



**UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Faisabilité du traitement périopératoire du cancer de l'estomac et
de la jonction œsogastrique localisé chez les patients de plus de 75
ans. Données issues de la base FREGAT.**

**Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2023 à 16
heures au Pôle Formation
par Elise DELEBARRE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs :

Madame le Professeur Clarisse EVENO

Madame le Docteur Yaohua CHEN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas BERTRAND

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

Liste des abréviations :.....	4
INTRODUCTION.....	5
1) Données épidémiologiques du cancer de l'estomac et de la JOG.....	5
a) En France.....	5
b) Dans le monde.....	5
2) Bilan diagnostic et pré-thérapeutique du cancer de l'estomac et/ou JOG.....	6
a) Rappel de la classification TNM.....	6
b) Bilan diagnostic :.....	6
c) Éléments pronostiques histologiques :.....	7
3) La prise en charge du cancer de l'estomac localisé :.....	8
a) La résection chirurgicale :.....	8
b) La chimiothérapie périopératoire.....	9
4) Particularités du cancer de la JOG.....	9
5) Complications et risques du traitement périopératoire.....	10
a) Sur le plan chirurgical.....	10
b) Sur le plan médical.....	11
6) Données actuelles et prise en charge chez le sujet âgé.....	11
7) Recherche sur données de vie réelle en oncogériatrie.....	12
8) Objectifs principaux et secondaires de l'étude.....	12
MATERIELS ET METHODE :.....	14
1) Conception de l'étude.....	14
2) Méthodologie statistique :.....	15
a) Analyses principales.....	15
b) Analyses secondaires.....	16
RÉSULTATS.....	18
1) Analyse descriptive du groupe périopératoire de plus de 75 ans.....	18
a) Caractéristiques de la population d'étude.....	18
b) Caractéristiques de la tumeur.....	20
c) Type de traitement.....	21
i) Chimiothérapie.....	21
ii) Prise en charge chirurgicale.....	21
2) Critère de jugement principal : Faisabilité du traitement périopératoire chez les plus de 75 ans.....	23
a) Facteurs associés au succès.....	24
b) Causes de schéma incomplet.....	25
3) Comparaison aux patients entre 65 et 74 ans ayant eu un traitement périopératoire.....	25
4) Comparaison aux patients de plus de 75 ans ayant eu une chirurgie première.....	28
DISCUSSION.....	30

CONCLUSION.....	35
Annexes :.....	36
Références bibliographiques.....	41

Liste des abréviations :

JOG : Jonction oesogastrique

IHC : ImmunoHistoChimie

INCA : Institut National du Cancer

MSI : Instabilité microsatellitaire

CNO : Compléments Nutritionnels Oraux

TRG : Tumor Regression Grade

ASD : Absolute Standardized Difference

ADK : Adénocarcinome

ITT : Intention de traiter

INTRODUCTION

1) Données épidémiologiques du cancer de l'estomac et de la JOG

a) En France

On estime le nombre de nouveaux cas de cancer de l'estomac en 2018 à 6657. Il se trouve parmi les cancers les plus fréquents.

Les âges médians au diagnostic et au décès sont respectivement 71 et 73 ans chez l'homme et 75 et 79 ans chez la femme ¹. Le pronostic de ces cancers est particulièrement sombre, avec une survie globale à 5 ans de seulement 25%. Il s'agit donc d'un véritable enjeu de santé publique.

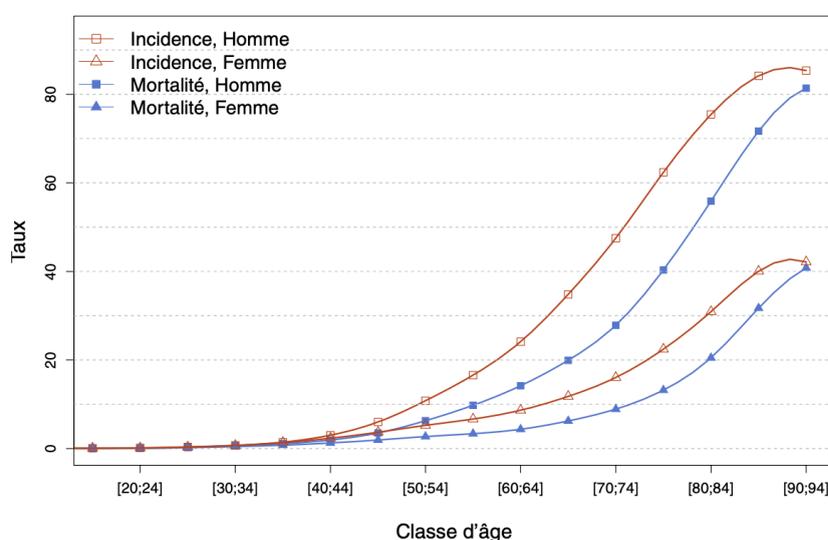


Figure 1 - Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge).

b) Dans le monde

Il s'agit de la 3ème cause de décès par cancer dans le monde, après celui des poumons et du foie. Depuis plusieurs années, l'incidence du cancer de l'estomac est en diminution grâce à une meilleure prise en charge de certains facteurs de risques, comme l'infection à *Helicobacter pylori*.

A noter qu'il existe une importante disparité géographique en termes d'incidence. En Asie l'incidence y semble 25 fois plus élevée qu'en Occident.

Ceci serait expliqué par l'exposition aux différents facteurs de risques, tels que l'alcool, l'infection à *Helicobacter Pylori*, la consommation de sel, le tabagisme...

2) Bilan diagnostic et pré-thérapeutique du cancer de l'estomac et/ou JOG

a) Rappel de la classification TNM

Tableau 1 - Classification TNM : TNCD - Chapitre 2 : Cancer de l'estomac - 17/10/2022

T	N	M
T1 : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)	Nx : ganglions non évaluables	M0 : pas de métastases
T2 : Tumeur étendue à la musculuse	N0 : pas d'envahissement ganglionnaire	M1 : métastases à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques)
T3 : Tumeur envahissant la sous séreuse (y compris ligament gastro-colique ou gastro-hépatique ou grand épiploon)	N1 : 1 à 2 ganglions régionaux métastatiques	
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	N2 : 3 à 6 ganglions régionaux métastatiques	
	N3 : 7 ou plus ganglions régionaux métastatiques	

b) Bilan diagnostic :

Le diagnostic du cancer de l'estomac et/ou de la JOG repose sur la réalisation d'une endoscopie digestive haute avec biopsies.

Concernant le bilan d'extension, il est recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté pour évaluer la résecabilité de la tumeur et la présence d'éventuelles métastases. L'échoendoscopie peut avoir sa place dans certains cas où l'examen histologique initial ne serait pas contributif. La laparoscopie est utile pour rechercher une éventuelle carcinose péritonéale. Évidemment l'évaluation clinique et biologique est nécessaire avant toute prise en charge thérapeutique.

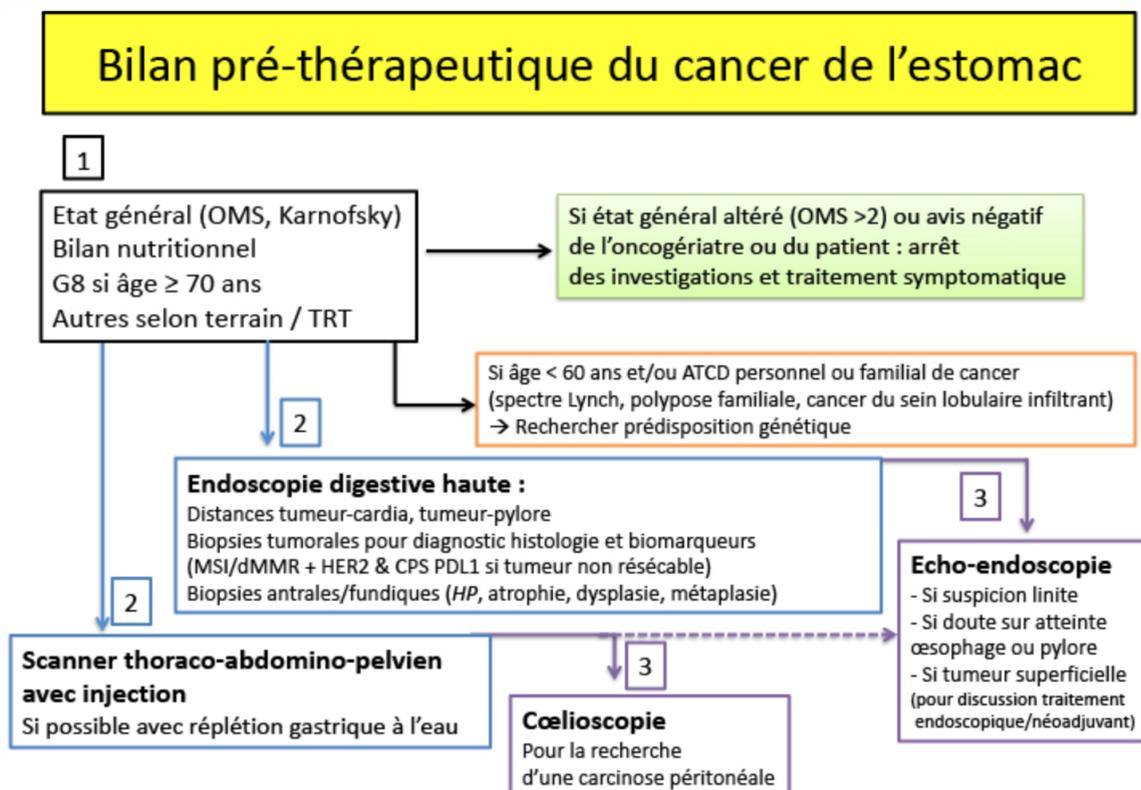


Figure 2 - Bilan préthérapeutique cancer de l'estomac TNCD - Chapitre 2 : Cancer de l'estomac - 17/10/2022

c) Éléments pronostiques histologiques :

En situation localisée, la recherche du phénotype MMR (dMMR/MSI ou pMMR/MSS) est évaluée par immunohistochimie et biologie moléculaire.

