

COMMUNICATION

Tumeurs adénocarcinomateuses superficielles de l'estomac : un contingent majoritaire à cellules indépendantes est-il associé à un mauvais pronostic ?

MOTS-CLÉS : TUMEURS DE L'ESTOMAC. ADÉNOCARCINOME. ANALYSE DE SURVIE

Does early signet ring cell gastric carcinoma carry a worse prognosis?

KEY-WORDS (Index medicus): STOMACH NEOPLASMS. ADENOCARCINOMA. SURVIVAL ANALYSIS

Jean-Pierre TRIBOULET *, Caroline GRONNIER, Mathieu MESSENGER, Guillaume PIESSEN et Christophe MARIETTE (au nom de FREGAT working group — FRENCH)

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

RÉSUMÉ

Introduction : Alors que le sous-type histologique adénocarcinome à cellules indépendantes (ADCI) est établi comme facteur de mauvais pronostic des formes avancées de cancer gastrique, sa valeur pronostique dans les formes superficielles est discutée. Le but de l'étude était donc de tester l'hypothèse du pronostic plus sombre des formes superficielles d'ADCI comparativement aux tumeurs adénocarcinomateuses superficielles non à cellules indépendantes (NADCI).

Patients et méthodes : À partir d'une cohorte rétrospective nationale ayant enregistré tous les cas d'adénocarcinome gastrique opérés entre janvier 1997 et janvier 2010 (n=3010), les patients opérés d'une tumeur pTis ou pT1 ont été extraits et analysés de façon comparative entre ADCI et NADCI sur les paramètres démographiques, opératoires, histologiques,

* Chirurgie digestive et générale, Hôpital Claude Huriez, Centre hospitalier régional et universitaire, Lille.

Tirés-à-part : Professeur Jean-Pierre TRIBOULET, Département de chirurgie digestive et générale, Hôpital universitaire Claude Huriez, Place de Verdun — 59037 Lille cedex ; e-mail : jean-pierre.triboulet@chru-lille.fr

Article reçu le 21 mars 2012, accepté le 8 octobre 2012.

postopératoires et pronostiques. L'objectif primaire était de comparer la survie à 3 ans entre ADCI et NADCI.

Résultats : Parmi les 421 patients porteurs d'une tumeur superficielle pTis ou pT1, 104 cas (24,7 %) appartenaient au groupe ADCI et 317 cas (75,3 %) au groupe ADNCI. Hormis comme attendu des patients plus jeunes dans le groupe ADCI (59,6 vs. 68,8 ans, $p < 0,001$), les groupes étaient comparables sur les données démographiques. Une extension de l'exérèse chirurgicale a été plus souvent nécessaire dans le groupe NADCI (31,9 % vs. 12,5 %, $p < 0,001$) afin d'obtenir un taux de résection complète similaire (97,5 % vs. 98,1 %, $p = 0,900$). Alors même que l'atteinte sous-muqueuse tendait à être plus fréquente dans le groupe ADCI (94,2 % vs. 84,9 %, $p = 0,043$), la fréquence de l'atteinte ganglionnaire et le nombre de ganglions envahis étaient comparables entre les groupes. La fréquence des récidives (5,8 % vs. 8,8 %, $p = 0,223$) ainsi que le mode de récurrence, notamment sous forme de carcinose péritonéale (1,9 % vs. 1,6 %, $p = 0,838$), étaient comparables entre les groupes ADCI et NADCI. Alors que la médiane de survie n'était pas atteinte, les taux de survie à 3 ans étaient comparables entre ADCI et NADCI (94,1 % vs. 89,9 %, $p = 0,403$).

Conclusion : Dans les formes superficielles de cancer gastrique, le type ADCI n'est pas un facteur de mauvais pronostic.

SUMMARY

Introduction: The signet ring cell (SRC) histological subtype is a factor of poor prognosis in advanced gastric adenocarcinomas, but its prognostic value in early gastric cancer is unclear. The aim of this study was to evaluate the prognostic impact of SRC in superficial gastric adenocarcinomas, based on a comparison of patients with SRC and non SRC histologies.

Patients and methods: From a large national cohort of 3010 patients operated on for gastric adenocarcinoma between January 1997 and January 2010, we selected patients with pTis or pT1 tumors and compared those with SRC and non SRC histology on the basis of demographic, surgical and histologic factors and outcomes. The primary endpoint was the 3-year survival rate.

Results: Among 421 patients with a pTis or pT1 tumor, 104 (24.7 %) had the SRC subtype and 317 (75.3 %) a non SRC subtype. Median age was significantly lower in the SRC group than in the non SRC group (59.6 vs 68.8 years, $p < 0.001$). Other demographic variables were similar in the two groups. Extensive surgical resection was more frequent in the non SRC group (31.9 % vs 12.5 %, $p < 0.001$), but R0 resection rates were similar (97.5 % vs 98.1 %, $p = 0.900$). The submucosa was more frequently involved in the SRC group (94.2 % vs 84.9 %, $p = 0.043$), while lymph node involvement and the number of invaded nodes were similar in the two groups. Recurrences (5.8 % vs 8.8 %, $p = 0.223$) and sites of recurrence (especially peritoneal carcinomatosis, 1.9 % vs 1.6 % ; $p = 0.838$) were similar in the two groups. The 3-year survival rate was similar in the SRC and non SRC groups (94.1 % vs 89.9 %, $p = 0.403$), although the median survival time had not been reached.

