

Académie d'Orléans-Tours  
Université François-Rabelais

## **FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

Année 2012

N°

### **THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

DIPLÔME D'ETAT  
SPECIALITE : CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE

PAR  
**Pierre-Emmanuel ROBERT**  
Né le 13/09/1983 à Blois

Présentée et soutenue publiquement le 26/09/2012

Gastrectomie pour adénocarcinome gastrique  
Influence de l'étendue de la lymphadénectomie  
Etude rétrospective unicentrique portant sur 124 patients

#### JURY

PRESIDENT DU JURY : **Monsieur le Professeur Loïk de la LANDE de CALAN**

MEMBRES DU JURY : **Monsieur le Professeur Noël HUTEN**

**Monsieur le Professeur Ephrem SALAME**

**Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE**

**Monsieur le Docteur Zine Abidine BENCHELLAL**

**Madame le Docteur Caroline MOR-MARTINEZ**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS

**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Professeur Dominique PERROTIN**

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESEURS**

Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS -  
J.BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN -  
L. CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE -  
F. LAMISSE – J. LANSAC - J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M.  
MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY -  
J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU -  
A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B.  
TOUMIEUX - J. WEILL.

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques

	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion

M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

#### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

#### **CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM**

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

#### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

##### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

##### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

##### ***Pour l'Ethique Médicale***

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

**A notre maître et président de thèse,**

Monsieur le Professeur Loïk de la Lande de Calan, Professeur en Chirurgie Digestive et Endocrinienne

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie de l'exemple que vous êtes pour moi depuis le début de mon internat, de m'avoir éclairé, guidé et soutenu au cours de ces cinq années. C'est pour moi un grand honneur de pouvoir continuer à apprendre et progresser à vos côtés.

**A nos juges,**

Monsieur le Professeur Noël Hutten, Professeur en Chirurgie Digestive et Endocrinienne

Pédagogie, passion et éthique sont les valeurs que vous m'avez transmises tout au long de mon internat. Valeurs qui aujourd'hui sont miennes et que je me ferais un devoir de transmettre à mon tour.

Veillez croire en ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Ephrem Salamé, Professeur en Chirurgie Hépato-Biliaire et Transplantation Hépatique

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre excellent enseignement tant technique que théorique, et vos connaissances chirurgicales qui m'ont permis de mieux appréhender la chirurgie hépato-biliaire. Votre expertise technique et votre rigueur resteront pour moi un exemple.

Soyez assuré de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Thierry Lecomte, Professeur en gastro entérologie, hépatologie, et addictologie

A travers nos réunions de concertations, j'ai pu bénéficier de la clarté de votre expertise ainsi que de la qualité de votre enseignement. Soyez assuré de ma fierté de vous compter dans ce jury.

Monsieur le Docteur Zine Abidine Benchellal, Praticien hospitalier en Chirurgie Digestive

Votre force de travail et de conviction sont des exemples pour nous tous. Vous avez accepté avec gentillesse de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

Soyez assuré de mon enthousiasme à travailler à vos côtés.

**A notre directrice de thèse,**

Madame le Docteur Caroline Mor-Martinez, Praticien hospitalier en Chirurgie Digestive

Merci pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, et de m'avoir accompagné tout au long de ma formation. Votre disponibilité, votre écoute et vos conseils m'ont toujours été précieux. C'est non sans émotion que je vous exprime ici, ma reconnaissance, et ma plus profonde gratitude.

**A mes autres maitres,**

les Professeurs Hubert Lardy, Paul Antoine Lehur, Eric Mirallie, Brice Gayet et Thierry Perniceni qui m'ont accueilli dans leur service, en témoignage de ma reconnaissance pour leur enseignement.

**Aux Docteurs,**

Yves Marboeuf, Kevin Kraft, Vincent Arnault, Céline Bourbao-Tournois, Luc Dalmasso, Julien Darquiès, Abd-Hak Ferhi, Jean-Christophe Thomas, Mathilde Soule, Yves Levard, Christine Denet, Jean-Marc Ferraz, Philippe Ngo, Sylvie Métairie, Nicolas Regenet, Juliette Podevin, Eric Letessier, Guillaume Meurette, Cécile Caillard, Eymeric Abet, Valeria de Franco et Marc-Henri Jean qui au cours des heures passées ensemble au bloc opératoire ont su me donner le goût de la chirurgie et me transmettre la rigueur nécessaire à cette discipline.

A tous mes collègues d'internat, merci de votre aide et des bons moments passés ensemble.

Aux équipes soignants et aux secrétaires des services dans lesquels je suis passé. Vos compétences et votre disponibilité ont été d'un grand soutien au quotidien.

## **A ma famille,**

A mes parents, sans qui je ne serais jamais devenu l'homme que je suis. Merci de votre amour et de votre soutien indéfectible depuis toujours. Je tiens à vous exprimer ici tout mon amour et ma gratitude.

A mes sœurs et mes beaux frères pour l'affection dont ils font preuve au quotidien malgré mon manque de disponibilité.

A mes grands parents, j'espère que vous êtes fiers de moi.

A mes beaux parents et mes beaux frères, pour leur disponibilité et leur gentillesse.

A ma femme Pauline, pour ton indéfectible amour, ta sagesse, ta patience au quotidien et ton soutien inconditionnel même lors des moments difficiles. Tu es une merveilleuse épouse, et une maman fabuleuse. Je t'aime.

A ma fille, Charlotte, dont je suis plus fier que tout... Tu es ma petite merveille et je te dédie ce travail en espérant qu'un jour tu seras fière de moi en lisant cette thèse.

# SOMMAIRE

Introduction	Page 2
Malades et méthodes	Page 4
1. Caractéristiques de l'étude	
2. Recueil de données	
3. Définitions	
4. Indications	
5. Données pré-opératoires	
6. Données per-opératoires	
7. Données post-opératoires	
8. Analyse statistique	
Résultats	Page 12
A. Généraux	
1. Caractéristiques de la population	
2. Données per-opératoires	
3. Données anatomopathologiques	
4. Données post-opératoires	
5. Facteurs de risque de morbidité post-opératoire	
6. Survies	
B. Analyse comparative des lymphadénectomies	Page 33
1. Caractéristiques de la population	
2. Données per-opératoires	
3. Comparaison des données anatomopathologiques	
4. Données post-opératoires	
5. Analyse comparative de la survie	
Discussion	Page 43
Conclusion	Page 56
Annexes	Page 58
Références bibliographiques	Page 63
Serment d'Hippocrate	Page 71

## INTRODUCTION

Depuis plus de 50 ans, l'incidence du cancer de l'estomac est en diminution à travers le monde, et particulièrement dans les pays industrialisés. Néanmoins, il reste une des causes principales de décès par cancer <sup>(1)</sup>. Il existe des différences nettes d'incidence d'un pays à l'autre, les zones les plus touchées étant l'Asie, l'Europe de l'est et l'Amérique du sud avec une incidence 10 fois supérieure à celle de l'Europe de l'ouest <sup>(2)</sup>. Au Japon, le cancer gastrique reste la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la seconde chez la femme <sup>(3)</sup>.

En France, le taux d'incidence du cancer de l'estomac diminue en moyenne de 2 % par an. Il est passé d'une incidence de 14 / 100 000 en 1980 à 9 / 100 000 en 2000 <sup>(4)</sup>. Le cancer de l'estomac représente toujours le 2<sup>ème</sup> cancer digestif après le cancer colorectal en terme d'incidence. En 2005, le nombre de nouveaux cas était recensé à 6794, le nombre annuel de décès était de 4756 et le sexe ratio homme / femme était égal à 2,6 <sup>(5)</sup>.

Malgré le bénéfice prouvé de la chimiothérapie péri opératoire et de la radio chimiothérapie post opératoire <sup>(6; 7)</sup>, le seul traitement curatif du cancer de l'estomac reste la chirurgie. Depuis 30 ans et la standardisation par la Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) de la technique de gastrectomie et de lymphadénectomie, le pronostic du cancer de l'estomac s'est amélioré. Toutefois, celui-ci reste sombre, avec un taux de survie globale à 5 ans qui était de 26 % en 2005 <sup>(8)</sup>.

L'envahissement ganglionnaire est un des principaux facteurs pronostiques indépendants de survie du cancer de l'estomac après résection à visée curative. La survie à cinq ans est de 78 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire, elle est de 40 % en cas de métastases ganglionnaires <sup>(9)</sup>.

En 1981, la JRS GC a défini le drainage lymphatique de l'estomac et l'étendue des différents types de lymphadénectomies D1, D2, D3 ou D4. Les équipes japonaises réalisent depuis plus de deux décennies une lymphadénectomie étendue de type D2 ou D3. Cette pratique est basée sur d'importantes séries rétrospectives qui ont démontré une amélioration significative de la survie à 5 ans après lymphadénectomie étendue <sup>(10; 11)</sup>. Les équipes

occidentales réalisent majoritairement des lymphadénectomies limitées de type D1 en s'appuyant sur deux essais occidentaux randomisés multicentriques qui n'ont pas retrouvé d'amélioration de la survie, mais une augmentation significative de la morbi-mortalité post-opératoire après lymphadénectomie D2 <sup>(12; 13)</sup>.

Des études plus récentes ont remis en cause ces résultats <sup>(14; 15)</sup> et ont proposé la réalisation d'une lymphadénectomie étendue sans splénectomie systématique, appelée D1,5. Cette lymphadénectomie améliorerait la survie par rapport à une lymphadénectomie limitée sans augmenter la morbi-mortalité post-opératoire.

L'objectif de notre étude était d'analyser l'impact de l'étendue de la lymphadénectomie en terme de morbi-mortalité post-opératoire et de survie. Nous avons également étudié les données péri-opératoires afin d'identifier les facteurs de risque de morbi-mortalité post-opératoire et les facteurs pronostiques de survie des gastrectomies pour adénocarcinomes gastriques.

# **MALADES ET METHODES**

## 1. Caractéristiques de l'étude

Cette étude a été menée de façon rétrospective et unicentrique dans le service de Chirurgie Digestive du Centre Hospitalier Régional Universitaire (C.H.R.U.) de Tours, incluant tous les patients opérés d'une gastrectomie pour cancer entre janvier 2000 et juin 2011.

Ont été exclus les patients ayant une tumeur maligne autre qu'un adénocarcinome, ceux pris en charge pour un adénocarcinome de la jonction oeso-gastrique (adénocarcinome du cardia) et ceux ayant eu une résection à visée palliative d'un adénocarcinome de l'estomac (décrite comme telle dans le compte rendu opératoire ou d'hospitalisation).

## 2. Recueil de données

Toutes les données recueillies l'ont été de manière rétrospective et analysées en intention de traiter. Le dossier patient informatisé du C.H.R.U. de Tours (Millenium®-Cerner, USA) a également été consulté. Les paramètres cliniques, biologiques et radiologiques pré, per et post-opératoires de ces patients ont été regroupés et analysés sur un tableau informatique (Excel® - Microsoft, USA) par un seul et même examinateur.

Les données du suivi à long terme ont été recueillies dans le dossier patient. Pour les patients dont la date des dernières nouvelles était supérieure à 1 an au mois d'octobre 2011, les médecins traitants ont été contactés par courrier. Le taux de réponse a été de 78,7 % (74/94).

### 3. Définitions

- **Gastrectomies**

La gastrectomie totale était définie comme l'exérèse de la totalité de l'estomac et du grand épiploon. La limite de résection proximale était au moins 2 cm en amont du cardia. La limite de résection distale était située en aval du pylore. La gastrectomie totale était réalisée en cas de tumeur du tiers supérieur de l'estomac, de tumeur diffuse à l'ensemble de l'estomac, ou de tumeur du tiers moyen de l'estomac lorsqu'une gastrectomie partielle ne permettait pas d'obtenir des marges de sécurité proximales de plus de 5 cm.

Les gastrectomies partielles étaient définies comme des résections gastriques polaires inférieures, enlevant une portion variable d'estomac distal. Les différentes gastrectomies partielles étaient : la gastrectomie des 2/3 et des 4/5 (ou subtotale).

La limite de résection proximale des gastrectomies partielles n'était pas définie par des repères anatomiques mais par les marges de sécurité nécessaires à la réalisation d'une résection curative, qui étaient de 5 cm. Les gastrectomies des 2/3 ont été réalisées pour les tumeurs du tiers inférieur de l'estomac. Les gastrectomies des 4/5 ont été réalisées pour les tumeurs du tiers moyen de l'estomac si une marge de résection proximale satisfaisante était obtenue.

La dégastrogastrectomie totale était réalisée chez les patients ayant un antécédent de gastrectomie partielle pour une pathologie bénigne (ulcère) et présentant une tumeur du moignon gastrique. Elle correspondait à l'exérèse de l'estomac restant et du grand épiploon.

- **Lymphadénectomie**

Le drainage lymphatique de l'estomac a été décrit par la Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) en 1981 <sup>(16)</sup>. Seize relais ganglionnaires ont été définis et répartis en trois groupes. Les seize relais sont énumérés dans le tableau I et leur localisation anatomique représentée dans l'annexe 1.

**Tableau I** Distribution anatomique des relais ganglionnaires selon la classification JRSGC

<i>Relais N°</i>	<i>Localisation ganglionnaire</i>	<i>Relais N°</i>	<i>Localisation ganglionnaire</i>
1	para cardiaque droite	9	tronc cœliaque
2	para cardiaque gauche	10	hile splénique
3	petite courbure	11	artère splénique
4	grande courbure	12	pédicule hépatique
5	supra pylorique	13	rétro pancréatique
6	sous pylorique	14	racine du mésentère
7	artère coronaire stomachique	15	colica média
8	artère hépatique commune	16	latéro aortique

Les relais ganglionnaires ont été classés en 3 groupes. Ces 3 groupes ont une probabilité d'envahissement décroissante. Le groupe 1 (N1) correspond aux ganglions péri-gastriques (1 à 6 en cas de gastrectomie totale). Le groupe 2 (N2) comprend les seconds relais ganglionnaires (7 à 11) et le groupe 3 (N3) les relais à distance (12 à 16).

Ce regroupement ganglionnaire varie en fonction de la localisation de la tumeur gastrique. Ainsi les ganglions para-cardiaques droits (relais ganglionnaire 1) sont considérés dans le groupe N1 en cas de tumeur du tiers moyen et N2 en cas de tumeur du tiers inférieur. Les variations de regroupement ganglionnaire en fonction de la localisation tumorale sont représentées dans le tableau II.

**Tableau II** Variation des groupes ganglionnaires

<i>Groupe ganglionnaire</i>	<i>Tumeur diffuse</i>	<i>Tumeur du tiers inférieur</i>	<i>Tumeur du tiers moyen</i>	<i>Tumeur du tiers supérieur</i>
N1	1 à 6	3 à 6	1-3 à 6	1 à 4
N2	7 à 11	1;7 à 9	2;7 à 11	5 à 11
N3	12 à 16	2;10 à 14	12 à 16	12 à 16

Les groupes ganglionnaires et la localisation tumorale permettent de définir 3 niveaux de dissection ganglionnaire : D1, D2 et D3. Les relais ganglionnaires emportés lors de ces curages varient donc en fonction du type de gastrectomie réalisée (tableau III).

Tableau III Détail de la lymphadénectomie en fonction du type de gastrectomie

Type de gastrectomie	Lymphadénectomie D1	Lymphadénectomie D2	Lymphadénectomie D3
Totale	1 à 4	1 à 11	1 à 16
Distale – subtotale	3 à 6	3 à 9	1 à 16

La lymphadénectomie D1,5 correspond à une lymphadénectomie D2 sans réalisation du curage du hile et de l'artère splénique (relais 10 et 11). Dans notre série, il n'a pas été réalisé de splénectomie ou de spléno pancréatectomie systématique. On réalise donc en cas de gastrectomie totale avec lymphadénectomie D 1,5 l'exérèse des relais ganglionnaires 1 à 9.