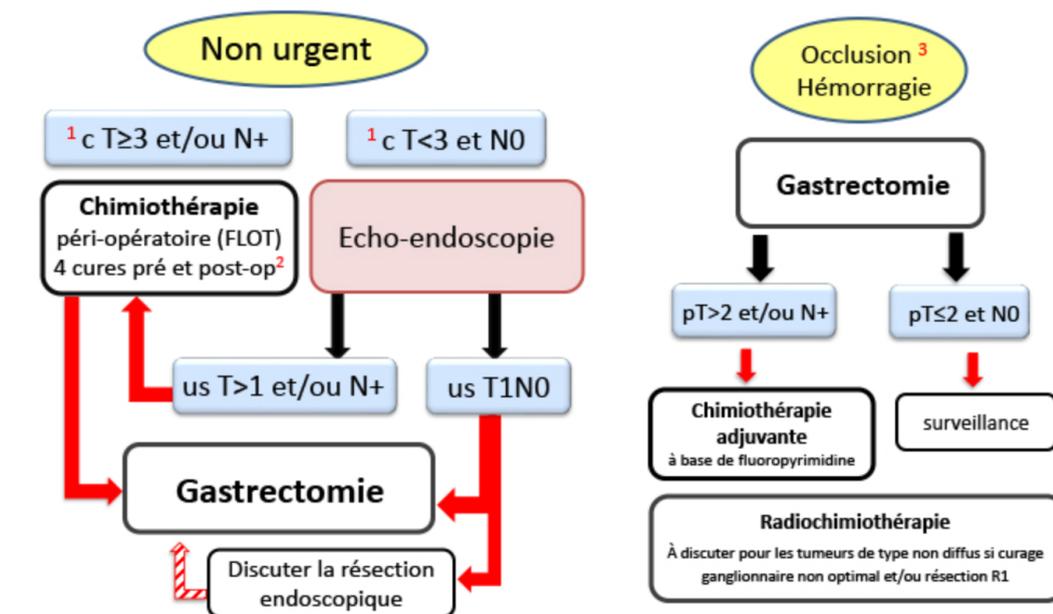
Les adénocarcinomes gastriques dMMR/MSI sont fréquents chez le sujet âgé. Ils semblent avoir un bon pronostic et ne pas bénéficier de la chimiothérapie péri-opératoire ou adjuvante ²⁻³. Ils confèrent une bonne sensibilité à l'immunothérapie.

En situation métastatique, la recherche d'une surexpression de HER2 par IHC +/- hybridation in situ est effectuée. Cette dernière permet l'ajout d'une thérapie supplémentaire par trastuzumab.

3) La prise en charge du cancer de l'estomac localisé :

Nous nous intéresserons principalement aux adénocarcinomes de l'estomac et de la JOG localisés.

Traitement de l'adénocarcinome gastrique localisé



1. CT et cN estimés sur le scanner
2. Pour les tumeurs dMMR/MSI : proposer un traitement par immunothérapie à la place de la chimiothérapie
3. Discuter un traitement alternatif par endoscopie

Figure 3 - Prise en charge thérapeutique cancer de l'estomac localisé - TNCD -

Chapitre 2 : Cancer de l'estomac - 17/10/2022

a) La résection chirurgicale :

Selon la localisation de la tumeur, deux possibilités chirurgicales sont envisageables. Pour les tumeurs du cardia, du fundus ou s'il s'agit d'une linite, la prise en charge préférentielle est la gastrectomie totale. Dans les autres cas, il est préféré une gastrectomie des 4/5ème.

Concernant le rétablissement de la continuité : quelle que soit la gastrectomie, il n'y a aucun standard. Celui-ci est laissé au choix du chirurgien. ⁴

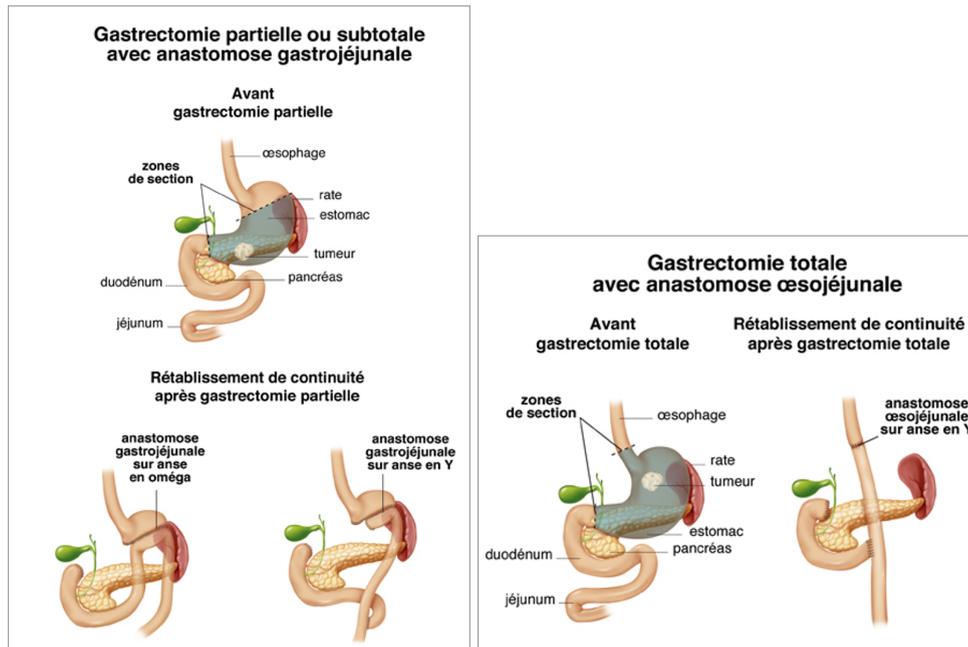


Figure 4 - Schémas gastrectomie totale et partielle avec différents retablisements de continuité - e.cancer.fr

b) La chimiothérapie périopératoire

Le traitement de référence dans le cancer de l'estomac localisé consiste en 4 cures de chimiothérapie avant et 4 cures après la prise en charge chirurgicale.

Cette prise en charge périopératoire a initialement été validée par deux essais randomisés avec traitement périopératoire versus chirurgie seule. ^{5 6}

Le triplet de chimiothérapie validé est le FLOT constitué de 5-FU, d'oxaliplatine et du docétaxel. C'est l'étude FLOT4 ⁷ réalisée en 2019 qui valide la supériorité du FLOT par rapport à l'ECF (épirubicine-cisplatine-5FU) sur la survie sans récurrence (médiane : 30 versus 18 mois) et sur la survie globale (médiane : 50 versus 35 mois). Le taux de survie à 5 ans est à 45% versus 36%.

4) Particularités du cancer de la JOG

Sur le plan chirurgical, l'œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire deux champs (médiastinal et abdominal) et médiastinectomie postérieure monobloc (technique de Lewis Santy) est le traitement de référence pour les tumeurs des tiers moyen et inférieur et de la jonction œso-gastrique Siewert I (Annexe 1). Pour les lésions plus bas situées (Siewert II et III) une gastrectomie totale élargie à l'œsophage (œsogastrectomie totale) avec anastomose œsojéjunale par voie transhiatale est réalisée.

Si la chirurgie n'est pas réalisable, une radiochimiothérapie exclusive est proposée. Dans certains cas, si la tumeur est plus avancée mais opérable et résécable il est possible d'effectuer de la radio-chimiothérapie néoadjuvante avant d'envisager une prise en charge chirurgicale.

De plus, le schéma péri-opératoire FLOT, 4 cures pré et post opératoire, est également validé dans les cancers de la JOG localisés.⁸

5) Complications et risques du traitement périopératoire

La prise en charge optimale de ce cancer à un stade localisé est lourde et non dénuée de risques.

a) Sur le plan chirurgical

Pour caractériser le risque chirurgical, les chirurgiens utilisent la classification de Clavien-Dindo (Annexe 2). C'est une méthode pour classer les complications chirurgicales en fonction de la gravité et du traitement nécessaire. Elle est composée de 7 grades (I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb et V). Le grade I correspond à tout événement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Le grade V correspond à un décès.

Dans la population générale, les principales complications de la gastrectomie ou oesophagectomie sont des troubles fonctionnels post-prandiaux (dumping syndrome, reflux), troubles métaboliques (anémie, malabsorption), troubles du transit. A ces événements s'ajoutent toutes les complications liées à une prise en charge chirurgicale, une anesthésie et un séjour à l'hôpital plus ou moins prolongé.

