



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année 2013**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*IDENTIFICATION DES FACTEURS PREDICTIFS DE NON REALISATION  
DE LA CHIMIOOTHERAPIE ADJUVANTE DANS LES ADENOCARCINOMES  
GASTRIQUES ENGAGES DANS UNE STRATEGIE THERAPEUTIQUE À  
VISEE CURATIVE*

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2013 à 18H00  
au Pôle Recherche de la faculté de Lille  
Hôpital Claude HURIEZ

**Par *Thibault CROMBÉ***

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur C.MARIETTE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur M.HEBBAR  
Monsieur le Professeur G.LEBUFFE  
Monsieur le Docteur P.BONNET**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur G.PIESSSEN**

# SOMMAIRE

---

<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>4</b>
<b>A. Population .....</b>	<b>4</b>
<b>B. Bilan pré thérapeutique.....</b>	<b>5</b>
<b>C. Traitement périopératoire.....</b>	<b>6</b>
<b>D. Traitement chirurgical.....</b>	<b>7</b>
<b>E. Anatomopathologie.....</b>	<b>9</b>
<b>F. Suivi post opératoire.....</b>	<b>10</b>
<b>G. Objectifs de l'étude.....</b>	<b>11</b>
<b>H. Analyse statistique.....</b>	<b>11</b>

<b>RESULTATS.....</b>	<b>12</b>
<b>A. Données préopératoires.....</b>	<b>13</b>
<b>B. Données peropératoires.....</b>	<b>14</b>
<b>C. Données postopératoires.....</b>	<b>15</b>
<b>D. Analyse de la survie.....</b>	<b>16</b>
<b>E. Facteurs de non réalisation de la CTa.....</b>	<b>20</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>28</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>29</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>32</b>

## ABREVIATIONS

---

ADCG : Adénocarcinome gastrique

CPO : Chimiothérapie périopératoire

CTna : Chimiothérapie néoadjuvante

CTa: Chimiothérapie adjuvante

EE : Echo Endoscopie

FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale

OGT : Oesogastrectomie totale

RCTa : Radio chimiothérapie adjuvante

SW : Siewert

TDM : Tomodensitométrie

## INTRODUCTION

---

Malgré une diminution récente de son incidence, le cancer de l'estomac représente actuellement la quatrième cause de décès par cancer en Europe [1]. En France, le cancer de l'estomac, dont la principale forme histologique est représentée par l'adénocarcinome gastrique (ADCG) (95% des cas) [2] se situe au deuxième rang des cancers digestifs avec une incidence de 6600 nouveaux cas et 4500 décès par an. La prise en charge de l'ADCG représente donc un problème de santé publique majeure [3].

Le pronostic de l'adénocarcinome gastrique tout stade confondu est extrêmement mauvais avec une survie à 5 ans de l'ordre de 5 à 15%, principalement expliqué par le diagnostic tardif à un stade avancé de la maladie. En Europe de l'ouest, 50% des ADCG sont découverts à un stade avancé (stade tumoral III et IV, voir annexe p32) [4]. Chez les patients résécables à visée curative pris en charge par chirurgie seule, la survie à 5 ans est de 75% à 95% en cas de tumeur superficielle mais tombe à 23% avec un risque de récurrence locale ou à distance de 80% pour les stades II et III [4]. Ces données suggèrent l'intérêt de proposer aux patients porteurs d'un ADCG non superficiel un traitement pré ou/et post-opératoire afin d'essayer de diminuer ce risque de récurrence et d'améliorer les résultats de survie [8].

Le schéma thérapeutique de référence en Europe pour les ADCG non superficiels résécables comprend une chimiothérapie péri opératoire (CPO) encadrant la chirurgie (*niveau de recommandation grade A*) (<http://www.tncd.org/>). L'efficacité de cette stratégie thérapeutique a été démontré dans deux essais randomisés multicentriques : l'essai Anglais

MAGIC dans lequel une trithérapie à base d'ECF (épirubicine, cisplatine et 5 fluoro-uracile) était utilisée et l'essai Français de la FFCD et de la FNLCC dans lequel une bithérapie à base de CF (cisplatine et 5 fluoro-uracile) était utilisée[5,6]. Dans ces deux essais, la stratégie de CPO permettait une amélioration de la survie globale à 5 ans de 23% à 36% et 24% à 38%, respectivement et une diminution du risque de récurrence (Hazard Ratio de 0,66 et 0,69, respectivement). Si la faisabilité de la chimiothérapie néoadjuvante (CTna) était excellente avec 86 à 87% des patients recevant un schéma complet de traitement, celle de la chimiothérapie adjuvante (CTa) était mauvaise. En intention de traiter, entre 47,8% et 54,8% des patients débutaient une CTa et seuls 36,3 à 41,6% des patients inclus bénéficiaient d'un schéma complet de CTa [4,5].

Les résultats de ces deux essais sont donc tous les deux en faveur d'une stratégie de CPO dans les ADCG. Cependant, aucune étude de sous-groupe n'était réalisée en fonction ou non de la réalisation CTa. Le rôle de l'administration de cette CTa dans le bénéfice de survie observé dans le groupe CPO reste donc à ce jour non étudié.

Le but de ce travail réalisé à partir des données d'une étude multicentrique Française a donc été d'évaluer le bénéfice en terme de survie apportée par cette chimiothérapie adjuvante et d'identifier les facteurs prédictifs de la non réalisation de cette chimiothérapie adjuvante chez des patients pris en charge selon une stratégie de CPO.

## PATIENTS ET METHODES

---

### Population

Une étude nationale rétrospective a été menée dans 21 centres français de chirurgie digestive et a colligé 3200 cas consécutifs d'ADCG (incluant les patients avec une tumeur de la jonction oeso-gastrique) pris en charge entre Janvier 1997 et Février 2010.

Les listes de patients ont été vérifiées par deux observateurs indépendants (MM, AP et/ou FV). Tous les investigateurs ont rempli un questionnaire standardisé par patient regroupant les données cliniques, morphologiques, biologiques, chirurgicales, anatomopathologiques, et de suivi, que le patient ait été opéré ou non. Les données chirurgicales, anatomopathologiques et de suivi ont été vérifiées par des observateurs indépendants (MM, AP, et FV) par une relecture des comptes-rendus opératoires et anatomopathologiques, joints aux fiches de recueil. Toutes ces données ont été saisies dans une base de données spécifique.

Le diagramme de flux de l'étude est représenté dans la figure 1. Les critères d'inclusion dans cette étude étaient (i) la décision en Réunion de concertation multi disciplinaire initiale d'une stratégie à visée curative de CPO pour un ADCG non métastatique, (ii) après 2005, date de la parution de l'essai MAGIC qui a validé comme stratégie de référence la CPO dans les ADCG, chez des patients (ii) ayant bénéficié de l'intégralité de la CTna et ayant été opérés.

Les critères d'exclusion étaient (i) l'existence d'une maladie métastatique lors du bilan pré thérapeutique initial, (ii) une prise en charge chirurgicale première qu'elle soit

seule ou suivie de chimiothérapie ou de radio chimiothérapie, et (iii) les patients n'ayant pas bénéficié de l'intégralité de la CTna ou non opérés.

Au total 438 patients remplissaient ces critères et ont été analysés.

### **Bilan pré thérapeutique**

L'évaluation pré thérapeutique initiale incluait l'examen clinique, les tests de laboratoire standard, un transit œsogastroduodéal, une endoscopie digestive haute avec biopsies et une tomодensitométrie (TDM) thoraco-abdominale. L'écho endoscopie n'était pas systématiquement réalisé en raison du niveau de recommandation de grade C dans les recommandations actuelles pour l'ADCG.

La dénutrition était définie par la perte supérieure ou égale à 10% du poids du corps sur les 6 derniers mois ou 5% sur le dernier mois.

