



HAL
open science

Évaluation de l'impact pronostique du Tumor Regression Grade (TRG) et des Taxanes chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique traité par chimiothérapie péri-opératoire et chirurgie

Antoine Lefevre

► To cite this version:

Antoine Lefevre. Évaluation de l'impact pronostique du Tumor Regression Grade (TRG) et des Taxanes chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique traité par chimiothérapie péri-opératoire et chirurgie. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04773887

HAL Id: dumas-04773887

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04773887v1>

Submitted on 8 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.1

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2024

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 14/06/2024

Par

Antoine LEFEVRE

Évaluation de l'impact pronostique du Tumor Regression Grade (TRG) et des Taxanes chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique traité par chimiothérapie péri-opératoire et chirurgie

Dirigée par M. le Docteur Christophe Louvet

JURY

M. le Professeur François Goldwasser	Président
M. le Docteur Christophe Louvet	Directeur
M. le Professeur Thierry André	Membre du jury
M. le Professeur Christophe Tournigand	Membre du jury
Mme la Docteure Marine Lefèvre	Membre du jury

Remerciements

Je remercie le Pr François GOLDWASSER qui a accepté d'être président de mon jury ; mon semestre dans votre service m'a permis de m'épanouir dans cette spécialité qu'est l'oncologie médicale, et il me tarde de travailler à nouveau chez vous.

Je remercie la Dr Marine LEFÈVRE, le Pr Christophe TOURNIGAND, Pr Thierry ANDRÉ d'avoir accepté de participer à ce jury, merci pour votre disponibilité et votre expertise.

Merci également au Dr Stéphane BONNET d'avoir donné son accord pour participer au jury de thèse

Je tiens vivement à remercier le Dr Christophe LOUVET, qui m'a fait confiance, et accompagner tout au long de cette thèse. Merci pour votre bienveillance et de vos conseils.

Merci à Dewy VERNEREY et Julie HENRIQUES du CHU de Besançon pour leur aide précieuse pour les analyses statistiques, ce travail n'aurait pas été aussi bien réussi sans vous.

A ma famille.

A ma mère. Merci pour ton soutien sans faille depuis le début, de m'avoir toujours soutenu dans les hauts, et surtout dans les bas. Tu as été ma première supportrice et j'espère avoir mérité tous tes efforts.

A mon père. Merci pour tes conseils et ta sagesse, j'espère que tu es fier de moi. Merci des valeurs que tu m'as inculquées. Et allez le Stade Français.

A ma sœur et mes frères. Vous êtes des piliers essentiels de ma vie, je suis fier de faire partie de cette fratrie.

A Agathe. Cela n'aura pas toujours été facile, mais je suis heureux de cette complicité qui nous unit. Continue à t'épanouir dans ta vie. Tu sais, l'ainé dans une famille c'est souvent un premier essai raté, ce qui compte c'est le deuxième.

A Bastien et Thibault. Vous êtes mes soleils, et je serai toujours là pour vous.

A Iris. Ma collègue de travail numéro 1 depuis tant d'années, tout ceci c'est aussi grâce à toi.

A Louise et Macia. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance envers moi depuis toutes ces années.

A mes grands-mères. J'aurais aimé que vous soyez là, mais je sais que vous veillez sur moi et sur nous.

A mes amis.

A Jeanne. De la P1 jusqu'à la thèse, la route aura été longue, et c'est pas fini. Sois fière du médecin que tu es, autant que je suis fier de toi.

A Henry. Après avoir failli mourir en voiture avec toi, j'ai su qu'on serait liés à vie. Même si certains de tes choix capillaires sont oubliables, notre complicité et nos fous rires sont quant à eux inoubliables.

A Matthieu. Si on m'avait dit la première fois qu'on s'est vus avec ton teeshirt troué que tu deviendrais ce réa (ou anesth) chevronné, je ne l'aurais pas cru. Ce road trip en Islande aura été un vrai moment de vie passé avec toi, et on remercie pas Mireille.

A Rayane. Tu es le frère d'une autre mère. Merci pour le Dems, OP et les syncopes (et tout le reste). Kaizoku oni ore wa naru.

A Aurél, Bastien, Séb, Tim, Gilles, Skan. A cette bande de potes depuis tant d'années, depuis LLK, y'en a eu du chemin de parcouru. Merci pour votre amitié.

A Côme et Lucile. Merci pour tous ces moments très peu sérieux, j'aime bien ce que je vois. Si vous êtes Shrek et Fiona, j'aimerais être l'Âne.

A Nicolas et Thomas. Si je vous cite tous les deux, c'est parce que vous faites partie des premières personnes que j'ai appelées des amis, et que vous êtes encore là aujourd'hui. Elle est loin l'époque de Dofus...

A Kévin. Merci d'avoir été ce men.. radiothérapeute qui m'a convaincu de ne pas faire comme toi. Merci pour cette année de soclard où j'aurais beaucoup appris à tes côtés. Merci pour ton humour et tes conseils.

A Massimiliano. Tu es quelqu'un d'IN-croyable, travailler aux côtés du grand professeur que tu deviendras fut un bonheur de chaque instant.

A Lucie et Loreline, ce trio infernal. Que de pays visités culinairement, mais il en reste tant d'autres.

A tous mes co internes de promo, Jeanne, Julie, Claire, Johann, Lucie, Julie, Charles, Martin, Mélanie, Théophile, Victoire... A tous nos congrès/soirées/week-ends.

A Pierre, Victor, Aurélien, Boris, Vincent, Corentin. Merci pour tous ces voyages et à tous les prochains, longue vie au Mai Tai et au Zombie.

A Justine et Clémence, vous avez fait le choix du Sud, et vous avez bien fait. Promis, je vous rejoins bientôt.

A l'ensemble de mes chefs et de mes co-internes, qui m'auront accompagné depuis le début de mon internat.

A Bénédicte, Marie-Liesse, Mouss, Emilie, Kenza, Imène. Merci d'avoir été ma première famille de l'internat, j'ai pu pleinement m'épanouir pendant ces 6 premiers mois à Montsouris.

A Jérôme, Yacine, Rayans. Avec Kévin, on n'aura pas beaucoup contourné, mais qu'est ce qu'on aura rigolé.

A toute l'équipe de Cochin, merci de votre accueil, ces 6 mois avec vous m'auront permis de m'affirmer en tant que médecin et humain. Merci à cette équipe de choc d'internes Versace, Aurélia, Julie, Juliette, Juliette, et Adrien.

A Anouk, Olivier, Michel, Sassane, JP. Merci pour votre patience lors de toutes ces poses de KT et ces intubations, pendant 6 mois j'aurais presque eu l'impression d'être réanimateur.

Au Pr Benjamin Besse, Pr David Planchard, Pernelle, Maxime, Jordi, Claudia, Lodo, Benoit. Ce fut un honneur d'apprendre aux côtés de médecins aussi compétents et dévoués. J'ai passé un cap dans ma formation grâce à vous, merci de votre confiance et votre bienveillance, et pas merci au Primitivo.

Enfin, à Lauriane. Ces quelques lignes ne pourront pas résumer tout ce que je ressens. Merci pour tous ces moments passés avec toi, merci d'être dans ma vie et merci de tout ce que tu m'apportes au quotidien.

Résumé et indexation en français

Évaluation de l'impact pronostique du Tumor Regression Grade (TRG) et des Taxanes chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique traité par chimiothérapie péri-opératoire et chirurgie

Résumé :

Introduction : La prise en charge du cancer œso-gastrique localisé repose sur une chimiothérapie péri-opératoire par FLOT (5FU + Oxaliplatine + Taxotère) et chirurgie carcinologique. La régression tumorale, définie par le TRG (Tumor Regression Grade), obtenu sur la pièce opératoire, apparaît comme un potentiel facteur pronostique. Le protocole FOLFOX (5 FU + Oxaliplatine) est fréquemment prescrit en cas de tumeur œso-gastrique en France.

Objectifs : Evaluer l'impact pronostique du TRG sur la survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG) dans la population traitée par FOLFOX + Taxanes et par FOLFOX, et évaluer les taux de survie et le profil de toxicité dans ces deux sous-populations.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective monocentrique ayant inclus les patients pris en charge à l'Institut Mutualiste Montsouris entre 2010 et 2021 pour un adénocarcinome gastrique ou oesogastrique, avec un projet thérapeutique de traitement systémique péri-opératoire et chirurgie. Les caractéristiques au diagnostic, les protocoles de chimiothérapie reçus, la chirurgie réalisée, les résultats anatomopathologiques et les données concernant la progression de la maladie et la survie ont été recueillis.

Résultats : 244 patients ont été inclus, dont 165 traités par FOLFOX et 47 par FOLFOX + Taxanes. Les données de TRG étaient disponibles pour les 229 patients ayant été opérés, dont 157 patients traités par FOLFOX et 42 par FOLFOX Taxanes. La SSM dans la population globale était de 65,8% à 3ans, la SG depuis la chirurgie de 76,5% à 3 ans. Un TRG favorable est associé à la survie, mais n'est pas un facteur indépendamment associé à la SSM (HR 0,94, p-value 0,8587), et à la SG depuis la chirurgie (HR 1,16, p-value 0,76). La SSM à 3 ans est similaire entre les deux populations (FOLFOX 66,2%, FOLFOX Taxanes 66,9%), ainsi que la SG depuis le diagnostic (FOLFOX 73,6%, FOLFOX Taxanes 74,6%), avec un profil de toxicité en défaveur d'un protocole FOLFOX Taxanes (toxicité grade \geq 3 FOLFOX 37,9%, FOLFOX Taxanes 54,9%).

Conclusion : Le TRG n'apparaît pas comme un facteur indépendamment associé à la survie. La réalisation d'une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX conduit à des taux de survie proche de ceux obtenus avec un protocole par FOLFOX Taxanes, avec un risque de toxicité grave moindre.

Spécialité : Oncologie

Mots clés français : cancer gastrique ; régression tumorale ; chimiothérapie.

Forme ou Genre : fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Résumé et indexation en anglais

Evaluation of the prognostic impact of Tumor Regression Grade (TRG) and Taxanes in patients with gastric or esogastric junction adenocarcinoma treated with perioperative chemotherapy and surgery

Abstract:

Introduction: Management of localized oesogastric cancer is based on peri-operative chemotherapy with FLOT (5FU + Oxaliplatin + Taxotere) and surgery. Tumor regression, defined by the Tumor Regression Grade (TRG) and evaluated on surgical specimen, appears to be a potential prognostic factor. The FOLFOX protocol (5 FU + Oxaliplatin) is frequently prescribed for oesogastric tumours in France.

Objectives: To evaluate the prognostic impact of TRG on disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in the FOLFOX + Taxanes and FOLFOX-treated populations, and to evaluate survival rates and toxicity profile in these two subpopulations.

Material and methods: Monocentric retrospective study included patients treated at the Institut Mutualiste Montsouris between 2010 and 2021 for gastric or oesogastric adenocarcinoma, with a therapeutic plan of perioperative systemic treatment and surgery. Characteristics at diagnosis, chemotherapy protocols received, surgery performed, anatomopathological results and data concerning disease progression and survival were collected.

Results: 244 patients were included, 165 treated with FOLFOX and 47 with FOLFOX + Taxanes. TRG data were available for the 229 patients who underwent surgery, including 157 patients treated with FOLFOX and 42 with FOLFOX Taxanes. DFS in the overall population was 65.8% at 3 years, OS since surgery 76.5% at 3 years. Favourable TRG was associated with survival, but not with DFS (HR 0.94, p-value 0.8587) or OS since surgery (HR 1.16, p-value 0.76). DFS at 3 years was similar between the two populations (FOLFOX 66.2%, FOLFOX Taxanes 66.9%), as was OS since diagnosis (FOLFOX 73.6%, FOLFOX Taxanes 74.6%), with a toxicity profile unfavourable to a FOLFOX Taxanes protocol (toxicity grade ≥ 3 toxicity FOLFOX 37.9%, FOLFOX Taxanes 54.9%).

Conclusion: TRG did not appear as a factor independently associated with survival. Peri-operative chemotherapy with FOLFOX leads to survival rates close to those obtained with a FOLFOX Taxanes protocol, with a lower risk of severe toxicity.

English keywords: gastric cancer; tumoral regression; chemotherapy.

Publication type:

MeSH : Academic Dissertation

Liste des abréviations

- 5 FU: 5 FluoroUracile
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- CPS: Combined Positive Score
- DPD: Dihydro Pyrimidine Déshydrogénase
- EBV: Epstein Barr Virus
- EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
- ESMO: European Society of Medical Oncology
- FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor
- FOLFOX: 5-FluOrouraci Leuovorine OXaliplatine
- FLOT: 5Fluorouracil Oxaplatine Taxotère
- FOXAGAST:
- HCl: Acide chlorhydrique
- HER: Human Epidermal Receptor
- HP: Helicobacter Pylori
- JOG: Jonction Oeso-gastrique
- LV5FU: LeucoVorine 5 FluoroUracile
- MET: Mesenchymal Epithelial Transition
- MMR: MisMatch Repair
- MSI: MicroSatellite Instability
- PD-L1: Program Death Ligand 1
- PS: Performans Status
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- SG: Survie Globale
- SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Enterologie
- SSE: Survie Sans Évènement
- SSM: Survie Sans Maladie
- TCGA: The Cancer Genome Atlas
- TNM: Tumor Node Metastasis
- TRG: Tumor Regression Grade
- VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

SREMERCIEMENTS	2
RESUME ET INDEXATION EN FRANÇAIS	5
RESUME ET INDEXATION EN ANGLAIS	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	11
1 : ANATOMIE	12
1.1 ASPECT MACROSCOPIQUE	12
1.2 ASPECT MICROSCOPIQUE	13
1.3 FONCTIONS DE L'ESTOMAC	14
2 : ÉPIDEMIOLOGIE	15
2.1 INCIDENCE.....	15
2.2 MORTALITE	16
3 : FACTEURS DE RISQUE	17
3.1 PREAMBULE	17
3.2 INFECTION A HELICOBACTER PYLORI.....	17
3.3 INFECTIONS A EPSTEIN BARR VIRUS.....	18
3.4 FACTEURS DE RISQUES ALIMENTAIRES	18
3.5 TOXIQUES	18
3.6 CARACTERISTIQUES ANTHROPOMETRIQUES.....	18
3.7 AFFECTIONS CESO-GASTRIQUES.....	19
3.8 PREDISPOSITIONS GENETIQUES.....	19
3.9 INFLUENCE DES FACTEURS DE RISQUE SUR LA LOCALISATION TUMORALE	19
4 : ANATOMOPATHOLOGIE	20
4.1 TYPE HISTOLOGIQUE.....	20
4.2 CLASSIFICATION DE LAUREN.....	20
4.3 CLASSIFICATION OMS	21
4.4 CLASSIFICATION MICROSCOPIQUE	22
4.5 CLASSIFICATION INTERNATIONALE TNM	23
4.6 FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES.....	24
5 : CLASSIFICATION MOLECULAIRE	27

5.1 CLASSIFICATION TGCA	27
5.2 BIOMARQUEURS THERANOSTIQUES	29
5.2.1 Statut HER2	29
5.2.2 Expression de PD-L1	29
5.2.3 Statut MSI	30
5.2.4 Autres biomarqueurs	30
6 : DIAGNOSTIC ET BILAN INITIAL	31
6.1 PRESENTATION CLINIQUE	31
6.2 BILAN DIAGNOSTIQUE ET PRE-THERAPEUTIQUE	31
6.2.1 Bilan diagnostique	31
6.2.2 Bilan pré-thérapeutique	32
7 : PRINCIPES THERAPEUTIQUES.....	34
7.1 CHIRURGIE	34
7.2 CHIMIOTHERAPIE PERI-OPERATOIRE	35
7.1.2 Concept	35
7.2.2 Protocoles	35
7.3 RADIOCHIMIOTHERAPIE	37
7.4 CHOIX DE LA STRATEGIE EN CAS DE TUMEURS DE LA JOG.....	37
TRAVAIL DE THESE.....	40
1 : OBJECTIFS.....	41
2 : MATERIEL ET METHODES.....	42
2.1 PATIENTS	42
2.2 PRISE EN CHARGE	42
2.3 ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	44
2.4 ÉVALUATION DE LA TOXICITE	44
2.5 ANALYSE STATISTIQUE	45
3 : RESULTATS	47
3.1 POPULATION GLOBALE.....	47
3.1.1 Analyse descriptive	47
3.1.2 Données de survie.....	51
3.2 ANALYSE ASSOCIATION DU TRG AVEC DONNEES DE SURVIE.....	65
3.2.1 Préambule.....	65
3.2.2 Association du TRG avec la survie sans maladie.....	66
3.2.3 Association du TRG avec la survie globale.....	73
3.2.4 Concordance entre TRG tumoral et TRG ganglionnaire	82

3.3 ÉVALUATION BENEFICE AJOUT DE TAXANES A UNE CHIMIOThERAPIE PAR FOLFOX.....	83
3.3.1 <i>Préambule</i>	83
3.3.2 <i>Analyse descriptive</i>	83
3.3.3 <i>Données de survie</i>	90
3.3.4 <i>Tolérance</i>	99
DISCUSSION	104
CONCLUSION.....	111
BIBLIOGRAPHIE	111
TABLE DES FIGURES	117
TABLE DES TABLEAUX	120
ANNEXES.....	121

Introduction

1 : Anatomie

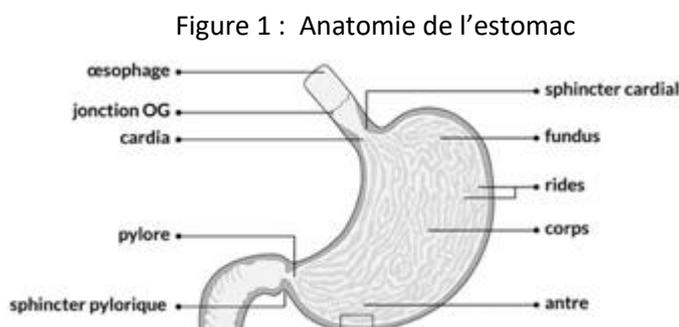
1.1 Aspect macroscopique

L'estomac est un organe musculaire creux, en forme de poche, situé dans la partie supérieure de l'abdomen, entre l'œsophage et le duodénum.

Il peut être divisé en cinq régions :

1. Le cardia, qui constitue la région initiale de l'estomac, situé directement sous l'œsophage avec lequel il communique, et composé du sphincter cardia, un anneau musculaire qui empêche le contenu gastrique de remonter dans l'œsophage. Cette région constitue une zone de transition entre l'épithélium malpighien recouvrant l'œsophage, et l'épithélium cylindrique au niveau de l'estomac, représenté par la ligne Z ;
2. Le fundus, en forme de dôme, situé du côté latéral du cardia et en dessous du diaphragme ;
3. Le corps, partie principale et moyenne de l'estomac, lieu de brassage et de digestion des aliments ;
4. L'antrum, partie inférieure de l'estomac, constituant le prolongement du corps, et relié au pylore, permettant la conservation des aliments jusqu'à leur évacuation dans le duodénum ;
5. Le pylore, partie terminale de l'estomac, communiquant avec le duodénum par l'orifice pylorique et constitué du sphincter pylorique. Il s'agit d'un anneau musculaire ayant pour fonction de valve, permettant de réguler le passage du bol alimentaire.

L'estomac peut être anatomiquement considéré en deux parties, la partie supérieure avec le cardia, le fundus et le corps ; et la partie inférieure, composée de l'antrum et du pylore. (Figure 1)



Source : Société Canadienne du Cancer, 2019

1.2 Aspect microscopique

La paroi de l'estomac est constituée de quatre couches avec, de l'intérieur vers l'extérieur (figure 2) :

- Une muqueuse (épithélium, lamina propria et musculaire muqueuse) constituant le revêtement interne de l'estomac ;
- Une sous-muqueuse, composée de tissus conjonctifs, de vaisseaux sanguins et lymphatiques et de cellules nerveuses ;
- Une musculuse, composée elle-même de trois couches : oblique interne, circulaire médiane, longitudinale externe ;
- Une séreuse, membrane fibreuse correspondant au péritoine viscéral, et qui recouvre l'extérieur de l'estomac.

La muqueuse gastrique peut être distinguée trois zones : la surface, les cryptes et les glandes. L'épithélium de surface, partie la plus superficielle, en regard de la lumière gastrique, est en continuité avec les cryptes gastriques, correspondant à une invagination de l'épithélium. Ces deux entités sont constituées d'un épithélium à pôle muqueux fermé.

Les glandes gastriques sont localisées en profondeur des cryptes, et diffèrent selon le type de muqueuse, dont on distingue trois catégories différentes selon la localisation anatomique :

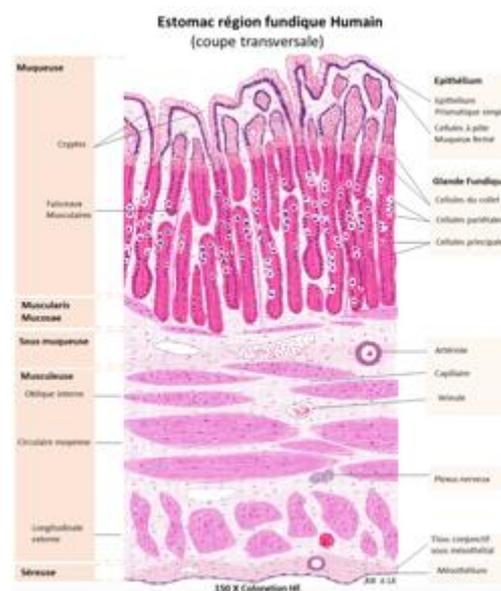
- La muqueuse de type cardia, située au niveau du cardia. Les glandes cardiales sont constituée de cellules muco-sécrétantes ;
- La muqueuse fundique, située au niveau du fundus et du corps. Les glandes fundiques sont droites et faites essentiellement de cellules pariétales (sécrétion d'acide chlorhydrique (HCl) et du facteur intrinsèque), de cellules principales (sécrétion de pepsinogène, enzyme protéolytique), et de cellules neuroendocrines ou ECL (sécrétion d'histamine) ;
- La muqueuse de type pylorique, située au niveau de l'antrum et du pylore. Les glandes pyloriques sont constituées principalement de cellules muco-sécrétantes, de cellules neuroendocrines à gastrine ou cellules G.

1.3 Fonctions de l'estomac

L'estomac permet le stockage des aliments et permet d'amorcer leur digestion, par une dégradation mécanique, avec la musculuse gastrique, et chimique, par l'intermédiaires de substances sécrétées par les cellules glandulaires : l'acide chlorhydrique (HCl), la gastrine (hormone stimulant la sécrétion d'HCl), le pepsinogène.

Le facteur intrinsèque permet l'absorption intestinale de la vitamine B12.

Figure 2 : Histologie de la paroi gastrique



Source : Université de Montpellier, Histologie et Pathologie des Organes

2 : Épidémiologie

2.1 Incidence

Selon GLOBO CAN, le cancer de l'estomac constitue le 5^{ème} cancer en termes d'incidence tout sexe et tout âge confondu, avec près d'un million de nouveaux cas dans le monde en 2022.

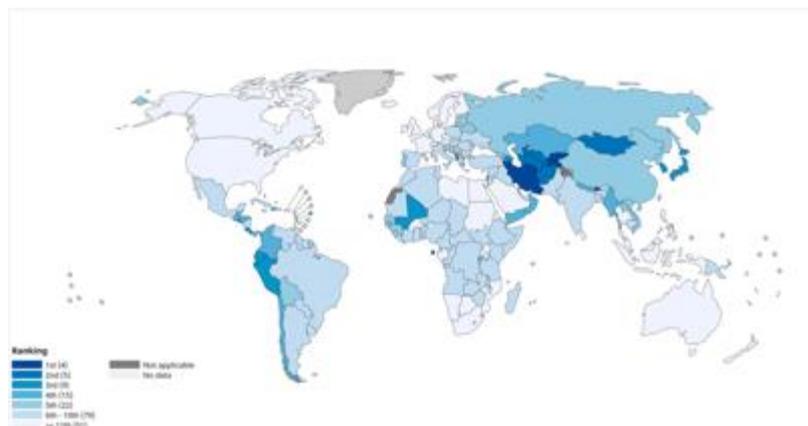
Les taux d'incidence standardisés sur l'âge sont de 12.8 et 6 cas pour 100000 personnes, chez l'homme et la femme respectivement.

Il existe néanmoins des disparités géographiques, avec des taux d'incidence plus élevés en Europe de l'Est, en Russie, en Iran, en Amérique du Sud et Centrale, et en Asie de l'Est (notamment au Japon, en Chine et en Corée).

En France, 7600 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2022, classant le cancer de l'estomac en tant que 14^{ème} cancer en termes d'incidence, avec une prédominance masculine (66%).

Les âges médians au diagnostic en France sont de 71 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme en 2019. (Figure 3)

Figure 3 : Répartition des cancers de l'estomac dans le monde selon l'incidence tout sexe confondu



Source : gco.iarc.fr, 2022

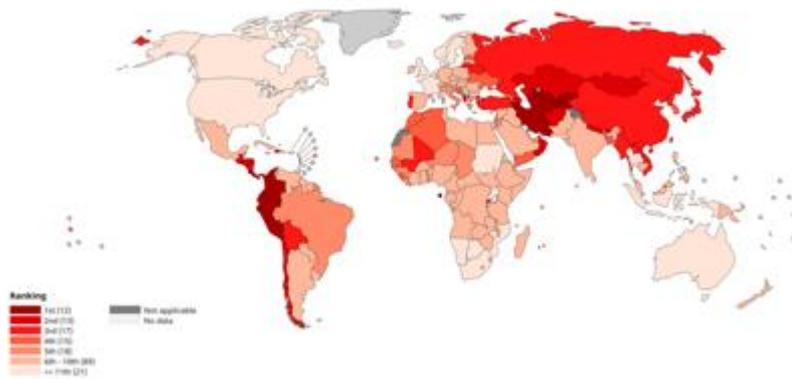
2.2 Mortalité

Le cancer gastrique représente la 5^{ème} cause de mortalité par cancer dans le monde en 2022, avec près de 660000 décès. Ainsi, environ 1 décès par cancer sur 15 est attribuable au cancer de l'estomac.

Le taux de mortalité standardisé sur l'âge est de 8.6 et de 3.9 décès pour 100000 personnes chez l'homme et la femme respectivement.

En France, le cancer de l'estomac est la 12^{ème} cause de mortalité par cancer, avec un nombre de décès estimé à 4963 décès en 2022, dont une majorité chez l'homme (66%). (figure 4)

Figure 4 : Répartition des cancers de l'estomac dans le monde selon la mortalité tout sexe confondu



Source : gco.iarc.fr, 2022

3 : Facteurs de risque

3.1 Préambule

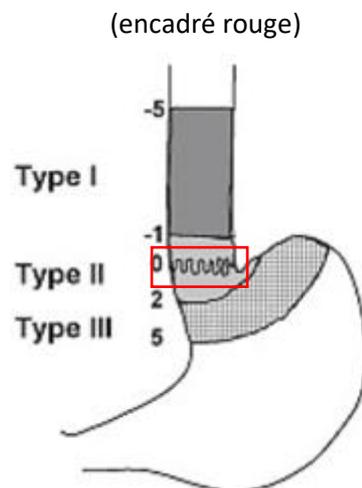
Le cancer de l'estomac regroupe plusieurs entités selon la localisation anatomique de la tumeur. Ainsi on peut distinguer les cancers du cardia ou jonction œsogastrique (JOG), les cancers du corps, et les cancers de l'antra. Les facteurs de risque de ces cancers diffèrent selon la localisation.

Les cancers du cardia ou de la JOG peuvent être divisés en trois entités, par rapport à la distance avec la ligne Z (zone de transition entre l'épithélium malpighien œsophagien et l'épithélium cylindrique gastrique) selon la classification Siewert :

- Type I : entre 1 et 5cm au-dessus de la ligne Z (partie distale de l'œsophage) ;
- Type II : entre 1cm au-dessus et 2cm en dessous de la ligne Z ;
- Type III : entre 2cm et 5cm en dessous de la ligne Z (partie proximale de l'estomac).

(figure 5)

Figure 5 : Classification de Siewert suivant localisation centre de la tumeur par rapport à la ligne Z



Source : Association française de formation médicale continue en hépato gastro entérologie, 2007

3.2 Infection à Helicobacter Pylori

Cette bactérie Gram négatif est considérée comme agent cancérigène du groupe 1 (IARC 1994). Près de 50% de la population mondiale est infectée par l'HP, notamment les

populations pédiatriques, avec des taux hétérogènes selon les régions (3.2% en Belgique, 65% en Éthiopie)[1]. L'HP est considéré comme responsable d'au moins 80% des cancers gastriques (dont 90% de siège distal), bien qu'une faible proportion des personnes infectées développe un cancer gastrique (<2%).

Par ailleurs, en cas de diagnostic d'un cancer gastrique, il existe un risque majoré chez les apparentés au premier degré infecté par *Helicobacter Pylori* de développer un cancer gastrique.

De ce constat émane la recommandation de la HAS de diagnostiquer et de traiter une infection à HP chez les apparentés au premier degré d'un cas de cancer gastrique « sporadique ».[2]

Le dépistage d'HP est également réalisé dans les pays présentant un fort taux de prévalence d'infection à HP.

3.3 Infections à Epstein Barr Virus

Le virus EBV appartient à la famille des herpes virus, avec un taux de prévalence supérieur à 90% à l'échelle mondiale. L'infection à EBV serait associée à environ 10% des cancers gastriques (adénocarcinome, lymphome), avec 13% des cancers du cardia et du corps et 5% des cancers de l'antre.[3]

3.4 Facteurs de risques alimentaires

Plusieurs facteurs de risque liés à l'alimentation ont été identifiés, tels que la consommation d'aliments salés ou fumés, longtemps marinés ; la consommation d'aliments contaminés par les aflatoxines ; les nitrates ; les champignons [4] [5] [6] [7], ainsi qu'une faible consommation de fruits et légumes [8].

3.5 Toxiques

Plusieurs études montrent un lien entre cancer gastrique et consommation d'alcool [9], de tabac [9][10], ainsi que l'exposition aux rayonnements ionisants [11] et au caoutchouc [12].

3.6 Caractéristiques anthropométriques

Des caractéristiques liées au patient, tels que le sexe masculin [13], l'âge [14], ou encore le groupe sanguin A [15], semblent liés à un surrisque de développer un cancer gastrique. Un

indice de masse corporelle supérieur à 25 [16] [17] constituerait un facteur de risque des adénocarcinomes du cardia.

3.7 Affections œso-gastriques

L'existence d'affections œso-gastriques telles qu'un reflux gastro-œsophagien [18], notamment pour les tumeurs de la jonction œso-gastrique, une maladie de Biermer [19], un antécédent de chirurgie gastrique [20][21], une gastrite chronique atrophique [22], une maladie de Ménétrier [23], constituent autant de facteurs de risques de cancer gastrique.

3.8 Prédispositions génétiques

Les cas familiaux de cancer gastrique représentent environ 10% des cancers gastriques, avec dans 3% des cas une mutation identifiée[24].

Certains syndromes génétiques exposent un sursurrisque de cancer gastrique uniquement.

Il s'agit du cancer gastrique diffus héréditaire (CGDH) (*mutation CDH1*)[25] et du syndrome GAPPs (Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach) (*mutation APC promoteur 1b*)[26].

D'autres syndromes incluent le cancer gastrique dans un spectre de cancers plus large, tels que la polypose adénomateuse familiale (PAF) (*mutation APC*)[27], le syndrome de Lynch (ou HNPCC syndrome) (*mutation MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)[28], le syndrome de Peutz-Jeghers (*mutation STK11*)[29], le syndrome de polypose juvénile (*mutation SMAD4, BMPR1a*)[30] ou encore le syndrome de Li-Fraumeni (*mutation TP53*)[31].

3.9 Influence des facteurs de risque sur la localisation tumorale

Suivant l'exposition aux divers facteurs de risque, la localisation du cancer gastrique peut différer.

Ainsi, les cancers gastriques hors cardia, plus prévalents en Asie de l'Est et en Amérique latine, sont fréquemment associés à l'infection à HP, à la consommation excessive d'alcool, de sel, et à la faible consommation de fruits et légumes.

Les cancers du corps et fundus sont quant à eux plus fréquemment associés aux infections à l'EBV.

Les cancers du cardia, plus fréquents en Amérique du Nord et en Europe, sont retrouvés plus fréquemment chez des patients obèses[16] [17] ou ayant un antécédent de RGO[18].

4 : Anatomopathologie

4.1 Type histologique

L'adénocarcinome gastrique représente la quasi-totalité de l'ensemble des tumeurs de l'estomac (environ 90 à 95%). Il existe cependant d'autres types histologiques, tels que tumeurs mésoenchymateuses (tumeurs stromales gastro-intestinales ou GIST pour Gastrointestinal Stromal Tumour en anglais), les tumeurs lympho-prolifératives (lymphomes diffus à grandes cellules de haut grade ; lymphomes non hodgkiniens du tissu lymphoïde, associés à la muqueuse, induits par *Helicobacter pylori*) et les tumeurs neuroendocrines.

Il existe plusieurs systèmes de classification des tumeurs malignes gastriques, dont les plus utilisées sont la classification de Lauren (1965) et celle de l'OMS (5^{ème} édition, 2019), mais également la classification de Ming (1977), Goseki (1992), Japanese Gastric Cancer Association (2017).

4.2 Classification de Lauren

Cette classification distingue deux catégories d'adénocarcinome gastrique, avec des aspects histologiques et des pronostics différents :

- L'adénocarcinome intestinal (80 % des cas), dont les cellules tumorales sont bien différenciées, avec une formation de structures glandulaires semblables à l'épithélium intestinal. Fréquemment associé à l'infection par HP et de localisation distale, il s'agit de la forme prédominante d'adénocarcinome gastrique dans le monde.
- L'adénocarcinome diffus (ou linite), composé de cellules peu différenciées, indépendantes dites en bague à chaton, au sein d'un stroma fibreux. Macroscopiquement, la linite se traduit par une infiltration de la paroi gastrique, notamment au niveau de la couche sous muqueuse, avec un aspect d'estomac rigidifié, perdant sa capacité de distension. Il s'agit d'un sous-type histologique se développant plutôt au niveau proximal, avec un potentiel métastatique plus élevé que l'adénocarcinome intestinal, et dont le pronostic est plus défavorable.

Il existe également des types mixtes, composés de chaque sous-type dans des proportions équivalentes.

4.3 Classification OMS

Cette classification classe les adénocarcinomes en cinq sous-types les plus fréquents :

- Adénocarcinome tubuleux (sous-type le plus fréquent), composé de tubules ramifiés de différents diamètres.
- Adénocarcinome papillaire, composé d'excroissances pointant vers l'intérieur de la cavité de l'estomac.
- Adénocarcinome mucineux (>50 % colloïde muqueux), constitué principalement de mucine entourant les cellules cancéreuses.
- Adénocarcinome à cellules indépendantes (>50 % de cellules en bague à chaton/peu cohésives ou isolée). D'un point de vue histologique, ce sous-type est semblable à l'adénocarcinome diffus de la classification de Lauren.
- Adénocarcinomes mixtes, composés de cellules en bague à chaton/peu cohésives et d'un ou plusieurs autres sous-types histologiques distincts tels que le carcinome tubulaire/papillaire.

Elle regroupe également des sous-types d'adénocarcinome moins fréquent (hépatoïde, micropapillaire...), et d'autres types histologiques (carcinome épidermoïde, carcinome indifférencié, tumeur neuroendocrine...). (tableau 1)

Tableau 1 : Classification histologique selon Lauren et OMS

Lauren (1965)	OMS (2019)
Intestinal	Adénocarcinome tubulaire Adénocarcinome papillaire Adénocarcinome mucineux
Diffus	Adénocarcinome à cellules indépendantes
Non défini	(Adéno)carcinome avec stroma lymphoïde médullaire Carcinome épidermoïde Adénocarcinome hépatoïde Adénocarcinome micropapillaire Adénocarcinome de type glandulaire fundique Carcinome épidermoïde Carcinome adéno-squameux Carcinome indifférencié (anaplasique) Gastroblastome Carcinome neuro-endocrine

4.4 Classification microscopique

Après avoir défini le type histologique, l'anatomopathologiste dispose de sous-classifications permettant de décrire au mieux la tumeur.

Ainsi, pour les tumeurs précoces (T1a), il est possible de les diviser en trois catégories principales selon la classification de Paris (Endoscopic Classification Review Group) : 0-I (protuse), 0-II (superficielle) ; 0-III (excavée).

Les tumeurs plus avancées peuvent quant à elle être décrites par la classification de Borrmann qui distingue quatre sous-types : polypoïdes sans ulcération (type I) ; ulcérations avec bordures élevées et marges délimitées (type II) ; ulcérations avec infiltration diffuse au niveau de la base (type III) ; infiltration diffuse avec épaissement de la paroi (type IV).

4.5 Classification internationale TNM

La classification internationale TNM (tumeur primaire T, atteinte des aires ganglionnaires régionales N, métastases à distance M) est définie pour chaque localisation tumorale et permet d'évaluer l'extension de la tumeur, d'en définir le stade tumoral (allant de I à IV), afin d'en établir la prise en charge thérapeutique et le pronostic.

La dernière révision de cette classification pour les tumeurs gastriques date de 2017, il s'agit de la 8^{ème} édition.

Il faut distinguer la classification clinique (cTNM), basée sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie, de la classification pathologique (pTNM), reposant sur l'examen anatomopathologique.

Il existe également la classification ypTNM, qui permet d'évaluer la réponse à un traitement d'induction sur l'examen anatomopathologique.

La classification TNM permet de diviser les tumeurs gastriques par stade, allant de I à IV, selon l'envahissement local, ganglionnaire, métastatique (tableau 2 et 3).

Tableau 2 : Classification TNM tumeur gastrique selon AJCC 8^{ème} édition

	Tumeur primitive (stade T)
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur à la muqueuse ou la sous-muqueuse
T1am1 (Tis)	Tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria, dysplasie de haut grade ou carcinome in situ
T1am2	Tumeur envahissant la lamina propria
T1a m3	Tumeur envahissant la musculaire muqueuse
T1b sm1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse sur moins de 500 microns
T1b sm2	Tumeur envahissant la sous muqueuse sur plus de 500 microns
T2	Tumeur envahissant la musculuse
T3	Tumeur envahissant la sous séreuse
T4	Tumeur envahissant la séreuse et les organes adjacents
T4a	Envahissement péritoine viscéral
T4b	Envahissement autres structures telles que rate, côlon transverse, foie, pancréas, paroi abdominale, surrénale, rein, intestin grêle, rétropéritoine, diaphragme

Adénopathie régionale (stade N)	
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases dans 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastases dans 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Métastases dans 7 ganglions régionaux ou plus
N3a	Métastases dans 7 à 15 ganglions régionaux
N3b	Métastases dans 16 ganglions régionaux ou plus

Métastase à distance (stade M)	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)

Tableau 3 : classification par stade selon AJCC 8^{ème} édition

Stade	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0

Stade	T	N	M
IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1-N2	M0
IIIB	T1-2	N3b	M0
	T3-4a	N3a	M0
	T4b	N1-N2	M0
IIIC	T3-4a	N3b	M0
	T4b	N3a-N3b	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

4.6 Facteurs histopronostiques

A partir de la pièce opératoire, l'anatomopathologiste peut détailler plusieurs facteurs histopronostiques, tels que la présence d'embolies vasculaires, d'embolies lymphatiques ou périnerveux.

