0,0120].

Les patients présentant une tumeur ayant répondu complètement à la chimiothérapie **ypT0** avaient une survie globale moyenne de **58 mois**, tandis que ceux présentant une tumeur **ypT4** avaient une survie globale moyenne de **20 mois** seulement (**p=0.001**), et cette différence a été observée à **2ans, 3ans et 5 ans**.

Lorsqu'on examine les groupes de chimiothérapie, dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, la survie globale moyenne était de **50 mois** pour le **stade localisé** (ypT0-T2) et de **24 mois** pour le **stade localement avancé** (ypT3-T4), avec une différence statistiquement significative (**p=0.01**).

En revanche, dans le groupe **FLOT**, la survie moyenne était de **51 mois** pour le **stade localisé**, significativement supérieure à celle du **stade localement avancé** qui était de **27 mois** (**p=0.02**).

Ces résultats soulignent l'importance du statut ypT dans la prédiction de la survie globale des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique, mettant en évidence l'impact significatif de la

localisation et de l'extension de la tumeur ainsi que son downstaging après chimiothérapie sur les résultats cliniques.

/Survie globale en fonction de ypN

Dans le cancer gastrique, le statut ganglionnaire ypN est un facteur pronostique prédictif de survie globale et de survie sans récurrence indiscutable.

Dans notre série, l'envahissement ganglionnaire a influencé de manière significative la survie globale dans le **ypN1** [HR= 6,181, IC95%, 0,076-0,431; p=0,0001] et dans le **ypN3** [HR=3,249, IC95%, 1,166-9,055; p=0,024] qui est plus mauvaise qu'en l'absence d'envahissement.

L'absence d'envahissement ganglionnaire ypN0 est ressorti comme un facteur prédictif de bonne survie [HR=0,465, IC95%, 0,236-1,863; p=0,038].

Les patients sans envahissement ganglionnaire **ypN0** présentaient une survie globale moyenne de **48,998 mois** tandis que les patients avec un envahissement ganglionnaire important **ypN3a** ont une survie globale moyenne de **10,6 mois** seulement (**p=0,001**).

Lorsqu'on examine les groupes de chimiothérapie, dans le groupe **ECF/ECX/EOX**, la survie globale moyenne était de **48 mois** en absence d'envahissement ganglionnaire **N0** et de **11 mois** seulement en cas d'envahissement ganglionnaire marqué **N3a**, avec une différence statistiquement significative (**p=0.01**).

En revanche, dans le groupe **FLOT**, la survie globale moyenne était de **58 mois** pour le statut **N0**, significativement supérieure à la survie globale moyenne de **18 mois** observée pour le statut **N3a** (**p=0.01**).

Ces résultats mettent en évidence l'impact significatif du stade **ypN** sur la survie globale des patients atteints d'adénocarcinome gastrique : en fonction du statut ganglionnaire, la survie a été meilleure dans le groupe **FLOT** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX**.

Ils soulignent aussi l'importance d'évaluer et de prendre en compte le statut ganglionnaire lors de la prise en charge et du suivi des patients pour traquer la récurrence car celle-ci est surtout ganglionnaire.

/Survie globale et N ratio

Le **N ratio > 0,20** est ressorti comme facteur influençant significativement la survie globale [HR=3,357, IC95%, 0,170-0,751; p=0,007].

Le N ratio moyen dans notre série était de 0,0730 ± 0.11.

Avec **74,45%** de patients avec un **N ratio < 0,20** :

En fonction des groupes de chimiothérapie, il y avait **23% (11 patients)** avec un **N ratio >0,20** dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et **28% (14 patients)** dans le groupe **FLOT**, sans différence significative (**p=0,948**). Ce qui fait un total de **25** patients dans la série présentant un haut risque de récurrences, ayant conduit à une mauvaise survie.

Un **N ratio** élevé dénote d'un envahissement étendu des ganglions locorégionaux mais aussi d'un nombre total de ganglions prélevés faible, indiquant qu'on est en présence d'une tumeur très localement avancée ou d'une curage chirurgical insuffisant voire d'une analyse pathologique insuffisante.

Théoriquement, plus le curage chirurgical est optimal, allant au-delà de la maladie, moins il y a de risque de laisser en place des ganglions positifs.

Ainsi, plus le produit de ce ratio a tendance à diminuer plus la survie a tendance à augmenter de façon inversement proportionnelle au ratio ganglionnaire.

Il est à rappeler que dans notre étude, le curage a prélevé **une moyenne 26 ± 6,5 ganglions**

avec le même nombre (homogène et équilibré) dans les deux groupes de chimiothérapie, témoignant que :

1- **Notre curage a été réglé et optimal**

2- **Mais aussi que la chimiothérapie a agi de la même façon sur le statut N.**

Le curage ganglionnaire est aujourd'hui, si l'on peut dire ainsi, est une chose réglée pour le chirurgien car :

- Celui-ci étant bien codifié, les sites à curer se font en fonction de la localisation tumorale et parfois du grade histologique et le nombre de ganglions généralement optimal (>15).
- Mais, avec l'impact de la chimiothérapie sur la diminution du nombre de ceux-ci, il est difficile de savoir ce qui revient à l'efficacité de cette chimiothérapie ou d'un sous- traitement chirurgical ou pathologique.

De fait, ce N ratio replace aujourd'hui le nombre de ganglions métastatiques (**ypN+**) au cœur du pronostic dans les cancers gastriques.

Komatsu et al., ont conduit une étude sur **1069** cas consécutifs de cancers gastriques et ont conclu que le **N ratio** élevé était un facteur significativement associé à des taux élevés d'invasion lymphatique, d'emboles veineux et de cancers indifférenciés [134].

/Survie globale stade tumoral selon la classification pTNM de l'UICC

Le stade tumoral est le facteur pronostique le plus puissant.

Comme attendu, la survie a été positivement influencée par les stades localisés Ib [HR= 0,219, IC95%, 0,084-0,570; **p=0,002**] et à la limite de la significativité pour les stades IIa [HR= 4,360, IC95%, 0,129-471,007; **p=0,052**].

Les stades Ia ne sont pas ressortis en raison du nombre très faible de patients.

/Survie globale et embolies veineux et engainements périnerveux :

Comme ce qui est rapporté dans la littérature, notre survie globale moyenne a été significativement influencée par la présence d'embolies veineux et d'engainements péri nerveux [HR= 0,191, IC95%, 0,086-0,423; ***p=0,0001***] et [HR= 0,204, IC95%, 0,100-0,416; ***p=0,0001***], respectivement.

/Survie globale et récurrence

Dans notre étude, la survie globale moyenne diffère significativement en fonction de la présence ou de l'absence de récurrence tumorale. Les patients **sans récurrence** ont présenté une survie globale moyenne de **56 mois**, tandis que ceux **avec une récurrence** tumorale ont eu une survie globale moyenne de **28 mois (p=0,03)**.

Lorsqu'on examine le type de récurrence, la survie globale moyenne varie également.

Les patients ayant présenté une récurrence sur *le moignon de gastrectomie* ont eu une survie globale moyenne de **45 mois**, ceux ayant récidivé sous forme de *métastases ganglionnaires* ont eu une survie globale moyenne de **31 mois**, ceux ayant présenté des *métastases hépatiques* ont eu une survie globale moyenne de **29 mois**, et ceux ayant présenté des *métastases pulmonaires* et une *carcinose péritonéale*, une survie globale moyenne de **25 mois**.

Parmi ces différents types de récurrence, le *nodule de Sœur Marie Joseph* a été associé à la survie la plus basse, avec une moyenne de survie de seulement **14 mois** car correspondant toujours à un stade IV. (***Cf. Figure 138***)



Figure138. Nodule de Sœur Marie Joseph

Malgré les améliorations remarquables dans le traitement multimodal du cancer gastrique, la récurrence survient chez un nombre considérable de patients [228], dans 15 à 60% des cas et représente le principal facteur de décès dans le cancer gastrique [229–233].

La majorité de ces récurrences surviennent plus fréquemment, sous forme de métastases à distance (42% à 47%) que sous forme de récurrence locale (16% à 34%) [230,231].

Cette disparité dans les taux de récurrences rapportés dans la littérature est en rapport avec beaucoup de facteurs : critères d'inclusion des patients, les différents types de chimiothérapie administrée, la méthodologie adoptée, le type de population étudiée [229–233].

Le pronostic des patients présentant une récurrence après gastrectomie est sombre, avec une survie médiane en moyenne de quelques mois selon les séries [16,42,127].

Les récurrences à distance sont localisées principalement dans le péritoine qui est le site de prédilection dans le cancer gastrique après résection curative, suivi par le foie, le poumon et les ganglions intra-thoraciques... [234].

La majorité des récurrences surviennent dans les 2 à 3 ans suivant la chirurgie d'où l'importance d'une surveillance étroite afin de détecter précocement les signes de récurrence et adapter la prise en charge à un stade utile.

Mais souvent, les récurrences ne sont pas opérables et requièrent un traitement médical qui peut améliorer la qualité des patients.

2-2-Analyse multivariée des facteurs prédictifs du décès

Dans l'analyse multivariée, 6 facteurs étaient ressortis comme influençant d'une façon significativement indépendante la mortalité qui a déterminé la survie globale chez nos patients :

- * Le protocole de chimiothérapie
- * L'âge >60 ans
- * Le type diffus de la classification de Lauren
- * Le grade ypN3

* Le ratio N+/N <0,2

* La présence d'une récurrence. (Cf. Tableau)

Ces facteurs -puissants individuellement dans leur influence sur la survie- expliquent les survies médiocres obtenues chez nos patients une fois ces facteurs associés.

III.6. Survie sans récurrence

1- Survie sans récurrence de la série

La récurrence tumorale est la principale cause de décès après gastrectomie curative pour cancer [235]. Elle reflète l'agressivité biologique de la maladie [42]. Environ, **21,8%** à **50%** des patients connaissent une récurrence après chirurgie curative selon les séries asiatiques, et plus de **70 %** des récurrences surviennent dans les **2 ans** suivant la chirurgie [236–238].

La survie sans récurrence moyenne de notre série était de **28 mois**, ce qui signifie qu'en moyenne, les patients de l'étude n'ont pas connu de récurrence pendant environ **28 mois** après le traitement.

En considérant les deux groupes de chimiothérapie, les patients ayant reçu le protocole **FLOT** ont eu une survie sans récurrence moyenne significativement plus longue par rapport aux patients ayant reçu de l'**ECF/ECX/EOX** (**35,63** mois versus **19,29** mois, $p=0,001$). Cette différence entre les deux protocoles commence à se voir à partir de **24** mois.

Les taux de survie sans récurrence étaient de **25,3%** dans le groupe **FLOT** et de **13,4%** dans le groupe **ECF/ECX/EOX** ($p=0,001$). (Cf. Tableau)

Au moment de l'analyse, **54** patients (**58 %**) avaient présenté une récurrence. La récurrence était plus souvent observée dans le groupe **ECF/ECX/EOX** (**71%**, **34** patients) que dans le groupe **FLOT** (**43,5%**, **20** patients) ($p=0,02$).

Parmi les **40** patients n'ayant pas présenté de récurrence au moment de l'analyse, plus de la moitié des patients (**56,5%**) appartenaient au groupe **FLOT** (**26** patients) versus **29%** au groupe **ECF/ECX/EOX** (**14** patients) ($p=0,02$).

Dans l'essai **FLOT4** d'« Al Batran », **230** patients du groupe **ECF/ECX** soit **64%** et **193** patients du groupe **FLOT** soit **54%** ont connu une progression de la maladie, une rechute ou sont décédés. La survie sans maladie médiane a été évaluée à **18 mois** dans le groupe **ECF/ECX**, tandis qu'elle

était meilleure, de **30 mois** dans le groupe **FLOT** avec une différence significative ($p= 0,0036$) [42].

Dans notre étude, quand on considère la médiane de survie sans récurrence chez nos patients, celle-ci est comparable à celle d'« Al Batran », avec **15 mois** pour le groupe **ECF/ECX/EOX** et **29 mois** pour le groupe **FLOT**.

Ces résultats reflètent la supériorité du protocole **FLOT** sur le protocole **ECF/ECX** dans l'essai FLOT4 d'« Al Batran » mais également dans notre série, en termes de survie sans récurrence.

2- Type de récurrence

✚ La carcinose péritonéale est le mode de récurrence le plus fréquent après une exérèse gastrique carcinologique radicale. Elle représente **10 à 60%** des récurrences et survient précocement dans les **12 à 24 mois** suivant la chirurgie. Elle peut se manifester isolément ou être accompagnée d'autres lésions secondaires synchrones. Caractéristique de l'adénocarcinome gastrique, elle est pathognomonique des types **diffus** de la classification de Lauren. Localisée ou diffuse, elle traduit un stade très évolué de la maladie avec altération de la survie qui dépasse rarement les **10 mois** et de la qualité de vie des patients. A ce stade, toutes les alternatives thérapeutiques qu'on peut proposer comme la chimiothérapie intra-péritonéale hyperthermique (CHIP) avec cyto-réduction tumorale ou non, sous-tendue par une chimiothérapie systémique ou non, sont des options lourdes pour le patient et dont l'efficacité dépend justement de l'état du patient et du caractère peu étendu de la carcinose [239].

Dans notre série, la carcinose péritonéale a représenté **48%** des récurrences dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et seulement **19,5%** dans le groupe **FLOT** ($p=0,001$).

44.44% des patients présentant un type **diffus** dans notre étude ont présenté une carcinose péritonéale.

- ✚ Les métastases hépatiques, ganglionnaires et pulmonaires étaient également présentes dans **6,25%** des cas dans le groupe **ECF/ECX/EOX** et **4%** dans le groupe **FLOT**.
- ✚ On a observé davantage de nodules de Sœur Marie Joseph et de récidives sur moignon de gastrectomie partielle dans le groupe **FLOT** par rapport au groupe **ECF/ECX/EOX** (**4%** versus **2%**).
- ✚ Par ailleurs, un cas de Kruckenberg et un cas de métastases osseuses n'étaient présents que dans le groupe **FLOT**.

Dans l'étude **FLOT4** il n'y avait pas de précision sur les types de récurrence.

Dans une autre étude allemande -de cohorte- réalisée au sein du département de Chirurgie du « *Marien Hospital Herne , Ruhr-University Bochum* », où le protocole **FLOT** est très évalué, **277** patients présentant un cancer gastrique et de la jonction oeso-gastrique dont **97** patients un adénocarcinome gastrique classé **cT3-4 et/ou cN+** ont été évalués après avoir reçu un protocole de chimiothérapie périopératoire de type **FLOT** avec une chirurgie curative, entre 2009 et 2018 [240].

Au cours de la période de suivi de **2,1** ans, **36 %** de la cohorte ont présenté une récurrence de la maladie. Le délai médian d'apparition de la récurrence était de **9 mois** [1- **46** mois]. **37%** des récurrences étaient survenues au cours des **6** premiers mois, **68 %** au cours de la 1^{ère} année, **89 %** au cours des **2** premières années et, **96 %** au cours des **3** premières années après la chirurgie. Le taux de récurrence locale était faible (**7 %** de récurrence locale isolée et **7 %** de récurrence locale combinée à une métastase à distance).