Les lymphadénectomies systématisées nécessitent, pour une expertise anatomopathologique correcte, un nombre minimum de ganglions examinés.

Selon la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM, il faut examiner au moins 15 ganglions pour un curage D1 <sup>(17; 18)</sup>. En cas de curage étendu de type D2, ce nombre serait de 25 ganglions <sup>(19)</sup>. Le nombre de ganglions minimum à examiner lors de la réalisation d'une lymphadénectomie D1,5 n'a pas été étudié. Dans 2 essais comparant la lymphadénectomie étendue avec et sans splénectomie <sup>(20; 21)</sup>, il n'existait pas de différence du nombre de ganglions examinés. Selon la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) <sup>(22)</sup>, le nombre de ganglions minimum recommandés lors d'un curage D1,5 est également de 25.

- Dénutrition

La dénutrition pré opératoire a été définie selon les recommandations de la société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) <sup>(23)</sup> Il s'agissait d'une perte de poids pré-opératoire supérieure ou égale à 10 % du poids habituel, d'un indice de masse corporel (IMC) inférieur ou égal à 18,5 kg/m<sup>2</sup> ou inférieur à 21 kg/m<sup>2</sup> chez un patient de plus de 70 ans.

- Score de l’American Society of Anaesthesiologists (ASA)

Le score ASA ou « Physical status score » a été mis au point en 1941 par l’« American Society of Anesthesiologists »<sup>(24)</sup>. Le score ASA est utilisé pour exprimer l’état de santé pré opératoire d’un patient. Il permet d’évaluer le risque anesthésique et d’obtenir un paramètre prédictif de mortalité et de morbidité péri-opératoire (annexe 2).

- Mortalité post-opératoire

Nous avons retenu comme définition de la mortalité post-opératoire tout décès lié à l’intervention et survenant pendant ou après l’intervention jusqu’à la sortie d’hospitalisation du patient.

- Morbidité post-opératoire

Toutes les complications post-opératoires, médicales et chirurgicales, survenant pendant l’hospitalisation ont été rapportées. La date d’apparition de la complication a également été précisée, ainsi que la nécessité ou non d’une reprise chirurgicale.

La gravité de la morbidité post opératoire a été définie selon la classification de Clavien et Dindo<sup>(25)</sup>. Cette classification comprend 5 stades correspondant à des gravités de complications post-opératoires croissantes (annexe 3).

Les complications mineures étaient définies par les grades I et II alors que les complications majeures correspondaient aux grades III à V de la classification.

- Classification anatomopathologique (annexe 4)

La classification anatomopathologique des pièces opératoires a été établie selon les critères de la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM de l’UICC (Union for International Cancer Control) parue en 2009<sup>(18)</sup>. Pour les compte-rendus anatomopathologiques antérieurs, les données ont été actualisées selon cette dernière classification.

L’adénocarcinome superficiel de l’estomac, « early gastric cancer » dans la littérature anglo-saxonne, a été défini selon la classification japonaise pour les cancers gastriques<sup>(26)</sup>. Il s’agissait de tumeurs ne dépassant pas la sous muqueuse, classées pTis, pT1a ou b dans la classification UICC.

L'adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes (ADCI) était défini selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une tumeur constituée d'un contingent majoritaire (> 50 %) de cellules isolées, indépendantes les unes par rapport aux autres, ou de petits amas et travées de cellules comportant ou non une vacuole de mucus intra cytoplasmique. Dans la forme dite « en bague à chaton », cette vacuole est volumineuse et repousse le noyau à la périphérie du cytoplasme.

Le diagnostic de linite était retenu devant un aspect rigide de la paroi gastrique et un abondant stroma fibreux.

#### 4. Indications

Les indications de traitement néo-adjuvant, de gastrectomie et de traitement adjuvant ont été discutées en pré et post-opératoire lors des réunions de concertation pluridisciplinaire selon le thésaurus national de cancérologie digestive <sup>(27)</sup>.

#### 5. Données pré-opératoires

En pré-opératoire, le diagnostic histologique et la localisation tumorale ont été renseignés chez tous les patients par une endoscopie haute.

Les données pré-opératoires analysées étaient les données démographiques (âge, sexe, poids, IMC), les symptômes pré-opératoires (douleur, perte de poids, anémie), les comorbidités, et les antécédents (ATCD) familiaux de cancer digestif.

La prescription ainsi que le type de chimiothérapie pré-opératoire ont été précises. La mise en place d'une immunonutrition pré-opératoire a été recherchée.

#### 6. Données per-opératoires

Dans notre série, toutes les interventions ont été effectuées par laparotomie. Dans un premier temps, il était réalisé une exploration de la cavité abdominale à la recherche de contre indication à une résection curative (carcinose péritonéale, résection macroscopiquement incomplète prévisible). Puis le type de gastrectomie, partielle ou totale, était décidé en fonction de la localisation tumorale et des marges nécessaires à une résection R0.

Le choix du type de curage ganglionnaire était laissé à l'opérateur entre une lymphadénectomie limitée de type D1 et étendue de type D1,5. En cas de tumeur de la grande courbure au contact du hile splénique ou de la queue du pancréas, le curage D1,5 était complété soit par une splénectomie seule soit par une spléno pancréatectomie en fonction des constatations per opératoires et du choix de l'opérateur. Il était ainsi réalisé un curage D2 comme décrit par la JRSGC <sup>(16)</sup>.

Le rétablissement de la continuité digestive a été réalisé après gastrectomie totale par une anse en Y de Roux dans tous les cas. L'anse était pré ou trans mésocolique. L'anastomose était réalisée soit par un agrafage mécanique circulaire soit manuellement par des points séparés.

En cas de gastrectomie partielle, il était réalisé des rétablissements de continuité digestive selon Péan (Billroth I), Finsterer (Billroth II), ou par une anse en Y de Roux. Lors de la réalisation d'un rétablissement selon Finsterer, une anastomose au pied de l'anse selon Braun pouvait être réalisée pour diminuer le risque de syndrome de l'anse afférente. Les différents types de rétablissement de continuité sont présentés dans l'annexe 5.

Un test d'étanchéité per-opératoire de l'anastomose oeso-jéjunale ou gastro-jéjunale était réalisé au bleu de méthylène ou à l'indigo carmin. En cas de fuite, l'anastomose digestive était renforcée par des points séparés, ou complètement refaite jusqu'à obtention d'un test d'étanchéité négatif.

La résection d'un autre organe (autre que la rate ou la queue du pancréas) lors de la procédure a été précisée ainsi que le type de geste réalisé.

Les principales données opératoires analysées étaient le nombre de procédures réalisées par chirurgien et l'ancienneté du chirurgien (senior ou chef de clinique), le type de gastrectomie, le type de rétablissement digestif, la durée de l'intervention, la nécessité d'une transfusion en per-opératoire et les pertes sanguines totales. La pose d'une sonde nasogastrique, d'une sonde naso-jéjunale ou d'une jéjunostomie d'alimentation en fin d'intervention a été précisée.

## 7. Données post-opératoires

Les variables analysées incluaient la morbi-mortalité post-opératoire selon la classification de Clavien et Dindo, la nécessité d'une ré-intervention, la durée de séjour.

Les constatations anatomopathologiques (stade TNM, différenciation, envahissement ganglionnaire, invasion péri nerveuse, embols vasculaires) ont été analysés. Le ratio ganglionnaire (LNR : Lymph Node Ratio) correspondait au rapport du nombre de ganglions envahis sur le nombre de ganglions examinés. Les patients ont été répartis en 3 groupes en fonction de la valeur du ratio ganglionnaire : LNR 0 (LNR= 0), LNR 1 ( $0 < \text{LNR} < 0,1$ ), LNR 2 ( $0,1 \leq \text{LNR} \leq 0,25$ ) et LNR 3 ( $\text{LNR} > 0,25$ ). Ces valeurs limites ont été choisies à partir des données déjà publiées dans de précédentes études <sup>(28; 29)</sup>.

## 8. Analyse statistique

L'analyse statistique de nos résultats était réalisée en utilisant le logiciel Statview® Version 5.0 software (SAS Institute Inc. Cary, NC). Les données qualitatives étaient exprimées en valeur absolue et en pourcentage. Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne. Les variables qualitatives ont été comparées par un test de Chi<sup>2</sup> ou un test de Fischer. La comparaison des variables quantitatives était réalisée par un test t de Student. Les Odds ratios étaient calculés avec un intervalle de confiance de 95% et une différence était considérée significative si  $p < 0,05$ . Une analyse multivariée était réalisée par un test de régression logistique selon le modèle de Cox lorsqu'une différence significative était retrouvée en analyse univariée. La survie globale et sans récurrence était estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Les différentes données cliniques et anatomopathologiques ont été analysées comme facteurs prédictifs de la survie globale ou de survie sans récurrence avec une comparaison statistique faite selon le modèle de Log-Rank.

# RESULTATS

## A. Généraux

### 1. Caractéristiques de la population

- Population étudiée

De janvier 2000 à juin 2011, 179 patients consécutifs ont été opérés au C.H.R.U de Tours d'une gastrectomie pour cancer (figure 1). Parmi eux, 21 patients n'avaient pas un adénocarcinome (11, 7 % des gastrectomies pour cancer), il s'agissait de 4 lymphomes, de 1 schwannome, de 1 sarcome et de 15 tumeurs stromales (GIST). Sur les 158 patients opérés d'une gastrectomie pour adénocarcinome, 18 avaient un adénocarcinome de la jonction oesogastrique (adénocarcinome du cardia). Parmi les 140 patients présentant un adénocarcinome de l'estomac, 16 n'ont pas eu une résection à visée curative (gastrectomie palliative).

Selon nos critères de sélection, 124 patients consécutifs ayant eu une gastrectomie à visée curative pour adénocarcinome de l'estomac, ont donc été inclus dans notre étude.

Parmi ces 124 patients, il y avait 86 hommes (69,4 %) et 38 femmes (30,6 %), le sexe ratio H/F était de 2,26. L'âge moyen était de 67,6 ans (30-85).

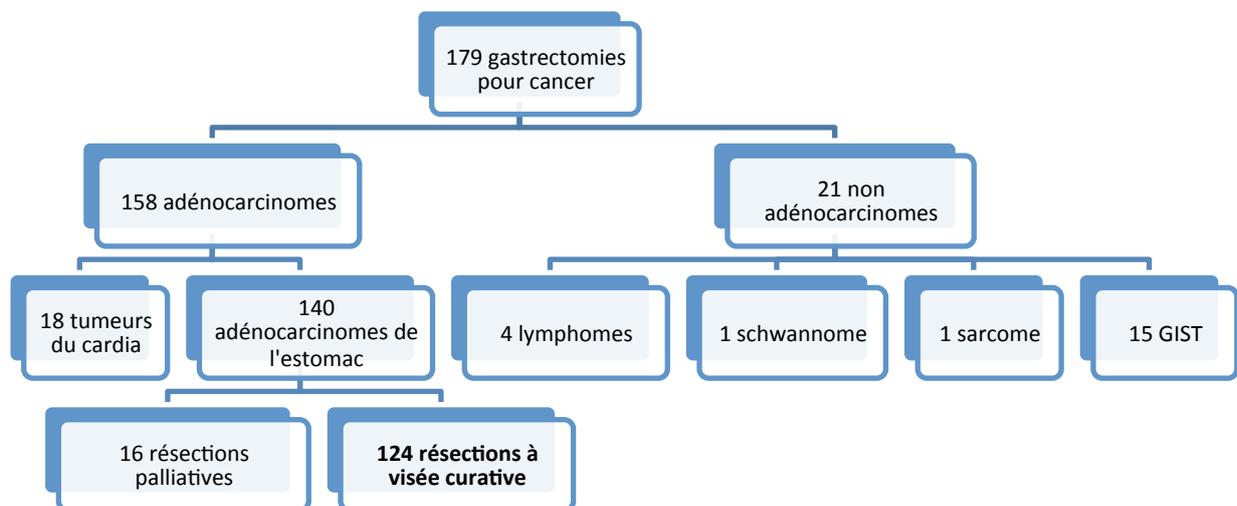


Figure 1 Répartition des gastrectomies pour cancer de janvier 2000 à juin 2011 au C.H.R.U. de Tours

- Comorbidités et antécédents familiaux

Dans notre cohorte, le score ASA médian était de 2 (+/- 0,68). Un antécédent de diabète était retrouvé chez 16 patients (12,5 %) (3 de type I et 13 de type II). Un antécédent cardio vasculaire (HTA, trouble du rythme ou insuffisance cardiaque) était rapporté chez 31 patients (24,2 %).

Neuf patients (7,3 %) avaient au moins un antécédent familial de cancer digestif chez un apparenté du 1<sup>er</sup> ou du 2<sup>ème</sup> degré. Le détail des antécédents familiaux est présenté dans le tableau IV.

Tableau IV Antécédents familiaux de cancer digestif

	Age	Antécédents familiaux
<b>Patient 1</b>	44	<b>Frère : cancer du colon, Oncle : cancer de l'estomac</b>
<b>Patient 2</b>	47	<b>Père : cancer du colon</b>
<b>Patient 3</b>	49	<b>Père : cancer de l'estomac et du colon</b>
<b>Patient 4</b>	55	<b>Père : cancer du colon</b>
<b>Patient 5</b>	55	<b>Mère : cancer de l'estomac</b>
<b>Patient 6</b>	70	<b>Frère : cancer de l'estomac</b>
<b>Patient 7</b>	71	<b>Sœur et neveu : cancer du colon</b>
<b>Patient 8</b>	71	<b>Mère : cancer du colon, Oncle : cancer de l'estomac</b>
<b>Patient 9</b>	73	<b>Père : cancer du colon, Grand parent : cancer de l'estomac</b>

- Données pré-opératoires

Les différentes circonstances de diagnostic ont été rapportées dans la figure 2. Le symptôme le plus fréquent ayant conduit au diagnostic était la présence d'une douleur abdominale (50,1 %). Six patients (4,7 %) ne présentaient aucun symptôme, le diagnostic ayant été fait de manière fortuite lors de la réalisation d'une endoscopie haute.

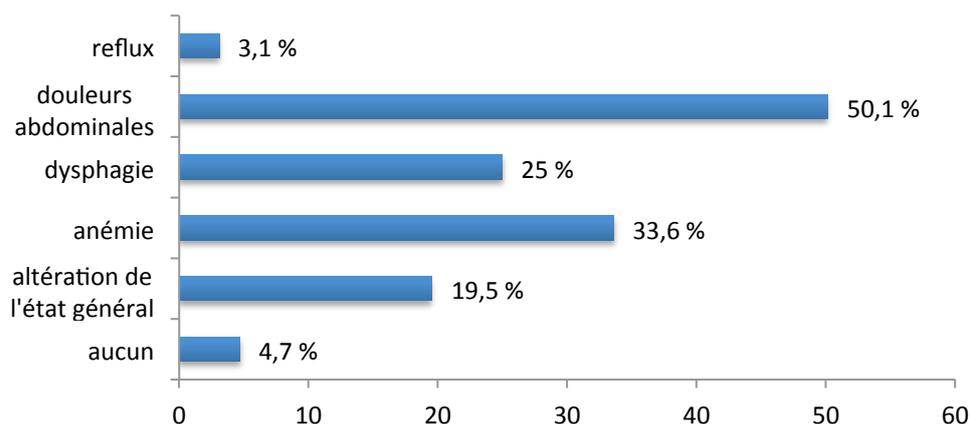


Figure 2 Répartition des symptômes préopératoires ayant conduit à la réalisation d'une endoscopie

L'indice de masse corporel (IMC) pré-opératoire moyen était de 25,17 kg/m<sup>2</sup> (16,6-44). Une perte de poids pré-opératoire de plus de 10 % par rapport au poids habituel a été observée chez 32 patients (25,8 %). Selon les critères de la SFNEP, 41 patients (33,1 %) étaient considérés comme dénutris en pré-opératoire.

