

PLACE DE LA GASTRECTOMIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'ESTOMAC : A PROPOS DE 68 CAS A BOBO DIOULASSO

PLACE OF GASTRECTOMY IN THE MANAGEMENT OF GASTRIC CANCER: ABOUT 68 CASES IN BOBO DIOULASSO.

OR Somé¹, C Zaré¹, AH Bague⁵, J Thiam⁵, IA Traore², M Koura³, H Bélemlilga¹, N Yabré¹, N Keita¹, V Konségré⁴, BG Sanon¹, ASawadogo³.

Services¹ de Chirurgie générale et digestive, ²d'Imagerie, ³de Gastro-hépto-entérologie, ⁴d'Anatomopathologie du CHU Souro Sanou (CHUSS), Bobo Dioulasso, Burkina Faso

⁵Institut du Cancer Joliot Curie, Hôpital Aristide le Dantec, de Dakar, Sénégal

Auteur correspondant : Somé Olo Roland, BP 676

Email : som_roll@yahoo.fr, Tél (226) 70127491

RESUME

Introduction : Le cancer de l'estomac occupe le premier rang des cancers digestifs dans le milieu chirurgical en Afrique subsaharienne. Sa prise en charge est cependant confrontée au retard diagnostique. Nous nous proposons de situer la place de la gastrectomie dans le traitement des cancers dans notre milieu de travail. **Patients et Méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur 3,5 ans incluant tous les patients présentant un cancer de l'estomac avec confirmation histologique. Les aspects thérapeutiques et évolutifs étaient les paramètres étudiés. La survie a été appréciée par la méthode de Kaplan Meier. **Résultats :** Nous avons répertorié 68 patients dont 44 hommes et 24 femmes. L'âge moyen était de 55,3±14. Le taux d'opérabilité et de résecabilité étaient de 69,1% et 59,6% (28/47). La coelioexploration devant la suspicion de carcinose péritonéale a permis d'éviter une laparotomie blanche dans 6 cas. La gastrectomie 4/5 et curage D1,5 ont été réalisés dans 18 cas (38,3%), la gastrectomie totale dans 2 cas. La morbidité et la mortalité précoce étaient respectivement de 21% (n=10) et 8,5% (n=4) plus observées chez des personnes âgées. La survie globale des malades opérés était de 35% à 1 an et de 22,2% à 2 ans. La survie à 1 an des patients opérés à visée curative était meilleure (50%) à celle

des patients ayant bénéficié d'une chirurgie palliative (20%)(p=0,04).

Conclusion : Le taux de résection à visée curative reste le challenge à relever par la détection des cas précocement, et l'adjonction de la chimiothérapie périopératoire afin d'améliorer la survie.

Mots clés : Cancers gastriques, Chirurgie, Survie, CHU Sourô Sanou.

SUMMARY

Introduction : Gastric cancer is at the forefront of digestive cancers in the surgical service in Sub-Saharan Africa. His management is however faced with the delay in diagnosis. We propose to situate the place of gastrectomy in the treatment of cancers in our context. *Patients and Methods :* This was a 3.5-year retrospective descriptive study that included all patients with confirmed gastric cancer. The therapeutic and prognostic aspects were the parameters studied. Survival was appreciated by the Kaplan Meier method. *Results :* We have identified 68 patients including 44 men and 24 women. The average age was 55.3 ± 14. The operability and resectability rates were 69.1% and 59.6% (28/47). Laparoscopy for suspicion of peritoneal carcinomatosis prevented subsequent laparotomy in 6 cases. 4/5 gastrectomy and D1.5 dissection was performed in 18

cases (38.3%) and total gastrectomy in 2 cases. Morbidity and early mortality were 21% (n = 10) and 8.5% (n = 4) respectively, observed in older adults. The overall survival of operated patients was 35% at 1 year and 22.2% at 2 years. The 1-year survival of curative patients was better (50%) than that of patients who

received palliative surgery (20%) (p = 0.04).

Conclusion: The resection rate for curative purposes remains the challenge to detect early cases, and the addition of perioperative chemotherapy to improve survival.