Le principal site de récurrence était la carcinose péritonéale, observée dans **56 %** des cas, suivie des métastases pulmonaires (**8%**), hépatiques (**3%**) ou d'autres organes (**4** récurrences lymphatiques, **3** métastases cérébrales, **3** métastases surrenaliennes et une carcinose pleurale), enfin, des métastases multiples dans **8%** des cas [240] .

Les résultats de cette étude illustrent bien l'évolution fréquente et précoce des récurrences dans les cancers gastriques même bien traités et le type de métastases habituelles dans cette maladie qui sont dominées par la carcinose péritonéale et l'envahissement lymphatique.

Nos résultats concordent avec les résultats de cette étude [240] et beaucoup d'études dans la littérature [236,237,241].

Avant l'avènement de la chimiothérapie adjuvante, les récurrences étaient plus fréquentes après chirurgie seule, avec une prédominance des récurrences locorégionales, survenant dans plus de **60%** des cas, en plus des récurrences péritonéales et à distance [15,242].

Pour diminuer le taux de récurrences, la chimiothérapie instaurée en adjuvant, n'a pas apporté les bénéfices escomptés dans tous les essais randomisés réalisés par rapport à la chirurgie seule [243]. Une méta analyse de 2010, incluant **3710** patients à partir de **32** essais, a rapporté un gain significatif mais de **7%** seulement sur la survie globale en faveur de la chimiothérapie adjuvante par rapport à la chirurgie seule [44].

Cependant, dans le cancer gastrique, le pronostic continue d'être mauvais et les récurrences importantes.

En adjuvant, il n'y a pas une bonne observance de la chimiothérapie, en raison de la faible récupération postopératoire des patients et des complications postopératoires qui la retardent.

La chimiothérapie périopératoire, utilisant les protocoles ECF dans l'essai « MAGIC » [16] ou le protocole CF dans l'essai de la « FFCD » [17], est venue apporter une amélioration significative de la survie par rapport à une chirurgie seule. Aujourd'hui, avec le nouveau protocole FLOT administré en périopératoire, c'est non seulement le contrôle local mais aussi l'amélioration du contrôle métastatique systémique qui est démontré [42,240].

Mais, pour les chirurgiens comme pour les oncologues, les résultats dont on dispose actuellement pourraient être meilleurs, car on sait que, dans la plupart des études, et dans la nôtre aussi, il est à déplorer une grande proportion de patients ne finissant pas leur protocole en adjuvant (**42%** dans l'essai MAGIC) [16,42,240]. La chimiothérapie préopératoire étant généralement mieux suivie et plus tolérée.

Plusieurs études ont montré l'effet positif, sur le devenir oncologique des patients, de terminer tous les cycles de chimiothérapie en postopératoire [240,244], tandis que d'autres études n'ont pas pu reproduire cet effet [245].

Par ailleurs, et du fait du manque de recul concernant le protocole FLOT, on ne sait pas très bien si l'achèvement des 4 cycles de chimiothérapie en post opératoire permet réellement de prévenir toute récurrence ou s'il prolonge simplement le délai de sa survenue [240].

3- Facteurs prédictifs de récurrence

L'âge, le sexe et le type de gastrectomie n'ont pas montré d'association significative avec la récurrence du cancer gastrique dans notre série.

Cependant, des délais spécifiques dans la séquence des traitements ont été identifiés comme étant favorablement et significativement associés à une meilleure survie sans récurrence. Un délai à la chirurgie après la fin de la chimiothérapie de 2 à 4 semaines ainsi que le délai à la chimiothérapie adjuvante après la chirurgie de 2 à 4 semaines, ont été identifiés comme les délais optimaux et comme facteurs significativement bénéfiques dans la prévention de la récurrence du cancer gastrique dans notre série.

L'âge avancé au moment du diagnostic ainsi que le sexe masculin sont significativement associés à la récurrence dans plusieurs études [246–248]. Cela n'a pas été le cas dans notre étude, probablement, parce que les patients >75 ans n'étaient pas inclus et que, dans cette tranche d'âge 76 ans et plus, le sexe masculin y prédomine.

3-1-Analyse univariée des facteurs prédictifs de la récurrence

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de récurrence retenus sont :

- *Le protocole de chimiothérapie,
- *Le ratio ganglionnaire,
- *Le degré d'envahissement pariétal et ganglionnaire,
- *La présence d'embolies vasculaires et d'engainements périnerveux.

Concernant le type de gastrectomie pour les localisations tumorales distales, toutes les études concordent à la conclusion qu'il n'existe aucune différence significative en termes de survie sans récurrence et de survie globale à 5 ans entre la gastrectomie totale et la gastrectomie partielle [28,29,63,76]. Dans notre étude, il n'y avait aucune association significative.

Contrairement à nos résultats concernant le délai optimal à la chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante, une méta-analyse récente de Naveed et al., a montré qu'entre un délai dans les 4 semaines versus un délai au-delà de 4 semaines avant la chirurgie dans les adénocarcinomes localement avancés de l'estomac, il n'y avait aucun effet sur les résultats de survie sans récurrence et, qu'au contraire, quand ce délai était prolongé au-delà de 4 semaines, il y avait significativement plus de bonne réponse tumorale avec réponse histologique complète [OR: 1.67; 95%(CI): 1.07–2.60; $p = 0.02$] [105]. Les auteurs concluaient que le délai à la chirurgie après chimiothérapie néoadjuvante n'a aucun impact sur les survies.

Ces conclusions divergentes par rapport à nos résultats et d'autres études, suggèrent des variations potentielles entre les études et les populations étudiées.

Concernant le délai à la chimiothérapie après chirurgie, plusieurs études ont montré que l'intervalle de temps prolongé entre la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et le début de la chimiothérapie adjuvante n'était pas bénéfique pour les patients atteints d'un cancer gastrique qui recevaient une chimiothérapie et une chirurgie périopératoires [249,250].

En effet, contrairement à certains types de cancers qui peuvent tolérer des délais plus longs, l'oncogénèse de l'adénocarcinome gastrique ne permet pas d'offrir une fenêtre de temps aux cellules cancéreuses gastriques pour se développer davantage. A une semaine près, on risque de perdre une grande partie du bénéfice de la chimiothérapie [251,252].

Dans notre série, en corrélant le type de récurrence avec le type histologique des tumeurs, on observe une prévalence plus élevée de la carcinose péritonéale, des métastases hépatiques, pulmonaires, osseuses et des récurrences sur moignon gastrique dans les tumeurs de type

intestinal plutôt que dans les tumeurs de type diffus. Cette différence est significative et indique une corrélation entre le type histologique intestinal et ces types spécifiques de récurrence.

Le nodule de Sœur Marie Joseph est plus fréquent dans le type diffus que dans le type intestinal mais cette différence n'est pas statistiquement significative, ce qui suggère que la relation entre le type histologique et la présence du nodule de Sœur Marie Joseph est moins prononcée.

Enfin, comme ce qui est décrit dans la littérature, la tumeur de Krukenburg est principalement retrouvée dans le type diffus, ce qui indique une association spécifique entre ce type histologique et la présence de cette tumeur au niveau de l'ovaire.

Le tropisme des cancers de type diffus pour le péritoine est également une donnée connue.

Dans une étude américaine menée au « *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York* », **957** patients présentant un adénocarcinome de la jonction oeso-gastrique Siewert II ou III, avaient bénéficié d'une résection potentiellement curative entre 2000 et 2010. Parmi les **957** patients inclus dans l'analyse, **435** patients soit **43,5 %** ont présenté une récurrence.

Les résultats étaient que pour les patients présentant une tumeur de type intestinal, la récurrence à distance était observée dans **54 %** des cas, la récurrence locorégionale dans **20 %** des cas et la récurrence péritonéale dans seulement **15 %** des cas. Alors que pour les patients présentant une tumeur de type diffus, la récurrence péritonéale était la plus fréquente (**37,2 %**), suivie de la récurrence à distance (**31,7 %**), de la récurrence locorégionale (**22,2 %**) et de la récurrence multifocale (**8,9 %**)[253].

En analyse multivariée, le type diffus était ressorti comme le seul facteur associé à la carcinose péritonéale (HR= 2.22, CI95%, 1.38-3.94) et à la récurrence à distance (HR= 1.888, CI95%, 1.202-2.966).

Ces observations soulignent l'importance du type histologique dans la compréhension des différentes manifestations de la récurrence dans l'adénocarcinome gastrique et l'importance d'une surveillance attentive avec des contrôles plus rapprochés et une prise en charge plus agressive.

3-2-Survie sans récurrence et degré de différenciation

Dans notre série, la survie sans récurrence moyenne varie aussi en fonction du degré de différenciation de la tumeur, elle était de **33,631 mois** chez les patients présentant un adénocarcinome bien à moyennement différencié et de **15,833 mois** - soit deux fois moins – chez les patients présentant un adénocarcinome peu à indifférencié ($p=0.001$).

Comme pour les types diffus, les adénocarcinomes peu à indifférenciés sont à même de développer plus souvent et plus précocement des récurrences locorégionales ou à distance. La survie attendue est souvent médiocre et doit nous guider dans les décisions cliniques à prendre dans cette tranche de la population et, avec l'aide de nouveaux outils de pronostic précis - comme les biomarqueurs (HER2, p53...)- on pourra adapter à chaque patient une décision clinique personnalisée à son degré de pronostic [254]. Et éviter ainsi de prescrire un même traitement à tous les patients.

3-3-Survie sans récurrence et localisation de la tumeur

Il est admis à travers la littérature, que la localisation tumorale influence la survenue de récurrences dans le cancer gastrique. Ainsi, les cancers de la jonction oesogastrique et les cancers proximaux de l'estomac, de part leur drainage lymphatique très différent de celui du cancer distal [255], ont un pronostic et une survie sans récurrence plus mauvais[256,257].

Certaines études ont même rapporté de meilleures survies chez les patients présentant un cancer gastrique localisé au niveau de la grande courbure comparativement aux autres localisations [258].

La survie sans récurrence varie en fonction du siège de la tumeur dans l'estomac, elle était en moyenne de **25 mois** pour les tumeurs distales et **19,54 mois** pour les tumeurs proximales. Les tumeurs pangastriques présentaient le taux le plus bas (**11 mois**) ($p=0.047$), en raison de l'importance du drainage lymphatique de telles tumeurs par les 3 voies (hépatique, coronaire stomacique et splénique).

Ces tumeurs n'ont répondu à aucun protocole de chimiothérapie alors que les tumeurs distales et les tumeurs proximales ont mieux répondu au protocole **FLOT** qu'à l'**ECF/ECX/EOX**.

3-4-Survie sans récurrence et taille tumorale

Dans notre série, en fonction de la taille tumorale, les tumeurs moins de 2 cm, ont présenté une survie sans récurrence supérieure aux tumeurs de plus de 2 cm (**34,7** mois vs **27.5** mois). Et les tumeurs de plus de 4 cm ont montré une survie sans récurrence moyenne encore plus basse, de **17,6** mois. Ces différences étaient statistiquement significatives ($p=0.029$).

Le taux de survie sans récurrence à 3 ans était corrélé aux grosses tumeurs.

Au Japon où le dépistage des lésions de début et petites tumeurs entrainé dans un programme national et massif depuis les années 80, un seuil de 8 cm a été arrêté et retrouvé dans certaines études comme facteur pronostique indépendant pouvant influencer significativement la survie sans récurrence, au même titre que la profondeur de l'invasion, les métastases ganglionnaires et l'invasion lymphatique [259].

Cependant, contrairement à d'autres néoplasmes dans lesquels la taille de la tumeur fait partie du système de stadification AJCC/UICC, le diamètre de la tumeur dans le cancer gastrique n'a pas été inclus dans le système TNM, bien que plusieurs auteurs aient signalé sa pertinence clinique [259–261]

3-5- Survie sans récurrence et marges de résection

Dans notre étude, la survie sans récurrence était liée à la marge de résection proximale de la tumeur.

La survie sans récurrence en fonction de la marge de résection proximale de la tumeur était en moyenne de **28,964** mois lorsque la marge était entre 2-14cm versus **14,036** mois - soit deux fois moins - lorsque la marge était entre 1-2cm, avec une différence statistiquement significative ($p=0.005$). (Cf. Tableau 90)

Il faut souligner qu'il n'y avait que 5% des pièces (n=5) qui avaient une marge de moins de 2 cm et aucune marge proximale n'était infiltrée. (Cf. Figure)

En fonction de la chimiothérapie reçue, nous avons constaté que lorsque la marge était entre >2cm, la survie sans récurrence moyenne était plus élevée dans le groupe **FLOT** que dans le groupe **ECF/ECX/EOX** ($p=0,005$). Alors qu'elle était faible lorsque la marge de résection proximale était <2 cm, quel que soit le protocole de chimiothérapie reçue.

Nos résultats rejoignent la littérature et les recommandations de la JGCA et de l'ESMO. Une marge proximale d'au moins 3 cm est requise pour les tumeurs de stade T2 et de 5 cm pour les tumeurs T3 et T4 [63,76].

Dans notre étude, la survie sans récurrence est également liée à la marge de résection distale de la tumeur.

Nous avons observé une survie sans récurrence moyenne de **32,8** mois lorsque la marge distale était ≥ 1 cm, tandis qu'elle était de **19,8** mois en cas de marge distale de 0 à 1cm. Cette différence était statistiquement significative ($p=0,003$).

La marge de résection distale moyenne sur nos pièces opératoires était de **2,14 \pm 1,004** cm, avec des extrêmes allant de **0,5 à 3cm**. Trois patients seulement (3%) avaient présenté une marge de résection distale <1cm, insuffisante mais non infiltrée, deux appartenant au groupe **ECF/ECX/EOX** et une patiente au groupe **FLOT**.

Nos résultats rejoignent les recommandations du TNCD, qui recommandent des marges chirurgicales macroscopiques distales ≥ 1 cm [57,85].

3-6-Survie sans récurrence et ypT

Les statuts ypT et ypN sont les facteurs pronostiques indépendants les plus puissants et les plus déterminants dans la survie globale et les récurrences. Le ypT conditionne le degré d'envahissement ganglionnaire d'abord puis tous les autres facteurs histopronostiques comme les embolies vasculaires veineux et lymphatiques ainsi que les engainements périnerveux [262].

Dans notre série, la durée moyenne de survie sans récurrence variait en fonction du stade ypT de la tumeur et était en moyenne de **42,1 mois pour le stade ypT0**, tandis qu'elle chutait à **11,44 mois pour les stades ypT4** ($p=0,001$).

Le taux de survie sans récurrence pour les stades localisés (ypT0-T1-T2) était de **98.9% à 1an**, de **95.6% à 2ans** et de **87.3% à 3 ans** versus **83.8%, 43.2%** et **22.6 %** pour le stade localement avancé (yp T3-T4), respectivement.

En fonction du type de chimiothérapie reçue, la survie sans récurrence moyenne était meilleure pour les stades localisés (ypT0-1-2) [**48 mois pour le groupe FLOT** versus **45,3 mois pour le groupe ECF/ECX/EOX**] que pour les stades localement avancés (ypT3-4), où la survie devenait significativement plus faible, de **17,2 mois pour le groupe FLOT** et de **14 mois pour le groupe ECF/ECX/EOX**. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes de chimiothérapie ($p=0,08$).