A l'issue d'un traitement pré-opératoire, appelé néoadjuvant, il est également possible de déterminer le grade de régression tumorale ou TRG (Tumor Regression Grade), permettant d'évaluer la réponse histologique au traitement au niveau de la tumeur initiale.

Deux principaux scores sont utilisés pour définir le TRG : le score de Becker, et celui de Mandard.

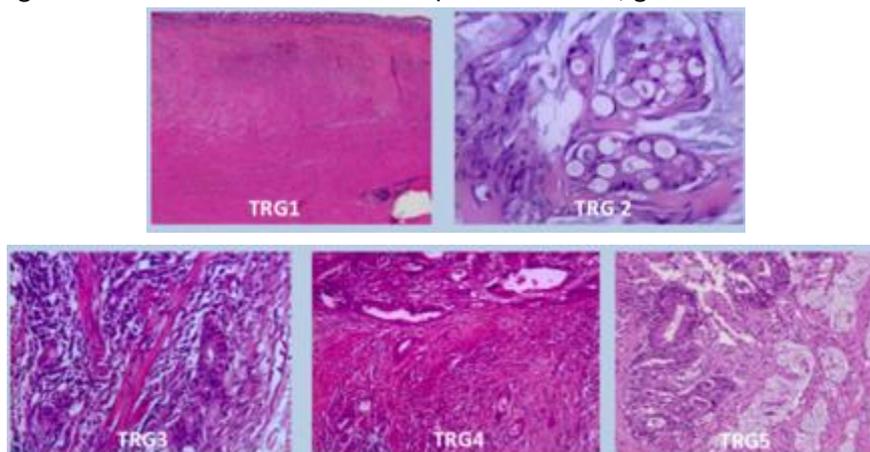
Le score de Becker, basé sur l'estimation du pourcentage de cellules tumorales visibles, est divisé en trois grades :

- Grade 1, régression complète (0% de tumeur résiduelle viable, 1a) ou subtotale (<10%, 1b) ;
- Grade 2, régression partielle (10 à 50% de tumeur résiduelle sur le lit tumoral) ;
- Grade 3, régression minimale ou absente (>50% de tumeur résiduelle sur le lit tumoral).

Le score de Mandard s'intéresse quant à lui à la présence de fibrose au sein du tissu tumoral (figure 6). On distingue cinq grades :

- Grade 1, régression complète (pas de cancer résiduel identifié, présence de fibrose (100%)) ;
- Grade 2, présence de rares cellules tumorales éparses au sein de la fibrose (>90%) ;
- Grade 3, prédominance de fibrose (50-90%), avec présence de cellules tumorales résiduelles (< 50%) ;
- Grade 4, prédominance de tumeur résiduelle, présence fibrose (entre 0-50%) ;
- Grade 5, pas de signe de régression tumorale, absence de fibrose

Figure 6 : Stade TRG selon Mandard (Coloration HES, grossissement x100-200)



Source : Fatelli N, Pathological Tumor Regression Grade Classifications in Gastrointestinal Cancers : Role on Patients' Prognosis, 2019

Il existe également d'autres classifications de TRG, moins utilisées en Europe : la classification JGCA (Japanese Gastric Cancer Association) ; la classification CAP (College of American Pathologists) ; la classification China.

Une étude rétrospective a montré que le score de Mandard est plus corrélé à la survie que les autres classifications de TRG [32] .

L'association entre le TRG et le pronostic n'est pas formelle. L'usage de plusieurs classifications et les localisations tumorales hétérogènes peuvent rendre difficile l'analyse des données.

Néanmoins, plusieurs études montrent un potentiel lien avec une réponse histologique favorable (TRG 1 et 2 selon Mandard) et un pronostic plus favorable en termes de survie [33] [34].

Par ailleurs, le protocole de chimiothérapie employé en pré opératoire influe sur la réponse histologique, comme en attestent les résultats de l'étude de phase II FLOT4 AIO[35] : en cas de traitement par 5FU-leucovorine-Oxaliplatine-Taxotère (FLOT) était observé un taux de réponse histopathologique complète (défini par un TRG1a selon la classification de Becker) de l'ordre de 16%, par rapport à un taux de 6% pour les patients traités par Epirubicine-Cisplatine-5FU-leucovorine/Xeloda (ECF/ECX), avec une meilleure efficacité en cas d'adénocarcinome de type intestinal (TRG1a 23 % en cas d'adénocarcinome intestinal traité par FLOT).

Une étude britannique multicentrique a également mis en évidence l'intérêt d'une évaluation de la régression tumorale au niveau des adénopathies en tant que facteur pronostic de survie, dans le cadre de patients traités par chimiothérapie néo-adjuvante pour une tumeur œsophagienne. Ainsi, tout comme le TRG, une régression complète de la maladie tumorale au niveau des ganglions métastatiques est associée à une amélioration de la survie globale [36].

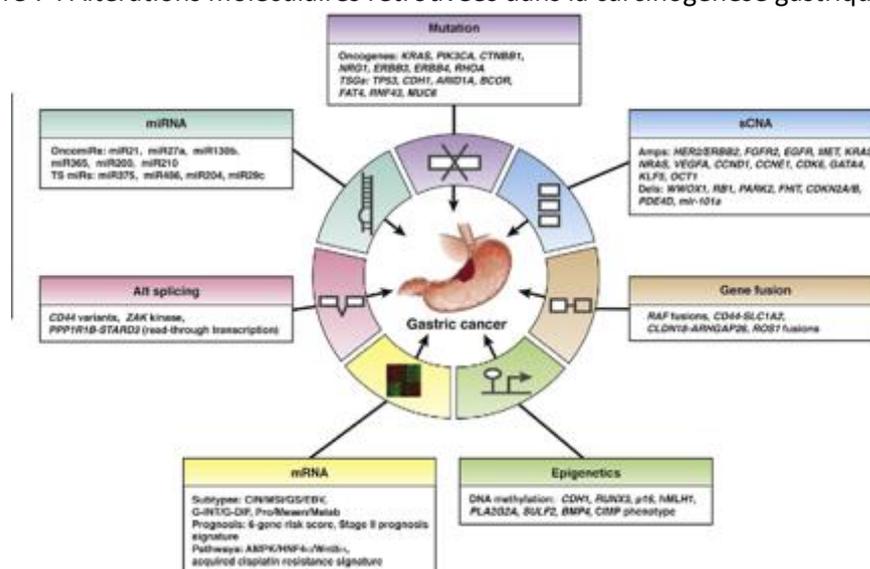
5 : Classification moléculaire

5.1 Classification TGCA

De nombreux travaux ont été réalisés afin de mieux appréhender la carcinogénèse gastrique. Le modèle de Tan et Yeoh publié en 2015 rassemble l'ensemble des altérations moléculaires connues pouvant être observées en cas de tumeur gastrique.

Celles-ci sont multiples : mutations impliquant oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs, implication de l'ARN messenger, altération du nombre de copies de gènes, modification de l'épigénétique. (figure 7)

Figure 7 : Altérations moléculaires retrouvées dans la carcinogénèse gastrique



Source : Tan & Yeoh, Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adénocarcinoma, 2015

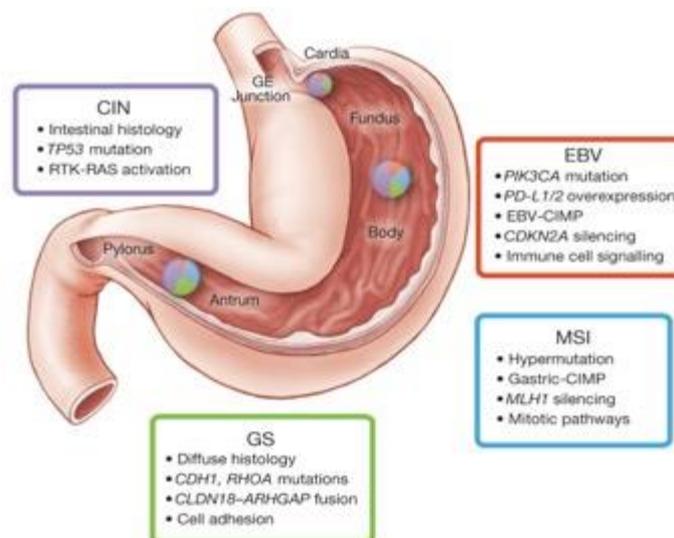
Cependant, ces altérations nombreuses et hétérogènes rendent difficile l'établissement d'une classification moléculaire.

Le projet The Cancer Genome Atlas (TCGA) a permis d'aboutir à une classification publiée en 2014, divisant le cancer gastrique en quatre sous-types moléculaires (figure 8) :

- Tumeurs EBV+ : représentant 10% des cancers gastriques, ces tumeurs présentent des altérations de la voie phosphoinositide 3-kinase/ protéine kinase B (Pi3K/Akt) et de la voie des Janus Kinase 2 (JaK2), ainsi que des surexpressions de PLD1/PDL2.

- Tumeurs génomiquement stables (GS) : constituant 20% des tumeurs gastriques, notamment d'histologie diffuse, elles se caractérisent par des mutations des gènes RHOA et CDH1 et des fusions de gènes CLDN18 et ARHGAP26. 75% des tumeurs héréditaires sont des tumeurs classées GS.
- Tumeurs chromosomiquement instables (CIN) : elles sont associées à des mutations de l'oncogène TP53, ainsi qu'à des altérations des gènes codant pour des récepteurs de tyrosine kinase, tels que HER2, EGFR, VEGF, ou encore FGFR2.
En termes de fréquence, les tumeurs CIN représenteraient près de 50% des tumeurs gastriques, notamment de siège cardia et d'histologie intestinal.
- Tumeurs associées à une instabilité des microsatellites (MSI) : les altérations génétiques présentes concernant le système de MisMatchRepair (MMR), impliqué dans la réparation de l'ADN, avec notamment des mutations du gène MLH1. Cela conduit à des mutations touchant de nombreux oncogènes tels que TP53, PTEN, EGFR... Les tumeurs MSI sont retrouvées dans 20% des tumeurs gastriques.

Figure 8 : Classification moléculaire du cancer gastrique, d'après les résultats obtenus par le TCGA (2014). Les différentes régions de l'estomac (la jonction œsogastrique ou cardiale, le fundus, le corps et l'antré pylorique) sont indiquées avec la répartition des différents sous-types associés.



Source: TCGA, Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma, Nature 2014

5.2 Biomarqueurs théranostiques

De cette classification moléculaire permet l'identification de biomarqueurs, devant être recherchés une fois le diagnostic histologique de tumeur gastrique établi.

5.2.1 Statut HER2

La recherche d'une surexpression d'HER2 est réalisée en immunohistochimie. Celle-ci permet d'obtenir un score entre 0 et 3. Le score de 3 correspond à une surexpression d'HER2 à la surface des cellules tumorales dans plus de 10% des cellules. Un score de 0 ou 1 est considéré comme une absence de surexpression d'HER2. Un score de 2 peut traduire une surexpression de HER2, mais doit être confirmée par une hybridation in situ (test FISH).

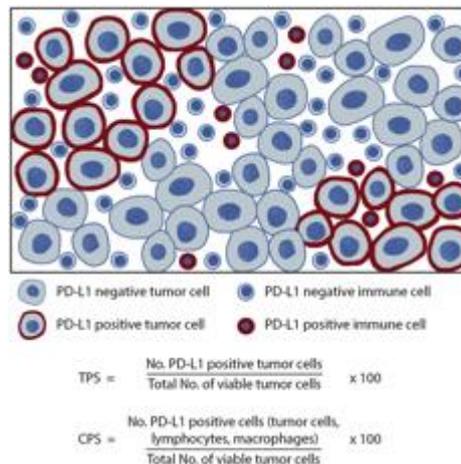
Une surexpression prouvée d'HER2 permet la prescription d'un anticorps anti HER2, dont l'efficacité en association avec une chimiothérapie a été prouvée en situation métastatique avec l'étude ToGA [37].

5.2.2 Expression de PD-L1

L'expression de PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) à la surface des cellules est associée à une meilleure efficacité d'un traitement par inhibiteur de checkpoint immunitaire ou immunothérapie.

Cette expression est évaluée en immunohistochimie et quantifiée par le score CPS (Combined Positive Score) (figure 9), correspondant au ratio du nombres de cellules exprimant PD-L1 (cellules tumorales et cellules du micro-environnement tumoral) divisé par le nombre total de cellules tumorale. Un score CPS ≥ 1 définit une surexpression de PD-L1. Cependant, le seuil retenu comme étant prédictif d'une réponse à l'immunothérapie dans le cancer gastrique est de cinq. L'essai randomisé de phase III CheckMate 649 a ainsi permis de montrer le bénéfice de l'immunothérapie en association avec la chimiothérapie, en cas de tumeur gastrique métastatique [38].

Figure 9 : Schéma illustrant le calcul du score CPS



Source : De Ruiter, Comparison of three PD-L1 immunohistochemical assays in head and neck squamous cell carcinoma, 2020

5.2.3 Statut MSI

Le statut MSI-H (MicroSatellite Instability High) ou dMMR (deficient MisMatch Repair) correspond à une instabilité des microsatellites, et à des anomalies de réparation des mésappariements de l'ADN. Ce statut est associé à un pronostic favorable, notamment en raison d'une grande sensibilité des tumeurs MSI à l'immunothérapie.

L'existence d'un statut MSI est évaluée en immunohistochimie, et peut être confirmée en biologie moléculaire en cas d'équivoque.

La mise en évidence d'un statut MSI tumoral doit conduire à proposer à une consultation oncogénétique aux patients afin de rechercher un syndrome de Lynch ou HNPCC syndrome.

Le bénéfice de l'immunothérapie en cas de tumeur gastrique métastatique MSI est validée par plusieurs études [39], tandis que l'intérêt de l'immunothérapie en péri opératoire pour les cancers gastriques localisés MSI a été démontré par l'essai de phase II NEONIPIGA [40].

5.2.4 Autres biomarqueurs

D'autres biomarqueurs tels que les surexpressions de FGFR2, les amplifications de MET, les surexpressions de la claudine 18.2, et l'expression d'EBV font l'objet d'études évaluant leur intérêt théranostique [41].

6 : Diagnostic et bilan initial

6.1 Présentation clinique

Le cancer gastrique peut rester asymptomatique à la phase précoce, et se révéler par des symptômes non spécifiques, d'évolution progressive : asthénie, dysphagie, douleurs épigastriques, perte de poids, nausées vomissements, anémie. Le contexte de découverte peut rarement être brutal, dans un contexte d'hémorragie digestive ou de perforation gastrique. Il peut également être découvert dans le cadre d'une surveillance d'une maladie de Biermer ou après une gastrectomie partielle.

Les tumeurs gastriques à des stades avancés sont également pourvoyeuses de syndromes paranéoplasiques, tels qu'une fièvre paranéoplasique, la survenue d'une maladie thrombo-embolique veineuse (syndrome de Trousseau) [42], la découverte d'un acanthosis nigricans [43], d'une anémie hémolytique, ou d'une dermatomyosite [44]. Des cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) [45], ou encore de neuropathies périphériques [46] ont également été décrits.

Selon la localisation tumorale, des symptômes différents peuvent être observés. Ainsi, un cancer du cardia sera volontiers révélé par un tableau de dysphagie, tandis qu'un cancer du pylore pourra être découvert dans le cadre d'exploration de vomissements.

6.2 Bilan diagnostique et pré-thérapeutique

6.2.1 Bilan diagnostique

En cas de suspicion d'une tumeur gastrique, une endoscopie œso-gastroduodénale doit être réalisée, avec réalisation de biopsies multiples (cinq à huit (ESMO), au moins dix (SNFGE)), permettant d'obtenir une quantité suffisante de tissu gastrique afin de réaliser les investigations histologiques et moléculaires.

Une chromo-endoscopie virtuelle peut être réalisée afin de rechercher une tumeur du cardia ou du pylore, ainsi que des lésions pré-cancéreuses associées. La recherche d'*Helicobacter Pylori* est effectuée en réalisant des biopsies antrales et fundiques.

Les caractéristiques macroscopiques sont renseignées, telles que la présence d'une hernie hiatale, d'une œsophagite, ou d'un endobrayoesophage (remplacement de l'épithélium malpighien par un épithélium intestinal), ainsi que la distance de la tumeur par rapport au cardia, au pylore, et à l'angle de His (angle formé entre le cardia et l'œsophage).

L'écho-endoscopie peut être utile pour identifier les zones les plus infiltrées, afin de guider les biopsies. La résection endoscopique muqueuse ou sous muqueuse peut être considérée comme un geste à visée thérapeutique, mais également diagnostique.

6.2.2 Bilan pré-thérapeutique

6.2.2.1 Bilan d'extension

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP), avec injection de produit de contraste iodé si possible, doit être réalisé, afin d'évaluer l'envahissement local, ainsi que de rechercher l'atteinte éventuelle d'aires ganglionnaires régionales, et l'existence de métastases à distance. Un envahissement ganglionnaire tumoral peut être suspecté devant différentes caractéristiques scanographiques [47] :

- Diamètre de petit axe 6-8mm pour les ganglions péri-gastriques ;
- Forme arrondie ;
- Nécrose centrale ;
- Perte du hile graisseux ;
- Hyperdensité ou hétérogénéité ;

Cependant, le scanner est un examen dont la sensibilité est variable pour l'évaluation précise de l'atteinte ganglionnaire (62.5-91.9% selon les études).

L'écho-endoscopie est un examen de choix afin d'évaluer l'atteinte ganglionnaire (91% de sensibilité), et peut être utile en cas de tumeur T1 (81% de sensibilité, contre 41% de sensibilité pour le scanner). En cas de limite gastrique, l'écho-endoscopie présente également un fort intérêt, notamment en cas de biopsies non contributives, et afin de préciser au mieux l'extension des lésions.

La laparoscopie exploratrice (ou coelioscopie exploratrice selon les centres) est recommandée en cas de tumeur stade IB-III, considérée comme potentiellement résécable, afin de rechercher des métastases péritonéales occultes. L'intérêt de ce geste est d'autant plus important que l'envahissement local de la tumeur est important (tumeur T3-T4), ou en cas de d'adénocarcinome de type diffus.

La tomographie par émission de positons ou PET TDM peut permettre la détection de métastases ganglionnaires, ou à distance non visualisées sur le TDM TAP. Cependant, cet examen peut être pris à défaut selon les sous-types histologiques (adénocarcinome mucineux ou tumeur diffuse). Il n'est pas recommandé en pratique courante.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique peut être utile en cas de lésions hépatiques difficilement caractérisables sur le TDM TAP. Il ne s'agit pas d'un examen recommandé en routine.

6.2.2.2 Bilan d'opérabilité

En cas de tumeur considérée comme potentiellement résécable, le patient est éligible à un traitement optimal, comprenant la réalisation d'une chimiothérapie péri-opératoire et d'une chirurgie.

Ainsi il convient de réaliser plusieurs investigations :

- L'évaluation de l'état général, à partir des échelles OMS ou Karnofsky (cf. Annexe) ;
- L'évaluation de l'état nutritionnel, avec mise en place d'un support nutritionnel le cas échéant ;
- La réalisation du score G8 chez les patients de plus de 70 ans à la recherche de fragilité, et une évaluation onco-gériatrique en cas de score $G8 \leq 14$ (cf. Annexe) ;
- Une évaluation de la fonction cardiaque selon les antécédents du patient et en cas de chimiothérapie cardio-toxique ou immunothérapie envisagée ;
- Une évaluation de la fonction respiratoire par des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) en cas de chirurgie par thoracotomie envisagée ;
- Une évaluation de la fonction rénale par le dosage de la créatinine, et de la fonction hépatique par la réalisation d'un bilan hépatique complet.

7 : Principes thérapeutiques

7.1 Chirurgie

Le traitement curatif du cancer gastrique localisé repose en 2024 sur la prise en charge chirurgicale, dont la technique prendra en compte l'envahissement local et la localisation tumorale. L'objectif d'une chirurgie carcinologique est d'obtenir une résection chirurgicale R0, c'est-à-dire une résection complète au niveau macroscopique et microscopique.

La résection endoscopique est recommandée en cas de tumeur gastrique précoce (stade IA) répondant à différents critères : localisation au niveau de la musculaire muqueuse ; tumeur bien différenciée G1-G2 ; < 2cm ; non ulcérée [48]. D'autres critères de résection endoscopique sont en cours d'étude, afin d'élargir les indications de ce geste [49].

La résection chirurgicale concerne les tumeurs plus avancées (stade IB-III) ou les tumeurs T1 qui ne remplissent pas les critères pour une résection endoscopique.

Elle comporte également un curage ganglionnaire selon la localisation tumorale, permettant d'évaluer la présence d'un envahissement tumoral, avec un intérêt thérapeutique et pronostique.

Le curage ganglionnaire peut être un curage D1, emportant les ganglions péri-gastriques et ceux présents le long de l'artère gastrique gauche.

Le curage D2 correspond à un curage D1 associé à une résection des ganglions localisés au niveau de l'artère hépatique commune, de l'artère splénique ou de l'axe cœliaque, ainsi qu'une splénectomie.

La classification AJCC/UICC TNM (8^{ème} édition) nécessite l'ablation d'au moins quinze ganglions afin de définir au mieux l'envahissement ganglionnaire.

Les recommandations européennes [50] préconise un curage ganglionnaire D2 en cas de prise en charge dans un centre expérimenté. En Asie, plusieurs études observationnelles et randomisés montrent le bénéfice d'un curage D2 par rapport à un curage D1.

En France, le curage ganglionnaire réalisé est un curage D2 sans splénectomie.

Ainsi, la chirurgie d'un cancer du cardia ou de la jonction œso-gastrique consiste en une gastrectomie polaire supérieure [51], par abord thoraco-abdominal droit (chirurgie de Lewis Santy) ou gauche (chirurgie de Sweet), associé à un curage thoraco-abdominal.

Une gastrectomie totale associée à un curage ganglionnaire D2 sans splénectomie sera proposée pour les cancers du corps ou du fundus, tandis qu'une gastrectomie partielle (ou des 4/5^{ème}) pourra s'envisager pour les tumeurs distales, telles que les cancers de l'antra et du pylore.

7.2 Chimiothérapie péri-opératoire

7.1.2 Concept

La chimiothérapie péri-opératoire correspond aux traitements systémiques réalisés avant et après l'acte chirurgical.

La chimiothérapie pré-opératoire, ou néo-adjuvante, ou d'induction, correspond à la chimiothérapie réalisée avant la chirurgie, à distance de celle-ci.

Il existe plusieurs avantages théoriques :

- Réduction de la taille tumorale (downstaging), permettant une ablation chirurgicale facilitée et étant associé à un meilleur pronostic ;
- Élimination des micro-métastases infracliniques et infra-radiologiques ;
- Évaluation de la régression tumorale au niveau microscopique, permettant de guider le traitement post-opératoire, et pouvant être corrélé au pronostic.

La chimiothérapie post-opératoire, ou adjuvante, est effectuée à distance de l'acte chirurgical, et permet l'éradication de micro-métastases persistantes.

7.2.2 Protocoles

L'intérêt d'une chimiothérapie péri-opératoire dans la prise en charge des tumeurs gastrique a été prouvé par de nombreux essais contrôlés randomisés.

L'essai anglais MAGIC, publié en 2006, a montré le bénéfice en survie globale à 5 ans d'un schéma de six cycles d'Epirubicine-Cisplatine-5FU-leucovorine (ECF) réalisé en péri opératoire (trois cycles en pré opératoire, trois cycles en post opératoire), comparé à une chirurgie seule

(36% vs 23% ; hazard ratio (HR) 0.75; intervalle de confiance 95% 0.60-0.93; p-value = 0.009)[52].

Ces données ont été confirmées par un essai français de phase III publié en 2011, évaluant six cycles de 5FU Cisplatine en péri opératoire (deux ou trois cycles en pré opératoire, trois ou quatre cycles en post opératoire) en comparaison à une chirurgie seule, en cas de cancer du bas œsophage, de la jonction œso-gastrique ou de l'estomac, et mettant en évidence un bénéfice en survie globale à 5 ans (38% vs 24%; HR 0.69; intervalle de confiance 95% 0.50-0.95; p-value = .02) et en survie sans maladie (34% vs 19%; HR 0.65; intervalle de confiance 95% 0.48-0.89; p-value = .003)[53].

D'autres essais évaluant plusieurs schémas de chimiothérapie ont été réalisés.

L'un des plus importants est l'essai allemand FLOT4[54], publié en 2019, mettant en évidence la supériorité de la combinaison 5FU-leucovorine-Oxaliplatine-Taxotère (FLOT) (huit cycles en péri-opératoire), en comparaison au schéma ECF ou Epirubicine-Cisplatine-Xeloda (ECX) (six cycles en péri-opératoire), en termes de survie globale (médiane de survie 50 mois versus 35 mois HR 0.77; intervalle de confiance 95% 0.63-0.94, p-value = 0.012).

Cet essai a permis d'émettre des recommandations concernant la chimiothérapie péri-opératoire de référence en Europe, le schéma FLOT étant devenu le standard de traitement à partir de 2019.

Cependant, les recommandations européennes de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) préconisent l'usage d'une bi-chimiothérapie (5FU Leucovorine + Cisplatine ou Oxaliplatine) chez des patients considérés comme ne pouvant pas tolérer un schéma de tri-chimiothérapie. En France, le protocole privilégié est le FOLFOX (5FU-Leucovorine + Oxaliplatine). Une étude rétrospective publiée en 2016 a montré l'intérêt de cette combinaison chez 109 patients pris en charge pour une tumeur gastrique ou gastro-oesophagienne résécable, avec une médiane de survie globale de 41 mois[55].

Le schéma de chimiothérapie préconisé en post opératoire est identique à celui réalisé en pré-opératoire, en l'absence de toxicité limitante. Il n'existe à ce jour pas de données concernant un changement de protocole en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. En cas de réponse complète après chimiothérapie néoadjuvante, une abstention thérapeutique en situation adjuvante peut être envisagée. Cependant il n'existe pas de recommandations officielles le précisant.

En Asie, le S1, correspondant à une prodrogue orale du 5FU (tegafur), associé à un inhibiteur du DPD (gimeracil) et l'oteracil de potassium diminuant les effets digestifs du 5FU, constitue une chimiothérapie utilisée en phase métastatique mais également au stade localisé.

Ainsi l'essai chinois RESONNANCE-II évalue l'intérêt d'une chimiothérapie associant le S1 à l'Oxaliplatine en péri-opératoire pour la prise en charge des tumeurs gastriques. [56]

D'autres traitements sont évalués en péri-opératoire, tels que l'immunothérapie, utilisée seule en cas de tumeur MSI[40] ou en association à la chimiothérapie [57][58], ou les traitements anti HER2, en cas de tumeur surexprimant HER2, en association avec la chimiothérapie [59].

7.3 Radiochimiothérapie

En cas d'adénocarcinome du cardia, une stratégie pré-opératoire par radiochimiothérapie peut être envisagée.

L'étude CROSS [60], publiée en 2012, a montré un bénéfice en survie globale en cas de stratégie associant une chimiothérapie par Carboplatine AUC 2 et Paclitaxel hebdomadaire avec une radiothérapie externe (41.4 Gy en 23 fractions), suivie d'une chirurgie, en comparaison à une chirurgie seule, en termes de survie globale (médiane de survie 49.4 mois versus 24 mois HR 0.657 intervalle de confiance : 0.495 to 0.871, $p = 0.0003$). Cette étude, qui regroupait à la fois des adénocarcinomes et des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage, ainsi que des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique, n'a pas montré de bénéfice majeur dans l'analyse en sous-groupe en cas d'adénocarcinomes. Il n'y avait pas eu d'analyse concernant le bénéfice en cas de tumeurs du cardia étant donné le faible effectif (39/178 (22%) dans le groupe radiochimiothérapie et chirurgie, 49/188 (26%) dans le groupe chirurgie seule). Ce protocole est désormais une option thérapeutique en cas de cancer de la jonction œsogastrique.

7.4 Choix de la stratégie en cas de tumeurs de la JOG

L'étude Neo-Aegis, publiée en 2023 [61] a visé à évaluer la meilleure stratégie pré opératoire en cas d'adénocarcinome du bas œsophage (ou Siewert 1) ou de la jonction œsogastrique Siewert 2 et 3, en comparant une stratégie de radiochimiothérapie (protocole CROSS) avec une stratégie de chimiothérapie péri-opératoire (protocole MAGIC modifié pour les patients

traités avant 2018, protocole FLOT pour les patients traités après 2018), suivie d'une chirurgie. Cet essai ayant rassemblé 377 patients, tentait de mettre en évidence une supériorité du protocole CROSS. Néanmoins, l'analyse de la survie globale n'a pas montré la supériorité d'une prise en charge par radiochimiothérapie par rapport à une chimiothérapie péri-opératoire (survie médiane protocole CROSS 49.2 mois versus protocole mMAGIC/FLOT 48 mois HR 1,03, intervalle de confiance 95% 0,77-1,38, p-value=0,82).

En termes de réponse histologique complète sur la pièce opératoire (soit tumeur ypT0N0), de régression histologique complète (soit TRG1 ou 2 selon classification de Mandard) et de résection R0, le protocole CROSS donne de meilleurs résultats par rapport aux protocoles de chimiothérapie.

Les résultats de cette étude sont cohérents avec ceux d'une méta-analyse individuelle ayant intégré 26 essais contrôlés randomisés ayant inclus 4985 patients traités pour une tumeur de l'œsophage thoracique ou de la JOG, et comparant les différentes modalités de traitements (radiochimiothérapie + chirurgie versus chirurgie seule (12 essais), chimiothérapie + chirurgie versus chirurgie seule (12 essais), radiochimiothérapie + chirurgie versus chirurgie seule (4 essais)). Un des essais a comparé les 3 stratégies deux à deux.

Les résultats concernant la survie globale montrent un net bénéfice d'une stratégie par radiochimiothérapie ou par chimiothérapie péri-opératoire en comparaison à une chirurgie seule (respectivement HR 0,77 (IC 0,68-0,87) $p < 0,01$; 0,86 (IC 0,75-0,99) $p = 0,03$).

Concernant la stratégie de radiochimiothérapie comparée à la chimiothérapie, il n'y a pas de bénéfice majeur d'une stratégie par rapport à une autre en termes de survie globale (HR 0,90 (IC 0,74-1,09) $p = 0,27$). En cas de tumeur de la JOG, par rapport aux tumeurs œsophagiennes, les patients bénéficiaient plus d'une stratégie de chimiothérapie péri-opératoire en comparaison à une chirurgie seule. Les études comparant chimiothérapie contre radiochimiothérapie ne montrent pas de différence statistiquement significative en cas de tumeur de la JOG (HR 0,97 IC 0,59-1,61) avec des effectifs de faible taille cependant.

TRAVAIL DE THESE

1 : Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer si la régression tumorale, définie par le TRG selon Mandard, a un impact pronostique sur la survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG) dans la population traitée par FOLFOX et FOLFOX Taxanes.

Ce travail a également pour but d'évaluer le bénéfice en termes de SSM et de SG d'un traitement par trichimiothérapie (protocole FOLFOX + Taxanes (Docétaxel ou nab-Paclitaxel)) par rapport à un traitement par bi-chimiothérapie (protocole FOLFOX), ainsi que de comparer le profil de tolérance entre ces protocoles.

Les autres objectifs sont d'évaluer la recherche d'autres facteurs pronostiques associés à la SG et la SSM, le bénéfice de la réalisation d'un traitement adjuvant, d'évaluer la survie après rechute métastatique.

2 : Matériel et méthodes

2.1 Patients

Il s'agit étude rétrospective monocentrique, ayant inclus de façon linéaire tout patient âgé de plus de 18 ans, traité entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2021 à l'Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France, pour un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, intestinal ou diffus, prouvé histologiquement, localisé ou localement avancé, avec un projet curatif incluant une chimiothérapie péri-opératoire et une chirurgie.

Les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage, dont le traitement relève d'une radio-chimiothérapie, ont été exclus.

2.2 Prise en charge

Les caractéristiques retenues avant toute prise en charge thérapeutique correspondaient à l'âge du patient, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'indice de performance globale définie par le Performance Status (PS), la localisation tumorale (œsophage, cardia, corps, antrum). Pour les analyses statistiques, il a été décidé de regrouper les tumeurs localisées au niveau du corps gastrique avec celles localisées au niveau de l'antrum, et de constituer un sous-groupe composé des tumeurs localisées au niveau du cardia et de l'œsophage.

L'évaluation pré-thérapeutique incluait la réalisation d'un TDM TAP, un bilan biologique avec dosage de marqueurs tumoraux (ACE, CA 19-9).

La réalisation d'une écho-endoscopie et d'une coelioscopie exploratrice était laissée au choix du praticien.

Tous les dossiers étaient présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), et pour tout cancer accessible à une chirurgie, un traitement néo-adjuvant était envisagé.

Le protocole de chimiothérapie néo-adjuvante était laissé au choix du praticien. Pour les patients traités entre 2010 et 2019, le protocole standard était un doublet de chimiothérapie par 5FU/Leucovorine + Oxaliplatine (FOLFOX). A partir de 2019 et la publication de l'essai FLOT4 [54], le protocole standard fut désormais un triplet de chimiothérapie par 5FU/Leucovorine + Oxaliplatine associé un Taxane, le Taxotère pour le protocole FLOT ou le nab-Paclitaxel pour le protocole FOXAGAST. En cas de tumeur surexprimant HER2, un traitement par FOLFOX associé à un traitement anti HER2 par Trastuzumab était prescrit. Dans

le cadre d'essais thérapeutiques, des patients ont été traités par des associations de chimiothérapie et d'immunothérapie (5FU + Cisplatine + Pembrolizumab dans le cadre du protocole KEYNOTE 585, FLOT + Spartalizumab dans le cadre du protocole GASPAR), ou par immunothérapie seule (Ipilimumab + Nivolumab dans le cadre du protocole NEONIPIGA).

Nous avons choisi de considérer dans un premier temps la population globale, puis de considérer uniquement la population traitée par FOLFOX ou FOLFOX Taxanes (FLOT et FOXAGAST), en excluant de l'analyse les patients ayant un statut MSI, HER2 surexprimé, les patients inclus dans des protocoles incluant l'immunothérapie, ainsi que les patients traités par mono-chimiothérapie.

Le type de chirurgie et le curage ganglionnaire étaient laissés au choix du chirurgien et dépendait principalement de la localisation de la maladie, et les informations étaient disponibles sur le compte rendu opératoire.

La décision de réaliser ou non une chimiothérapie post opératoire dépendait de la réponse histologique tumorale, du délai post opératoire, de la survenue éventuelle de complications post opératoires.

Le protocole de chimiothérapie adjuvante pouvait être identique à celui réalisé en néoadjuvant, ou pouvait différer selon l'état clinique du patient et la tolérance du protocole initial.

Les modalités du traitement adjuvant étaient discutées en RCP, et les causes de non-réalisation d'un traitement adjuvant étaient renseignées.

L'évaluation de la tolérance des protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante était recueillie lors de chaque séance de chimiothérapie et gradée selon la classification NCI-CTCAE 4ème version.

En cas de progression à distance de la chirurgie ou au traitement adjuvant, un traitement de première ligne métastatique était envisagé en RCP. Les informations concernant le protocole reçu et la réponse de la maladie au traitement de 1ère ligne étaient disponibles.

2.3 Analyse anatomopathologique

Les tumeurs étaient classifiées sur la pièce opératoire de gastrectomie selon la classification Union for International Cancer Control (UICC) TNM version 8.

L'évaluation de la régression tumorale était définie par le score de Mandard allant de 1 à 5 : TRG1 (régression tumorale complète), TRG2 (rares cellules tumorales au sein de fibrose), TRG3 (cellules tumorales et fibrose avec prédominance de fibrose), TRG4 (cellules tumorales et fibrose, avec prédominance de cellules tumorales), TRG 5 (pas de régression tumorale).

L'évaluation de la régression tumorale des adénopathies étaient également disponibles. Nous avons défini quatre stades de régression différents : NO : pas de cellules tumorales, pas de fibrose), ypNO (présence de fibrose sans cellule tumorale) soit une réponse histologique complète, ypN± (présence de fibrose et cellules tumorales) soit une réponse histologique partielle, ypN+ (présence de cellules tumorales sans fibrose) soit absence de réponse histologique.

Nous avons choisi de considérer la régression tumorale au niveau ganglionnaire chez les patients traités par FOLFOX ou FOLFOX Taxanes.

L'anatomopathologiste définissait à partir de la pièce opératoire le type histologique, le degré de différenciation, le stade ypTNM, le TRG, la présence de fibrose et de cellules tumorales au sein des ganglions analysés, la présence ou l'absence d'engainements péri-nerveux, d'emboles lymphatiques, et d'emboles vasculaires. Le statut MSS et HER était disponible.

Le score CPS n'était pas disponible sur les comptes-rendus anatomopathologiques.

2.4 Évaluation de la toxicité

Les données de tolérance ont été récupérées à partir du logiciel gsplic, obtenues pour chaque patient et lors de chaque cycle de chimiothérapie.

Les données ont été collectées pour les patients traités par FOLFOX Taxanes ou FOLFOX reçu en néoadjuvant et/ou adjuvant.

Pour les patients traités par FOLFOX, les données disponibles concernaient la survenue d'asthénie ; anémie ; alopecie ; allergie ; diarrhée ; mucite ; nausées ; neuropathie ; neutropénie ; syndrome mains-pieds ; thrombopénie ; vomissement

Pour les patients traités par FOLFOX Taxanes, les données disponibles concernaient la survenue d'asthénie ; anémie ; alopecie ; allergie ; diarrhée ; mucite ; nausées ; neuropathie ; neutropénie ; syndrome mains-pieds ; thrombopénie ; vomissement ; cytolyse hépatique

(ASAT et ALAT) ; hyperbilirubinémie ; cholestase hépatique ; insuffisance rénale ; toxicité cutanée ou unguéale.

2.5 Analyse statistique

Une analyse descriptive a été réalisée pour la population globale, la population traitée par FOLFOX, et celle traitée par FOLFOX Taxanes. Cette analyse porte sur les caractéristiques des patients au diagnostic, le protocole reçu en néoadjuvant, la chirurgie, les résultats anatomopathologiques, le traitement reçu en adjuvant le cas échéant, et les traitements reçus en situation métastatique en cas de progression. Les variables continues ont été décrites par la moyenne, écart-type, médiane, écart interquartile, min et max et comparées par un test de Wilcoxon, et les variables catégorielles par les fréquences et pourcentages et comparées par un test de Khi-deux (ou de Fisher si nécessaire).