Certaines études ont essayé d'identifier quelques facteurs prédictifs d'une plus grande morbi-mortalité post-chirurgie des cancers oeso-gastriques chez les sujets âgés^{9 10 11 12}. Les facteurs ressortant le plus étant l'état nutritionnel du patient et son statut OMS initial (Annexe 3). S'y ajoute évidemment l'étendue de la gastrectomie: les techniques chirurgicales étant bien différentes, elles sont plus ou moins à risque (selon le nombre de voies d'abord, la durée de l'anesthésie...).

b) Sur le plan médical

Si on reprend les principales molécules de chimiothérapie utilisées dans la prise en charge de l'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oesogastrique localisée, les principaux effets secondaires restent : la myélotoxicité, la neuropathie, l'insuffisance rénale, les spasmes coronariens, le syndrome main-pied...

Chez les sujets âgés et/ou fragiles, ces effets indésirables sont souvent plus fréquents et plus marqués avec des conséquences majeures sur la qualité de vie. En pratique, les personnes âgées sont plus souvent à risque de chute par exemple. Un patient âgé souffrant déjà de troubles de l'équilibre, ou ayant déjà des difficultés à se déplacer, va avoir davantage de risque de chute avec une neuropathie surajoutée. Sachant que l'oxaliplatine et le docétaxel en sont les principaux pourvoyeurs, ces effets doivent être particulièrement pris en compte lorsque l'on démarre un traitement périopératoire¹³.

6) Données actuelles et prise en charge chez le sujet âgé

Comme dans beaucoup de pathologies, les sujets âgés sont très peu représentés dans les essais cliniques sur la prise en charge oncologique¹⁴. Les séquences thérapeutiques actuelles sont ainsi validées chez des patients plus jeunes et en meilleur état général que nos patients âgés. Ces derniers sont pourtant parmi les patients les plus touchés par les pathologies néoplasiques.

En pratique, en l'absence de recommandations adaptées, chez les sujets plus fragiles et chez qui la prise en charge périopératoire est retenue, nous nous tournons davantage vers une bi-chimiothérapie par FOLFOX (5-FU et oxaliplatine) et la réduction des doses des molécules les plus toxiques ¹⁵.

La décision du schéma thérapeutique nécessite une bonne évaluation initiale afin que les premières cures de chimiothérapie ne compromettent ni les cures suivantes ni la prise en charge chirurgicale initialement prévue. L'évaluation oncogériatrique est donc indispensable chez certains patients semblant fragiles ou avec un score G8 ≤ 14 (Annexe 4). Certaines études ont par ailleurs montré que cette évaluation permet un changement de plan de traitement dans 21% des cas ¹⁶.

Concernant les adaptations de doses, un essai, GO2, a montré que des réductions de doses étaient non inférieures en termes de survie sans progression dans les cancers oesogastriques métastatiques ¹⁷.

A l'inverse, ce n'est pas parce que le patient face à nous est âgé, qu'il faut minimiser ou sous traiter sa pathologie néoplasique. Certains patients restent robustes et peuvent bénéficier d'un traitement périopératoire complet et optimal.

7) Recherche sur données de vie réelle en oncogériatrie

Les données en vie réelle proviennent des informations issues de la pratique courante, c'est-à-dire des soins réalisés en routine. Les études en vie réelle permettent d'évaluer l'utilisation, l'efficacité et la tolérance d'un traitement, ainsi que ses enjeux médico-économiques dans la pratique de tous les jours et sur le long terme. Elles permettent d'analyser une population plus large et prennent en considération de multiples variables telles que l'histoire du patient, les co-médications ou comorbidités ou encore ses préférences en termes de traitement. Elles reflètent donc, à priori, la pratique courante du praticien.

Comme détaillé ci-dessus, les personnes âgées sont très peu représentées dans les essais cliniques randomisés, validant les prises en charge en oncologie. Les études en vie réelle pourraient ainsi être une bonne alternative en oncogériatrie. Quelques essais existent, comme l'étude de LOREZEN ¹³ mais avec un effectif réduit à 40 patients.

Il existe en France plusieurs bases de données onco-gériatriques, dont la base ELCAPA, qui collecte les données des patients bénéficiant d'une évaluation onco-gériatrique en Ile de France. Elle est source de multiples publications dans la discipline, notamment sur les cancers digestifs.

8) Objectifs principaux et secondaires de l'étude

Dans ce contexte, l'objectif principal de notre étude repose sur une évaluation de la faisabilité du traitement périopératoire dans l'adénocarcinome de l'estomac et de la JOG localisé chez les patients de plus de 75 ans.

Le critère de jugement principal est ainsi de regarder la proportion de patients de plus de 75 ans qui reçoit le traitement périopératoire complet. Nous avons défini la faisabilité de la séquence par :

- le nombre de cures cumulées en néoadjuvant supérieur ou égal à 3 cures,
- la réalisation de la chirurgie,
- le nombre de cures en adjuvant supérieur ou égal à 3 cures.

Dans un second et troisième temps, nous souhaitons comparer cette population, en termes de survie :

- à celle recevant directement le traitement chirurgical
- et à une population plus jeune bénéficiant de la stratégie péri-opératoire

MATERIELS ET METHODE :

1) Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle construite sur des données de la base FREGAT. Celle-ci est une base de données nationale, prospective, dédiée aux patients atteints de carcinomes de l'œsophage et de l'estomac. Elle comprend des données épidémiologiques, cliniques, tumorales, de suivi et de sciences sociales et de qualité de vie. Le projet FREGAT Database a vu le jour grâce au soutien financier de l'INCA dans le cadre d'un appel à projet de 2012. Il s'agit d'une base multicentrique ayant inclus des patients de nombreux hôpitaux de France, principalement au CHRU de Lille, Lyon, Marseille, Rennes, Bordeaux.. Elle comprenait 5187 inclusions au mois d'octobre 2022.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressé aux données chez les patients :

- De plus de 75 ans,
- Atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de le JOG non métastatique,
- Avec projet initial de chimiothérapie périopératoire.

Voici la description de notre travail :

1) Analyse descriptive du groupe périopératoire chez les plus de 75 ans

- Caractéristiques du patient : âge , OMS, score de qualité de vie à baseline, albumine
- Caractéristiques tumorales : TNM
- Traitement périopératoire : protocole, durée du traitement
- Taux d'accès à la chirurgie : TRG , complications post-opératoires
- Mortalité, et causes de décès

2) Analyse du critère de jugement principal = Faisabilité de la séquence: Chimio-néoadjuvante - chirurgie - chimiothérapie adjuvante

- Causes de schéma incomplet

3) Comparaison au groupe de patients périopératoire contrôle (65-74 ans) :

- Comparabilité des groupes
- Faisabilité de la séquence thérapeutique
- Analyses de survie

4) Comparaison à la population âgée de plus de 75 ans ayant bénéficié d'une chirurgie première :

- Comparabilité des groupes
- Analyses de survie

2) Méthodologie statistique :

Les analyses statistiques ont été réalisées par Mme Emeline CAILLIAU.

Il n'y a pas d'hypothèse statistique pour estimer un nombre de sujets, avec un objectif principal descriptif. La justification du nombre de sujets et la faisabilité de l'étude repose sur le nombre de sujets inclus dans FREGAT. A partir des données extraites début octobre 2022, l'effectif de la cohorte d'intérêt serait de 166 patients. Nous avons dû en exclure 7 car il existait un projet de radiochimiothérapie et 7 autres pour des données manquantes ne permettant pas de définir la séquence thérapeutique. L'effectif de la cohorte comparative de patients âgés de 75 ans et plus traités par une chirurgie première serait de 98 patients et la cohorte périopératoire comparative de patients « jeunes » serait de 341 patients.

a) Analyses principales

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Chez les patients ayant plus de 75 ans et ayant été traités en périopératoire, la fréquence de succès du traitement a été calculée avec son intervalle de confiance à 95%.

La recherche des facteurs associés au succès du traitement a été réalisée à l'aide du test du Chi-deux pour les variables qualitatives et à l'aide du test T de Student (ou U de Mann-Whitney en cas variable non Gaussienne) pour les variables quantitatives.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

b) Analyses secondaires

Les patients de plus de 75 ans traités en périopératoire ont été comparés aux patients ayant entre 65 et 74 ans également traités en périopératoire. Les caractéristiques des patients ont été décrites selon les deux groupes à comparer et l'ampleur des différences entre les groupes a été évaluée en calculant la différence standardisée absolue ; une différence standardisée absolue >10% a été interprétée comme une différence non négligeable ¹⁸ . Afin de tenir compte des potentiels facteurs de confusion, l'analyse a été réalisée en utilisant la méthode de la pondération overlap. Le score de propension a été estimé par un modèle de régression logistique multivariée, avec le groupe de traitement comme variable dépendante et tous les facteurs de confusion prédéfinis (score OMS \geq 2, pourcentage de variation du poids par rapport au poids habituel, tumeurs de stades avancés (CT \geq 3, CN \geq 1) , albumine et localisation de la tumeur) comme covariables.

Dans la cohorte non ajustée, le taux de survie a été estimé à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et comparé entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox et dans la cohorte ajustée à l'aide du même modèle pondéré par les poids. Les hazard-ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme mesure de taille d'effet.

En raison de données manquantes sur les variables de calcul du score de propension, les estimations du taux de survie à 5 ans ont été estimées après traitement des données manquantes par des imputations multiples.

Les données manquantes ont été imputées sous l'hypothèse de données manquantes aléatoires par la méthode des équations chaînées (avec m=20 imputations) en utilisant les caractéristiques des patients et le groupe de traitement. Les variables quantitatives ont été imputées par la méthode « prédictive mean matching method » et les variables qualitatives par des modèles de régression logistique (binomial, ordinale ou multinomial selon la nature et nombre de modalités)¹⁹ . Dans chaque base imputée, nous avons calculé, dans chacune des deux cohortes, le score de propension et estimé les tailles d'effet. Les tailles d'effet obtenues dans chaque jeu de données imputé ont ensuite été combinées à l'aide des règles de Rubin ²⁰ .