A 3 ans, nos résultats sont tout à fait comparables à ceux de la littérature.

3-7-Survie sans récurrence et ypN

La survie sans récurrence était significativement meilleure chez nos patients classés **ypN0** que chez ceux ayant un envahissement ganglionnaire **ypN+** ($p=0.0001$).

La survie sans récurrence moyenne en fonction de **ypN** était de **40,732 mois** pour le stade **ypN0** versus **17,779 mois** pour le stade **ypN1** versus **12,273 mois** pour le stade **ypN2** versus **11,5 mois** pour le stade **ypN3a**, avec une différence statistiquement significative ($p=0.0001$).

En fonction du type de chimiothérapie reçue, la survie sans récurrence des patients sans envahissement ganglionnaire **ypN0** était meilleure et ce, dans les deux groupes de chimiothérapie, bien qu'aucune différence significative n'ait été observée ($p=0,123$).

En revanche, chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire **ypN+**, la survie sans récurrence était significativement plus faible, voire nulle à partir du statut ypN2 (3 à 6 et plus de 6 ganglions atteints), que ce soit dans le groupe **ECF/ECX/EOX** ou dans le groupe **FLOT**.

Le statut **ypN** est classiquement identifié comme un facteur pronostique crucial affectant les survies [263], d'où l'importance d'une dissection ganglionnaire adéquate tant par le chirurgien en per opératoire que par le pathologiste, à distance de la chirurgie, afin d'éviter une sous-estimation du stade et par conséquent des prédictions de survie inexacts [264–266].

Ce statut **ypN** doit être remis dans le nouveau contexte de la chimiothérapie péri opératoire dont la séquence néoadjuvante induit le déclassement du statut ganglionnaire avec les bénéfices que l'on connaît sur la survie globale et sur les récurrences [267]. Certains auteurs considèrent même, qu'un statut ganglionnaire initialement **cN+** passant après réponse à la chimiothérapie à un statut **ypN0**, peut être pronostiquement comparable à un statut ganglionnaire primitif négatif [268].

3-8-Survie sans récurrence et N ratio

La survie sans récurrence dans notre série variait également en fonction du N ratio (LNR), avec une durée moyenne de survie de 33 mois pour un LNR ≤ 0.20 , tandis qu'elle était de 17,8 mois pour un LNR > 0.20 , cette différence étant statistiquement significative ($p=0.0001$).

En fonction du type de chimiothérapie reçue, les taux de survie sans récurrence étaient significativement meilleurs pour un LNR ≤ 0.20 que pour un LNR > 0.20 , et ce, dans les deux groupes de chimiothérapie. Cependant, parmi les patients ayant un LNR ≤ 0.20 , la survie sans récurrence était plus élevée chez ceux ayant reçu le protocole FLOT que chez ceux ayant reçu le protocole ECF/ECX/EOX (survie sans récurrence à 3 ans : 70% versus 55.4%, $p=0.05$).

Il est bien établi que des taux élevés du rapport ganglionnaire sont associés à une survie plus faible [269]

Une étude japonaise menée entre juin 2000 et décembre 2018, a revu rétrospectivement 838 patients présentant un cancer gastrique de stade II/III et ayant bénéficié d'une gastrectomie

curative. Cette étude a conclu qu'un rapport ganglionnaire élevé était un facteur prédictif d'un pronostic plus sombre pour les patients atteints de cancer gastrique de stade II/III, y compris pour chaque sous-stade [270]

3-9-Survie sans récurrence, embolies veineuses et engainements périnerveux

55,10% des patients de notre série présentaient des embolies veineuses. Plus dans le groupe ECF/ECX/EOX que dans le groupe FLOT (66,66% versus 44%, $p=0,0207$).

Ces chiffres sont élevés par rapport aux chiffres affichés par les différentes études qui oscillent entre 31,9 et 44,3%[271–273] , ils traduisent l'évolution avancée et le caractère agressif de la tumeur.

La survie sans récurrence moyenne de nos patients en fonction de la présence ou de l'absence d'embolies veineuses dans la tumeur était en moyenne de **43,8 mois** chez les patients **sans embolies veineuses** chutant drastiquement à **17,7 mois** chez ceux **avec embolies veineuses** ($p=0.001$).

En fonction du type de chimiothérapie reçue, on constate que dans le groupe ECF/ECX/EOX, le taux important de 66,66% d'embolies veineuses a fortement influencé la survie sans récurrence des patients qui, à 36 mois, était très mauvaise en raison d'une grande proportion de malades ayant déjà récidivé ou décédé à ces dates. Le taux de survie à 36 mois était de 12,9% en l'absence d'embolies veineuses et de 2,1% en leur présence ($p=0,0001$).

Dans le groupe FLOT, à 36 mois, le taux de survie sans récurrence passe significativement de 63% en l'absence d'embolies veineuses à 13% en leur présence ($p=0,0001$). (CF. Tableau 1)

Concernant les engainements périnerveux, 55,10% des patients de notre série présentaient des engainements périnerveux. Plus dans le groupe ECF/ECX/EOX que dans le groupe FLOT (62,5% versus 48%) mais sans différence significative ($p=0,213$).

Ces chiffres sont également élevés et équivalents dans les deux groupes.

Dans la littérature, leur incidence est très variable, oscillant entre 6,8%–75,6% (médiane 40,9%)[192].

Concernant la survie sans récurrence moyenne en fonction de la présence ou non d'engainements périmerveux dans la tumeur, les résultats ont révélé qu'elle était de **42 mois** chez les patients **sans engainements périmerveux**, tandis qu'elle chutait significativement à **16 mois** chez les patients **avec engainements périmerveux (p=0.001)**, suggérant qu'en présence d'engainements périmerveux, il y a une réduction significative de la survie sans récurrence.

En fonction du type de chimiothérapie administrée, nous avons observé qu'en l'absence d'engainements périmerveux, le taux de survie sans récurrence à 36 mois était plus élevé dans le groupe FLOT que dans le groupe ECF/ECX/EOX (71,7% versus 62,9%) mais sans différence significative (p=0,101). Ce qui indique qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour conclure qu'un schéma de chimiothérapie est supérieur à l'autre en termes de survie sans récurrence dans ce contexte.

En revanche, en présence d'engainements périmerveux, la survie sans récurrence devient faible et équivalente dans les deux groupes de chimiothérapie (25,7% versus 23,3%, p=0,09)., suggérant qu'en présence d'engainements périmerveux, le protocole FLOT ne semble pas avoir d'effet.

Les engainements périmerveux dans le cancer gastrique ont été moins étudiés que dans les autres cancers [274,275]. Mais comme dans les autres cancers, ils ont été identifiés comme facteur indépendant de mauvais pronostic, prédictif de récurrence locale et à distance, indépendamment du statut ganglionnaire, de la taille tumorale et du grade histologique[192]. Ils ont souvent associés à l'invasion vasculaire (veineuse et lymphatique) qui ont la même valeur pronostique [276–278].

Nos propres résultats rejoignent ceux qui montrent une forte corrélation entre la récurrence et la présence d'invasion lymphovasculaire et périmerveuse.

La recherche des embolus vasculaires et des engainements périmerveux doit être systématique et figurer sur les comptes rendus anatomopathologiques. Leur présence est péjorative et doit

nous alerter - car elle traduit un stade tumoral avancé et/ou une tumeur agressive – et nous guider dans la stratégie thérapeutique postopératoire.

***En conclusion,** la survie sans récurrence dans l'adénocarcinome gastrique dépend de plusieurs facteurs interconnectés. L'évaluation de ces facteurs de manière isolée peut ne pas donner une image complète de leur impact sur le pronostic.*

Une approche d'étude multivariée est essentielle pour comprendre la corrélation et l'influence relative de ces facteurs sur la survie sans récurrence et déterminer quels facteurs exercent une influence indépendante sur la survie sans récurrence, ainsi que de mesurer l'effet conjoint de plusieurs facteurs.

Cela permet d'obtenir des informations plus précises pour orienter les décisions de traitement postopératoire et améliorer les résultats pour les patients.

Analyse univariée des facteurs prédictifs de récurrence

La survie sans récurrence fait partie des principaux objectifs de notre étude.

En analyse univariée, les facteurs ayant influencé la survenue d'une récurrence chez nos patients étaient comme suit :

- * **le type diffus de la classification de Lauren** : [HR= 2,147, IC95%, 3,258-412,001; p=0,001]
- * **le grade peu à indifférencié** : [HR= 5,247, IC95%, 0,963-5,789; p=0,001]
- * **l'envahissement pariétal de grade ypT3** : [HR= 3,028, IC95%, 2,059-4,452p=0,0001]
- * **l'envahissement ganglionnaire ypN1** : [HR=2,447, IC95%, 1,902-3,149; p=0,0001]
- * **le N ratio (LNR) >0,20** : [HR=1472,915, IC95%, 163,805-13244,250; p=0,0001]
- * **la présence d'embolies vasculaires** : [HR= 4,772, IC95%, 2,491-9,140; p=0,0001]
- * **les engainements périnerveux** : [HR= 6,011, IC95%, 3,185-11,344; p=0,0001]

Et les facteurs ayant significativement protégé de la récurrence :

***le protocole de chimiothérapie**, en l'occurrence **le protocole FLOT** : [HR=0,196, IC95%, 0,147-5,1477; p=0,031]

***le statut ypT0** traduisant la réponse histologique complète : [HR=0,391, IC95%, 0,227-0,675; p=0,001]

***l'absence d'envahissement ganglionnaire ypN0** : [HR=0,159, IC95%, 0,852-1,730; p=0,018]

Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la récurrence :

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de survenue de récurrence ayant influencé significativement de façon indépendante la survie sans récurrence à 3 ans, sont au nombre de 6 :

* **le type diffus de la classification de Lauren** : [HR= 6.625, IC95%, 3.099-654.456; p=0,0017]

* **le grade peu à indifférencié** : [HR= 1.114, IC95%, 0.023-3.258; p=0,0023]

* **l'envahissement pariétal de grade ypT3** : [HR= 1,906, IC95%, 0,0950-3,825; p=0,039]

* **l'envahissement ganglionnaire ypN1** : [HR= 1,777, IC95%, 0,821-3,845; p=0,0144]

* **le N ratio (LN > 0,20)** : [HR= 1,349, IC95%, 0,004-57,852; p=0,0012]

* **les engainements périnerveux** : [HR= 3,168, IC95%, 1,377-7,290; p=0,007]

* **le protocole de chimiothérapie**, en l'occurrence le protocole FLOT, ressort comme un facteur protecteur de la récurrence [HR= 0,185, IC95%, 0,089-770,385; p=0,0001] (Cf. Tableau 112)

Cette analyse uni et multivariée est très cohérente, faisant ressortir comme dans la littérature, les principaux facteurs histo-pronostiques connus -à travers de nombreuses études et essais- comme facteurs péjoratifs car exposant le patient à un haut risque de récurrences loco régionales mais aussi métastatiques dans les 2 à 3 premières années posttraitement.

Avec en plus dans notre étude, le facteur chimiothérapie qui a été notre outil de travail pour déterminer si le protocole **FLOT** améliore mieux la chirurgie que les protocoles traditionnels à base de **ECF/ECX/EOX**.

Concernant cette chimiothérapie, le protocole **FLOT** a tout le long de l'étude donné de meilleurs résultats que l'**ECF/ECX/EOX**. Mais, les survies globales et sans récurrence ne sont pas celles attendues avec ce protocole **FLOT**, elles auraient en effet mérité d'être plus élevées.

- ✚ Si l'on considère l'observance et la compliance du protocole **FLOT** par rapport au protocole **ECF/ECX/EOX**, ces dernières sont tout à fait acceptables eu égard à l'état général et nutritionnel de nos patients.

Groupe ECF/ECX/EOX : **Observance préopératoire = 96,55%**

Groupe FLOT : **Observance préopératoire : 99%**

En préopératoire, tous les patients qui ont fini leur chimiothérapie néoadjuvante sont arrivés à la chirurgie dans un délai acceptable. Très peu de patients avaient dépassé le délai requis (> 8 semaines pouvant exposer à une progression tumorale (4 patients).

- ✚ Si l'on considère la chirurgie, celle-ci peut être qualifiée d'optimale car les critères de qualité de nos excrèses ont été respectés (taux de marges insuffisantes mais non infiltrées=5,10%, taux d'excrèses R0=94,9%, curage ganglionnaire ayant prélevé un nombre moyen de ganglions >25).

MAIS

- ✚ Au moment de la chirurgie, 11 tumeurs n'étaient pas résécables, représentant 10% des cas, d'où l'intérêt d'une meilleure interprétation des explorations et de l'approche laparoscopique exploratrice afin d'éviter des laparotomies inutiles aux malades.

En post opératoire : 4 décès (dont 2 par complications postopératoires avec un taux de réintervention de 2%)

- ✚ Au moment du traitement adjuvant, la compliance a été moins bonne ; 25% de patients ont arrêté ou interrompu leurs cures, à cause de la toxicité et fatigue mais l'observance est acceptable comparé à la littérature.

Groupe ECF/ECX/EOX : **Observance postopératoire = 53.44%**

Groupe FLOT : **Observance postopératoire : 59.31%**

- ✚ si l'on considère les patients et leur terrain, ceux-ci étaient en effet très fatigués, amaigris (66,3% de nos patients avaient un amaigrissement >10% en moins de 6 mois, facteur ayant influencé négativement la survie globale en analyse univariée), anémiés avec une hémoglobine < 10g/l dans 55% des cas, dénutris et anorexiques (17% en hypoalbuminémie <30 g/l), avec un état psychologique fragile imposant l'alitement fréquent.

Les comorbidités, contrairement aux études occidentales, n'ont pas eu d'influence dans notre étude car tous nos patients étaient ASA I et II.

- ✚ Si l'on considère la maladie, cette dernière prend toute la responsabilité de :
 - très faible réponse histologique complète et partielle dans notre étude, contrairement aux essais d' « Al Batran » qui était de 19% [42] et de Kheloufi qui était de 10% (même si ce n'est pas le même protocole) .
 - localisation proximale dans 45.90% et diffus dans 0.9%.
 - du type diffus chez 9% des patients.
 - du Grade peu à indifférencié chez 1 malade /4des cas (24,5%)
 - de la taille tumorale importante (> 4 à 10 cm, sur pièce fixée) dans 22,34% des cas.
 - ypN+ = 55% dans toute la série (ECF: 58,33% (28 patients) FLOT: 48%(24 patients) (**p= 0.022**)

- N ratio > 0,20 chez 24 patients (25,53%, sans DS entre les groupes 23% ECF et 28% FLOT)
- V1= 55,10% ((ECF= 66,6%, (32 patients) FLOT=44% (22 patients))
- PNI=55,10% ((ECF= 62,5%, (30 patients) FLOT=48% (24 patients))
- T3/T4 : 55%
- Gestes associés chez 15.30% des patients (splénectomie, colectomie transverse)

Autant de facteurs qui caractérisent les stades tumoraux avancés et les tumeurs agressives expliquant nos survies.

Les limites de notre étude

-Notre étude comparative aurait mérité à être randomisée, contrôlée de phase III, comparant deux protocoles de chimiothérapie dans le traitement péri opératoire du cancer de l'estomac.