Conclusion: SRC is not a prognostic factor in superficial gastric adenocarcinoma.

INTRODUCTION

Malgré une diminution globale de son incidence, le cancer de l'estomac reste la seconde cause de décès par cancer dans le monde avec forte variation géographique

en termes d'incidence [1, 2]. Prenant en compte l'hétérogénéité tumorale caractéristique des adénocarcinomes gastriques, la classification internationale des tumeurs de 2000 [3] identifie l'adénocarcinome à cellules indépendantes (ADCI) comme une tumeur présentant un contingent majoritaire, de plus de 50 % de cellules indépendantes, appelées aussi cellules en bague à châtons de par la présence d'une volumineuse vacuole de mucus intracytoplasmique refoulant le noyau en périphérie (Figure 1). Cette entité histologique correspond majoritairement aux formes diffuses de la classification de Lauren [4]. Alors que l'incidence de l'adénocarcinome bien différencié décroît, celle de l'ADCI augmente dramatiquement, notamment dans les pays occidentaux, représentant désormais 28 à 70 % des adénocarcinomes [5]. Les preuves scientifiques s'accumulent pour définir le sous-type ADCI comme facteur de mauvais pronostic dans les tumeurs localement avancées, notamment du fait de son caractère infiltrant, d'un fort tropisme péritonéal et lymphatique mais aussi d'une moindre sensibilité à la chimiothérapie [6, 7]. Cependant, la valeur pronostique du contingent majoritaire à cellules indépendantes est plus controversée dans les formes néoplasiques superficielles. Les études asiatiques, rapportant fréquemment des séries de tumeurs superficielles en lien avec des programmes nationaux de dépistage, en font plutôt un facteur de bon pronostic [8-10]. Du fait de la rareté des formes superficielles de cancer gastrique en Occident, aucune étude occidentale de grande ampleur n'a cherché à répondre à la valeur pronostique de l'ADCI en cas de tumeur ne dépassant pas la sous-muqueuse. Le but de la présente étude était donc de tester l'hypothèse d'un plus sombre pronostic des formes superficielles d'ADCI, à l'instar des formes plus évoluées, dans une cohorte multicentrique rétrospective nationale.

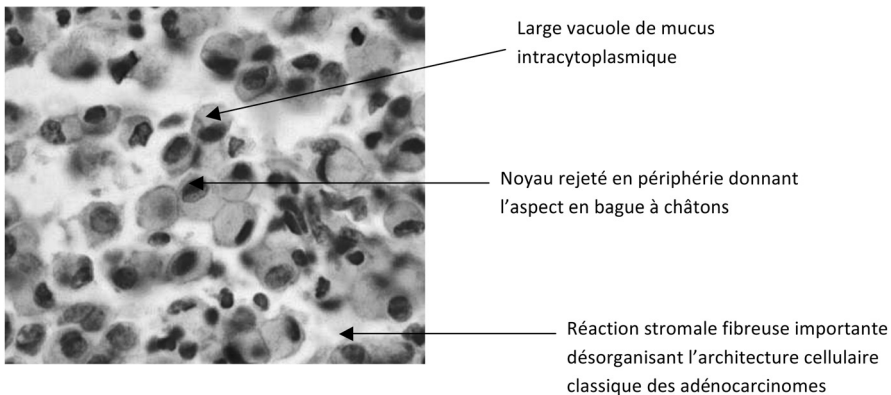


FIG. 1. —Vue histologique de l'architecture tissulaire d'un adénocarcinome à cellules indépendantes (ou en cellules en bague à châtons) avec des cellules non cohésives dispersées au milieu d'un stroma fibreux (grossissement x400). Image gracieusement donnée par le Pr E. Leteurtre anatomo-pathologiste CHRU de Lille.

PATIENTS ET MÉTHODE

Patients

L'étude a porté sur les adénocarcinomes gastriques superficiels opérés consécutivement entre janvier 1997 et janvier 2010 dans 19 centres hospitaliers français. Tous les investigateurs ont rempli un questionnaire standardisé pour chaque patient concernant les paramètres cliniques, morphologiques, biologiques, chirurgicaux, anatomo-pathologiques et de suivi. La liste des patients, les données cliniques, anatomopathologiques et de suivi ont été enregistrés rétrospectivement et vérifiés par double lecture par des observateurs indépendants (MM, AP, FV) puis inclus dans une base spécifique.

Les critères d'inclusion de l'étude étaient les patients porteurs d'un adénocarcinome gastrique superficiel opéré, classé sur la pièce opératoire comme pTis ou pT1 selon la 6^e classification UICC [11] et ce indépendamment du statut ganglionnaire, métastatique ou du geste chirurgical réalisé. Aucun patient n'a reçu de traitement néoadjuvant. Les patients ont été séparés en deux groupes : adénocarcinome à cellules indépendantes (ADCI) et adénocarcinome non à cellules indépendantes (NADCI).