Le taux de succès du traitement a été comparé entre les patients de plus de 75 ans traités en périopératoire et les patients ayant entre 65 et 74 ans traités en périopératoire à l'aide du test du Chi-deux.

Chez les patients ayant plus de 75 ans, les patients traités en périopératoire ont été comparés aux patients traités par chirurgie d'emblée à l'aide des mêmes méthodes que décrites précédemment.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RÉSULTATS

1) Analyse descriptive du groupe périopératoire de plus de 75 ans

Parmi tous les patients inclus dans FREGAT, 2469 avaient un cancer de l'estomac ou de la JOG localisé et 152 d'entre eux avaient plus de 75 ans et avaient un projet de traitement périopératoire (Figure 5).

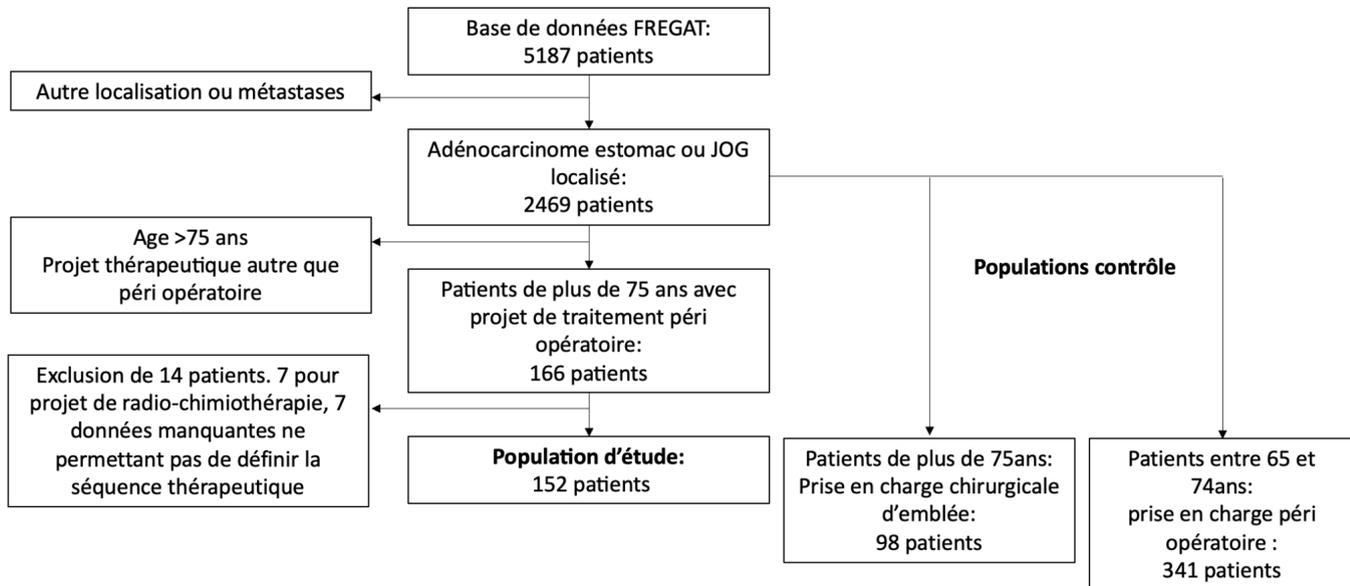


Figure 5 - Flow Chart

a) Caractéristiques de la population d'étude

Tableau 2 - Caractéristiques principales de la population d'étude - Variables quantitatives (moyenne et écart type) - Variables qualitatives (fréquence et pourcentage)

Variable	Population globale N = 152
Sexe	
Masculin	115 (75,7)
Feminin	37 (24.3)
OMS	
0	77 (53,5)
1	60 (41,7)
2	7 (4,9)
3	0
4	0
Données manquantes	8
Prise de compléments alimentaires oraux	43/144 (28.3)
Nutrition entérale par sonde	21/147 (13.8)
Nutrition parentérale	2/146 (1.3)
Âge	78,5 ± 3,1
Poids (kg) avant tout traitement	72,4 ± 14,9
Albumine (g/L) avant tout traitement	37,5 ± 6,1

Tableau 3 - Données de qualité de vie (questionnaire QLQC30)

N° de la question	Item de la question	Réponse	N = 51 (%)	N = 85 (%)
			Au moment de l'inclusion	Après traitement néoadjuvant
Q18	Etiez-vous fatigué au cours de la semaine passée ?	Pas du tout Un peu Assez Beaucoup	12 (23,5) 21 (41,2) 11 (21,6) 3 (7,8)	14 (16,5) 39 (45,9) 17 (20) 8 (9,4)
Q24	Vous êtes-vous senti déprimé au cours de la semaine passée ?	Pas du tout Un peu Assez Beaucoup	24 (47,1) 13 (25,5) 9 (17,6) 2 (5,9)	50 (58,8) 18 (21,2) 9 (10,6) 1 (1,2)
Q27	Votre état physique ou votre traitement médical vous a-t-il gêné dans votre vie sociale au cours de la semaine passée ?	Pas du tout Un peu Assez Beaucoup	22 (43,1) 14 (27,5) 7 (13,7) 6 (11,8)	32 (37,6) 25 (29,4) 12 (14,1) 8 (9,4)

Nous avons pu récolter quelques données sur le score de qualité de vie le QLQ-C30 (Annexe 5) (Tableau 3), ci-dessus les données pour quelques questions au moment de l'inclusion et après traitement néoadjuvant. Les données manquantes étaient trop importantes après prise en charge chirurgicale et traitement adjuvant.

b) Caractéristiques de la tumeur

Tableau 4 - Caractéristiques principales de la tumeur

Variable		Population globale N=152 (%)
Localisation	Oesophage (total puis selon classification Siewert)	87 (57.2)
		Siewert II : 61 (40,1)
		Siewert III : 26 (17,1)
	Estomac	65 (42.8)
cT	0-1-2	38 (30.2)
	3-4	88 (69.8)
	Données manquantes	26
cN	cN0	49 (35.8)
	cN≥1	88 (64.2)
	Données manquantes	15

Autre cancer primitif	NON	140 (92.1)
	OUI	12 (7.9)
Type histologique au diagnostic	Adénocarcinome	148 (97.4)
	Autre	4 (2.6)

Nous n'avons malheureusement pas assez de données pour préciser le statut MMR et HER2 des tumeurs de nos patients.

c) Type de traitement

i) Chimiothérapie

Tableau 5 et 6 - Type de protocole de chimiothérapie en néoadjuvant et adjuvant

	Type de protocole	N=152 (%)
Chimiothérapie en néo adjuvant	Autre	9 (6.2)
	FLOT	41 (28.1)
	Folfox	88 (60.3)
	LV5FU2	1 (0.7)
	Triplet avec anthracyclines	7 (4.8)
	Données manquantes	6

	Type de protocole	N=152 (%)
Chimiothérapie en adjuvant	Autre	3 (3.7)
	FLOT	18 (22.2)
	Folfox	48 (59.3)
	LV5FU2	8 (9.9)
	Triplet avec anthracyclines	4 (4.9)
	Données manquantes	2
	Absence de chimiothérapie adjuvante	

La plupart des patients analysés ont reçu un doublet de chimiothérapie par 5-FU et Oxaliplatine (60,3%) ou un triplet par 5-FU, Oxaliplatine et Docétaxel (28,1%) en néoadjuvant.

En adjuvant, les principaux protocoles de chimiothérapie restent le FOLFOX et le FLOT. Dans la cohorte, 69 patients n'ont pas bénéficié de traitement adjuvant.

ii) Prise en charge chirurgicale

Tableau 7 - Réponse histologique au traitement néoadjuvant (N=152(%))

Réponse histologique au traitement néoadjuvant	TRG1 : Absence de cellules tumorales résiduelles	12 (9,3)
	TRG2 : Rares cellules tumorales isolées	22 (17)
	TRG3 : Fibrose prédominante sur la tumeur	18 (14)
	TRG4 : Tumeur prédominante sur la fibrose	18 (14)
	TRG5 : Pas de régression tumorale	22 (17)
	Non évaluable/Non renseigné	37 (28,7)
	Non opérés	23

Tableau 8 - Type de chirurgie

Absence de chirurgie		23
Gastrectomie*	Totale	64 (64.0)
	Partielle	36 (36.0)
Oesophagectomie*	Totale (anastomose sur la bouche de l'oesophage)	4 (9.1)
	Subtotale (anastomose intrathoracique haute ou cervicale)	32 (72.7)
	Partielle (anastomose sous la crosse de l'azygos)	4 (9.1)
Curage ganglionnaire	NON	9 (7.0)
	OUI	120 (93.0)

**: la somme peut dépasser 152 car possible oesogastrectomie*

Concernant la prise en charge chirurgicale, on peut voir que sur nos 152 patients, 129 ont été opérés (Tableau 8). Nos données ne nous permettent pas de savoir précisément pour quelles raisons ces 23 patients n'ont pas été opérés.

A noter que le score ASA (Annexe 6) a pu être évalué chez 107 patients et qu'il était à 2 chez 63 patients (58,9%) et 3 chez 36 patients soit 33,6%.