Nous l'avions proposé initialement à nos collègues oncologues dans un cadre de concertation pluridisciplinaire, mais ce concept n'a pas été retenu pour des raisons de faisabilité au niveau de Annaba :

- Pénurie de drogues récurrentes pouvant exposer à des biais dans les indications de chimiothérapie,
- Beaucoup de patients sont très fatigués et immunodéprimés, de fait, le protocole FLOT peut s'avérer très agressif pour eux. Un problème d'effectif mais aussi de biais de sélection s'en feraient sentir.

- C'est ce qui explique que la proportion de patients âgés et des c T3-T4 et/ou N+ inclus dans le groupe FLOT soit un peu plus importante que dans le groupe ECF/ECX/EOX.

Ce biais de sélection est inhérent aux indications définitives des oncologues par rapport à l'indice OMS et l'état nutritionnel des patients et surtout à la disponibilité des drogues au moment des traitements dans les centres d'oncologie. Car, il est rappelé que notre étude est prospective et concerne des patients consécutifs.

- Le traitement médical aurait mérité également à être instauré dans un seul centre d'oncologie médicale pour uniformiser les indications. En effet, certains patients ont été traités au niveau des EPH environnants en fonction de leur origine géographique et les unités d'oncologie ne disposent pas forcément des mêmes moyens que le CHU (exemple : chambres implantables, diffuseurs, possibilité d'hospitalisation en cas d'effets secondaires...). Ce qui peut influencer les indications dans le choix d'une chimiothérapie.

Points faibles

- Absence de dossier électronique pour la collecte des données et la disponibilité des données par les thérapeutes à tout moment.
- Absence de paramédicaux spécialisés dans les soins spécifiques aux cancers (nous travaillons avec une majorité de paramédicaux de statut ATS), absence d'auxiliaires paramédicaux formés spécifiquement à la prise en charge des patients en postopératoire dans le cadre de la réhabilitation rapide. Il faut en effet suffisamment d'auxiliaires pour s'occuper des soins d'hygiène des patients, pour les faire asseoir, les faire déambuler, les faire manger. Ces tâches ne reviennent ni aux médecins ni à la famille.
- Plateau technique en chirurgie pauvre (commandes de consommables et certains équipements non encore satisfaites : instrumentation de chirurgie conventionnelle et de laparoscopie, pinces de dissection énergétiques, couvertures chauffantes, drogues anesthésiques et système de monitoring de la curarisation et de la décurarisation).
- Concernant l'imagerie, pour avoir les explorations requises dans les temps optimaux, nous avons eu souvent affaire à des imageurs privés et l'interprétation avant et après la chimiothérapie préopératoire pas toujours faite par le même imageur.

Points forts

- Etude prospective traduisant la **réalité** de notre recrutement, l'état de nos patients, le stade du cancer au moment du traitement et la prise en charge proposée en fonction de nos moyens locaux.
- La prise en charge de ces cancers s'est faite dans un **cadre pluridisciplinaire par les RCP** avec les oncologues, les pathologistes et les gastroentérologues. Il existe une collaboration très étroite entre les médecins des centres concernés.
- C'est la première étude concernant le traitement multimodal du cancer de l'estomac dans la région de l'EST.
- Tous les patients ont été traités et suivis en fonction des recommandations internationales.

CONCLUSION

Selon les données de la littérature et les résultats de cette étude, la chimiothérapie périopératoire à base de **FLOT** constitue une avancée significative dans le traitement des adénocarcinomes gastriques résécables.

Comparée aux anciens protocoles **ECF/ECX/EOX**, elle permet d'améliorer de manière significative la survie globale et sans récurrence des patients à 3 ans.

De plus, cette approche présente une bonne observance et tolérance, sans impact négatif sur les résultats postopératoires à court terme ni sur la qualité de vie des patients.

Les résultats carcinologiques obtenus sont très encourageants et satisfaisants, bien qu'une analyse plus approfondie et une plus grande cohorte de patients soient nécessaires pour confirmer ces observations.

L'exérèse chirurgicale R0 demeure le seul traitement curatif pour les adénocarcinomes gastriques résécables non métastatiques. Cette intervention chirurgicale est bien standardisée en termes d'étendue d'exérèse sur l'organe, ainsi que pour le curage ganglionnaire, qui présente une grande valeur thérapeutique et pronostique.

La prise en charge des cancers de l'estomac nécessite une approche multidisciplinaire, impliquant la coopération et l'expertise d'une équipe spécialisée, afin de garantir une qualité de soins optimale et d'améliorer le pronostic des patients.

En complément des efforts et de l'expertise déployés par les équipes chirurgicales et oncologiques, la qualité de la réanimation et de l'étude anatomopathologique joue un rôle primordial dans l'amélioration du pronostic des cancers gastriques.

À mesure que la recherche progresse, nous espérons que de nouvelles options thérapeutiques plus efficaces seront découvertes, permettant ainsi d'améliorer les statistiques de survie de cette maladie mortelle.

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Recommandations

-Malgré tous les efforts déployés lors de l'intervention chirurgicale et même après une résection R0, malheureusement, environ 2/3 des patients connaîtront une récurrence précoce dans les deux premières années suivant le traitement, principalement sous forme de carcinose péritonéale. Cela souligne la nécessité d'adopter une approche onco-chirurgicale dans la prise en charge de cette maladie.

- Le traitement radical du cancer de l'estomac est aujourd'hui multimodal et la chirurgie qui représente le seul traitement curatif, doit être associée à une chimiothérapie périopératoire dans les cancers résécables non métastatiques pour améliorer ses résultats. Aujourd'hui, c'est un standard.

- **La chimiothérapie péri opératoire à base de FLOT** pour les tumeurs de stade > IA, non métastatiques, sur des patients opérables, telles qu'elles ont été traitées dans notre série, est désormais **considérée comme une recommandation consensuelle nationale**. Cette approche thérapeutique permet d'améliorer significativement la survie sans récurrence des patients, tout en étant bien tolérée et observée par les patients en bonne condition. De plus, elle n'augmente pas la morbidité ni la mortalité postopératoire des patients.

- La spléno pancréatectomie gauche ne doit plus être systématique. Elle sera toujours réalisée de nécessité, jamais de principe car elle augmente la morbimortalité plutôt qu'elle ne garantit un bénéfice carcinologique.

- Le curage du hile splénique n'est pas validé. Des études randomisées ultérieures sont nécessaires pour évaluer son efficacité sur le pronostic.

- Dans les tumeurs T4, ne jamais sous-estimer les gestes associés à une gastrectomie radicale car lorsque celle-ci emporte en monobloc une partie d'un organe (lobe gauche, colon transverse, rate ...), le pronostic en sera meilleur que s'il n'y avait aucune résection.

- En début d'intervention, le prélèvement de liquide péritonéal (ascite ou après injection de sérum) pour analyse cytologique est à réaliser.
- Terminer toujours l'intervention par une toilette péritonéale abondante au sérum salé isotonique afin de laver les surfaces cruentées, éliminer les caillots avec en leur sein des cellules néoplasiques exfoliées.

- Une laparoscopie exploratrice est recommandée en cas de doute concernant la présence d'une carcinose péritonéale ou la non résécabilité de la tumeur. Elle permet d'éviter les laparotomies inutiles.

- L'approche laparoscopique dans la chirurgie du cancer de l'estomac n'est réalisée que dans les centres experts dans le monde. En Algérie, elle doit être introduite dans le cadre d'un travail de thèse ou d'un projet de service.

- Dès le diagnostic, prescrire des immuno-nutriments, des vitamines et un régime riche en protéines sans oublier un traitement martial dès que le taux d'hémoglobine est $<10,5\text{g/dl}$. Plus la nutrition améliorée est précoce, meilleure sera l'observance aux traitements.

- Le programme de réhabilitation améliorée (aujourd'hui appelée Récupération Après Chirurgie (RAC)), doit être systématiquement appliqué dans les services, car diminuant significativement le taux de complications postopératoires et un retour plus rapide aux habitudes antérieures.

- Les cancers de l'estomac sont diagnostiqués à un stade tardif car l'accès à la fibroscopie est encore faible : liste longue de patients, fibroscopes souvent en panne au niveau des CHU, examen coûteux dans le privé pour certains patients indigents, examen désagréable redouté par les patients.

- Il faut absolument en améliorer le diagnostic précoce, surtout au vu de l'incidence croissante et alarmante de cette localisation en Algérie notamment chez les sujets jeunes.

Ainsi, devant toute anémie avec ou sans altération de l'état général, nausées ou douleurs, l'endoscopie doit être indiquée sans attendre. Pour cela, il faut sensibiliser les étudiants en médecine, les médecins généralistes qui sont au premier front de la consultation.

- Pour les tumeurs non résecables (avec ou sans envahissement métastatique), les progrès des thérapies ciblées et l'immunothérapie viendront à l'avenir améliorer la survie des patients

- L'avenir est de préciser le statut MSI ou MSS détecté par IHC et/ou biologie moléculaire (au cours de la maladie localisée et métastatique) en raison de son impact possible sur le traitement péri opératoire.

Comme il doit être recherché de façon plus systématique le déficit en Dihydro-pyrimidine Dehydrogénase (DPD) par phénotypage (dosage de l'uracilémie) qui permet l'ajustement des doses de 5FU en cas de déficit partiel et la contre-indication de 5FU en cas de déficit complet.

Perspectives

- Malgré les progrès réalisés dans le domaine des traitements médicamenteux, la chirurgie curative R0 demeure le seul traitement curatif pour les adénocarcinomes gastriques résécables non métastatiques.
- Ce travail va continuer étant donné que les techniques sont bien rôdées et que l'expertise chirurgicale dans ce domaine est obtenue,
- Que cette chirurgie va dorénavant s'étendre aux cancers du cardia et à ceux de l'œsophage,
- Sur le plan chirurgical, une étude sur l'impact du curage du hile splénique sur le pronostic versus curage ordinaire peut être réalisé en monocentrique ou en collaboration avec d'autres centres pour que l'étude soit plus puissante.
- Voir avec nos collègues oncologues médicaux si un travail peut introduire le CAPOX dans le cadre d'un essai randomisé comparant le CAPOX versus FLOT et voir quel serait le meilleur protocole pour nos patients sur le plan de la tolérabilité et sur le plan oncologique.

ANNEXES

Annexe 1. ECOG

| ECOG | |
|-------|---|
| Score | Définition |
| 0 | Pleinement actif; Aucune restriction de performance |
| 1 | Activité physique intense restreinte; entièrement ambulatoire et capable d'effectuer des travaux légers |
| 2 | Capable de prendre soin de lui-même, mais incapable d'effectuer des activités professionnelles; et environ > 50% des heures d'éveil |
| 3 | Capable de prendre soin de soi de façon limitée; confiné au lit ou à la chaise >50 % des heures d'éveil |
| 4 | Complètement handicapé; ne peut pas prendre soin de soi; totalement confiné au lit ou à la chaise |
| 5 | Mort |

Annexe 2. Classification ASA

- 1 : Patient normal
- 2 : Patient avec anomalie systémique modérée
- 3 : Patient avec anomalie systémique sévère
- 4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
- 5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
- 6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on peut prélever les organes pour greffe

Annexe 3. Formulaire de consentement éclairé

En signant ce formulaire, je déclare que je consens à participer au protocole thérapeutique établi par mon médecin traitant en collaboration avec une équipe soignante et je respecte et j'applique les choix thérapeutiques adoptés après discussion de mon dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire, et que j'ai pris connaissance de toutes les informations portant sur :

Les différentes étapes du protocole thérapeutique et de leurs objectifs les contraintes, les complications et risques éventuellement encourus, le bénéfice que je peux éventuellement en attendre.

Mon identité et mes informations personnelles seront traitées de manière confidentielle.

Je peux demander à tout moment un complément d'information sur le protocole thérapeutique à l'équipe soignante.

Je garde la liberté de me retirer du protocole thérapeutique si tel est mon désir après avoir informé et discuté avec mon médecin traitant.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte de participer à ce protocole thérapeutique.

Je soussigné(e) Mr, Mme, Melle Reconnais avoir pris connaissance des informations ci-dessus et accepte le protocole thérapeutique proposé.

A Le

Signature :

Annexe 4. BMI

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{poids (kg)} / \text{taille (m)} \times \text{taille (m)}.$$

Table d'indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle (IMC) permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps et de définir la corpulence. Plus l'IMC augmente et plus les risques liés à l'obésité sont importants. Pour le calculer, il suffit de diviser le poids (en kg) par la taille (en mètres) au carré. $\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{poids (kg)} / \text{taille (m)} \times \text{taille (m)}$

| Taille (en mètres) | 60 | 62 | 64 | 66 | 68 | 70 | 72 | 74 | 76 | 78 | 80 | 82 | 84 | 86 | 88 | 90 | 92 | 94 | 96 | 98 | 100 | 102 | 104 | 106 | 108 | 110 | 112 | 114 | 116 | 118 | 120 | 122 | 124 | 126 | 128 | 130 | 132 | 134 | 136 | 138 | 140 | 142 | 144 | 146 | 148 | 150 | 152 | 154 | 156 | 158 | 160 | 162 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 2,10 | 14 | 14 | 15 | 15 | 15 | 16 | 16 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,08 | 14 | 14 | 15 | 15 | 16 | 16 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,06 | 14 | 15 | 15 | 16 | 16 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,04 | 14 | 15 | 15 | 16 | 16 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,02 | 15 | 15 | 16 | 16 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,00 | 15 | 16 | 16 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,98 | 15 | 16 | 16 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,96 | 16 | 16 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,94 | 16 | 16 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,92 | 16 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,90 | 17 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,88 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,86 | 17 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,84 | 18 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,82 | 18 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,80 | 19 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | 50 | 50 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,78 | 19 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | 50 | 50 | 51 | 51 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,76 | 19 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | 50 | 50 | 51 | 51 | 52 | 52 | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,74 | 20 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | 50 | 50 | 51 | 51 | 52 | 52 | 53 | 53 | | | | | | | | | | | | |
| 1,72 | 20 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | 50 | 50 | 51 | 51 | 52 | 52 | 53 | 53 | 54 | 54 | 55 | 55 | | | | | | | | | |
| 1,70 | 21 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | 50 | 50 | 51 | 51 | 52 | 52 | 53 | 53 | 54 | 54 | 55 | 55 | | | | | | | | | | |
| 1,68 | 21 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | 50 | 50 | 51 | 51 | 52 | 52 | 53 | 53 | 54 | 54 | 55 | 55 | 56 | 56 | 57 | 57 | | | | | | | |
| 1,66 | 22 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | 50 | 50 | 51 | 51 | 52 | 52 | 53 | 53 | 54 | 54 | 55 | 55 | 56 | 56 | 57 | 57 | 58 | 58 | 59 | 59 | | | | |
| 1,64 | 22 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | 50 | 50 | 51 | 51 | 52 | 52 | 53 | 53 | 54 | 54 | 55 | 55 | 56 | 56 | 57 | 57 | 58 | 58 | 59 | 59 | 60 | 60 | | | |
| 1,62 | 23 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | 45 | 45 | 46 | 46 | 47 | 47 | 48 | 48 | 49 | 49 | 50 | 50 | 51 | 51 | 52 | 52 | 53 | 53 | 54 | 54 | 55 | 55 | 56 | 56 | 57 | 57 | 58 | 58 | 59 | 59 | 60 | 60 | 61 | 61 | 62 | 62 |
| 1,60 | 23 | 24 | 24 | 25 | 25 | 26 | 26 | 27 | 27 | 28 | 28 | 29 | 29 | 30 | 30 | 31 | 31 | 32 | 32 | 33 | 33 | 34 | 34 | 35 | 35 | 36 | 36 | 37 | 37 | 38 | 38 | 39 | 39 | 40 | 40 | 41 | 41 | 42 | 42 | 43 | 43 | 44 | 44 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Annexe 5. Indice de Karnovsky

| Description simplifiée | Score | État global | Critères |
|--|-------|--------------------------------|---|
| Peut mener une activité normale sans prise en charge particulière | 100% | Asymptomatique | État général normal, sans symptômes ou signes de la maladie |
| | 90% | Symptômes mineurs | Activités normales, mais signes ou symptômes mineurs de la maladie |
| | 80% | Légèrement limité | Activités normales, mais avec des efforts |
| Incapable de travailler, mais reste autonome et le séjour au domicile est possible | 70% | Assure ses besoins personnels | Peut s'occuper de lui-même, mais incapable de mener une activité normale ou de travailler |
| | 60% | Besoin d'assistance ponctuelle | Nécessite une aide occasionnelle, mais peut assurer la plupart de ses soins personnels |
| | 50% | Besoin d'assistance constante | Nécessite une aide importante, avec des soins médicaux fréquents |
| | 40% | Handicapé | Semi-autonome, nécessite une assistance médicale constante. Confiné au lit plus de 50% du temps de veille |
| Incapable de s'occuper de lui-même | 30% | Sévèrement handicapé | Hospitalisation indiquée, bien que le décès ne soit pas imminent |
| | 20% | Très handicapé | Hospitalisation permanente nécessaire, avec besoin d'un traitement de soutien intensif |
| État terminal | 10% | Moribond | Processus fatal progressant rapidement |
| | 0% | Décès | |