La réalisation d'une immunonutrition pré-opératoire d'une semaine a été rapportée chez 14 patients.

La localisation tumorale la plus fréquente (figure 3), rapportée sur le compte rendu de fibroscopie pré-opératoire, était antrale (39,5 %). Seize patients (12,9 %) avaient une atteinte pan-gastrique.

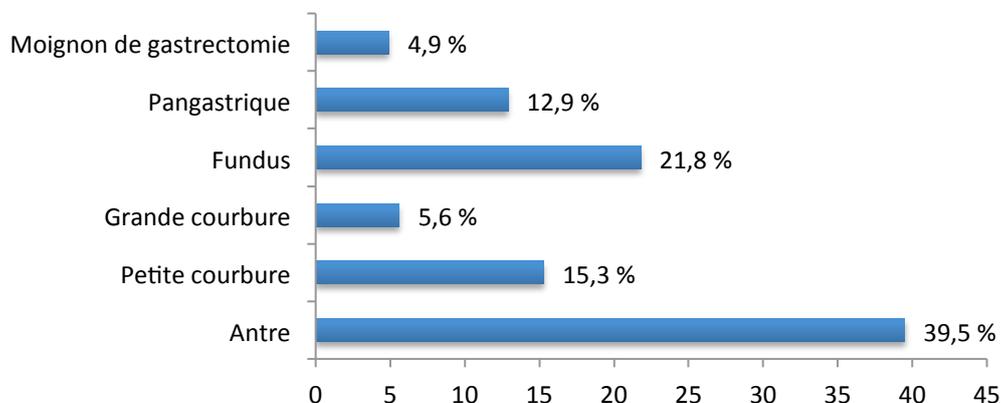


Figure 3 Répartition de la localisation tumorale à l'endoscopie

Le bilan d'extension pré-opératoire, locorégional et à distance, a été réalisé par échographie chez 19,3 % des patients (24/124) et par tomodensitométrie chez 92,7 % des patients (115 / 124). Les neuf patients qui n'ont pas eu de scanner en pré-opératoire ont tous été opérés avant 2003, le bilan d'extension a alors été réalisé par échographie abdominale et radiographie pulmonaire.

Une chimiothérapie pré-opératoire a été réalisée chez 13,7 % des patients (17/124). Il s'agissait de patients pris en charge à partir de 2007 qui présentaient une tumeur évaluée T3, T4 ou N+ sur le bilan pré-opératoire. Aucun patient n'a eu de radiothérapie ou de radiochimiothérapie pré-opératoire.

Les chimiothérapies néo adjuvantes utilisées sont détaillées dans l'annexe 6. Le protocole le plus fréquemment utilisé était le schéma EOX, chez 11 patients (64,7 %). Les autres schémas prescrits étaient le schéma ECF chez 2 patients, FOLFIRI chez 3 patients et ECC chez 1 patient.

## 2. Données per-opératoires

- Opérateurs

La procédure chirurgicale a été réalisée par 21 chirurgiens différents. Il s'agissait de 10 chirurgiens seniors et de 11 chefs de clinique assistants. La moyenne du nombre d'interventions réalisées par chirurgien était de 5,9 (1 - 40). Trois chirurgiens seniors ont réalisé 50 % des procédures (62 /124), soit en moyenne 20,7 interventions par opérateur (1,9 interventions par an et par opérateur). Pour les 18 autres opérateurs, la moyenne n'était que de 3,4 interventions (0,31 intervention par an et par opérateur).

- Gastrectomies

Une gastrectomie totale a été réalisée chez 58 patients (46,8 %). Parmi les 60 patients qui ont eu une gastrectomie partielle, 42 ont eu une gastrectomie des 2/3, et 18 une gastrectomie subtotale (4/5). Une dégastragastrectomie totale pour cancer du moignon gastrique a été réalisée chez 6 patients.

- Rétablissement de continuité digestive

Les différents rétablissements de continuité digestive en fonction du type de résection gastrique sont rapportés dans le tableau V.

En cas de gastrectomie totale et de dégastragastrectomie totale, le rétablissement de continuité a été réalisé dans tous les cas par une anse en Y de Roux. Celle-ci a été réalisée manuellement dans 8 cas et mécaniquement par une agrafeuse circulaire dans 56 cas.

En cas de gastrectomie partielle, le rétablissement de continuité digestive a été le plus fréquemment réalisé par une anastomose gastro-jéjunale selon Finsterer (Billroth II) (58 patients, 96,6 %). Chez ces patients, une anastomose jéjuno-jéjunale selon Braun a été réalisée dans 8 cas (13,7%).

Tableau V Répartition du type de rétablissement de continuité en fonction du type de gastrectomie réalisée.

Gastrectomie	Anse en Y	Finsterer	Péan	
<b>Partielle</b>				
2/3	1	40	1	42
4/5		18		18
<b>Totale</b>	58			58
<b>Dégastrogastrectomie</b>	6			6
	65	58	1	124

- Lymphadénectomie

Une lymphadénectomie limitée de type D1 a été réalisée chez 61 patients (49,2 %).

Une lymphadénectomie étendue a été réalisée chez 63 patients (50,8 %). Parmi eux, 38 patients (30,6 %) ont eu une lymphadénectomie étendue sans splénectomie (D1,5), et une lymphadénectomie de type D2 a été réalisée chez 25 malades (20,2 %).

Lors de la réalisation d'une lymphadénectomie D2, une splénectomie a été réalisée chez 16 patients (12,9 %), et une spléno-pancréatectomie chez 9 patients (7,3 %).

- Résections d'un autre organe

La résection d'un autre organe (autre qu'une splénectomie ou qu'une spléno-pancréatectomie) lors de la gastrectomie, a été effectuée chez 22 patients (17,7 %).

Les différents gestes réalisés ainsi que leurs indications sont détaillés dans le tableau VI. Une cholécystectomie de principe a été réalisée chez 10 patients. Cinq patients ont eu une résection hépatique pour suspicion de localisation secondaire hépatique.

Tableau VI Détails des résections complémentaires et indications

Type de résection	Nbr patients	Indications
<b>Cholécystectomie</b>	10	De principe
<b>Résection hépatique</b>	5	Suspicion localisation secondaire : 4 wedges et 1 lobectomie gauche.
<b>Résection colique</b>	6	1 colectomie segmentaire pour polype en dysplasie non résecable par endoscopie, 4 résections à visée R0, 1 ischémie colique per-opératoire
<b>Enucléation pancréatique</b>	1	Tumeur endocrine bien différenciée
<b>Surrénalectomie</b>	1	Incidentalome

- Test d'étanchéité et sonde naso-gastrique

En fin d'intervention, un test d'étanchéité per-opératoire à l'indigo carmin ou au bleu de méthylène a été réalisé chez 22 patients (17,7 %). Il s'agissait de 20 gastrectomies totales et de 2 gastrectomies partielles.

Une sonde naso-gastrique a été posée en fin d'intervention sous contrôle du chirurgien dans 89 cas (71,7 %). Il s'agissait de 40 gastrectomies totales et de 49 gastrectomies partielles.

Une jéjunostomie ou une sonde naso-jéjunale d'alimentation ont été mises en place en fin d'intervention chez respectivement 24 (19,3 %) et 46 (37,1 %) patients.

- Durée et pertes sanguines opératoires

La durée opératoire moyenne était de 208,07 minutes (93-420).

Le volume de pertes sanguines moyen était de 265,21 ml (0-2500). Une transfusion per-opératoire a été nécessaire chez 11 patients (8,8 %). En moyenne, le nombre de culots globulaires transfusés chez ces patients était de 2,46 (2-4).

### 3. Données anatomopathologiques

- Taille tumorale et marge proximale

Dans notre cohorte, la taille moyenne de la tumeur (diamètre maximal) était de 56,9 mm (8-160). En cas de gastrectomie partielle, la marge de sécurité proximale moyenne était de 42,37 mm (0-100). En cas de gastrectomie totale, elle était de 35,48 mm (0-80).

- Type histologique

La tumeur était peu différenciée dans 54 % des cas (67 patients), bien différenciée dans 15,4 % des cas (19 patients), et moyennement différenciée dans 30,6 % des cas (38 patients).

Un adénocarcinome à cellules indépendantes (ADCI) était retrouvé chez 48 patients (38,7 %). Une invasion péri-nerveuse était rapportée chez 39 patients (31,4 %) et des embols vasculaires chez 61 patients (49,2 %). Le diagnostic de limite gastrique a été posé sur la pièce opératoire chez 14 patients (11,3 %).

- Stade tumoral pT

La distribution du stade pT est rapportée dans le tableau VII. Les tumeurs étaient majoritairement classées pT3 (56 / 124 ; 45,1 %). Une tumeur superficielle ou « early gastric cancer » ( $\leq$  pT1) était observée chez 29 patients (23,4 %).

- Envahissement ganglionnaire

Il existait un envahissement ganglionnaire chez 71 patients (57,3 %). La distribution des stades pN est présentée dans le tableau VII.

Le nombre moyen de ganglions examinés par pièce opératoire était de 23,6 (3-60). En cas d'envahissement ganglionnaire, le nombre moyen de ganglions envahis était de 8,94 (1-45).

Le ratio ganglionnaire moyen était de 0,228 (0 - 1). La répartition entre les différents groupes de ratio ganglionnaires est présentée dans le tableau VII.

Le nombre de ganglions examinés était inférieur à 15 chez 27 patients (21,8 %), égal ou supérieur à 15 chez 95 patients (76,6 %), et non connu chez 2 patients.

Le nombre minimum nécessaire pour l'expertise anatomopathologique n'était pas obtenu chez 22 patients (36,1 %) lors de la réalisation d'un curage ganglionnaire limité ( $\geq 15$ ).

Lors d'une lymphadénectomie étendue, moins de 25 ganglions étaient examinés chez 26 patients (41,3 %).

- Stade M

Des métastases synchrones de l'adénocarcinome gastrique ont été diagnostiquées lors de la gastrectomie chez 5 patients (4 %). 4 patients avaient une métastase hépatique et 1 une localisation colique droite. L'exérèse chirurgicale a été considérée R0 et l'ablation des métastases a été réalisée dans le même temps opératoire dans tous les cas. Dans 3 cas il a été réalisé un curage limité et dans 2 cas un curage étendu.

- Stade R

Chez huit patients la résection a été microscopiquement incomplète (R1). Il s'agissait de 6 gastrectomies totales et de 2 gastrectomies partielles. Ces huit patients ont été exclus dans l'analyse de la survie à long terme.

- Stade UICC

La distribution des stades tumoraux selon la classification UICC est rapportée dans le tableau VII.

Tableau VII Répartition des données anatomopathologiques

		Nombre de patients	
pT	is	3	2,4 %
	1	26	21 %
	2	22	17,7 %
	3	56	45,2 %
	4	17	13,7 %
pN	0	53	42,8 %
	1	17	13,7 %
	2	22	17,7 %
	3a	20	16,1 %
	3b	12	9,7 %
Ratio ganglionnaire			
	LNR 0 (=0)	53	42,8 %
	LNR 1 (0<LNR<0,1)	13	10,5 %
	LNR 2 (0,1≤LNR≤ 0,25)	21	16,9 %
	LNR 3 (LNR>0,25)	37	29,8 %
pM	0	119	96 %
	1	5	4 %
R	0	116	93,5 %
	1	8	6,5 %
Stade UICC			
	0	3	2,5 %
	1a	33	26,6 %
	1b	17	13,7 %
	2a	17	13,7 %
	2b	2	1,6 %
	3a	18	14,5 %
	3b	22	17,7 %
	3c	7	5,7 %
	4	5	4%
Nombre de ganglions examinés			
	< 15	27	21,8 %
	≥ 15	95	76,6 %
	Non connu	2	1,6 %

#### 4. Données post-opératoires

La durée moyenne d'hospitalisation était de 18,7 jours (6-85).

La durée moyenne du jeûne post-opératoire était de 9,1 jours (3-42). La durée moyenne avant ablation de la sonde naso gastrique était de 5,37 jours (1-60). La durée moyenne de nutrition entérale en post-opératoire par sonde naso-jéjunale ou par jéjunostomie était de 25,61 jours (2-90).

Un test d'étanchéité post-opératoire par ingestion de bleu de méthylène et/ou de produit radio-opaque a été réalisé chez 60 patients. Il s'agissait de 55 gastrectomies totales, 1 dégastrogastrectomie et 4 gastrectomies partielles. Ces tests ont mis en évidence chez 5 patients une fistule anastomotique. Ils avaient tous eu une gastrectomie totale.

- Mortalité post-opératoire

Dans notre étude, la mortalité post-opératoire était de 2,4 % (3/124). Les causes de décès sont rapportées dans le tableau VIII. Il n'y a eu aucun décès per-opératoire.

Tableau VIII Causes de décès post-opératoire

	Age	Curage	Gastrectomie	Date décès J	Causes de décès post opératoire
<b>Patient 1</b>	60	D 1,5	Totale	13	Choc septique d'origine pulmonaire
<b>Patient 2</b>	72	D 1,5	Totale	10	Péritonite par nécrose du moignon duodénal
<b>Patient 3</b>	81	D 1,5	Totale	23	Détresse respiratoire aigue, inhalation secondaire par iléus fonctionnel

Un quatrième patient est décédé à J 65. Il était sorti du service à J 39. Le décès est survenu à la suite d'une péritonite à la baryte après opacification digestive haute. Ces quatre patients n'ont pas été inclus dans l'analyse à long terme.

- Morbidité post-opératoire

Dans notre série, 62 patients (50 %) ont eu au moins une complication post-opératoire. Il s'agissait de 43 complications chirurgicales et 33 complications médicales.

Une fistule anastomotique post-opératoire a été diagnostiquée chez 14 patients (22,6 %). Il s'agissait de la complication post-opératoire la plus fréquente. Une fistule duodénale a été retrouvée chez 8 patients (12,3 %) et 7 patients (11,3 %) ont eu une complication post-opératoire respiratoire.

Les complications post-opératoires ont été classées selon la classification de Clavien et Dindo dans le tableau IX.

Tableau IX Répartition des patients selon la classification de Clavien et Dindo

<b>Classification</b>	<b>Nombre de patients</b>
<b>0</b>	62 (50%)
<b>1</b>	12 (9,7%)
<b>2</b>	28 (22,6%)
<b>3</b>	9 (7,3%)
<b>3a</b>	6 (4,9%)
<b>3b</b>	3 (2,4%)
<b>4</b>	10 (8%)
<b>4a</b>	7 (5,6%)
<b>4b</b>	3 (2,4%)
<b>5</b>	3 (2,4%)

Dans notre série, le taux de complications majeures selon la classification de Clavien et Dindo était de 17,7 % (22 patients). Le détail des 22 complications majeures est présenté dans le tableau X.