La localisation tumorale des ADCG de la jonction oeso-gastrique était définie en FOGD selon la classification de SIEWERT (voir annexe p 33).

Le stade tumoral pré thérapeutique (cTNM) était évalué avant tout traitement et était basé sur les résultats de la TDM et de l'EE ou uniquement sur les résultats de la TDM, en cas de non réalisation d'une EE. L'évaluation du stade cTNM était réalisée selon les modalités suivantes:

- Sur la base des résultats du scanner, les stades T1 et T2 ont été définis par une épaisseur pariétale tumorale supérieure à 1 cm, ou à 50% de l'épaisseur pariétale



saine de la paroi opposée. Le stade T3 était défini par un envahissement de la séreuse, le stade T4 par l'atteinte des organes adjacents.

- Sur la base des résultats de l'EE, le stade T1 était défini par l'invasion de la lamina propria, le stade T2 par l'invasion de la muscularis propria, le stade T3 par l'envahissement de la séreuse, le stade T4 par l'atteinte des organes adjacents.

Les ganglions lymphatiques ont été considérés comme envahis lorsque (i) leur diamètre maximum était supérieur ou égal à 10 mm en TDM, ou si (ii) les éléments suivants étaient observés en EE: une taille supérieure ou égale à 1 cm, une forme arrondie, des limites nettes, et un aspect homogène et hypo échogène.

### **Traitement péri opératoire**

À partir de 2005 et la présentation des résultats de l'étude MAGIC au congrès de l'American Society of Clinical Oncology [5], une CPO de type ECF (épirubicine-cisplatine-5-fluorouracile) était recommandée dès les stades IB pour les ADCG. L'année suivante, un protocole de CPO associant 5-fluorouracile et cisplatine était proposé comme une alternative au schéma ECF, à la suite de la présentation des résultats de l'essai Français FFCD9703-FNCLCC94012 [6]. A noter que certains patients ont été traités hors AMM par une association Docetaxel, 5FU et cisplatine, par analogie aux tumeurs métastatique dans lesquelles cette combinaison a montrer un bénéfice en terme de réponse et de survie par rapport à une chimiothérapie à base de 5FU et cisplatine, essentiellement pour des tumeurs localement avancées[7].

La chimiothérapie néo adjuvante a généralement été débutée entre 4 et 6 semaines après la première consultation chirurgicale et a consisté en 2 à 4 cycles de traitement. La chimiothérapie adjuvante était proposée 4 à 8 semaines après la chirurgie et a aussi généralement consisté en 2 à 4 cycles de traitement. Les toxicités de grade III ou IV ont été reportées, basées selon la version 2.0 de l'échelle du National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC).

### **Traitement chirurgical**

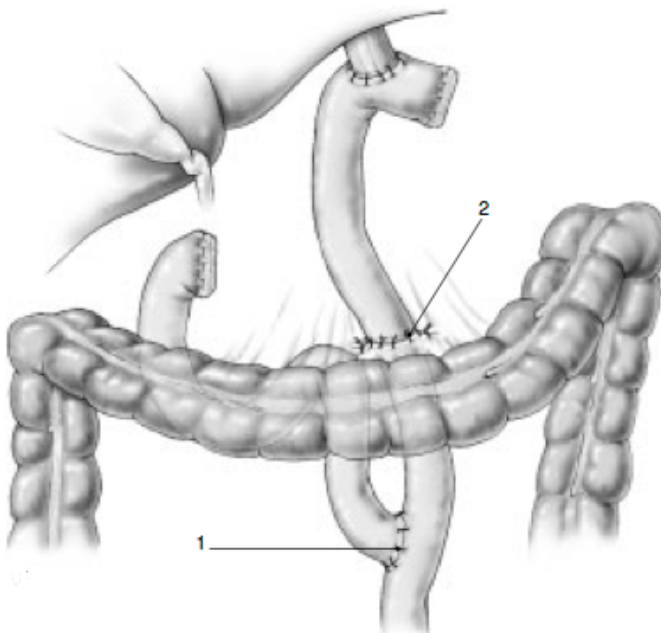
La prise en charge chirurgicale était habituellement effectuée entre 4 et 8 semaines après la fin du traitement néo adjuvant. Avant résection, une exploration chirurgicale complète de la cavité péritonéale était réalisée. En cas de carcinose péritonéale localisée, un geste de résection à visée curative pouvait être considéré. Pour les patients présentant des métastases à distance la résection était généralement contre-indiquée, sauf en cas de retentissement clinique symptomatique, tel qu'une lésion occlusive, hémorragique, ou perforée. Pour les ADCG de localisation antropylorique, une gastrectomie distale était le plus souvent réalisée, à condition qu'une distance d'au moins 5 cm entre la marge de résection proximale et la tumeur puisse être obtenue. Pour les autres localisations tumorales gastriques, une gastrectomie totale était généralement effectuée. Pour la reconstruction digestive, un montage selon Billroth II (après une gastrectomie distale) ou via une anse en Y selon Roux (après gastrectomie distale ou totale) étaient réalisés.



Encyclopédie médico-chirurgicale :  
Techniques chirurgicales – Appareil digestif 40-320

Gastrectomie distale :

Reconstruction digestive selon Billroth II, avec anastomose gastro-jéjunale termino-latérale.



Encyclopédie médico-chirurgicale :  
Techniques chirurgicales – Appareil digestif 40-330b

Gastrectomie totale :

Reconstruction selon Roux avec un montage en Y, associant une anastomose oeso-jéjunale termino-latérale et une anastomose jéuno-jéjunale (1), avec passage trans mésocolique de l'anse montée (2).

En cas de résection à visée curative, un curage étendu avec préservation caudale du pancréas et de la rate était réalisé (curage D2 sans spléno-pancréatectomie ou D1.5). Un geste de pancréatectomie caudale et/ou de splénectomie n'était effectué qu'en cas de suspicion d'envahissement par la tumeur ou d'un envahissement macroscopique des ganglions lymphatiques au niveau de l'artère splénique. Nous avons défini le curage D0 par un nombre total de ganglions lymphatiques réséqués inférieur à 15, le curage D1 par une lymphadénectomie emportant entre 15 et 25 ganglions lymphatiques, et une lymphadénectomie de type D2 comme comprenant au moins 25 ganglions lymphatiques réséqués.

Une résection des organes de voisinage n'était effectuée que dans les cas où un envahissement néoplasique était soupçonné. Une résection élargie était définie comme une résection gastrique étendue à l'œsophage, la rate, le colon, le pancréas ou le foie. En cas lésion atteignant la jonction œsogastrique, la résection était étendue à l'oesophage par voie transhiatale ou transthoracique pour obtenir une résection de type R0, avec curage médiastinal dédié.

### **Anatomopathologie**

Le type histologique des tumeurs était déterminé selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé. Le stade tumoral était basé sur la septième classification TNM-UICC (voir annexe p32). La résection était désignée comme R0 lorsqu'aucun résidu tumoral macroscopique ni microscopique ne persistait, comme R1 lorsque la résection était

microscopiquement incomplète avec une preuve histologique de l'invasion des marges latérales et/ou longitudinales, et comme R2 lorsque la résection était incomplète avec présence d'un résidu tumoral macroscopique. Tous les patients présentant un stade pTNM de type IV ont été considérés comme ayant eu des résections de type R2. Le statut ganglionnaire était défini par le nombre de ganglions prélevés, de ganglions envahis, l'existence d'une rupture capsulaire et le lieu de prélèvement de ces ganglions.

### **Suivi post opératoire**

Les taux de mortalité et de morbidité postopératoire à 30 jours ont été rapportés, ainsi que les taux de mortalité et de morbidité intra hospitalières (à 60 jours). Tous les patients présentant des événements (décès, récurrence) au cours de ces périodes ont été inclus dans l'analyse. La gravité des complications postopératoires médicales et chirurgicales a été évaluée selon la classification Dindo-Clavien (voir annexe p 34).