Annexe 6. Score G8

Table A1. The G-8 questionnaire

| Items | Possible responses (score) |
|---|--|
| A Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing, or swallowing difficulties? | 0 = severe decrease in food intake 1 = moderate decrease in food intake 2 = no decrease in food intake |
| B Weight loss during the last 3 months? | 0 = weight loss >3 kg 1 = does not know 2 = weight loss between 1 and 3 kg 3 = no weight loss |
| C Mobility? | 0 = bed or chair bound 1 = able to get out of bed/ chair but does not go out 2 = goes out |
| E Neuropsychological problems? | 0 = severe dementia or depression 1 = mild dementia 2 = no psychological problems |
| F BMI? (weight in kg)/(height in m ²) | 0 = BMI <19 1 = BMI 19 to <21 2 = BMI 21 to <23 3 = BMI ≥23 |
| H Takes more than three prescription drugs per day? | 0 = yes 1 = no |
| P In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his/her health status? | 0.0 = not as good 0.5 = does not know 1.0 = as good 2.0 = better |
| Age | 0: >85 1: 80–85 2: <80 |
| Total score | 0–17 |

BMI, body mass index.

*Annexe 7. Classification TNM 8^{ème} édition***T :**

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

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

T1a m2 : tumeur envahissant la lamina propria

T1a m3 : tumeur envahissant la musculaire muqueuse

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

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

T2 : Tumeur étendue à la musculuse

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

T4 : Tumeur envahissant la séreuse ou les organes adjacents

T4a : Tumeur envahissant la séreuse (péritoine viscéral)

T4b : Tumeur envahissant un organe ou une structure de voisinage (rate, côlon transverse, foie, diaphragme, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine)

L'envahissement de l'œsophage ou du duodénum n'est pas considéré comme l'envahissement d'un organe adjacent.

N :

Nx : ganglions non évaluables

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

N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques

N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques

N3 : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques

N3 a : 7 à 15 ganqlions régionaux métastatiques

N3b : 16 ou plus ganglions régionaux métastatiques

M :

M0 : pas de métastase

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

Stades pTNM (8^{ème} édition)

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

*Annexe 8. Classification de Clavien et Dindo***Grade 1**

Toute déviation des suites postopératoires sans utilisation de médicaments (autres que ceux listés ci-dessous) ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique

Les médicaments tels que antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes sont autorisés, de même que la physiothérapie. Ce grade inclut aussi l'ouverture de la plaie pour drainage d'un abcès sous-cutané au lit du malade

Grade 2

Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale

Grade 3

- a) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale
- b) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie générale

Grade 4

Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs

- a) Dysfonction d'un seul organe (y compris dialyse)
- b) Dysfonction multiorganique

Grade 5

Décès du patient

Annexe 9. Fiche anatomopathologique

- Numéro anaph :
 - L'étude anatomo-pathologique faite par :
 - Type et nombre des pièces reçues :
 - Aspect macroscopique :
 - Siège et taille de la tumeur :
 - Le type histologique de la tumeur (classification oms, lauren) :
 - Degré de différenciation : **indifférencie** **peu** **moyen** **bien**
 - L'étendue de l'envahissement pariétal :
 - Le nombre de ganglions prélevés :
 - Le nombre de ganglions infiltrés :
 - Ratio n+/n :
 - Site des n+ :
 - Hile splénique :
 - Emboles vasculaires :
 - Emboles péri nerveux :
 - Les limites de résection :
 - Proximale :
 - Distale :
 - Circonférentielle :
 - Cytologie péritonéale :
 - Classification de Becker :
 - Résultats d'examen extemporané :

Annexe 10. Fiche des effets indésirables (CTCAE)

| | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|-------------------------------|------------------------------|---|---|---|--|
| Hématologique (adulte) | | | | | |
| Hémoglobine | > 11g/100 ml > 6,8 mmol/l | 9,5-10,9 g/100 ml 5,6-6,7 mmol/l | 8,0-9,4 g/100 ml 4,95-5,8 mmol/l | 6,5-7,9 g/100 ml 4,0-4,9 mmol/l | < 6,5 g/100 ml < 4,0 mmol/l |
| Leucocytes (G/l) | > 4,0 | 3,0-3,9 | 2,0-3,9 | 1,0-1,9 | < 1,0 |
| Poly. neutrophiles (G/l) | > 2,0 | 1,5-1,9 | 1,0-1,4 | 0,5-0,9 | < 0,5 |
| Plaquettes (G/l) | > 100 | 75-99 | 50-74 | 25-49 | < 25 |
| Hémorragie | Absence | Pétéchies | Modérée | Moyenne | Importante |
| Gastro-intestinal | | | | | |
| Bilirubine | < 1,25 x N | 1,26 – 2,5 x N | 2,6 – 5 x N | 5,1 – 10 x N | > 10 x N |
| Transaminases | < 1,25 x N | 1,26 – 2,5 x N | 2,6 – 5 x N | 5,1 – 10 x N | > 10 x N |
| Phosphatases alcalines | < 1,25 x N | 1,26 – 2,5 x N | 2,6 – 5 x N | 5,1 – 10 x N | > 10 x N |
| Muqueuse buccale | Sans changement | Douleur | Érythème | Ulcération, alimentation liquide seulement | Alimentation impossible |
| Nausées, vomissements | Absence | Nausées | Vomissements transitoires | Vomissements nécessitant un traitement anti- émétique | Vomissements incoercibles |
| Diarrhée | Absence | Transitoire < 2 jours | Tolérable > 2 jours | Intolérable demandant traitement | Hémorragies - Déshydratation |
| Rénal | | | | | |
| Urémie ou créatininémie | < 1,25 x Na | 1,26 – 2,5 x Na | 2,6 – 5 x Na | 5 – 10 x Na | > 10 x Na |
| Protéinurie | Sans changement | 1 + ou < 3 g/l | 2–3 + ou 3-10 g/l | 4 + ou > 10 g/l | Syndrome néphrotique Anurie |
| Hématurie | Sans changement | Microscopique | Macroscopique | Macroscopique + caillots | |
| Pulmonaire | | | | | |
| Fièvre | Sans changement | Léger symptôme | Dyspnée d'effort | Dyspnée de repos | Repos au lit complet |
| | Absente | < 38 °C | 38 °C – 40 °C | > 40 °C | Fièvre avec hypotension |
| Réaction allergique | | | | | |
| | Sans changement | Œdème | Bronchospasme n'appelant pas réanimation | Bronchospasme appelant réanimation | Choc anaphylactique |
| Cutané | Sans changement | Érythème | Desquamation Vésicules Prurit | Suintement Desquamation Ulcération | Dermatite exfoliative Nécrose appelant une exérèse |
| Effet alopeciant | | | | | |
| | Sans changement | Perte de cheveux | Alopécie modérée par plaques | Alopécie complète mais réversible | Alopécie irréversible |
| Infection | | | | | |
| | Absence | Mineure | Modérée | Majeure | Choc infectieux |
| Neurotoxicité | | | | | |
| État de conscience | Vigile | Assouplissements | Somnolence < 50 % des heures d'éveil | Somnolence > 50 % des heures d'éveil | Coma |
| Périphérique | Absence | Paresthésies et/ou diminution des réflexes tendineux | Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée | Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice | Paralysie |
| Douleur | Absence | Légère | Modérée | Météorisme abdominal | Météorisme et vomissements |
| Cardiaque | Absence | Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement | Modérée Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement | Sévère | Intolérable |

Annexe 11. Fiche technique

| | | | | |
|---|--|--|-----------------------------------|--------------------------|
| <u>Dossier n° :</u> | <u>Date de 1ere consultation:</u> | Sexe: | Age: | N° de télé: |
| Adresse: | Profession: _ | Numéro du dossier: Service de chirurgie générale | | |
| CAC | | | | |
| <u>II-ANTECEDENTS: 1-Personnels: 1**Médicaux</u> HTA_ _Diabète_ Tabac : OUI | | | | |
| NON | <u>2**Chirurgicaux:</u> | <u>2-Familiaux:</u> | <input type="checkbox"/> | |
| <u>III-EXAMEN CLINIQUE:</u> Poids: BMI: ECOG | | | | |
| G8 : | Asthénie <input type="checkbox"/> | Amaigrissement <input type="checkbox"/> | Anorexie <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Déshydratation | Pâleur | | | |
| <u>2-SIGNES FONCTIONNELS:</u> Début de symptomatologie: pourcentage | | | | |
| d'amaigrissement: | | | | |
| Douleurs épigastrique <input type="checkbox"/> | Nausée, Vomissement <input type="checkbox"/> | Dysphagi <input type="checkbox"/> | Hémorragie | <input type="checkbox"/> |
| digestive | | | | |
| <u>3-SIGNES PHYSIQUES:</u> Cicatrice de laparotomie <input type="checkbox"/> | | | | |
| <u>1-Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale:</u> date: Siege de la tumeur : | | | | |
| Aspect macroscopique: | Lauren: _ | _Histo: | Degré de | |
| différenciation: | Lésions associés: | HP : | | |
| <u>2-Biologie:</u> Groupage: HB: Alb: ACE: | | | | |
| CA19.9: | | | | |
| <u>3-TDM Abdomino-pelviene:</u> Date: CT: CN: | | | | |
| <u>4-Protocole de chimiothérapie:</u> | | | | |
| <u>*Dates:</u> | | | | |
| <u>*Nombre de cures</u> <u>*Complications /incidents:</u> | | | | |
| <u>5-TDM Abdomino-pelviene de réévaluation:</u> CT: CN: | | | | |
| <u>6-Classification ASA:</u> | | | | |
| <u>7-Date d'intervention</u> <u>8-Opérateur:</u> GT G P_ <u>CurageG</u> <u>Gestes</u> | | | | |
| <u>Associés</u> | | | | |
| <u>Reprise du transit:</u> <u>Alimentation:</u> <u>Séjour post opératoire</u> <u>Complications:</u> | | | | |
| <u>Mortalité</u> | | | | |
| <u>IX-ANAPATHS DEFINITIVE:</u> <u>Date :</u> <u>Taille Tm:</u> | | | | |

Aspect macro: Siege: Distance par rapport à l'œsophage: Marge
de résection

Distance par rapport au pylore: Ganglion (N) Nombre de ganglions
envahis:

Emboles vasculaires Engrainement péri-nerveux
Différenciation:

Lauren: YPTNM : Becker:

X-CHIMIOThERAPIE POST OPERATOIRE: Date: _____ -Protocole -Nombre de cures

XI-SUIVI POST TRAITEMENT Récidive: Date de récurrence: Type:

Anémie éventration cancer

Date de décès:

Annexe 12. Grade de Becker

Grade de Becker



- Ia. régression complète. Pas de cellule tumorale résiduelle dans la zone tumorale avec signes de régression
- Ib. <10% de cellules tumorales résiduelles dans la zone tumorale macroscopique avec signes de régression
- II. 10-50% de cellules tumorales résiduelles dans la zone tumorale macroscopique avec signes de régression
- III. > 50% de cellules résiduelles dans ce lit tumoral ou absence de signe de régression

Annexe 13. Ordonnance d'immunonutrition

المركز الاستشفائي الجامعي - عنابة
 Centre Hospitalier Universitaire
 de Annaba

N° 104479

الطبيب المعين
 Médecin Consultant
 المعاينات الخارجية
 CONSULTATIONS EXTERNES

Annaba le.....