Tableau X Détails des complications majeures par patient

Patient	Age	Gastrectomie	Curage	Complication	Clavien
1	57	Totale	D2	Fistule duodénale	3a
2	82	Partielle	D1	Iléus et abcès profond	3a
3	72	Partielle	D1,5	Pancréatite aigue	3a
4	55	Totale	D2	Fistule pancréatique	3a
5	61	Partielle	D1,5	Fistule duodénale et cholécystite alithiasique	3a
6	68	Totale	D2	Fistule pancréatique et embolie pulmonaire	3a
7	84	DGG	D1	Péritonite par lâchage de jejunostomie	3b
8	80	Totale	D1	Fistule oeso-jéjunale	3b
9	78	Totale	D1	Fistule oeso-jéjunale	3b
10	74	Partielle	D1,5	Fistule gastro-jéjunale et insuffisance rénale aigue	4a
11	74	Totale	D1	Fistule oeso-jéjunale et souffrance myocardique	4a
12	77	Partielle	D1,5	Fistule duodénale et surinfection pulmonaire	4a
13	82	Totale	D1	Fistule oeso-jéjunale et surinfection pulmonaire	4a
14	71	Totale	D1,5	Décompensation respiratoire	4a
15	58	Totale	D2	Fistule oeso-jéjunale et sepsis sur cathéter	4a
16	73	DGG	D1	Fistule oeso-jéjunale et insuffisance respiratoire	4a
17	69	Partielle	D1,5	Nécrose colon transverse	4b
18	69	DGG	D1	Fistule oeso-jéjunale	4b
19	63	Partielle	D1	Fistule duodénale	4b
20	60	Totale	D1,5	Choc septique d'origine pulmonaire	5
21	72	Totale	D1,5	Péritonite par nécrose du moignon duodénal	5
22	81	Totale	D1,5	Détresse respiratoire aigue secondaire à une inhalation	5

DGG : dégastrogastrectomie

- Prise en charge des complications post-opératoires (tableau XI)

Une reprise chirurgicale a été nécessaire pour 9 patients (7,3 %). Le délai moyen avant la reprise chirurgicale était de 7,2 jours (2-18). La cause de la reprise était une fistule anastomotique dans 5 cas.

Tableau XI Détails des reprises chirurgicales

	Age	Gastrectomie	Curage	Indication	Délai post op
Patient 1	70	Partielle	D1	Fistule oeso-jéjunale	J 2
Patient 2	63	Partielle	D1	Fistule duodénale	J 3
Patient 3	75	Totale	D1,5	Fistule oeso-jéjunale	J 3
Patient 4	79	Totale	D1	Fistule oeso-jéjunale	J 7
Patient 5	74	Partielle	D1	Fistule gastro-jéjunale	J 7
Patient 6	72	Partielle	D1,5	Fistule duodénale	J 8
Patient 7	70	Totale	D1,5	Nécrose du colon transverse	J 8
Patient 8	84	Totale	D1	Péritonite par lâchage de la jéjunostomie	J 9
Patient 9	62	Partielle	D1,5	Fistule duodénale et cholécystite alithiasique	J 18

## 5. Facteurs de risques de morbidité post-opératoire

- Analyse univariée

En analyse univariée (tableau XII), les facteurs de risque de morbidité post-opératoire après gastrectomie pour adénocarcinome était un score ASA supérieur ou égal à 3 ( $p=0,0441$ ), et la résection d'un autre organe ( $p=0,0375$ ) lors de la même procédure chirurgicale. les réalisations d'un curage étendu, d'une splénectomie ou d'une spléno-pancréatectomie, d'une gastrectomie totale, d'une anse en Y, n'étaient pas significativement associés à une morbidité post-opératoire plus élevée.

Tableau XII Analyse univariée des facteurs de complications post-opératoires

Paramètres	Pas de complication	Complications	p
Age moyen	67,661	68,484	0,7034
Sexe M	44	42	0,6968
ASA $\geq 3$	12	22	<b>0,0441</b>
IMC pré-opératoire moyen	24,6	24,7	0,8922
Dénutrition pré-opératoire	20	21	0,7458
Immunonutrition pré-opératoire	8	6	0,7776*
Chimiothérapie néoadjuvante	8	9	0,7940
Gastrectomie totale	29	35	0,2809
Nbre de ganglions examinés moyen	22,8	23,1	0,9059
Expérience - de 10 interventions	29	24	0,3640
Chirurgien junior	17	13	0,4015
Résection complémentaire	7	16	<b>0,0375</b>
Durée opératoire (minutes)	197,632	218,169	0,1320
Saignement per-opératoire (ml)	215,957	316,667	0,2525
Transfusion per-opératoire	4	7	0,5295*
Pancréatectomie gauche	5	4	0,7292*
Splénectomie	13	12	0,8229

\* Test de Fisher

En analyse multivariée (tableau XIII), le score ASA  $\geq 3$  et la réalisation d'une résection complémentaire n'étaient pas significativement associés à la survenue d'une complication post-opératoire.

Tableau XIII Analyse multivariée des facteurs de morbidité post-opératoire

	<b>p</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Intervalle de confiance à 95 %</b>
<b>ASA <math>\geq 3</math></b>	0,0743	2,132	0,928-4,896
<b>Résection complémentaire</b>	0,0656	2,52	0,942-6,761

## 6. Analyse de la survie

L'analyse à long terme portait sur 112 patients. Les patients exclus de cette analyse étaient les 3 patients décédés durant la période post-opératoire, et les 8 patients ayant eu une résection non curative (R1). Un douzième patient, décédé au 69<sup>ème</sup> jour post-opératoire après sa sortie d'hospitalisation d'une péritonite à la baryte lors d'un examen radiologique, a également été exclu de l'analyse.

Le suivi moyen était de 35,65 mois (1-139,33). Le suivi moyen des patients non décédés était de 48,9 mois (12,17-139,33).

- Traitement adjuvant

Un traitement adjuvant a été administré chez 51 patients (45,5 %). Trente et un patients (27,7 %) ont eu une radio-chimiothérapie post-opératoire selon le protocole décrit par Mac Donald <sup>(6)</sup>. Vingt patients (17,9 %) ont eu une chimiothérapie adjuvante. Parmi les 17 patients ayant eu une chimiothérapie néo-adjuvante, 15 ont eu une chimiothérapie post-opératoire et 2 n'ont pas eu de traitement adjuvant.

- Survie sans récurrence

Durant la période de suivi, 39,3 % des patients (44/112) ayant eu une gastrectomie curative (R0) ont présenté une récurrence. La durée moyenne de survie sans récurrence chez ces patients était de 13,4 mois (1,7 - 71,3). Le taux de survie sans récurrence à 5 ans selon la méthode de Kaplan Meier était de 41,1 % (figure 4). Les localisations des récurrences sont présentées dans le tableau XIV.

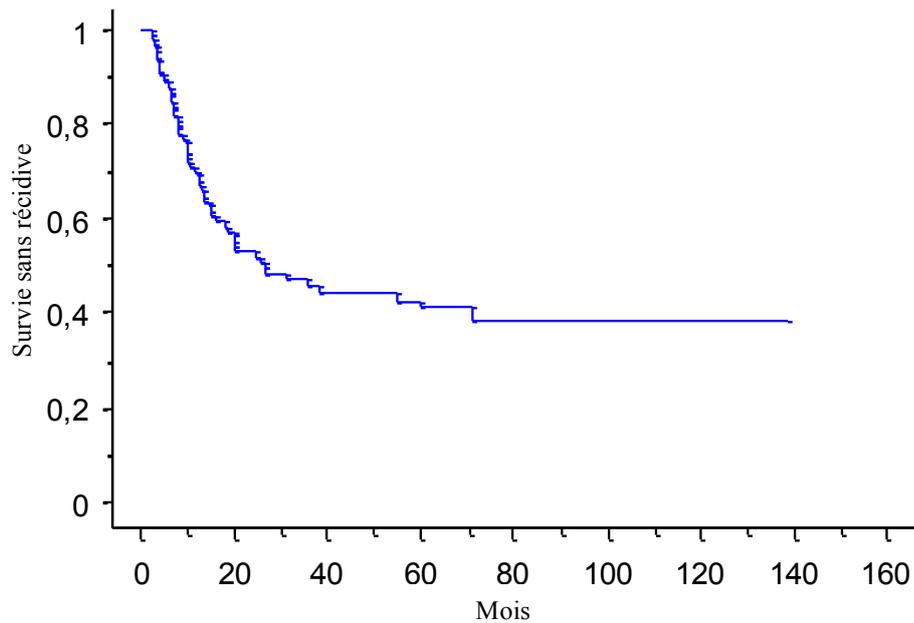


Figure 4 Survie sans récurrence en mois selon la méthode de Kaplan Meier

Tableau XIV Distribution des localisations des récurrences.

Localisation récurrence		
Carcinose péritonéale	26	59,1 %
Hépatique	12	27,3 %
Pulmonaire	4	9,1 %
Locorégionale	8	18,2 %
Cutanée	1	2,3 %
Adénopathie inguinale	1	2,3 %

- Survie globale

Pendant la durée du suivi à long terme, 50 patients sont décédés. Le taux de survie globale à 5 ans (figure 5) selon la méthode de Kaplan Meier était de 45,2%.

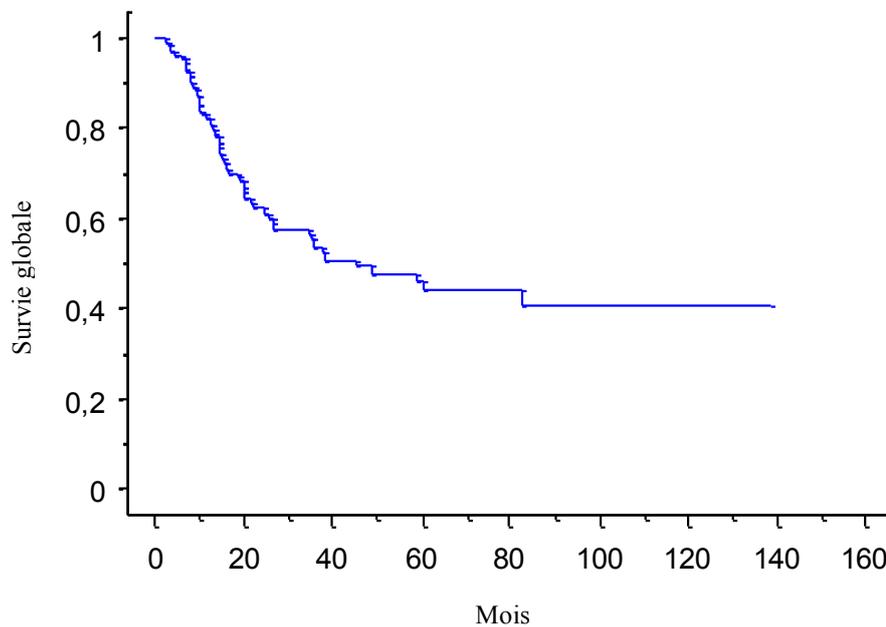


Figure 5 Survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier

- Facteurs pronostiques de survie globale (tableau XV)

En analyse univariée, la dénutrition pré-opératoire, la localisation tumorale, le type de gastrectomie, le stade pT, le stade tumoral TNM, l'invasion péri-nerveuse, les embols vasculaires, la différenciation tumorale, le stade pN (figure 6), la présence d'un contingent majoritaire de cellules indépendantes (Adénocarcinome à cellules indépendantes : ADCI) (figure 7) et le ratio ganglionnaire (figure 8) étaient retrouvés comme facteurs pronostiques de survie globale.

Tableau XV Analyse univariée des facteurs pronostiques de survie globale

Paramètres		Taux de survie globale à 5 ans (%)	p
Sexe	H	38,3	0,2345
	F	59,5	
Age lors de l'intervention	< 70 ans	45,9	0,5568
	≥ 70 ans	42	
Score ASA	1-2	46,8	0,4760
	3-4	35,6	
Dénutrition pré-opératoire	Non	52,5	<b>0,0001</b>
	Oui	22,3	
Localisation tumorale	1/3 inférieur	58,2	<b>0,0001</b>
	1/3 moyen	52,4	
	1/3 supérieur	47,1	
	Pangastrique	7,7	
Expérience de l'opérateur	- de 10 interventions	48,3	0,4622
	+ de 10 interventions	40,5	
Ancienneté de l'opérateur	Chef de clinique	42,7	0,7668
	Senior	48	
Type de gastrectomie	Partielle	61,3	<b>0,0043</b>
	Totale	28,4	
Type de lymphadénectomie	D1	42,7	0,4950
	D1,5	51,4	
	D 2	42	
Splénectomie ou spléno-pancréatectomie	Non	53,6	0,2535
	Oui	42	
Complication post-opératoire majeure	Non	48,7	0,1855
	Oui	28,4	
pT	≤ 1	85,1	<b>&lt; 0,0001</b>
	2	36,9	
	3	32,4	
	4	19,2	
pN	0	69,1	<b>&lt; 0,0001</b>
	1	53	
	2	25,7	
	3a	16,7	
	3b	10	
Stade UICC	1	72	<b>&lt; 0,0001</b>
	2	32,1	
	3	19,3	
	4	0	
Différenciation tumorale	Peu	33,4	<b>0,0259</b>
	Moyennement	65,2	
	bien	61,1	
ADCI	Non	60,7	<b>&lt; 0,0001</b>
	Oui	21,9	
Invasion péri-nerveuse	Non	61,7	<b>&lt; 0,0001</b>
	Oui	13	
Embols vasculaires	Non	70,4	<b>&lt; 0,0001</b>
	Oui	21,1	
Moins de 15 ganglions observés	Non	53,3	0,4317
	Oui	42,3	
Ratio ganglionnaire	LNR 0 (= 0)	68,2	<b>&lt; 0,0001</b>
	LNR 1 (0 < LNR < 0,1)	63,6	
	LNR 2 (0,1 ≤ LNR ≤ 0,25)	22,8	
	LNR 3 (LNR > 0,25)	12,1	

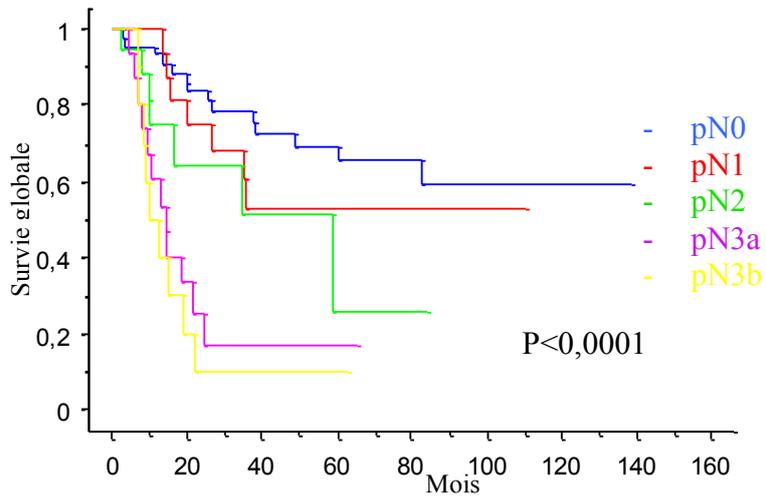


Figure 6 Survie globale en fonction du stade pN

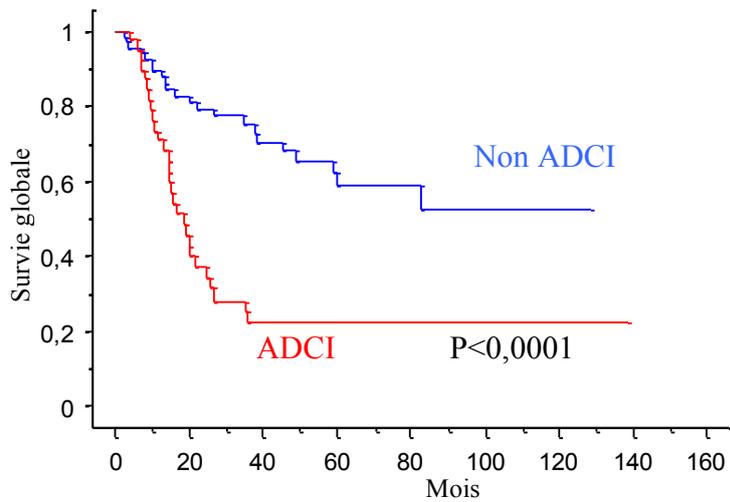


Figure 7 Survie globale en fonction de la présence d'un contingent majoritaire de cellules indépendantes (ADCI)

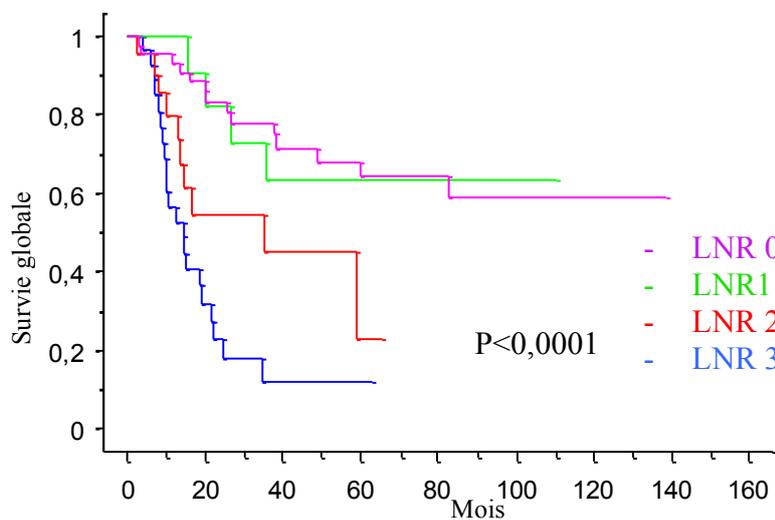


Figure 8 Survie globale en fonction du ratio ganglionnaire (LNR)

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le tableau XVI. Le ratio ganglionnaire, le stade pN, la présence de cellules indépendantes, l'invasion péri-nerveuse et la dénutrition étaient des facteurs pronostiques indépendants de survie globale selon le modèle de Cox des taux proportionnels. Le facteur pronostique le plus puissant était le ratio ganglionnaire. Le risque relatif de décès en cas de ratio ganglionnaire supérieur à 0,25 était 4,5 fois plus important qu'en cas de ratio ganglionnaire égal à 0.