La Survie Sans Évènement (SSE) ou Event Free Survival (EFS) est définie en tant que l'intervalle entre la date du diagnostic et la survenue du premier évènement parmi la progression durant ou après le traitement néoadjuvant, l'absence de chirurgie, la rechute métastatique, le décès. Les patients n'ayant pas présenté d'évènement ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

La Survie Sans Maladie (SSM) ou Disease Free Survival (DFS) est définie en tant que l'intervalle entre la date de la chirurgie et la rechute (locale, régionale ou métastatique) ou le décès. Les patients en vie n'ayant pas présenté une récurrence de la maladie ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

Les données de SSM ne s'intéressent donc pas aux patients n'ayant pas été opérés ou ayant progressé en cours de traitement néoadjuvants, mais intègrent les données liées aux caractéristiques anatomopathologiques, telles que le TRG.

La Survie Globale (SG) ou Overall Survival (OS) est définie en tant que l'intervalle entre la date du diagnostic pour la survie à partir du diagnostic ; la date de chirurgie pour la survie à partir de la chirurgie ; et la date de décès.

La survie après rechute est définie en tant que l'intervalle entre la date de la première rechute métastatique et la date de décès.

En l'absence d'information concernant le statut vivant ou décédé dans le dossier médical, une recherche a été réalisée sur le registre des décès en France. En l'absence d'information

retrouvée dans le registre des décès ou en cas de patient né à l'étranger, le patient était censuré à la date des dernières nouvelles.

Les survies ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan Meier et décrites par les médianes avec leur intervalle de confiance à 95% (IC95%) ou des taux de survie à 3,5 ou 10 ans. Les survies ont été comparées à l'aide du test du logrank selon les traitements neoadjuvant, le stade ypT, le stade ypN et le TRG.

Des analyses de régression de Cox univariées ont été réalisées afin d'évaluer l'association entre les variables d'intérêt et les différentes survies, l'hazard ratio (HR) avec son IC95% ont été estimés.

Après vérification des corrélations, les paramètres cliniquement pertinents avec une p value <0.1 en univarié ont ensuite été intégrés dans un modèle de Cox multivarié (Modèle plein). Une sélection pas à pas des variables a ensuite été réalisée.

Afin d'estimer l'association du TRG avec les survies, celui-ci a été forcé dans le modèle multivarié de manière à avoir une estimation ajustée sur les autres paramètres.

De même, pour estimer l'association du traitement néo-adjuvant sur la SSE, la variable traitement a été forcée dans le modèle multivarié.

Une analyse en sous-groupe a été conduite afin d'évaluer l'association entre le traitement néo-adjuvant (FOLFOX vs FOLFOX Taxanes) et la SSM ainsi que la SG dans ces deux sous groupes de patients. Un forest plot a été réalisé pour illustrer l'effet différentiel du traitement à travers les groupes, une p value d'interaction <0.1 dans le modèle de Cox étant considérée pour cette analyse comme statistiquement significative.

Pour les autres analyses, un résultat avec une p value <0.05 était considéré comme statistiquement significatif. Cette étude étant exploratoire, les p values n'ont pas été ajustées pour la multiplicité des tests.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) et R version 4.1.

3 : Résultats

3.1 Population globale

3.1.1 Analyse descriptive

3.1.1.1 Caractéristiques initiales des patients et chimiothérapie néoadjuvante

Entre 2010 et 2021, 244 patients ont été traités pour un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, avec un projet initial de chimiothérapie péri-opératoire et une chirurgie carcinologique. Dans cet effectif, il y a 70% de patients de sexe masculin (172/244), avec un âge médian de 63,4 ans, ainsi qu'un IMC médian de 24,7 kg/m².

La majorité des patients présentait un état général conservé lors du diagnostic (PS0 51,2% des patients, PS1 48% des patients).

Le localisation de l'adénocarcinome était majoritairement au niveau du cardia (50,8%, 124/244), au niveau de l'antrum dans 23,8% des cas (58/244), du corps dans 18,4% des cas (45/244) et de l'œsophage dans 7% des cas (17/244).

Concernant le sous-type histologique, 191 patients présentaient un diagnostic d'adénocarcinome de type intestinal (78,3%), et 53 patients un adénocarcinome de type diffus (21,7%).

Une laparoscopie exploratrice a été réalisée dans plus de 49% des cas (120/244) et les marqueurs tumoraux lors du diagnostic étaient contributifs chez 13% des patients (32/244).

Le protocole de chimiothérapie réalisé en néo-adjuvant était dans la majorité des cas un doublet de chimiothérapie par FOLFOX (165 patients, 67,2%).

Le protocole FLOT a été réalisé chez 31 patients (12,7%) tandis que le protocole FOXAGAST chez 16 patients (6,6%). 23 patients ayant un adénocarcinome œsogastrique surexprimant HER2 ont été traités par FOLFOX et Herceptin (9,4%), 5 patients dans le cadre du protocole KEYNOTE 585 (2%), 2 patients présentant une tumeur MSI traités par Nivolumab-Ipilimumab (0,8%) et 1 patient dans cadre du protocole GASPARG, et 1 par LV5FU. Les patients ont reçu un nombre médian de 6 cycles. (Tableau 4)

Tableau 4 : caractéristiques initiales et chimiothérapie néoadjuvante dans la population globale

		Overall population n=244				Overall population n=244	
		n	%			n	%
Gender	Female	72	29.51	Exploratory laparoscopy	No	124	50.82
	Male	172	70.49		Yes	120	49.18
Age at diagnosis	n	244		High level of marker at diagnosis	Missing	1	
	mean (std)	62.06 (10.39)			No	211	86.83
	median	63.4		Yes	32	13.17	
	q1-q3	56-69.07		Neo adjuvant chemotherapy	FLOT	31	12.70
	min-max	29.07-82.99			FOLFOX 85	165	67.62
missing	0		FOLFOX/HERCEPTIN		23	9.43	
BMI	n	244			FOXAGAST	16	6.56
	mean (std)	25.11 (4.64)			GASPAR : FLOT + SPART	1	0.41
	median	24.69		KEYNOTE 585	5	2.05	
	q1-q3	22.23-27.16		LVSFU	1	0.41	
	min-max	13.38-43.21		NEONIPIGA[Nivo/ipi]	2	0.82	
missing	0		Number of neo adjuvant CT	n	244		
ECOG at diagnosis	0	125		51.23	mean (std)	5.61 (1.12)	
	1	117		47.95	median	6	
	2	2		0.82	q1-q3	6-6	
	missing	0		min-max	2-15		
Histological type (initial biopsy)	diffus	53	21.72	missing	0		
	intestinal	191	78.28	Tumor location	Antre	58	23.77
Tumor location	Antre	58	23.77		cardia	124	50.82
	cardia	124	50.82		corps	45	18.44
	corps	45	18.44		oeso	17	6.97
	oeso	17	6.97		antre+corps	103	42.21
	antre+corps	103	42.21	cardia+oeso	141	57.79	
cardia+oeso	141	57.79					

3.1.1.2 Chirurgie et résultats anatomopathologiques

Une chirurgie carcinologique a pu être réalisée pour 229 patients, soit près de 94% des cas, après une durée médiane de 4.9 mois après le diagnostic.

Concernant les 15 patients n'ayant pas été opérés, 11 d'entre eux (73,3%) étaient métastatiques lors de la chirurgie, tandis que 2 patients présentaient une contre-indication chirurgicale, et 2 patients ont finalement été traités par radio-chimiothérapie exclusive. Le geste chirurgical était dans la majorité des cas une chirurgie de type Lewis (52% des patients, 119/229). La chirurgie a consisté en une gastrectomie partielle dans 30,1% des cas (69/229) et une gastrectomie totale dans 17,5% des cas (40/229).

Les résultats de la classification ypTNM ont retrouvé dans la plupart des cas des tumeurs ypT3 (41,9%, 96/229) ypN0 (57,6%, 132/229).

La présence d'emboles lymphatiques était rapportée dans 34,7% des cas, celle d'emboles vasculaire dans 25,3% des cas et celle d'emboles péri-nerveux dans 37,3%.

Concernant l'évaluation du TRG, un score de TRG à 4 était objectivé le plus fréquemment, dans 36,2% des cas. Un TRG évalué à 1 était rapporté dans 14% des cas, tandis qu'un TRG 5 était observé dans 6,1% des cas. (Tableau 5)

Tableau 5 : chirurgie et résultats anatomopathologiques dans la population globale

		Overall population n=244				Overall population n=244				Overall population n=244		
		n	%			n	%			n	%	
gastrectomy performed	No	15	6.15	ypT	is	1	0.44	TRG Mandard	1	32	13.97	
	Yes	229	93.85		0	31	13.54		2	35	15.28	
if no surgery, cause	Cl chir	2	13.33	1	39	17.03	3	65	28.38			
	M+	11	73.33	2	43	18.78	4	83	36.24			
	RTCT	2	13.33	3	96	41.92	5	14	6.11			
if surgery (n=229), time between diagnosis and surgery (months)	n	229		4	19	8.30	1-2	67	29.26			
		mean (std)	5.23 (1.51)		is-0-2	114		49.78	3-5	162	70.74	
		median	4.9		3-4	115	50.22	1-3	132	57.64		
		q1-q3	4.4-5.68		ypN	0	132		57.64	4-5	97	42.36
		min-max	2.46-16.33		1	44	19.21		1-2	67	29.26	
		missing	15		2	33	14.41	3		65	28.38	
Type of gastrectomy	DPC	1	0.44	3	20	8.73	4-5	97	42.36			
	Gastrectomie partiel	69	30.13	Lymphatic emboli	missing	4	-	Pathologic type (on DH)	ADCI	38	16.59	
	Gastrectomie totale	40	17.47	No	147	65.33	ADK		152	66.38		
	Lewis	119	51.97	Yes	78	34.67	ADK + ADCI		8	3.49		
				Vascular emboli	Missing	4	-	fibrose	31	13.54		
			No	168	74.67							
			Yes	57	25.33							
			Perineurous emboli	Missing	4	-						
			No	141	62.67							
			Yes	84	37.33							

3.1.1.3 Traitement adjuvant

Un traitement adjuvant a été réalisé chez 158 patients (69%). Les protocoles les plus fréquemment réalisés étaient une chimiothérapie par FOLFOX (53,9%, 84/158), LV5FU2 seul (22,4%, 35/158), et FLOT (10,9%, 17/158).

71 patients n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante, en raison de complications post opératoires (48,6%), d'une réponse histologique complète (24,3%), d'une mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante (14,3%), d'une contre-indication ou d'une toxicité liée à la chimiothérapie pré opératoire (8,6%). (Tableau 6)

Tableau 6 : traitement adjuvant dans la population globale

		Overall population n=244				Overall population n=244	
		n	%			n	%
Adjuvant chemotherapy	No	71	31.00	if adjuvant, Type of adjuvant CT regimen (n=158),	Missing	2	
	Yes	158	69.00		FLOT	17	10.90
if no adjuvant, reason (n=71)	Missing	1		FOLFOX 85	84	53.85	
	Post operative complication	34	48.57	FOLFOX HERCEPTIN	2	1.28	
	medical contraindication/ CT toxicity	6	8.57	FOXAGAST	7	4.49	
	Post operative death	1	1.43	GASPAR	1	0.64	
	Bad histological response	10	14.29	KEYNOTE 585	3	1.92	
	Post operative progression	1	1.43	LV5-FU HERCEPTIN	2	1.28	
	Patient refusal	1	1.43	LV5FU2	35	22.44	
	(quasi) Complete response	17	24.29	NIVOLUMAB	2	1.28	
				Oxaliplatine seule	1	0.64	
				XELODA	1	0.64	
			XELOX	1	0.64		

3.1.1.4 Récidive et chimiothérapie de première ligne

Sur les 244 patients initialement pris en charge pour une tumeur gastrique ou œsogastrique localisée, 86 patients ont présenté une progression de la maladie au niveau local, loco régional ou métastatique à distance, soit 35,3% des patients. 71,6% des patients ayant progressé ont présenté une progression monosite, tandis que 29,4% ont présente une progression multisite. Les localisations préférentielles étaient ganglionnaires loco régional (37%), péritonéal (32,1%) hépatique (19,8%) et pleuro-pulmonaire (14,8%).

93,8% des patients ont reçu un traitement systémique en première ligne métastatique.

Les traitements les plus fréquemment reçus étaient un doublet de chimiothérapie par FOLFIRI (5-Fluoro-Uracile et Irinotécan) chez 54% des patients, une mono chimiothérapie par Taxanes dans 13,2% des cas, et un doublet de chimiothérapie par FOLFOX dans 10,5% des cas. 26,8% des patients ont obtenu une réponse partielle (définie selon les critères RECIST 1.1) après la première réévaluation de la maladie, 32,8% ont présenté une stabilité de la maladie tandis que 40,3% ont progressé lors de la première réévaluation. (Tableau 7)

Tableau 7 : récidive et chimiothérapie de première ligne dans la population globale

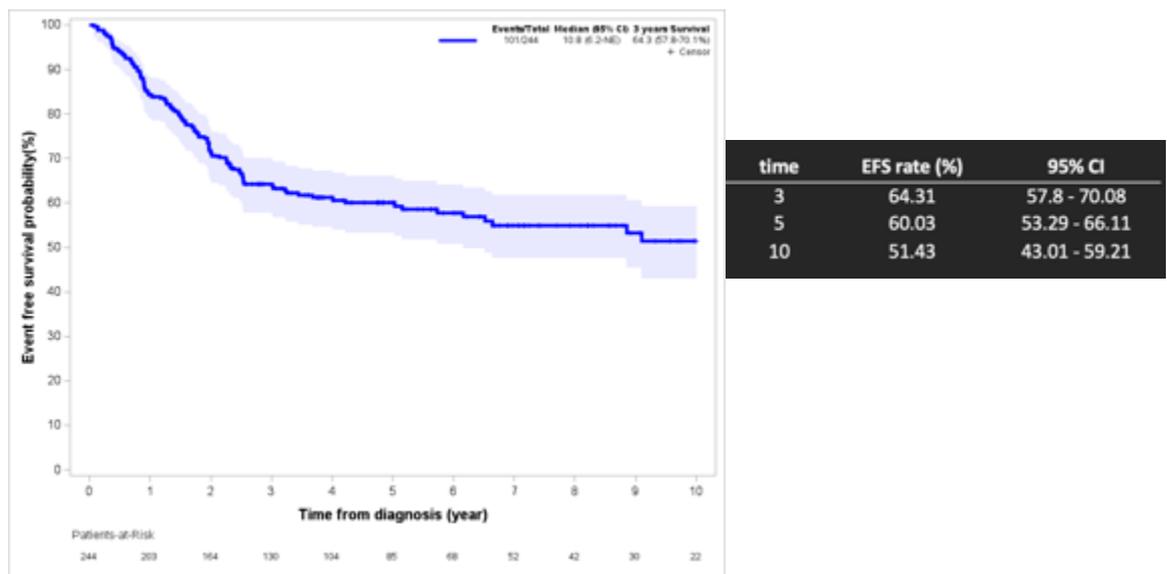
		Overall population n=244				Overall population n=244	
		n	%			n	%
Recurrence	No	158	64.75	L1 treatment	missing	5	.
	yes	86	35.25		no*	5	6.17
If recurrence, n=86					Yes	76	93.83
Localisation	missing	5		If L1, Treatment L1 (n=76)	5FU HERCEPTIN	2	2.63
	local recurrence	9	11.11		DURIGAST	2	2.63
	lymph node recurrence	30	37.04		FLOT	1	1.32
	liver recurrence	16	19.75		FOLFIRI	41	53.95
	Bones recurrence	9	11.11		FOLFIRI HERCEPTIN	1	1.32
	brain recurrence	4	4.94		FOLFOX	8	10.53
	peritoneal recurrence	26	32.10		FOLFOX HERCEPTIN	2	2.63
	adrenal recurrence	3	3.70		FOLFOX NIVO	1	1.32
	lung recurrence	7	8.64		FOLFOX	1	1.32
	pleura recurrence	5	6.17		ONARTUZUMAB		
	muscle recurrence	1	1.23		PEMBROLIZUMAB	1	1.32
	ovarian recurrence	1	1.23		RT	3	3.95
	skin recurrence	1	1.23		Radioche- motherapy	2	2.63
	diaphragm recurrence	1	1.23		SURGERY	1	1.32
					TAXANES	10	13.16
				Response after L1	missing	9	.
					PD	27	40.30
					PR	18	26.87

3.1.2 Données de survie

3.1.2.1 Survie sans évènement

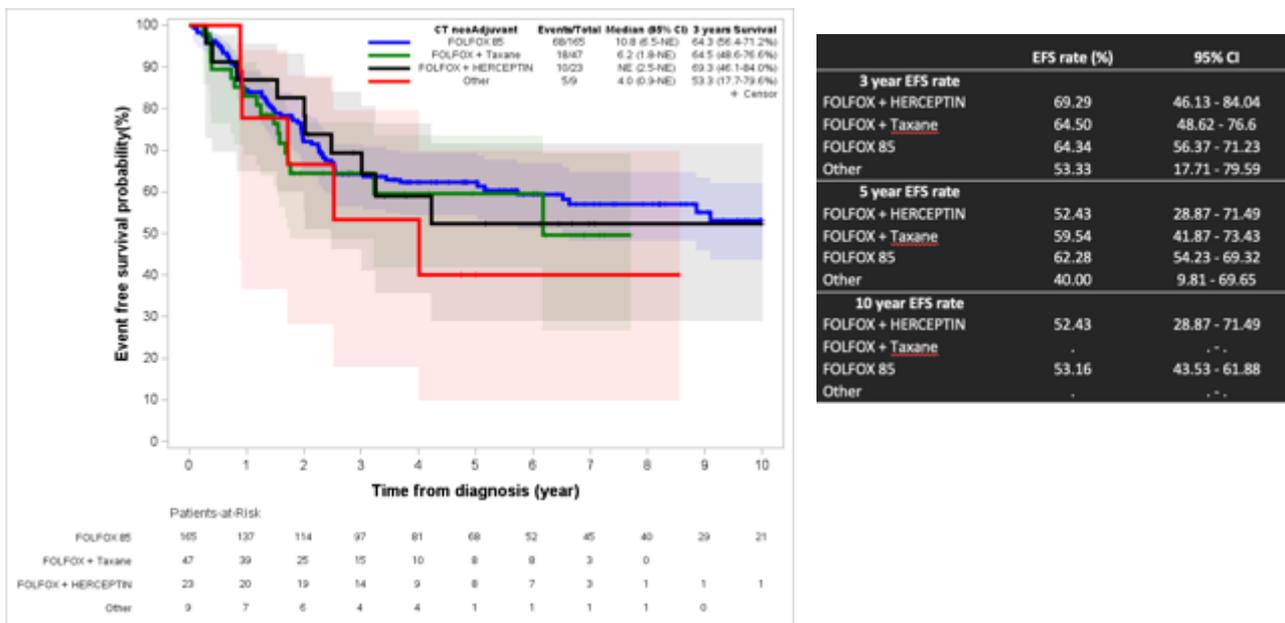
Dans la population globale, soit 244 patients, 101 évènements ont été recensés entre 2011 et 2021. Le taux de SSE à 5 ans est de 60%, à 10 ans de 51,43%, la médiane de SSE n'est pas atteinte. (figure 10)

Figure 10 : SSE dans la population globale



En comparant la SSE suivant le protocole reçu, on ne retrouve pas différence majeure selon le traitement reçu. (figure 11)

Figure 11 : SSE selon protocole reçu en néoadjuvant dans la population globale



Une analyse univarié selon le modèle de Cox montre une association significative entre la SSE et le score PS (PS 0 vs PS1, HR 1.80 p value 0,042) et la localisation tumorale (antre + corps vs œsophage + cardia, HR 1.77 p value 0,0079). Il n’y a d’association dans notre cohorte entre la SSE et le traitement néoadjuvant réalisé, le genre, l’IMC ou le type histologique. (Tableau 8)

Tableau 8 : analyse univariée EFS population globale

		overall population n=244				
		n (events)	HR	95%CI	pvalue	
variable at diagnosis	gender	Male	172 (79)	1		0.0914
		Female	72 (22)	0.67	0.42-1.07	
	ECOG at diagnosis	0	125 (45)	1		0.0042
		1	117 (54)	1.80	1.20-2.69	
	BMI	<25	133 (55)	1		0.9617
		>=25	111 (46)	1.01	0.68-1.49	
	Histological type	Diffuse	53 (18)	1		0.6701
		Intestinal	191 (83)	1.12	0.67-1.86	
	Localisation	antre+corps	103 (31)	1		0.0079
		cardia+oeso	141 (70)	1.77	1.16-2.71	
Neoadjuvant treatment	FOLFOX 85		1		0,7628	
	FOLFOX + Taxane		1,2	0,71-2,02	0,5048	
	FOLFOX + HERCEPTIN		1,07	0,55-2,08	0,8388	
	Other		1,54	0,62-3,82	0,356	

L’analyse multivariée dans la population globale confirme les résultats de l’analyse univariée, concernant le score PS (HR 1,68, p-value 0,0125) et la localisation tumorale (HR 1,72, p-value 0,0146) (Tableau 9)

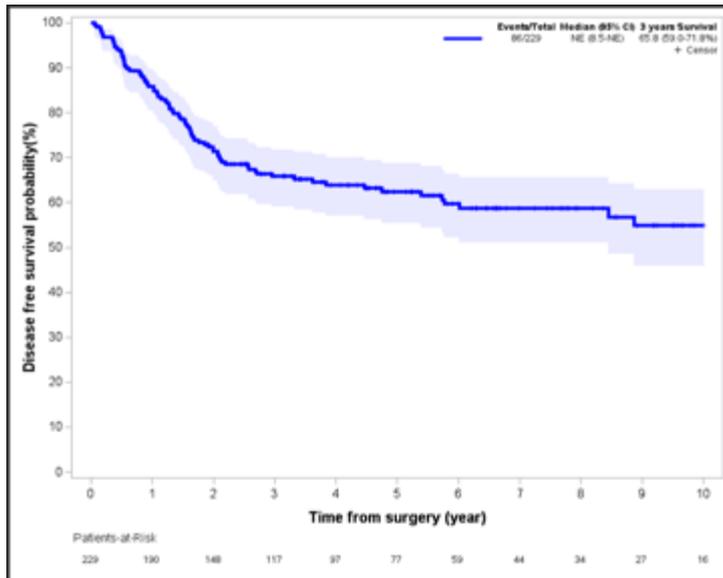
Tableau 9 : Analyse multivariée SSE population globale

		overall population n=244			
		n (events)	HR	95%CI	pvalue
ECOG PS	0	125 (45)			0,0125
	1	117 (54)	1,68	1,12-2,52	
localisation	antre+corps	102 (30)	1		0,0146
	cardia+oeso	140 (69)	1,72	1,11-2,64	
Neoadjuvant treatment	FOLFOX 85	165 (68)	1		0,8913
	FOLFOX +TAXANES	46 (17)	1,16	0,68-1,99	0,2963
	FOLFOX +HERCEPTIN	22 (9)	0,98	0,49-1,96	0,9429
	other	9 (5)	1,33	0,53-3,32	0,5467

3.1.2.2 Survie sans maladie

L'analyse de la survie sans maladie a concerné 229 patients, 15 patients de la population globale n'ayant pas été opérés. Le taux de SSM à 3 ans est de 65,8%, à 10 ans de 54,9%, avec une médiane de survie non atteinte. (figure 12)

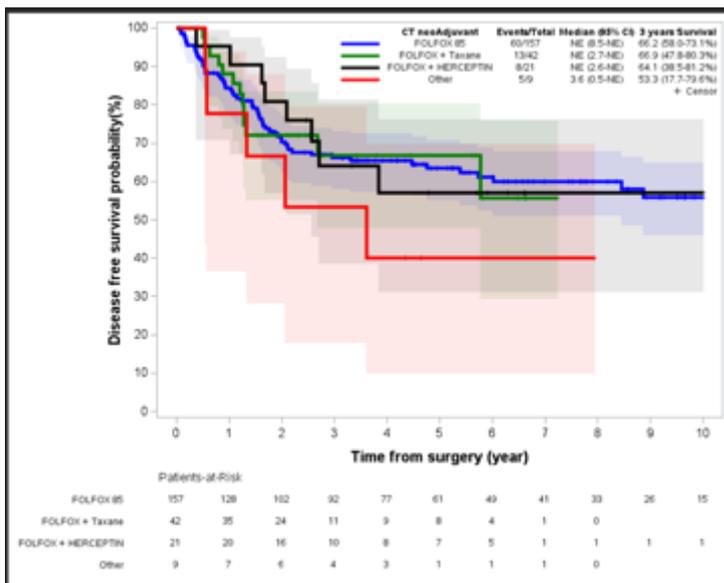
Figure 12 : SSM population globale



time	DFS rate (%)	95% CI
3	65.82	59.03 - 71.76
5	62.48	55.4 - 68.76
10	54.87	46 - 62.88

En comparant la SSM selon le protocole de chimiothérapie reçu, on constate l'absence de différence majeure. (figure 13)

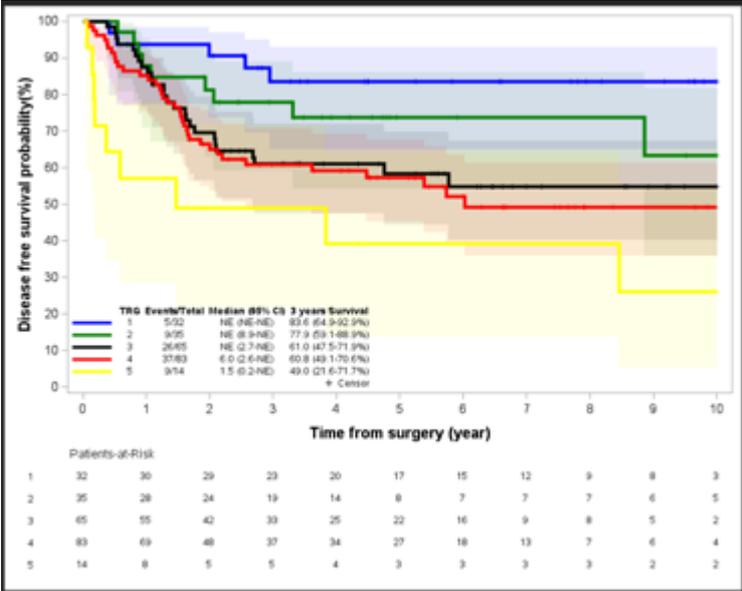
Figure 13 : SSM selon protocole reçu en néoadjuvant dans la population globale



	DFS rate (%)	95% CI
3 years DFS		
FOLFOX + HERCEPTIN	64.07	38.52 - 81.23
FOLFOX + Taxane	66.90	47.83 - 80.32
FOLFOX 85	66.19	58.01 - 73.14
Other	53.33	17.71 - 79.59
5 years DFS		
FOLFOX + HERCEPTIN	56.95	31.13 - 76.21
FOLFOX + Taxane	66.90	47.83 - 80.32
FOLFOX 85	63.55	55.14 - 70.8
Other	40.00	9.81 - 69.65
10 years DFS		
FOLFOX + HERCEPTIN	56.95	31.13 - 76.21
FOLFOX + Taxane	.	..
FOLFOX 85	55.91	45.9 - 64.79
Other	.	..

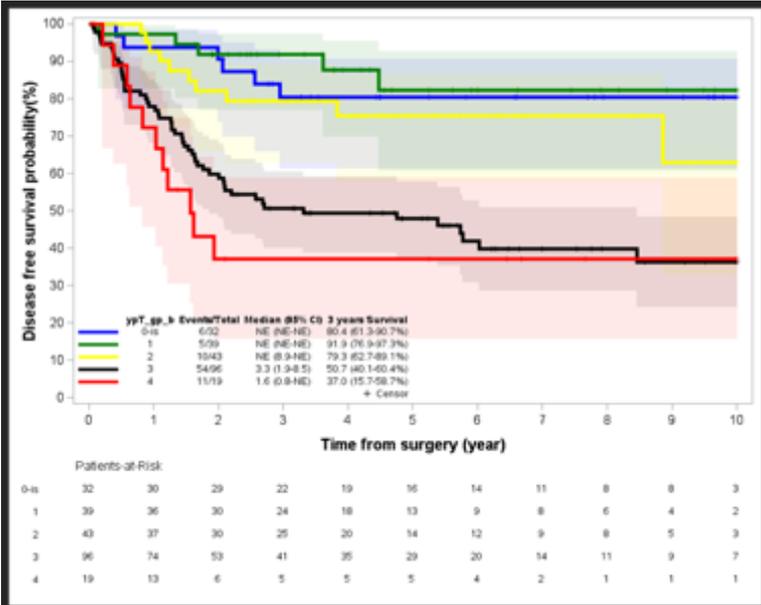
En analysant la SSM selon le TRG (classification de Mandard), on constate un bénéfice en SSM en cas de TRG favorable, soit un TRG proche de la valeur 1 (SSM à 3 ans TRG 1 :83,6%, TRG 3 : 61%, TRG 5 :49%). (figure 14)

Figure 14 : SSM selon TRG dans la population globale



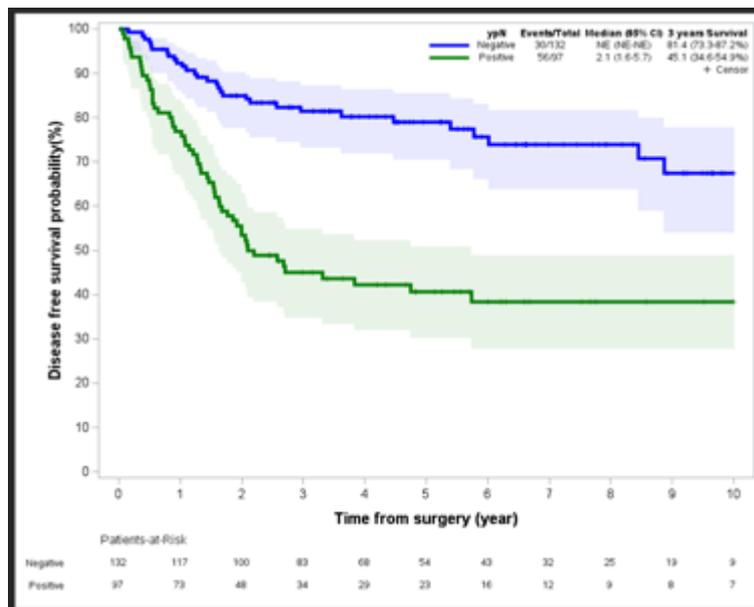
Le stade ypT est lié à la SSM dans notre cohorte, avec une amélioration du pronostic en cas de stade ypT favorable (SSM 3 ans ypT1 : 91,9% ; ypT2 : 79,3% ; ypT3 : 50,7% ; ypT4 : 37%). (Figure 15)

Figure 15 : SSM selon stade ypT dans la population globale



Le statut ganglionnaire est également lié à la SSM dans notre cohorte, avec un taux de SSM à 5 ans de 40,6% en cas d'envahissement ganglionnaire (ypN+), médiane de SSM 2,1 ans, en comparaison à un taux de SSM à 5 ans de 79% en l'absence d'envahissement ganglionnaire (ypN-), médiane de SSM non atteinte. (Figure 16)

Figure 16 : SSM selon stade ypN dans la population globale



Une analyse univariée selon un modèle de Cox montre une association significative entre la SSM et le score PS au diagnostic (PS 0 vs PS 1 HR 1.77 p-value 0,0093) ; la localisation tumorale (antre corps vs cardia +œsophage HR 1.76 p-value 0,0150) ; le TRG (TRG 1-2 vs TRG 3-5, HR 2,59 p-value 0,0012) ; le stade ypT (ypTis-0-2 vs 3-4 HR 3,98 p-value < 0,0001) ; le stade ypN (ypN- vs ypN+ HR 3,35 p-value < 0,0001) ; la présence d'emboles lymphatiques (HR 2,95 p-value < 0,0001) ; d'emboles vasculaires (HR 3,15 p-value < 0,0001) ; et d'emboles péri nerveux (HR 2,25 p-value 0,0002). Le protocole réalisé en néoadjuvant ainsi que la réalisation ou non d'un traitement adjuvant ne sont pas associés à la SSM dans notre cohorte. (Tableau 10)

Tableau 10 : Analyse univariée SSM population globale

		population with surgery n=229				
		n (events)	HR	95%CI	pvalue	
variable at diagnosis	gender	Male	161 (68)	1.000		0.0775
		Female	68 (18)	0.626	0.37 - 1.05	
	ECOG at diagnosis	0	120 (40)	1.000		0.0093
		1	108 (45)	1.775	1.15 - 2.74	
	BMI	<25	123 (45)	1.000		0.5929
		>=25	106 (41)	1.123	0.73 - 1.72	
	Histological type	diffus	49 (14)	1.000		0.4407
		intestinal	180 (72)	1.253	0.71 - 2.22	
	localisation	antre+corps	99 (27)	1.000		0.0150
		cardia+oeso	130 (59)	1.760	1.12 - 2.78	
Neoadjuvant treatment	FOLFOX 85	157 (60)	1.000		0.7007	
	FOLFOX + HERCEPTIN	21 (8)	0.957	0.46 - 2.00	0.9066	
	FOLFOX + Taxane	42 (13)	0.982	0.54 - 1.80	0.9522	
	Other	9 (5)	1.716	0.69 - 4.29	0.2478	
	TRG	1-2	67 (14)	1.000		0.0012
		3-5	162 (72)	2.590	1.46 - 4.60	
variable at surgery		1-3	132 (40)	1.000		0.0050
		4-5	97 (46)	1.837	1.20 - 2.81	
		1-2	67 (14)	1		0.0027
		3	65 (26)	2.22	1.16-4.25	0.0166
		4-5	97 (46)	2.86	1.57-5.21	0.0006
	ypT	is, 0, 1	71 (11)	1.000		<.0001
		2, 3, 4	158 (75)	3.902	2.07 - 7.35	

		population with surgery n=229			
		n (events)	HR	95%CI	pvalue
ypT	is-0-2	114 (21)	1		<0.0001
	3-4	115 (65)	3.98	2.43-6.52	
ypN	N-	132 (30)	1.000		<.0001
	N+	97 (56)	3.353	2.15 - 5.23	
Lymphatic emboli	N-	132 (30)	1.000		<.0001
	N1	44 (20)	2.372	1.35 - 4.18	0.0028
	N2	33 (22)	4.030	2.32 - 7.00	<.0001
	N3	20 (14)	5.052	2.67 - 9.57	<.0001
Vascular emboli	No	147 (39)	1.000		<.0001
	Yes	78 (44)	2.953	1.91 - 4.56	
Perinervous emboli	No	168 (48)	1.000		<.0001
	Yes	57 (35)	3.153	2.03 - 4.89	
Adjuvant trt	No	71 (29)	1.000		0.4117
	Yes	158 (57)	0.829	0.53 - 1.30	

En analyse multivariée, dans le modèle plein, seuls le stade ypN et le stade ypT sont associés à la SSM de façon significative (ypN – vs ypN+ HR 2,37, p-value 0,0017 ; yp T0-1 vs ypT2-3-4 HR 2,33, p-value 0,0336).