Évaluation préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique comportait un examen physique, un bilan sanguin, un transit œso-gastro-duodénal, une endoscopie digestive avec biopsies et un scanner thoraco-abdominal et fréquemment mais non systématiquement une échocardiographie.

CHIRURGIE

À l'ouverture de la cavité péritonéale, un examen complet était réalisé avec recherche d'adénopathies, un envahissement des organes de voisinage ou de métastases intra-abdominales. En cas de localisation antro-pylorique, une gastrectomie subtotale était le plus souvent réalisée sous réserve d'une marge d'au moins 5 cm entre la marge de section proximale et la tumeur. Pour les autres localisations tumorales gastriques, une gastrectomie totale était réalisée. Le rétablissement de continuité était assuré par la technique Billroth II (après gastrectomie subtotale) ou par anse en Y (après gastrectomie totale). Le curage était réalisé avec préservation de la rate et de la queue du pancréas, en définissant le curage D0 comme un nombre de ganglions prélevés de moins de 15, D1 pour un nombre de ganglions entre 15 et 25 et D2 pour un nombre de ganglions supérieur ou égal à 25. L'extension de la résection aux organes de voisinage (œsophage, rate, colon, pancréas ou foie) était réalisée en cas d'envahissement néoplasique suspecté ou confirmé. En cas de tumeur

envahissant la jonction œso-gastrique, la résection était étendue à l'œsophage afin d'obtenir une résection R0, par voie transthoracique ou transhiatale, associée à un curage médiastinal [12].

Analyse histologique

Le type histologique était défini à partir de la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) [3]. La classification anatomo-pathologique était réalisée à partir de la sixième classification UICC/TNM [11]. Tous les patients inclus avaient une preuve biopsique d'adénocarcinome et ont donc été classés en pTis = carcinome *in situ* ou pT1 = tumeur envahissant la *lamina propria*, la *muscularis mucosae* ou la sous-muqueuse. La résection était définie comme R0 quand la clairance était complète après examen macroscopique et microscopique, R1 quand la clairance était microscopiquement incomplète et R2 quand la clairance était macroscopiquement incomplète avec résidu tumoral en place.

Période postopératoire et suivi

La mortalité et morbidité postopératoires à 30 jours ont été étudiées, ainsi que la mortalité et morbidité intra-hospitalières. Tous les patients qui ont survécu à l'intervention, ont été suivis jusqu'à leur décès ou la date d'analyse. Pendant le suivi, les patients ont bénéficié d'un examen clinique, d'une échographie abdominale et d'une radio de thorax ou d'un scanner thoraco-abdominal tous les 6 mois pendant 5 ans. En cas de suspicion de récurrence, un scanner thoraco-abdominal et une endoscopie digestive haute étaient réalisés. Une preuve histologique, cytologique ou radiologique était nécessaire pour affirmer la récurrence. Dans la population R0, le premier site de récurrence était utilisé pour définir le site de récurrence. La récurrence loco-régionale incluait la récurrence au niveau de la zone opératoire, de l'anastomose et la récurrence péritonéale. La récurrence à distance incluait les métastases hépatiques, extra-abdominales et ganglionnaires en dehors des ganglions régionaux. Les récurrences mixtes correspondaient aux récurrences locorégionale et à distance dépistées de façon concomitante. Le suivi des patients a arrêté au 31 mars 2010, avec un suivi médian de 46,2 (extrêmes, 1-169) mois. Trois patients (0,7 %) patients ont été perdus de vue.

Variables étudiées

Les données démographiques et périopératoires (Tableau I), les données de mortalité et morbidité postopératoires, les caractéristiques histo-pathologiques (Tableau II), les données de récurrence (Tableau III) et de survie ont été étudiées globalement puis comparativement entre les groupes ADCI et NADCI. L'objectif primaire de l'étude était donc de comparer la survie spécifique à 3 ans entre ADCI et NADCI, les objectifs secondaires étaient de comparer les données histo-pathologiques et de récurrence.

TABLEAU I. — Variables préthérapeutiques

Variables	Total N = 421 (%)	ADCI group N = 104 (%)	NADCI group N = 317 (%)	P
Sexe				0,070
Homme	293 (69,6)	65 (62,5)	228 (71,9)	
Femme	128 (30,4)	39 (37,5)	89 (28,1)	
Age (années)				<0,001
≤ 60 ans	137 (32,5)	54 (51,9)	83 (26,2)	
> 60 ans	284 (67,5)	50 (48,1)	234 (73,8)	
Score ASA				0,095
I	102 (24,2)	33 (31,7)	69 (21,8)	
II	220 (52,3)	54 (52,0)	166 (52,4)	
III	90 (21,4)	15 (14,4)	75 (23,6)	
IV	9 (2,1)	2 (1,9)	7 (2,2)	
Dénutrition				0,374
Non	359 (85,3)	82 (78,8)	277 (87,4)	
Oui	30 (7,1)	9 (8,7)	21 (6,6)	