Tous les patients vivants après l'hospitalisation ont été suivis jusqu'à leur décès ou jusqu'au 1er janvier 2011. Au cours du suivi, les patients ont bénéficié d'un examen clinique, d'une radiographie thoracique couplée à d'une échographie abdominale, ou d'une TDM, tous les 6 mois pendant 5 ans et une fois par an par la suite. En cas de récurrence suspectée, une TDM thoraco-abdominale et une endoscopie digestive haute étaient réalisées. Le diagnostic de récurrence n'était porté que s'il en existait une preuve histologique, cytologique, ou radiologique évidente. La récurrence locorégionale était définie comme une récurrence du cancer au sein de la zone de résection initiale, au niveau des sites anastomotiques, ou l'apparition d'une carcinose localisée. Une récurrence péritonéale était définie comme toute

récidive résultant de l'implantation intrapéritonéale de nodules néoplasiques dans la cavité abdominale. La récurrence à distance incluait les métastases hépatiques, les métastases d'autres sites extra-abdominaux, et les métastases ganglionnaires au-delà des ganglions régionaux.

## **Objectifs de l'étude**

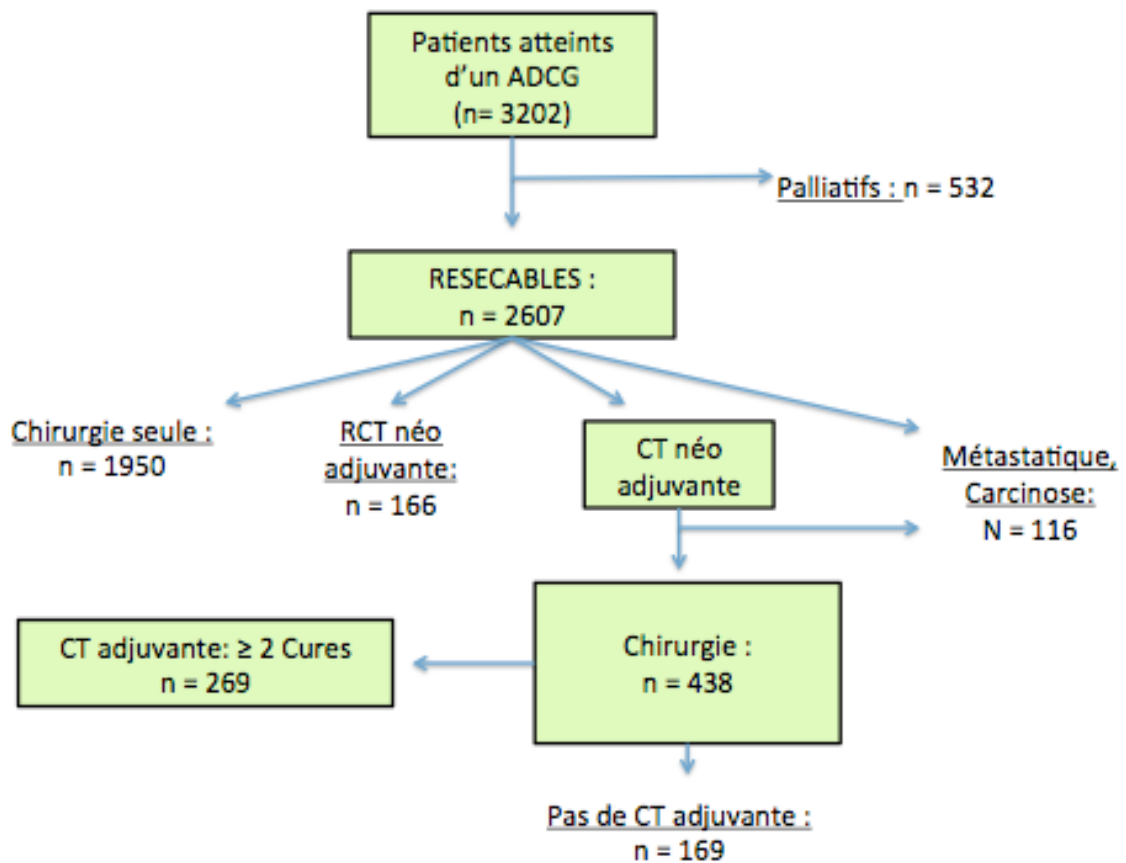
Les objectifs de notre étude étaient dans un premier temps d'évaluer le bénéfice en terme de survie apportée par cette CTa en analysant les facteurs prédictifs de survie et ensuite d'identifier les facteurs prédictifs de la non réalisation de cette CTa chez des patients pris en charge selon une stratégie de CPO.

## **Analyse statistique**

L'analyse statistique était effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Les données sont présentées en termes de prévalence, moyenne (écart-type), ou médiane (extrêmes). Les données continues ont été comparées en utilisant le test Mann-Whitney  $U$ . Les données ordinales ont été comparées en utilisant le test du  $\chi^2$  ou le test de Fisher. Les tests pour échantillons indépendants ont été utilisés. La survie était estimée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et incluait les décès postopératoires. Le test du log-rank était utilisé pour comparer les courbes de survie. Les facteurs prédictifs de survie ont été analysés par régression de Cox. Le seuil de 0,1 était fixé pour l'entrée dans le modèle. Une analyse multivariée a été utilisée pour caractériser l'indépendance de ces facteurs. Le

hasard ratio (HR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC) ont été utilisés pour quantifier la relation entre la survie et chaque variable indépendante. Les facteurs prédictifs de non réalisation de la chimiothérapie en post-opératoire ont été identifiés à l'aide d'une régression logistique binaire. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux, avec un seuil de significativité fixé à  $P < 0,050$ .

**FIGURE 1.** Diagramme de flux de l'étude



ADGC : Adénocarcinome gastrique

RCT : Radio chimio thérapie

CT : Chimiothérapie

## RESULTATS

---

### A. DONNEES PREOPERATOIRES

Quatre cent trente huit patients ayant bénéficié d'une CTna suivie d'une résection chirurgicale ont été inclus dans cette étude et ont été analysés en intention de traiter (Figure 1). Les caractéristiques préopératoires de la population globale de l'étude sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques préopératoires dans la population globale.

Variable		Population globale n = 438 (%)
Age:	≤60	208 (47,5)
	>60	230 (52,5)
Sexe	Homme	326 (74,4)
	Femme	112 (25,6)
Score ASA	1	160 (36,5)
	2	217 (49,5)
	3	59 (13,5)
	4	2 (0,5)
Perte de poids (%)	0-10	310 (70,8)
	>10	96 (21,9)
	NC	32 (7,3)
Localisation tumorale	SW I et II	142 (32,4)
	SW III et Estomac	296 (67,6)
Tolérance CTna	Bonne	349 (79,7)
	Mauvaise	69 (15,8)
	NC	20 (4,5)

CTna : Chimiothérapie néoadjuvante; SW : Siewert; NC : Non connu ;

ASA : American Society of Anesthesia

L'âge médian était de 63 ans (extrêmes 19 – 97ans) avec un ratio homme/femme de 2,9/1. Le score ASA (American Society of Anesthesia, voir annexe p35) était de I ou II dans 86% des cas. La dénutrition était présente dans 21,9%. La localisation tumorale était majoritairement gastrique (67,6%).



Le nombre médian de cures reçues par les patients en CTna était de 3 avec des extrêmes de 1 à 16. Les modalités de chimiothérapie néoadjuvante n'étaient pas précisées dans 5 cas. Dans 227 cas (51,8%), il s'agissait d'une bithérapie à base de 5FU –Cisplatine. Le reste des 206 patients (47%) recevaient une trithérapie incluant de l'épirubicine dans 179 cas et du taxotère dans 26 cas. La chimiothérapie néoadjuvante était bien tolérée dans 79,7% des cas (Absence de toxicité III ou IV).