Tableau 9 - Complications et grade selon Clavien Dindo (N=129)

Complications post opératoires	NON	58 (45.0)
	OUI	71 (55.0)
Classification de Dindo-Clavien	I	6 (8.5)
	II	30 (42.3)
	IIIa	5 (7.0)
	IIIb	20 (28.2)
	IVa	2 (2.8)
	IVb	1 (1.4)
	V	7 (9.9)

Les principales complications chirurgicales sont les fistules (29 patients), les abcès profonds (4 patients), les péritonites et les hémorragies.

Tableau 10 - Radicalité de l'exérèse chirurgicale

Radicalité de l'exérèse	R0 - limites d'exérèse microscopiquement saines	114 (88.4)
	R1 - limites d'exérèse microscopiquement envahies	4 (3.1)
	R2 - reliquat tumoral macroscopique	2 (1.6)
	Non applicable - Tumeur non réséquée	7 (5.4)
	Non renseigné	2 (1.6)

d) Données de survie

Lors du suivi à 3 ans, 53 patients sont encore vivants, soit 42,4% de l'effectif initial.

Sachant que nous avons 27 données manquantes.

Tableau 11 : Causes principales de décès

Cause de décès (n=78)	Cancer oesogastrique	51 (65.4)
	Toxicité du traitement du cancer oesogastrique	1 (1.3)
	Autre cancer	1 (1.3)
	Maladie intercurrente	3 (3.8)
	Autre	22 (28.2)

2) Critère de jugement principal : Faisabilité du traitement périopératoire chez les plus de 75 ans

Notre objectif principal était de voir quelle est la faisabilité du traitement périopératoire chez les patients de plus de 75 ans ayant un cancer de l'estomac ou de la JOG localisé.

On retrouve pour ces analyses 61 succès soit 40,13% avec un IC [32,3 ; 47,9].

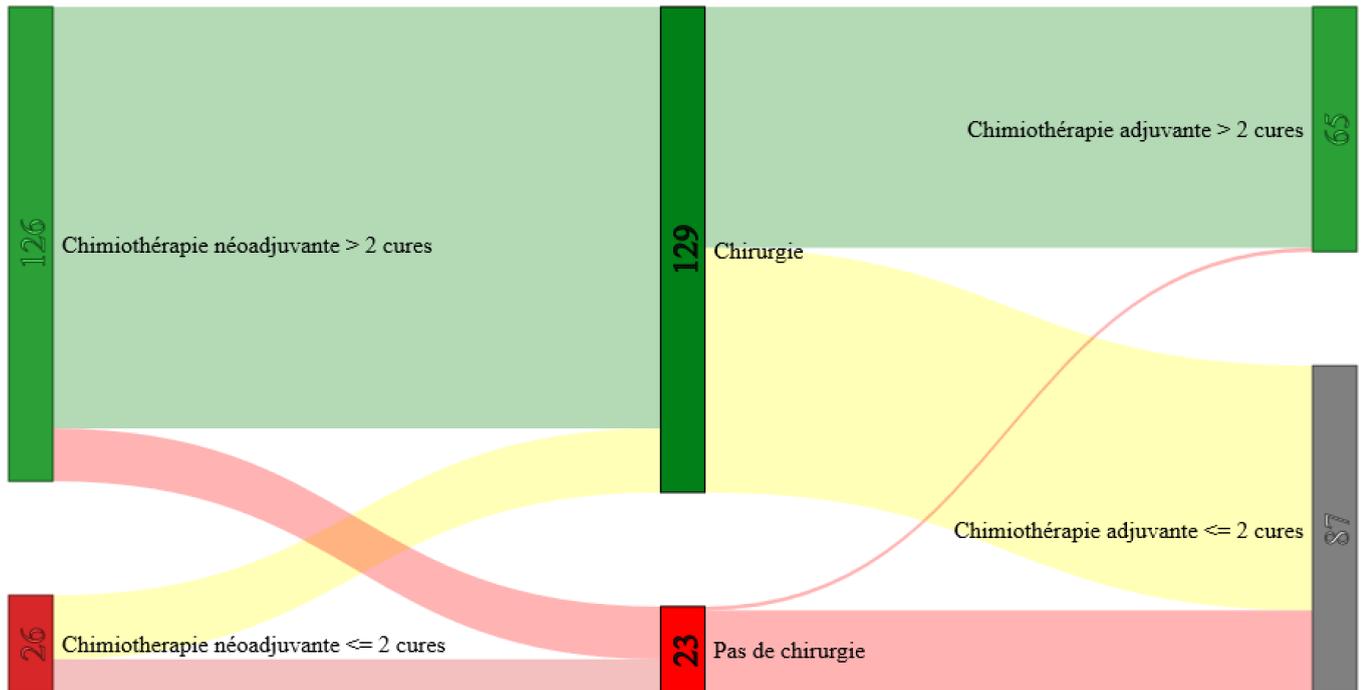


Figure 6 - Représentation des trajectoires des patients, selon diagramme de Sankey

a) Facteurs associés au succès

Tableau 12 - Facteurs associés au succès du traitement périopératoire chez les plus de 75 ans.

Variable	Echec N= 91	Succès N= 61	p-value
Statut OMS T1 0-1 ≥2	79 (92,9) 6 (7,1)	58 (98,3) 1 (1,7)	NA : effectif<8
Primitif Oesophage Estomac	56 (61,5) 35 (38,5)	31 (50,8) 30 (49,2)	0,19
Protocole de chimiothérapie en néoadjuvant Autre FLOT FOLFOX LV5FU2 Triplet avec anthracyclines	6 (7,1) 22 (25,9) 52 (61,2) 1 (1,2) 4 (4,7)	3 (4,9) 19 (31,1) 36 (59) 0 (0) 3 (4,9)	NA : effectif<8
Chirurgie réalisée Oesophagectomie Gastrectomie Les deux	6 (9,8) 40 (65,6) 15 (24,6)	16 (26,2) 38 (62,3) 7 (11,5)	0,023
Poids (kg) avant tout traitement (moyenne ± écart type)	71,7 ± 15,3	73,5 ± 14,3	0,47
Albumine (g/L) avant tout traitement (moyenne ± écart-type)	36,9 ± 6,1	38,3 ± 6,1	0,26

* Variables qualitatives: réalisation d'un test de Chi 2. Variables quantitatives: réalisation d'un test de Student.

Comme montré dans le tableau 12, seul le type de chirurgie est associé de façon significative au succès de réalisation du traitement périopératoire, en faveur de la gastrectomie.

b) Causes de schéma incomplet

En raison de données manquantes trop importantes, il est difficile de répondre à la question des causes de schéma incomplet et de faire ressortir des variables associées à l'échec.

3) Comparaison aux patients entre 65 et 74 ans ayant eu un traitement périopératoire

Tableau 13 - Comparaison des caractéristiques de baseline des deux populations pour le traitement périopératoire

Variable	65-74 ans (N=341)	>75 ans (N=152)	ASD (%)
Albumine (g/L) à inclusion	38,7 ± 6,2	37,8 ± 6,1	14,4
Perte de poids (kg)	6,2 ± 8,2	5,9 ± 6,7	5
OMS à l'inclusion ≥2	18 (5,4)	7 (4,8)	2,8
CT ≥ 3	238 (69,9)	105 (69,1)	1,7
CN ≥ 1	230 (67,5)	97 (63,8)	7,9
Primitif : Estomac	141 (41,3)	65 (42,8)	2,9
IMC	26,3 ± 5,5	25,5 ± 4,3	
Type histologique : ADK	338 (99,1)	148 (97,4)	

Les valeurs sont des nombres pour les variables qualitatives et des moyennes ± écart-type pour les variables quantitatives. Les ASD ont été calculés pour les variables utilisées pour le score de propension.

Nos deux populations semblent tout à fait comparables par rapport aux variables sélectionnées. Le seul facteur potentiel de confusion est l'albumine. (Tableau 13)

Par rapport à une population plus jeune ayant reçu le traitement périopératoire, nous ne retrouvons pas de différence significative en termes de survie.

Avant pondération, il n'y a pas de différence majeure entre les groupes avec un taux de survie à 36,3% entre 65 et 74 ans et 37,7% chez les plus de 75 ans. Le test de comparaison est non significatif avec un HR à 1,5. (Tableau 14)

Après pondération (ajustement sur les facteurs de confusion), on retrouve les mêmes taux de survie à 5 ans et un HR à 1,19 [0,80 ; 1,76] avec une p-value à 0,38. L'interaction entre les sous-groupes succès et échecs est également non significative. (Tableau 14)