TABLEAU II. — Données peropératoires et suites opératoires

Variables	Total N = 421 (%)	ADCI group N = 104 (%)	NADCI group N = 317 (%)	P
Métastases au diagnostic				0,574
Non	413 (98,1)	101 (97,1)	312 (98,4)	
Oui	8 (1,9)	3 (2,9)	5 (1,6)	
Type de gastrectomie				<0,001
Partielle	244 (58,0)	44 (42,4)	200 (63,1)	
Totale	177 (42,0)	60 (57,6)	117 (36,9)	
Curage ganglionnaire				<0,001
D0	137 (32,5)	25 (24,0)	112 (35,3)	
D1	141 (33,5)	24 (23,1)	117 (36,9)	
D2	143 (34,0)	55 (52,9)	88 (27,8)	
Extension aux organes de voisinage				<0,001
Non	307 (72,9)	91 (87,5)	216 (68,1)	
Oui	114 (21,1)	13 (12,5)	101 (31,9)	
Mortalité à 30 jours	14 (3,3)	2 (1,9)	12 (3,8)	0,532
Morbidité à 30 jours	177 (42,0)	38 (36,5)	139 (43,8)	0,190
Traitement adjuvant				0,313
Non	397 (94,3)	96 (92,3)	301 (95,0)	
Oui	24 (5,7)	8 (7,7)	16 (5,0)	

TABLEAU III. — Variables histopathologiques

	Total N = 421 (%)	ADCI N = 104 (%)	Non ADCI N = 317 (%)	P
pT				
pTis	54 (12,8)	6 (5,8)	48 (15,1)	0,013
pT1	367 (87,2)	98 (94,2)	269 (84,9)	
pN				
pN0	337 (80,0)	79 (76,0)	258 (81,4)	0,486
pN1	74 (17,6)	22 (21,1)	52 (16,4)	
pN2	10 (2,4)	3 (2,9)	7 (2,2)	
pM				
pM0	416 (98,8)	104 (100)	312 (98,4)	0,198
pM1	5 (1,2)	0 (0)	5 (1,6)	
Stade pTNM				
I	408 (96,9)	101 (97,1)	307 (96,8)	0,360
II	7 (1,7)	3 (2,9)	4 (1,3)	
III	1 (0,2)	0	1 (0,3)	
IV	5 (1,2)	0	5 (1,6)	
Nombre moyen de ganglions prélevés (+/- écart-type)	21,5 (11,7)	26,1 (12,9)	20,1 (10,9)	<0,001
Nombre médian de ganglions envahis (+/- écart-type)	0,6 (1,5)	0,7 (1,9)	0,5 (1,4)	0,386
Qualité de l'exérèse				
R0	411 (97,6)	102 (98,0)	309 (97,5)	0,900
R1	6 (1,4)	1 (1,0)	5 (1,6)	
R2	4 (1,0)	1 (1,0)	3 (0,9)	

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de logiciel SPSS version 15.0 software (SPSS, Chicago, IL). Les données sont présentées en termes de prévalence, moyenne (écart-type) ou médiane (extrêmes). Les variables continues ont été comparées selon le test *U* de Mann-Whitney. Les données ordinales ont été comparées à l'aide de test de χ^2 ou du test exact de Fisher si besoin. La récurrence a été évaluée chez les patients opérés à visée curative, non décédés en postopératoire. Les probabilités de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des courbes de survie a été réalisée par le test du Log Rank. Seules les causes de décès liés à la maladie ont été considérées pour le calcul de la survie spécifique, en excluant les autres causes de décès. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un seuil de significativité retenu pour $P < 0,050$.

RÉSULTATS

Parmi les 3 010 patients enregistrés dans la base, 421 étaient porteurs d'une tumeur superficielle avec un diagnostic histologique d'ADCI dans 104 cas (groupe ADCI, 24,7 %) et de non ADCI dans 317 cas (groupe NADCI, 75,3 %).