## B. DONNEES PEROPERATOIRES

Les données chirurgicales et anatomopathologiques sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données chirurgicales et anatomopathologiques dans la population globale.

<b>Variable</b>		<b>Population globale n = 438 (%)</b>
<b>Aspect de Linite</b>	Oui	68 (15,5)
	Non	370 (84,5)
<b>Extension aux organes de voisinage</b>	Oui	53 (12,1)
	Non	385 (87,9)
<b>Oesogastrectomie totale</b>	Oui	38 (8,7)
	Non	400 (93,3)
<b>Curage ganglionnaire</b>	D0	68 (15,5)
	D1	149 (34)
	D2	221 (50,5)
<b>Stade tumoral selon pTNM</b>	I	106 (24,2)
	II	77 (17,6)
	III	187 (42,7)
	IV	68 (15,5)
<b>Type de résection</b>	R0	353 (80,6)
	R1	64 (14,6)
	R2	21 (4,8)

Lors de l'exploration chirurgicale, 68 patients (15,5%) étaient porteurs d'une linite gastrique et une extension aux organes de voisinage était notée dans 12.1% des cas.

Le geste chirurgical comportait un curage ganglionnaire (D1 ou D2) dans la majorité des cas (84,5%). Plus de la moitié des patients présentaient une tumeur de stade III ou IV (58,2%). La résection était jugée complète (R0) dans 80,6% des cas.

### C. DONNEES POSTOPERATOIRES

Les détails concernant les complications post-opératoires sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données post opératoires dans la population globale.

Variable		Population globale n = 438(%)
<b>Suites post-opératoires précoces</b>		
<b>Mortalité ≤ 30 jours</b>	Oui	13 (3)
	Non	425 (97)
<b>Morbidité globale ≤ 30 jours</b>	Oui	182 (41,6)
	Non	256 (58,4)
<b>Morbidité chirurgicale ≤ 30 jours</b>	Oui	127 (29)
	Non	311 (71)
<b>Morbidité médicale ≤ 30 jours</b>	Oui	87 (19,9)
	Non	351 (80,1)
<b>Suites post-opératoires tardives</b>		
<b>Mortalité &gt; 30 jours</b>	Oui	8 (1,8)
	Non	430 (98,2)
<b>Morbidité globale &gt;30 jours</b>	Oui	61 (13,9)
	Non	377 (86,1)
<b>Morbidité chirurgicale &gt; 30 jours</b>	Oui	39 (8,9)
	Non	399 (91,1)
<b>Morbidité médicale &gt; 30 jours</b>	Oui	26 (5,9)
	Non	412 (94,1)

Les taux de mortalité et de morbidité globale à 30 jours étaient de respectivement 3% et 41,6%. Parmi les 438 patients, 26% ont présenté une complication de stade 2 (2A 13%, 2B 13%), et 4% une complication de stade 3 selon la classification de DINDO-CLAVIEN.

Dans notre population d'étude, 148 (33,8%) n'ont reçu aucune cure de CTa, 21 (3,8%) ont reçu une cure et 269 (61,4%) ont reçu 2 à 3 cures de chimiothérapie. La tolérance à la chimiothérapie était mauvaise chez 59 patients.

#### D. ANALYSE DE LA SURVIE

La médiane de survie dans la population globale était de 25,5 mois. Les taux de survie globale à 1, 3 et 5 ans étaient de respectivement 70,6%, 40,8% et 31,7%. Parmi les 438 patients de l'étude, 148 (33,8%) n'ont reçu aucune cure de chimiothérapie adjuvante, 21 (4,8%) en ont reçu une et 269 (61,4%) en ont reçu au moins deux. Le tableau 4 montre les résultats de survie en fonction du nombre de cures de chimiothérapie administrées en adjuvant.

Tableau 4: Survie en fonction du nombre de cycle chimiothérapie reçus.

<b>Modalité CTa</b>	<b>Effectif N=438 (%)</b>	<b>Médiane de survie en Mois</b>	<b>Intervalle de confiance</b>	<b>p</b>
<b>0 cure</b>	148 (33,8)	15,2	10,21 – 20,2	<0,001
<b>1 cure</b>	21 (4,8)	10,6	8,29 – 12,91	
<b>≥2 cures</b>	269 (61,4)	29,53	22,17 – 36,9	

La survie était significativement différente en fonction du nombre de cycle de chimiothérapie reçu ( $p < 0,001$ ). La survie médiane était plus longue chez les patients recevant un CTa par rapport ne recevant aucune cure (26,8 mois vs. 15,2 mois,  $p < 0,001$ ). Néanmoins ce bénéfice de survie ne s'observait qu'à partir de 2 cures de CTa (29,5 mois vs. 10,6 mois,  $p < 0,001$ ). Nous avons donc choisi comme cut off le nombre de 2 cures pour définir la réalisation ou non d'une CTa, définissant ainsi les groupe CTa et non CTa,

respectivement. Les courbes de survie en fonction de la réalisation ou non d'une CTa sont présentées dans la figure 2.

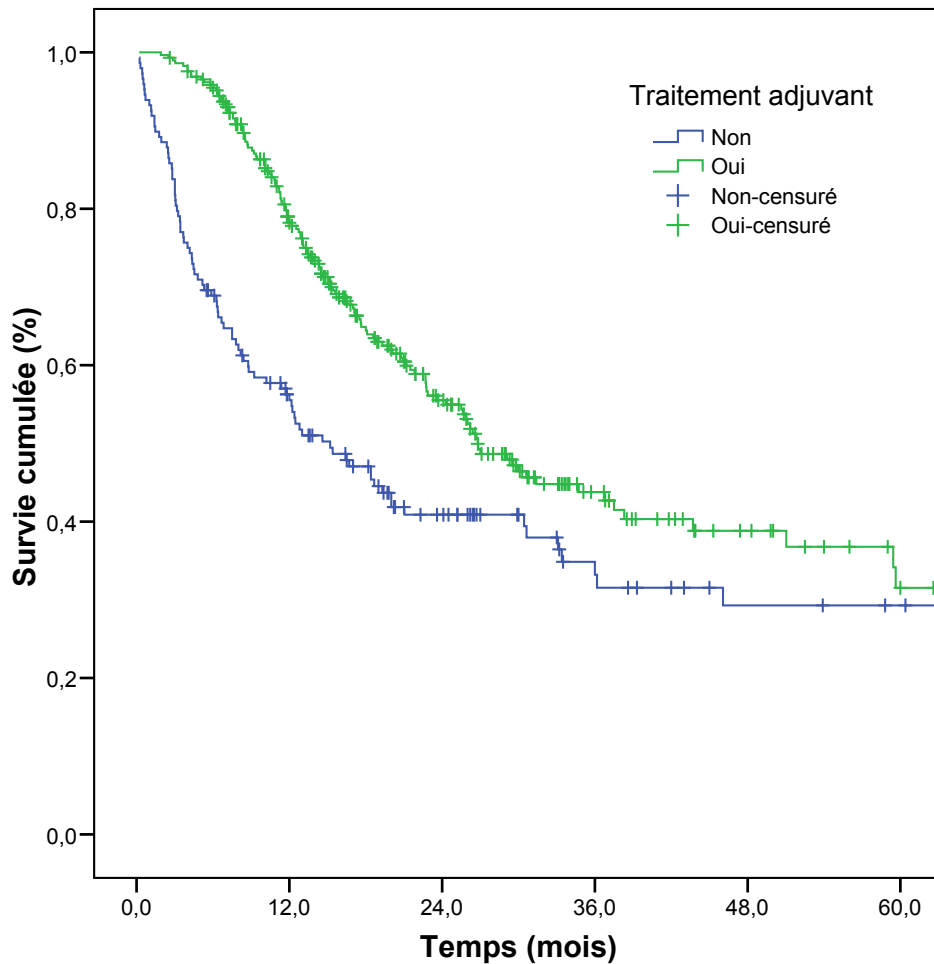


Figure 2 : Courbe de survie avec et sans CTa.