Dans le modèle « selection stepwise », la force de l'association entre SSM et le stade ypN ainsi que le stade ypT est plus importante (ypN- vs ypN+ HR 2,58-value < 0,0001 ; ypT 0-1 vs ypT2-3-4 HR 2,59 p-value 0,0047). De plus, le score PS au diagnostic est associé à la SSM dans ce modèle (HR 1.61 p-value 0,0332). En conservant ce même modèle et en y intégrant le TRG, ce dernier n'est pas associé de façon significative à la SSM. (Tableau 11)

Tableau 11 : Analyse multivariée SSM population globale

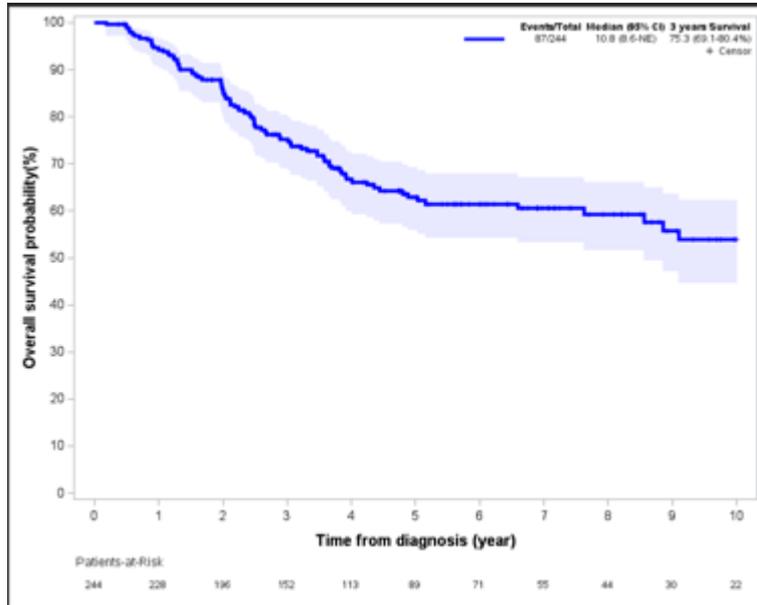
		modele plein				selection stepwise			selection stepwise + TRG forced				
		n (events)	HR	95% CI	pvalue	n (events)	HR	95% CI	pvalue	n (events)	HR	95% CI	pvalue
ECOG	0	118 (38)	1		0.1888	120 (40)	1		0.0332	120 (40)			0.0378
	1	106 (44)	1.38	0.85-2.23		108 (45)	1.61	1.04-2.48		108 (45)	1.59	1.03-2.45	
localisation	antre+corps	96 (24)	1		0.1215								
	cardia+oeso	128 (58)	1.48	0.90-2.42									
TRG	1-2	66 (14)	1		0.6456					67 (14)	1		0.3915
	3-5	158 (68)	1.16	0.61-2.21						161 (71)	1.31	0.70-2.45	
ypN	negative	128 (27)	1		0.0017	132 (30)	1		<0.0001	132 (30)	1		<0.0001
	positive	96 (55)	2.37	1.38-4.05		96 (55)	2.58	1.62-4.09		96 (55)	2.53	1.59-4.02	
ypT	is-0-1	69 (10)	1		0.0336	71 (11)	1		0.0047	71 (11)	1		0.0184
	2-3-4	155 (72)	2.33	1.07-5.06		157 (74)	2.59	1.34-5.01		157 (74)	2.32	1.15-4.67	
Embol lymph	negative	147 (39)	1		0.8335								
	positive	77 (43)	1.08	0.53-2.18									
Embol vasc	negative	168 (48)	1		0.4092								
	positive	56 (34)	1.34	0.67-2.69									
Embol perinerveuse	negative	141 (39)	1		0.7255								
	positive	83 (43)	0.91	0.53-1.56									

3.1.2.3 Survie globale

3.1.2.3.1 Depuis le diagnostic

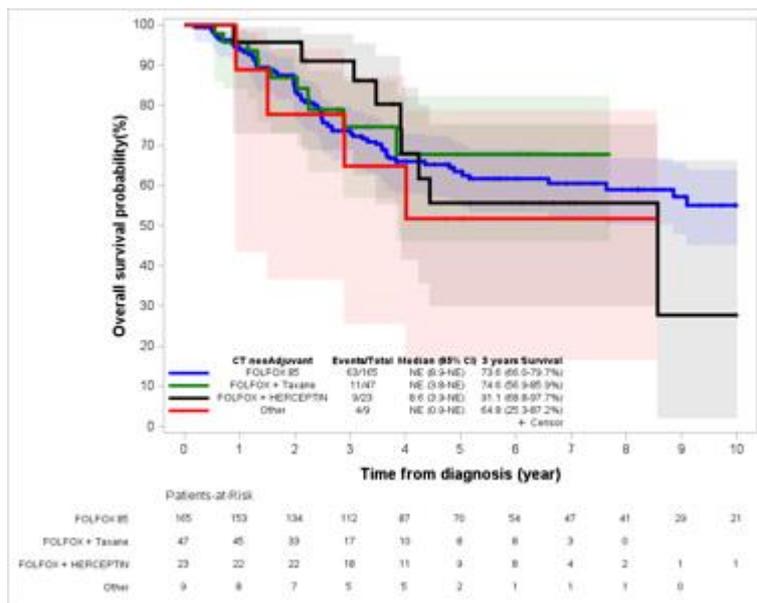
La survie médiane depuis le diagnostic est de 75,3% à 3 ans, avec une médiane de survie de 10,8 ans. (Figure 17)

Figure 17 : SG depuis le diagnostic dans la population globale



Il n'y avait pas de différence majeure selon le traitement néoadjuvant employé. (figure 18)

Figure 18 : SG depuis le diagnostic selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population globale



Une analyse univariée selon le modèle de Cox retrouve uniquement le score PS comme étant associé à la survie depuis le diagnostic (ECOG 0 vs 1 HR 1,588 p-value 0,0358). Dans notre cohorte, la localisation tumorale n'est pas associée de façon significative avec la survie depuis le diagnostic (antre + corps vs cardia + œsophage HR 1,504 p value 0,0728). (Tableau 12)

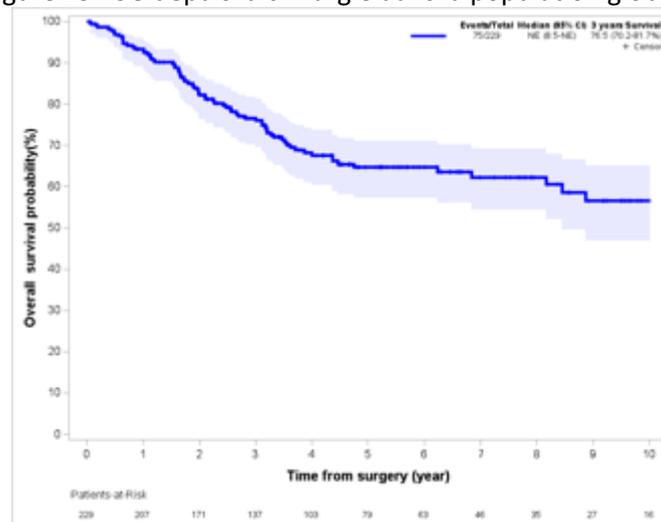
Tableau 12 : analyse univariée SG depuis le diagnostic population globale

		population totale n=244				
		n (events)	HR	95%CI	pvalue	
variable at diagnosis	gender	Male	172 (68)	1.000		0.1498
		Female	72 (19)	0.688	0.41 - 1.14	
	ECOG at diagnosis	0	125 (43)	1.000		0.0358
		1	117 (42)	1.588	1.03 - 2.45	
	BMI	<25	133 (47)	1.000		0.8730
		>=25	111 (40)	1.035	0.68 - 1.58	
	Histological type	Diffuse	53 (17)	1.000		0.9067
		Intestinal	191 (70)	0.969	0.57 - 1.65	
	Localisation	antre+corps	103 (29)	1.000		0.0728
		cardia+oeso	141 (58)	1.504	0.96 - 2.35	
Neoadjuvant treatment	FOLFOX 85	165 (63)	1.000		0.9152	
	FOLFOX + Taxane	47 (11)	0.877	0.46 - 1.68	0.6918	
	FOLFOX + HERCEPTIN	23 (9)	1.011	0.50 - 2.04	0.9762	
	Other	9 (4)	1.332	0.48 - 3.67	0.5788	

3.1.2.3.2 Depuis la chirurgie

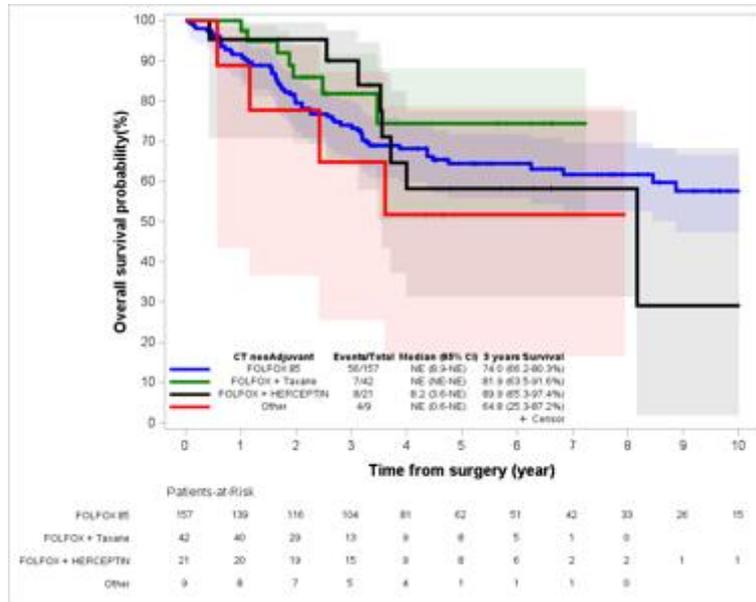
La survie médiane depuis la chirurgie est de 76,5% à 3 ans, avec une médiane de survie non atteinte. (Figure 19)

Figure 19 : SG depuis la chirurgie dans la population globale



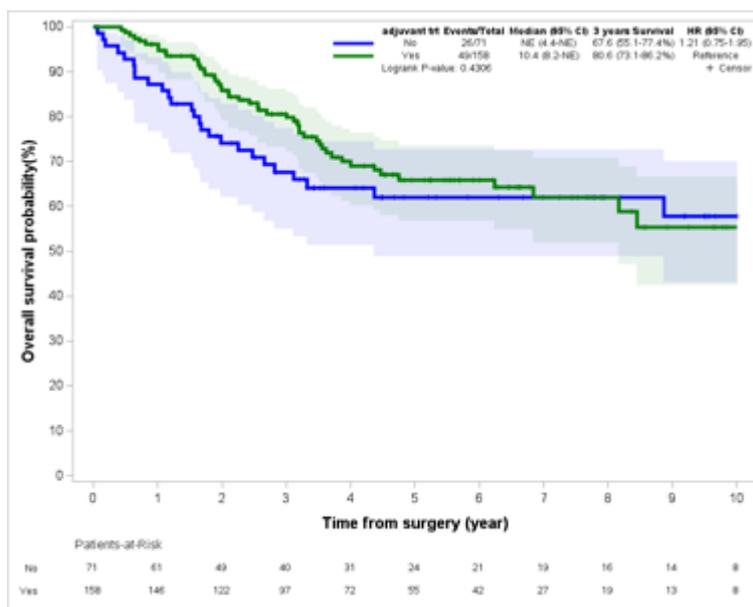
Il n'y avait pas de différence majeure selon le traitement néoadjuvant prescrit. (Figure 20)

Figure 20 : SG depuis la chirurgie selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population globale



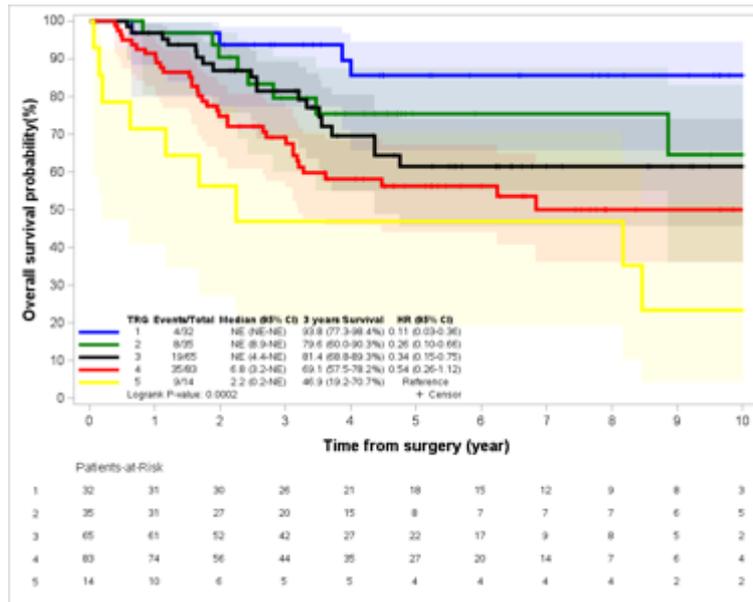
La réalisation d'un traitement adjuvant donne une tendance à un bénéfice en termes de survie. (survie à 3 ans de la chirurgie avec traitement adjuvant : 80,6%, sans traitement adjuvant : 67,6%, HR 1,21). (Figure 21)

Figure 21 : SG depuis la chirurgie selon la réalisation d'un traitement adjuvant dans la population globale



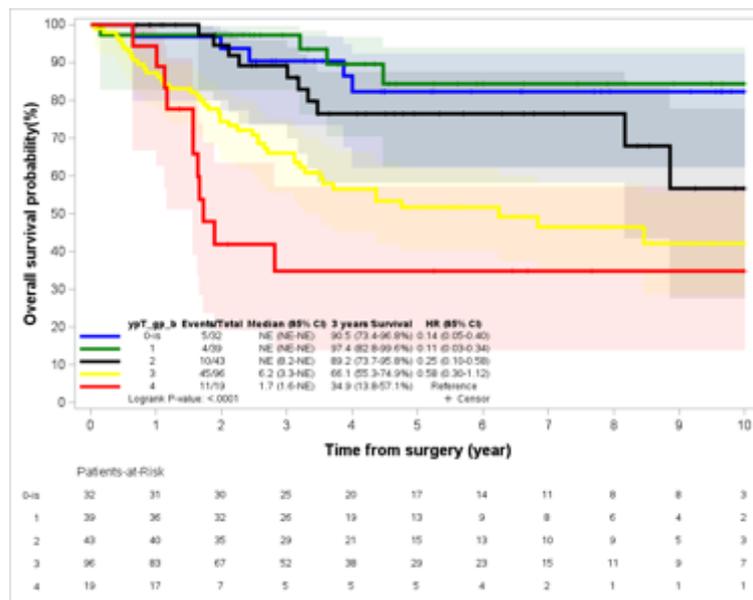
Dans notre cohorte, le TRG influence la survie depuis la chirurgie, avec un bénéfice en cas de TRG favorable (TRG 1 survie à 3 ans : 93,8% HR 0,11, TRG 3 : 81,4% HR 0,34 ; TRG 5 46,9%). (Figure 22)

Figure 22 : SG depuis la chirurgie selon le TRG dans la population globale



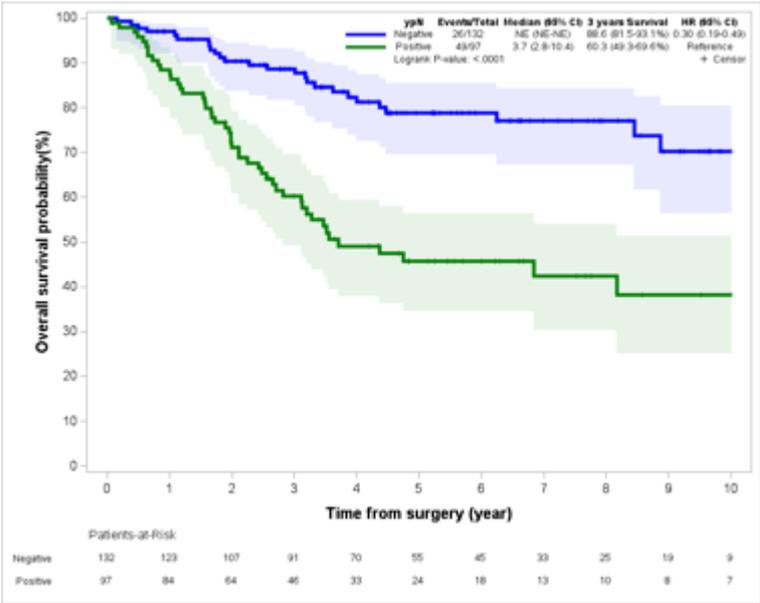
Comme pour la SSM, la survie à partir de la chirurgie est améliorée en cas de stade ypT favorable soit proche de 0 (ypT1 survie à 3 ans : 97,4% ; ypT2 : 89,2% ; ypT3 : 66,1% ; ypT4 : 34,9%). (Figure 23)

Figure 23 : SG depuis la chirurgie selon le stade ypT dans la population globale



Le statut ganglionnaire influe également sur la SG, avec une amélioration du pronostic en cas de stade ypN- (ypN- survie à 3 ans : 88,6% médiane non atteinte ; ypN+ : 60,3% médiane de survie 3,7 ans). (Figure 24)

Figure 24 : SG depuis la chirurgie selon le stade ypN dans la population globale



Une analyse univariée selon le modèle de Cox montre une association significative entre la survie depuis la chirurgie et le stade ypT (ypT is-1 vs ypT 2-3-4 HR 4,12 p-value < 0,0001), le stade ypN (ypN- vs ypN+ HR 3,29 p-value < 0,001) ; le score TRG (TRG 1-2 vs TRG 3-4-5 HR 2,704 p-value 0,0016) ; la présence d'embolies vasculaires (HR 2,865 p-value < 0,0001) ; d'embolies lymphatiques (HR 2,683 p-value < 0,001) ; et d'embolies péri nerveux (HR 2,13 p-value 0,0014). La chimiothérapie adjuvante, ou les facteurs liés au patients (sexe, score PS, BMI) ou à la tumeur (localisation tumorale, type histologique) ne sont pas associés de façon significative dans notre cohorte à la SG depuis la chirurgie. (Tableau 13)

Tableau 13 : analyse univariée SG depuis la chirurgie dans la population globale

		population with surgery n=229				population with surgery n=229					
		n (events)	HR	95%CI	pvalue	n (events)	HR	95%CI	pvalue		
Gender	Male	161 (60)	1.000		0.0897	ypN	N-	132 (26)	1.000	<.0001	
	Female	68 (15)	0.613	0.35 - 1.08			N+	97 (49)	3.294		2.04 - 5.31
ECOG at diagnosis	0	120 (39)	1.000		0.0834	N-	132 (26)	1.000	<.0001		
	1	108 (35)	1.506	0.95 - 2.39		N1	44 (19)	2.589		1.43 - 4.68	0.0017
BMI	<25	123 (38)	1.000		0.4616	N2	33 (20)	4.034	2.25 - 7.24	<.0001	
	>=25	106 (37)	1.186	0.75 - 1.87		N3	20 (10)	3.899	1.87 - 8.12	0.0003	
Histological type	diffus	49 (13)	1.000		0.6686	Lymphatic emboli	No	147 (36)	1.000	<.0001	
	Intestinal	180 (62)	1.140	0.63 - 2.07		Yes	78 (36)	2.683	1.68 - 4.28		
Localisation	antre+corps	99 (25)	1.000		0.0686	Vascular emboli	No	168 (43)	1.000	<.0001	
	cardia+oeso	130 (50)	1.563	0.97 - 2.53		Yes	57 (29)	2.865	1.78 - 4.61		
Neoadjuvant treatment	FOLFOX 85	157 (56)	1.000		0.5996	Perinervous emboli	No	141 (35)	1.000	0.0014	
	FOLFOX + Taxane	42 (7)	0.653	0.30 - 1.44		Yes	84 (37)	2.130	1.34 - 3.39		
	FOLFOX + HERCEPTIN	21 (8)	1.045	0.50 - 2.20		Adjuvant trt	No	71 (26)	1.000		0.4307
	Other	9 (4)	1.478	0.53 - 4.09		Yes	158 (49)	0.825	0.51 - 1.33		
TRG	1-2	67 (12)	1.000		0.0016						
	3-5	162 (63)	2.704	1.46 - 5.02							
	1-3	132 (31)	1.000		0.0003						
	4-5	97 (44)	2.354	1.49 - 3.73							
	1-2	67 (12)	1.000		0.0006						
	3	65 (19)	1.892	0.92 - 3.91							
	4-5	97 (44)	3.315	1.75 - 6.29	0.0002						
ypT	is, 0, 1	71 (9)	1.000		<.0001						
	2, 3, 4	158 (66)	4.120	2.05 - 8.27							
	is,0,1,2	114 (19)	1.000		<.0001						
	3,4	115 (56)	3.757	2.23 - 6.33							

En analyse multivariée, seuls le statut ypT (ypT is-1 vs ypT 2-3-4 HR 2,57 p-value = 0,0293), et le statut ypN (ypN- vs ypN+ HR 2,39 p-value = 0,0032) sont associés significativement à la survie depuis la chirurgie dans le modèle plein. Le score TRG n'est pas associé à la survie depuis la chirurgie de façon significative dans cette analyse (HR 1,25, p-value 0,5275).

Le stade ypT et le stade ypN sont également associés à la survie depuis la chirurgie dans le modèle selection stepwise (stade ypT : HR 2,90, p-value 0,0041 ; stade ypN : HR 2,47, p-value 0,0004). En forçant l'analyse du TRG dans ce modèle, ce dernier ne montre pas d'association significative entre le TRG de la survie (HR 1,46, p-value 0,2736). (Tableau 14)

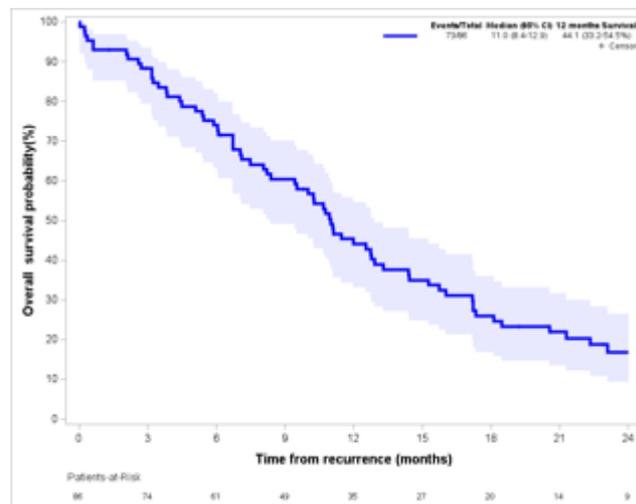
Tableau 14 : Analyse multivariée SG depuis la chirurgie dans la population globale

		modele plein				selection stepwise				selection backward + TRG forced			
		n (events)	HR	95% CI	pvalue	n (events)	HR	95% CI	pvalue	n (events)	HR	95% CI	pvalue
ECOG	0	118 (37)	1		0.4127								
	1	106 (34)	1.24	0.74-2.07									
localisation	antre+corps	96 (22)	1		0.2425								
	cardia+oeso	128(49)	1.36	0.81-2.29									
TRG	1-2	66 (12)	1		0.5275				67 (12)	1		0.2736	
	3-5	158 (59)	1.25	0.63-2.48					162 (63)	1.46	0.74-2.85		
ypN	negative	128 (23)	1		0.0032	132 (26)	1		0.0004	132 (26)	1		0.0005
	positive	96 (48)	2.38	1.34-4.22		97 (49)	2.47	1.50-4.07		97 (49)	2.42	1.48-3.98	
ypT	is-0-1	69 (8)	1		0.0293	71 (9)	1		0.0041	71 (9)	1		0.0225
	2-3-4	155 (63)	2.57	1.10-6.00		158 (66)	2.90	1.40-6.00		158 (66)	2.46	1.14-5.35	
Embol lymph	negative	147 (36)	1		0.9017								
	positive	77 (35)	1.05	0.50-2.21									
Embol vasc	negative	168 (43)	1		0.5634								
	positive	56 (28)	1.25	0.59-2.67									
Embol perinerveuse	negative	141 (35)	1		0.7772								
	positive	83 (36)	0.92	0.52-1.63									

3.1.2.3.3 Depuis la récurrence

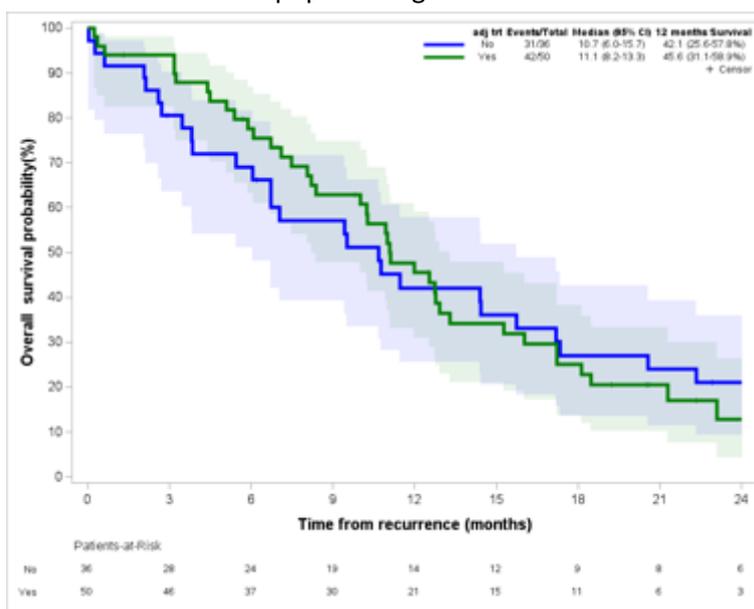
86 patients ont présenté une récurrence de la maladie dans la population globale. Au total, 73 décès ont été recensés soit une survie à 12 mois de 44% avec une médiane de survie 11 mois. (Figure 25)

Figure 25 : SG depuis la progression métastatique dans la population globale



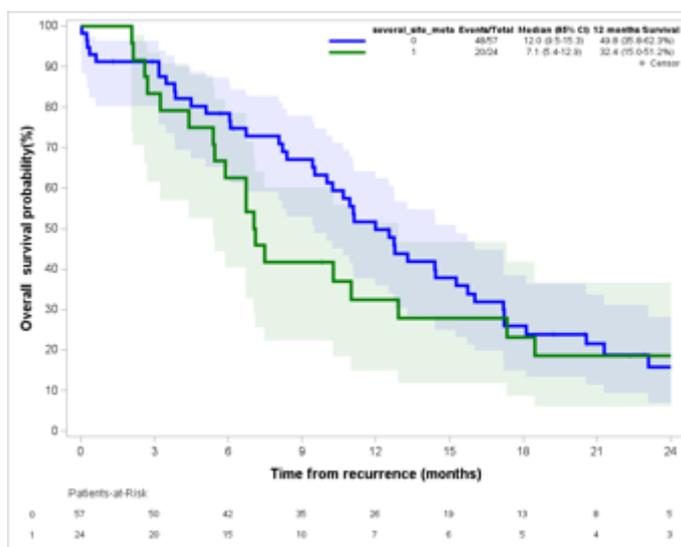
La réalisation d'un traitement adjuvant augmente le délai avant rechute, sans améliorer la survie de façon significative (traitement adjuvant réalisé : survie à 12 mois 45,6% ; pas de traitement adjuvant réalisé : 42,1%). (Figure 26)

Figure 26 : SG depuis la progression métastatique selon la réalisation d'un traitement adjuvant dans la population globale



La récurrence multisite de la maladie est un facteur péjoratif, avec une survie à 12 mois de l'ordre de 32,4%, par rapport à une survie à 12 mois de 49,8% en cas de récurrence monosite. (Figure 27)

Figure 27 : SG depuis la progression métastatique selon le nombre de site métastatique dans la population globale (0 : 1 seule localisation métastatique ; 1 : au moins 2 localisations métastatiques)



3.2 Analyse association du TRG avec données de survie

3.2.1 Préambule

L'analyse du TRG concerne la population des patients ayant été opérés, soit 229 patients dans notre étude.

Compte tenu de l'hétérogénéité des patients et des traitements reçus, nous avons choisi de considérer uniquement les patients HER2 négatif, MSS, et n'ayant pas été traités dans le cadre d'un protocole, ni par une monochimiothérapie.

Nous avons ainsi exclu de l'analyse les patients traités par Trastuzumab, ceux traités par une association chimiothérapie et immunothérapie ou double immunothérapie, et ceux traités par LV5FU seul. Les patients analysés sont ceux traités par bi-chimiothérapie (groupe FOLFOX, 157 patients opérés) et par tri chimiothérapie (FLOT ou FOXAGAST, groupes FOLFOX + Taxanes, 42 patients). L'effectif de notre population d'étude est donc de 199 patients.

Nous avons étudié l'association du TRG avec la SSM, avec la SG depuis la chirurgie, et la survie à partir de la récurrence.

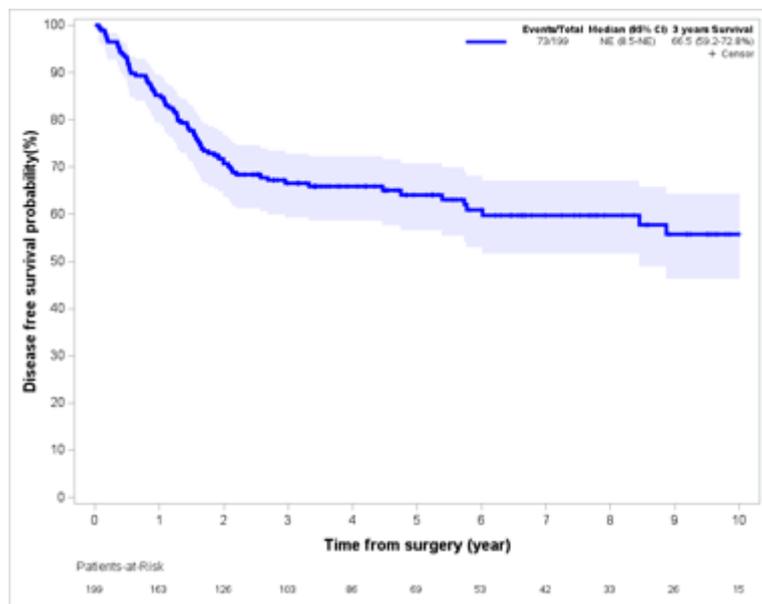
Nous nous sommes également intéressés à la concordance entre le TRG tumoral et le TRG ganglionnaire chez ces patients.

Les données présentées sont exhaustives et reflètent une majeure partie des résultats issus de notre cohorte. Ces résultats seront synthétisés lors de la présentation de la thèse.

3.2.2 Association du TRG avec la survie sans maladie

Dans cette population concernant 199 patients, 73 évènements ont été recensés. La SSM est de 66,5% à 3 ans et de 55,8% à 10 ans, médiane non atteinte. (Figure 28)

Figure 28. SSM dans la population traitée par FOLFOX ou FOLFOX Taxanes en néoadjuvant



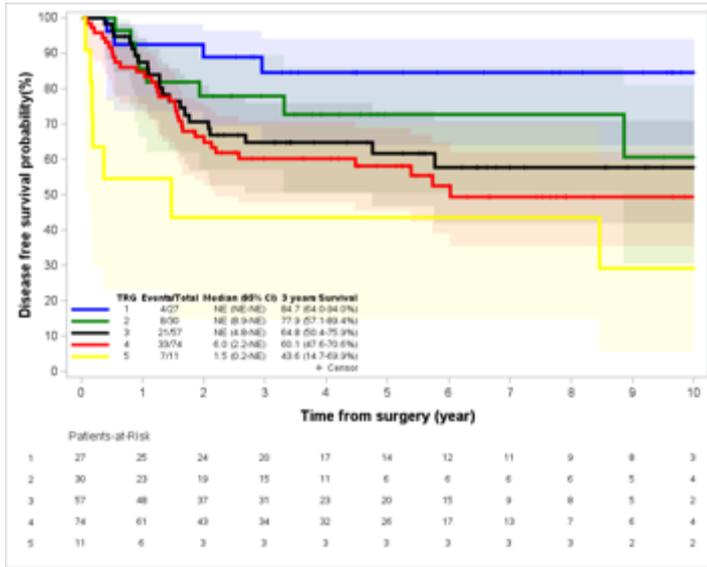
time	DFS rate (%)	95% CI
3	66.51	59.22 - 71.80
5	64.13	56.59 – 70.71
10	55.76	46.27- 64.23

En analysant le taux de SSM selon le TRG, on observe un bénéfice en termes de SSM en cas de TRG favorable (SSM 3 ans TRG 1 : 84,7% ; TRG 2 : 64,8% ; TRG 5 : 43,6%). (Figure 29a)

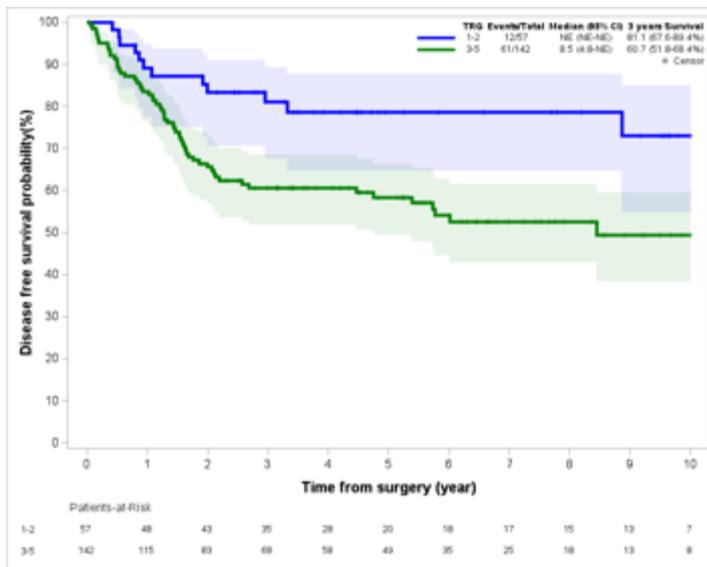
Une comparaison des TRG 1-2 et des TRG 3-4-5 permet d'obtenir deux groupes ayant un pronostic différent en termes de SSM (SSM à 3 ans TRG 1-2 : 81,1% ; TRG 3-4-5 : 60,7%). (Figure 29b)

Une comparaison des TRG 1-2, TRG 3-4 et TRG 5 permet d'obtenir trois groupes ayant un pronostic différent en termes de SSM (SSM à 3 ans TRG 1-2 : 81,1% ; TRG 3-4 : 62,2% ; TRG 5 : 43,6%). (Figure 29c)

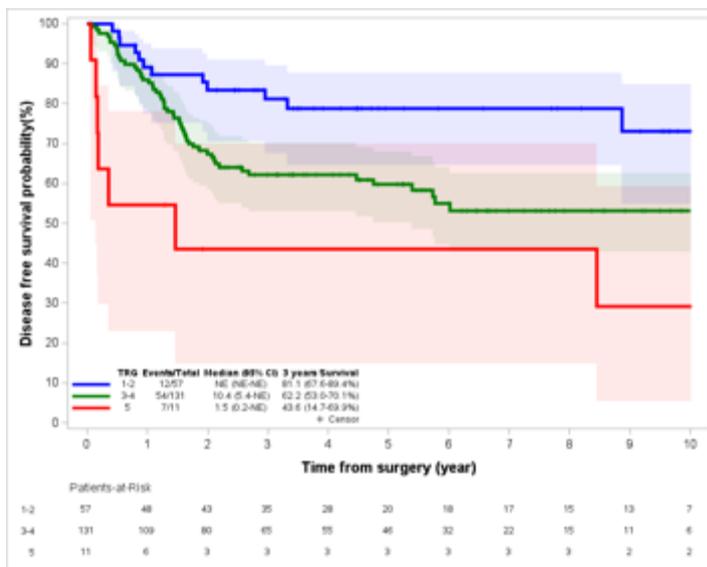
Figure 29 : SSM selon le TRG dans la population par FOLFOX et FOLFOX Taxanes



a- Selon TRG (Mandard) avec 5 groupes (TRG 1 à TRG 5)



b- Selon TRG avec 2 groupes (TRG 1-2 et TRG 3-5)

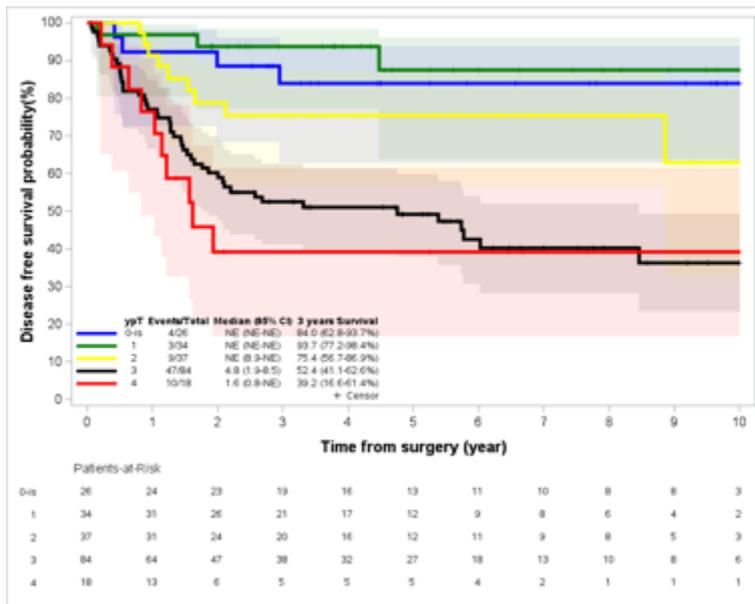


c- Selon TRG avec 3 groupes (TRG 1-2, TRG 3-4, TRG 5)

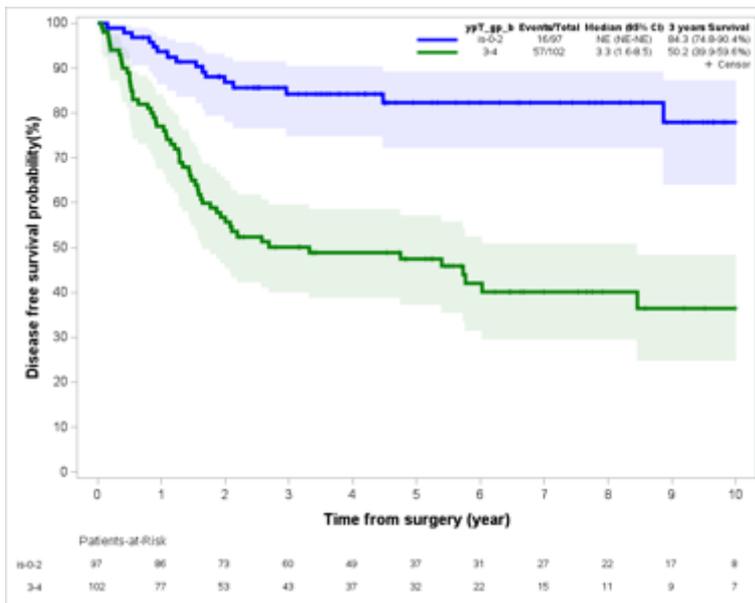
En s'intéressant aux autres facteurs histopronostiques d'intérêt, on constate que, selon le stade ypT, on observe un bénéfice en termes de SSM en cas de stade ypT favorable (SSM à 3 ans ypT1 : 93,7% ; ypT2 : 75,4% ; ypT3 : 52,4% ; ypT4 : 39,2%) (Figure 30a)

Les patients ayant un stade ypT de 0 à 2 ont un net bénéfice en termes de SSM en comparaison des stade ypT3 et 4 (SSM à 3 ans ypT 0-1-2 : 84,3% ; ypT3-4 : 50,2% médiane de SSM 3,3 ans) (Figure 30b).

Figure 30 : SSM selon le stade ypT dans la population FOLFOX FOLFOX Taxanes



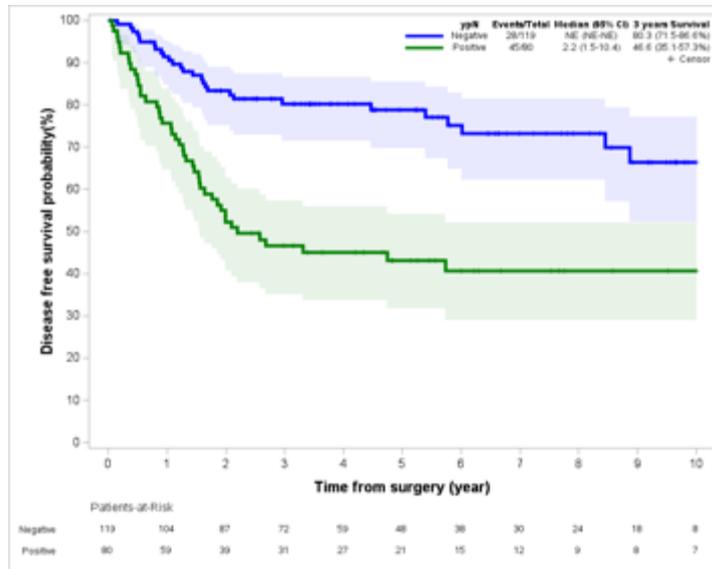
a- Selon stade ypT avec 5 groupes (stade ypT 0-is à ypT4)



b- Selon stade ypT avec 2 groupes (stade ypT0 à 2 et stade ypT3 et 4)

Le stade ganglionnaire apparait comme étant associé à la SSM, avec une amélioration du pronostic en cas de stade ypN- (SSM à 3 ans ypN+ : 46,6%, médiane 2,2 ans ; ypN- : 80,3%). (Figure 31)

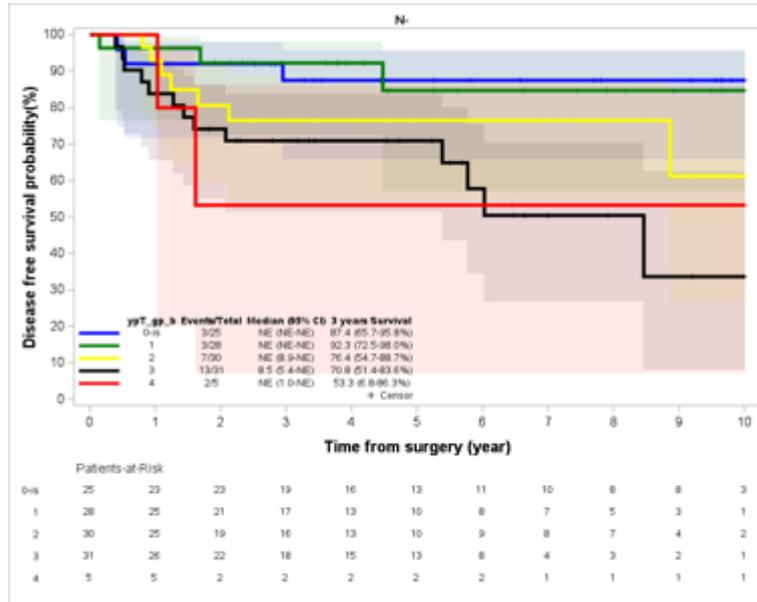
Figure 31 : SSM selon le stade ypN dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes en néoadjuvant



En s'intéressant à la population des patients ypN-, on constate que le stade ypT est moins discriminant que dans la population ypN+.