Les patients étaient comparables sur les données de sexe, de score ASA (*American Society of Anaesthesiologists*) et de prévalence de la dénutrition (**Tableau I**). Alors que l'âge médian au diagnostic était de 66,8 ans [22,3-88,7], les patients du groupe ADCI étaient significativement plus jeunes que les patients du groupe NADCI (59,6 ans [22,3-88,7] vs. 68,8 [30,8-88,3]), $P < 0,001$). Dans ce sous-groupe de tumeurs gastriques superficielles, il n'existait pas de différence significative entre les groupes ADCI et NADCI en termes d'extension de la maladie au diagnostic (2,2 % vs. 1,5 %, $p = 0,574$). La gastrectomie était de principe plus souvent totale dans le groupe ADCI (57,6 % vs. 36,9 %, $p < 0,001$) avec un curage plus étendu ($p < 0,001$) (**Tableau II**). Par contre en peropératoire, une extension aux organes de voisinage a été moins souvent nécessaire dans le groupe ADCI (12,5 % vs. 31,9 %, $p < 0,001$) (**Tableau II**). La chirurgie permettait d'obtenir un taux de résection R0 comparable entre les deux types histologiques (98,1 % vs. 97,5 %, $p = 0,900$) (**Tableau III**). La mortalité et la morbidité postopératoire à 30 jours étaient de 3,3 % et 42,0 % respectivement, sans différence entre les groupes ADCI et NADCI (1,9 % vs. 3,8 %, $p = 0,532$ pour la mortalité et 36,5 % vs. 43,8 %, $p = 0,190$ pour la morbidité). Alors même que l'atteinte de la sous-muqueuse tendait à être plus fréquente dans le groupe ADCI (94,2 % vs. 84,9 %, $p = 0,043$), l'envahissement ganglionnaire histologique était comparable entre les deux groupes, que ce soit en termes de fréquence de l'atteinte ganglionnaire (24,1 % vs. 18,6 %, $p = 0,49$), ou du nombre moyen de ganglions envahis ($0,6 \pm 1,5$ vs. $0,7 \pm 1,9$, $p = 386$). La fréquence de l'envahissement ganglionnaire était comparable entre ADCI et NADCI pour les tumeurs envahissant respectivement la muqueuse (0 % vs. 8,3 %, $p = 0,462$) ou la sous-muqueuse (25,5 % vs. 20,4 %, $p = 0,299$). L'aspect linitique, caractéristique, mais non totalement spécifique, des formes avancées d'ADCI, était noté dans 3,3 % des cas, de façon significativement plus fréquente dans les ADCI que dans les NADCI (9,6 % vs. 1,3 %, $p < 0,001$). Les patients porteurs d'une forme superficielle d'ADCI ne récidivaient pas plus fréquemment que ceux porteurs d'un NADCI (5,8 % vs. 8,8 %, $p = 0,223$) (**Tableau IV**). Le mode de récurrence (locorégional, à distance, mixte) était comparable entre les deux groupes, tout particulièrement le taux de récurrence sous forme de carcinose péritonéale (1,9 % vs. 1,6 %, $p = 0,838$), ainsi que le délai médian de récurrence (16 vs. 24 mois, $p = 0,617$). La médiane de survie globale de la population n'était pas atteinte, avec des taux de survie à 3 et 5 ans de 82,7 % et 78,2 %, respectivement. Les taux de survie à 3 et 5 ans étaient respectivement de 97,4 % et 94,2 % pour les tumeurs pTis et de 93,0 % et 90,0 % pour les tumeurs pT1. Le taux de survie à 3 ans, objectif primaire de cette étude, n'était pas différent entre les groupes ADCI et NADCI (94,1 % vs. 89,9 %, respectivement, $p = 0,403$) (Figure 2).

DISCUSSION

Alors que l'incidence des ADCI augmente dramatiquement dans les pays occidentaux [5], très peu de travaux se sont intéressés spécifiquement à cette pathologie en termes de déterminisme épidémiologique, de caractéristiques des populations cibles,

Fonctions de survie

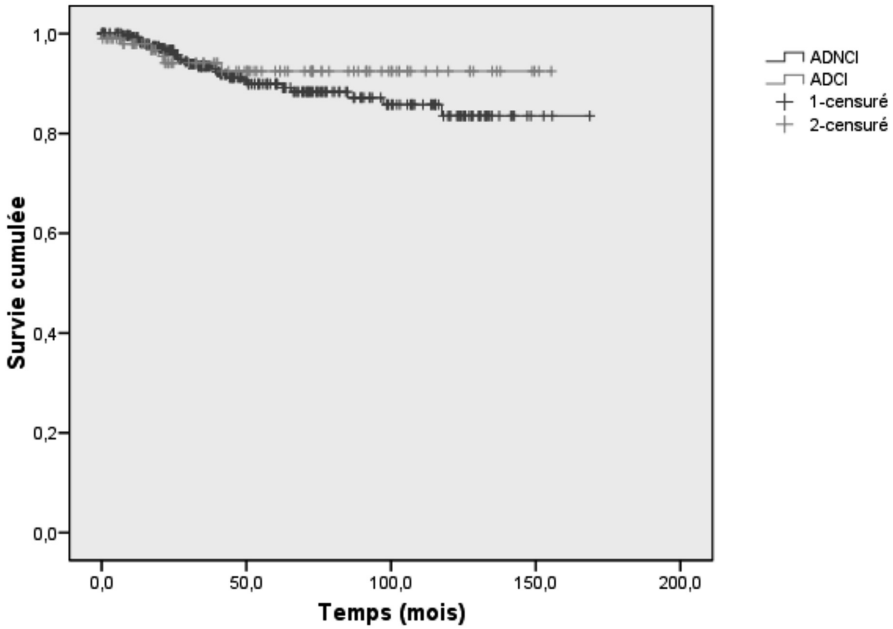


FIG. 2. — Courbes de survie des patients porteurs d’une tumeur superficielle de l’estomac des groupes ADCI (adénocarcinome à cellules indépendantes) et NADCI (adénocarcinome non à cellules indépendantes)

TABLEAU IV. — Données de récurrence chez les patients RO et vivants à la sortie de l’hôpital