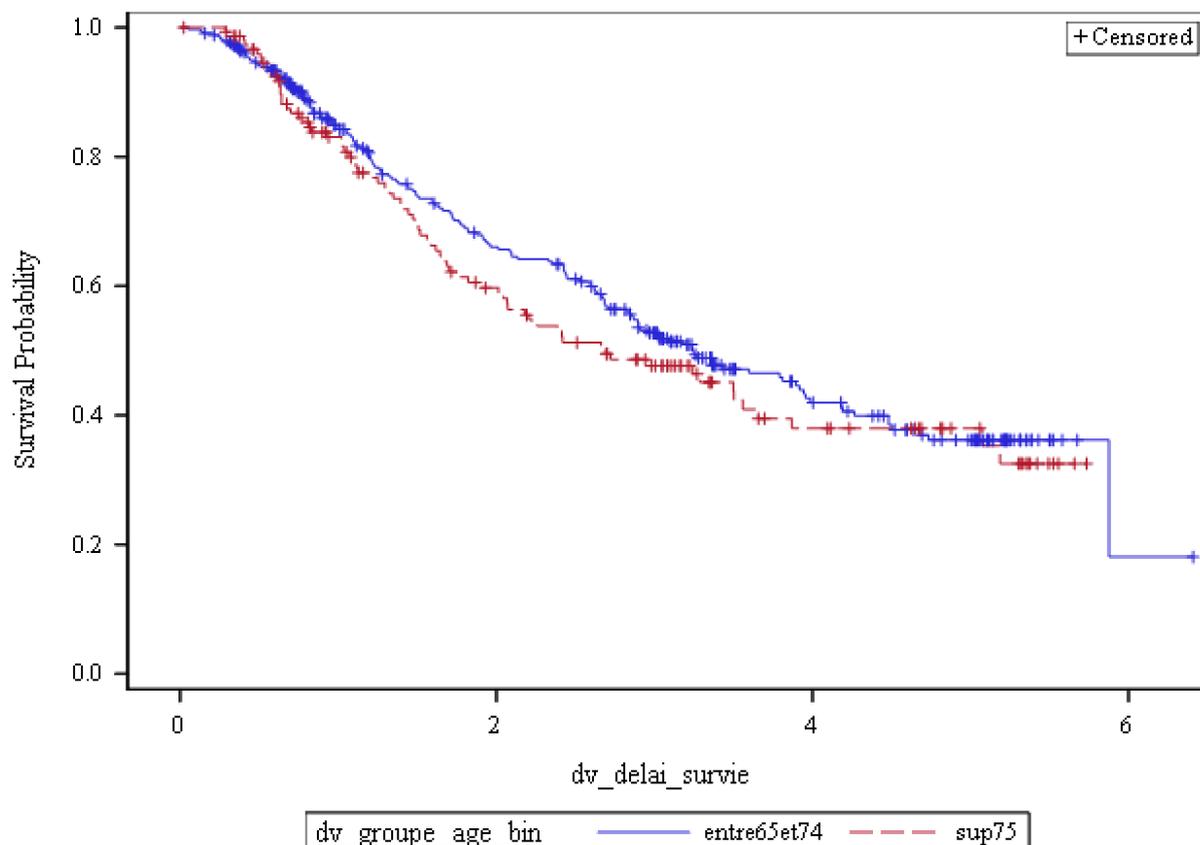


Figure 7 - Courbe de survie à 5 ans des patients entre 65 et 74 ans et de plus de 75 ans pris en charge de façon périopératoire

Tableau 14 - Comparaison entre les patients de plus de 75 ans ayant bénéficié de la prise en charge périopératoire vs les patients ayant entre 65 et 74 ans ayant bénéficié de la même prise en charge. Taux de survie à 5 ans, avant et après ajustement.

	65-74 ans	>75 ans	HR (IC95%)	p-value
Non ajusté	0,36288	0,37647	1,15 [0,88 ; 1,51]	0,30
Après pondération	0,36903	0,37217	1,19 [0,80 ; 1,76]	0,38

Le taux de succès est de 52,79% dans le groupe 65-74 ans et 40,13% chez les plus de 75 ans. Différence significative du taux de succès entre les deux groupes avec une p-value à 0,009. Ces dernières analyses sont non ajustées sur les facteurs potentiels de confusion.

4) Comparaison aux patients de plus de 75 ans ayant eu une chirurgie première

Tableau 15 - Comparaison des caractéristiques de baseline pour les patients de plus de 75 ans recevant la prise en charge périopératoire vs chirurgie première.

Variable	Chirurgie (N=98)	Périopératoire (N=152)	ASD (%)
Albumine (g/L) à inclusion	36,6 ± 5,8	37,6 ± 6	17,4
Perte de poids (Kg)	6,3 ± 8,8	5,9 ± 6,9	5,6
OMS à l'inclusion ≥2	15 (15,7)	8 (5,2)	34,8
CT ≥ 3	62 (63)	105 (69,4)	13,5
CN ≥ 1	28 5(28,5)	97 (63,9)	75,9
Primitif : Estomac	77 (78,6)	65 (42,8)	78,8
IMC	25 ± 4,2	25,5 ± 4,3	
Type histologique : ADK	93 (94,9)	148 (97,4)	

Les valeurs sont des nombres pour les variables qualitatives et des moyennes ± écart-type pour les variables quantitatives. Les ASD ont été calculés pour les variables utilisées pour le score de propension.

Les deux populations semblent comparables sur les caractéristiques de baseline, hormis sur l'OMS à l'inclusion, l'albumine, sur le statut ganglionnaire et le primitif. Ce sont sur ces facteurs de confusion, avec des ASD > 10%, que nous avons pu ajuster. (Tableau 15)

Nous n'avons pas trouvé de différence significative sur la mortalité entre les patients ayant bénéficié d'un traitement périopératoire et ceux qui ont directement accédé à un traitement chirurgical. Le taux de survie à 5 ans est de 37,6% chez les patients ayant bénéficié d'un traitement périopératoire et de 31,3% chez ceux ayant eu directement une prise en charge chirurgicale (Tableau 16).

Ces résultats sont les mêmes après ajustement sur les facteurs de confusion, avec un taux de survie à 5 ans de 39,3% pour le traitement périopératoire et de 32,5% pour le traitement chirurgical. Le hazard-ratio est de 0,83 avec un IC [0,46 ; 1,50] et un p non significatif à 0,54.

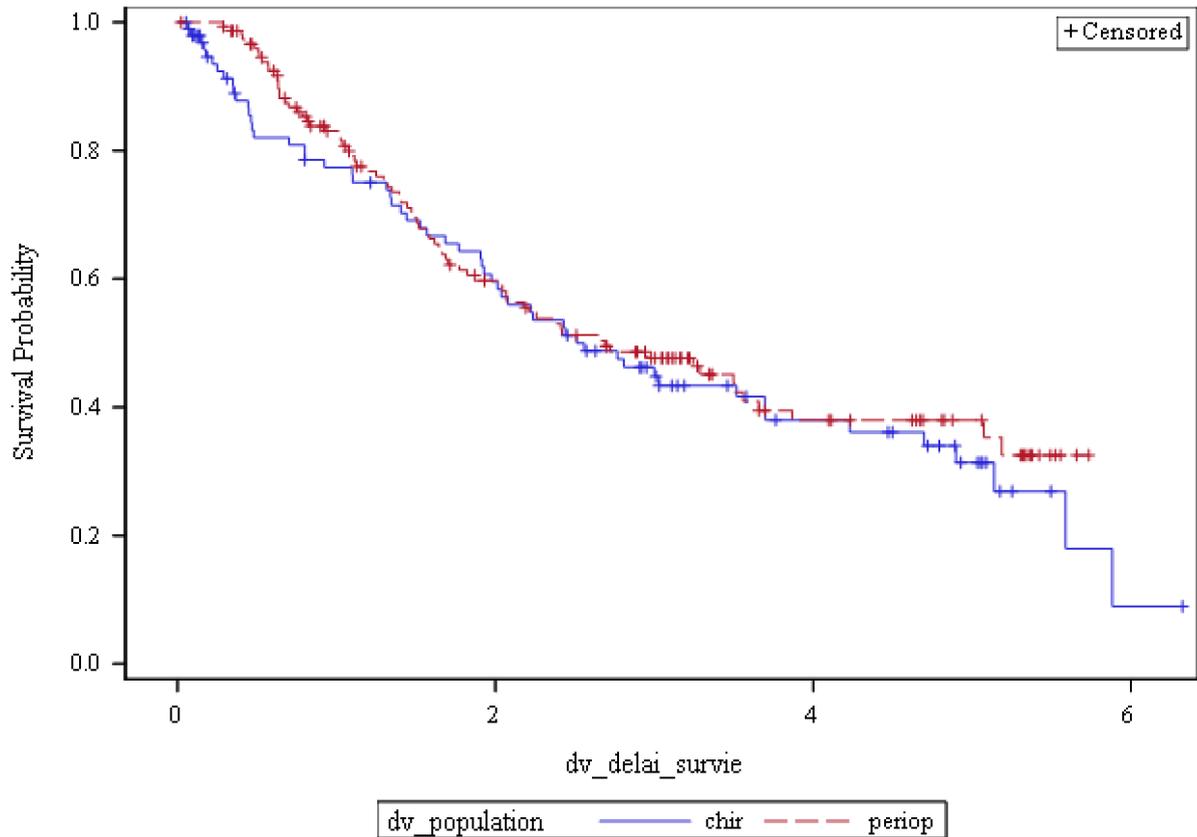


Figure 8 - Courbe de survie à 5 ans chez les patients de plus de 75 ans pris en charge en périopératoire ou chirurgie d'emblée.

Tableau 16 - Comparaison entre les patients de plus de 75 ans ayant bénéficié de la prise en charge périopératoire vs chirurgie. Taux de survie à 5 ans, avant et après ajustement.

	Chirurgie d'emblée	Périopératoire	HR (IC95%)	p-value
Non ajusté	0,31367	0,37666	0,83 [0.46 ; 1.50]	0,51
Après pondération	0,32520	0,39347	0.89 [0.63 ; 1.26]	0,54

DISCUSSION

Dans la présente étude, nous avons analysé principalement 152 patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JOG localisé et âgés de plus de 75 ans. L'âge moyen était de 78,3 ans, il s'agissait principalement d'hommes (75,7%) avec un stade OMS initial pour la plupart à 0 ou 1.