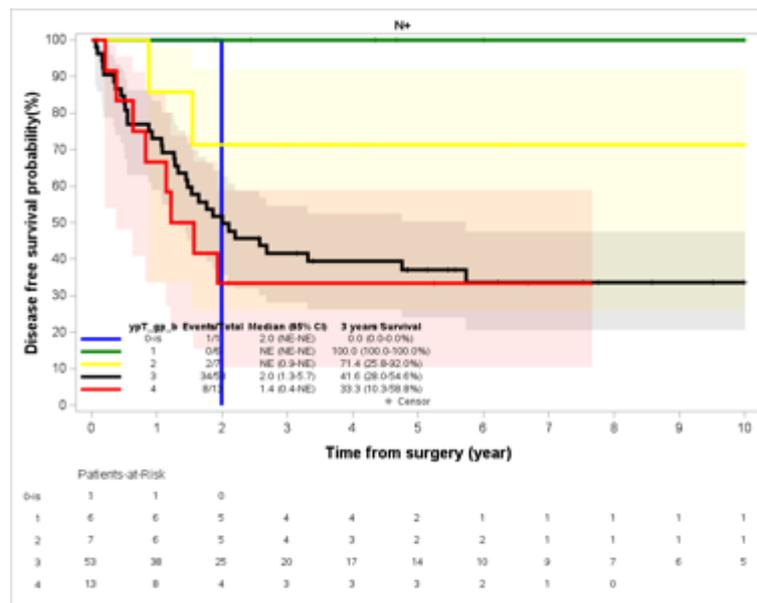
En effet, dans la population ypN-, la SSM à 3 ans de l'ordre de 76,4% en cas de stade ypT2 et de 70,8% en cas de stade ypT3. En cas de stade ypT4, la SSM à 3 ans chute à 53,3%. Cependant, en cas de stade ypT3, la médiane de SSM est de 8,5 ans, contrairement au stade ypT4 dont la médiane n'est pas atteinte, pouvant s'expliquer par un biais de recrutement, un faible nombre de patients ypT4 ypN- (5 patients), des décès non liés au cancer, des rechutes tardives de la maladie, ou par d'autres facteurs pronostiques. (Figure 32)

Figure 32 : SSM selon le stade ypT en cas de ypN- dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



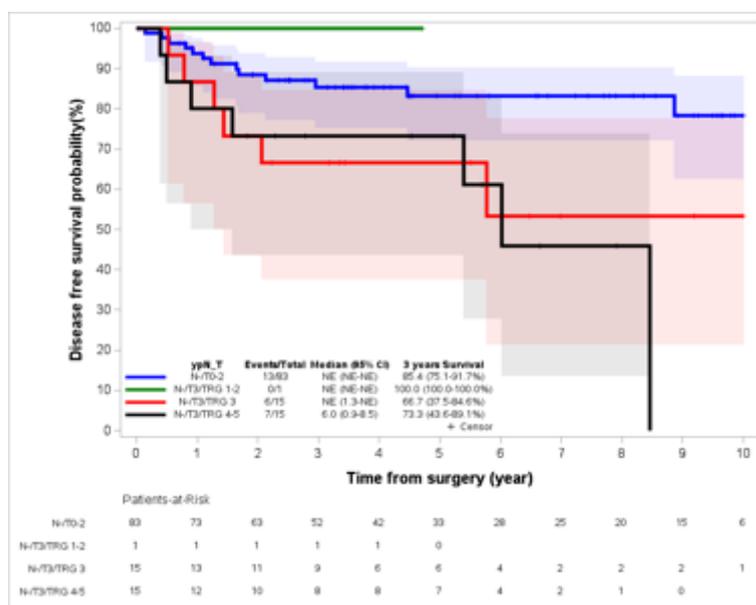
Dans la population ypN+, le stade ypT apparait comme un facteur pronostique. Ainsi, les patients ypT1 ont une SSM à 3 ans de 100% (6 patients), tandis que les patients ypT2 ont une SSM à 3 ans de 71,4% (2 patients ayant présenté un évènement sur 7 au total). A l'inverse, les patients ypT3 et ypT4 présentent un pronostic moins favorable (SSM à 3 ans ypT3 : 41,6% médiane 2 ans ; ypT4 : 33,3%, médiane 1,4 ans) (Figure 33)

Figure 33 : SSM selon le stade ypT en cas de de ypN+ dans la population FOLFOX FOLFOX Taxanes



En analysant l'impact du TRG et du statut ypT dans la population ypN-, on constate tout d'abord qu'il n'y a qu'un seul patient dans notre population dont la tumeur est classée ypT3N0 avec un TRG 1-2. Concernant les patients ypT3N0, dans notre cohorte, le TRG n'apparaît pas comme un facteur pronostique d'intérêt permettant de différencier deux groupes de pronostic différent. Ainsi, les patients ypT3N0 TRG 3 ont une SSM à 3 ans de 66,7%, médiane non atteinte (15 patients, 6 évènements recensés) tandis que les patients ypT3N0 TRG 4-5 ont une SSM à 3 ans de 73,3% avec une médiane de 6 ans (15 patients, 6 évènements recensés). De plus, en comparaison avec la population ypT0-2N0, les patients ypT3N0 ont un pronostic beaucoup plus défavorable quel que soit le TRG (SSM 3 ans ypT 0-2 : 85,4%) (Figure 34)

Figure 34 : SSM selon le TRG et le stade ypT en cas ypN- dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



En analyse univariée selon le modèle de Cox, les variables associées significativement à la SSM sont le score PS au diagnostic (PS 0 vs 1 HR 1,74 p-value 0,0203), la localisation tumorale (antre+ corps vs œsophage+ cardia HR 1,69 p-value 0,0355), le stade ypT (ypT 0-2 vs ypT3-4 HR 4,3 p-value <0,0001), le stade ypN (ypN- vs ypN+ HR 3,03 p-value <0,0001), le TRG (TRG 1-2 vs TRG 3-4-5 HR 2,4 p-value 0,0056), la présence d'emboles vasculaires (HR 3,5 p-value <0,0001), d'emboles lymphatiques (HR 3,25 p-value <0,001), et d'emboles péri nerveux (HR 2,37 p-value 0,0003).

En s'intéressant aux différents facteurs associés à la SSM selon le protocole reçu, on constate que le TRG est associé de façon significative à la SSM dans la population FOLFOX, mais pas dans la population FOLFOX Taxanes (FOLFOX : TRG 1-2 vs TRG 3-4-5 HR 2,6 p-value 0,0059 ;

FOLFOX Taxanes : HR 1.5 p-value 0,594). De même, le score PS au diagnostic ainsi que la localisation tumorale sont des paramètres associés à la SSM dans la population FOLFOX, contrairement à la population FOLFOX Taxanes, pouvant s'expliquer par un plus faible effectif dans cette population. (Tableau 15)

Tableau 15 : analyse univariée SSM dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes

variable at diagnosis		population with surgery N=199				Folfox population with surgery n=157				Folfox+taxanes population with surgery n=42				
		n (events)	HR	95%CI	pvalue	n (events)	HR	95%CI	pvalue	n (events)	HR	95%CI	pvalue	
variable at diagnosis	gender	Male	138 (57)	1.000		0.0939	109 (47)	1.000		0.1254	29 (10)	1.000		0.4845
		Female	61 (16)	0.622	0.36 - 1.08		48 (13)	0.618	0.33 - 1.14		13 (3)	0.631	0.17 - 2.29	
	ECOG at diagnosis	0	106 (35)	1.000		0.0203	86 (30)	1.000		0.0625	20 (5)	1.000		0.1041
		1	93 (38)	1.736	1.09 - 2.77		71 (30)	1.627	0.97 - 2.71		22 (8)	2.858	0.81 - 10.14	
	BMI	<25	108 (38)	1.000		0.5284	81 (31)	1.000		0.7693	27 (7)	1.000		0.4079
		>=25	91 (35)	1.159	0.73 - 1.84		76 (29)	1.079	0.65 - 1.79		15 (6)	1.586	0.53 - 4.73	
	Histological type	diffus	44 (12)	1.000		0.4094	33 (10)	1.000		0.6172	11 (2)	1.000		0.4398
		intestinal	155 (61)	1.298	0.70 - 2.41		124 (50)	1.189	0.60 - 2.35		31 (11)	1.820	0.40 - 8.31	
localisation	antre+corps	88 (24)	1.000		0.0355	67 (19)	1.000		0.0746	21 (5)	1.000		0.3194	
	cardia+oeso	111 (49)	1.689	1.04 - 2.75		90 (41)	1.641	0.95 - 2.83		21 (8)	1.773	0.57 - 5.47		
Neoadjuvant treatment	FOLFOX 85	157 (60)	1.000		0.9070									
	FOLFOX + Taxane	42 (13)	0.965	0.53 - 1.77										
variable at surgery	TRG	1-2	57 (12)	1.000		0.0056	47 (10)	1.000		0.0059	10 (2)	1.000		0.5941
		3-5	142 (61)	2.404	1.29 - 4.47		110 (50)	2.601	1.32 - 5.14		32 (11)	1.507	0.33 - 6.82	
		1-3	114 (33)	1.000		0.0069	86 (23)	1.000		0.0011	28 (10)	1.000		0.4006
		4-5	85 (40)	1.889	1.19 - 3.00		71 (37)	2.391	1.42 - 4.03		14 (3)	0.573	0.16 - 2.10	
		0-1	57 (12)	1.000		0.0086	47 (10)	1.000		0.0031	10 (2)	1.000		0.4650
		3	57 (21)	1.948	0.96 - 3.97	0.0659	39 (13)	1.740	0.76 - 3.97	0.1886	18 (8)	0.939	0.16 - 5.64	0.9449
		4-5	85 (40)	2.740	1.44 - 5.23	0.0023	71 (37)	3.151	1.56 - 6.35	0.0013	14 (3)	1.958	0.41 - 9.27	0.3970
		ypT	Is, 0, 1	60 (7)	1.000		<.0001	49 (7)	1.000		0.0004	11 (0)		
		2, 3, 4	139 (66)	5.194	2.38 - 11.33		108 (53)	4.215	1.91 - 9.28		31 (13)			
		ypT	Is-0-2	97 (16)	1.000		<.0001	75 (14)	1		<.0001	22 (2)	1	
		3-4	102 (57)	4.305	2.47 - 7.50		82 (46)	3.95	2.17-7.19		20 (11)	6.35	1.41-28.67	
		ypN	N-	119 (28)	1.000		<.0001	90 (24)	1.000		0.0005	29 (4)	1.000	
		N+	80 (45)	3.032	1.89 - 4.87		67 (36)	2.521	1.50 - 4.23		13 (9)	8.722	2.34 - 32.55	
		N-	119 (28)	1.000		<.0001	90 (24)	1.000		0.0006	29 (4)	1.000		0.0045
		N1	38 (17)	2.232	1.22 - 4.08	0.0091	32 (14)	1.908	0.99 - 3.69	0.0549	6 (3)	5.226	1.05 - 26.09	0.0438
		N2	24 (15)	3.275	1.75 - 6.14	0.0002	21 (12)	2.633	1.31 - 5.27	0.0063	3 (3)	14.188	2.84 - 70.82	0.0012
	N3	18 (13)	4.958	2.56 - 9.62	<.0001	14 (10)	4.230	2.01 - 8.89	0.0001	4 (3)	12.333	2.37 - 64.17	0.0028	
	Lymphatic emboli	No	129 (32)	1.000		<.0001	102 (28)	1.000		<.0001	27 (4)	1.000		0.0031
	Yes	66 (38)	3.253	2.03 - 5.22		51 (29)	2.831	1.68 - 4.77		15 (9)	7.378	1.96 - 27.71		
	Vascular emboli	No	149 (41)	1.000		<.0001	117 (36)	1.000		0.0002	32 (5)	1.000		0.0003
	Yes	46 (29)	3.495	2.17 - 5.64		36 (21)	2.796	1.63 - 4.80		10 (8)	9.786	2.89 - 33.19		
	Perineuric emboli	No	123 (32)	1.000		0.0003	97 (27)	1.000		0.0030	26 (5)	1.000		0.0415
	Yes	72 (38)	2.370	1.48 - 3.80		56 (30)	2.203	1.31 - 3.71		16 (8)	3.214	1.05 - 9.87		
	Adjuvant trt	No	66 (26)	1.000		0.5438	57 (24)	1.000		0.3228	9 (2)	1.000		0.4401
	Yes	133 (47)	0.862	0.53 - 1.39		100 (36)	0.770	0.46 - 1.29		33 (11)	1.814	0.40 - 8.22		

En analyse multivariée, seul le stade ypT est associé de façon significative avec la SSM (ypT0-2 vs ypT 3-4 HR 2,87 p-value 0,0063) dans le modèle plein.

En cas de d'analyse multivariée selon une sélection backward, le stade ypT (HR 3,43 p-value <0,0001) et la présence d'embolies vasculaires (HR 2,2 p-value 0,0023) sont les deux variables associées de façon significative avec la SSM.

L'analyse multivariée avec une prise en compte du TRG ne permet pas d'obtenir une association significative entre la SSM et le TRG (HR 0,94 p-value 0,8587) (tableau 16)

Tableau 16 : analyse multivariée SSM dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes

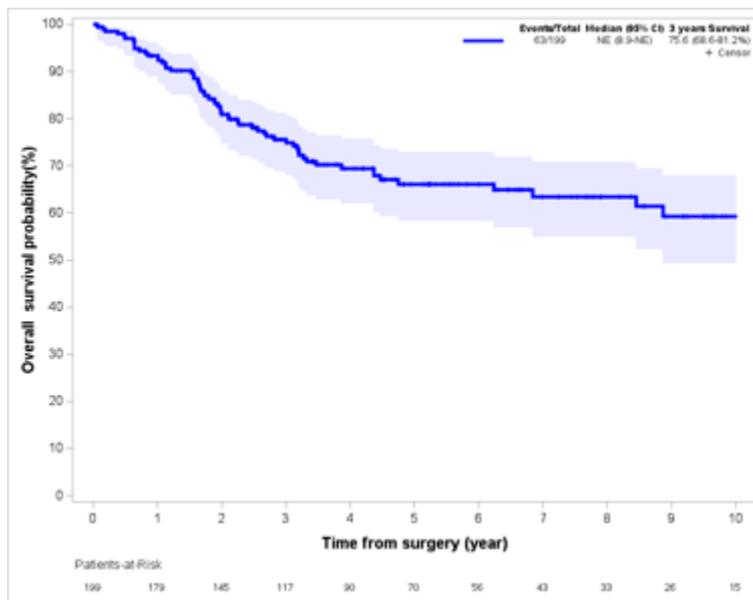
		modele plein				selection backward				selection stepwise + TRG forced			
		n (events)	HR	95% CI	pvalue	n (events)	HR	95% CI	pvalue	n (events)	HR	95% CI	pvalue
ECOG	0	104 (33)	1		0.3456								
	1	91 (37)	1.28	0.77-2.15									
localisation	antre+corps	86 (22)	1		0.2911								
	cardia+oeso	109 (48)	1.33	0.79-2.24									
TRG	1-2	56 (12)	1		0.8618					56 (12)	1		0.8587
	3-5	139 (58)	0.94	0.45-1.94						139 (58)	0.94	0.45-1.94	
ypN	negative	115 (25)	1		0.1553								
	positive	80 (45)	1.59	0.84-3.00									
ypT	is-0-2	95 (15)	1		0.0063	95 (15)	1		<0.0001	95 (15)	1		0.0003
	3-4	100 (55)	2.87	1.35-6.12		100 (55)	3.43	1.87-6.28		100 (55)	3.53	1.77-7.03	
Embol lymph	negative	129 (32)	1		0.4774								
	positive	66 (38)	1.31	0.63-2.73									
Embol vasc	negative	149 (41)	1		0.3845	149 (41)	1		0.0023	149 (41)	1		0.023
	positive	46 (29)	1.40	0.66-2.98		46 (29)	2.20	1.32-3.65		46 (29)	2.21	1.33-3.66	
Embol perinerveuse	negative	123 (32)	1		0.7007								
	positive	72 (38)	0.89	0.49-1.61									

3.2.3 Association du TRG avec la survie globale

3.2.3.1 Depuis la chirurgie

Dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes, la survie à 3 ans est de 75,6%, avec une médiane de survie non atteinte. (figure 35)

Figure 35 : SG depuis la chirurgie dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes

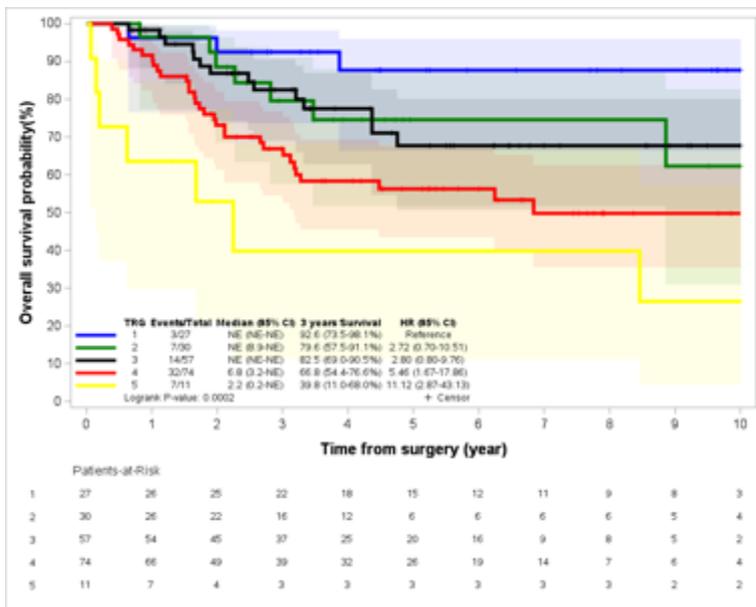


La SG depuis la chirurgie est influencée par le TRG, avec une amélioration du pronostic en cas de TRG favorable (survie à 3 ans TRG 1 : 92,6% ; TRG 3 : 82,5% ; TRG 5 : 39,8%) (figure 36a)

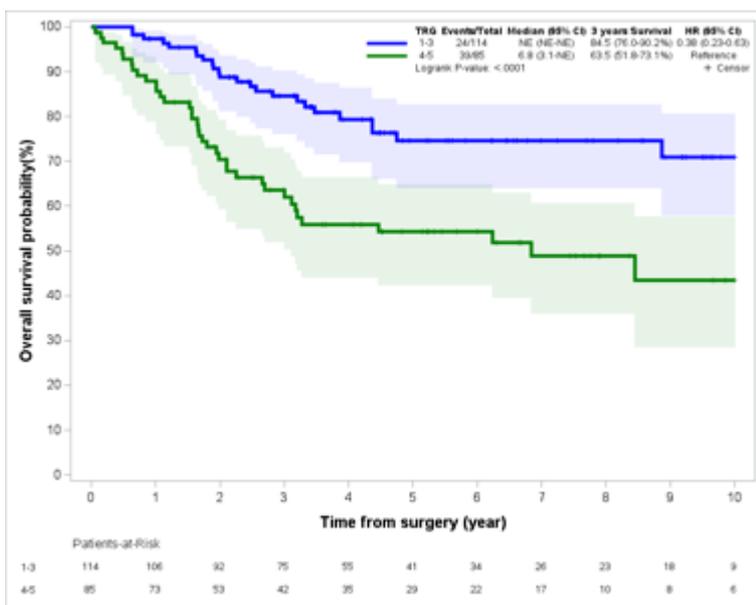
En regroupant le TRG en deux sous-groupes, on constate que le sous-groupe TRG 1-2-3 présente un meilleur pronostic en comparaison au sous-groupe TRG 4-5 (survie à 3 ans TRG 1-2-3 : 84,5% ; TRG 4-5 : 63,5%). (figure 36b)

On constate que, en comparaison à la SSM, les patients opérés ayant un TRG 3 ont un pronostic plus favorable, proche des patients ayant un TRG 2, plutôt qu'un pronostic défavorable proche d'un TRG 4.

Figure 36 : SG depuis la chirurgie selon le TRG dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



a- Selon TRG avec 5 groupes

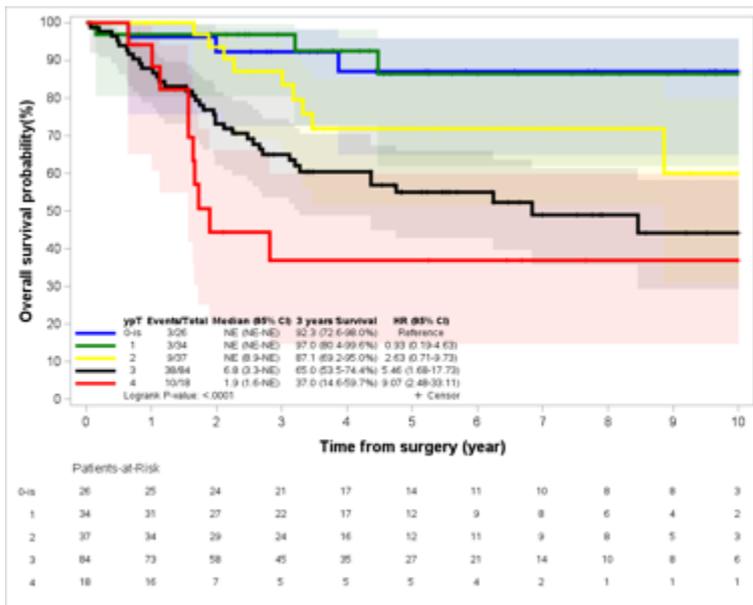


b- Selon TRG avec 2 groupes
(TRG 1-2-3 et TRG 4-5)

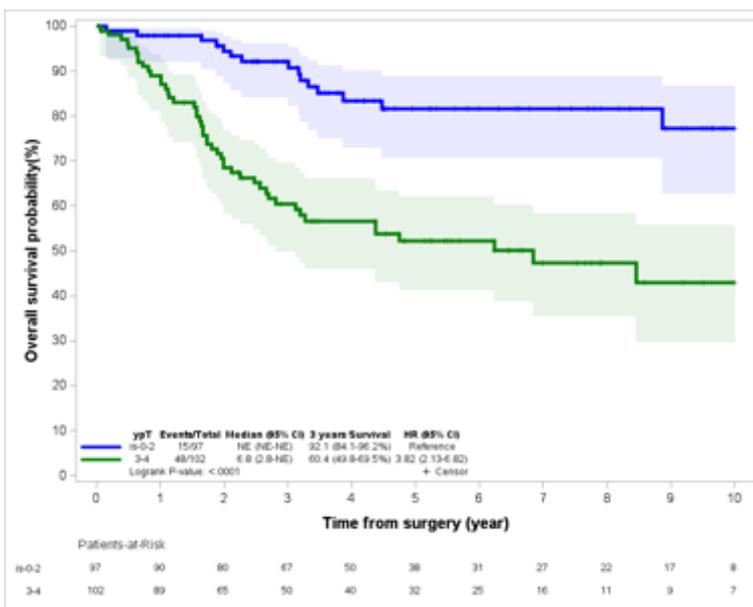
Le stade ypT semble être un facteur pronostique de SG, comme pour la SSM, avec un pronostic plus favorable en cas de stade ypT favorable (survie à 3 ans ypT1 : 97% ; ypT2 : 87,1% ; ypT3 : 65% ; ypT4 : 37%). (figure 37a)

Comme pour la SSM, le sous-groupe de patients ayant un stade ypT0 à 2 présente un meilleur pronostic que les patients ayant un stade ypT3 à 4 (survie à 3 ans ypT0-2 : 92,1% ; ypT3-4 : 60,4%). (figure 37b)

Figure 37 : SG depuis la chirurgie selon le stade ypT dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



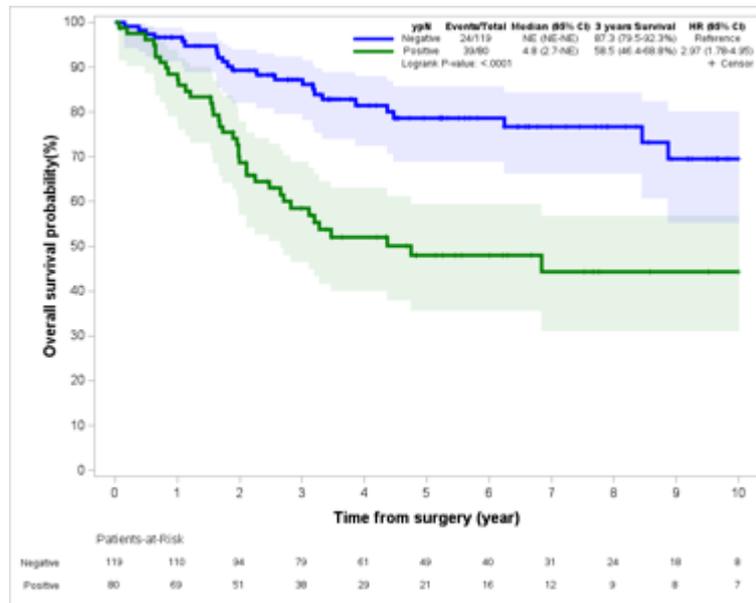
a- ypT 5 groupes



b- ypT 2 groupes (ypT 0-2 et ypT 3-4)

Le stade ypN apparait également comme un facteur pronostique, avec un bénéfice en survie depuis la chirurgie en cas de stade ypN- (survie à 3 ans ypN- : 87,3% ; ypN+ : 58,5%). (figure 38)

Figure 38 : SG depuis la chirurgie selon le stade ypN dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes

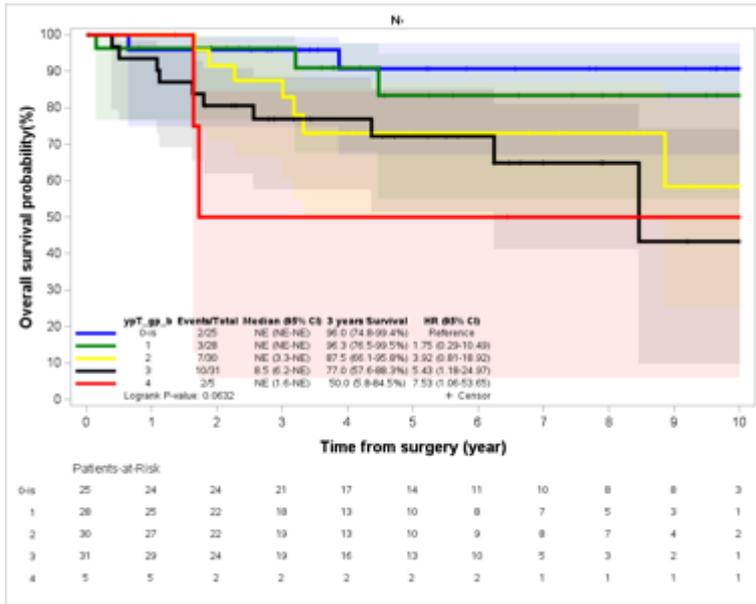


Le stade ypT semble être un facteur discriminant dans la population des patients ypN+, dans une moindre mesure dans celle des patients ypN-, avec un bénéfice en survie en cas de stade ypT favorable dans les deux sous populations.

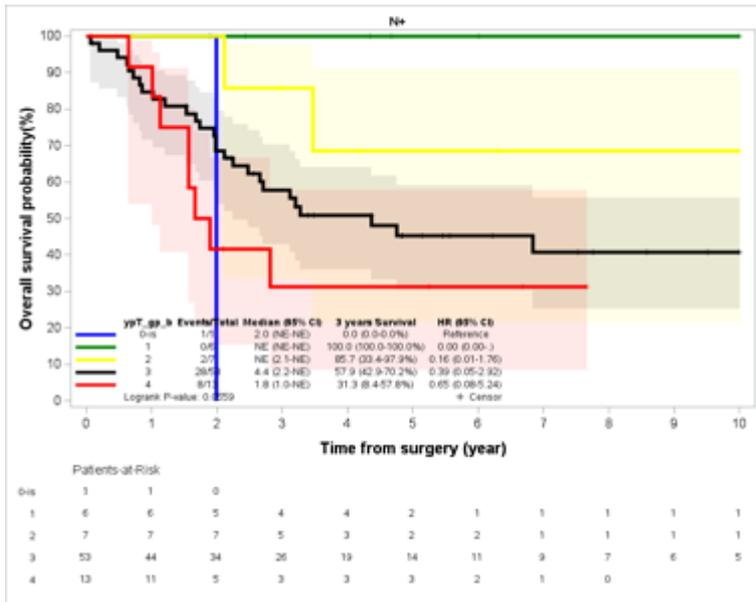
Ainsi dans la population ypN-, les patients ypT0-1 ont une survie à 3 ans proche de 96%, tandis que les patients ypT2 ont une survie à 3 ans de la chirurgie de l'ordre de 87,5%. Les patients ypT3 ont une survie légèrement moins favorable (76% de survie à 3 ans), alors que les patients ypT4 ont un pronostic péjoratif malgré un statut ypN- (50% de survie à 3 ans). (Figure 39a)

Dans la population ypN+, l'impact du stade ypT semble plus important, avec une survie à 3 ans de 100% chez les patients ypT1N+, et de 85,7% chez les patients ypT2N+. Le pronostic semble nettement plus défavorable en cas de stade ypT3N+ (survie à 3 ans 57,9%) et en cas de stade ypT4N+ (survie à 3 ans 31,3%). (Figure 39b)

Figure 39 : SG depuis la chirurgie selon le stade ypT dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



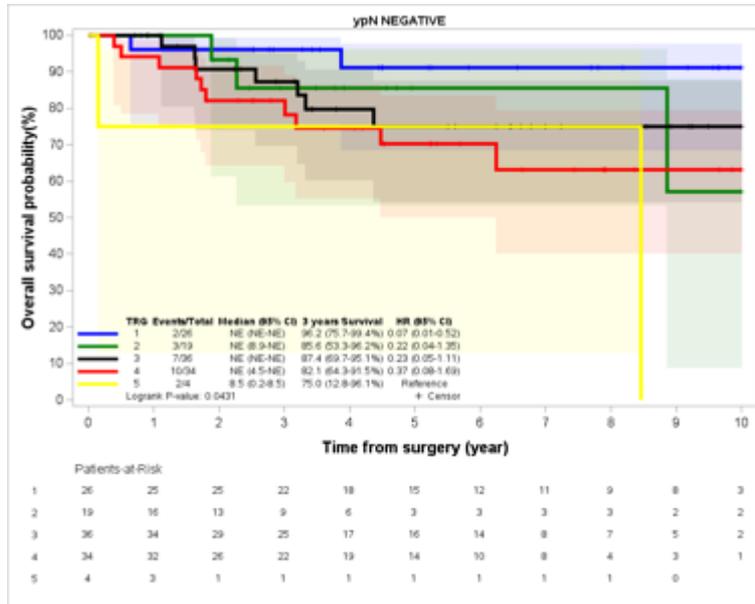
a- Population ypN-



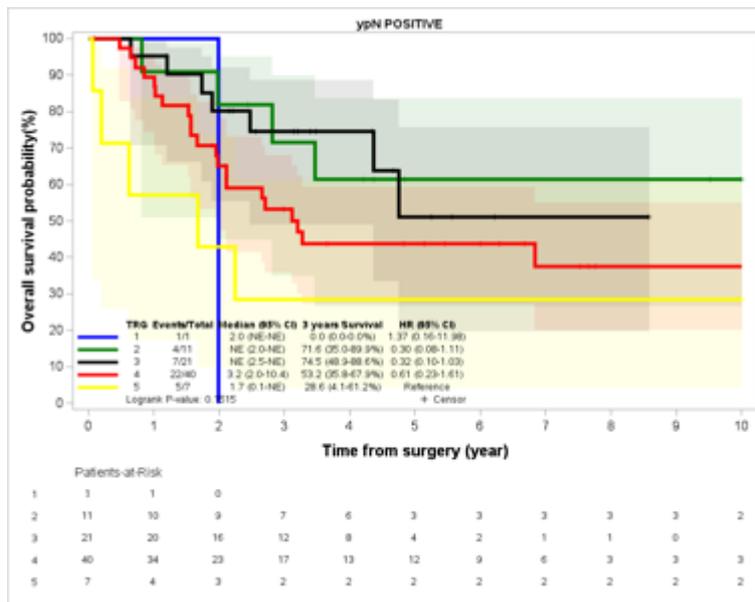
b- Population ypN+

Le TRG semble quant à lui être peu discriminant pour distinguer des sous-groupes de pronostic différent dans la population ypN- et ypN+, notamment dans la population ypN+ (figure 40a et b).

Figure 40 : SG depuis la chirurgie selon le TRG dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



a- Population ypN-



b- Population ypN+

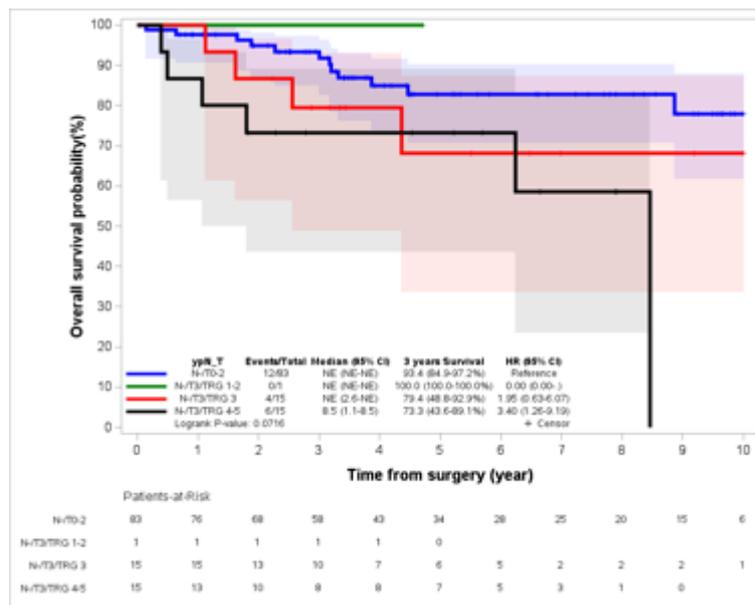
En analysant l'impact du TRG et du statut ypT dans la population ypN- sur la SG depuis la chirurgie, on constate des résultats similaires à ceux de la SSM.

Le TRG ne semble ainsi pas être un facteur pronostic d'intérêt majeur dans notre population, notamment les populations de patients ayant un stade ypT3N0.

Ainsi les patients ypT3N0 TRG 3 ont une survie à 3 ans de l'ordre de 79,4%, contre 93,4% pour les patients ypT2N0 quel que soit le TRG.