	Total n=396 (%)	ADCI n=100 (%)	Non ADCI n=296 (%)	P
Récidive				
Non	365 (92,2)	95 (95,0)	270 (91,2)	0,223
Oui	31 (7,8)	5 (5,0)	26 (8,8)	
Mode de récurrence (n=31)				
Loco-régionale	4 (12,9)	1 (20,0)	3 (11,5)	0,391
A distance	18 (58,1)	3 (60,0)	15 (57,7)	
Mixte	9 (29,0)	1 (20,0)	8 (30,8)	
Carcinose péritonéale				
Non	389 (92,3)	98 (98,0)	291 (98,3)	0,838
Oui	7 (1,7)	2 (2,0)	5 (1,7)	
Délai médian de la première récurrence (mois, extrêmes)	23,8 [3-118]	16 [8-39]	24 [3-118]	0,617

de spécificités tumorales, de réponse aux traitements périopératoires ou encore aux spécificités de prise en charge. Notre équipe a montré dans de précédents travaux qu'à stade tumoral comparable, le pronostic des ADCI était plus sombre, du fait d'un taux plus élevé de carcinose au diagnostic, d'une plus grande lymphophilie, d'un taux d'exérèse chirurgicale complète plus faible et d'une récurrence tumorale plus rapide, plus fréquemment sous forme de carcinose péritonéale [6]. À partir d'une cohorte comparative multicentrique, nous avons montré également que les tumeurs ADCI localement avancées étaient moins sensibles à la chimiothérapie néoadjuvante, voire que la chimiothérapie était même un facteur de mauvais pronostic [7]. L'ensemble de ces travaux se sont focalisés très majoritairement sur des tumeurs localement avancées, présentation clinique la plus fréquente en Occident. C'est la raison pour laquelle la présente étude a cherché à évaluer l'impact pronostique du sous-type histologique ADCI dans une population homogène de patients porteurs d'une tumeur superficielle ne dépassant pas la sous-muqueuse, selon la classification TNM de référence [11]. Aucune différence en termes de diffusion tumorale, de mode ou fréquence de récurrence, ni de pronostic n'a été mise en évidence sur une très large cohorte multicentrique d'adénocarcinome gastrique entre ADCI et NADCI. Contrairement à ce qui est maintenant bien établi dans les formes avancées, les formes ADCI localisées ont donc un pronostic tout à fait comparable aux formes adénocarcinomeuses bien différenciées.

Plusieurs travaux, exclusivement asiatiques et dédiés aux tumeurs superficielles, suggèrent un pronostic comparable [13] voire meilleur [8-10, 14] des ADCI comparativement aux NADCI. Plusieurs de ces auteurs rapportent notamment des tumeurs plus fréquemment limitées à la muqueuse [9] avec un plus faible taux d'envahissement ganglionnaire dans les formes superficielles d'ADCI [8, 9], suggérant alors une place plus importante pour les traitements locaux de type mucosectomie endoscopique pour les ADCI de moins de 2 cm de diamètre limités à la muqueuse [8, 10]. Cette attitude mérite néanmoins d'être fortement pondérée, notamment dans les pays occidentaux, de par (i) la fréquence des formes avancées de mauvais pronostic relevant donc plus volontiers d'un geste de gastrectomie [6, 15] et (ii) l'existence de formes familiales par mutation du gène CDH1 à transmission autosomique dominante qui relèvent d'une gastrectomie totale prophylactique, la pièce opératoire étant alors fréquemment le siège de multiples localisations néoplasiques intra-muqueuses multifocales [16]. Il est intéressant de noter que dans le présent travail, les patients du groupe ADCI ont bénéficié plus fréquemment d'une gastrectomie totale plutôt que partielle avec un curage plus étendu, probablement en rapport avec le fait que les chirurgiens gardent en mémoire de résection large pour les ADCI dont l'intérêt est démontré dans les formes localement avancées [7], tout ceci n'amenant ici ni à un taux de résection R0 plus élevé, ni à un meilleur pronostic. La présente étude, bien que multicentrique et incluant un grand nombre de patients pour une population occidentale, présente néanmoins un certain nombre de limites. Son caractère rétrospectif a pu introduire des biais, mais la comparaison de patients atteints uniquement de lésions muqueuses ou sous-muqueuses et tous réséqués

chirurgicalement a permis d'étudier une population homogène. De même les contrôles qualité réalisés lors du recueil des données et de la construction de la base ont certainement permis de limiter les biais de recueil. L'étude de la survie spécifique, incluant exclusivement les décès liés au cancer, plutôt que celle de la survie globale, qui aurait en plus inclus les décès non reliés aux cancers dans une population NADCI plus âgée, a permis de prendre en compte la valeur pronostique propre du sous-type tumoral ADCI. Cette étude, la plus importante numériquement dédiée aux formes superficielles des tumeurs ADCI en Occident, fait état d'un pronostic tout à fait comparable aux formes NADCI. Ces données, comparées à celles antérieurement publiées sur les formes avancées, suggèrent deux états distincts des ADCI avec des caractéristiques propres : un état latent de cancer localisé peu agressif dans lequel on retrouve également la majorité des patients ayant bénéficié d'une gastrectomie prophylactique pour mutation du gène CDH1 et un état d'agressivité tumorale extrême, dès que la tumeur dépasse la sous-muqueuse alors associé à une progression tumorale diffuse, à fort tropisme ganglionnaire et péritonéal et mal contrôlé par les thérapeutiques actuelles chirurgie et chimiothérapie. L'ensemble de ces données suggèrent fortement une prise en charge thérapeutique dédiée aux ADCI, adaptée au stade tumoral.