<b>Variables</b>	Taux de survie à 1 an (%)	Taux de survie à 3 ans (%)	Taux de survie à 5 ans (%)
CTa	78,2	43,8	31,5
pas CTa	56,3	34,9	29,3

Les facteurs pronostiques ont été recherché en analyse univariée dans la population globale et sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5: Résultats de l'analyse univariée identifiant les facteurs pronostiques dans la population globale

Variable		Médiane de survie (Mois)	IC (95%)	P
Sexe	Homme	25,9	20,7-31	0,889
	Femme	21,5	10,4-32,6	
Age	≤60	23,6	16,4-30,8	0,997
	>60	25,5	19,2-31,7	
ASA	1	25,6	19,8-31,4	0,217
	2	26,7	17,9-35,4	
	3	18,4	13,2-23,6	
	4	9,4	-	
Perte de poids (%)	0-10	30	23,1-36,9	<0,001
	11-15	14,6	10,6-18,6	
Localisation Selon SIEWERT	SW I et II	33,1	15,6-50,6	0,039
	SW III + Estomac	21,5	16,4-26,6	
Aspect Linite	Oui	11,8	9,8-13,8	<0,001
	Non	30,4	23,4-37,4	
Tolérance CTna	Bonne	26,7	21,6-31,8	0,031
	Mauvaise	16,5	9,7-23,3	
Extension Voisinage	Oui	9,1	6,4-11,7	<0,001
	Non	27	21,3-32,3	
Stade tumoral pTNM	I	104,1	-	<0,001
	II	34,7	26,4-43	
	III	18,7	15,5-21,9	
	IV	8,7	6,2-11,2	
Complications précoces ≤ 30 jours	Oui	18,4	14,2-22,6	<0,001
	Non	30	23-37	
Morbidity chirurgicale ≤ 30 jours	Oui	19,3	13,2-25,4	0,066
	Non	26,4	20,9-31,8	
Morbidity médicale ≤ 30 jours	Oui	12,5	5,8-19,1	<0,001
	Non	26,4	21,5-31,3	
Complications tardives >30 jours	Oui	18,4	11,2-25,6	0,244
	Non	26	21-31	
Morbidity chirurgicale > 30 jours	Oui	33,4	8,8-58	0,949
	Non	25,5	20,7-30,3	
Morbidity médicale > 30 jours	Oui	12,5	5,8-19,1	<0,001
	Non	26,4	21,5-31,3	
Type de résection	R0	34,7	25,4-44,1	<0,001
	R1	11,2	9-13,3	
	R2	6,7	2,2-11,1	
CTa	Oui (≥2 cures)	26,8	21,9-31,7	<0,001
	Non (0 ou 1 cure)	15,2	10,2-20,2	
Tolérance CTa	Bonne	30	21,3-38,6	0,407
	Mauvaise	25,5	21-29,9	

Outre la non réalisation d'une chimiothérapie adjuvante ( $p < 0,001$ ), les autres facteurs associés à un mauvais pronostic étaient :

- La dénutrition ( $p < 0,001$ )
- La localisation tumorale gastrique ( $p = 0,039$ )
- La mauvaise tolérance à la CTna ( $p = 0,031$ )
- L'existence d'une linite gastrique en peropératoire ( $p < 0,001$ )
- L'extension tumorale aux organes de voisinage ( $p < 0,0001$ )
- Le stade tumoral pTNM avancé ( $p < 0,001$ )
- Une résection R1 ou R2 ( $p < 0,001$ )
- La survenue d'une complication précoce (morbidité globale  $\leq 30$  jours) ( $p < 0,001$ )
- La morbidité médicale précoce ( $p < 0,001$ )
- La morbidité médicale tardive ( $p < 0,001$ )

Les résultats de l'analyse multivariée ayant cherché à identifier les facteurs pronostiques de survie dans la population globale sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats de l'analyse multivariée identifiant les facteurs pronostiques dans la population globale.

<b>Variables</b>		<b>Analyse multivariée</b>	
	p	$\chi^2$	Hazard ratio (95% IC)
<b>Stade pTNM</b>	<0,001	30,02	1,76 (1,44 - 2,16)
<b>Radicalité de résection</b>	<0,001	15,16	1,70 (1,30 - 2,23)
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>	0,002	9,66	0,59 (0,42 - 0,82)
<b>Extension voisinage</b>	0,012	6,36	1,70 (1,13 - 2,57)
<b>Dénutrition</b>	0,056	3,663	1,43 (0,99 - 2,06)
<b>Complications précoces &lt;30jrs</b>	0,074	3,19	1,36 (0,97 - 1,91)
<b>Aspect de linite</b>	0,44	0,58	1,18 (0,77 - 1,82)
<b>Localisation tumorale selon SIEWERT</b>	0,52	0,41	1,17 (0,72 - 1,89)
<b>Tolérance CTna</b>	0,96	0,002	1,01 (0,66 - 1,55)

Quatre facteurs indépendants de mauvais pronostic étaient identifiés:

- Le stade pTNM avancé ( $p < 0,001$ )
- La résection R1 ou R2 ( $p < 0,001$ )
- L'absence de CTa ( $p = 0,002$ )
- L'extension aux organes de voisinage ( $p = 0,012$ )

Ayant démontré que l'administration d'une CTa était un facteur pronostique favorable dans notre population d'étude, nous nous sommes intéressés aux facteurs associés à la non réalisation d'une CTa.

#### E. FACTEUR DE NON REALISATION DE LA CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE

Les facteurs préopératoires (tableau 2), peropératoires (tableau 3) et post-opératoires (tableau 4) des patients ayant ou non bénéficié de la réalisation d'une CTa (group CTna et non CTa, respectivement) ont été comparés en analyse univariée. Les facteurs prédictifs de non réalisation d'une CTa étaient :

*Facteurs préopératoires (Tableau 7) :*

- L'âge > 60 ans ( $p = 0,005$ )
- La mauvaise tolérance de la CTna ( $p < 0,001$ )

Tableau 7 : Caractéristiques préopératoires dans la population globale et en fonction de l'administration (groupe CTa) ou non (groupe Pas CTa) d'une chimiothérapie adjuvante.

Variable		Population globale n = 438 (%)	Pas CTa n = 169 (%)	CTa n = 269 (%)	p
Age	≤60	208 (47,5)	66 (39)	142 (53)	<b>0,005</b>
	>60	230 (52,5)	103 (61)	127 (47)	
Sexe	Homme	326 (74,4)	121 (71,6)	205 (76,2)	0,282
	Femme	112 (25,6)	48 (28,4)	64 (23,8)	
Score ASA	1	160 (36,5)	51 (30,2)	109 (40,5)	0,16
	2	217 (49,5)	90 (53,2)	127 (47,2)	
	3	59 (13,5)	27 (16)	32 (11,9)	
	4	2 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,4)	
Perte de poids (%)	0-10	310 (70,8)	114 (67,5)	196 (72,9)	0,16
	>10	96 (21,9)	43 (25,4)	53 (19,7)	
	NC	32 (7,3)	12 (7,1)	20 (7,4)	
Localisation tumorale	SW I et II	142 (32,4)	49 (29)	93 (34,6)	0,22
	SW III et Estomac	296 (67,6)	120 (71)	176 (65,4)	
Tolérance CTna	Bonne	349 (79,7)	121 (71,6)	228 (84,7)	<b>&lt;0,001</b>
	Mauvaise	69 (15,8)	40 (23,7)	29 (10,8)	
	NC	20 (4,5)	8 (4,7)	12 (4,5)	

CTna : Chimiothérapie néoadjuvante; CTa : Chimiothérapie adjuvante; SW : Siewert; NC : Non connu  
ASA : American Society of Anesthesia

Facteurs peropératoires (Tableau 8) :

- L'extension aux organes de voisinages (p=0,004)
- La totalisation de l'oesogastrectomie (p=0,004)

Tableau 8 : Données chirurgicales et anatomopathologiques dans la population globale et en fonction de l'administration (groupe CTa) ou non (groupe Pas CTa) d'une chimiothérapie adjuvante.