Tableau XVI Analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie globale

	<b>p</b>	<b>Chi-2</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>Intervalle de confiance à 95 %</b>
<b>Invasion péri-nerveuse</b>	<b>0,0438</b>	4,065		
<b>Non</b>			1	
<b>Oui</b>			0,442	0,200-0,978
<b>ADCI</b>	<b>0,0358</b>	4,409		
<b>Non</b>			1	
<b>Oui</b>			0,420	0,187-0,944
<b>Dénutrition</b>	<b>0,0183</b>	5,565		
<b>Non</b>			1	
<b>Oui</b>			0,340	0,154-0,750
<b>pN</b>	<b>0,0357</b>	10,298		
<b>0</b>			1	
<b>1</b>	<b>0,0079</b>		0,471	0,153-1,405
<b>2</b>	<b>0,0103</b>		0,239	0,069-0,825
<b>3a</b>	<b>0,0236</b>		0,190	0,053-0,676
<b>3b</b>	<b>0,1770</b>		0,189	0,055-0,646
<b>Ratio ganglionnaire</b>	<b>0,0096</b>	11,429		
<b>LNR 0 (LNR = 0)</b>			1	
<b>LNR 1 (0 &lt; LNR &lt; 0,1)</b>	0,134		0,330	0,134-0,811
<b>LNR 2 (0,1 ≤ LNR ≤ 0,25)</b>	1,25		0,276	0,100-0,766
<b>LNR 3 (LNR &gt; 0,25)</b>	0,157		0,221	0,067-0,723

## B. Analyse comparative des lymphadénectomies

Notre cohorte a été divisée en deux groupes en fonction du type de curage ganglionnaire réalisé. Le groupe « C Limité » comportait 61 patients (49,2 %) ayant eu une lymphadénectomie D1. Le groupe « C Etendu » incluait 63 patients (50,8 %) ayant eu une lymphadénectomie étendue de type D1,5 ou D2.

### 1. Caractéristiques de la population

- Evolution par année (figure 9)

Depuis 2000, le nombre de gastrectomies réalisées a varié de 4 à 14 par an, avec une moyenne de 11 par an. La proportion de lymphadénectomies étendues par année est restée stable sur la période de l'étude (66 % en 2000 et 50 % en 2010).

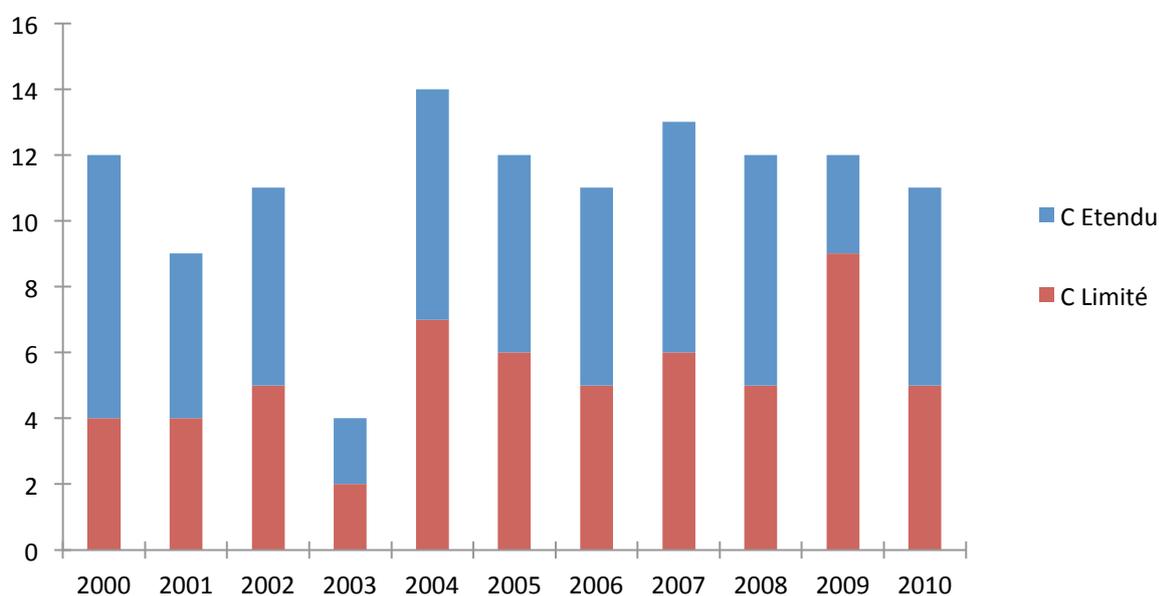


Figure 9 Répartition du nombre de gastrectomie et du type de curage ganglionnaire par année

- Données pré-opératoires

Les 2 groupes étaient comparables en terme de sexe ( $p=0,5093$ ). La moyenne d'âge du groupe « C Limité » était supérieure à celle du groupe « C Etendu » (70,1 vs 65,9). Cette différence était non significative ( $p=0,0591$ ). Le nombre de patients de plus de 70 ans était significativement plus faible dans le groupe « C Etendu » ( $p=0,0187$ ).

La figure 10 représente l'âge des patients au moment de l'intervention et le type de curage réalisé par tranche de 10 ans.

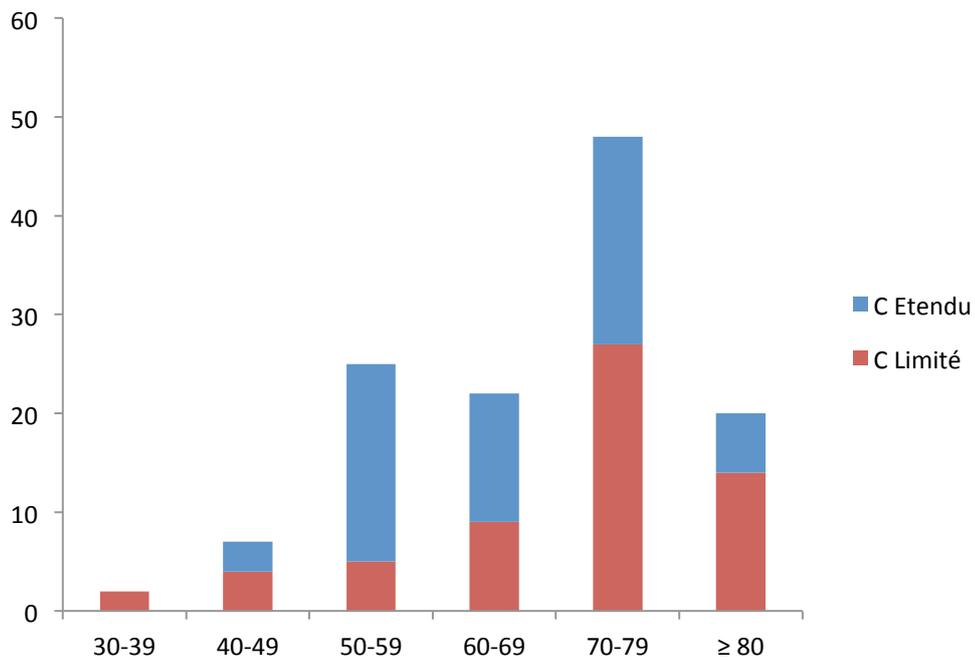


Figure 10 Age lors de l'intervention et type de curage par tranche d'âge de 10 ans

Les données pré-opératoires des deux populations sont répertoriées et comparées dans le tableau XVII. Les deux groupes étaient comparables en terme d'indice de masse corporelle, de dénutrition pré-opératoire et de chimiothérapie néo-adjuvante.

Tableau XVII

	Tous les patients n=124	C Limité n=61	C Etendu n=63	p
<b>Sexe</b>				0,5093
<b>H</b>	86	44	42	
<b>F</b>	38	17	21	
<b>Age moyen (min - max)</b>	67,6 (30-85)	70,08 (30-85)	65,91 (45-85)	<b>0,0591</b>
<b>Nombre de patients &gt; 70 ans (%)</b>	66 (53,2)	39 (63,9)	27 (42,8)	<b>0,0187</b>
<b>Score ASA (%)</b>				0,1366
<b>1</b>	17 (13,7)	6 (9,8)	11 (17,5)	
<b>2</b>	73 (57,3)	34 (55,6)	39 (61,9)	
<b>3</b>	31 (26,6)	18 (29,5)	13 (20,6)	
<b>4</b>	3 (2,4)	3 (4,9)	0	
<b>ATCD Diabète – Nbr patients (%)</b>	16 (12,9)	7 (11,4)	9 (14,3)	0,6407
<b>ATCD personnel cardio-vasc (%)</b>	30 (24,2)	18 (29,5)	12 (19)	0,1739
<b>ATCD familial de cancer dig (%)</b>	9 (7,5)	6 (9,8)	3 (4,7)	0,2763
<b>IMC pré-op moyen (min-max)</b>	25,17 (44-16,6)	25,58 (35,2-17,2)	24,74 (44-16,6)	0,3194
<b>Patients dénutris (%)</b>	41 (33,1)	17 (27,9)	24 (38,1)	0,1367
<b>Immunonutrition (%)</b>	14 (11,2)	5 (8,2)	9 (14,3)	0,2841
<b>Chimiothérapie néo-adjuvante (%)</b>	17 (13,7)	8 (13,1)	9 (14,3)	0,8497

## 2. Données per-opératoires

Les données per-opératoires des deux groupes sont rapportées dans le tableau XVIII.

La réalisation du type de curage n'était pas influencé par le nombre de procédures réalisées par l'opérateur ( $p = 0,2451$ ). Dans le groupe « C Etendu » la procédure était réalisée par un chirurgien sénior dans 85,7 % des cas contre 14,3% par un chef de clinique. Cette différence observée était statistiquement significative ( $p = 0,0088$ ).

Une lymphadénectomie étendue était plus fréquemment réalisée lors d'une gastrectomie totale qu'en cas de gastrectomie partielle. Cette différence était statistiquement significative ( $p=0,0016$ ).

Tableau XVIII Analyse comparative des données per-opératoires

	Tous les patients n=124	C Limité n=61	C Etendu n=63	p
<b>Expérience</b>				0,2451
≤ 10 interventions / chirurgien	62	34	28	
> 10 interventions / chirurgien	62	27	35	
<b>Ancienneté de l'opérateur</b>				<b>0,0088</b>
Sénior (%)	94 (75,8)	40 (65,6)	54 (85,7)	
Chef de clinique (%)	30 (24,2)	21 (34,4)	9 (14,3)	
<b>Type de gastrectomie</b>				<b>0,0016</b>
Gastrectomie partielle (%)	60 (48,4)	38 (62,3)	22 (34,9)	
Gastrectomie totale (%)	58 (46,8)	19 (31,1)	39 (61,9)	
Dégastrogastrectomie (%)	6 (4,8)	4 (6,6)	2 (3,2)	
<b>Résection d'un autre organe</b>	22 (17,7)	10 (16,4)	12 (19)	0,6989
<b>Transfusion per-op (%)</b>	11 (8,9)	4 (6,4)	7 (11,3)	0,3725
<b>Nbr de Culots globulaires moyen (min-max)</b>	2,46 (2-4)	2,5 (2-4)	2,43 (2-4)	0,4118
<b>Volume pertes sanguines en ml (min-max)</b>	265,21 (0-2500)	259,5 (0-2000)	271,11(0-2000)	0,8961
<b>Durée opératoire en min (min-max)</b>	208,07 (93-420)	195,6 (97-420)	220,05 (93-420)	0,0734

Il n'existait pas de différence entre les deux groupes en terme de nécessité d'une transfusion per-opératoire ni en nombre de culots transfusés ( $p = 0,3725$  ;  $p = 0,4118$ ).

Le volume de pertes sanguines moyen et la durée opératoire moyenne du groupe « C Etendu » étaient plus importants que dans le groupe « C Limité ». Ces différences observées étaient statistiquement non significatives ( $p=0,0734$  ;  $p=0,8961$ ). La répartition des durées opératoires est représentée dans la figure 11.

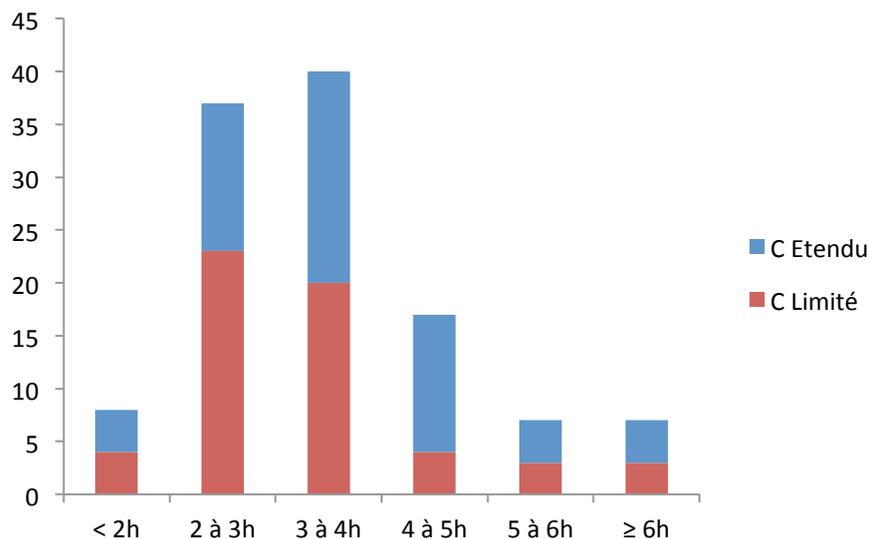


Figure 11 Répartition des durées opératoires par tranche d'une heure et par type de curage

### 3. Comparaison des données anatomopathologiques

Les données anatomopathologiques des deux groupes sont rapportées dans le tableau XIX. Les caractéristiques anatomopathologiques des deux groupes étaient comparables en terme de taille tumorale, de marge, de différenciation histologique, de ratio ganglionnaire, de stade pN et UICC. Le groupe « C Etendu » présentait significativement plus de stade pT4 ( $p=0,0347$ ).