REMERCIEMENTS

L'ensemble des équipes françaises qui ont permis la construction de la base de données son ici remercié au nom de FREGAT working group — FRENCH : FREGAT working group — FRENCH : Jean Pierre Arnaud (Service de chirurgie digestive, CHU d'Angers) ; Jean-Michel Balon (Service de chirurgie digestive, Clinique Jules Verne, Nantes) ; Frédéric Borie (Service de chirurgie digestive, CHU de Nîmes) ; Dorothée Brachet (Service de chirurgie digestive, CHU d'Angers) ; Cécile Brigand (Service de chirurgie digestive, CHU de Strasbourg) ; Nicolas Carrere (Service de chirurgie digestive, CHU de Toulouse) ; Xavier Benoit D'Journo (Service de chirurgie thoracique, CHU Marseille) ; Pierre Dechelotte (Service d'anatomopathologie, CHU de Clermont-Ferrand) ; Jean Robert Delpero (Service de chirurgie digestive, Institut Paoli Calmette, Marseille) ; Abdenaceur Dhari (Service de chirurgie digestive, CHU d'Amiens) ; Sylvain Fabre (Service de chirurgie digestive, Clinique Jules Verne, Nantes) ; Manuel Fernandez (Service de chirurgie digestive, CHU de Strasbourg) ; Renaud Flamein (Service de chirurgie digestive, CHU de Clermont-Ferrand) ; Brigitte Gillet (ARC, CHU de Clermont-Ferrand), Aude Glaise (Service de chirurgie digestive, CHU de Montpellier) ; Olivier Glehen (Service de chirurgie digestive, CHU de Lyon) ; Diane Goéré (Service de chirurgie digestive, Institut Gustave Roussy, Villejuif) ; Marie Guilbert (ARC, CHU de Lille), Jérôme Guiramand (Service de chirurgie digestive, Institut Paoli Calmette, Marseille) ; Mohamed Hebbar (Service d'oncologie, CHU de Lille) ; Noël Hutten (Service de chirurgie digestive, CHU de Tours) ; Kevin Kraft (Service de chirurgie digestive, CHU de Tours) ; Jérémie H. Lefevre (Service de chirurgie digestive, Hôpital Saint-Antoine, Paris) ; Emmanuelle Leteurtre (Service d'anatomopathologie, CHU de Lille) ; Damien Louis (Service de chirurgie digestive, CHU de Toulouse) ; Jean-Yves Mabrut (Service de chirurgie digestive, CHU de Lyon) ; Benjamin Mathieu (Service de chirurgie digestive, CHU de Clermont-Ferrand) ; Bernard Meunier (Service de chirurgie digestive, CHU de Rennes) ; Sophie Michalak (Service d'anatomopathologie, CHU d'Angers) ; Francis

Michot (Service de chirurgie digestive, CHU de Rouen) ; Bertrand Millat (Service de chirurgie digestive, CHU de Montpellier) ; François Paye (Service de chirurgie digestive, Hôpital Saint-Antoine, Paris) ; Frédérique Peschard (Service de chirurgie digestive, Hôpital A. Paré, Boulogne-Billancourt) ; Denis Pezet (Service de chirurgie digestive, CHU de Clermont-Ferrand) ; Virginie Pichot-Delahaye (Service de chirurgie digestive, CHU de Lyon) ; Marc Pocard (Service de chirurgie digestive, Hôpital Lariboisière, Paris) ; Ariane Poisson (AP, ARC CHU de Lille) ; Michel Prudhomme (Service de chirurgie digestive, CHU de Nîmes) ; Jean Marc Regimbeau (Service de chirurgie digestive, CHU d'Amiens) ; Amine Souadka (Service de chirurgie digestive, Institut Gustave Roussy, Villejuif) ; Timothée Thiébot (Service de chirurgie digestive, CHU de Rennes) ; Pascal-Alexandre Thomas (Service de chirurgie thoracique, CHU de Marseille) ; Basile Tsilividis (Service de chirurgie digestive, CHU de Rouen) ; Florence Vandois (FV, Service de chirurgie digestive, CHU de Lille).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALBRITS S.R., CERVANTES A., VAN DE VELDE C.J. — Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann. Oncol.*, 2003, 14 Suppl 2, ii31-6.
- [2] DICKEN B.J., GRAHAM K., HAMILTON S.M., et al. — Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer: an application of gene-expression and tissue array techniques. *Ann. Surg.*, 2006, 243, 64-73.
- [3] WATANABE H., JASS J.R., SOBIN L.H. — Histological typing of esophageal and gastric tumors. WHO international histological classification of tumors. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1990.
- [4] LAUREN P. — The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1965, 64, 31-49.
- [5] HENSON D.E., DITTUS C., YOUNES M., NGUYEN H., ALBORES-SAAVEDRA J. — Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2004, 128, 765-70.
- [6] PIESSEN G., MESSEGER M., LETEURTRE E., TRIBOULET J.P., MARIETTE C. — Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann. Surg.*, 2009, 250, 878-87.
- [7] MESSEGER M., LEFEVRE J.H., PICHOT-DELAHAYE V., SOUADKA A., PIESSEN G., MARIETTE C. — Fregat working group — FRENCH. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann. Surg.*, 2011, 254, 684-93.
- [8] HA T.K., AN J.Y., YOUN H.K., NOH J.H., SOHN T.S., KIM S. — Indication for endoscopic mucosal resection in early signet ring cell gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2008, 15, 508-13.
- [9] HYUNG W.J., NOH S.H., LEE J.H., et al. — Early gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Cancer*, 2002, 94, 78-83.
- [10] CHIU C.T., KUO C.J., YEH T.S., et al. — Early signet ring cell gastric cancer. *Dig. Dis. Sci.*, 2011, 56, 1749-56.
- [11] SOBIN L.H., WITTEKIND C., eds. — UICC TNM classification of malignant tumors. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002.