Cependant, le faible nombre de patients ypT3N0 TRG 1-2 dans notre population d'étude ne permet pas de conclure à l'absence d'intérêt du TRG dans la population ypT3N0. (Figure 41)

Figure 41 : SG depuis la chirurgie selon le TRG et le stade ypT en cas ypN- dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



En analyse univariée selon le modèle de Cox, les variables associées significativement à la survie depuis la chirurgie sont le stade ypT (ypT 0-2 vs ypT3-4 HR 3,82 p-value <0,0001), le stade ypN (ypN- vs ypN+ HR 2,97 p-value <0,0001), le TRG (TRG 1-3 vs TRG 4-5 HR 2,65 p-value 0,0002), la présence d'embolies vasculaires (HR 2,94, p-value <0,0001), d'embolies lymphatiques (HR 2,68 p-value <0,001), et d'embolies péri nerveux (HR 2,13 p-value 0,0036). Les variables au diagnostic ainsi que la réalisation d'un traitement adjuvant ne sont pas associées de façon significative à la survie. (Tableau 17)

Tableau 17 : Analyse univariée SG depuis la chirurgie dans la population FOLFOX et FOLFOX

Taxanes

		population with surgery n=199				Folfox population with surgery n=157				Folfox+taxanes population with surgery n=42			
		n (events)	HR	95%CI	pvalue	n (events)	HR	95%CI	pvalue	n (events)	HR	95%CI	pvalue
Gender	Male	138 (50)	1.000			109 (44)	1.000			29 (6)	1.000		
	Female	61 (13)	0.596	0.32 - 1.10	0.0970	48 (12)	0.615	0.32 - 1.17	0.1365	13 (1)	0.436	0.05 - 3.62	0.4417
ECOG at diagnosis	0	106 (34)	1.000			86 (30)	1.000			20 (4)	1.000		
	1	93 (29)	1.414	0.86 - 2.34	0.1765	71 (26)	1.397	0.82 - 2.38	0.2171	22 (3)	1.711	0.33 - 8.82	0.5208
BMI	<25	108 (31)	1.000			81 (28)	1.000			27 (3)	1.000		
	≥25	91 (32)	1.284	0.78 - 2.11	0.3221	76 (28)	1.177	0.70 - 1.99	0.5426	15 (4)	2.080	0.46 - 9.33	0.3387
Histological type	diffus	44 (12)	1.000			33 (10)	1.000			11 (2)	1.000		
	intestinal	155 (51)	1.057	0.56 - 1.98	0.8638	124 (46)	1.102	0.56 - 2.18	0.7815	31 (5)	0.782	0.15 - 4.05	0.7697
Localisation	antre+corps	88 (22)	1.000			67 (19)	1.000			21 (3)	1.000		
	cardia+oeso	111 (41)	1.511	0.90 - 2.54	0.1186	90 (37)	1.465	0.84 - 2.55	0.1760	21 (4)	1.615	0.36 - 7.72	0.5306
Neoadjuvant treatment	FOLFOX 85	157 (56)	1.000										
	FOLFOX + Taxane	42 (7)	0.620	0.28 - 1.37	0.2379								
TRG	1-2	57 (10)	1.000			47 (8)	1.000			10 (2)	1.000		
	3-5	142 (53)	2.582	1.31 - 5.08	0.0061	110 (48)	3.124	1.48 - 6.61	0.0029	32 (5)	0.797	0.15 - 4.12	0.7869
	1-3 4-5	114 (24) 85 (39)	1.000 2.646		0.0003	86 (20) 71 (36)	1.000 2.712		0.0004	28 (4) 14 (3)	1.000 1.801		0.40 - 8.15
ypT	1-2	57 (10)	1.000			47 (8)	1.000			10 (2)	1.000		
	3	57 (14)	1.568	0.70 - 3.54	0.2782	39 (12)	1.985	0.81 - 4.86	0.1338	18 (2)	0.521	0.07 - 3.71	0.5170
	4-5	85 (39)	3.358	1.67 - 6.74	0.0007	71 (36)	3.865	1.79 - 8.33	0.0006	14 (3)	1.237	0.20 - 7.48	0.8168
ypN	is 0, 1	60 (6)	1.000			49 (6)	1.000			11 (0)			
	2, 3, 4	139 (57)	5.126	2.21 - 11.90	<0.001	108 (50)	4.536	1.94 - 10.59	<0.001	31 (7)			
	is0,1,2 3,4	97 (15) 102 (48)	1.000 3.819		<0.001	75 (13) 82 (43)	1.000 3.940		<0.001	22 (2) 20 (5)	1.000 2.850		0.55 - 14.81
ypN	N-	119 (24)	1.000			90 (22)	1.000			29 (2)	1.000		
	N+	80 (39)	2.973	1.79 - 4.95	0.0001	67 (34)	2.586	1.51 - 4.43	0.0005	13 (5)	7.582	1.39 - 41.47	0.0195
	N- N1 N2 N3	119 (24) 38 (16) 24 (13) 18 (10)	1.000 2.415 3.156 4.229		0.0002	90 (22) 32 (14) 21 (12) 14 (8)	1.000 2.076 2.848 3.673		0.0024	29 (2) 6 (2) 3 (1) 4 (2)	1.000 7.000 5.829 9.215		0.90 - 54.21 0.0624 0.1636 0.0272
Lymphatic embol	No	129 (30)	1.000			102 (27)	1.000			27 (3)	1.000		
	Yes	66 (30)	2.766	1.66 - 4.61	<0.001	51 (26)	2.697	1.57 - 4.63	0.0003	15 (4)	3.451	0.73 - 16.38	0.1190
Vascular embol	No	149 (37)	1.000			117 (34)	1.000			32 (3)	1.000		
	Yes	46 (23)	2.941	1.74 - 4.97	0.0001	36 (19)	2.642	1.50 - 4.65	0.0007	10 (4)	6.363	1.37 - 29.64	0.0184
Perinerveuse embol	No	123 (29)	1.000			97 (25)	1.000			26 (4)	1.000		
	Yes	72 (31)	2.127	1.28 - 3.51	0.0036	56 (28)	2.204	1.28 - 3.78	0.0042	16 (3)	1.962	0.34 - 7.11	0.5642
Adjuvant trt	No	66 (24)	1.000			57 (23)	1.000			9 (1)	1.000		
	Yes	133 (39)	0.784	0.47 - 1.31	0.3507	100 (33)	0.757	0.44 - 1.29	0.3070	13 (6)	1.824	0.22 - 15.35	0.5804

En analyse multivariée dans le modèle plein, seul le stade ypT est associé à la survie (ypT 0-2 vs ypT3-4 HR 2,39 p-value 0,0313). En réalisant un modèle selection backward, le stade ypT est de nouveau associé à la survie (ypT 0-2 vs ypT3-4 HR 2,83 p-value 0,0016), ainsi que le stade ypN (ypN- vs ypN+ HR 1,86 p-value 0,0314). Dans le même modèle avec prise en compte du TRG, ce dernier ne semble pas être associé de façon significative à la survie (HR 1,36 p-value 0,43). (tableau 18)

Tableau 18 : Analyse multivariée SG depuis la chirurgie dans la population FOLFOX et FOLFOX

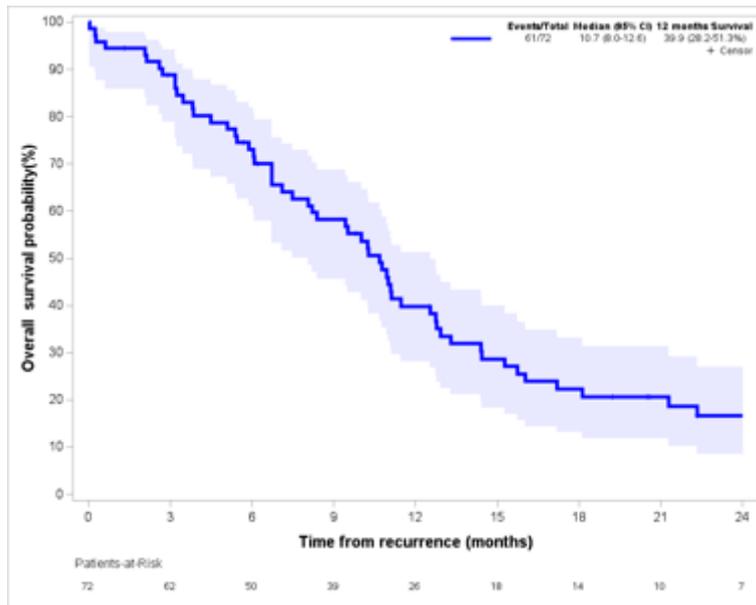
Taxanes

		modele plein				selection backward				selection backward + TRG forced			
		n (events)	HR	95% CI	pvalue	n (events)	HR	95% CI	pvalue	n (events)	HR	95% CI	pvalue
ECOG at diagnosis	0	104 (33)	1		0.7438								
	1	91 (37)	1.10	0.63-1.91									
localisation	antre+corps	86 (22)	1		0.3783								
	cardia+oeso	109 (48)	1.28	0.74-2.23									
TRG	1-2	56 (12)	1		0.7169					57 (10)	1		0.4326
	3-5	139 (58)	1.16	0.53-2.55						142 (53)	1.36	0.63-2.90	
ypN	negative	115 (25)	1		0.0998	119 (24)	1		0.0314	119 (24)	1		0.0284
	positive	80 (45)	1.78	0.90-3.52		80 (39)	1.86	1.06-3.28		80 (39)	1.88	1.07-3.31	
ypT	is-0-2	95 (15)	1		0.0313	97 (15)	1		0.0016	97 (15)	1		0.012
	3-4	100 (55)	2.39	1.08-5.28		102 (48)	2.83	1.49-5.40		102 (48)	2.49	1.22-5.06	
Embol lymph	negative	129 (32)	1		0.6146								
	positive	66 (38)	1.22	0.56-2.66									
Embol vasc	negative	149 (41)	1		0.5743								
	positive	46 (29)	1.26	0.56-2.86									
Embol perinerveuse	negative	123 (32)	1		0.7698								
	positive	72 (38)	0.91	0.48-1.72									

3.2.3.2 Depuis la récurrence

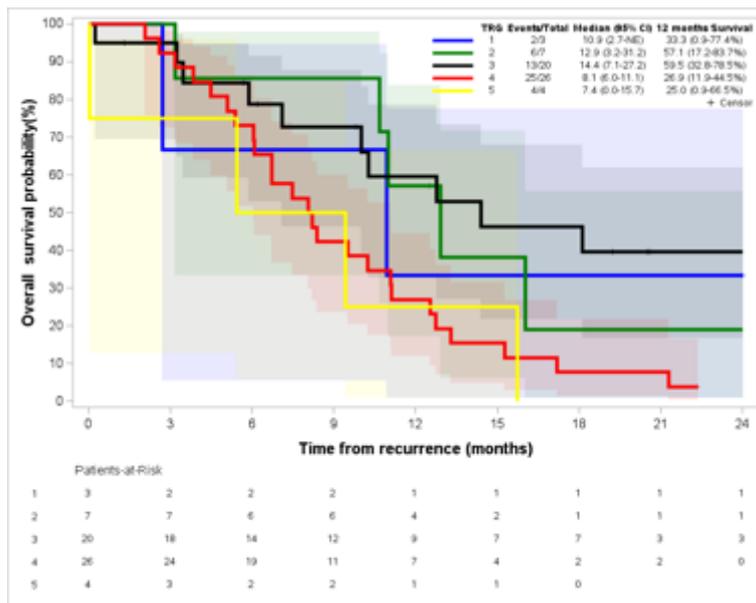
Dans la population traitée par FOLFOX ou FOLFOX Taxanes en néoadjuvant, la survie à partir de la récurrence est de 39,9% à 12 mois avec une médiane de survie de l'ordre de 10,7 mois (figure 42)

Figure 42 : SG depuis la récurrence dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



Le TRG n'apparaît pas comme facteur pronostique de survie à partir de la récurrence dans notre cohorte. (figure 43)

Figure 43 : SG depuis la récurrence selon le TRG dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



3.2.4 Concordance entre TRG tumoral et TRG ganglionnaire

Concernant la régression tumorale au niveau ganglionnaire, 17 patients du groupe FOLFOX soit 11%, et 7 patients du groupe FOLFOX Taxanes, soit 16,7%, ont présenté une réponse complète ypN0.

18,8% des patients du groupes FOLFOX et 16,7% des patients du groupes FOLFOX Taxanes ont présenté une réponse ypN±, tandis que 23,4% des patients traités par FOLFOX et 14,3% des patients traités par FOLFOX + Taxanes n'ont pas présenté de réponse à la chimiothérapie (ypN+).

72 patients du groupe FOLFOX et 22 patients du groupe FOLFOX Taxanes ne présentait pas d'atteinte ganglionnaire initiale (N0).

En s'intéressant à la concordance entre le TRG et la régression tumorale au niveau ganglionnaire, on constate que les patients TRG 1-2 présentaient de façon majoritaire une réponse ganglionnaire complète ypN0 (TRG 1-2 FOLFOX ypN0 : 62,4%% (11/21), TRG 1-2 FOLFOX Taxanes ypN0 : 83,3% (5/6)).

Les patients TRG 3 présentaient une réponse ypN± chez 71,4% des patients traités par FOLFOX Taxanes, et chez 33,3% des patients traités par FOLFOX.

En cas de TRG 4-5, il n'existait pas de réponse histologique ganglionnaire dans la majorité des cas (TRG 4 FOLFOX ypN+ 55,6% (20/36) ; TRG 4 FOLFOX Taxanes ypN+ 71,4% (5/7) ; TRG 5 FOLFOX ypN+ 71,4% (5/7) ; pas de patient TRG 5 dans le groupe FOLFOX Taxanes). (Tableau 19)

Tableau 19 : tableau de concordance TRG et régression ganglionnaire

	FOLFOX							
	N0	ypN0	ypN±	ypN+	ypN±	ypN+	ypN±	ypN+
TRG1	16	69,6%	6	26,1%	0	0,0%	1	4,3%
TRG2	8	36,4%	5	22,7%	8	36,4%	1	4,5%
TRG3	21	53,8%	9	22,7%	6	15,4%	9	23,1%
TRG4	24	40,0%	9	15,0%	13	21,7%	20	33,3%
TRG5	3	30,0%	0	0,0%	2	20,0%	5	50,0%
	72		17		29		16	

	FOLFOX				FOLFOX Taxanes			
	ypN0	ypN±	ypN+	ypN±	ypN0	ypN±	ypN+	ypN±
TRG1	6	85,7%	0	0,0%	1	14,3%	7	
TRG2	5	35,7%	8	57,1%	1	7,1%	14	
TRG3	3	15,7%	6	33,3%	9	50,0%	18	
TRG4	3	8,3%	13	36,1%	20	55,6%	36	
TRG5	0	0,0%	2	28,6%	5	71,4%	7	
			17		29		16	

	FOLFOX Taxanes							
	N0	ypN0	ypN±	ypN+	ypN±	ypN+	ypN±	ypN+
TRG1	3	75,0%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%
TRG2	1	16,7%	4	66,7%	1	16,7%	0	0,0%
TRG3	11	61,1%	1	5,6%	5	27,8%	1	5,6%
TRG4	6	46,2%	1	7,7%	1	7,7%	5	38,5%
TRG5	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	22		7		7		6	

	FOLFOX				FOLFOX Taxanes			
	ypN0	ypN±	ypN+	ypN±	ypN0	ypN±	ypN+	ypN±
TRG1	3	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
TRG2	4	80,0%	1	20,0%	0	0,0%	3	
TRG3	1	14,3%	5	71,4%	1	14,3%	7	
TRG4	1	14,3%	1	14,3%	5	71,4%	7	
TRG5	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	
			7		7		6	

3.3 Évaluation bénéfique ajout de Taxanes à une chimiothérapie par FOLFOX

3.3.1 Préambule

L'usage des Taxanes associés au FOLFOX représente le standard actuel de traitement en situation périopératoire depuis 2019 et l'essai FLOT4[54]. Néanmoins, ce protocole a été comparé à l'ECF, qui était le traitement standard avant le FLOT.

Bien que le protocole FOLFOX n'ait pas été validé dans des essais contrôlés randomisés en tant que traitement standard en cas de tumeur œsogastrique localisée, ce protocole reste une option, compte-tenu du risque de mauvaise tolérance d'une tri chimiothérapie.

Il existerait néanmoins un risque d'obtenir des résultats histopathologiques, ainsi que des taux de SSM et de SG moins favorables en cas de recours à une chimiothérapie par FOLFOX. Ces hypothèses n'ont cependant jamais fait l'objet d'essais randomisés.

A partir des données de notre cohorte, nous avons comparé de façon statistique la SSE, la SSM et la SG dans ces deux populations, en tenant compte des limites de ces analyses (échantillon de faible effectif, absence de randomisation, analyse exploratoire).

3.3.2 Analyse descriptive

3.3.2.1 Caractéristiques initiales des patients et chimiothérapie néoadjuvante

165 patients ont été traités par FOLFOX et 47 par FOLFOX Taxanes (31 par FLOT et 16 par FOXAGAST).

Ces deux populations sont similaires à la population globale en termes de répartition homme/femme, d'âge et d'IMC au diagnostic. Une majorité de patients traités par FOLFOX présentait un état général conservé (PS 0) au moment du diagnostic (55,2%) tandis que dans la population FOLFOX + Taxanes, plus de la moitié (55,3%) présentait un score PS à 1, sans différence significative.

Les localisations tumorales préférentielles dans cette population étaient au niveau du cardia (50%, 106/212) et au niveau de l'antre (24,5%, 52/212).

Il y avait une plus grande proportion de tumeurs du cardia dans le groupe FOLFOX (51,5%, 85/165) que dans le groupe FOLFOX Taxanes (44,7%, 21/47), et une plus grande proportion de tumeurs de l'antre dans le groupe FOLFOX Taxanes (29,8%, 14/47) que dans le groupe

FOLFOX (23%, 38/165). Les deux groupes étaient similaires en termes de type histologique et de marqueurs élevés au diagnostic.

Il existe une différence statistiquement significative concernant la réalisation d'une coelioscopie exploratoire. Dans le groupe FOLFOX, une coelioscopie a été réalisée chez 95 patients, soit 57,8% des cas, contre 17 patients dans le groupe FOLFOX Taxanes, soit 36,2% des cas. Cette différence s'explique par une pratique propre au centre.

Le nombre de cycles reçus diffère entre les deux groupes, étant donné que l'étude FLOT4 avait étudié 4 cycles de FLOT en néoadjuvant toutes les 2 semaines, tandis que le FOLFOX est réalisé pour un total de 6 cycles en pré-opératoire toutes les 2 semaines. (Tableau 20)

Tableau 20 : caractéristiques initiales et chimiothérapie néoadjuvante dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes

		Overall population n=212		FOLFOX 85 n=165		FOLFOX + Taxane n=47		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Gender	Female	64	30.19	50	30.30	14	29.79	0.9458
	Male	148	69.81	115	69.70	33	70.21	
Age at diagnosis	n	212		165		47		0.6683
	mean (std)	61.88 (10.62)		61.71 (10.88)		62.50 (9.75)		
	median	62.97		62.73		63.41		
	q1-q3	55.84-68.87		55.93-68.65		55.76-69.72		
	min-max	29.07-82.99		29.07-82.99		39.21-80.72		
	missing	0		0		0		
BMI	n	212		165		47		0.0773
	mean (std)	25.07 (4.53)		25.29 (4.58)		24.28 (4.32)		
	median	24.69		24.91		23.62		
	q1-q3	22.23-27.13		22.57-27.17		21.41-26.23		
	min-max	13.38-43.21		13.38-43.21		18.2-40		
	missing	0		0		0		
ECOG at diagnosis	0	111	52.36	91	55.15	20	42.55	0.06503
	1	100	47.17	74	44.85	26	55.32	
	2	1	0.47	0	0	1	2.13	
	3	0	0	0	0	0	0	
Histological type (initial biopsy)	diffus	47	22.17	35	21.21	12	25.53	0.5294
	intestinal	165	77.83	130	78.79	35	74.47	
Tumor location	Antre	52	24.53	38	23.03	14	29.79	0.3891
	cardia	106	50.00	85	51.52	21	44.68	
	corps	40	18.87	33	20.00	7	14.89	
	oeso	14	6.60	9	5.45	5	10.64	
	antre+corps	92	43.40	71	43.03	21	44.68	
Siewert	cardia+oeso	120	56.60	94	56.97	26	55.32	0.8404
	missing	102		77		25		
	1	52	47.27	43	48.86	9	40.91	
	2	43	39.09	36	40.91	7	31.82	
Exploratory laparoscopy	3	15	13.64	9	10.23	6	27.27	0.1132
	No	185	87.26	70	42.42	30	63.83	
	Yes	27	12.74	95	57.58	17	36.17	
High level of marker at diagnosis	Missing	1		0		0		0.6249
	No	211	86.83	143	86.67	42	89.36	
	Yes	32	13.17	22	13.33	5	10.64	
Neo adjuvant chemotherapy	FLOT	31	14.62	0	0	31	65.96	<0.0001
	FOLFOX 85	165	77.83	165	100.00	0	0	
	FOXAGAST	16	7.55	0	0	16	34.04	
Number of neo adjuvant CT	n	212		165		47		<0.0001
	mean (std)	5.62 (1.08)		5.85 (1.01)		4.81 (0.95)		
	median	6		6		4		
	q1-q3	6-6		6-6		4-6		
	min-max	2-15		2-15		4-6		
	missing	0		0		0		

3.3.2.2 Chirurgie et résultats anatomopathologiques

199 patients ont été opérés après avoir réalisé leur protocole de traitement néoadjuvant, soit 93,9% des patients, 157 dans le groupe FOLFOX (95,2%) et 42 dans le groupe FOLFOX Taxanes (89,4%).

La durée entre le diagnostic et la chirurgie différait de façon significative entre les deux groupes étant donné une durée de traitement néoadjuvant plus courte en cas de traitement par FOLFOX Taxanes (4 cycles toutes les 2 semaines).

Le type de chirurgie préférentielle était une chirurgie type Lewis dans le groupe FOLFOX (52,87%, 83/157) et une gastrectomie partielle dans le groupe FOLFOX Taxanes (42,9%, 18/42). Dans le groupe FOLFOX Taxanes 5 patients n'ont pas été opérés (10,6%), contre 8 dans le groupe FOLFOX (4,8%).

La principale cause de l'absence de chirurgie était la présence de métastases (4/5 patients du groupe FOLFOX Taxanes, et 6/8 patients du groupe FOLFOX).

Un patient du groupe FOLFOX Taxanes et un du groupe FOLFOX ont été traités par radiochimiothérapie exclusive, tandis que dans le groupe FOLFOX, un patient a présenté une contre-indication chirurgicale.

97 patients présentaient sur la pièce opératoire un stade ypT compris entre 0 et 2, soit 48,7% des patients, dont 75 traités par FOLFOX (47,8%) et 22 traités par FOLFOX Taxanes (52,4%).

La majorité des patients présentait un stade ypN négatif (59,8%, 119/199), avec une plus grande proportion de patients traités par un protocole associant le FOLFOX avec un taxane (69%, 29/42) que ceux traités par FOLFOX seul (57,3%, 90/157).

Concernant le TRG, un TRG 1-2 était observé chez une plus grande proportion de patients traités par FOLFOX (30%, 47/157) que dans la population FOLFOX Taxanes (23,8%, 10/42).

La proportion de patients ayant une tumeur TRG 3 était plus importante dans le groupe FOLFOX Taxanes (42,6%, 18/42) que dans le groupe FOLFOX (24,8%, 39/157).

Un TRG 4-5 était rapporté chez 45,2% des patients traités par FOLFOX (71/157) contre 33,3% des patients traités par FOLFOX Taxanes (14/42). (Tableau 21)

Tableau 21 : chirurgie et résultats anatomopathologiques dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes

	Overall population n=212		FOLFOX 85 n=165		FOLFOX + Taxane n=47		pvalue
	n	%	n	%	n	%	
gastrectomy performed							
No	13	6.13	8	4.85	5	10.64	0.16819
Yes	199	93.87	157	95.15	42	89.36	
if no surgery, cause							
Cl chir	1	7.69	1	12.50	0	0	1.00000
M+	10	76.92	6	75.00	4	80.00	
RTCT	2	15.38	1	12.50	1	20.00	
# surgery (n=199), time between diagnosis and surgery (months)	n	199	157	42			0,0014
mean (std)		5.22 (1.55)	5.33 (1.50)	4.80 (1.70)			
median		4.9	5.06	4.57			
q1-q3		4.37-5.68	4.57-5.72	3.68-5.16			
min-max		2.46-16.33	2.79-16.33	2.46-12.39			
missing		13	8	5			
Type of gastrectomy							0.33832
DPC	1	0.50	1	0.64	0	0	
Gastrectomie partiel	63	31.66	45	28.66	18	42.86	
Gastrectomie totale	35	17.59	28	17.83	7	16.67	
Lewis	100	50.25	83	52.87	17	40.48	
ypT							0.78216
is	1	0.50	1	0.64	0	0	
0	25	12.56	21	13.38	4	9.52	
1	34	17.09	27	17.20	7	16.67	
2	37	18.59	26	16.56	11	26.19	
3	84	42.21	67	42.68	17	40.48	
4	18	9.05	15	9.55	3	7.14	
is-O-2	97	48.74	75	47.77	22	52.38	0.5955
3-4	102	51.26	82	52.23	20	47.62	
ypN							0.4776
0	119	59.80	90	57.32	29	69.05	
1	38	19.10	32	20.38	6	14.29	
2	24	12.06	21	13.38	3	7.14	
3	18	9.05	14	8.92	4	9.52	
Lymphatic emboli							0.7727
missing	4	-	4	-	0	-	
No	129	66.15	102	66.67	27	64.29	
Yes	66	33.85	51	33.33	15	35.71	
Vascular emboli							0.9698
Missing	4	-	4	-	0	-	
No	149	76.41	117	76.47	32	76.19	
Yes	46	23.59	36	23.53	10	23.81	

	Overall population n=212		FOLFOX 85 n=165		FOLFOX + Taxane n=47		pvalue
	n	%	n	%	n	%	
TRG Mandard							0.2045
1	27	13.57	23	14.65	4	9.52	
2	30	15.08	24	15.29	6	14.29	
3	57	28.64	39	24.84	18	42.86	
4	74	37.19	61	38.85	13	30.95	
5	11	5.53	10	6.37	1	2.38	
1-2	57	28.64	47	29.94	10	23.81	0.4353
3-5	142	71.36	110	70.06	32	76.19	
1-3	114	57.29	86	54.78	28	66.67	0.1665
4-5	85	42.71	71	45.22	14	33.33	
1-2	57	28.64	47	29.94	10	23.81	0.0712
3	57	28.64	39	24.84	18	42.86	
4-5	85	42.71	71	45.22	14	33.33	
Pathologic type (on DR)							0.55413
ADCI	35	17.59	30	19.11	5	11.90	
ADK	133	66.83	101	64.33	32	76.19	
ADK + ADCI	5	2.51	4	2.55	1	2.38	
fibrose	26	13.07	22	14.01	4	9.52	

3.3.2.3 Traitement adjuvant

Environ deux tiers des patients traités par FOLFOX et FOLFOX et Taxanes ont reçu un traitement en situation adjuvante (133/199, 66,8%). On constate que 78,6% des patients (33/42) traités par une trichimiothérapie et chirurgie ont reçu une chimiothérapie adjuvante, tandis que 63,7% des patients (100/157) ayant reçu une bichimiothérapie ont été traités en post opératoire.

Cette différence peut s'expliquer par une durée de traitement raccourcie en cas de traitement avec un taxane, permettant de diminuer une toxicité chimio-induite contre indiquant la reprise d'un traitement systémique en post opératoire.

57 patients du groupes FOLFOX et 9 patients du groupe FOLFOX Taxanes n'ont pas reçu de traitement adjuvant.

Les causes de non-réalisation d'une chimiothérapie sont diverses.

26 patients du groupe FOLFOX, soit 45,6% des patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant ont présenté une complication post-opératoire motivant l'absence de chimiothérapie adjuvante, contre 5 patients dans le groupe FOLFOX Taxanes (55,6%).

6 patients du groupes FOLFOX ont présenté une contre-indication médicale ou une toxicité motivant la non-réalisation d'une chimiothérapie adjuvante.

9 patients du groupe FOLFOX, soit 16,1% des patients, n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante en raison d'une mauvaise réponse histologique.

Aucun patient du groupe FOLFOX Taxanes n'a présenté de contre-indication médicale ou de mauvaise réponse histologique ayant entraîné l'absence de prescription de chimiothérapie adjuvante.

La non-réalisation d'une chimiothérapie adjuvante en cas de réponse complète était plus fréquente dans le groupe FOLFOX Taxanes (4 patients soit 44,4% des cas) que dans le groupe FOLFOX (12 patients soit 21,4%).

Dans le groupe FOLFOX, 76% des patients traités en adjuvant ont reçu le même protocole, tandis que 20% ont été traité par LV5FU seul.

Dans le groupe FOLFOX Taxanes, sur les 33 patients traités en adjuvant, 24 d'entre eux ont été traités par une trichimiothérapie en adjuvant (17 patients traités par FLOT, 7 patients par FOXAGAST) et 8 patients ont reçu une chimiothérapie par LV5FU seul. (Tableau 22)

Tableau 22 : chimiothérapie adjuvante dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes

		Overall population n=212		FOLFOX 85 n=165		FOLFOX + Taxane n=47		pvalue
		n	%	n	%	n	%	
Adjuvant chemotherapy	No	66	33.17	57	36.31	9	21.43	0.0689
	Yes	133	66.83	100	63.69	33	78.57	
if no adjuvant, reason (n=66)	Missing	1		1		0		0.58954
	Post operative complication medical	31	47.69	26	46.43	5	55.56	
	contraindication/ CT toxicity	6	9.23	6	10.71	0	0	
	Post operative death	1	1.54	1	1.79	0	0	
	Bad histological response	9	13.85	9	16.07	0	0	
	Post operative progression	1	1.54	1	1.79	0	0	
	Patient refusal (quasi) Complete response	16	24.62	12	21.43	4	44.44	
if adjuvant, Type of adjuvant CT regimen (n=158),	Missing	2		2		0		<0.0001
	FLOT	17	12.98	0	0	17	51.52	
	FOLFOX 85	75	57.25	75	76.53	0	0	
	FOLFOX HERCEPTIN	1	0.76	1	1.02	0	0	
	FOXAGAST	7	5.34	0	0	7	21.21	
	LV5FU2	28	21.37	20	20.41	8	24.24	
	Oxaliplatine seule	1	0.76	1	1.02	0	0	
	XELODA	1	0.76	0	0	1	3.03	
	XELOX	1	0.76	1	1.02	0	0	

3.3.2.4 Récidive et chimiothérapie de première ligne

Environ un tiers des patients ont présenté une progression métastatique (72 patients), dont 54 traités par FOLFOX en néoadjuvant (32,7%) et 18 traités par FOLFOX Taxanes (38,3%).

Les patients traités par FOLFOX ont présenté une progression de la maladie principalement au niveau péritonéal (18 patients, 36%), ganglionnaire (13 patients, 26%), hépatique (12 patients, 24%), pulmonaire (6 patients, 12%) et osseux (6 patients, 12%).

Les patients traités par FOLFOX Taxanes ont présenté une progression de la maladie principalement au niveau ganglionnaire (9 patients, 53%), péritonéal (5 patients, 29,4%), local (2 patients, 10,8%), osseux (2 patients, 10,8%), pleural (2 patients, 10,8%), et surrénalien (2 patients, 10,8%).

Dans le groupe FOLFOX, la chimiothérapie utilisée préférentiellement en première ligne métastatique était le FOLFIRI (52%), suivie des Taxanes (20%) et du « rechallenge » par FOLFOX (14%).

Une réponse partielle était observée dans 28,9% des cas et une progression de la maladie après première réévaluation dans 33,3% des cas.

Dans le groupe FOLFOX Taxanes, la chimiothérapie utilisée préférentiellement en première ligne métastatique était le FOLFIRI (78,7%).

Une réponse partielle était observée dans 15,4% des cas et une progression de la maladie après première réévaluation dans 61,5% des cas. (Tableau 23)

		Overall population n=212		FOLFOX 85 n=165		FOLFOX + Taxane n=47		pvalue	
		n	%	n	%	n	%		
Recurrence	No	140	66.04	111	67.27	29	61.70	0.4768	
	yes	72	33.96	54	32.73	18	38.30		
if recurrence, n=86									
Localisation	missing	5		4		1			
	local recurrence	7	10.45	5	10.0	2	11.76	1.00000	
	lymph node recurrence	22	32.84	13	26.0	9	52.94	0.0410	
	liver recurrence	13	19.40	12	24.0	1	5.88	0.15850	
	Bones recurrence	8	11.94	6	12.0	2	11.76	1.00000	
	brain recurrence	2	2.99	1	2.0	1	5.88	0.44595	
	peritoneal recurrence	23	34.33	18	36.0	5	29.41	0.6211	
	adrenal recurrence	2	2.99	0	0	2	11.76	0.06151	
	lung recurrence	6	8.96	6	12.0	0	0	0.32522	
	pleura recurrence	4	5.97	2	4.0	2	11.76	0.26482	
	muscle recurrence	1	1.49	0	0	1	5.88	0.25373	
	ovarian recurrence	1	1.49	1	2.0	0	0	1.00000	
	skin recurrence	1	1.49	0	0	1	5.88	0.25373	
	diaphragm recurrence	1	1.49	1	2.0	0	0	1.00000	
	L1 treatment	missing	5		2		3		0.53867
		no*	3	4.48	2	3.85	1	6.67	
Yes		64	95.52	50	96.15	14	93.33		
if L1, Treatment L1 (n=76)									
	DURIGAST	1	1.56	1	2.00	0	0	0.22979	
	FLOT	1	1.56	1	2.00	0	0		
	FOLFIRI	37	57.81	26	52.00	11	78.57		
	FOLFIRI HERCEPTIN	1	1.56	1	2.00	0	0		
	FOLFOX	8	12.50	7	14.00	1	7.14		
	FOLFOX NIVO	1	1.56	0	0	1	7.14		
	FOLFOX ONARTUZUMAB	1	1.56	1	2.00	0	0		
	PEMBROLIZUMAB	1	1.56	0	0	1	7.14		
	RT	1	1.56	1	2.00	0	0		
	Radiochemotherapy	1	1.56	1	2.00	0	0		
	SURGERY	1	1.56	1	2.00	0	0		
	TAXANES	10	15.63	10	20.00	0	0		
Response after L1	missing	6		5		1		0.25384	
	PD	23	39.66	15	33.33	8	61.54		
	PR	15	25.86	13	28.89	2	15.38		
	SD	20	34.48	17	37.78	3	23.08		

Tableau 23 : récidive et chimiothérapie de première ligne dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes

3.3.3 Données de survie

3.3.3.1 Survie sans évènement

Dans cette population, 86 évènements ont été recensés. La SSE globale est de 61,8% à 5 ans et de 52,3% à 10 ans, médiane 10,8 ans. (Figure 44)

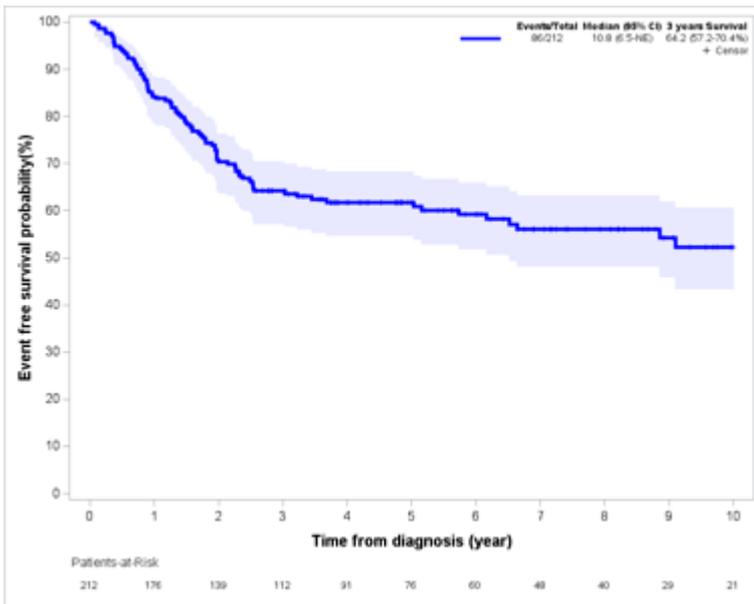
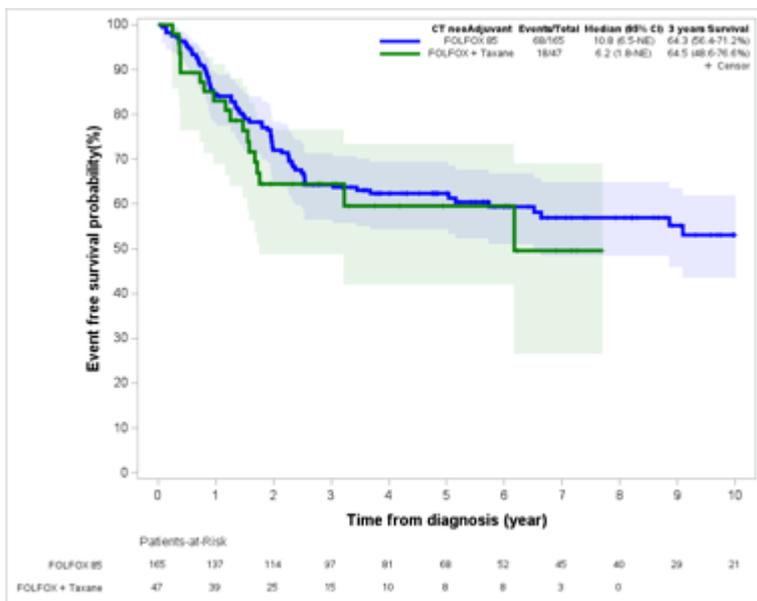


Figure 44 : SSE dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes

TIME	EFS rate (%)	95%CI
3	64.19	57.16 - 70.37
5	61.79	54.63 - 68.15
10	52.26	43.26 - 60.5

En comparant les populations FOLFOX et FOLFOX Taxanes, il ne semble pas y avoir de différence majeure entre les deux populations avec une tendance à un bénéfice en cas de traitement par FOLFOX (SSE 5 ans FOLFOX 62,3% ; FOLFOX Taxanes 59,5%). (Figure 45)

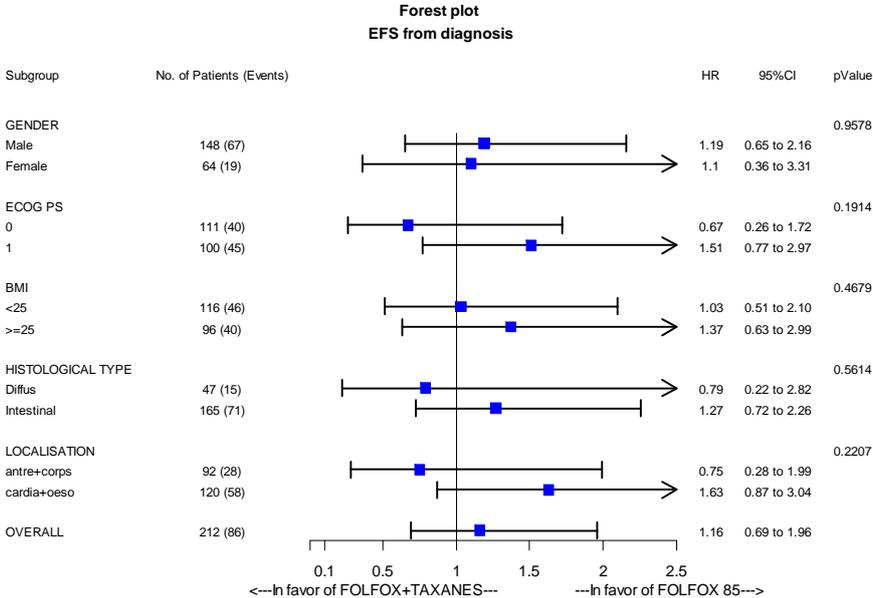
Figure 45 : SSE dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes selon le traitement reçu



	EFS rate (%)	95% CI
3 year EFS rate		
FOLFOX + Taxanes	64.50	48.62 - 76.6
FOLFOX 85	64.34	56.37 - 71.23
5 year EFS rate		
FOLFOX + Taxanes	59.54	41.87 - 73.43
FOLFOX 85	62.28	54.23 - 69.32
10 year EFS rate		
FOLFOX + Taxanes	.	. - .
FOLFOX 85	53.16	43.53 - 61.88

A partir de l'analyse du Forest plot, il n'y pas de sous-groupe dans notre cohorte qui bénéficierait plus du traitement par FOLFOX ou par FOLFOX Taxanes. (Figure 46)

Figure 46 : Forest plot SSE selon protocole reçu en néoadjuvant (FOLFOX vs FOLFOX Taxanes)

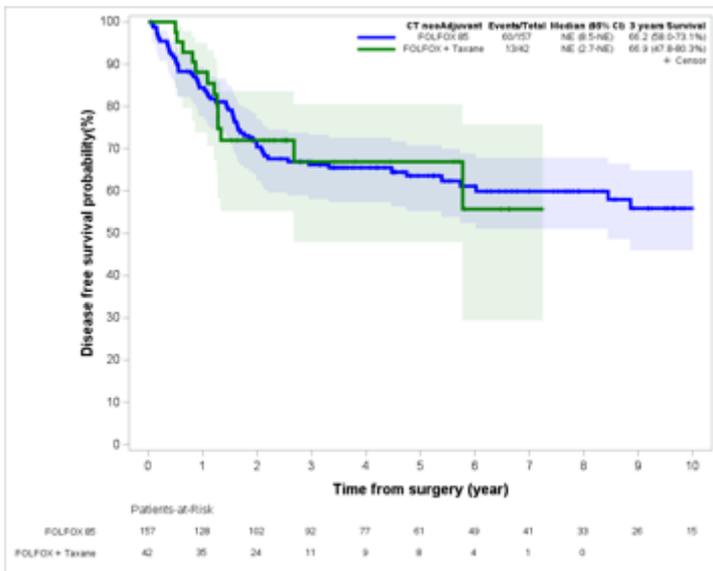


3.3.3.2 Survie sans maladie

Dans cette population, 73 évènements ont été recensés. La SSM globale est 66,5% à 3 ans et de 55,8% à 10 ans, médiane non atteinte. (cf Figure 28)