Keywords: Gastric cancer, Surgery, Survival, Souro Sanou Teaching Hospital

INTRODUCTION

Le cancer de l'estomac occupe le premier rang des cancers digestifs dans le milieu chirurgical en Afrique subsaharienne [1-6] et aussi au Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou (CHUSS) [7]. Sa prise en charge chirurgicale est cependant confrontée au retard diagnostique. Les indications de traitement à visée curatrice sont donc moindres [1-5]. En effet, la chirurgie reste le gold standard associée à une chimiothérapie périopératoire dans un objectif thérapeutique de guérison [8,9]. Cependant cette chirurgie est le plus souvent pratiquée seule dans notre contexte pour des difficultés liées à l'adjonction de la chimiothérapie [10]. Une première étude menée sur les cancers digestifs au CHUSS note une prédominance des cancers gastriques (36%) sur l'ensemble des cancers digestifs sur une période d'un an [7]. Ainsi à la suite de cet état des lieux, nous nous proposons de situer la place de la gastrectomie dans le traitement des cancers dans notre milieu de travail en décrivant les aspects thérapeutiques et évolutifs.

METHODOLOGIE

Types et cadre d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur 3,5 ans de Janvier 2016 à Décembre 2018 pour la collecte des malades et poursuivi au 31 Juin 2019 pour la collecte des données sur la survie. Elle a eu lieu dans le service de chirurgie

générale et digestive du centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou. Il s'agit de l'hôpital universitaire de référence de la 2^{ème} ville du pays.

Inclusion des patients

Les registres des patients de la consultation, de l'hospitalisation et celui des protocoles opératoires ont été croisés pour éviter les doublons. Les dossiers ont secondairement été exploités pour renseigner la morbidité post opératoire (sur 1 mois). Tous les patients chez qui le diagnostic de cancer de l'estomac a été porté sur la base de l'histologie ont été inclus. Ils ont été tous rappelés (le patient ou un contact de la famille à la fin de la collecte pour s'enquérir de leur état de santé surtout ceux qui étaient perdus de vue. Les patients ont été définis jeunes (moins de 40 ans) et personnes âgées (plus de 60 ans) [11]. L'état clinique du malade était défini selon la classification OMS [12].

Variables étudiées

L'état du malade, le délai de consultation, l'histologie, les indications chirurgicales, le geste chirurgical, la morbidité, l'évolution ont été les paramètres étudiés.

Test statistiques

La survie a été appréciée par la méthode de Kaplan Meier à partir du logiciel StatView version 4.55. Le test de Logrank (Mantel-cox) a été utilisé pour le test de significativité lors de la comparaison des courbes de survie.

Considération éthique

La confidentialité des patients est protégée conformément aux considérations de notre comité d'éthique local et celle de la déclaration d'Helsinki.

RESULTATS

Nous avons répertorié et suivi 68 patients dont 44 hommes et 24 femmes soit un sex-ratio de 1,8. L'âge moyen était de 55,3±14 [26 et 90 ans]. Les jeunes représentaient 14% (n=10) et les personnes âgées représentaient 38,2% (n=26). L'état OMS était 0, 1, 2, 3 et 4 respectivement chez 3 cas (4,4%), 10 cas (14,7%), 34 cas (50%), 19 cas (27,9%) et 2 cas (2,9%). Les patients ont consulté pour douleur isolée ou associée à d'autres signes fonctionnels dans 66,1% des cas (n=45). Cette douleur était associée à des vomissements dans 17 cas, à une masse dans 10 cas. Le délai moyen de consultation était de 6±6,5 mois avec des extrêmes de 10 jours à 36 mois. L'histologie était un adénocarcinome de type intestinal dans 88,2% (n=60), une linite gastrique dans 3% (n=2) et un GIST dans 8,8% (n=6). Le scanner a été réalisé dans le cadre du bilan d'extension et de résecabilité 36 fois (53%). On notait 13 patients (19,1%) métastatiques (Tableau I).

Tableau I : Présentation des données cliniques et paracliniques des cas de cancers de l'estomac

Rubrique	Effectif	Pourcentage(%)
SEXE		
masculin	44	64,7
feminin	24	35,3
AGE		
Moins de 40 ans	10	14,7
40 à 60 ans	32	47,1
Plus de 60 ans	26	38,2
SIGNES FONCTIONNELS		
<i>Douleur</i>		
plus Amaigrissement	45	66,2
plus vomissements	24	35,3
plus masse	17	25
plus masse	2	3
<i>Hématémèse</i>		
	2	3
SIGNES PHYSIQUES		
Ascite	1	1,5
Hépatomégalie	1	1,5
Masse	41	60,3
Néant	25	36,7
SCANNER THORACO-ABDOMINO-PELVIENNE		
Oui	36	53
Normal	5	7,3
Epaississement pariétal isolé	15	22,1
Epaississement pariétal plus envahissement loco-régional	3	4,4
Métastases	13	19,1
Non	32	47
TYPE HISTOLOGIQUE		
Adénocarcinome type intestinal	60	88,2
GIST	6	8,8
Linite	2	3

Quarante-sept patients ont été opérés soit un taux d'opérabilité de 69,1%. Parmi eux, 28 patients ont bénéficié d'une gastrectomie soit un taux de résecabilité de 59,6% (28/47). Il a été réalisé des gestes palliatifs et une abstention chirurgicale dans les autres cas (Tableau II).