Sur le plan nutritionnel, la plupart des patients avaient une albumine dans les normes avant de débiter un traitement par chimiothérapie (moyenne à 37,5 g/L) et une faible partie d'entre eux étaient déjà sous CNO (28,3%) ou nutrition artificielle (entérale 13,8% , parentérale 1,3%). L'évolution au cours de la prise en charge périopératoire montre, malgré les données manquantes, une tendance à la baisse des marqueurs nutritionnels. Effectivement, la valeur moyenne de l'albuminémie à la fin du traitement périopératoire est à 34 g/L, la perte de poids moyenne est de 5,8 kg.

Dans l'étude ELCAPA 05 (cohorte gériatrique), les patients ayant un cancer digestif étaient davantage dénutris que les autres (28,6 vs 13,3%), les autres facteurs associés à la dénutrition étaient les troubles neurocognitifs, la dépression et le risque de chute ²¹.

Les cancers gastriques et de l'oesophage sont parmi les plus à risque de dénutrition protéino énergétique avec des chiffres pouvant aller jusqu'à 85% ²². La population que nous avons étudiée semble donc plutôt robuste et sélectionnée.

Nous avons pour objectif d'analyser les scores de qualité de vie de nos patients, avant le traitement et au cours des différentes étapes de la prise en charge périopératoire. Sur le peu de données disponibles, nous avons regardé les résultats sur quelques items du QLQ C30. Les patients ayant répondu à ce questionnaire ne semblaient pas être trop impactés par le traitement néoadjuvant.

Plusieurs essais ont étudié l'impact des traitements du cancer gastrique sur la qualité de vie. Il s'agit d'un facteur de plus en plus important et présent dans les études, surtout en oncologie et chez les sujets âgés. La plupart des étapes thérapeutiques dans la prise en charge des cancers oesogastrique ont un impact sur la fatigue, la vie sociale, les douleurs, la forme physique ^{23 24 25} .

Dans ce contexte, les essais incluent davantage les questionnaires de qualité de vie dans leurs travaux, ces items étant tout aussi importants que la survie.

Sur le plan médical, on peut voir que la plupart des patients ont reçu un schéma thérapeutique par FOLFOX plutôt que du FLOT. Ceci en néoadjuvant, ainsi qu'en adjuvant. Nous n'avons pas de détails sur l'intensité des doses. Le schéma périopératoire par FLOT validé dans l'essai FLOT4 ⁷ peut donc sembler moins adapté chez nos patients âgés. Néanmoins dans notre analyse, les patients ayant reçu du FLOT en première intention, n'ont pas une moindre faisabilité de l'ensemble de la séquence, ce qui témoigne probablement du caractère robuste des patients de la cohorte.

Les adaptations thérapeutiques sont expliquées notamment par la toxicité des molécules de chimiothérapie, en néo adjuvant, on retrouve dans notre étude une toxicité sévère de 7,6% et de 8,8 % en adjuvant.

Certains essais ont réussi à montrer une absence de différence significative en termes de toxicité entre les patients de plus et moins de 70 ans ²⁶ .

Le choix du schéma thérapeutique et de l'adaptation de dose dépendent de l'état général du patient et non de son âge, d'où l'importance d'une bonne évaluation initiale ²⁷ .

Sur le plan chirurgical, il y a eu davantage de gastrectomies totales que partielles (64% versus 36%) mais plus d'oesophagectomie sub partielle que totale. Pour rappel, notre cohorte était composée de nombreux cancers de la jonction œso-gastrique, ce qui est probablement lié à un effet centre-expert.

L'étendue de la chirurgie semblait être un facteur pronostique de complications de classe 3B de la classification de Clavien dindo ²⁸ .

On retrouve dans notre étude 55% de complications post opératoires avec 28,2% Clavien dindo 3b.

Nous avons malheureusement peu de données sur le type des complications les plus fréquentes.

Les facteurs prédictifs de complications post opératoires dans les cancers oesogastriques semblent, comme la chimiothérapie, dépendre principalement des caractéristiques de baseline des patients et non pas de leur âge pris isolément ¹¹ .

Les principaux résultats de notre travail montrent un taux de faisabilité du traitement périopératoire dans le cancer de l'estomac et de la jonction oesogastrique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 40,1%. Le type de chirurgie est la seule variable associée de façon significative au succès.

A noter que le critère de jugement principal reste plutôt arbitraire sur le nombre de cures, n'ayant pas de seuil défini dans la littérature.

Ces résultats sont difficilement comparables à d'autres études compte tenu du peu de données disponibles sur le sujet. Une étude avait évalué également la faisabilité du traitement périopératoire dans le cancer gastro-oesophagien mais à des stades plus avancés, sur un effectif moins grand et composé de patients plus jeunes (âge médian : 70 ans). Les principaux résultats étaient que 25,6% des patients ont réalisé l'entièreté du traitement périopératoire, il ressortait également que seulement 75% des patients affectés à la chirurgie sont suffisamment disposés et en forme pour finalement subir une résection ¹³.

En comparant cette population aux patients plus jeunes (65-74 ans), ayant bénéficié du même traitement périopératoire, on ne constate pas de différence significative en termes de survie même après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion.

De nouveau, en comparant notre groupe d'intérêt aux patients de la même tranche d'âge ayant bénéficié directement d'une prise en charge chirurgicale, on retrouve une absence de différence significative en termes de survie, ceci également après ajustement.

S'agissant d'une étude en ITT, les patients finalement non opérés ont été pris en compte dans les analyses de survie.

Nous avons également cherché à analyser la proportion de patients ayant bénéficié du schéma complet entre les deux groupes d'âge pour la prise en charge périopératoire, dans ces analyses on retrouve une différence significative entre les deux groupes ($p=0,009$), en faveur du groupe le plus jeune.

Les points forts de notre étude sont un nombre élevé de patients. Il s'agit d'une étude multicentrique, sur des données de vie réelle et donc représentative des pratiques actuelles.

Parmi les points faibles, on retrouve la nature de l'étude qui est observationnelle. Il existe un réel manque de données gériatriques ainsi que des données manquantes sur des variables, qui nous semblaient pertinentes. Les patients inclus dans FREGAT étaient probablement in fine peu gériatriques et dans l'ensemble robustes au moment de l'inclusion, ce qui limite la validité externe de l'étude.

Les perspectives ouvertes par cette étude sont la nécessité grandissante d'avoir des essais spécifiques aux patients âgés, ou davantage représentatifs de la population. En effet, les patients âgés restent principalement concernés par les pathologies néoplasiques. Nous avons donc besoin d'essais/outils afin d'avoir une prise en charge plus adaptée à nos patients gériatriques. C'est l'objectif du G-CODE, créé par un ensemble de gériatres, dont le but était de définir un ensemble de base de données gériatriques à collecter méthodiquement dans les essais cliniques sur le cancer chez les personnes âgées, permettant une comparaison entre les essais.

Ce dernier comprend les items suivant : l'évaluation sociale, l'autonomie fonctionnelle (ADL et iADL), la mobilité (Timed Up and Go test), la nutrition (perte de poids, IMC), la cognition (mini COG), l'humeur (mini GDS) ainsi que les comorbidités (index de Charlson) ^{29 30} .

Ces items sont retrouvés par exemple dans certaines études de la cohorte ELCAPA. Dans l'une de ces études, les facteurs prédicteurs de l'évaluation gériatrique associés à la portabilité à 1 an du cancer étaient : le site tumoral, le statut métastatique, l'âge, la dénutrition et les comorbidités ³¹ .

Même si nous n'avons pas les données au sujet du statut MSI, les inclusions étant sûrement trop anciennes, il nous semblait important d'évoquer les perspectives qu'ouvrent les thérapies associées. Comme déjà expliqué en introduction, les patients atteints d'un adénocarcinome oesogastrique avec un statut MSI ne bénéficient pas de chimiothérapie et semblent avoir un meilleur pronostic. En effet, la chimiothérapie reste très toxique par rapport à l'immunothérapie bien mieux tolérée surtout chez les patients âgés.

Depuis quelques années se développe la préhabilitation, programme de préparation avant intervention chirurgicale. Elle permet de limiter les complications postopératoires et d'améliorer la vitesse de récupération en préparant les patients en amont d'une chirurgie majeure. Il s'agit d'une optimisation qui semble très adaptée à une population fragile et âgée. Des études sur petits effectifs ont déjà été menées afin d'évaluer l'impact de ces interventions sur la faisabilité du traitement chez les patients atteints de cancers oesogastriques ³². Les résultats semblent plutôt prometteurs et incitent à intégrer ces programmes dans nos pratiques, ainsi qu'à avoir des essais à plus grande échelle.

Grâce à cette étude, on peut mettre en évidence que les patients âgés atteints de cancer oesogastrique meurent principalement de leur cancer, dans cette population âgée à l'état général initial conservé.

Cela pose question pour des patients âgés plus fragiles, chez qui la séquence thérapeutique optimale est plus difficile à mettre en œuvre.

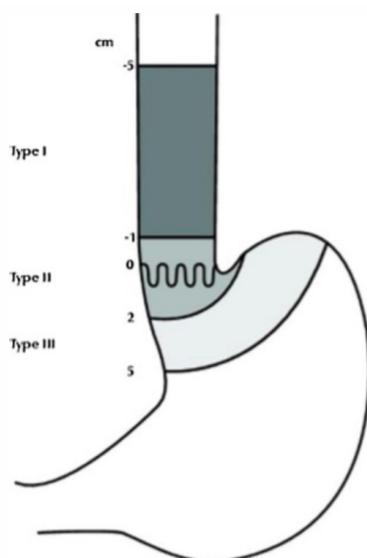
Il existe un besoin de recommandations et d'adaptations de prise en charge pour les patients âgés atteints de cancers oesogastriques. La mortalité de ces pathologies reste très élevée (à 3 ans) ce qui devrait nous conforter dans l'idée d'optimiser les protocoles thérapeutiques.