Le nombre de ganglions examinés était significativement plus élevé dans le groupe « C Etendu » ( $p=0,0001$ ). Le groupe « C Limité » présentait significativement ( $p=0,0001$ ) plus de patient ayant un nombre de ganglions examinés insuffisant ( $<15$ ) selon la classification UICC.

Tableau XIX Résumé des données anatomopathologiques en fonction du curage réalisé

		Tous les patients n=124 (%)	C Limité n=61 (%)	C Etendu n=63 (%)	p
<b>pT</b>	<b>is</b>	3	2	1	0,6158*
	<b>1</b>	26	15	11	0,3295
	<b>2</b>	22	12	10	0,5798
	<b>3</b>	56	28	28	0,8705
	<b>4</b>	17	<b>4 (6,5)</b>	<b>13 (20,6)</b>	<b>0,0347*</b>
<b>pN</b>	<b>0</b>	53	25	28	0,9097
	<b>1</b>	17	10	7	
	<b>2</b>	22	11	11	
	<b>3a</b>	20	10	10	
	<b>3b</b>	12	5	7	
	<b>pM 1</b>	5	3	2	0,6798*
<b>pR 1</b>	8	6	2	0,1603*	
<b>Stade UICC</b>	<b>0</b>	3 (2,4)	2 (3,3)	1 (1,6)	0,5728
	<b>1</b>	50 (40,3)	23 (37,7)	27 (42,8)	
	<b>2</b>	19 (15,3)	12 (19,7)	7 (11,1)	
	<b>3</b>	47 (37,9)	21 (34,4)	26 (41,3)	
	<b>4</b>	5 (4,1)	3 (4,9)	2 (3,2)	
<b>Envahissement ganglionnaire</b>	71	36	35	0,6968	
<b>Nbr ganglions examinés</b>	23,34	<b>17,47</b>	<b>29,01</b>	<b>0,0001</b>	
<b>Nbr ganglions examinés &lt; 15</b>	27	<b>22 (36,1)</b>	<b>5 (7,9)</b>	<b>0,0001</b>	
<b>Nbr ganglions envahis</b>	8,94	7,53	10,61	0,1652	
<b>Ratio ganglionnaire</b>	0,227	0,232	0,217	0,7844	
<b>LNR</b>				0,6803	
<b>LNR0</b>	53	25	28		
<b>LNR1</b>	13	5	8		
<b>LNR2</b>	21	12	9		
<b>LNR3</b>	37	19	18		
<b>Taille tumorale en mm</b>	56,99	55,05	59,1	0,5902	
<b>Marge proximale en mm</b>	36,37	33,92	38,87	0,3805	
<b>Peu différenciée</b>	67 (54)	36 (59)	31(49,2)	0,2731	
<b>ADCI</b>	48	25	23	0,6089	
<b>Invasion péri-nerveuse</b>	40	15	25	0,0723	
<b>Embols vasculaires</b>	62	27	35	0,2085	
<b>Linite</b>	14 (11,3)	8 (13,1)	6 (9,5)	0,5276	

\* test de Fisher

- Analyse des relais ganglionnaires envahis

Le détail des relais ganglionnaires envahis est présenté dans la figure 12. Le relais ganglionnaire le plus souvent envahi était le numéro 3 (ganglion de la petite courbure). En cas de curage étendu, les relais ganglionnaires les plus fréquemment envahis étaient les relais n° 3 et 7.

Dans le groupe « C Etendu », parmi les 35 patients ayant un envahissement ganglionnaire, 15 patients avaient un envahissement des ganglions des 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> groupes péri-gastriques (N1 et N2). Douze patients avaient seulement un envahissement du groupe N1 (relais 1 à 6 en cas de gastrectomie totale). Quatre patients avaient seulement un envahissement des ganglions du groupe N2 (groupe 7, 8, 9, 10, 11 en cas de gastrectomie totale). Le détail des relais ganglionnaires envahis n'était pas décrit dans le compte-rendu anatomopathologique de 4 patients.

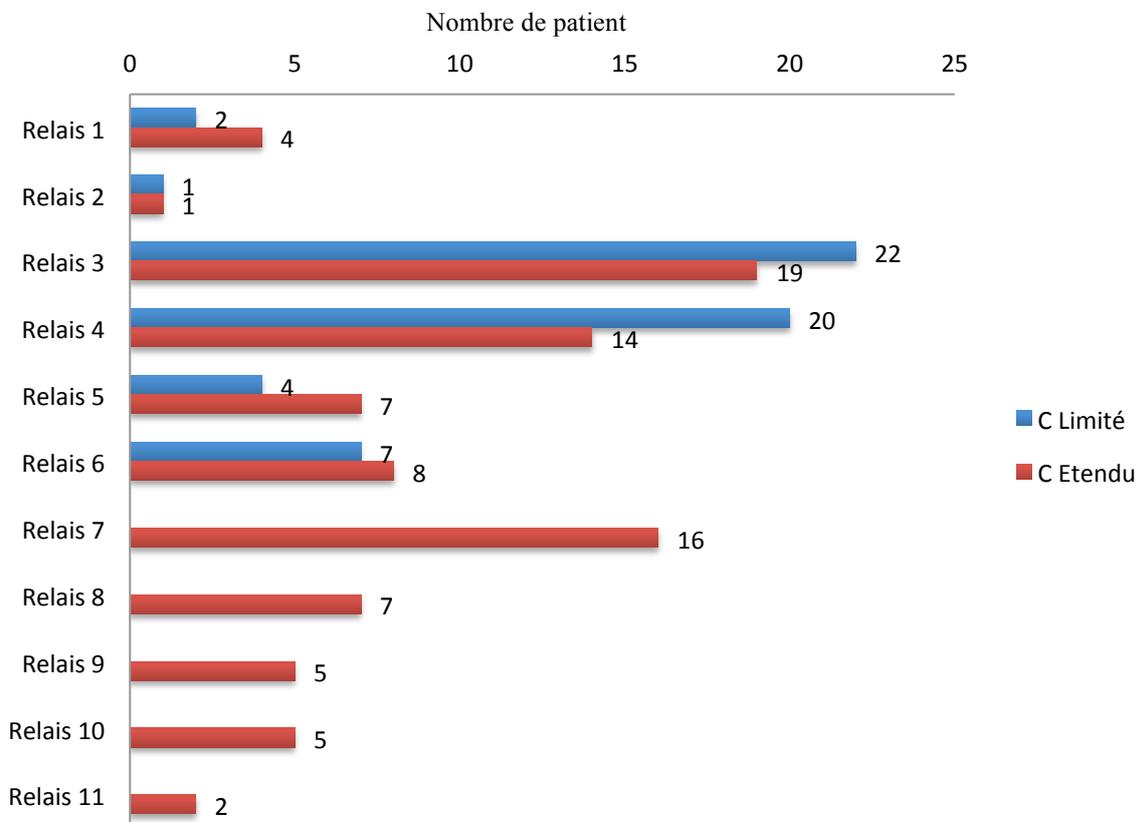


Figure 12 Répartition des relais ganglionnaires envahis en fonction du type de curage

#### 4. Données post-opératoires

Les données post-opératoires des deux groupes sont rapportées dans le tableau XX. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en terme de durée de jeûne, de durée de nutrition entérale et de durée d'hospitalisation.

Tableau XX Données post-opératoires

	<b>Tous les patients n=124</b>	<b>C Limité n=61</b>	<b>C Etendu n=63</b>	<b>p</b>
Durée du jeûne post-op (min-max)	9,04 (3-42)	8,27 (3-42)	9,80 (4-42)	0,2127
Durée nutrition entérale (min-max)	25,6 (2-90)	25,7 (2-90)	25,5 (4-90)	0,9759
Durée hospitalisation (min-max)	18,7 (6-85)	18,35 (7-85)	19,05 (6-82)	0,7937

- Mortalité post-opératoire

Les 3 patients décédés en post-opératoire étaient dans le groupe « C Etendu » (p=0,2441 selon le test de Fisher).

- Morbidité post-opératoire

Le taux de morbidité était de 52,4 % (32/61) dans le groupe « C Limité » et de 47,6 % (30/63) dans le groupe « C Etendu » (p=0,5899). Le groupe « C Etendu » présentait plus de complications majeures, que le groupe « C Limité », mais cette différence n'était pas statistiquement significative (20,6% vs 14,7% ; p=0,3914).

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le taux de reprise chirurgicale (8,2% vs 6,3% ; p=0,7414).

## 5. Analyse comparative de la survie

- Sans récurrence (figure 13)

Le taux de survie sans récurrence à 5 ans était comparable dans les deux groupes (42 % vs 40,2 % ;  $p=0,8523$ ).

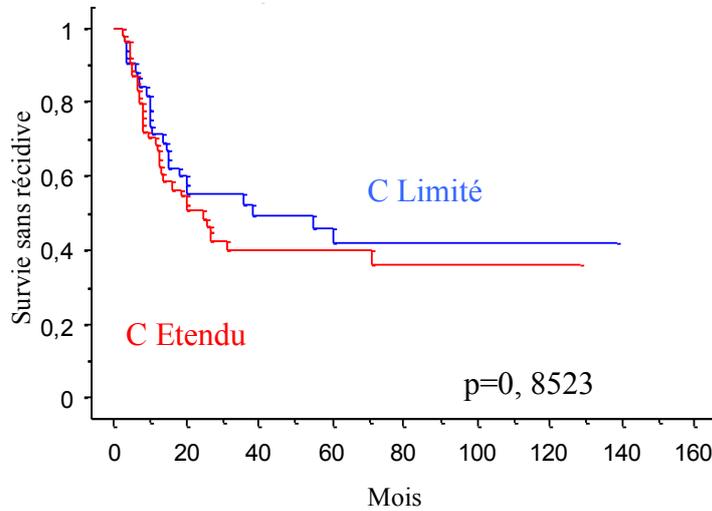


Figure 13 Survie sans récurrence des 2 groupes selon la méthode de Kaplan-Meier

- Survie globale (figure 14)

Les taux de survie globale à 5 ans des groupes « C Etendu » et « C Limité » étaient comparables (47,3 vs 44,4 ;  $p=0,8259$ ).

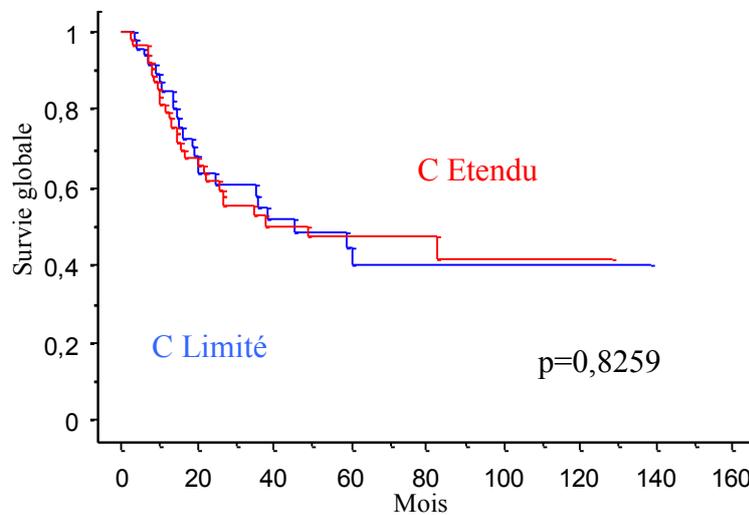


Figure 14 Survie globale des deux groupes selon la méthode de Kaplan-Meier

- Survie globale en fonction du type de curage (figure 15)

La survie globale à 5 ans était de 51,4 % en cas de curage D1,5 , 42,7 % en cas de curage D1 et de 41 % en cas de curage D2.

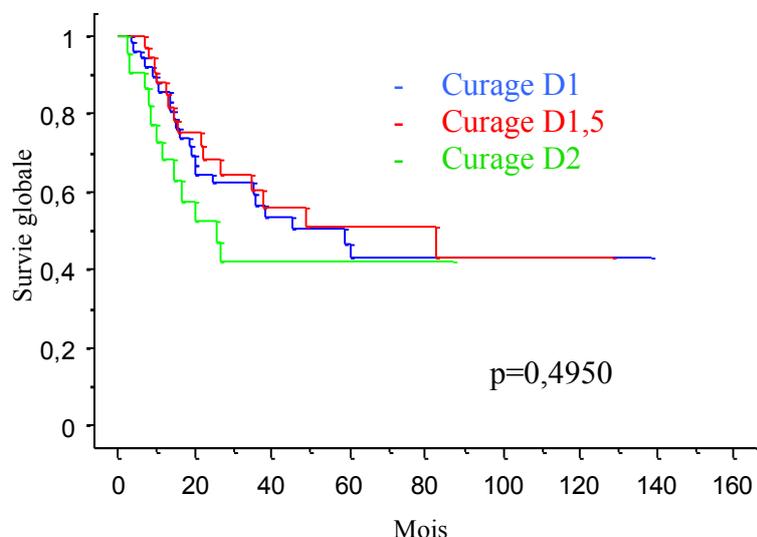


Figure 15 Influence du type de lymphadénectomie sur la survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier.

- Analyse en sous-groupe (Tableau XXI)

Lors de l'analyse en sous-groupe, il n'a pas été mis en évidence de différence significative de survie à 5 ans entre les deux groupes. Le groupe « C Etendu » avait une survie globale supérieure au groupe « C Limité » chez les patients classés pN2. Cette différence était proche de la significativité ( $p=0,0723$ ).

Tableau XXI Analyse en sous-groupe de la survie globale

Paramètres	C Limité	C Etendu	P
	Survie à 5 ans %	Survie à 5 ans %	
≤ pT1 (T. superficielle)	86,7	100	/
pT2	17,5	55,6	0,4571
pT3	29	34,9	0,4463
pT4	0	12	/
Nbr ganglions examinés > 15	33,6	47,7	0,5161
pN0	63,9	53,1	0,9937
pN+	24,4	32	0,2030
pN1	40	71,4	0,3039
pN2	0	20	<b>0,0723</b>
pN3	9,2	17,9	0,6074
STADE UICC I	72,8	71,2	0,8584
STADE UICC II	23,3	57,1	0,7219
STADE UICC III	20	24	0,8798
STADE UICC IV	0	0	/

## DISCUSSION

Le curage ganglionnaire est considéré comme une part importante du traitement chirurgical du cancer de l'estomac non métastatique. L'étendue de cette lymphadénectomie reste depuis de nombreuses années un sujet controversé. Aucun consensus international n'a, à ce jour, été défini.

Les différents types de lymphadénectomie ont été décrits par la JRSGC <sup>(16)</sup>. Au cours des années 80, les chirurgiens japonais ont développé la lymphadénectomie étendue de type D2 emportant les ganglions du groupe N2, le long de l'artère splénique, de l'artère hépatique commune, du tronc coeliaque et de l'artère gastrique gauche. En occident, la lymphadénectomie la plus fréquemment réalisée lors d'une gastrectomie à visée curative pour adénocarcinome est la lymphadénectomie D1, emportant uniquement les relais ganglionnaires péri-gastriques (groupe N1). Les équipes japonaises justifient la réalisation de la lymphadénectomie étendue par de larges essais rétrospectifs asiatiques <sup>(10; 11)</sup>. La réalisation d'une lymphadénectomie étendue améliorerait significativement la survie à distance par rapport à la lymphadénectomie D1. Malgré ces résultats, une majorité des chirurgiens occidentaux continue de réaliser des lymphadénectomies D1. En effet, aucun essai randomisé n'a prouvé le bénéfice de la lymphadénectomie étendue, mais au contraire une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire.