Tableau II : Gestes réalisés au cours des interventions chirurgicales pour cancers de l'estomac au CHU* Souro Sanou

Type de Chirurgie	de Effectif	Pourcentage (%)
Gastrectomie 4/5, curage D1,5 anastomose type Finsterer	18	38,3
Gastrectomie 4/5 palliative	4	8,5
Gastrectomie totale	2	4,3
Gastrectomie atypique	4	8,5
Gastro-entéro-anastomose	11	23,4
Abstention après laparotomie	2	4,3
Abstention coelioexploration	6	12,7
Total	47	100

Centre Hospitalier universitaire

La coelioexploration devant la suspicion de carcinose péritonéale a permis d'éviter une laparotomie blanche dans 6 cas (figure1).

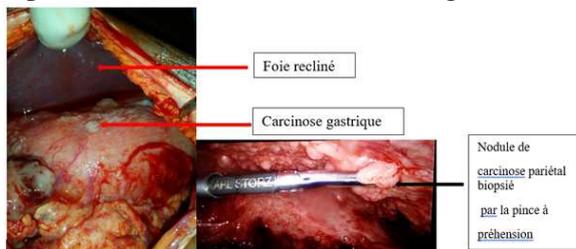


Figure 1: carcinose péritonéale, vue chirurgie ouverte(A), vue laparoscopique (B)

La gastrectomie suivie de curage D1,5 à visée curative dans 18 cas dont 1 cas de splénectomie totale (figure 2).

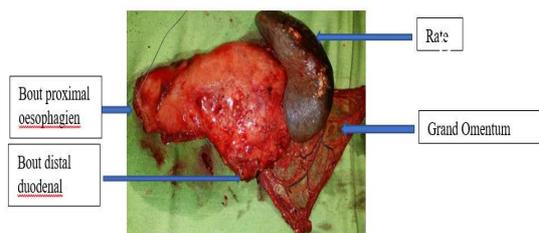


Figure 2 : pièce de spléno-gastrectomie totale pour limite gastrique

La gastrectomie était réalisée sans curage à visée palliative dans 4 cas. On a noté 5 types de morbidité chez 10 patients. Il s'agissait : d'une fistule du moignon duodénal à débit minime dirigée sur l'orifice de drainage dans 2 cas ayant tari sur appareillage ; d'une gastroparésie occlusive dans 1 cas explorée à J21 par une fibroscopie et traitée médicalement avec succès au bout d'1 mois ; d'une suppuration pariétale dans 7 cas traitée par des soins locaux et une antibiothérapie non documentée ; d'un retard de cicatrisation au-delà de 21 jours dans 5 cas et d'une septicémie entraînant le décès à J7 post opératoire dans 1 cas. Les décès précoces (<1mois) étaient de 8,5% (n=4). Cette morbimortalité a été observée chez des personnes âgées dans 9 cas sur 10.

La survie globale des malades opérés était de 35% à 1 an et de 22,2% à 2 ans (figure 3).

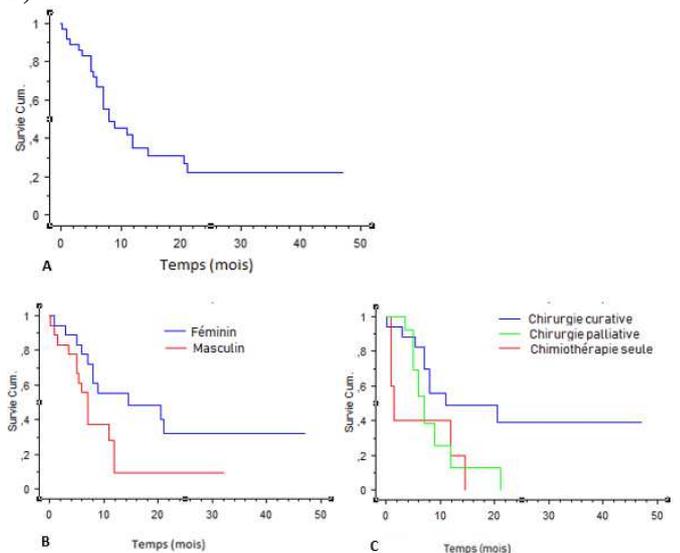


Figure 3 : Courbes de survie des patients opérés pour cancer de l'estomac au CHU Sourô Sanou : survie globale (A), Comparaison des courbes de survie selon le sexe (A) et selon le type de traitement reçu (B)