Variable		Population globale n = 438 (%)	Pas CTa n = 169 (%)	CTa n = 269 (%)	p
Aspect de Linite	Oui	68 (15,5)	31 (18,3)	37 (13,7)	0,2
	Non	370 (84,5)	138 (81,7)	232 (86,3)	
Extension aux organes de voisinage	Oui	53 (12,1)	30 (17,7)	23 (8,5)	<b>0,004</b>
	Non	385 (87,9)	139 (82,3)	246 (91,5)	
Oesogastrectomie totale	Oui	38 (8,7)	23 (13,6)	15 (5,6)	<b>0,004</b>
	Non	400 (93,3)	146 (86,4)	254 (94,4)	
Type de résection	R0	353 (80,6)	130 (76,9)	223 (82,9)	0,067
	R1	64 (14,6)	26 (15,4)	38 (14,1)	
	R2	21 (4,8)	13 (7,7)	8 (3)	



*Facteurs postopératoires (Tableau 9) :*

- La survenue de complication précoce ( $p=0,011$ )
- La morbidité chirurgicale précoce ( $p=0,017$ )
- La morbidité médicale précoce ( $p=0,038$ )
- La survenue de complication tardive ( $p<0,001$ )
- La morbidité chirurgicale tardive ( $p<0,001$ )
- La morbidité médicale tardive ( $p=0,004$ )

Tableau 9 : Données post opératoires dans la population globale et en fonction de l'administration (groupe CTa) ou non (groupe Pas CTa) d'une chimiothérapie adjuvante.

Variable		Population globale n = 438 (%)	Pas CTa n = 169 (%)	CTa n = 269 (%)	p
<b>Suites post-opératoires précoces</b>					
<b>Morbidité globale ≤ 30 jours</b>	Oui	182 (41,6)	83 (49,1)	99 (36,8)	<b>0,011</b>
	Non	256 (58,4)	86 (50,9)	170 (63,2)	
<b>Morbidité chirurgicale ≤ 30 jours</b>	Oui	127 (29)	60 (35,5)	67 (24,9)	<b>0,017</b>
	Non	311 (71)	109 (64,5)	202 (75,1)	
<b>Morbidité médicale ≤ 30 jours</b>	Oui	87 (19,9)	42 (24,8)	45 (16,7)	<b>0,038</b>
	Non	351 (80,1)	127 (75,2)	224 (83,3)	
<b>Suites post-opératoires tardives</b>					
<b>Morbidité globale &gt;30 jours</b>	Oui	61 (13,9)	37 (21,9)	24 (8,9)	<b>&lt;0,001</b>
	Non	377 (86,1)	132 (78,1)	245 (91,1)	
<b>Morbidité chirurgicale &gt; 30 jours</b>	Oui	39 (8,9)	26 (15,4)	13 (4,8)	<b>&lt;0,001</b>
	Non	399 (91,1)	133 (84,6)	256 (95,2)	
<b>Morbidité médicale &gt; 30 jours</b>	Oui	26 (5,9)	17 (10,1)	9 (3,3)	<b>0,004</b>
	Non	412 (94,1)	152 (89,9)	260 (96,7)	

Les facteurs prédictifs de non réalisation de l'aCT ont été identifiés en analyse multivariée (Tableau 10).

Six facteurs indépendants ont été identifiés : l'âge supérieur à 60 ans (OR 2,4,  $p < 0,001$ ), la mauvaise tolérance à la CTna (OR 2,7,  $p = 0,001$ ), la survenue de complication post opératoire tardive, au delà de 30 jours (OR 2,4 ,  $p = 0,011$ ), l'extension de la gastrectomie totale à l'œsophage thoracique (OR 2,7,  $p = 0,013$ ), la dénutrition pré thérapeutique (OR 1,8,  $p = 0,036$ ), et enfin l'extension de la chirurgie aux organes de voisinages (OR 2,05,  $p = 0,045$ ).

Tableau 10: Facteurs pronostiques liés à la non réalisation aCT en analyse multivariée.

<b>Variables</b>		<b>Analyse multivariée</b>	
	p	$\chi^2$	OR (95% IC)
<b>Âge &gt; 60 ans</b>	0,000	12,71	2,41 (1,49 – 3,9)
<b>Mauvaise tolérance CTna</b>	0,001	11,01	2,67 (1,49 – 4,77)
<b>Complications tardives</b>	0,011	6,48	2,33 (1,21 – 4,49)
<b>Oeso gastrectomie totale</b>	0,013	6,22	2,66 (1,23 – 5,73)
<b>Dénutrition</b>	0,036	4,4	1,76 (1,04 – 3)
<b>Extension organes de voisinage</b>	0,045	4,03	2,05 (1,02 – 4,13)
<b>Complications précoces</b>	0,055	3,69	1,6 (1 – 2,6)

## DISCUSSION

---

Depuis la communication des résultats des essais MAGIC et FNCLCC ayant démontré la supériorité en terme de survie globale à 5 ans et de survie sans récurrence d'une CPO par rapport à une chirurgie seule dans les ADCG [8], cette stratégie thérapeutique constitue un standard de prise en charge en Europe. Néanmoins le rôle respectif de la CTn et de la CTa dans le bénéfice observé est mal évalué. En effet, dans ces études, la CTa n'était réalisée que dans la moitié des malades sans qu'aucune analyse de sous-groupe n'évalue son impact exact sur le pronostic des patients. L'objectif premier de notre étude était donc d'évaluer la valeur pronostique de cette CTa en la confrontant aux facteurs pronostiques habituels de l'ADCG au sein d'un modèle multivarié.

Nous démontrons pour la première fois que l'administration d'une CTa dans le cadre d'une stratégie de CPO apporte un bénéfice significatif en terme de survie ( $p=0,002$ ) indépendamment des facteurs pronostiques habituels majeurs que sont le stade pTNM ( $p<0,001$ ) et la radicalité de la résection ( $p<0,001$ ) [9]. De façon intéressante, ce bénéfice n'apparaissait que pour les patients bénéficiant d'au moins 2 cycles de CTa (médiane de survie : 29,5 mois) avec un par rapport aux patients recevant 0 (médiane de survie : 15,2 mois) ou 1 cure (médiane de survie : 10,6 mois) de CTa. Nos résultats vont dans le même sens que la méta-analyse récente avec retour sur données individuelles du groupe GASTRIC qui soulignait le bénéfice significatif en terme de survie d'une chirurgie suivie de CTa par rapport à une chirurgie seule avec une survie globale à 5 ans passant de 49,6% à 55,3% [10]. Dans cette méta-analyse, ce bénéfice s'observait comme attendu dans le sous-groupe des patients asiatiques pour lesquels la CTa après chirurgie première constitue la stratégie de

référence pour les ADCG. On retrouvait également un bénéfice significatif de la CTa dans le sous-groupe des patients Européens. Les données de notre étude et de cette méta-analyse soulignent donc de façon concordante un bénéfice de cette CTa dans la population Européenne.