اسم المريض العمر
 Nom du Malade Age

ORDONNANCE وصفة

BIBLIOGRAPHIE

- Fortimel® Nbre 10fl
 01 flacon 01x jour
- Okagé sachet 05 g 02 boites
 01 sachet 02x jour
- Oméga-3 gélule 01 boite
 01 gel 02x jour
- Tardyferon cp 80 mg 02 boites
 01cp 02x jour

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2021;71:209-49.
2. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J. Gastroenterol. WJG* 2006;12:354-62.
3. Botterweck A, Schouten L, Volovics U. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries - PubMed [Internet]. 2000 [cité 2023 janv 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10922340/>
4. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut* 2020;69:1564-71.
5. Cancer of the Stomach - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER [cité 2023 janv 22]; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
6. Cancer today [Internet]. [cité 2023 janv 19]; Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
7. Abid L. Epidémiologie des cancers digestifs en Algérie. SAHGEED2016;
8. Hammouda D, Yahyaoui M, Boutekdjiret L. REGISTRE DES CANCERS D'ALGER. Ed. Janvier 2022
9. Bouzbid S. Registre des cancers d'Annaba. 2014;
10. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann. Surg.* 1998;228:449-61.
11. Aparicio T, Martin Q, et al. Adénocarcinome gastrique : notions fondamentales, diagnostic et traitement [Internet]. EM-Consulte [cité 2022 nov 25]; Available from: <https://www.em-consulte.com/article/959479/adenocarcinome-gastrique-notions-fondamentales-dia>
12. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn. J. Surg.* 1981;11:127-39.
13. Huang B jun, Lu C, Xu H mian, Xu Y ying, Chen J qing. [Retrospective analysis of extended gastrectomy and lymphadenectomy in early gastric cancer patients]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin. J. Gastrointest. Surg.* 2007;10:221-5.
14. Ajani JA, Faust J, Ikeda K, Yao JC, Anbe H, Carr KL, et al. Phase I pharmacokinetic study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005;23:6957-65.
15. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:725-30.
16. Cunningham D. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006;

17. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011;29:1715-21.
18. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 2010;127:2893-917.
19. Plummer M, Franceschi S, Muñoz N. Epidemiology of gastric cancer. *IARC Sci. Publ.* 2004;311-26.
20. You WC, Li JY, Zhang L, Jin ML, Chang YS, Ma JL, et al. Etiology and prevention of gastric cancer: a population study in a high risk area of China. *Chin. J. Dig. Dis.* 2005;6:149-54.
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2018;68:394-424.
22. Bohanes P, Roth AD, Huber O. Cancer gastrique, une prise en charge multidisciplinaire. *Rev. Médicale Suisse* 2009;
23. Dikshit RP, Mathur G, Mhatre S, Yeole BB. Epidemiological review of gastric cancer in India. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol. Off. J. Indian Soc. Med. Paediatr. Oncol.* 2011;32:3-11.
24. Mohandas KM, Jagannath P. Epidemiology of digestive tract cancers in India. VI. Projected burden in the new millennium and the need for primary prevention. *Indian J. Gastroenterol. Off. J. Indian Soc. Gastroenterol.* 2000;19:74-8.
25. Hamdi Cherif M, E B, S B, Mahnane A, Zaidi Z, H B, et al. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014 Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Zaidi Z, Boukharouba H, Moussaoui H, Kara L, Ayat A, Makhloufi K, Bouchaibi I, Atoui , Virdone S, Serraino D J *Cancer Res Ther.* 2015; Vol. 3 (9):100–104; doi:10.14312/2052-4994.2015-14. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2015;Vol. 3 (9):100–104;
26. The general rules for The gastric cancer study in surgery. *Jpn. J. Surg.* 1973;3:61-71.
27. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2016;27:v38-49.
28. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann. Surg.* 1999;230:170-8.
29. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann. Surg.* 1989;209:162-6.
30. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet Lond. Engl.* 1996;347:995-9.

31. Cuschieri A. Gastrectomy for gastric cancer: definitions and objectives. *Br. J. Surg.* 1986;73:513-4.
32. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann. Surg.* 2009;250:878-87.
33. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit DG, Brennan MF. Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989;64:2053-62.
34. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2011;14:101-12.
35. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003;CD001964.
36. Songun I, Putter H, Kranenbarg EMK, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:439-49.
37. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004;22:2069-77.
38. Wu CW, Chang IS, Lo S shun, Hsieh MC, Chen JH, Lui WY, et al. Complications following D3 gastrectomy: post hoc analysis of a randomized trial. *World J. Surg.* 2006;30:12-6.
39. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:4510-4510.
40. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:5210-8.
41. Li W, Qin J, Sun YH, Liu TS. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol. WJG* 2010;16:5621-8.
42. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 2019;393:1948-57.
43. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus

- epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1697-708.
44. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-37.
 45. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2010;28:1547-53.
 46. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2012;379:315-21.
 47. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1389-96.
 48. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 2011;61:69-90.
 49. 12-algeria-fact-sheets.pdf [Internet]. [cité 2022 déc 2]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>
 50. Institut national de sante public, registre des cancers d'Alger 2017.
 51. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann. Surg.* 1993;218:583-92.
 52. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, Dodds WJ, Harig JM, Hogan WJ. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am. J. Med.* 1987;82:439-46.
 53. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:32-41.
 54. JAG_N28.pdf [Internet]. [cité 2022 nov 26]; Available from: https://sahgeed.com/upload/revues/N28/JAG_N28.pdf
 55. Cancer gastrique V - L'atlas gastro-intestinal - gastrointestinalatlas.com [Internet]. [cité 2022 nov 26]; Available from: https://gastrointestinalatlas.com/espanol/cancer_gastrico_v_.html
 56. Karila-Cohen P, Petit T, Aparicio T, Teissier J, Merran S. Linite gastrique. *J. Radiol.* 2005;86:37-40.
 57. Zaan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig. Liver Dis.* 2018;50:768-79.
 58. TNCD - Chapitre 2 : Cancer de l'estomac 17/ 10/ 2022.

59. Sussman SK, Halvorsen RA, Illescas FF, Cohan RH, Saeed M, Silverman PM, et al. Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. *Radiology* 1988;167:335-40.
60. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in Local Staging of Gastric Cancer: A Systematic Review. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:2107-16.
61. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, et al. Gastric Cancer: Preoperative Local Staging with 3D Multi-Detector Row CT—Correlation with Surgical and Histopathologic Results. *Radiology* 2007;242:472-82.
62. Kumano S, Murakami T, Kim T, Hori M, Iannaccone R, Nakata S, et al. T Staging of Gastric Cancer: Role of Multi-Detector Row CT. *Radiology* 2005;237:961-6.
63. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2022;33:1005-20.
64. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA. Cancer J. Clin.* 2017;67:93-9.
65. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial - PubMed [Internet]. [cité 2023 janv 12]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27776843/>
66. Findlay M, Cunningham D, Norman A, Mansi J, Nicolson M, Hickish T, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann. Oncol.* 1994;5:609-16.
67. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1997;15:261-7.
68. Traitement adjuvant et néoadjuvant du cancer gastrique - UpToDate [Internet]. [cité 2023 janv 24]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer?source=mostViewed_widget#H3313275765
69. injection de docétaxel. informations posologiques aux états unis, bibliothèque nationale de médecine des états unis. disponible en ligne à dailymed.nlm.nih.gov. consulté le 15 mars 2022.
70. Al Batran SE, et coll , *Ann Oncol* 2008; 19: 1882.
71. injection de fluorouracile. informations posologiques aux états unis, bibliothèque nationale de médecine des états unis. disponible en ligne à dailymed.nlm.nih.gov. consulté le 14 juin 2022.
72. Findlay M, et coll. *Ann Oncol.* 1994, 5:609.
73. oxaliplatine injection. informations posologiques aux états unis, bibliothèque nationale de médecine des états unis. disponible en ligne à dailymed.nlm.nih.gov. consulté le 14 juin 2022.

74. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) - PubMed [Internet]. [cité 2022 déc 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
75. Fátima Carneiro. ESMO PRECEPTORSHIP ON GASTRIC CANCER Pathology, carcinogenesis and its clinical impact.
76. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). Gastric Cancer [Internet] 2022 [cité 2023 janv 2];Available from: <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01331-8>
77. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer 2021;24:1-21.
78. Yoon SS. How closely should we follow gastric cancer patients following surgical resection? Ann. Surg. Oncol. 2011;18:311-3.
79. Cardoso R, Coburn NG, Seevaratnam R, Mahar A, Helyer L, Law C, et al. A systematic review of patient surveillance after curative gastrectomy for gastric cancer: a brief review. Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc. 2012;15 Suppl 1:S164-167.
80. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPx. Bull. Cancer (Paris) 2018;105:397-407.
81. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;
82. ESPEN practical guideline_ Clinical Nutrition in cancer - ScienceDirect.html.
83. Düzgün Ö, Özcan P, Özçelik MF. Did the ERAS Protocol Improve Our Results in Locally Advanced Gastric Cancer Surgery? J. Pers. Med. 2022;12:1549.
84. Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. Ann. Surg. 2011;253:934-9.
85. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Chapitre 2: Cancer de l'estomac. Thésaurus Natl. Cancérologie Dig. [Internet] 2022 [cité 2023 janv 2];Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865818307229>
86. Fadlouallah M, Krami H, Errabih I, Benzoubeir N, Ouazzani L, Ouazzani H. Le cancer gastrique : aspects épidémiologiques au Maroc. J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer 2015;1:8-15.
87. Puia A, Schlanger D, Fetti A, Popa C, Necula A, Hajjar NA. Do Patient Delay and Diagnostic Delay Influence Long Term Survival in Patients with Gastric Cancer? J. Gastrointest. Liver Dis. 2022;31:396-402.
88. Tang GH, Hart R, Sholzberg M, Brezden-Masley C. Iron deficiency anemia in gastric cancer: a Canadian retrospective review. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2018;30:1497.

89. Kheloufi M. Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur En sciences médicales^[11] Spécialité en chirurgie générale, TRAITEMENT CURATEUR DES ADENOCARCINOMES RESECABLES NON METASTATIQUES DE L'ESTOMAC ASSOCIANT UNE CHIRURGIE RADICALE ENCADREE PAR UNE CHIMIOTHERAPIE PERI OPERATOIRE : QUEL BENEFICE SUR LA SURVIE ? Faculté de médecine d'Alger 2020.
90. Caractéristiques cliniques, diagnostic et stadification du cancer gastrique - UpToDate [Internet]. [cité 2022 nov 25]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer?source=mostViewed_widget
91. Andriulli A, Recchia S, De Angelis C, Mazzucco D, Berti E, Arrigoni A, et al. Endoscopic ultrasonographic evaluation of patients with biopsy negative gastric linitis plastica. *Gastrointest. Endosc.* 1990;36:611-5.
92. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198778/>
93. Du C, Chai NL, Ling-Hu EQ, Li ZJ, Li LS, Zou JL, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: An effective and safe therapy for upper gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *World J. Gastroenterol.* 2019;25:245-57.
94. Kwack WG, Ho WJ, Kim JH, Lee JH, Kim EJ, Kang HW, et al. Understanding the diagnostic yield of current endoscopic biopsy for gastric neoplasm: A prospective single-center analysis based on tumor characteristics stratified by biopsy number and site. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4196.
95. Phase II trial of paclitaxel and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23463482/>
96. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644974/>
97. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15254045/>
98. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954 - PubMed [Internet]. [cité 2023 janv 23]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060024/>
99. Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24604583/>

100. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Postoperative Morbidity after Gastrectomy for Gastric Cancer - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25966823/>
101. Liu Y, Zhang KC, Huang XH, Xi HQ, Gao YH, Liang WQ, et al. Timing of surgery after neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Impact on outcomes. *World J. Gastroenterol.* 2018;24:257-65.
102. Impact of the time from the completion of neoadjuvant chemotherapy to surgery on the outcomes of patients with gastric cancer - PMC [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8798596/>
103. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23838904/>
104. High-Grade Toxicity to Neoadjuvant Treatment for Upper Gastrointestinal Carcinomas: What is the Impact on Perioperative and Oncologic Outcomes? - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25676845/>
105. Naveed S, Banday SZ, Qari H, Zahoor S, Batoo AJ, Wahid MA, et al. Impact of the Interval between Neoadjuvant Chemotherapy and Gastrectomy on Pathological Response and Survival Outcomes for Patients with Locally Advanced Gastric Cancer: A Meta-analysis. *Euroasian J. Hepato-Gastroenterol.* 2022;12:81-91.
106. Interval time between neoadjuvant chemotherapy and surgery in advanced gastric cancer doesn't affect outcome: A meta analysis - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36726960/>
107. Chen K, Pan Y, Cai JQ, Xu XW, Wu D, Mou YP. Totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *World J. Gastroenterol. WJG* 2014;20:15867-78.
108. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 6];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8180768/>
109. Long-term Outcomes of Laparoscopic Versus Open Surgery for Clinical Stage I Gastric Cancer: The LOC-1 Study - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 6];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27115899/>
110. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01) - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 6];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26352529/>
111. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) | SpringerLink [Internet]. [cité 2023 janv 2];Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10120-016-0622-4>
112. Katai H, Sasako M, Fukuda H, Nakamura K, Hiki N, Saka M, et al. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2010;13:238-44.

113. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730546/>
114. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017;20:1-19.
115. A systematic review of laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://ouci.dntb.gov.ua/works/7BezV2B9/>
116. Efficacy of laparoscopic subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric cancer: the protocol of the KLASS-02 multicenter randomized controlled clinical trial - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939684/>
117. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: The KLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816629/>
118. van der Wielen N, Straatman J, Daams F, Rosati R, Parise P, Weitz J, et al. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2021;24:258-71.
119. van der Veen A, Brenkman HJF, Seesing MFJ, Haverkamp L, Luyer MDP, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Laparoscopic Versus Open Gastrectomy for Gastric Cancer (LOGICA): A Multicenter Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2021;39:978-89.
120. Quan Y, Huang A, Ye M, Xu M, Zhuang B, Zhang P, et al. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2016;19:939-50.
121. Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: 5-Year Outcomes of the KLASS-02 Randomized Clinical Trial - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 6]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35857305/>
122. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2018;21:10-8.
123. Conlon KC. Staging laparoscopy for gastric cancer. *Ann. Ital. Chir.* 2001;72:33-7.
124. Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, Park DJ, Tsujinaka T, Park BJ, et al. Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008;38:504-6.
125. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779261/>

126. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649106/>
127. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCO Multicenter Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:1715-21.
128. Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Kochi M, Kaiga T. Is there a benefit of pancreaticosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? *Am. J. Surg.* 2000;179:237-42.
129. T4 gastric carcinoma: the benefit of non-curative resection - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16768767/>
130. Appropriate selection of patients for combined organ resection in cases of gastric carcinoma invading adjacent organs - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19475581/>
131. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15844189/>
132. Surgical outcomes and prognostic factors for T4 gastric cancers - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19892622/>
133. Martin RCG, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended Local Resection for Advanced Gastric Cancer. *Ann. Surg.* 2002;236:159-65.
134. Evaluation of prognostic value and stage migration effect using positive lymph node ratio in gastric cancer - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595506/>
135. Does lymph node ratio affect prognosis in gastroesophageal cancer? - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003203/>
136. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20409751/>
137. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23512524/>
138. Total gastrectomy with simultaneous pancreaticosplenectomy or splenectomy in patients with advanced gastric carcinoma - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 6];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10206294/>
139. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 6];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27280511/>

140. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131:401-7.
141. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 6]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16607678/>
142. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2021;24:1-21.
143. Hyung WJ, Lim JS, Song J, Choi SH, Noh SH. Laparoscopic spleen-preserving splenic hilar lymph node dissection during total gastrectomy for gastric cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2008;207:e6-11.
144. Huang CM, Chen QY, Lin JX, Zheng CH, Li P, Xie JW, et al. Laparoscopic spleen-preserving no. 10 lymph node dissection for advanced proximal gastric cancer using a left approach. *Ann. Surg. Oncol.* 2014;21:2051.
145. Liu K, Chen XZ, Zhang YC, Zhang WH, Chen XL, Sun LF, et al. The value of spleen-preserving lymphadenectomy in total gastrectomy for gastric and esophagogastric junctional adenocarcinomas: A long-term retrospective propensity score match study from a high-volume institution in China. *Surgery* 2021;169:426-35.
146. Association JGC. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition - Response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria. *Gastric Cancer* 2001;4:1-8.
147. Maezawa Y, Aoyama T, Yamada T, Kano K, Hayashi T, Sato T, et al. Priority of lymph node dissection for proximal gastric cancer invading the greater curvature. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2018;21:569-72.
148. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br. J. Surg.* 2014;101:1209-29.
149. Carrère N, Seulin P, Julio CH, Bloom E, Gouzi JL, Pradère B. Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary after gastrectomy? A prospective randomized trial. *World J. Surg.* 2007;31:122-7.
150. Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, Sugimachi K. Accelerated rehabilitation with early postoperative oral feeding following gastrectomy. *Hepatogastroenterology.* 2004;51:1852-5.
151. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007;2007:CD004929.
152. Desiderio J, Trastulli S, D'Andrea V, Parisi A. Enhanced recovery after surgery for gastric cancer (ERAS-GC): optimizing patient outcome. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* [Internet] 2020 [cité 2023 mai 1];5. Available from: <https://tgh.amegroups.com/article/view/5493>
153. Wang Z, Chen J, Su K, Dong Z. Abdominal drainage versus no drainage post-gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015:CD008788.