La comparaison des courbes de survie entre les deux sexes notait une survie médiocre chez les hommes que chez les femmes (respectivement de 9,3% vs 55,5% à 1 an ; p=0,037). La survie à 1 an des patients opérés à visée curative est

meilleure (50%) à celle des patients ayant bénéficié d'une chirurgie palliative elle-même plus bénéfique (20%) que celle des patients qui n'ont reçu qu'une chimiothérapie seule (10%) ($p=0,04$) (figure 4).

DISCUSSION

Contexte et limites de l'étude

Le cancer gastrique occupe les premiers rangs des cancers digestifs dans les services de chirurgie générale et digestive en Afrique Subsaharienne [1-7]. A Bobo une première étude [7] épidémiologique sur les cancers digestifs a montré que celui de l'estomac représentait 36%. Cependant les aspects thérapeutiques et évolutifs n'ont pas été étudiés. Malgré l'essor que connaît l'activité endoscopique [13], cet examen reste toujours inaccessible financièrement pour certains patients. Ainsi les cas de cancer digestifs suspectés cliniquement ou à la fibroscopie mais sans confirmation histologique pré ou post opératoire ont été exclus. Aussi, nous n'avons pas pu établir une comparaison de la courbe de survie du groupe des patients qui n'a reçu aucun traitement, perdus de vue à celle de ceux qui ont bénéficié d'un traitement.

Taux d'opérabilité et de résecabilité

Néanmoins le taux d'opérabilité lié à l'état général du malade met encore en exergue le problème du retard dans la consultation initiale, les explorations non accessibles et la référence tardive d'un malade altéré [2,5,6]. Ce taux n'est pas souvent rapporté par les auteurs [4,6], le nôtre est supérieur à celui retrouvé dans la série de Ougouga à Lomé et en deca de celui de James au Niger trouvant respectivement 40,6% et 82,5%. Tous ces taux restent inférieurs à ceux des pays développés [14]; en plus des déterminants suscités, l'âge physiologique en Afrique est souvent plus élevé que l'âge réel conférant aux sujets dès 60 ans un air vieillissant avec des comorbidités qui les rendent inaptes à l'anesthésie générale [11]. La fréquence des personnes âgées telle définies dans notre série et par d'autres [11, 15] n'est pas

négligeable. L'histologie la plus fréquente était l'adénocarcinome siégeant dans la quasi-totalité des cas au niveau antropylorique, ce qui explique la fréquence des gastrectomies partielles. En revanche la limite gastrique rencontrés dans 2 cas justifiait la gastrectomie totale. La survenue du cancer de l'estomac chez des patients de moins de 40 ans (14%) fait suspecter un terrain génétique et généralement une forme diffuse (la limite). Cela explique la fréquence élevée des gestes palliatifs dans cette tranche d'âge et renforce l'idée du caractère d'emblée agressif de cette forme clinique associant prédisposition génétique, jeune âge; de même on remarque que les personnes au-delà de 60 ans, du fait de leur particularité physiologique ont un pronostic péjoratif malgré que le cancer ne soit pas à un stade avancé [11]. Une meilleure préparation de cette catégorie de personnes sur des aspects nutritionnels, psychologiques dans la démarche thérapeutique dans notre contexte pourrait contribuer à améliorer la morbi-mortalité. En effet la préparation nutritionnelle et l'évaluation oncogériatrique sont des volets manquants obligatoires dans l'approche thérapeutique. Ceci s'explique par le coût élevé de la nutrition parentérale et des dispositifs de voie centrale pour leur administration d'une part, d'autre part par l'absence de médecins spécialistes en oncogériatrie. Tous ces déterminants contribuent à faire baisser le taux d'opérabilité et limitent le choix dans la décision de résection tumorale versus geste palliatif. La chimiothérapie péri-opératoire avec un protocole ayant évolué depuis l'essai Magic utilisant l'ECF [8] puis maintenant le FLOT [9] donne de meilleurs résultats sur des patients bien sélectionnés. Cependant dans notre série l'état général est habituellement altéré par la dénutrition liée au syndrome cachectique. Cet état clinique est difficile à améliorer dans notre contexte, les rendant de ce fait inéligible à une chimiothérapie au risque de ne plus pouvoir les opérer. Le taux de résecabilité