L'objectif de notre étude était d'analyser l'impact de l'étendue de la lymphadénectomie en terme de morbi-mortalité post-opératoire et de survie. Nous avons également étudié les données péri-opératoires afin d'identifier les facteurs de risque de morbi-mortalité post-opératoire et les facteurs pronostiques de survie des gastrectomies pour adénocarcinomes gastriques.

## **Mortalité post-opératoire**

Dans notre étude, le taux de mortalité post gastrectomie était de 2,4 %. Dans la littérature, le taux de mortalité post-opératoire est de 0,6 à 9,8 %<sup>(30; 31)</sup>.

Les facteurs pronostiques de mortalité retrouvés dans l'étude randomisée multicentrique hollandaise étaient l'âge supérieur à 65 ans, le sexe masculin, l'étendue de la lymphadénectomie et la réalisation d'une splénectomie<sup>(32)</sup>.

Dans notre série, les décès post-opératoires sont survenus dans un délai de 10 à 23 jours après l'intervention. Le faible nombre de patients dans notre étude ne permet pas de mettre en évidence de facteur de risque de mortalité post-opératoire. Les causes de décès étaient d'origine médicale dans un cas et chirurgicale dans 2 cas. Dans tous les cas, il avait été réalisé une lymphadénectomie étendue sans splénectomie (curage D1,5) et une gastrectomie totale. Dans l'étude randomisée italienne, la réalisation d'une gastrectomie totale était un facteur de risque de mortalité post-opératoire mais pas le type de lymphadénectomie<sup>(33)</sup>.

## **Morbidité post-opératoire**

Malgré l'amélioration au cours des dernières décennies des soins péri-opératoires et de la technique chirurgicale, la morbidité après gastrectomie pour cancer reste élevée, de 16,2 à 39 % selon les séries<sup>(34; 35)</sup>. Cette variabilité importante dans la littérature s'explique par les différences des caractéristiques des populations étudiées, des procédures thérapeutiques, mais aussi par la définition de la morbidité utilisée dans chaque étude. Ainsi, pour limiter la subjectivité dans l'analyse des complications, nous avons utilisé la classification de Clavien et Dindo. Dans notre série, nous avons pris en compte toutes les complications quelque soit le degré de gravité, le taux de morbidité post-opératoire était de 50 %.

Le taux de complications majeures selon la classification de Clavien et Dindo était de 17,7 %. Ce chiffre était cohérent avec les données récentes de la littérature. Pata et al. ont étudié les complications post gastrectomie totale et lymphadénectomie D1,5. Sur les 161 patients de leur étude, 27 (16,7 %) avaient une complication de grade supérieur ou égal à 3 selon la classification de Clavien et Dindo<sup>(36)</sup>.

## Facteurs de risque de morbidité post-opératoire

Les facteurs de risque de morbidité post gastrectomie pour cancer ont été largement étudiés dans la littérature<sup>(30; 34; 35; 37)</sup>. Ces facteurs peuvent être regroupés en paramètres pré et per-opératoires.

### Paramètres pré-opératoires

L'âge est retrouvé comme facteur de risque dans plusieurs séries rétrospectives<sup>(34; 37-39)</sup>, mais l'effet de l'âge sur la morbidité post gastrectomie reste discuté. Selon Jeong et al. , l'âge chronologique ne doit pas être un facteur limitant à la gastrectomie<sup>(40)</sup>. Dans cette série rétrospective portant sur 383 malades, l'âge (> 70 ans), comme dans notre étude, n'influçait pas la morbidité post-opératoire. En revanche, la présence de comorbidités pré-opératoires était un facteur de risque indépendant de morbidité post opératoire.

Dans notre étude, un score ASA  $\geq 3$  était, en analyse univariée, un facteur de risque de complication post-opératoire, mais pas en analyse multivariée du fait de la faible puissance de notre étude. Le score ASA est le reflet de l'état de santé pré-opératoire du patient et donc également du retentissement de ses comorbidités. Pata et al. ont montré que les sujets âgés (> 75 ans) avec un score ASA < 3 étaient éligibles à une gastrectomie avec lymphadénectomie étendue D2, sans majoration de la morbi-mortalité post-opératoire ni augmentation de la durée d'hospitalisation<sup>(36)</sup>.

Dans la littérature, l'immunonutrition pré-opératoire est recommandée avant toute chirurgie digestive cancérologique depuis 2005<sup>(41)</sup>. Elle permet une diminution de la morbidité infectieuse post-opératoire et de la durée d'hospitalisation<sup>(42)</sup>.

Dans notre série, la réalisation d'une immunonutrition pré-opératoire n'était pas un facteur protecteur de complications post-opératoires. Cependant elle n'a été rapportée que chez 14 patients, alors qu'elle est recommandée depuis 2005. Ce faible nombre de patients peut s'expliquer par le caractère rétrospectif de notre étude, la réalisation d'une immunonutrition n'étant pas toujours rapportée dans le dossier du patient lors de sa prescription.

## Paramètres per-opératoires

Les principaux paramètres per-opératoires retrouvés dans la littérature comme facteurs de risque de complications était le type de gastrectomie, l'étendue de la lymphadénectomie, la résection complémentaire d'autres organes, la durée opératoire et le volume de saignement per-opératoire <sup>(30, 38)</sup>.

Le type de résection gastrique est dicté principalement par la localisation tumorale et la nécessité de marges saines suffisantes. Dans notre série, la gastrectomie totale présente un taux supérieur mais non significatif de complications post-opératoires ( $p=0,2809$ ). Le risque accru de complications après gastrectomie totale dans la littérature est principalement lié à la survenue de fistule de l'anastomose oeso-jéjunale. Cette complication est la principale cause de reprise chirurgicale et de mortalité post-opératoire <sup>(43)</sup>.

Dans notre série nous avons constaté des résultats similaires, la complication la plus fréquente étant également la survenue d'une fistule anastomotique (11,7 %). Il s'agissait d'une complication majeure selon la classification de Clavien et Dindo dans 8 cas et 4 patients ont nécessité une reprise chirurgicale.

### Impact de l'étendue de la lymphadénectomie sur la morbidité post-opératoire

Dans les deux principaux essais randomisés occidentaux la morbidité post-opératoire était très largement augmentée après lymphadénectomie D2. Dans l'étude hollandaise menée par Bonenkamp<sup>(12)</sup>, la morbidité était de 43 % après curage D2, contre 25 % après curage D1 ( $p<0,0001$ ). L'essai randomisé anglais<sup>(13)</sup> retrouvait un taux de morbidité de 66 % après lymphadénectomie D2 et de 28 % après lymphadénectomie D1 ( $p<0,0001$ ). Les résultats des principaux essais randomisés sont présentés dans le tableau XXII.

Tableau XXII Principaux essais randomisés comparant les lymphadénectomies limitée (D1) et étendue (D2/D3)

	Curage	Nbr patients	Morbidité		Mortalité		% splénectomie	% Spléno. gche	Survie à 5 ans	
			%	p	%	p			%	p
Cuschieri et al. <sup>(13)</sup>	D1 /D2	200 / 200	28/46	0,0001	6,5/13	0,004	37	30	35/33	0,43
Bonenkamp et al. <sup>(12)</sup>	D1 /D2	380 / 311	25/43	0,0001	4/10	0,004	48	30	45/47	0,53
Deguili et al. <sup>(14)</sup>	D1 /D2	76 / 86	11/16	NS	1,3/0	NS	7,9	1,5	/	/

NS : Non significatif

L'analyse a posteriori de ces deux essais a montré que les principaux facteurs pronostiques de morbidité post gastrectomie étaient la splénectomie et la pancréatectomie gauche. Les risques relatifs de complications post-opératoires étaient respectivement de 3 et 3,4 dans l'essai hollandais <sup>(32)</sup>. L'étude anglaise retrouvait des résultats similaires. Dans ces essais, la splénectomie et la pancréatectomie gauche étaient réalisées de façon systématique en cas de gastrectomie totale pour permettre l'ablation des ganglions le long de l'artère splénique et du hile splénique lors de la réalisation d'une lymphadénectomie D2. Le taux de splénectomie et de pancréatectomie gauche étaient respectivement de 38 et 30 % dans l'essai hollandais et de 48 et 30 % dans l'essai anglais.

L'essai randomisé italien mené par Deguili et al. avait un taux de splénectomies de 7,9 % et un taux de pancréatectomies gauches de 1,5 % <sup>(33)</sup>. Dans cette étude, l'étendue de la lymphadénectomie n'était pas un facteur de risque de morbidité post-opératoire. Csendes et al. ont réalisé l'unique essai randomisé occidental évaluant la lymphadénectomie étendue avec et sans splénectomie <sup>(20)</sup>. Il n'y avait pas de différence en terme de mortalité post-opératoire mais le groupe de patients splénectomisés présentait significativement plus de complications septiques ( $p < 0,04$ ). Un essai randomisé coréen retrouvait des résultats similaires <sup>(21)</sup>. Ces données sont présentées dans le tableau XXIII.

Dans notre série, il n'a pas été retrouvé de différence de morbidité en fonction du type de curage ou du nombre de ganglions examinés. De plus, la splénectomie et la pancréatectomie gauche n'étaient pas associées à un risque de morbidité post-opératoire plus important. Cela peut s'expliquer par la faible proportion de splénectomies et de pancréatectomies gauches dans notre série, respectivement de 12,9 et 7,2 %, mais également par une sélection des malades ayant eu une lymphadénectomie étendue. Ainsi, dans le groupe « C Etendu », il y avait significativement moins de patients de plus de 70 ans ( $p = 0,0187$ ), et de façon non significative, moins de patient  $ASA \geq 3$  ( $p = 0,0852$ ).

**Tableau XXIII** Essais randomisés évaluant l'impact de la splénectomie lors de la lymphadénectomie

	Intervention	Nbr patients	Morbidité		Mortalité		Survie à 5 ans	
			%	p	%	p	%	p
Csendes et al. <sup>(20)</sup>	GT/ GT+S	97 / 90	39 / 50	0,04	3,1 / 4,4	0,7	36 / 42	> 0,5
Yu et al. <sup>(21)</sup>	GT / GT+S	103 / 104	8,7 / 15,4	0,142	1 / 1	1	48,8 / 54,8	0,503

GT : Gastrectomie totale GT + S : Gastrectomie totale et splénectomie

Nous avons également souhaité analyser à part l'impact de la résection d'un autre organe lors de la réalisation d'une gastrectomie (hors splénectomie et pancréatectomie gauche). La résection complémentaire d'un organe (principalement colique ou hépatique) était un facteur de risque en analyse univariée, comme l'avait déjà rapporté Park et al. dans une étude rétrospective portant sur 719 patients <sup>(30)</sup>.

Dans notre série, parmi le groupe de patients ayant eu une résection d'un autre organe, 10 avaient eu une cholécystectomie à visée systématique. Une cholécystectomie peut être réalisée de façon concomitante à la chirurgie gastrique pour permettre une décharge trans cystique en cas de fistule duodénale et pour prévenir la formation de calculs vésiculaires. Depuis les années 50, il a été supposé qu'il existait une augmentation de l'incidence de la formation des calculs vésiculaires après chirurgie gastrique <sup>(44)</sup>. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement connu. La gastrectomie influencerait la formation de lithiase vésiculaire en altérant la vidange vésiculaire et la sécrétion de cholecystokinine <sup>(45)</sup>. Gillen et al. , dans une revue de la littérature, a évalué à 6 % le risque de développer une lithiase symptomatique après gastrectomie <sup>(46)</sup>. Le taux de morbidité de la cholécystectomie concomitante à une chirurgie oeso-gastrique était évalué à 0,95% alors qu'il était calculé à 0,45% lors de la cholécystectomie à distance. Actuellement, il n'existe pas d'argument dans la littérature justifiant la réalisation d'une cholécystectomie prophylactique systématique lors d'une gastrectomie pour cancer. Les résultats d'un large essai multicentrique randomisé sont attendus <sup>(47)</sup>.

D'autres explications de la morbidité plus élevée après lymphadénectomie D2 ont été avancées dans la littérature. La lymphadénectomie étendue est une procédure plus longue, plus hémorragique, et qui nécessite un apprentissage spécifique. Une étude prospective italienne a montré l'existence d'une courbe d'apprentissage permettant une diminution de la morbi-mortalité post-opératoire <sup>(48)</sup>. Lee et al. ont évoqué une courbe d'apprentissage de 23 procédures <sup>(49)</sup>. Dans l'essai randomisé hollandais, le nombre de procédures était seulement de 1,4 par hôpital et par an. Cette faible expérience est un des facteurs pouvant également expliquer la forte morbi-mortalité post-opératoire après lymphadénectomie étendue dans cette étude.

Dans notre série, le nombre d'interventions réalisées et l'ancienneté du chirurgien n'étaient pas des facteurs de risque de morbidité post-opératoire. Mais notre analyse est limitée par le nombre important de chirurgiens et le faible nombre de procédures par chirurgien. D'autre part, la lymphadénectomie étendue était réalisée significativement plus souvent par un chirurgien sénior ( $p=0,0088$ ).

### **Facteurs pronostiques de survie**

L'identification des facteurs pronostiques du cancer gastrique est essentielle pour prédire la survie des patients, permettre une stadification et ainsi déterminer la stratégie thérapeutique la plus adaptée à chaque patient.

Dans notre étude, la survie sans récurrence à 5 ans était de 41,1 %. La localisation des récurrences était péritonéale dans 59 % des cas, hépatique dans 27,3 % des cas, et locorégionale dans 18,2 % des cas. La survie globale à 5 ans selon Kaplan Meier était de 45,2 % dans notre étude. Ces résultats sont comparables aux taux de survie retrouvés dans la série de l'AFC<sup>(50)</sup>. Les facteurs pronostiques de survie globale en analyse multivariée étaient la dénutrition pré-opératoire, l'invasion péri-nerveuse, l'adénocarcinome à cellules indépendantes, le stade pN et le ratio ganglionnaire.

Le statut nutritionnel pré-opératoire a été principalement évalué dans la littérature par le taux d'albumine sérique. L'hypo-albuminémie a été décrite comme facteur pronostique péjoratif de survie après résection des cancers du colon, des ovaires, de l'utérus ou du cardia<sup>(51-53)</sup>. Dans notre série, le statut nutritionnel pré-opératoire des patients n'a pas été défini par le taux sérique d'albumine mais par l'indice de masse corporelle et la perte de poids. Ces critères ont permis de définir les patients dénutris selon les critères de la SFNEP<sup>(23)</sup>. Ainsi dans notre étude, 41 patients étaient dénutris en pré-opératoire. Parmi eux, 32 avaient une perte de poids supérieure à 10 %. Nous avons retrouvé que la dénutrition pré-opératoire était un facteur pronostique péjoratif de survie globale en analyse multivariée ( $p=0,0183$ ). Notre travail est le premier à avoir mis en évidence un impact de la dénutrition pré-opératoire selon les critères de la SFNEP sur la survie à long terme après résection à visée curative du cancer gastrique. Ce résultat devra être confirmé dans des études plus larges, et l'impact de la nutrition péri-opératoire sur la survie devra être évalué.

Dans notre série, l'invasion péri-nerveuse était un facteur pronostique péjoratif de survie en analyse multivariée après résection gastrique à visée curative. Peu d'études ont étudié l'impact pronostique de l'invasion péri-nerveuse dans le cancer gastrique. Dans un travail rétrospectif portant sur 238 patients, Bilici et al. ont montré que l'invasion péri-nerveuse était un facteur péjoratif indépendant de survie globale ( $p=0,001$ ) et de survie sans récurrence ( $p=0,009$ )<sup>(54)</sup>.