CONCLUSION

La faisabilité du traitement périopératoire chez les patients âgés atteints d'un adénocarcinome oesogastrique localisé semble compromise par la lourdeur du schéma thérapeutique et les fragilités initiales du patient. Au vu de l'épidémiologie actuelle de ces pathologies, il existe un intérêt évident à intégrer davantage de données gériatriques dans les essais thérapeutiques, et les cohortes observationnelles.

Annexes :

Annexe 1: Classification Siewert : *TNCD - Chapitre 1 Cancer de l'oesophage et de la jonction oesogastrique.*



Annexe 2 : Classification Clavien 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 3 : Statut OMS

Score	
1	Patient sain, en bonne santé
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 prélève les organes pour greffe

Annexe 4 : Score G8

Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)	Réponses	Cotations
Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) ²	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Score total		/17
Interprétation	> 14 = Prise en charge standard ≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée	

Annexe 5 : Questionnaire QLQC30

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4

Annexe 6: Classification ASA

Index de performance (PS) de l'OMS	
0	Activité normale
1	Activité restreinte : autonome et capable de travaux légers durant la journée
2	Activité réduite de 50% : autonome mais incapable de soutenir un travail
3	Confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps : autonomie réduite
4	Confiné au lit en permanence, totalement dépendant

Références bibliographiques

1. Synthese_Estimations nationales incidence et mortalite par cancer_juillet_2019.pdf.
2. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(35):3392-3400. doi:10.1200/JCO.19.01124
3. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1197-1203. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6762
4. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and Liver Disease*. 2018;50(8):768-779. doi:10.1016/j.dld.2018.04.025
5. 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(13):1715-1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa055531
7. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, 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. *The Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
8. tncd_chap-01-cancer_oesophage_et_jog_25-07-2022.pdf. Accessed April 22, 2023.
https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-01-cancer_oesophage_et_jog_25-07-2022.pdf
9. Shin HS, Oh SJ, Suh BJ. Factors related to morbidity in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomies. *J Gastric Cancer*. 2014;14(3):173-179. doi:10.5230/jgc.2014.14.3.173
10. Tran TB, Worhunsky DJ, Squires MH, et al. Outcomes of Gastric Cancer Resection in Octogenarians: A Multi-institutional Study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4371-4379. doi:10.1245/s10434-015-4530-3
11. Takama T, Okano K, Kondo A, et al. Predictors of postoperative complications in elderly and oldest old patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):653-661. doi:10.1007/s10120-014-0387-6
12. Nienhueser H, Kunzmann R, Sisic L, et al. Surgery of gastric cancer and esophageal cancer: Does age matter? *J Surg Oncol*. 2015;112(4):387-395. doi:10.1002/jso.24004
13. Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, Schmalenberg H, Jäger E, Al-Batran SE.

- Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(3):519-526. doi:10.1038/bjc.2012.588
14. Canoui-Poitaine F, Lièvre A, Dayde F, et al. Inclusion of Older Patients with Cancer in Clinical Trials: The SAGE Prospective Multicenter Cohort Survey. *Oncologist*. 2019;24(12):e1351-e1359. doi:10.1634/theoncologist.2019-0166
 15. Haag GM, Byl A, Jäger D, Berger AK. Perioperative Chemotherapy in Elderly Patients with Locally Advanced Adenocarcinoma of the Stomach and the Esophagogastric Junction: A Retrospective Cohort Analysis of Toxicity and Efficacy at the National Center for Tumor Diseases, Heidelberg. *Oncology*. 2017;92(5):291-298. doi:10.1159/000458531
 16. Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3636-3642. doi:10.1200/JCO.2010.31.0664
 17. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):869. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0848
 18. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2009;28(25):3083-3107. doi:10.1002/sim.3697
 19. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*. 2011;45:1-67. doi:10.18637/jss.v045.i03
 20. rubin-imputation.pdf. Accessed September 1, 2023. <http://www.yaroslavvb.com/papers/rubin-imputation.pdf>
 21. Paillaud E, Liuu E, Laurent M, et al. Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumoursite and metastatic status. The ELCAPA-05 cohort study. *Clinical Nutrition*. 2014;33(2):330-335. doi:10.1016/j.clnu.2013.05.014
 22. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005;9:S51-S63. doi:10.1016/j.ejon.2005.09.007
 23. Schütte K, Schulz C, Middelberg-Bispinig K. Impact of gastric cancer treatment on quality of life of patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;50-51:101727. doi:10.1016/j.bpg.2021.101727
 24. Rausei S, Mangano A, Galli F, et al. Quality of life after gastrectomy for cancer evaluated via the EORTC QLQ-C30 and QLQ-STO22 questionnaires: surgical considerations from the analysis of 103 patients. *Int J Surg*. 2013;11 Suppl 1:S104-109. doi:10.1016/S1743-9191(13)60028-X
 25. van den Boorn HG, Stroes CI, Zwinderman AH, et al. Health-related quality of life in curatively-treated patients with esophageal or gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020;154:103069. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103069
 26. 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(1):76-82. doi:10.1007/s10120-011-0068-7
 27. Möhring C, Timotheou A, Mańczak A, et al. Efficacy and tolerability of

- fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in unselected patients with advanced gastric and gastroesophageal cancer: does age really matter? *J Cancer Res Clin Oncol*. Published online June 28, 2022. doi:10.1007/s00432-022-04109-8
28. Lee KG, Lee HJ, Yang JY, et al. Risk Factors Associated with Complication Following Gastrectomy for Gastric Cancer: Retrospective Analysis of Prospectively Collected Data Based on the Clavien–Dindo System. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(7):1269-1277. doi:10.1007/s11605-014-2525-1
 29. Paillaud E, Soubeyran P, Caillet P, et al. Multidisciplinary development of the Geriatric Core Dataset for clinical research in older patients with cancer: A French initiative with international survey. *Eur J Cancer*. 2018;103:61-68. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.137
 30. Paillaud E, Cudennec T, Caillet P, Bellera C, Mathoulin-Pélissier S, Soubeyran P. [Clinical trials and elderly patients with cancer, the Geriatric Core Dataset (G-Code) tool]. *Soins Gerontol*. 2019;24(137):35-37. doi:10.1016/j.sger.2019.03.010
 31. Ferrat E, Paillaud E, Laurent M, et al. Predictors of 1-Year Mortality in a Prospective Cohort of Elderly Patients With Cancer. *GERONA*. 2015;70(9):1148-1155. doi:10.1093/gerona/glv025
 32. Allen SK, Brown V, White D, et al. Multimodal Prehabilitation During Neoadjuvant Therapy Prior to Esophagogastric Cancer Resection: Effect on Cardiopulmonary Exercise Test Performance, Muscle Mass and Quality of Life—A Pilot Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(3):1839-1850. doi:10.1245/s10434-021-11002-0

AUTEURE : Delebarre Elise

Date de soutenance : 29 septembre 2023

Titre de la thèse : Faisabilité du traitement périopératoire du cancer de l'estomac ou de la jonction œsogastrique localisé chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Thèse - Médecine - Lille « 2023 »

Cadre de classement : *Gériatrie*

DES + FST/option : *DES de Gériatrie*

Mots-clés : Patients âgés, adénocarcinome œsogastrique localisé, périopératoire

Résumé :

Contexte : Les cancers œsogastriques se trouvent parmi les cancers les plus fréquents en France et sont la 3ème cause de décès par cancer dans le monde. Il s'agit d'une pathologie avec une espérance de vie limitée qui survient particulièrement chez les sujets âgés. Les standards de prise en charge de l'adénocarcinome de l'estomac et de la JOG localisés ont été mis en place récemment et semblent peu adaptés pour une population fragile et âgée.

Méthode: Il s'agit d'une étude observationnelle construite sur les données de la base FREGAT, base nationale, prospective et multicentrique. L'objectif principal était de regarder la proportion de patients de plus de 75 ans recevant le traitement périopératoire complet. Nous avons défini la faisabilité de la séquence par le nombre de cures cumulées en néoadjuvant et en adjuvant supérieur ou égal à 3 associé à une réalisation de la chirurgie.

Nous souhaitons également comparer cette population d'intérêt à celle recevant directement le traitement chirurgical et à une population plus jeune afin d'analyser la survie à 5 ans.

Résultats : Nos patients analysés dans le groupe d'intérêt (152 au total) ont un âge moyen à 78,5 ans, sont principalement des hommes (75,7%), en très bon état général (OMS 0-1 (95,2%)) et avec un état nutritionnel correct (albumine moyenne à 37,5 g/L). La proportion de patients recevant le traitement périopératoire complet est évaluée à 40,13%. Le seul facteur associé de façon significative au succès est le type de chirurgie réalisé. En comparaison au groupe plus jeune et au groupe recevant directement la chirurgie nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de survie à 5 ans.

Conclusion : La faisabilité du traitement périopératoire chez les patients âgés atteints d'un adénocarcinome œsogastrique localisé semble compromise par la lourdeur du schéma thérapeutique et les fragilités initiales du patient. Au vu de l'épidémiologie actuelle de ces pathologies, il existe un intérêt évident à intégrer davantage de données gériatriques dans les essais thérapeutiques.

Composition du Jury :

Président : Professeur François PUISIEUX

Assesseurs : Professeur Clarisse EVENO et Docteur Yaohua CHEN

Directeur de thèse : Dr Nicolas BERTRAND