Le second objectif de notre étude était centré sur l'étude des facteurs prédictifs de non réalisation de la CTa dans le cadre d'une CPO. En analyse multivariée les facteurs identifiés étaient l'âge supérieur à 60 ans (OR 2,4,  $p < 0,001$ ), l'existence d'une dénutrition en pré thérapeutique (OR 1,8,  $p = 0,036$ ), la mauvaise tolérance de la chimiothérapie néoadjuvante (OR 2,4,  $p < 0,001$ ), l'extension de la résection aux organes de voisinage (OR 2,0,  $p = 0,045$ ), la réalisation d'une gastrectomie totale étendue à l'œsophage (OR 2,7,  $p = 0,013$ ) et enfin l'existence de complications post opératoires au delà de 30 jours (OR 2,4,  $p = 0,011$ ). Certains de ces facteurs sont corrigéables ou modulables.

L'âge n'est bien évidemment pas un facteur corrigéable et est très probablement le reflet des comorbidités des patients. Certaines études réalisées chez les patients porteurs d'un ADCG métastatique ou localement avancé suggèrent que l'utilisation de schémas de chimiothérapie moins toxiques permettrait d'améliorer la qualité de vie sans péjorer la survie chez des patients âgés ( $> 75$  ans) [11, 12]. Cependant aucune étude n'a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie moins toxique chez le sujet âgé dans un contexte de CPO. Certaines études asiatiques rétrospectives évaluant la CTa seule, démontrent un bénéfice de survie équivalent quelque soit l'âge, avec néanmoins une faisabilité moindre nécessitant une adaptation en terme de délais ou de dose administrée chez les patients âgés de plus de 70 ans [13,14]. Une stratification du risque de toxicité de la chimiothérapie a récemment été proposée et repose sur l'âge, la localisation tumorale, les résultats de la numération formule sanguine préopératoire et une évaluation gériatrique globale [15].

La dénutrition définie dans notre étude comme une perte de poids au début de la prise en charge >10% sur 6 mois concernait 21,9% des patients. Ce chiffre est très probablement sous estimé par rapport aux données de la littérature qui rapportent jusqu'à 85% de dénutrition dans les ADCG [16]. Cette dénutrition est d'origine multifactorielle dans les ADCG. Elle est liée à une augmentation des besoins métaboliques associée à une diminution des apports alimentaires en lien avec l'obstruction mécanique digestive et l'anorexie provoquée par la tumeur [17]. Sa correction va donc impliquer le plus souvent, outre les règles de fractionnement alimentaire et l'ajout de compléments alimentaires la mise en route d'un support nutritionnel dès le début de la prise en charge [18]. Ce dernier sera au mieux par voie entérale (sonde naso-jéjunale ou jéjunostomie), la voie parentérale étant moins efficace, et plus pourvoyeuse de complications infectieuses et thromboemboliques [19]. Le rôle du statut nutritionnel post-opératoire n'a pas pu être évalué dans le cadre de cette étude rétrospective mais est possiblement également un facteur important qui rentre en compte dans la possibilité d'administrer une CTa [20].

La mauvaise tolérance à la CTna définie par la survenue d'une toxicité de grade III-IV constituait également un facteur prédictif de non réalisation de la CTa. En pratique quotidienne la survenue d'une toxicité sévère de grade III ou IV nécessite habituellement une adaptation de dose et plus rarement l'arrêt du traitement. Il n'existe pas l'heure actuelle d'étude évaluant l'intérêt de changer de schéma entre la CTna et la CTa. De façon intéressante, l'intérêt d'un soutien nutritionnel entéral systématique dans la prévention des toxicités hématologiques graves au cours d'une chimiothérapie néoadjuvante a été suggérée dans un essai randomisé récemment publié [21].

La survenue d'une complication tardive (au delà de 30 jours) était un facteur prédictif de non réalisation de la CTa en analyse multivariée. Cette observation est logique puisque la

reprise d'une CTa est habituellement réalisée dans les études 6 à 12 semaines après la fin de la chirurgie [22], sans preuve d'une efficacité au delà. Ces complications tardives sont habituellement mal étudiées dans la littérature et l'identification des facteurs favorisant en vue leur correction pourrait être utile.

Les forces de notre étude sont : le caractère multicentrique et représentatif des pratiques en France et le nombre important de malades. Les faiblesses de notre étude sont le caractère rétrospectif et l'absence de possibilité d'analyse des causes de la non réalisation de la CTa. Dans l'étude anglaise MAGIC, les principales raisons de non réalisation de la CTa étaient : la progression de la maladie ou décès précoce (n=37), choix du patient (n=11), complications post opératoires (n=10), problèmes de cathéter de CT (n=4), toxicité de la CTna (n=3), absence de réponse à la CTna (n=2), et aggravation des comorbidités (n=2). Une évaluation en prospectif des raisons amenant à la non réalisation de la CTa pourrait être réalisée dans le cadre de la base clinico-biologique nationale FREGAT. Elle permettrait de confirmer et d'approfondir les causes de non réalisation de CTa, prenant en compte notamment des facteurs psycho-socio-environnementaux.

## CONCLUSION

---

La réalisation de cette étude était motivée par l'absence de données factuelles sur l'impact sur la survie de la réalisation de la CTa dans le cadre d'une stratégie de CPO. Ce travail nous a permis d'affirmer scientifiquement le bénéfice de cette CTa sur la survie, et également d'en identifier les principaux facteurs de non réalisation, dans le but de les corriger. L'existence d'une dénutrition doit être recherchée dès le début de la prise en charge, sa correction pouvant potentiellement être bénéfique sur la réalisation complète de la séquence thérapeutique.

## REFERENCES

---

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:106-130.
2. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH. Histological typing of oesophageal and gastric and gastric tumors. WHO international histological classification of tumors. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag;1990.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374-403.
4. Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJH. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol.* 2003;14(suppl 2):ii31-ii36.
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.
6. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:1715-21.
7. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4991-7.



8. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol.* 2011;12:296–305.
9. Lee IS, Yook JH, Kim TH, et al. Prognostic factors and recurrence pattern in node-negative advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:136-40.
10. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;303:1729-37.
11. Gao SG, Jia RN, Feng XS, et al. Therapeutic effects of combined oxaliplatin and S-1 in older patients with advanced gastric cardiac adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011;17:5221-6.
12. Tebbutt NC, Cummins MM, Sourjina T, et al. Randomised, non-comparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5-fluorouracil or with capecitabine in oesophagogastric cancer: the AGITG ATTAX trial. *Br J Cancer.* 2010;102:475-81.
13. Aoyama T, Yoshikawa T, Watanabe T, et al. Safety and feasibility of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer in elderly patients. *Gastric Cancer.* 2012;15:76-82.
14. Jin Y, Qiu MZ, Wang DSet al. Adjuvant chemotherapy for elderly patients with gastric cancer after D2 gastrectomy. *PLoS One.* 2013;8:e53149.
15. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3457-65.
16. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9(Suppl 2): S51–63.

17. Mariette C, De Botton ML, Piessen G. Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2128-34.
18. Bozzetti F. Nutritional support in oncologic patients: where we are and where we are going. *Clin Nutr.* 2011;30:714-7.
19. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastro- intestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2001; 358:1487–92.
20. Bozzetti F. Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Support Care Cancer.* 2010;18 Suppl 2:S41-50.
21. Miyata H, Yano M, Yasuda T, et al. Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Clin Nutr.* 2012 ;31:330-6.
22. Piessen G, Messenger M, Le Malicot K, et al. Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus peri-operative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell adenocarcinomas - PRODIGE 19 -FFCD1103 - ADCI002. *BMC Cancer.* 2013 (in press).