- [12] MARIETTE C., PIESSEN G., BRIEZ N., GRONNIER C., TRIBOULET J.P. — Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol.*, 2011, 12, 296-305.
- [13] LEE J.H., CHOI I.J., KOOK M.C., NAM B.H., KIM Y.W., RYU K.W. — Risk factors for lymph node metastasis in patients with early gastric cancer and signet ring cell histology. *Br. J. Surg.*, 2010, 97, 732-6.
- [14] KIM D.Y., PARK Y.K., JOO J.K., RYU S.Y., KIM Y.J., KIM S.K., LEE J.H. — Clinicopathological characteristics of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Anz. J. Surg.*, 2004, 74, 1060-4.
- [15] LIAKAKOS T. — Early signet ring cell or diffuse-type gastric cancer: risks for endoscopic mucosal resection. *Ann. Surg. Oncol.*, 2008, 15, 3620-1.
- [16] MARIETTE C., BUECHER B. — Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Cancer gastrique diffus héréditaire. Recommandations Institut National du Cancer 2009. [En ligne] Disponible sur : <www.e-cancer.fr>.

DISCUSSION

M. Jean-Yves LE GALL

Vous avez dit qu'il s'agissait de causes héréditaires. Quels sont leurs modes de transmission ? Dans votre conclusion vous citez le gène CDH1 : s'agit-il du seul gène en cause ?

Mon propos concernait les cancers de l'estomac à cellules indépendantes héréditaires. Le mode de transmission est autosomique dominant ; le gène CDH1 codant pour la protéine E-Cadhérine (on retrouve également cette anomalie dans certains cancers du sein) ; en l'état actuel des connaissances est le seul gène en cause.

M. Daniel COUTURIER

Vous nous avez dit que toutes les formes familiales des cancers de l'estomac étaient des formes d'adénocarcinomes à cellules indépendantes superficielles, dans ces cas, quels sont les critères qui doivent entraîner une enquête oncogénétique et notamment la recherche de la mutation impliquée sur le gène CDH1 ?

Les cancers de l'estomac héréditaires avec mutation du gène CDH1 sont des cancers à cellules indépendantes. Il existe par ailleurs d'autres cancers de l'estomac héréditaires (syndrome de Lynch, etc.) qui ne sont pas, eux, des cancers à cellules indépendantes. Les critères qui doivent entraîner une enquête oncogénétique (recherche de la mutation-CDH1) sont : un contexte familial évocateur * et le diagnostic d'un cancer de l'estomac à cellules indépendantes chez un sujet très jeune.

M. Patrice QUENEAU

Est-ce que la prise prolongée de certains médicaments, par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens, pourrait constituer un facteur favorisant ou révélateur de ce cancer dont la

* INCA — Cancer gastrique diffus héréditaire. [En ligne] Disponible sur : <www.e-cancer.fr>

fréquence augmente de façon aussi significative ? Est-ce que les études font état d'une évaluation sur les antécédents médicamenteux de ces malades ?

Aucune étude n'est en faveur de ces hypothèses.

M. François-Bernard MICHEL

Peut-être vous ai-je mal compris : votre conclusion soulignerait l'importance du diagnostic de ces formes singulières de cancers gastriques du point de vue thérapeutique et vos courbes de survie n'indiquaient pas de différence significative selon les stratégies ?

Les courbes de survie ne concernent pas deux stratégies, mais de deux groupes histologiques de cancers superficiels (ADCI et ADNCl) qui ont bénéficié du même traitement (la gastrectomie) ; compte tenu du bon pronostic des formes superficielles d'ADCI il est suggéré qu'une résection plus économique pourrait leur être appliqué (chirurgicale ou endoscopique) ; sauf pour les formes héréditaires dont les lésions, quoique superficielles, ont la particularité d'être multifocales.

M. André VACHERON

Y a-t-il une prévalence géographique de ces cancers, notamment en Asie, et des facteurs favorisants (alimentation trop riche en sel par exemple) ?

Non il n'y a pas de prévalence géographique de ces cancers, notamment en Asie ; pas de facteurs favorisants alimentaires connus.

M. Jean-Daniel SRAER

Connait-on les enzymes protéolytiques qui individualisent ces cellules normalement jointives ?

Nous ne connaissons pas les enzymes protéolytiques qui seraient particulières à ces cellules « peu cohésives » (terme maintenant consacré et plus approprié que « à cellules indépendantes »). Des pistes sont suivies : E-cadhérine, certaines mucines, métalloprotéases, elles font justement l'objet de recherches dans le laboratoire Inserm UMR 837 à Lille dans lequel nous travaillons (Université de Lille 2 — CHRU — Jean-Pierre Aubert Research Center Team 5 *Mucins, epithelial differentiation and carcinogenesis*).