bien qu'inférieur aux séries européennes, et en dessous de celui de James au Niger [2], reste élevé à d'autres données, 36% dans la série de Diop [6] et 30,2% dans celle de Ihshane [15]. Pour la confirmation histologique des cas de GIST dont le diagnostic nécessite l'immunohistochimique (non disponible dans notre contexte) les prélèvements ont été acheminés à l'extérieur (Laboratoire Cerba en France). Les patients ont bénéficié d'une gastrectomie atypique le plus souvent emportant une partie de la grande courbure. Parmi eux, 3 cas métastatiques ont bénéficié d'un traitement à base d'imatinib [16].

Conditions de non-résécabilité et de résection palliative

Les patients opérés ont été ceux discutés au préalable à l'imagerie et certains non opérés sur la base d'une carcinose radiologique avancée (ascite, nodules sous péritonéaux, gateaux épiploïque); malgré la carcinose suspectée une coelochirurgie exploratrice tant que possible est réalisée pour apprécier la possibilité d'une gastroentéroanastomose ou jejunostomie d'alimentation palliative. L'abstention chirurgicale a été observée dans 8 cas malgré un scanner abdominal. Ce dernier reste sensible sur les critères de résécabilité mais l'est moins sur l'étendue de la carcinose pouvant juger de la possibilité technique de réaliser un geste palliatif. Ce qui nous amène tant que le malade est opérable à vérifier au mieux, par abord coelioscopique la nécessité de convertir ou à défaut une laparotomie pour décider du geste chirurgical à réaliser. Le taux de résection jugé élevé peut également s'expliquer par le choix de réaliser une gastrectomie 4/5 ou antrectomie palliative en cas de métastases hépatiques, ovariennes (1 cas de Kruckenberg dont l'annexectomie bilatérale a été associée) ou pulmonaire. Les critères retenus pour procéder à cette résection sont la présence d'une tumeur localisée mobile chez des patients OMS 0, 1 ou 2 symptomatiques

(hémorragie, douleur). Ceci permet selon la littérature une meilleure qualité de vie sans bénéfice certain sur la survie globale [17]. En effet la gastrectomie n'est pas recommandée en cas de tumeur métastatique à l'exception des lésions symptomatiques.

Morbi-mortalité

La morbidité liée à cette chirurgie est classique et le taux reste comparable aux données de la littérature. Notre survie globale des malades opérés est faible contrairement aux données factuelles [17,18] et s'explique par des stades déjà évolués pour un cancer dont la mortalité élevée est connue. En revanche dans notre série nous confirmons l'avantage que confère la chirurgie radicale sur le geste palliatif en termes de survie avec un gain de 40% après un délai de 21 mois. Contrairement à la gastrectomie la gastro-entéro-anastomose ne semble pas changer l'histoire naturelle de la tumeur avancée. Par contre la qualité de vie qu'elle a offert aux patients semble influencer positivement sur la survie comparativement aux patients non opérés non symptomatiques qui ont bénéficié d'un traitement médical. Bien que l'échantillon semble faible on s'aperçoit que la survie de ces patients reste la plus faible certainement liée à la toxicité de la chimiothérapie palliative sur des maladies avancées.

CONCLUSION

La chirurgie pour cancer de l'estomac demeure le gold standard et garde toute sa place dans notre contexte qu'elle soit à visée curative ou palliative. Le taux d'opérabilité devrait être amélioré par une prise en charge nutritionnelle préopératoire et une consultation oncogériatrique. Le taux de résection à visée curative reste le challenge à relever par la détection des cas précocement et l'adjonction de la chimiothérapie péri-opératoire. Une étude génétique permettrait de mieux cerner la fréquence relativement élevée des cancers chez les moins de 40 ans.