En comparant les deux populations, on constate une différence absolue de l'ordre de 3%, avec un taux de SSM à 5 ans de 66,9% pour le groupe FOLFOX Taxanes, et de 63,5% pour le groupe FOLFOX. (Figure 47)

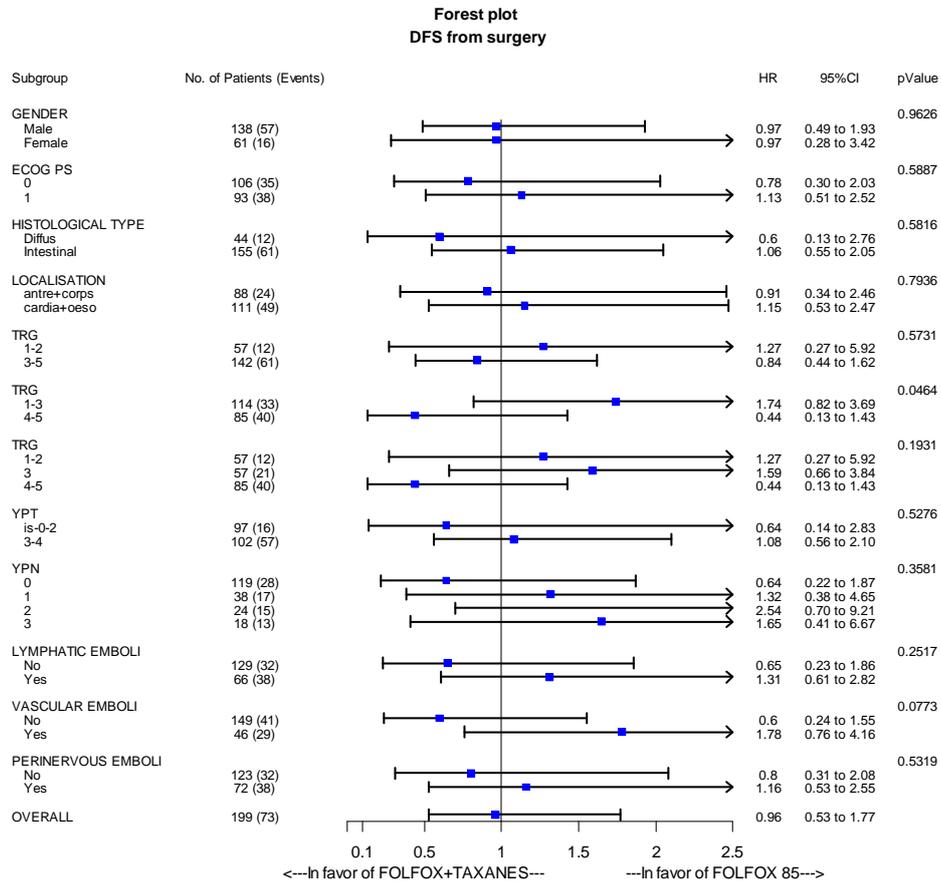
Figure 47 : SSM selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population traitée par FOLFOX ou FOLFOX Taxanes en néoadjuvant



	DFS rate (%)	95% CI
3 years DFS		
FOLFOX + Taxanes	66.90	47.83 - 80.32
FOLFOX 85	66.19	58.01 - 73.14
5 years DFS		
FOLFOX + Taxanes	66.90	47.83 - 80.32
FOLFOX 85	63.55	55.14 - 70.8
10 years DFS		
FOLFOX + Taxanes	.	. - .
FOLFOX 85	55.91	45.9 - 64.79

A partir de l'analyse du Forest plot, il n'y pas de sous-groupe qui bénéficierait plus du traitement par FOLFOX ou par FOLFOX Taxanes dans notre cohorte. (Figure 48)

Figure 48 : Forest plot SSM selon protocole reçu en néoadjuvant (FOLFOX vs FOLFOX Taxanes)

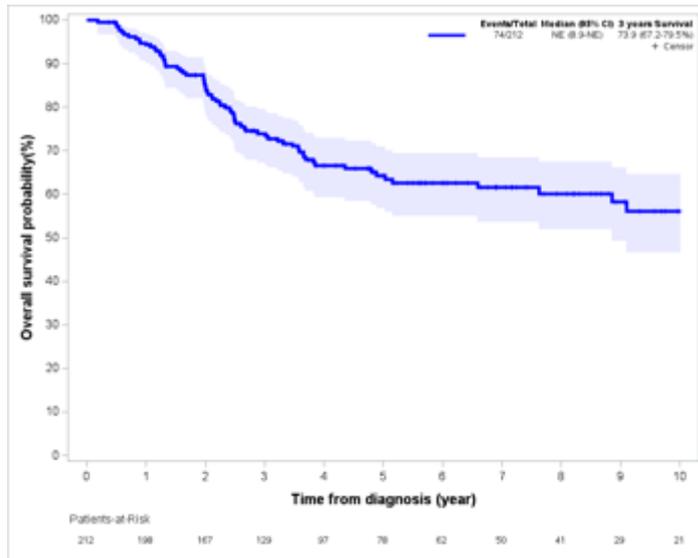


3.3.3.3 Survie globale

3.3.3.3.1 Depuis le diagnostic

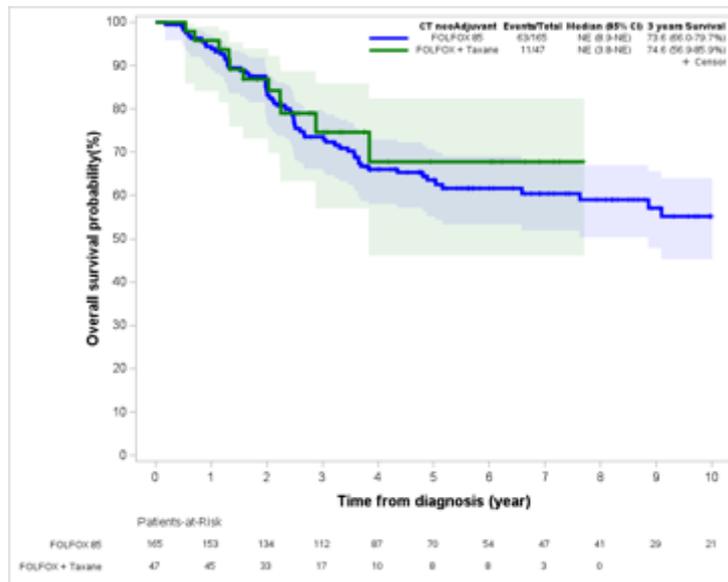
Dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes, la SG depuis le diagnostic à 3 ans est de 73,9%, contre 75% dans la population globale avec une médiane de survie non atteinte. (Figure 49)

Figure 49 : SG depuis le diagnostic dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



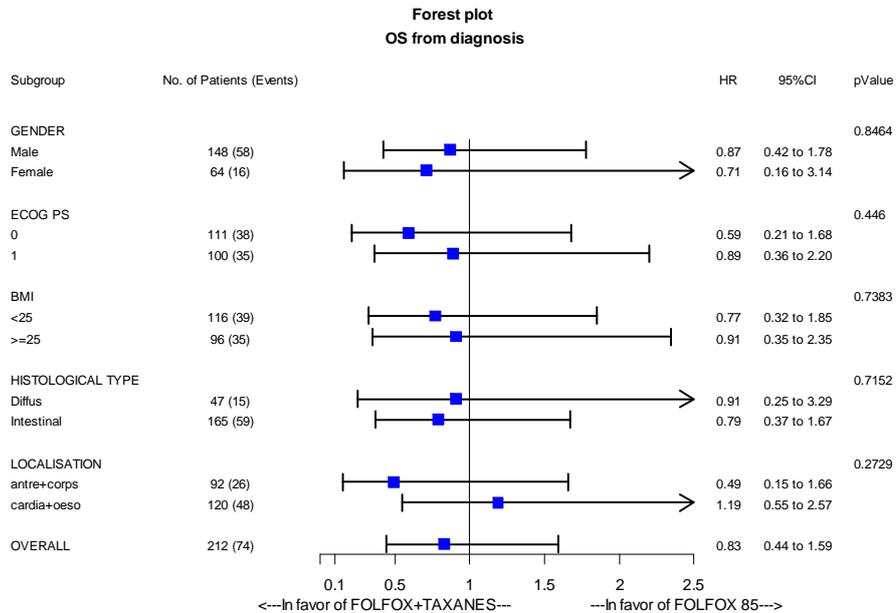
En comparant les deux populations, il n'existe pas de différence majeure entre les patients ayant été traités par FOLFOX et ceux ayant été traités par FOLFOX Taxanes, avec un léger bénéfice pour les patients traités par FOLFOX Taxanes (survie à 3 ans groupe FOLFOX : 73,6%, groupe FOLFOX Taxanes : 74,6%) (Figure 50)

Figure 50 : SG depuis le diagnostic selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



A partir de l'analyse du Forest plot, il n'y pas de sous-groupe qui bénéficierait plus du traitement par FOLFOX ou par FOLFOX Taxanes dans notre cohorte. (Figure 51)

Figure 51 : Forest plot SG depuis le diagnostic selon protocole reçu en néoadjuvant (FOLFOX vs FOLFOX Taxanes)



3.3.3.3.2 Depuis la chirurgie

Dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes, la SG depuis la chirurgie à 3 ans est de 75,6%, avec une médiane de survie non atteinte (cf Figure 35)

En comparant les deux populations, il existe dans notre cohorte un bénéfice en cas de traitement par FOLFOX Taxanes par rapport à ceux traités par FOLFOX (survie à 3 ans depuis la chirurgie groupe FOLFOX Taxanes : 81,9% ; groupe FOLFOX : 74%) (Figure 52)

En s'intéressant à la survie selon la réalisation d'un traitement adjuvant, on constate un bénéfice en survie depuis la chirurgie en cas de réalisation d'un traitement adjuvant (survie à 3 ans en cas de réalisation d'un traitement adjuvant : 80,1% ; en cas de non-réalisation d'un traitement adjuvant : 66,6%). (Figure 53)

Figure 52 : SG depuis la chirurgie selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes

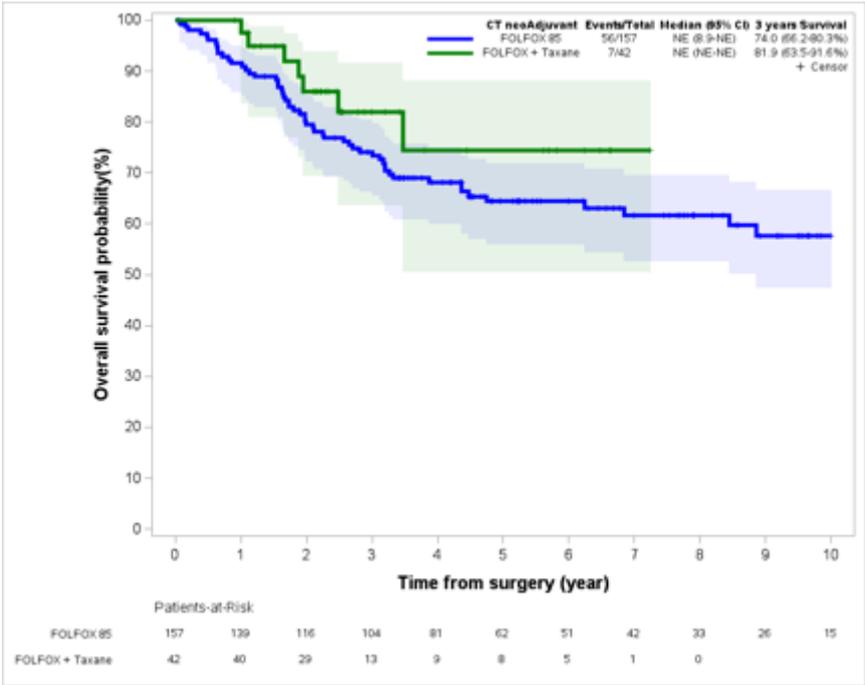
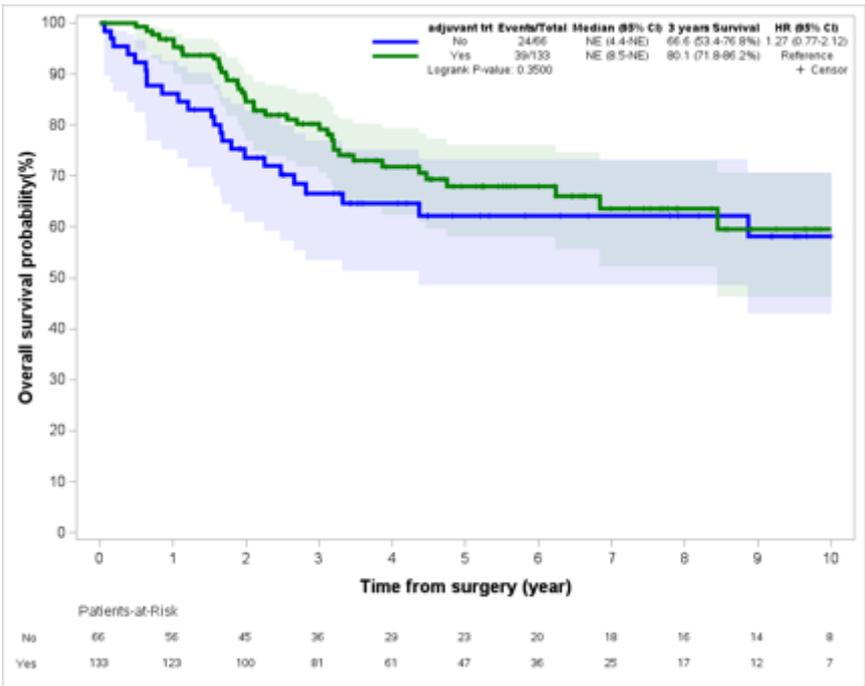


Figure 53 : SG depuis la chirurgie selon la réalisation d'un traitement adjuvant

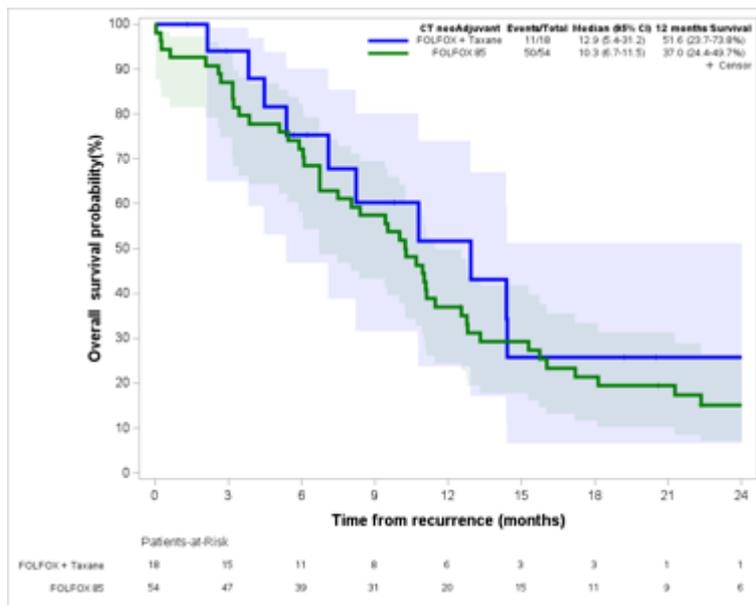


3.3.3.3 Depuis la récurrence

Dans la population traitée par FOLFOX ou FOLFOX Taxanes en néoadjuvant, la survie à partir de la récurrence est de 39,9% à 12 mois avec une médiane de survie de l'ordre de 10,7 mois (cf Figure 42)

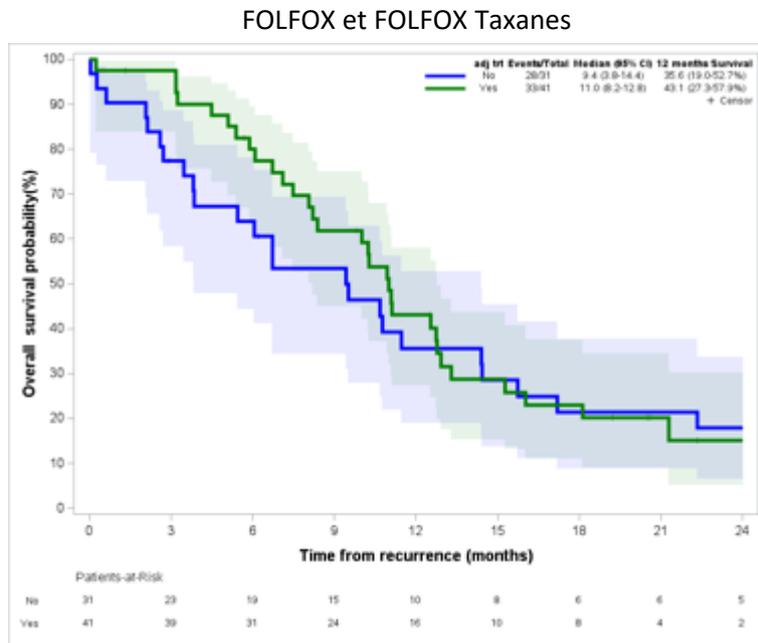
Il n'est pas observé de différence majeure selon le traitement néoadjuvant reçu, avec un faible bénéfice en cas de traitement par FOLFOX Taxanes (médiane 12,9 mois contre 10,3 mois). (Figure 54)

Figure 54 : SG depuis la récurrence selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes



La réalisation ou non d'un traitement adjuvant retarde la rechute mais n'améliore la survie de façon majeure. (figure 55)

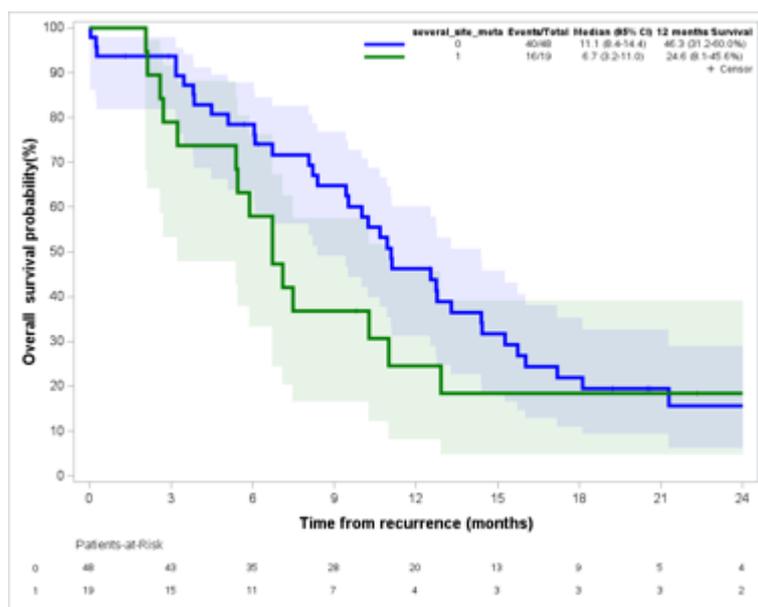
Figure 55 : SG depuis la récurrence selon la réalisation d'un traitement adjuvant dans la population



La récurrence métastatique multisite est plus défavorable que la récurrence monosite, avec un taux de survie à 12 mois de 24,6% contre 46,3%. (figure 56)

Figure 56 :SG depuis la récurrence selon le nombre de sites métastatiques dans la population

FOLFOX et FOLFOX Taxanes (0 : récurrence monosite ; 1 : récurrence multisite)



3.3.4 Tolérance

Les données de tolérance ont été récupérées à partir du logiciel gsplic, obtenues pour chaque patient et lors de chaque cycle de chimiothérapie. Les données de toxicité ont été obtenues pour 153 patients traités par FOLFOX, et près de 1058 cycles de FOLFOX, et pour l'ensemble des patients traités par FOLFOX Taxanes

Il a été décidé de comparer la toxicité du protocole FOLFOX avec la toxicité du protocole FOLFOX Taxanes. La toxicité sévère est définie en cas de toxicité de grade supérieure ou égale à 3. (tableau 24 à 27)

Tableau 24 : Tableau toxicité par patient protocole FOLFOX

Grades	Allergie	Alopécie	Anémie	Neutropénie	Mucite	Nausées	Neuropathie	diarrhée	Syndrome main-pied	Thrombopénie	Vomissements	Tox max
Non renseignés	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3
Grade 0	82,35%	50,98%	33,99%	37,25%	49,67%	18,95%	7,19%	46,41%	43,79%	32,68%	58,82%	0,65%
Grade 1	13,07%	43,14%	47,71%	48,37%	39,87%	54,90%	52,29%	26,14%	40,52%	53,59%	26,80%	23,53%
Grade 2	2,61%	5,88%	14,38%	17,65%	9,80%	21,57%	26,80%	15,69%	8,50%	9,80%	11,11%	37,25%
Grade 3	1,96%	0,00%	3,92%	3,27%	0,65%	3,92%	20,26%	11,11%	0,65%	3,27%	3,27%	35,95%
Grade 4				0,00%		0,65%				0,65%		1,96%
Patients renseignés	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153	153

Tableau 25 : Tableau toxicité par patient protocole FOLFOX Taxanes

Grades	ALAT	Allergie	Alopécie	Anémie	ASAT	Asthénie	Bilirubine	diarrhée	Insuffisance rénale	Mucite	Nausées	Neuropathie	Neutropénie	Phosph Alc	Thrombopénie	Toxicité cutanée/linguale	Vomissements
Non renseignés	19	36	4	4	19	19	19	4	19	4	4	4	4	19	4	19	4
Grade 0	52,84%	82,30%	9,80%	29,41%	65,76%	2,94%	97,06%	17,65%	91,38%	47,06%	9,80%	3,92%	41,18%	70,59%	64,71%	50,00%	52,84%
Grade 1	32,35%	11,70%	35,29%	58,82%	26,47%	58,82%	2,94%	58,82%	8,82%	45,10%	49,02%	50,98%	13,73%	16,47%	35,29%	47,06%	29,41%
Grade 2	8,82%	5,88%	54,90%	9,80%	8,82%	38,24%	0,00%	15,88%	0,00%	7,84%	35,29%	27,45%	17,65%	2,94%	0,00%	2,94%	13,73%
Grade 3	5,88%	0,00%	0,00%	1,96%	2,94%	0,00%	0,00%	7,84%	0,00%	0,00%	5,88%	17,65%	19,61%	0,00%	0,00%	0,00%	3,92%
Grade 4	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	7,84%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Patients renseignés	34	17	51	51	34	34	34	51	34	51	51	51	51	34	51	34	51

Tableau 26 : toxicité par séance protocole FOLFOX

Grades	Allergie	Alopécie	Anémie	diarrhée	Mucite	Nausées	Neuropathie	Neutropénie	Syndrome main-pied	Thrombopénie	Vomissements
Non renseignées	242	247	219	214	216	212	215	214	250	220	217
Grade 0	97,29%	83,59%	66,16%	75,07%	84,83%	66,38%	39,36%	82,50%	86,08%	71,81%	89,34%
Grade 1	2,03%	15,24%	28,26%	21,45%	13,29%	27,32%	44,63%	9,97%	12,27%	24,98%	8,02%
Grade 2	0,39%	1,17%	5,01%	3,01%	1,79%	5,63%	12,05%	5,64%	1,46%	2,46%	2,17%
Grade 3	0,29%	0,00%	0,57%	0,47%	0,09%	0,56%	3,95%	1,79%	0,19%	0,66%	0,47%
Grade 4	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,09%	0,00%	0,09%	0,00%	0,09%	0,00%
Séances renseignées	1035	1030	1058	1063	1061	1065	1062	1063	1027	1057	1060

Tableau 27 : Tableau toxicité par séance protocole FOLFOX Taxanes

Grades	ALAT	Allergie	Alopécie	Anémie	ASAT	Asthénie	Bilirubine	diarrhée	Insuffisance rénale	Mucite	Nausées	Neuropathie	Neutropénie	Phosph Alc	Thrombopénie	Toxicité cutanée/linguale	Vomissements
Non renseignées	189	223	65	71	189	189	189	74	189	71	71	72	71	191	71	187	72
Grade 0	83,22%	97,39%	39,54%	57,68%	87,25%	24,32%	99,33%	57,95%	98,01%	81,65%	49,06%	29,70%	74,16%	88,44%	87,27%	80,13%	84,21%
Grade 1	12,75%	1,74%	35,74%	38,20%	10,07%	60,14%	0,67%	34,47%	1,99%	16,48%	37,83%	47,74%	11,61%	10,88%	12,73%	19,21%	11,65%
Grade 2	2,68%	0,87%	24,71%	3,37%	2,01%	15,54%	0,00%	6,06%	0,00%	1,87%	11,99%	16,54%	7,87%	0,68%	0,00%	0,66%	3,38%
Grade 3	1,34%	0,00%	0,00%	0,75%	0,67%	0,00%	0,00%	1,52%	0,00%	0,00%	1,12%	6,77%	4,49%	0,00%	0,00%	0,00%	0,75%
Grade 4	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,87%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Séances renseignées	149	115	263	267	149	148	150	264	151	267	267	266	267	147	267	151	266

Concernant les toxicités par patient, les toxicités hématologiques que sont l'anémie et la thrombopénie de grade 3-4 ont été plus élevées dans le protocole FOLFOX en comparaison au protocole FOLFOX Taxanes (anémie grade 3 FOLFOX 3.92% vs FOLFOX Taxanes 1.96% ; thrombopénie grade 3 FOLFOX 20.26% vs FOLFOX + Taxanes 0%, pas de toxicité grade 4 dans les deux groupes). (figure 57, 58)

Figure 57 : Grade anémie par patient selon protocole reçu

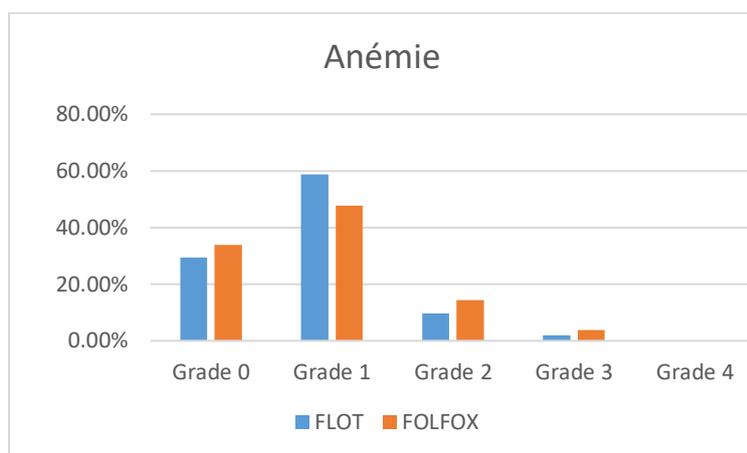
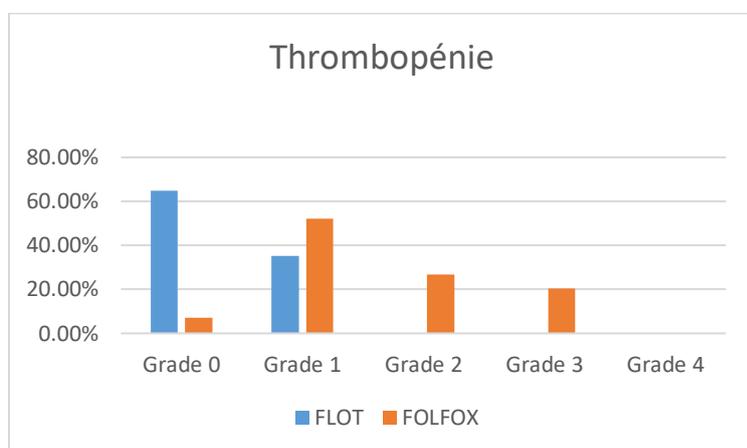


Figure 58 : Grade thrombopénie par patient selon le protocole reçu



Les taux de neutropénie, de neuropathie, et de toxicité digestive (nausée, vomissement, diarrhée) de grade 3-4 ont été plus élevés dans le protocole FOLFOX + Taxanes en comparaison au protocole FOLFOX (neutropénie grade 3 FOLFOX + Taxanes 19.61% vs FOLFOX 3.27%, grade 4 FOLFOX + Taxanes 7.84% vs FOLFOX 0% ; neuropathie grade 3 FOLFOX + Taxanes 17.65 % vs FOLFOX 3.27%, pas de toxicité de grade 4 ; nausées grade 3-4 FOLFOX + Taxanes 5.88% vs

FOLFOX 4.57% ; vomissement grade 3-4 FOLFOX + Taxanes 3.92% vs FOLFOX 3.27%, diarrhée grade 3 FOLFOX + Taxanes 7.88% vs FOLFOX 3.27%). (figure 59, 60)

Figure 59 : Grade de neutropénie par patient selon le protocole reçu

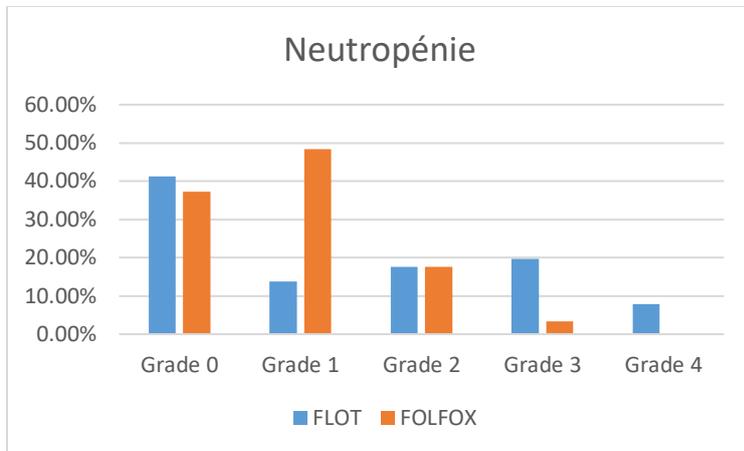
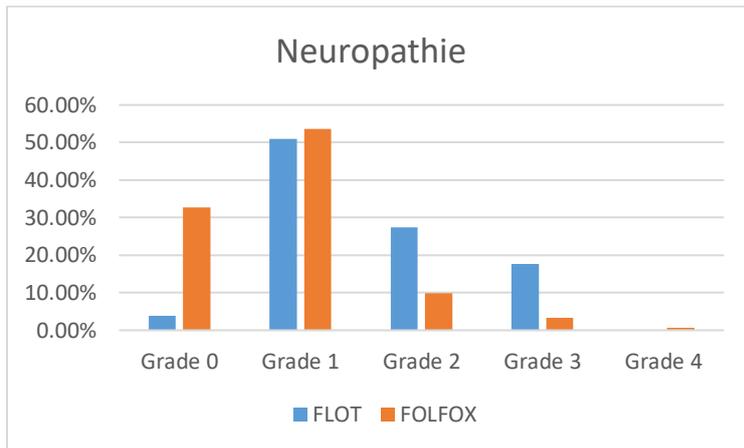
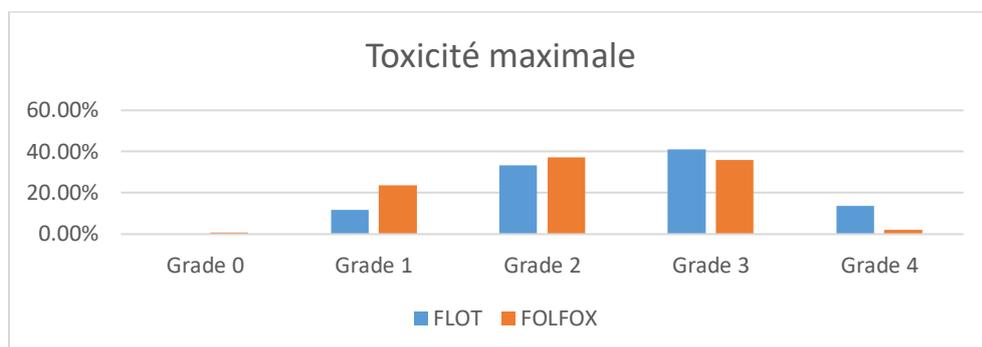


Figure 60 : Grade de neuropathie par patient selon le protocole reçu



La toxicité maximale par patient diffère selon le protocole. Concernant les patients traités par FOLFOX, 35.95% ont présenté une toxicité maximale de grade 3 contre 41.18% pour les patients traités par FOLFOX Taxanes, et 1,95% ont présenté une toxicité maximale de grade 4 dans le groupe FOLFOX, contre 13.73% dans le groupe FOLFOX Taxanes. Ainsi les patients traités par FOLFOX Taxanes ont présenté dans 54,9% des cas une toxicité ≥ 3 , contre 37,9% en cas de traitement par FOLFOX. (figure 61)

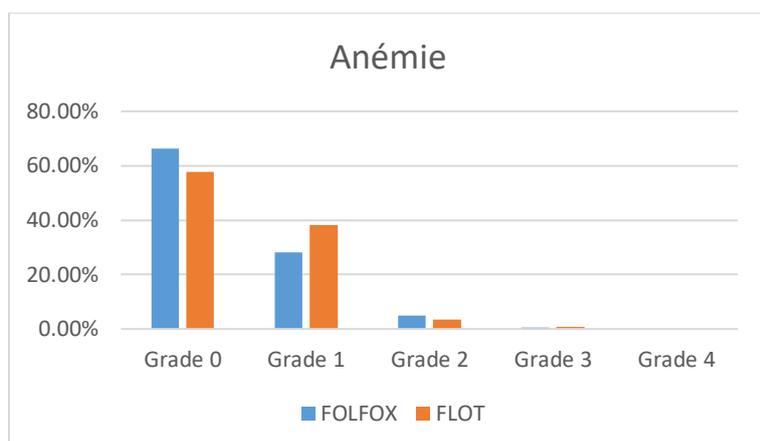
Figure 61 : Toxicité maximale par patient selon le protocole reçu



Les données sont similaires lorsque l'on s'intéresse à la toxicité recueillie par cycle.

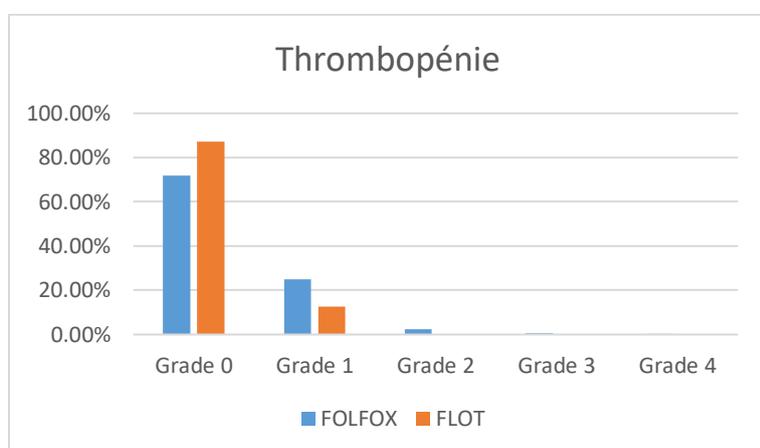
Une anémie de grade 3 a été relevée lors de 0,57% des cycles de FOLFOX, contre 0,75% des cycles de FOLFOX Taxanes. (figure 62)

Figure 62 : Grade d'anémie par séance selon le protocole reçu



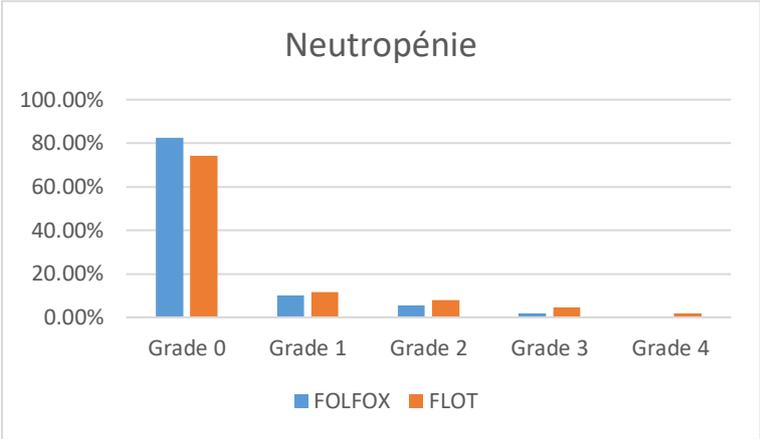
Une thrombopénie de grade 3 a été relevée lors de 0,66% des cycles de FOLFOX, contre 0% des cycles de FOLFOX Taxanes. (figure 63)

Figure 63 : Grade de thrombopénie par séance selon le protocole reçu



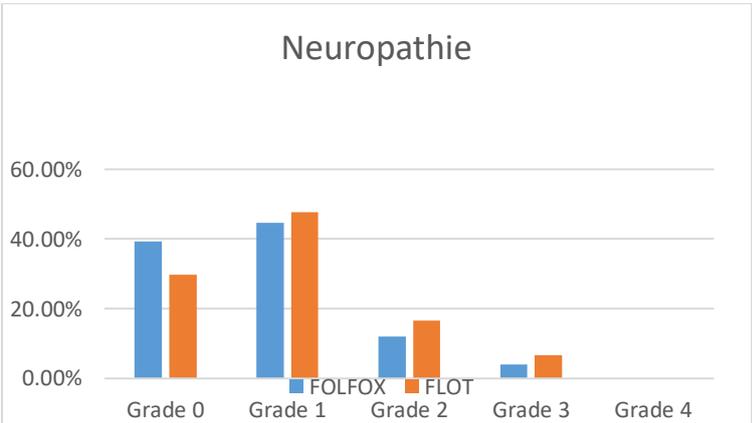
Concernant la neutropénie de grade 3, celle-ci a été relevée lors de 3,95% des cycles de FOLFOX contre 4,49% des cycles de FOLFOX Taxanes, tandis que la neutropénie de grade 4 a été relevée lors de 1.87% des cycles de FOLFOX Taxanes contre 0,09% des cycles de FOLFOX. (figure 64)

Figure 64 : Grade de neutropénie par séance selon le protocole reçu



Les taux de neuropathie de grade 3 sont également plus fréquents en cas de traitement par FOLFOX Taxanes (6,77% des cycles) qu'en cas de traitement par FOLFOX (3,95% des cycles). (figure 65)

Figure 65 : Grade de neuropathie par séance selon protocole reçu



Discussion

Le développement d'une médecine de précision impose la nécessité de mettre en évidence des biomarqueurs permettant d'évaluer au mieux le pronostic de nos patients.

Le TRG apparaît comme un potentiel biomarqueur d'intérêt, témoignant d'une sensibilité de la maladie tumorale à la chimiothérapie en cas de TRG favorable.

Selon nos résultats, le TRG est associé à la survie sans maladie et la SG des patients dans la population globale et dans la population FOLFOX Taxanes.

Cependant, d'autres facteurs anatomopathologiques, tels que le stade ypT et ypN, influencent le pronostic de ces patients, et apparaissent comme des facteurs indépendamment associés à la survie sans maladie et la survie globale en analyse multivariée, contrairement au TRG.