## ANNEXES

### → Classification anatomopathologique pTNM 7<sup>o</sup> édition UICC (Union internationale contre le cancer) 2009 :

Variables	
<b>pT</b>	<p><i>pTis</i> : Intra épithéliale  <i>pT1</i> : Envahissement du chorion ou de la sous-muqueuse  <i>pT1a</i> : Chorion  <i>pT1b</i> : Sous-muqueuse  <i>pT2</i> : Envahissement de la musculieuse  <i>pT3</i> : Envahissement de la sous-séreuse  <i>pT4a</i> : Perforation de la séreuse  <i>pT4b</i> : Atteinte des structures adjacentes</p>
<b>pN</b>	<p><i>pN1</i> : 1 à 2 ganglions  <i>pN2</i> : 3 à 6 ganglions  <i>pN3a</i> : 7 à 15 ganglions  <i>pN3b</i> : 16 ganglions ou plus</p>
<b>pM</b>	<p><i>pMx</i> : Non évalué  <i>pM0</i> : Pas de métastases  <i>pM1</i> : Métastases à distance</p>
<b>Stade pTNM</b>	<p><i>Stade 0</i> : Tis N0 M0</p> <p><i>Stade IA</i> : T1N0M0                      <i>Stade IB</i> : T1N1M0  T2N0M0</p> <p><i>Stade IIA</i> : T1N2M0                      <i>Stade IIB</i> : T1N3 M0  T2N1M0                                      T2N2M0  T3N0M0                                      T3N1M0  T4a N0M0</p> <p><i>Stade IIIA</i> : T2N3M0                      <i>Stade IIIB</i> : T3N3M0                      <i>Stade IIIC</i> : T4a N3M0  T3N2M0                                      T4a N2M0                                      T4b N2, N3  T4aN1M0                                      T4b N0, N1M0                                      M0</p> <p><i>Stade IV</i> : Tous T,  tous N, M1</p>

➔ **Classification selon siewert** : Classification endoscopique des tumeurs de la jonction

Type I :

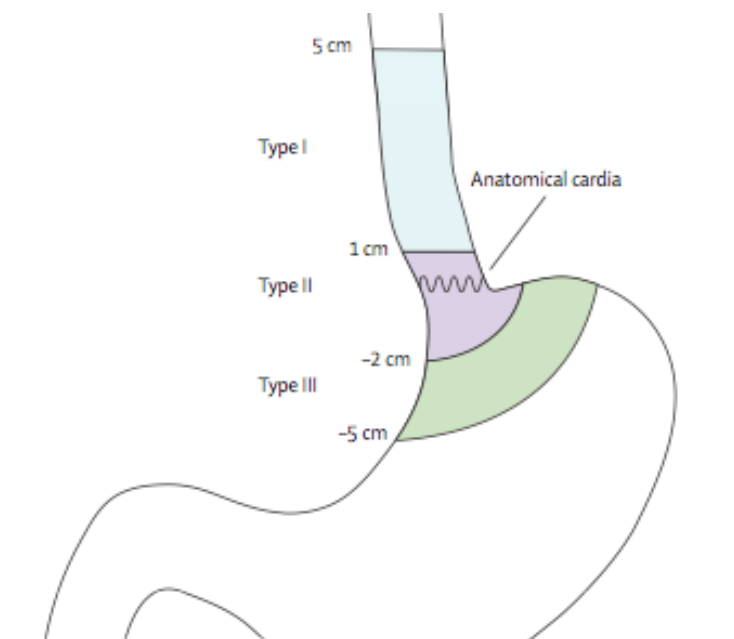
- Localisation oesophagienne prédominante
- Centre de la tumeur à plus de 1 cm au dessus de la ligne Z

Type II :

- Localisation cardiaque préférentielle
- Centre de la tumeur entre 1cm au dessus et 2 cm en dessous de la ligne Z

Type III :

- Localisation gastrique prédominante
- Centre de la tumeur entre 2 et 5 cm en dessous de la ligne Z



**→ Score d'évaluation des gravités selon CLAVIEN (1992)**

<b>Grade 1</b>	Complications mineures, de résolution rapide et/ou spontanée
<b>Grade 2</b>	Complications mettant potentiellement en jeu le pronostic vital et nécessitant : 2a : traitement médical 2b : traitement chirurgical ou une procédure thérapeutique invalidante
<b>Grade 3</b>	Complications responsables d'une invalidité ou nécessitant une résection d'organe
<b>Grade 4</b>	Complications entraînant le décès

→ **Score ASA (American Society of Anesthesia):**

ASA 1	Patient n'ayant ni perturbation d'une fonction vitale, ni affection autre que celle nécessitant l'acte chirurgical
ASA 2	Patient ayant une perturbation modérée d'une fonction vitale en relation ou non avec l'acte chirurgical
ASA 3	Patient ayant une perturbation sévère d'une fonction vitale en relation ou non avec l'acte chirurgical
ASA 4	Patient courant un risque vital imminent du fait de l'atteinte d'une fonction vitale ou patient moribond

AUTEUR : Nom : CROMBÉ

Prénom : Thibault

Date de Soutenance : 27 juin 2013

**Titre de la Thèse : IDENTIFICATION DES FACTEURS PREDICTIFS DE NON REALISATION DE LA CHIMIOETHERAPIE ADJUVANTE DANS LES ADENOCARCINOMES GASTRIQUES ENGAGES DANS UNE STRATEGIE THERAPEUTIQUE À VISEE CURATIVE**

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : *DES chirurgie générale, DESC chirurgie viscérale et digestive*

**Mots-clés : Adénocarcinome gastrique, chimiothérapie péri opératoire, chimiothérapie adjuvante, pronostic**

**Résumé :**

**But du travail :** En Europe, la stratégie de référence de prise en charge à visée curative de l'adénocarcinome gastrique (ADCG) comprend une chimiothérapie périopératoire (CPO). Cependant, le temps adjuvant de cette CPO (CTa) n'est faisable que chez la moitié des patients, et son impact sur la survie dans ce cadre n'a jamais été évalué. Dans le but d'optimiser la réalisation de cette séquence thérapeutique complète, nous avons voulu étudier les facteurs prédictifs de non réalisation de la CTa.

**Méthodes :** Entre 1997 et 2010, 3202 ADCG ont été répertoriés dans une base multicentrique. Une analyse rétrospective a été réalisée chez 438 patients consécutifs ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie.

**Résultats :** Parmi ces 438 patients éligibles à une CTa, 148 (33,8%) ne l'ont pas reçu. La médiane de survie était plus longue chez les patients ayant bénéficié d'une CTa (26,8 versus 15,2 mois,  $p < 0,001$ ). Ce bénéfice de survie était observé uniquement après 2 cures ou plus de CTa (médiane de survie 29,5 versus 10,6 mois,  $p < 0,001$ ). La CTa était un facteur indépendant de bon pronostic après ajustement sur les variables pronostiques habituelles (HR 0,59,  $p = 0,002$ ). Les facteurs prédictifs de non réalisation de la CTa en analyse multivariée étaient l'âge supérieur à 60 ans (OR 2,4,  $p < 0,001$ ), l'existence d'une dénutrition en pré thérapeutique (OR 1,8,  $p = 0,036$ ), la mauvaise tolérance de la chimiothérapie néoadjuvante (OR 2,4,  $p < 0,001$ ), l'extension de résection aux organes de voisinage (OR 2,0,  $p = 0,045$ ), la réalisation d'une gastrectomie totale étendue à l'œsophage (OR 2,7,  $p = 0,013$ ) et enfin l'existence de complications post opératoires au delà de 30 jours (OR 2,4,  $p = 0,011$ ).

**Conclusion :** La CTa améliore la survie des patients porteurs d'un ADCG au cours d'une stratégie de CPO. Certains facteurs prédictifs de non réalisation de cette CTa individualisés dans cette étude sont réversibles et doivent être recherchés afin d'en permettre leur correction.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur C.MARIETTE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur M.HEBBAR**

**Monsieur le Professeur G.LEBUFPE**

**Monsieur le Docteur G.PIESSSEN**

**Monsieur le Docteur P.BONNET**

**Directeur : Monsieur le Docteur G.PIESSSEN**

**Adresse de l'auteur :**

████████████████████  
████████████████  
████████████████████████████████