REFERENCES

1. Asombang AW, Kelly P. Gastric cancer in Africa: what do we know about incidence and risk factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(2):69–74
2. James Didier L. et al. Les cancers gastriques : Aspects cliniques, thérapeutiques et pronostiques dans un service à moyens limités à l'Hôpital National de Niamey. *Annales de l'Université Abdou Moumouni.* 2016 ; Tome XXI-A, Vol.1, pp. 133-140, 2ème semestre
3. Ouglougua O, Lawson-Ananissoh LM, Bagny A, Kaaga L, Amegbor K. Cancer de l'estomac : aspects épidémiologiques, cliniques et histologiques au CHUCampus de Lomé (Togo). *Med Sante Trop.* 2015 ; 25 : 65-68. doi :10.1684/mst.2014.0415
4. Togo A, Diakite I, Togo B, Coulibaly Y, Kante L, Dembele B T, Traore A, Traore C, Kanoute M, Diallo G. Cancer gastrique au CHU Gabriel Toure: aspects épidémiologique et diagnostique. *Journal. Africain du Cancer.* 2011; 3 (4): 227-31
5. Zan C, Ouangre E, Zida M, Bonkougou PG, Sanou A, Ibrango A, Sano D, Traore SSe Les cancers de l'estomac au CHU yalgado ouedraogo: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. *Burkina medical.* 2013; 17 (2) : 81-7
6. B Diop1, AA Dia1, PA Ba2, O Sow1, O Thiam3, I Konate3, M Dieng3, SM Sarre1
Prise en Charge Chirurgicale des Tumeurs Gastriques à Dakar:àPropos de 36 Observations. *Health Sci. Dis.* 2017 Vol 18 (4) Available at www.hsd-fmsb.org
7. C Zaré, Somé OR, Ouangré E, Zida M, Sanon GB, Belemilga H, Yabré N, Bénao BL, Bonkougou A PG, Sanou A, Traoré SS Les cancers digestifs dans le service de chirurgie générale et digestive du CHU Sanou Sourô de Bobo-Dioulasso : Etat des lieux. *Burkina Médical* 2017, Vol.021, N°01
8. Cunningham D1, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. MAGIC Trial Participants Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20.
9. Chuang J, Gong J, Klempner SJ, Woo Y, Chao J. Refining the management of resectable esophagogastric cancer: FLOT4, CRITICS, OE05, MAGIC-B and the promise of molecular classification. *J Gastrointest Oncol.* 2018 ;9(3):560-572. doi: 10.21037/jgo.2018.03.01.
10. Zongo N, Halim BA, Edgar O, Carine BS, Maurice Z, Gilbert B, Adama S, Mélanie LO, Simon TS, Dem A. Gastric Adenocarcinoma Treatment in Africa: Surgery Alone or Perioperative Chemotherapy? *Journal of Cancer Therapy.* 2017 ;8, 653-662. <https://doi.org/10.4236/jct.2017.87056>
11. Zongo N, Sanou A, Ouédraogo S, Djiwa F, Ouangré E, Zida M, et al. Cancers digestifs primitifs du sujet âgé : particularités épidémiologiques dans un pays à faible espérance de vie : cas du Burkina Faso. *JOG - Le Journal d'Oncogériatrie.* 2015 ;6, 91-96.

12. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-6.
13. Koura M, Zongo Napon DP, Ouattara ZD, Somda KS, Coulibaly A, Zoungrana SL. Upper Gastrointestinal Endoscopy at University Hospital Souro Sanou Bobo-Dioulasso (Burkina Faso), about 1022 Cases: Signs and Lesions Observed. *Open Journal of Gastroenterology*, 2017, 7, 287-296<http://www.scirp.org/journal/ojgas>
14. Chan BA, Jang RW, Wong RK, Swallow CJ, Darling GE, Elimova E. Improving Outcomes in Resectable Gastric Cancer: A Review of Current and Future Strategies. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(7):635-45.
15. Ihsane M, Nawal L, Bahija B, Nouredine A I. Epidemiology of gastric cancer: experience of a Moroccan hospital. *Pan Afr Med J*. 2014; 17: 42. DOI : 10.11604/pamj.2014.17.42.3342
16. Somé OR, Tankoano IA, Koura M, Konségré V, Konkobo D, Koulidiaty J. Hepatic Metastatic GIST: Diagnostic and Therapeutic Difficulties in Souro Sanou Teaching Hospital in Bobo Dioulasso, Burkina Faso. *Open Journal of Gastroenterology*. 2018 ;8, 455-462. <https://doi.org/10.4236/ojgas.2018.812047>
17. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *J Gastric Cancer*. 2019; 19(1): 1–48. doi: 10.5230/jgc.2019.19.e8
18. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-E386