L'absence de significativité pourrait s'expliquer par la taille limitée de notre cohorte.

Le TRG apparaîtrait donc comme un facteur en lien avec l'atteinte tumorale initiale, et pourrait ne pas correspondre à l'efficacité de la chimiothérapie sur d'éventuels foyers micrométastatiques.

Plusieurs études ayant évalué le TRG ont mis en évidence ce facteur comme indépendamment associé à la survie, telles que l'étude de Xie & Al[33], et l'étude de Wang & Al [62].

Cependant, la classification TRG utilisée était celle du College American Pathologists. Par ailleurs, le taux de tumeurs stade IV étaient de l'ordre de 7-10%. Il n'y avait pas d'information fournie quant à la qualité de la résection tumorale, ainsi que les protocoles de chimiothérapie réalisés.

Les différences de résultats par rapport à notre cohorte pourraient s'expliquer par des tumeurs plus avancées, des chirurgies avec des résections incomplètes, une classification de TRG différente, ainsi qu'une population et des protocoles de chimiothérapie différents.

Une méta-analyse basée sur 14 études et 1660 patients a montré l'intérêt du TRG en tant que facteur prédictif de survie globale avec une diminution du risque relatif de 47% en cas de patients bons répondeurs (définis par TRG 1-2 selon Mandard, TRG 1 selon Becker, TRG 1b-3

selon JCGC, taux de régression ≥ 50 dans l'étude Hu SB & al). Cependant, cette méta-analyse a principalement inclus des études rétrospectives, sans distinction concernant le type histologique, la localisation tumorale, avec des classifications TRG différentes selon les études[63].

Dans des populations présentant un pronostic intermédiaire, telles que les patients présentant une tumeur ypT3N0, le TRG ne permet de distinguer un sous-groupe ayant un pronostic similaire à des tumeurs présentant un stade ypTN plus favorable.

Dans notre étude, le TRG était défini selon la classification de Mandard. Cette classification apparaît comme étant plus prédictive du pronostic des patients, comme décrit dans l'étude rétrospective de Zhu & Al [32].

Néanmoins, la classification TRG utilisée dans l'étude de phase II FLOT 4 IAO [35] était celle de Becker.

On constate une différence en termes de régression pathologique complète (TRG 1 selon Mandard, TRG 1a selon Becker) chez les patients traités par FOLFOX Taxanes dans notre cohorte, en comparaison à l'étude FLOT 4 AIO.

Dans cette dernière, 20 patients présentent un TRG 1a, soit 16% des patients. Dans notre étude, seulement 4 patients traités par FOLFOX Taxanes, soit 9,5%, ont été classés TRG1 sur la pièce opératoire, dont seulement 1 patient traité par FLOT.

Cette différence pourrait s'expliquer la classification de TRG différente, ainsi que par le manque de puissance dans notre cohorte (47 patients traités par FOLFOX Taxanes dont 42 opérés, 128 patients dont 119 opérés dans FLOT 4AIO).

Une des problématiques de l'utilisation du TRG repose sur la définition de bons répondeurs. Dans l'étude de phase II FLOT 4 AIO [35], la classification de TRG employée était celle de Becker. Les patients TRG 1a/1b (soit TRG 1-2 selon Mandard) étaient considérés comme bons répondeurs.

Dans l'étude de Derieux & Al [34], les patients étaient considérés comme bons répondeurs en cas de TRG 1 à 3 selon Mandard.

Dans notre cohorte, les patients présentant une tumeur avec un TRG 3 présentaient un pronostic différent, selon que l'on considère la survie sans maladie et la survie globale,

potentiellement en lien avec une hétérogénéité au sein des patients TRG 3, avec des patients présentant une réponse histologique proche d'un TRG 2, et ceux présentant une réponse histologique proche d'un TRG 4. Il est difficile de distinguer, à partir de nos données, si les patients TRG 3 peuvent être considérés comme bons ou mauvais répondeurs.

L'intérêt d'une classification de régression tumorale avec une variable continue (pourcentage de fibrose) plutôt qu'une variable catégorielle n'a pas été investigué, mais pourrait être difficile à mettre en place en pratique.

Dans cette étude, nous avons observé des données similaires en termes de survie sans maladie et de survie globale depuis le diagnostic en cas de traitement par FOLFOX ou FOLFOX Taxanes. Il existe un bénéfice absolu de l'ordre de 8% en faveur du protocole FOLFOX Taxanes lorsque l'on s'intéresse à la survie globale depuis la chirurgie. Cette différence pourrait s'expliquer par un bénéfice du protocole FOLFOX Taxanes, ou bien par le fait qu'une plus grande proportion de patients du groupe FOLFOX Taxanes n'aient pas été opérés (5/47 soit 10,6%) par rapport au groupe FOLFOX (8/165 soit 4,8%), sélectionnant ainsi des patients au pronostic moins favorable.

Par ailleurs, le protocole FOLFOX et Taxanes expose à un risque de toxicité grade ≥ 3 , de neutropénie, et de neuropathie) majoré par rapport à une chimiothérapie par FOLFOX et Taxanes.

Cela questionne la nécessité d'une trichimiothérapie chez l'ensemble des patients pris en charge pour une tumeur œsogastrique, compte tenu du risque de toxicité à long terme chez des patients pour lesquels une stratégie curative est envisagée.

L'intérêt d'un traitement par FOLFOX Taxanes semblerait d'autant plus intéressant en cas de patients en excellent état général (PS 0), non dénutris au diagnostic, et présentant une tumeur localisée au niveau de la JOG, dont le pronostic est moins favorable qu'en cas de localisation au niveau du corps ou de l'antrum.

Nos données sont cohérentes avec celles présentées dans l'étude rétrospective AEGO[55], soulignant que le recours à une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX est associé à un pronostic qui reste favorable.

Ainsi, l'option d'une chimiothérapie péri opératoire par FOLFOX pourrait constituer une alternative notamment en cas d'état général altéré au diagnostic, chez des patients considérés comme ne pouvant pas recevoir un traitement par triplet de chimiothérapie.

Cependant, la réalisation d'un traitement par FOLFOX Taxanes ne semble pas influencer le pronostic à la phase métastatique, malgré le fait que les patients traités par ce protocole en péri opératoire ne recevront pas de traitement par Taxanes.

Les résultats présentés dans notre étude concernant les patients ayant présenté une progression métastatique sont cohérents avec ceux présents dans la littérature (médiane de survie globale de 9,2 mois avec le schéma DCF[64] ; 10,7 mois avec le schéma FLO[65] (Oxaliplatine + 5 FU en perfusion continue sur 24h))

Bien que l'impact du traitement néoadjuvant ait été démontré dans de nombreuses études, nos données ne semblent pas montrer de bénéfice significatif quant à la réalisation d'un traitement adjuvant, en termes de survie sans maladie et de survie globale.

Les causes de non-réalisation d'une chimiothérapie dans notre cohorte sont multiples (réponse histologique complète, mauvaise réponse histologique, complications post-opératoires, toxicité liée à la chimiothérapie néo-adjuvante) et il n'existe pas de consensus concernant les situations où une chimiothérapie adjuvante doit être réalisée ou non.

Cependant, des études de désescalade pourraient être envisagées, notamment chez des patients ayant des réponses histologiques majeures sous traitement néoadjuvant.

De plus, une intensification du traitement adjuvant selon la réponse au protocole néoadjuvant pourrait être considérée selon l'état général du patient (ajout de Taxanes en cas de traitement néoadjuvant par FOLFOX).

Il pourrait être également envisagé de réaliser un protocole de chimiothérapie néoadjuvante sans chimiothérapie adjuvante, comme évalué dans l'étude de Villanueva & Al[66], ayant montré un taux de réponse pathologique complète de l'ordre de 16% après 8 cycles de FLOT reçu en pré opératoire.

Nous avons retrouvé dans notre population les taux de survie sans progression et de survie globale sont supérieurs à ceux présentés dans l'étude FLOT 4 (SSM à 3 ans 50%, SG à 3 ans 57% dans le groupe FLOT) avec un taux de résection R0 de 100% dans notre étude contre 85% dans FLOT 4 (groupe FLOT). Dans l'étude FLOT4, les centres chirurgicaux étaient sélectionnés selon l'expertise. Nos données soulignent la nécessité d'une prise en charge en centre expert, notamment pour la prise en charge chirurgicale. Cela semble cohérent avec les données de la revue systématique de Mocan [67], soulignant l'importance d'adresser les patients dans des

centres chirurgicaux prenant en charge un volume élevé de patients ayant un cancer œsogastrique.

Un facteur histologique pouvant avoir un intérêt pronostique, et permettant une désescalade thérapeutique pourrait être la réponse pathologique complète, soit ypT0N0.

Dans notre étude, 12,7% (20/157) des patients traités par FOLFOX ont présenté une réponse pathologique complète, contre 9,5% (4/42) patients traités par FOLFOX Taxanes.

Nos données sont légèrement meilleures que celles présentées dans l'étude RealFLOT étude de cohorte prospective italienne, ayant objectivé 7,3% de réponse pathologique complète chez 206 patients traités par FLOT [68].

Dans notre étude, sur les 24 patients ayant présenté une réponse pathologique complète dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes, 9 patients soit 37,5% ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Sur les 15 patients n'ayant pas reçu de traitement adjuvant, 11 n'en ont pas reçu compte tenu de la réponse histologique complète.

3 patients en réponse complète soit 12,5% ont présenté une progression de la maladie dont 2 n'ayant pas reçu de traitement adjuvant. Le patient ayant progressé après réponse pathologique complète et chimiothérapie adjuvante avait progressé au niveau cérébral.

De plus, la réponse pathologique complète peut apparaître comme un facteur prédictif de survie.

Dans l'étude de Kaltenmeier & Al [69], basée sur 14408 patients traités entre 2004 et 2016 la survie des patients ayant une pCR est de 66% à 3 ans contre 50% en l'absence de pCR. La pCR était significativement associée à une amélioration de la survie globale. Cependant, seulement 2,2% des patients présentaient une pCR et 42,7% des patients étaient traités par chimiothérapie seule dans cette étude.

De nombreuses études s'intéressent actuellement à l'ajout d'immunothérapie au protocole de chimiothérapie en péri opératoire.

L'étude KEYNOTE 585 [57] a évalué le bénéfice de l'addition de Pembrolizumab en péri opératoire associée à une chimiothérapie (804 patients traités par une chimiothérapie à base de Cisplatine, et 203 patients par FLOT). Les patients recevaient 3 cycles de chimiothérapie de chimiothérapie à base de Cisplatine, ou 4 cycles de FLOT, en association avec le Pembrolizumab en néoadjuvant, puis 11 cycles de Pembrolizumab en adjuvant.

Les données concernant les patients traités par Cisplatine ont été publiées en 2023. Ils démontrent une amélioration significative de la réponse histologique complète dans le bras Pembrolizumab (population principale : 12,9% vs 2%, population principale + FLOT : 13% vs 2,4%) sans amélioration significative de la survie sans évènement (44.4 mois vs 25.3 mois p-value 0,0198 pour seuil de significativité à 0,0178). Il n'y avait pas d'analyse en sous-groupe stratifiée sur le score CPS.

La survie globale était améliorée d'environ 3 mois (survie médiane 60,7 mois vs 58 mois).

Les données de toxicité étaient cohérentes par rapport aux autres études ayant évalué l'apport de l'immunothérapie, sans risque de sur-toxicité avec l'ajout d'immunothérapie.

Les données concernant les patients traités par FLOT et Pembrolizumab sont en attente.

L'essai de phase II DANTE [70] a évalué la faisabilité de l'ajout d'Atézolizumab au FLOT, et a montré une amélioration du downstaging, ainsi qu'une majoration du taux de régression histologique, notamment chez les patients ayant une expression élevée de PD-L1 ou un statut MSI. L'essai de phase III en cours et concerne les patients ayant un CPS ≥ 1 .

L'étude de phase III MATTERHORN [71] évalue quant à elle le bénéfice de l'ajout de Durvalumab au protocole FLOT en péri opératoire. Cet essai a rapporté une amélioration significative des taux de réponse histologique complète (19% vs 7%) et de réponse histologique majeure (27% vs 14%). Le bénéfice était observé dans l'ensemble des sous-groupes, à l'exception des patients dont la tumeur présentait une expression de PD-L1 $< 1\%$. Les données de survie sont en attente.

En cas de bénéfice en survie démontré dans ces essais, il serait intéressant d'évaluer si le TRG est corrélé à la survie chez ces patients traités par chimiothérapie et immunothérapie.

Les forces de notre étude sont qu'il s'agit d'une étude en vie réelle, avec une population non sélectionnée, et semblable aux patients pris en charge dans d'autres centres. L'Institut Montsouris est un centre expert concernant la prise en charge en chirurgie digestive, garantissant une qualité de la résection chirurgicale. La classification TNM et TRG utilisées étaient identiques pour tous les patients. Le nombre de données manquantes était faible.

Les principales limites de cette étude sont le fait qu'il s'agisse d'une cohorte monocentrique, avec une analyse rétrospective des données, sans randomisation concernant le protocole reçu en néoadjuvant. Cependant, le caractère monocentrique de l'étude renforce la validité interne, étant donné le fait que les patients aient été pris en charge par la même équipe

d'oncologie médicale ainsi que la même équipe chirurgicale. Il n'y avait pas de relecture systématique des lames d'anatomopathologie, notamment pour le TRG.

Conclusion

Notre étude montre une amélioration du pronostic des patients en comparaison avec les données des études évaluant le pronostic des patients traités par chimiothérapie péri-opératoire et chirurgie en cas de cancer gastrique ou oeso-gastrique localisé.

Cela souligne la nécessité, pour ces patients traités pour ce type de pathologie, d'une prise en charge en centre expert notamment au niveau chirurgical.

Le TRG ne diffère pas de façon significative selon le protocole de chimiothérapie réalisé et n'apparaît pas comme un facteur pronostique indépendant d'intérêt dans notre cohorte, en comparaison aux facteurs histo-pronostiques que sont les stades ypT et ypN.

D'autres études sont nécessaires afin de définir les patients bon répondeurs, et d'évaluer si le TRG pourrait constituer un facteur pronostique en cas de traitement par immunothérapie dans la prise en charge du cancer oesogastrique localisé.

L'ajout de Taxanes à un protocole de chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX améliore le pronostic de nos patients. Cependant, le bénéfice apporté en termes de survie sans maladie et de survie globale depuis le diagnostic n'apparaît pas comme majeur dans notre cohorte, par rapport à la réalisation d'un doublet de chimiothérapie, avec un risque de majoration de la toxicité de grade ≥ 3 et de toxicité résiduelle, telle que la neuropathie périphérique. La réalisation d'une chimiothérapie par FOLFOX en cas d'état général altéré au diagnostic pourrait s'avérer judicieuse, sans perte de chance majeure pour le patient.

Bibliographie

- [1] Borca Balas R, Meliț LE, Mărginean CO. Worldwide Prevalence and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection in Children. *Children (Basel)* 2022;9:1359. <https://doi.org/10.3390/children9091359>.
- [2] Dépistage de l'infection à Helicobacter pylori - Pertinence et populations concernées. Haute Autorité de Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_976382/fr/depistage-de-l-infection-a-helicobacter-pylori-pertinence-et-populations-concernees (accessed October 12, 2023).
- [3] Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009;137:824–33. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001>.
- [4] Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2015;51:2820–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.010>.
- [5] Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011;104:198–207. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605993>.
- [6] Song P, Wu L, Guan W. Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2015;7:9872–95. <https://doi.org/10.3390/nu7125505>.
- [7] Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer* 2004;90:128–34. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601511>.
- [8] Lazarevic K, Nagorni A, Rancic N, Milutinovic S, Stosic L, Ilijev I. Dietary factors and gastric cancer risk: hospital-based case control study. *J BUON* 2010;15:89–93.
- [9] Ye W, Ekström AM, Hansson LE, Bergström R, Nyrén O. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. *Int J Cancer* 1999;83:223–9. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19991008\)83:2<223::aid-ijc13>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19991008)83:2<223::aid-ijc13>3.0.co;2-m).
- [10] Nomura AMY, Wilkens LR, Henderson BE, Epplen M, Kolonel LN. The association of cigarette smoking with gastric cancer: the multiethnic cohort study. *Cancer Causes Control* 2012;23:51–8. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9854-0>.
- [11] Sauvaget C, Lagarde F, Nagano J, Soda M, Koyama K, Kodama K. Lifestyle factors, radiation and gastric cancer in atomic-bomb survivors (Japan). *Cancer Causes Control* 2005;16:773–80. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-5385-x>.
- [12] Straif K, Chambless L, Weiland SK, Wienke A, Bungers M, Taeger D, et al. Occupational risk factors for mortality from stomach and lung cancer among rubber workers: an analysis using internal controls and refined exposure assessment. *Int J Epidemiol* 1999;28:1037–43. <https://doi.org/10.1093/ije/28.6.1037>.
- [13] Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:20–38. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0834>.
- [14] Simko V, Anand N, Ginter E. Gastric intestinal metaplasia - age, ethnicity and surveillance for gastric cancer. *Bratisl Lek Listy* 2015;116:3–8. https://doi.org/10.4149/bl_2015_001.
- [15] Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010;172:1280–5. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq299>.
- [16] Hirabayashi M, Inoue M, Sawada N, Saito E, Abe SK, Hidaka A, et al. Effect of body-mass index on the risk of gastric cancer: A population-based cohort study in A Japanese population. *Cancer Epidemiol* 2019;63:101622. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101622>.
- [17] Lin X-J, Wang C-P, Liu X-D, Yan K-K, Li S, Bao H-H, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:783–91. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu082>.

- [18] Abdi E, Latifi-Navid S, Zahri S, Yazdanbod A, Pourfarzi F. Risk factors predisposing to cardia gastric adenocarcinoma: Insights and new perspectives. *Cancer Med* 2019;8:6114–26. <https://doi.org/10.1002/cam4.2497>.
- [19] Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, Ricker W, Parsons R, Etemadi A, et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2282–2289.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.040>.
- [20] Lagergren J, Lindam A, Mason RM. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *Int J Cancer* 2012;131:E1048–1052. <https://doi.org/10.1002/ijc.27614>.
- [21] Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, Oba K. Does remnant gastric cancer really differ from primary gastric cancer? A systematic review of the literature by the Task Force of Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2016;19:339–49. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0582-0>.
- [22] Holleczer B, Schöttker B, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *Int J Cancer* 2020;146:2773–83. <https://doi.org/10.1002/ijc.32610>.
- [23] Hirsch BS, Cardoso SR, Baba ER, de Moura DTH, Gonçalves MEP, Rocha RS de P, et al. Chronic Ménétrier disease leading to gastric cancer in youth. *Clin Endosc* 2023;56:125–8. <https://doi.org/10.5946/ce.2022.051>.
- [24] Rustgi SD, Ching CK, Kastrinos F. Inherited Predisposition to Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2021;31:467–87. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.03.010>.
- [25] Benesch MGK, Bursley SR, O’Connell AC, Ryan MG, Howard CL, Stockley CC, et al. CDH1 Gene Mutation Hereditary Diffuse Gastric Cancer Outcomes: Analysis of a Large Cohort, Systematic Review of Endoscopic Surveillance, and Secondary Cancer Risk Postulation. *Cancers (Basel)* 2021;13:2622. <https://doi.org/10.3390/cancers13112622>.
- [26] Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012;61:774–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300348>.
- [27] Mankaney G, Leone P, Cruise M, LaGuardia L, O’Malley M, Bhatt A, et al. Gastric cancer in FAP: a concerning rise in incidence. *Fam Cancer* 2017;16:371–6. <https://doi.org/10.1007/s10689-017-9971-3>.
- [28] Kim J, Braun D, Ukaegbu C, Dhingra TG, Kastrinos F, Parmigiani G, et al. Clinical Factors Associated With Gastric Cancer in Individuals With Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:830–837.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.012>.
- [29] van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258–64; author reply 1265. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.725>.
- [30] Singh AD, Gupta A, Mehta N, Heald B, Macaron C, Liska D, et al. Occurrence of gastric cancer in patients with juvenile polyposis syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2023;97:407–414.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.10.026>.
- [31] Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lauwers GY, Zheng H, Achatz MI, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med* 2011;13:651–7. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821628b6>.
- [32] Zhu Y, Sun Y, Hu S, Jiang Y, Yue J, Xue X, et al. Comparison of five tumor regression grading systems for gastric adenocarcinoma after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study of 192 cases from National Cancer Center in China. *BMC Gastroenterol* 2017;17:41. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0598-5>.
- [33] Xie J-W, Lu J, Xu B, Zheng C-H, Li P, Wang J-B, et al. Prognostic Value of Tumor Regression Grading in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy Plus Surgery for Gastric Cancer. *Front Oncol* 2021;11:587856. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.587856>.
- [34] Derieux S, Svrcek M, Manela S, Lagorce-Pages C, Berger A, André T, et al. Evaluation of the prognostic impact of pathologic response to preoperative chemotherapy using Mandard’s Tumor Regression Grade (TRG) in gastric adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2020;52:107–14. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.07.010>.
- [35] Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin,

cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1697–708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9).

[36] Moore JL, Green M, Santaolalla A, Deere H, Evans RPT, Elshafie M, et al. Pathologic Lymph Node Regression After Neoadjuvant Chemotherapy Predicts Recurrence and Survival in Esophageal Adenocarcinoma: A Multicenter Study in the United Kingdom. *J Clin Oncol* 2023;41:4522–34. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00139>.

[37] Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).

[38] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:27–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2).

[39] Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability–High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2021;7:895–902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>.

[40] André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability–High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol* 2023;41:255–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00686>.

[41] Sato Y, Okamoto K, Kawano Y, Kasai A, Kawaguchi T, Sagawa T, et al. Novel Biomarkers of Gastric Cancer: Current Research and Future Perspectives. *J Clin Med* 2023;12:4646. <https://doi.org/10.3390/jcm12144646>.

[42] Matsunaga M, Fukahori M, Ushijima T, Miwa K. Trousseau’s syndrome in a patient with gastric cancer. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2015213284. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-213284>.

[43] Yu Q, Li X-L, Ji G, Wang Y, Gong Y, Xu H, et al. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue for gastric adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2017;15:208. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1274-5>.

[44] Sun X-F, Gao X-D, Shen K-T. Treatment of gastric cancer with dermatomyositis as the initial symptom: Two case reports and review of literature. *World J Clin Cases* 2022;10:9727–33. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i27.9727>.

[45] Kajiwara N, Wada N, Kusumoto T, Akamaru Y, Ohashi H, Hayashi K. Case report: Gastric cancer-associated membranous nephropathy that recurred after complete remission and formation of peritoneal dissemination. *Clin Case Rep* 2019;7:515–9. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2002>.

[46] Yoshida T, Kawamura H, Mino K, Konishi Y, Saito T, Shimizu Y, et al. Gastric cancer complicated by paraneoplastic neurological syndrome which presented with extremity numbness: a case report. *Surg Case Rep* 2022;8:78. <https://doi.org/10.1186/s40792-022-01429-2>.

[47] Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:2107–16. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.5224>.

[48] Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:829–54. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882>.

[49] Probst A, Schneider A, Schaller T, Anthuber M, Ebigbo A, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: are expanded resection criteria safe for Western patients? *Endoscopy* 2017;49:855–65. <https://doi.org/10.1055/s-0043-110672>.

[50] Allum W, Lordick F, Alsina M, Andritsch E, Ba-Ssalamah A, Beishon M, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2018;122:179–93. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.019>.

- [51] Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery* 1998;123:127–30.
- [52] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>.
- [53] Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>.
- [54] Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1).
- [55] Mary F, Zaanan A, Boige V, Artru P, Samalin E, Coriat R, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX in resectable gastroesophageal adenocarcinoma in real life practice: An AGEO multicenter retrospective study. *Dig Liver Dis* 2016;48:1498–502. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.07.022>.
- [56] Wang X, Li S, Sun Y, Li K, Shen X, Xue Y, et al. The protocol of a prospective, multicenter, randomized, controlled phase III study evaluating different cycles of oxaliplatin combined with S-1 (SOX) as neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced gastric cancer: RESONANCE-II trial. *BMC Cancer* 2021;21:20. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07764-7>.
- [57] Bang Y-J, Van Cutsem E, Fuchs CS, Ohtsu A, Tabernero J, Ilson DH, et al. KEYNOTE-585: Phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer. *Future Oncol* 2019;15:943–52. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0581>.
- [58] Dos Santos M, Lequesne J, Leconte A, Corbinais S, Parzy A, Guilloit J-M, et al. Perioperative treatment in resectable gastric cancer with spartalizumab in combination with fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT): a phase II study (GASPAR). *BMC Cancer* 2022;22:537. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09623-z>.
- [59] Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, Marreaud S, Caballero C, Thuss-Patience P, et al. EORTC-1203-GITCG - the “INNOVATION”-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC Cancer* 2019;19:494. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5675-4>.
- [60] van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012;366:2074–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>.
- [61] Reynolds JV, Preston SR, O’Neill B, Lowery MA, Baeksgaard L, Crosby T, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant Trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Final primary outcome analysis. *JCO* 2023;41:295–295. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.295.
- [62] Wang Y, Xu H, Hu C, Yu P, Bao Z, Zhang Y, et al. Prognostic value and clinicopathological correlation of the tumor regression grade in neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *J Gastrointest Oncol* 2022;13:1046–57. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-537>.
- [63] Hayashi M, Fujita T, Matsushita H. Prognostic value of tumor regression grade following the administration of neoadjuvant chemotherapy as treatment for gastric/gastroesophageal adenocarcinoma: A meta-analysis of 14 published studies. *European Journal of Surgical Oncology* 2021;47:1996–2003. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.12.010>.
- [64] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *JCO* 2006;24:4991–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>.

- [65] Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378>.
- [66] Villanueva L, Anabalón J, Butte JM, Salman P, Panay S, Milla E, et al. Total neoadjuvant chemotherapy with FLOT scheme in resectable adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction or gastric adenocarcinoma: impact on pathological complete response and safety. *Ecancermedicalscience* 2021;15:1168. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1168>.
- [67] Mocan L. Surgical Management of Gastric Cancer: A Systematic Review. *J Clin Med* 2021;10:2557. <https://doi.org/10.3390/jcm10122557>.
- [68] Giommoni E, Lavacchi D, Tirino G, Fornaro L, Iachetta F, Pozzo C, et al. Results of the observational prospective RealFLOT study. *BMC Cancer* 2021;21:1086. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08768-7>.
- [69] Kaltenmeier C, Althans A, Mascara M, Nassour I, Khan S, Hoehn R, et al. Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Therapy for Gastric Adenocarcinoma: A National Cancer Database Analysis on Incidence, Predictors, and Outcomes. *Am Surg* 2021;87:1145–54. <https://doi.org/10.1177/0003134820972083>.
- [70] Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. | *Journal of Clinical Oncology* n.d. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4003 (accessed April 23, 2024).
- [71] Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, Wainberg Z, Al-Batran S-E, Hyung WJ, et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer. *Future Oncol* 2022;18:2465–73. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0093>.

Table des figures

Figure 1 : Anatomie de l'estomac	12
Figure 2 : Histologie de la paroi gastrique	14
Figure 3 : Répartition des cancers de l'estomac dans le monde selon l'incidence tout sexe confondu	15
Figure 4 : Répartition des cancers de l'estomac dans le monde selon la mortalité tout sexe confondu	16
Figure 5 : Classification de Siewert suivant localisation centre de la tumeur par rapport à la ligne Z (encadré rouge)	17
Figure 6 : Stade TRG selon Mandard (Coloration HES, grossissement x100-200)	25
Figure 7 : Altérations moléculaires retrouvées dans la carcinogenèse gastrique	27
Figure 8 : Classification moléculaire du cancer gastrique, d'après les résultats obtenus par le TCGA (2014). Les différentes régions de l'estomac (la jonction œsogastrique ou cardiale, le fundus, le corps et l'antra pylorique) sont indiquées avec la répartition des différents sous-types associés.	28
Figure 9 : Schéma illustrant le calcul du score CPS.....	30
Figure 10 : SSE dans la population globale	51
Figure 11 : SSE selon protocole reçu en néoadjuvant dans la population globale	51
Figure 12 : SSM population globale	53
Figure 13 : SSM selon protocole reçu en néoadjuvant dans la population globale	53
Figure 14 : SSM selon TRG dans la population globale	54
Figure 15 : SSM selon stade ypT dans la population globale	54
Figure 16 : SSM selon stade ypN dans la population globale.....	55
Figure 19 : SG depuis la chirurgie dans la population globale.....	58
Figure 20 : SG depuis la chirurgie selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population globale	59
Figure 21 : SG depuis la chirurgie selon la réalisation d'un traitement adjuvant dans la population globale	59
Figure 22 : SG depuis la chirurgie selon le TRG dans la population globale.....	60
Figure 23 : SG depuis la chirurgie selon le stade ypT dans la population globale.....	60
Figure 24 : SG depuis la chirurgie selon le stade ypN dans la population globale	61
Figure 25 : SG depuis la progression métastatique dans la population globale	63
Figure 26 :SG depuis la progression métastatique selon la réalisation d'un traitement adjuvant dans la population globale	64
Figure 27 : SG depuis la progression métastatique selon le nombre de site métastatique dans la population globale (0 : 1 seule localisation métastatique ; 1 : au moins 2 localisations métastatiques)	64
Figure 28. SSM dans la population traitée par FOLFOX ou FOLFOX Taxanes en néoadjuvant	66
Figure 29 : SSM selon le TRG dans la population par FOLFOX et FOLFOX Taxanes	67
a- Selon TRG (Mandard) avec 5 groupes (TRG 1 à TRG 5).....	67
b- Selon TRG avec 2 groupes (TRG 1-2 et TRG 3-5)	67

c-	Selon TRG avec 3 groupes (TRG 1-2, TRG 3-4, TRG 5)	67
	Figure 30 : SSM selon le stade ypT dans la population FOLFOX FOLFOX Taxanes	68
a-	Selon stade ypT avec 5 groupes (stade ypT 0-is à ypT4)	68
b-	Selon stade ypT avec 2 groupes (stade ypT0 à 2 et stade ypT3 et 4)	68
	Figure 31 : SSM selon le stade ypN dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes en néoadjuvant.....	69
	Figure 32 : SSM selon le stade ypT en cas de ypN- dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	70
	Figure 33 : SSM selon le stade ypT en cas de de ypN+ dans la population FOLFOX FOLFOX Taxanes	70
	Figure 34 : SSM selon le TRG et le stade ypT en cas ypN- dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	71
	Tableau 16 : analyse multivariée SSM dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	73
	Figure 35 : SG depuis la chirurgie dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes.....	73
	Figure 36 : SG depuis la chirurgie selon le TRG dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes.....	74
a-	Selon TRG avec 5 groupes	74
b-	Selon TRG avec 2 groupes (TRG 1-2-3 et TRG 4-5).....	74
	Figure 37 : SG depuis la chirurgie selon le stade ypT dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes.....	75
a-	ypT 5 groupes	75
b-	ypT 2 groupes (ypT 0-is-1-2 et ypT 3-4).....	75
	Figure 38 : SG depuis la chirurgie selon le stade ypN dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	76
	Figure 39 : SG depuis la chirurgie selon le stade ypT dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes.....	77
a-	Population ypN-.....	77
b-	Population ypN+	77
	Figure 40 : SG depuis la chirurgie selon le TRG dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes.....	78
a-	Population ypN-.....	78
b-	Population ypN+	78
	Figure 41 : SG depuis la chirurgie selon le TRG et le stade ypT en cas ypN- dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	79
	Figure 42 : SG depuis la récurrence dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	81
	Figure 43 : SG depuis la récurrence selon le TRG dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	81
	Figure 44 : SSE dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	90
	Figure 45 : SSE dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes selon le traitement reçu	90
	Figure 46 : Forest plot SSE selon protocole reçu en néoadjuvant (FOLFOX vs FOLFOX Taxanes)	91
	Figure 47 : SSM selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population traitée par FOLFOX ou FOLFOX Taxanes en néoadjuvant.....	92
	Figure 48 : Forest plot SSM selon protocole reçu en néoadjuvant (FOLFOX vs FOLFOX Taxanes).....	93
	Figure 49 : SG depuis le diagnostic dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	94
	Figure 50 : SG depuis le diagnostic selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	94
	Figure 51 : Forest plot SG depuis le diagnostic selon protocole reçu en néoadjuvant (FOLFOX vs FOLFOX Taxanes)	95

Figure 52 : SG depuis la chirurgie selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	96
Figure 53 : SG depuis la chirurgie selon la réalisation d'un traitement adjuvant	96
Figure 54 : SG depuis la récurrence selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	97
Figure 55 : SG depuis la récurrence selon la réalisation d'un traitement adjuvant dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	98
Figure 56 :SG depuis depuis la récurrence selon le nombre de sites métastatiques dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes (0 : récurrence monosite ; 1 : récurrence multisite)	98
Figure 57 : Grade anémie par patient selon protocole reçu	100
Figure 58 : Grade thrombopénie par patient selon le protocole reçu	100
Figure 59 : Grade de neutropénie par patient selon le protocole reçu	101
Figure 60 : Grade de neuropathie par patient selon le protocole reçu	101
Figure 61 : Toxicité maximale par patient selon le protocole reçu	102
Figure 62 : Grade d'anémie par séance selon le protocole reçu.....	102
Figure 63 : Grade de thrombopénie par séance selon le protocole reçu	102
Figure 64 : Grade de neutropénie par séance selon le protocole reçu.....	103
Figure 65 : Grade de neuropathie par séance selon protocole reçu.....	103

Sauf mention contraire, les figures sont de l'auteur

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification histologique selon Lauren et OMS.....	22
Tableau 2 : Classification TNM tumeur gastrique selon AJCC 8 ^{ème} édition	23
Tableau 3 : classification par stade selon AJCC 8 ^{ème} édition	24
Tableau 4 : caractéristiques initiales et chimiothérapie néoadjuvante dans la population globale	48
Tableau 5 : chirurgie et résultats anatomopathologiques dans la population globale	49
Tableau 6 : traitement adjuvant dans la population globale	49
Tableau 7 : récurrence et chimiothérapie de première ligne dans la population globale.....	50
Tableau 8 : analyse univariée EFS population globale	52
Tableau 9 : Analyse multivariée SSE population globale.....	52
Tableau 10 : Analyse univariée SSM population globale.....	56
Tableau 11 : Analyse multivariée SSM population globale	56
Figure 17 : SG depuis le diagnostic dans la population globale	57
Figure 18 : SG depuis le diagnostic selon le protocole reçu en néoadjuvant dans la population globale	57
Tableau 12 : analyse univariée SG depuis le diagnostic population globale.....	58
Tableau 13 : analyse univariée SG depuis la chirurgie dans la population globale.....	62
Tableau 14 : Analyse multivariée SG depuis la chirurgie dans la population globale.....	63
Tableau 15 : analyse univariée SSM dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes.....	72
Tableau 17 : Analyse univariée SG depuis la chirurgie dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	80
Tableau 18 : Analyse multivariée SG depuis la chirurgie dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	80
Tableau 19 : tableau de concordance TRG et régression ganglionnaire	82
Tableau 20 : caractéristiques initiales et chimiothérapie néoadjuvante dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	84
Tableau 21 : chirurgie et résultats anatomopathologiques dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes.....	86
Tableau 22 : chimiothérapie adjuvante dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes	88
Tableau 23 : récurrence et chimiothérapie de première ligne dans la population FOLFOX et FOLFOX Taxanes.....	89
Tableau 24 : Tableau toxicité par patient protocole FOLFOX	99
Tableau 25 : Tableau toxicité par patient protocole FOLFOX Taxanes	99
Tableau 26 : toxicité par séance protocole FOLFOX.....	99
Tableau 27 : Tableau toxicité par séance protocole FOLFOX Taxanes	99

Sauf mention contraire, les tableaux sont de l'auteur.

Annexes

Score OMS ou Performans Status

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

Source : Caburet & AI, Annales française d'ORL et Pathologies cervico-faciales, 2020

Indice de Karnosky

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide soignée et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévérement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	morbond, processus fatal progressant rapidement

Source : sante.gouv.fr

Score G8

Source : sofog.org

	Items	Score
A	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 ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : < 80
	SCORE TOTAL	0 - 17

Évaluation de l'impact pronostique du Tumor Regression Grade (TRG) et des Taxanes chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique traité par chimiothérapie péri-opératoire et chirurgie

Résumé :

Introduction : La prise en charge du cancer œso-gastrique localisé repose sur une chimiothérapie péri-opératoire par FLOT (5FU + Oxaliplatine + Taxotère) et chirurgie carcinologique. La régression tumorale, définie par le TRG (Tumor Regression Grade), obtenu sur la pièce opératoire, apparaît comme un potentiel facteur pronostique. Le protocole FOLFOX (5 FU + Oxaliplatine) est fréquemment prescrit en cas de tumeur œso-gastrique en France.

Objectifs : Evaluer l'impact pronostique du TRG sur la survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG) dans la population traitée par FOLFOX + Taxanes et par FOLFOX, et évaluer les taux de survie et le profil de toxicité dans ces deux sous-populations.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective monocentrique ayant inclus les patients pris en charge à l'Institut Mutualiste Montsouris entre 2010 et 2021 pour un adénocarcinome gastrique ou oesogastrique, avec un projet thérapeutique de traitement systémique péri-opératoire et chirurgie. Les caractéristiques au diagnostic, les protocoles de chimiothérapie reçus, la chirurgie réalisée, les résultats anatomopathologiques et les données concernant la progression de la maladie et la survie ont été recueillis.

Résultats : 244 patients ont été inclus, dont 165 traités par FOLFOX et 47 par FOLFOX + Taxanes. Les données de TRG étaient disponibles pour les 229 patients ayant été opérés, dont 157 patients traités par FOLFOX et 42 par FOLFOX Taxanes. La SSM dans la population globale était de 65,8% à 3ans, la SG depuis la chirurgie de 76,5% à 3 ans. Un TRG favorable est associé à la survie, mais n'est pas un facteur indépendamment associé à la SSM (HR 0,94, p-value 0,8587), et à la SG depuis la chirurgie (HR 1,16, p-value 0,76). La SSM à 3 ans est similaire entre les deux populations (FOLFOX 66,2%, FOLFOX Taxanes 66,9%), ainsi que la SG depuis le diagnostic (FOLFOX 73,6%, FOLFOX Taxanes 74,6%), avec un profil de toxicité en défaveur d'un protocole FOLFOX Taxanes (toxicité grade \geq 3 FOLFOX 37,9%, FOLFOX Taxanes 54,9%).

Conclusion : Le TRG n'apparaît pas comme un facteur indépendamment associé à la survie. La réalisation d'une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX conduit à des taux de survie proche de ceux obtenus avec un protocole par FOLFOX Taxanes, avec un risque de toxicité grave moindre.

Spécialité : Oncologie

Mots clés français : cancer gastrique ; régression tumorale ; chimiothérapie.

Forme ou Genre : fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

**Université Paris Cité
UFR de médecine
15 Rue de l'École de Médecine
75006 Paris**