154. Yamada T, Hayashi T, Cho H, Yoshikawa T, Taniguchi H, Fukushima R, et al. Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2012;15:34-41.
155. Han-Geurts IJM, Hop WCJ, Kok NFM, Lim A, Brouwer KJ, Jeekel J. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br. J. Surg.* 2007;94:555-61.
156. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus « nil by mouth » after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323:773-6.
157. Makuuchi R, Sugisawa N, Kaji S, Hikage M, Tokunaga M, Tanizawa Y, et al. Enhanced recovery after surgery for gastric cancer and an assessment of preoperative carbohydrate loading. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 2017;43:210-7.
158. Pędziwiatr M, Matłok M, Kisialewski M, Migaczewski M, Major P, Winiarski M, et al. Short hospital stays after laparoscopic gastric surgery under an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) pathway: experience at a single center. *Eur. Surg. ACA Acta Chir. Austriaca* 2014;46:128-32.
159. Sugisawa N, Tokunaga M, Makuuchi R, Miki Y, Tanizawa Y, Bando E, et al. A phase II study of an enhanced recovery after surgery protocol in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2016;19:961-7.
160. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992;111:518-26.
161. Classification of Surgical Complications: A New Proposal Wit... : *Annals of Surgery* [Internet]. [cité 2023 mai 1]; Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/2004/08000/Classification_of_Surgical_Complications__A_New.3.aspx
162. Ma J, Wang Y, Yu S, Zhou C, Wang D, Tang D, et al. Use of the modified Clavien-Dindo classification to determine the risk factors for early complications following radical gastrectomy and the effect of such complications on long-term prognosis. *World Acad. Sci. J.* 2021;3:1-9.
163. Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, Ito H, Kanemitsu Y, Masuda N, et al. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg. Today* 2016;46:668-85.
164. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2011;14:113-23.
165. Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, et al. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2009;77:197-204.
166. Yamashita K, Ema A, Hosoda K, Mieno H, Moriya H, Katada N, et al. Macroscopic appearance of Type IV and giant Type III is a high risk for a poor prognosis in pathological stage II/III advanced gastric cancer with postoperative adjuvant chemotherapy. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2017;9:166-75.

167. Hosoda K, Watanabe M, Yamashita K. Re-emerging role of macroscopic appearance in treatment strategy for gastric cancer. *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2018;3:122-9.
168. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi57-63.
169. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br. J. Surg.* 2000;87:236-42.
170. Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Imai S, Kanamori N, Suzuki T. Clinicopathological features of the superficial spreading type of early gastric cancer. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 1999;2:129-35.
171. Morgagni P, Garcea D, Marrelli D, de Manzoni G, Natalini G, Kurihara H, et al. Does resection line involvement affect prognosis in early gastric cancer patients? An Italian multicentric study. *World J. Surg.* 2006;30:585-9.
172. Cho BC, Jeung HC, Choi HJ, Rha SY, Hyung WJ, Cheong JH, et al. Prognostic impact of resection margin involvement after extended (D2/D3) gastrectomy for advanced gastric cancer: a 15-year experience at a single institute. *J. Surg. Oncol.* 2007;95:461-8.
173. Sun Z, Li D ming, Wang Z ning, Huang B jun, Xu Y, Li K, et al. Prognostic significance of microscopic positive margins for gastric cancer patients with potentially curative resection. *Ann. Surg. Oncol.* 2009;16:3028-37.
174. Wang SY, Yeh CN, Lee HL, Liu YY, Chao TC, Hwang TL, et al. Clinical impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2009;16:2738-43.
175. Jang YJ, Park MS, Kim JH, Park SS, Park SH, Kim SJ, et al. Advanced gastric cancer in the middle one-third of the stomach: Should surgeons perform total gastrectomy? *J. Surg. Oncol.* 2010;101:451-6.
176. Lee JH, Kim YI. Which Is the Optimal Extent of Resection in Middle Third Gastric Cancer between Total Gastrectomy and Subtotal Gastrectomy? *J. Gastric Cancer* 2010;10:226-33.
177. Feng F, Liu J, Wang F, Zheng G, Wang Q, Liu S, et al. Prognostic value of differentiation status in gastric cancer. *BMC Cancer* 2018;18:865.
178. Su F, Li J, Zhao X, Wang B, Hu Y, Sun Y, et al. Interpretable tumor differentiation grade and microsatellite instability recognition in gastric cancer using deep learning. *Lab. Invest.* 2022;102:641-9.
179. Lee HK, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br. J. Surg.* 2001;88:1408-12.
180. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann. Surg.* 2000;232:362-71.

181. NISHIMUTA M, ARAI J, HAMASAKI K, HASHIMOTO Y, NONAKA T, TOMINAGA T, et al. Number of Examined Lymph Nodes as a Risk Factor for Recurrence in pT1N+ or pT2-3N0 Gastric Cancer. *Cancer Diagn. Progn.* 2022;2:558-63.
182. Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. Site-Specific Recommendations for pT and pN [Internet]. In: Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, éditeurs. *TNM Supplement 1993: A Commentary on Uniform Use*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1993 [cité 2023 juill 3]. page 49-71. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-46792-9_3
183. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H, et al. Clinical impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer. *Anticancer Res.* 2005;25:1369-75.
184. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma | SpringerLink [Internet]. [cité 2023 mai 18]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02574500>
185. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, Sato M, Kanbara T, Nakai K, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2002;9:27-34.
186. Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br. J. Surg.* 1993;80:1015-8.
187. Kamiya H, Komatsu S, Nishibeppu K, Ohashi T, Konishi H, Shiozaki A, et al. Evaluating prognostic value and stage migration effects using a positive lymph node ratio in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *BMC Cancer* 2023;23:218.
188. Li P, Ling YH, Zhu CM, Hu WM, Zhang XK, Luo RZ, et al. Vascular invasion as an independent predictor of poor prognosis in nonmetastatic gastric cancer after curative resection. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8:3910-8.
189. Araki I, Hosoda K, Yamashita K, Katada N, Sakuramoto S, Moriya H, et al. Prognostic impact of venous invasion in stage IB node-negative gastric cancer. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2015;18:297-305.
190. Chen YF, Wang SY, Le PH, Chen TH, Kuo CJ, Lin CJ, et al. Prognostic Significance of Perineural Invasion in Patients with Stage II/III Gastric Cancer Undergoing Radical Surgery. *J. Pers. Med.* 2022;12:962.
191. Zhao B, Lv W, Mei D, Luo R, Bao S, Huang B, et al. Perineural invasion as a predictive factor for survival outcome in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Pathol.* 2020;73:544-51.
192. Prognostic Value of Perineural Invasion in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis | PLOS ONE [Internet]. [cité 2023 mai 19]; Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0088907>
193. Tao Q, Zhu W, Zhao X, Li M, Shu Y, Wang D, et al. Perineural Invasion and Postoperative Adjuvant Chemotherapy Efficacy in Patients With Gastric Cancer. *Front. Oncol.* [Internet] 2020 [cité 2023 juill 3];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00530>

194. Liebl F, Demir IE, Mayer K, Schuster T, D'Haese JG, Becker K, et al. The Impact of Neural Invasion Severity in Gastrointestinal Malignancies: A Clinicopathological Study. *Ann. Surg.* 2014;260:900-8.
195. Gresta LT, Rodrigues-Júnior IA, de Castro LPF, Cassali GD, Cabral MMDÁ. Assessment of vascular invasion in gastric cancer: a comparative study. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:3761-9.
196. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2012;23:2479-516.
197. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Tatebe S, et al. Effect of Age on Prognosis in Patients with Gastric Cancer. *ANZ J. Surg.* 2006;76:458-61.
198. Clinicopathological features and surgical safety of gastric cancer in elderly patients - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25469063/>
199. Eguchi T, Fujii M, Takayama T. Mortality for gastric cancer in elderly patients. *J. Surg. Oncol.* 2003;84:132-6.
200. Effects of age on survival and morbidity in gastric cancer patients undergoing gastrectomy - PMC [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5472556/>
201. Gastric cancer deaths by age group in Japan: Outlook on preventive measures for elderly adults - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32713120/>
202. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Park YK, Kim YJ, Kim SK. Clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma in elderly patients: A comparison with young patients. *World J. Gastroenterol. WJG* 2005;11:22-6.
203. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological Characteristics of Gastric Carcinoma in Young and Elderly Patients: A Comparative Study. *Ann. Surg. Oncol.* 2000;7:515-9.
204. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009;71:127-64.
205. High incidence of adenocarcinoma arising from the right side of the gastric cardia in NW Iran - PMC [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774166/>
206. Clinicopathological features and prognostic factors of proximal gastric carcinoma in a population with high *Helicobacter pylori* prevalence: a single-center, large-volume study in Korea - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19882188/>
207. Yu X, Hu F, Li C, Yao Q, Zhang H, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *OncoTargets Ther.* 2018;11:1037-44.
208. Characteristics and clinical outcome of proximal-third gastric cancer - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9783780/>

209. Pinto-De-Sousa J, David L, Seixas M, Pimenta A. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinomas from the cardia, fundus/body and antrum. *Dig. Surg.* 2001;18:102-10.
210. Huang Q, Shi J, Sun Q, Gold JS, Chen J, Wu H, et al. Clinicopathological characterisation of small (2 cm or less) proximal and distal gastric carcinomas in a Chinese population. *Pathology (Phila.)* 2015;47:526-32.
211. p53 expression and prognosis in gastric carcinoma - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1555884/>
212. The clinical significance of p53 accumulation in gastric carcinoma - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8640663/>
213. Comparison of the overall survival of proximal and distal gastric cancer after gastrectomy: a systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33468158/>
214. Jiménez Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Hernández R, Custodio A, Cano JM, Lacalle A, et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: real-world data from the AGAMENON National Cancer Registry. *Br. J. Cancer* 2017;117:775-82.
215. Huang SC, Ng KF, Yeh TS, Cheng CT, Lin JS, Liu YJ, et al. Subtraction of Epstein-Barr virus and microsatellite instability genotypes from the Lauren histotypes: Combined molecular and histologic subtyping with clinicopathological and prognostic significance validated in a cohort of 1,248 cases. *Int. J. Cancer* 2019;145:3218-30.
216. de Aguiar VG, Segatelli V, Macedo AL de V, Goldenberg A, Gansl RC, Maluf FC, et al. Signet ring cell component, not the Lauren subtype, predicts poor survival: an analysis of 198 cases of gastric cancer. *Future Oncol. Lond. Engl.* 2019;15:401-8.
217. Shah MA, Khanin R, Tang L, Janjigian YY, Klimstra DS, Gerdes H, et al. Molecular Classification of Gastric Cancer: A new paradigm. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2011;17:2693-701.
218. Choi JK, Park YS, Jung DH, Son SY, Ahn SH, Park DJ, et al. Clinical Relevance of the Tumor Location-Modified Lauren Classification System of Gastric Cancer. *J. Gastric Cancer* 2015;15:183-90.
219. Zhao LY, Wang JJ, Zhao YL, Chen XZ, Yang K, Chen XL, et al. Superiority of Tumor Location-Modified Lauren Classification System for Gastric Cancer: A Multi-Institutional Validation Analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2018;25:3257.
220. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 2022;20:167-92.
221. Chu MP, Hecht JR, Slamon D, Wainberg ZA, Bang YJ, Hoff PM, et al. Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3:767-73.

222. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet Lond. Engl.* 2016;388:2654-64.
223. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2019;37:2028-40.
224. Jiang Y, Li T, Liang X, Hu Y, Huang L, Liao Z, et al. Association of Adjuvant Chemotherapy With Survival in Patients With Stage II or III Gastric Cancer. *JAMA Surg.* 2017;152:e171087.
225. Subtotal or total gastrectomy for gastric cancer: impact of the surgical procedure on morbidity and prognosis--analysis of a 10-year experience - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711817/>
226. Results of gastric resection for carcinoma of the stomach: the European experience - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3400248/>
227. Durán Giménez-Rico H, Diéguez Aguirre L, Ríos Pérez L, Cardinal-Fernández P, Caruso R, Ferri V, et al. Comparative study between total and subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: Meta-analysis of prospective and retrospective studies. *Cirugia Espanola* 2020;98:582-90.
228. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019;5:42-54.
229. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin--a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879885/>
230. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15492562/>
231. Liu D, Lu M, Li J, Yang Z, Feng Q, Zhou M, et al. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China. *World J. Surg. Oncol.* 2016;14:305.
232. The incidence, risk factors and prognostic implications of venous thromboembolism in patients with gastric cancer - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20040044/>
233. Factors affecting recurrence in node-negative advanced gastric cancer - PubMed [Internet]. [cité 2023 juill 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19467143/>
234. Chen D, Lai J, Cheng J, Fu M, Lin L, Chen F, et al. Predicting peritoneal recurrence in gastric cancer with serosal invasion using a pathomics nomogram. *iScience* 2023;26:106246.
235. Jiao X, Wang Y, Wang F, Wang X. Recurrence pattern and its predictors for advanced gastric cancer after total gastrectomy. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e23795.

236. Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y, Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer* 2000;89:255-61.
237. Chiang CY, Huang KH, Fang WL, Wu CW, Chen JH, Lo SS, et al. Factors associated with recurrence within 2 years after curative surgery for gastric adenocarcinoma. *World J. Surg.* 2011;35:2472-8.
238. Cao L, Selby LV, Hu X, Zhang Y, Janjigian YY, Tang L, et al. Risk factors for Recurrence in T1-2N0 Gastric Cancer in the United States and China. *J. Surg. Oncol.* 2016;113:745-9.
239. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Squires MH, Poultsides GA, Fields RC, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis. *J. Am. Coll. Surg.* 2014;219:664-75.
240. Glatz T, Verst R, Kuvendjiska J, Bronsert P, Becker H, Hoepfner J, et al. Pattern of Recurrence and Patient Survival after Perioperative Chemotherapy with 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin and Docetaxel (FLOT) for Locally Advanced Esophagogastric Adenocarcinoma in Patients Treated Outside Clinical Trials. *J. Clin. Med.* 2020;9:2654.
241. Ma M, Xiao H, Li L, Yin X, Zhou H, Quan H, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for predicting early recurrence after curative resection of stage II/III gastric cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2019;17:223.
242. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982;8:1-11.
243. Neri B, Cini G, Andreoli F, Boffi B, Francesconi D, Mazzanti R, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5-year follow-up. *Br. J. Cancer* 2001;84:878-80.
244. Glatz T, Bronsert P, Schäfer M, Kulemann B, Marjanovic G, Sick O, et al. Perioperative platin-based chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: Postoperative chemotherapy has a substantial impact on outcome. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 2015;41:1300-7.
245. Sisic L, Blank S, Nienhüser H, Haag GM, Jäger D, Bruckner T, et al. The postoperative part of perioperative chemotherapy fails to provide a survival benefit in completely resected esophagogastric adenocarcinoma. *Surg. Oncol.* 2020;33:177-88.
246. Park JH, Ryu MH, Kim HJ, Ryoo BY, Yoo C, Park I, et al. Risk factors for selection of patients at high risk of recurrence or death after complete surgical resection in stage I gastric cancer. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 2016;19:226-33.
247. Yu B, Park JY, Park KB, Kwon OK, Lee SS, Chung HY. Prognostic Factors in Stage IB Gastric Cancer after Surgical Resection. *J. Gastric Cancer* 2020;20:328-36.
248. Suh DD, Oh ST, Yook JH, Kim BS, Kim BS. Differences in the prognosis of early gastric cancer according to sex and age. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2017;10:219-29.

249. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2016;27:v38-49.
250. Chen JB, Liu ZN, Wang YK, Shan F, Li SX, Jia YN, et al. The significance of time interval between perioperative SOX/XELOX chemotherapy and clinical decision model in gastric cancer. *Front. Oncol.* 2022;12:956706.
251. Al-Masri M, Aljalabneh B, Al-Najjar H, Al-Shamaileh T. Effect of time to breast cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy on survival outcomes. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021;186:7-13.
252. Sutton TL, Schlitt A, Gardiner SK, Johnson N, Garreau JR. Time to surgery following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer impacts residual cancer burden, recurrence, and survival. *J. Surg. Oncol.* 2020;122:1761-9.
253. Lee JH, Chang KK, Yoon C, Tang LH, Strong VE, Yoon SS. Lauren histologic type is the most important factor associated with pattern of recurrence following resection of gastric adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 2018;267:105-13.
254. Hu L, Yang K, Chen Y, Sun C, Wang X, Zhu S, et al. Survival nomogram for different grades of gastric cancer patients based on SEER database and external validation cohort. *Front. Oncol.* 2022;12:951444.
255. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann. Surg.* 2000;232:353-61.
256. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Narushima Y, Murata K, et al. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004;39:380-4.
257. Deans C, Yeo MSW, Soe MY, Shabbir A, Ti TK, So JBY. Cancer of the gastric cardia is rising in incidence in an Asian population and is associated with adverse outcome. *World J. Surg.* 2011;35:617-24.
258. Nie G, Zhang H, Yan J, Xie D, Zhang H, Li X. Construction and validation of a novel nomogram to predict cancer-specific survival in patients with gastric adenocarcinoma. *Front. Oncol.* 2023;13:1114847.
259. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Oro S, et al. Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Am. J. Surg.* 2006;192:296-300.
260. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Tumor size as a simple prognostic indicator for gastric carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 1997;4:137-40.
261. Wang X, Wan F, Pan J, Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Tumor size: a non-neglectable independent prognostic factor for gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2008;97:236-40.
262. Yaprak G, Tataroglu D, Dogan B, Pekyurek M. Prognostic factors for survival in patients with gastric cancer: Single-centre experience. *North. Clin. Istanbul.* 2019;7:146-52.

263. Tonello AS, Capelli G, Bao QR, Marchet A, Farinati F, Pawlik TM, et al. A nomogram to predict overall survival and disease-free survival after curative-intent gastrectomy for gastric cancer. *Updat. Surg.* 2021;73:1879-90.
264. W P, H I, Y E, G G. Prognostic use of growth characteristics of early gastric cancer and expression patterns of apoptotic, cell proliferation, and cell adhesion proteins. *J. Surg. Oncol.* [Internet] 2003 [cité 2023 mai 27];82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12561066/>
265. K N, T M, A S, T O, A U, N K, et al. An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of lymph node metastasis. *Cancer* [Internet] 1999 [cité 2023 mai 27];85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10193939/>
266. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, et al. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM Classification? *Tumor Node Metastasis. J. Surg. Oncol.* 1998;69:15-20.
267. Wu L, Xing Z, Huang M, Yu H, Qin Y, Jin Q, et al. Nodal downstaging to ypN0 after neoadjuvant chemotherapy positively impacts on survival of cT4N+ GC/GEJ patients. *J. Surg. Oncol.* 2022;126:1403-12.
268. Nodal Downstaging in Gastric Cancer Patients: Promising Survival if ypN0 is Achieved - PMC [Internet]. [cité 2023 mai 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7703854/>
269. Dimpel R, Novotny A, Slotta-Huspenina J, Langer R, Friess H, Reim D. UICC Staging after Neoadjuvant/Perioperative Chemotherapy Reveals No Significant Survival Differences Compared to Primary Surgery for Locally Advanced Gastric Cancer. *Cancers* 2022;14:6169.
270. Kano K, Yamada T, Yamamoto K, Komori K, Watanabe H, Hara K, et al. Association Between Lymph Node Ratio and Survival in Patients with Pathological Stage II/III Gastric Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2020;27:4235-47.
271. Li P, He HQ, Zhu CM, Ling YH, Hu WM, Zhang XK, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: a large retrospective study from Southern China. *BMC Cancer* 2015;15:370.
272. del Casar JM, Corte MD, Alvarez A, García I, Bongera M, González LO, et al. Lymphatic and/or blood vessel invasion in gastric cancer: relationship with clinicopathological parameters, biological factors and prognostic significance. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2008;134:153-61.
273. Kim JH, Park SS, Park SH, Kim SJ, Mok YJ, Kim CS, et al. Clinical significance of immunohistochemically-identified lymphatic and/or blood vessel tumor invasion in gastric cancer. *J. Surg. Res.* 2010;162:177-83.
274. Skancke M, Arnott SM, Amdur RL, Siegel RS, Obias VJ, Umapathi BA. Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion Negatively Impact Overall Survival for Stage II Adenocarcinoma of the Colon. *Dis. Colon Rectum* 2019;62:181-8.
275. Wu J, Chen QX. Prognostic and predictive significance of tumor length in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing radical resection. *BMC Cancer* 2016;16:394.

276. Hwang JE, Hong JY, Kim JE, Shim HJ, Bae WK, Hwang EC, et al. Prognostic significance of the concomitant existence of lymphovascular and perineural invasion in locally advanced gastric cancer patients who underwent curative gastrectomy and adjuvant chemotherapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2015;45:541-6.
277. Lu J, Dai Y, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, et al. Combination of lymphovascular invasion and the AJCC TNM staging system improves prediction of prognosis in N0 stage gastric cancer: results from a high-volume institution. *BMC Cancer* 2019;19:216.
278. Zhao B, Huang X, Zhang J, Luo R, Lu H, Xu H, et al. Clinicopathologic factors associated with recurrence and long-term survival in node-negative advanced gastric cancer patients. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2019;111:111-20.

ملخص

يعد سرطان المعدة خامس أكثر أنواع السرطانات شيوعًا في العالم ، وهو مسؤول عن أكثر من مليون حالة جديدة في عام 2020 وحوالي 769000 حالة وفاة. تعتبر الجزائر دولة ذات نسبة إصابة منخفضة. وفقًا لسجل السرطان في الجزائر لعام 2017 الصادر عن المعهد الوطني للصحة العامة ، يبلغ إجمالي الإصابة عند الرجال 9.5 / 105 نسمة ، وفي النساء 6.5 / 105 نسمة. الاستئصال الجراحي R0 هو العلاج العلاجي الوحيد ، ولكن مع نتائج مخيبة للآمال ، نجا أقل من 25 ٪ من عمر 5 سنوات لجميع المراحل مجتمعة. في جميع أنحاء العالم ، هناك العديد من استراتيجيات جراحة الأورام التي تجمع بين الاستئصال الجراحي إما مع العلاج الكيميائي المحيط بالجراحة أو العلاج الكيميائي المساعد أو العلاج الكيميائي الإشعاعي ، والهدف الرئيسي منها هو تحسين البقاء على قيد الحياة والتنبؤ بهذه الحالة المرضية.

المواد والطرق: هذه دراسة مستقبلية أحادية المركز تم إجراؤها في قسم الجراحة العامة وقسم الأورام الطبية في مركز مكافحة السرطان CHU في عنابة بين أغسطس 2017 وأغسطس 2022. تم تقسيم 109 مريضًا مصابين بسرطان المعدة غير النقيلي القابل للاستئصال إلى ذراعين ، أحدهما يمثل المرضى الذين تلقوا ثلاث دورات قبل الجراحة وثلاث دورات ما بعد الجراحة لمدة 3 أسابيع من بروتوكول ECF أو ECX أو EOX (البروتوكولات القديمة) ؛ وذراع يمثلها المرضى الذين تلقوا أربع دورات قبل الجراحة وأربع دورات ما بعد الجراحة لمدة أسبوعين من بروتوكول FLOT (بروتوكول جديد) ؛ كانت نقطة النهاية الأولية لدراستنا هي البقاء على قيد الحياة بشكل عام والبقاء على قيد الحياة بدون أمراض (تفوق بروتوكول FLOT).

النتائج بين أغسطس 2017 وأغسطس 2022 ، تم علاج 109 مريضًا من سرطان غدي معدي قابل للاستئصال من خلال علاج متعدد الوسائط يجمع بين العلاج الكيميائي المحيط بالجراحة وجراحة السرطان. تلقى 58 مريضًا بروتوكول ECF أو ECX أو EOX مقارنة بـ 51 مريضًا تلقوا بروتوكول FLOT. تم زيادة البقاء على قيد الحياة بشكل عام في مجموعة FLOT مقارنة بمجموعة ECF / ECX / EOX (نسبة المخاطر [0.77 HR] ؛ فاصل الثقة 95 ٪ [0.63 إلى 0.94] ؛ متوسط البقاء على قيد الحياة بشكل عام ، 41 شهرًا مقابل 23 شهرًا عدد كان المرضى الذين يعانون من أحداث سلبية خطيرة مرتبطة مماثلة في المجموعتين.

الخلاصة. يحسن العلاج الكيميائي حول الجراحة FLOT البقاء على قيد الحياة بدون تكرار والتنبؤ بسرطان المعدة غير النقيلي القابل للاستئصال الخاضع لجراحة سرطان R0 ، وهو أساس العلاج العلاجي ، يجب أن يوصى بالعلاج الكيميائي المحيط بالجراحة بشكل منهجي كمرجع لمرضانا أثناء الانتظار. مع قوة عاملة أكبر ، وطنية أو إقليمية متعددة المراكز.

الكلمات المفتاحية: سرطان المعدة القابل للاستئصال ، الاستئصال السرطاني R0 ، استئصال العقد اللمفية D2 ، العلاج الكيميائي المحيط بالجراحة ،

FLOT ، ECF ، ECX ، EOX

Summary

Introduction:

Stomach cancer is the fifth most common cancer in the world, responsible for more than one million new cases in 2020 and approximately 769,000 deaths. Algeria is considered a low incidence country. According to the 2017 Algiers Cancer Registry published by the National Institute of Public Health, the gross incidence in men is 9.5/105 inhabitants, in women it is 6.5/105 inhabitants. R0 surgical resection is the only curative treatment, but with disappointing results, less than 25% survival at 05 years for all stages combined. Worldwide, there are multiple onco-surgical strategies that combine this surgical excision with either perioperative chemotherapy, adjuvant chemotherapy or radiochemotherapy, the main objective of which is to improve survival and the prognosis of this pathology.

Material and methods:

This is a prospective, comparative monocentric study carried out in the general surgery department and the medical oncology department of the Center for the Fight Against Cancer CHU of Annaba between August 2017 and August 2022.

109 patients presented with non-metastatic resectable gastric adenocarcinoma were divided into two arms, one arm represented by patients who received three preoperative cycles and three postoperative cycles of 3 weeks of the ECF or ECX or EOX protocol (old protocols); and an arm represented by patients who received four preoperative cycles and four postoperative cycles of 2 weeks of the FLOT protocol (new protocol); The primary endpoint of our study was overall survival and disease-free survival (superiority of the FLOT protocol).

Results

Between August 2017 and August 2022, 109 patients were treated for resectable gastric adenocarcinoma by a multimodal treatment combining perioperative chemotherapy with cancer surgery. 58 patients received the ECF or ECX or EOX protocol compared to 51 patients who received the FLOT protocol. Overall survival was increased in the FLOT group compared to the ECF/ECX/EOX group (hazard ratio [HR] 0.77; 95% confidence interval [CI; 0.63 to 0.94]; median survival overall, 41 months vs. 23 months The number of patients with associated serious adverse events was similar in the two groups.

Conclusion

FLOT perioperative chemotherapy improves recurrence-free survival and the prognosis of non-metastatic resectable gastric adenocarcinoma subject to R0 carcinological surgery, which constitutes the basis of curative treatment, perioperative chemotherapy must be systematically recommended as a reference for our patients while waiting. other clinical trials with a larger workforce, national or regional multicentre.

Key words: gastric adenocarcinoma, resection R0, lymphadenectomy D2, perioperative chemotherapy, FLOT, ECF, ECX, EOX

Résumé

Introduction

Le cancer de l'estomac est le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde, responsable de plus d'un million de nouveaux cas en 2020 et d'environ 769 000 décès. Dans le monde, il existe de multiples stratégies onco-chirurgicales qui associent à une chirurgie d'exérèse carcinologique soit de la chimiothérapie périopératoire, chimiothérapie adjuvante ou de la radiochimiothérapie, dont l'objectif principal est d'améliorer la survie et le pronostic de cette pathologie.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective, comparative réalisée au service de chirurgie générale et au service d'oncologie médicale du Centre de Lutte Contre le Cancer CHU d'Annaba entre Août 2017 et Août 2022.

109 patients présentaient un adénocarcinome gastrique résécable non métastatique ont été répartis dans deux groupes, un groupe représenté par les patients qui ont reçu l'un des protocoles **ECF/ECX/EOX** (anciens protocoles) ; et un groupe représenté par les patients qui ont reçu le protocole **FLOT** (nouveau protocole) ; Le critère de jugement principal était la survie globale et la survie sans récurrence (supériorité du protocole **FLOT**).

Résultats

Entre août 2017 et août 2022, **109** patients ont été traités pour un adénocarcinome gastrique résécable par un traitement multimodal associant une chimiothérapie périopératoire à une chirurgie carcinologique. **58** patients ont reçu l'un des protocoles **ECF/ECX/EOX** comparé à **51** patients ayant reçu le protocole **FLOT**. La survie globale a été augmentée dans le groupe **FLOT** par rapport au groupe **ECF/ECX/EOX** (hazard ratio [HR] 0,77 ; intervalle de confiance à 95 % [IC ; 0,63 à 0,94] ; médiane de survie globale, **41** mois vs **23** mois. Le nombre de patients ayant eu des événements indésirables graves associés était similaire dans les deux groupes.

Conclusion

La chimiothérapie périopératoire **FLOT** améliore la survie globale et sans récurrence et le pronostic des adénocarcinomes gastriques résécables non métastatiques sous réserve d'une chirurgie carcinologique R0, qui constitue la base du traitement curatif.

Mots clés : adénocarcinome gastrique résécable, résection carcinologique R0, lymphadénectomie D2, chimiothérapie péri opératoire, FLOT, ECF, ECX, EOX