L'adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes (ADCI) est défini selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé comme une tumeur constituée d'un contingent majoritaire de cellules isolées, comportant ou non une vacuole de mucus intracytoplasmique appelée bague à chaton<sup>(55)</sup>. L'incidence des ADCI est en augmentation en Occident et représente 28 à 70 % des séries occidentales<sup>(56-58)</sup>. Dans notre étude, un ADCI était retrouvé chez 38,7 % des patients. La présence d'un ADCI était associée à une survie plus faible (60,7% vs 21,9 %) en analyse multivariée ( $p=0,004$ ). Les études ayant cherché à évaluer le pronostic des adénocarcinomes à cellules indépendantes rapportent des résultats contradictoires. Pour les tumeurs superficielles, il semble que les ADCI aient un pronostic favorable<sup>(59)</sup>. Mais pour les tumeurs avancées les résultats sont discordants, certaines études retrouvant un pronostic équivalent<sup>(60)</sup> ou moins bon que les adénocarcinomes sans cellule indépendante<sup>(61; 62)</sup>. Une des études les plus abouties est celle de Piessen et al. parue en 2009 dans *Annals of Surgery*<sup>(62)</sup>. Il s'agissait d'une étude cas-témoin portant sur 159 patients, appariés selon l'âge, le sexe, le score ASA, la localisation tumorale, et le stade pTNM. Les ADCI réséqués avaient plus souvent une récurrence péritonéale et un envahissement ganglionnaire. Dans cette étude, la présence d'un ADCI était un facteur indépendant péjoratif de survie, ce que nous avons également constaté dans notre série.

L'envahissement ganglionnaire et l'infiltration tumorale sont considérés comme les principaux facteurs pronostiques de survie après résection à visée curative des adénocarcinomes gastriques<sup>(19)</sup>. Dans notre série, en analyse univariée, les stades pT et pN étaient des facteurs pronostiques de survie, mais en analyse multivariée seul le stade pN était un facteur pronostique indépendant de survie globale. Le statut ganglionnaire (pN) est déterminé dans la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM, et récemment dans la 3<sup>ème</sup> édition de la classification japonaise, par le nombre de ganglions métastatiques retrouvés<sup>(18)</sup>. Il a été démontré la supériorité pronostique de ces classifications par rapport à la précédente classification japonaise<sup>(63)</sup>, où le statut ganglionnaire était déterminé par la localisation

anatomique des ganglions métastatiques et nécessitait une lymphadénectomie la plus étendue possible <sup>(64)</sup>. Cependant, la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM reste influencée, bien que d'une façon moindre, par le nombre de ganglions examinés. Celui-ci dépend de l'étendue de la lymphadénectomie réalisée, de la qualité de l'examen anatomopathologique, et du nombre de ganglions lymphatiques propre à chaque individu <sup>(65)</sup>.

Selon la classification UICC de 2009, le nombre de ganglions minimum à examiner pour permettre une stadification précise du statut ganglionnaire (pN) est estimé à 15. Si moins de 15 ganglions sont examinés, le stade pN peut être sous-estimé, selon le phénomène de migration de stade. Ce phénomène, aussi appelé de Will Roger, serait présent dans 10 à 15 % des cas <sup>(66-68)</sup>. En diminuant le nombre de ganglions examinés, la probabilité de retrouver un ganglion métastatique diminue et sous-estime ainsi le stade pN. Des patients ayant un envahissement ganglionnaire sont alors classés pN0, entraînant une sous-estimation de la survie dans ce stade, il en est de même entre les stades pN1, pN2, et pN3.

Dans l'étude multicentrique de Marchet et al. , 23,3 % des patients avaient moins de 15 ganglions examinés. Dans cette série, la survie à 5 ans des patients pN0 était plus faible si moins de 15 ganglions étaient examinés comparativement aux patients classés pN0 avec plus de 15 ganglions examinés <sup>(28)</sup>, de façon similaire les survies des patients classés pN1 et pN2 étaient plus faibles si moins de 15 ganglions étaient examinés.

Dans notre série, le stade pN était un facteur pronostique indépendant de survie à 5 ans et le nombre de ganglions examinés était inférieur à 15 dans 21,8 % des cas. Dans ce groupe de patient il existe donc une possible sous estimation du stade pN. Nous n'avons pu comparer la valeur pronostique du stade pN en fonction du nombre de ganglions examinés du fait du faible nombre de patients. Cependant, nous avons pu observer que 4 patients du groupe « C Etendu » avaient uniquement un envahissement des ganglions du groupe N2 (relais 7 à 11) et auraient été classés pN0 en cas de lymphadénectomie limitée D1.

Pour réduire ce phénomène de migration de stade chez les patients classés pN+ , le ratio (LNR) du nombre de ganglions envahis sur le nombre de ganglions examinés a été proposé comme nouveau facteur pronostique <sup>(19; 69; 70)</sup>.

L'étude la plus large évaluant le ratio ganglionnaire est celle de Marchet et al <sup>(28)</sup>. Dans cette série rétrospective multicentrique portant sur 1853 patients, le ratio ganglionnaire avait une valeur pronostique de survie plus importante que le statut pN. De plus, la valeur

pronostique du ratio ganglionnaire, contrairement au stade pN, n'était influencée ni par le nombre de ganglions examinés ni par le type de lymphadénectomie. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études dans la littérature<sup>(71; 72)</sup>.

Dans notre série, le ratio ganglionnaire était le facteur pronostique le plus important de survie globale en analyse multivariée. Les valeurs limites retenues dans notre étude étaient celles qui avaient été validées dans les plus larges études<sup>(28; 69)</sup>.

Le ratio ganglionnaire est donc un des principaux facteurs pronostiques de survie après résection curative des cancers de l'estomac. Il n'est pas influencé, contrairement au stade pN, par le nombre de ganglions examinés et donc par le type de lymphadénectomie. Le ratio ganglionnaire semble donc avoir un intérêt dans la stadification du pronostic en complément de la classification TNM, notamment chez les patients où la résection ganglionnaire est limitée.

### **Impact de l'étendue de la lymphadénectomie sur la survie**

L'étendue de la lymphadénectomie lors de la gastrectomie pour adénocarcinome de l'estomac est un sujet controversé depuis plusieurs décennies. Cependant, peu d'essais randomisés se sont intéressés à ce sujet<sup>(33; 73-77)</sup>. Une revue de la littérature réalisée par la Cochrane et une méta-analyse récente n'ont pas permis de conclure à l'intérêt de la lymphadénectomie étendue sur la survie<sup>(78; 79)</sup>.

Dans notre série, il n'a pas été mis en évidence de différence de survie sans récurrence ni de survie globale entre le groupe « C Limité » et le groupe « C Etendu ». Notre étude avait cependant plusieurs limites. La première était le faible nombre de patients inclus ce qui diminue la puissance de notre travail. La deuxième était liée au caractère rétrospectif et non randomisé de notre étude, les caractéristiques des deux groupes n'étaient pas comparables. Les taux de gastrectomie totale et d'invasion péri-nerveuse étaient significativement plus importants dans le groupe « C Etendu » que dans le groupe « C Limité ». Le pourcentage de patients dénutris était plus élevé dans le groupe « C Etendu » mais de façon non significative. Comme nous l'avons démontré précédemment, ces 3 paramètres étaient des facteurs pronostiques péjoratifs de survie en analyse univariée, et ont donc constitué un biais à notre analyse statistique.

Les essais randomisés hollandais et anglais n'ont pas retrouvé de différence de survie à 5 ans entre la lymphadénectomie D1 et D2 <sup>(12; 13)</sup> (tableau XXII). Cependant, lors de l'analyse en sous-groupe à 11 ans, il existait un avantage en terme de survie globale pour la lymphadénectomie D2 dans le sous-groupe de patients classés pN2 <sup>(80)</sup>. Dans notre étude, il existait une différence de survie globale qui tendait vers la significativité pour les patients classés pN2 entre le groupe « C Limité » et le groupe « C Etendu » (0 % vs 20 % ; p=0,0723).

Récemment, Songun et al. ont publié les résultats à 15 ans de l'essai hollandais. Il n'a pas été retrouvé de différence de survie significative entre la lymphadénectomie D1 et D2 <sup>(81)</sup>. Mais le nombre de décès liés au cancer gastrique était significativement plus faible après lymphadénectomie D2 (p=0,001). Cet essai randomisé était caractérisé par une forte morbi-mortalité comme nous l'avons énoncé précédemment, et par un taux de non compliance élevé (51%) concernant le nombre de ganglions examinés dans le groupe lymphadénectomie D2. Ces deux biais peuvent être à l'origine de l'absence de différence de survie entre les deux bras de l'essai hollandais.

L'analyse a posteriori des résultats de l'essai randomisé anglais, a montré que la survie à 5 ans après lymphadénectomie D2 sans splénectomie était supérieure à la survie après lymphadénectomie D1, suggérant ainsi l'intérêt de la lymphadénectomie D1,5 <sup>(13)</sup>.

La splénectomie prophylactique lors de la lymphadénectomie D2 est considérée en Asie comme sûre et nécessaire. Un envahissement ganglionnaire le long de l'artère splénique et dans le hile splénique a été rapporté chez respectivement 17,3 et 10,6 % des patients ayant un cancer gastrique avancé et était un facteur pronostique péjoratif de survie <sup>(21; 82)</sup>.

Dans notre étude, la splénectomie et la spléno-pancréatectomie gauche n'ont été réalisées que pour des tumeurs du 1/3 supérieur de l'estomac au contact de la rate ou de la queue du pancréas, ou en cas d'envahissement ganglionnaire macroscopique du hile splénique. La survie à 5 ans après lymphadénectomie D2 était plus faible que la survie après lymphadénectomie D1,5. Cette différence peut s'expliquer par le fait que la lymphadénectomie D2 n'a été réalisée que chez des patients ayant une tumeur avancée.

Deux essais randomisés ont comparé l'intérêt pronostique de la lymphadénectomie D2 avec et sans splénectomie systématique (tableau XXIII). Dans l'étude de Csendes et al. , la survie à 5 ans était de 42 % avec splénectomie et de 36 % sans splénectomie. Cette différence n'était pas significative (p>0,5) <sup>(20)</sup>. Dans l'essai coréen de Yu, il n'existait également pas de

différence entre les 2 groupes ( $p=0,503$ )<sup>(21)</sup>. De plus, la réalisation ou non d'une splénectomie ne modifiait pas la survie à 5 ans des patients ayant un envahissement des ganglions du hile splénique (relais N°10). La survie était nulle dans les deux groupes.

La splénectomie et la spléno-pancréatectomie gauche ne devraient donc pas être réalisées de façon systématique en cas de gastrectomie. Les résultats d'un essai randomisé japonais incluant 500 patients et évaluant l'intérêt de la splénectomie pour les tumeurs avancées de l'estomac, sont attendus<sup>(83)</sup>. Il permettra peut-être de définir des sous-groupes de patients pour lesquels la splénectomie prophylactique pourrait avoir un intérêt pronostique.

### **Cancer gastrique superficiel (Early Gastric Cancer)**

La survie à long terme des tumeurs gastriques superficielles ( $\leq pT1$ ) est de 80 à 90 % selon les études. Elle était de 85,1 % dans notre série, alors qu'elle était inférieure à 36,9 % pour les tumeurs avancées ( $> pT1$ ).

Une des principales différences entre les séries asiatiques et occidentales pouvant expliquer la différence des taux de survie globale à 5 ans est la proportion de tumeurs superficielles (Early Gastric Cancer). Au Japon, où il existe une campagne nationale de dépistage du cancer gastrique, le taux de tumeurs superficielles peut atteindre 50 % dans certaines séries<sup>82</sup>. Les séries occidentales retrouvent un taux d'environ 20 %<sup>(85; 86)</sup>.

Dans notre série, le taux de tumeurs superficielles était de 23,4 %. Une étude italienne rétrospective a comparé la survie des tumeurs superficielles après lymphadénectomie D1 et D2<sup>(86)</sup>. Un envahissement ganglionnaire était présent dans 21 % des cas. Il n'a pas été mis en évidence d'avantage de survie dans le groupe lymphadénectomie D2.

Cependant, les recommandations japonaises ont défini un sous-groupe de tumeurs superficielles pour lesquelles le risque d'envahissement ganglionnaire était augmenté et pour lesquelles une lymphadénectomie D1,5 serait nécessaire. Il s'agissait des tumeurs peu différenciées, sous-muqueuses, ou de plus de 2 cm<sup>(26)</sup>.

## Traitement adjuvant

Même si le principal traitement curatif du cancer de l'estomac reste la chirurgie, depuis plusieurs années les traitements adjuvants ont démontré leurs intérêts dans la prise en charge curative du cancer de l'estomac.

Cependant, dans aucun des essais randomisés comparant les lymphadénectomies limitée et étendue, un traitement adjuvant n'a été administré. Ces études ont été menées avant les conclusions des essais montrant un bénéfice de survie de la chimiothérapie péri-opératoire ou de la radio-chimiothérapie post-opératoire dans la prise en charge curative des cancers de l'estomac <sup>(6; 7)</sup>.

Dans l'essai Intergroup 0116, il a été montré une amélioration de la survie dans le groupe radio-chimiothérapie post-opératoire comparé au groupe chirurgie seule. Mais dans cette étude, seulement 10 % des patients avaient eu une lymphadénectomie D2 et 54 % des patients n'avaient pas eu de lymphadénectomie <sup>(6)</sup>. La principale critique de ces résultats par les équipes asiatiques était que la chimio-radiothérapie permettait d'améliorer la survie des patients n'ayant pas eu une chirurgie « optimale » <sup>(87)</sup>.

L'essai randomisé MAGIC de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) évaluant la chimiothérapie péri-opératoire, a montré une amélioration significative de la survie globale à 5 ans ( $p = 0,009$ ) dans le groupe chimiothérapie péri-opératoire (36 %) comparé au groupe chirurgie seule (23 %). Dans cet essai, la majorité des patients avaient au moins eu une lymphadénectomie D1 <sup>(7)</sup>.

Les résultats de l'essai multicentrique européen CRITICS sont attendus. Il doit comparer, chez les patient ayant eu une lymphadénectomie D1,5, la chimiothérapie péri opératoire à la chimiothérapie pré-opératoire associée à la radio-chimiothérapie post-opératoire <sup>(88)</sup>.

Dans notre étude, la réalisation d'une chimiothérapie pré-opératoire n'était pas un facteur de risque de morbidité post-opératoire. L'impact du traitement adjuvant sur la survie n'a pas été évalué compte tenu du faible nombre de patients ayant eu un traitement adjuvant et de l'hétérogénéité de ce sous-groupe.

## CONCLUSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer les résultats des gastrectomies à visée curative pour adénocarcinome. L'analyse s'est portée dans un premier temps sur les facteurs de risque de morbidité post opératoire et les facteurs pronostiques de survie.

Un score ASA élevé et la résection concomitante d'un autre organe étaient retrouvés en analyse univariée comme facteurs de morbidité post gastrectomie. Les résultats de notre étude sont concordants avec les données de la littérature qui soulignent l'importance de l'évaluation de l'état général pré-opératoire indépendamment de l'âge et l'intérêt d'une réhabilitation notamment nutritionnelle, respiratoire et cardiaque, avant toute chirurgie digestive lourde.

Dans notre étude, l'adénocarcinome à cellules indépendantes, et le ratio ganglionnaire étaient les principaux facteurs pronostiques de survie globale.

L'incidence de l'adénocarcinome à cellules indépendantes est en augmentation en Occident. Notre travail confirme que l'adénocarcinome à cellules indépendantes est un facteur majeur et indépendant de mauvais pronostic. Ce sous-type histologique selon une étude multicentrique française récente, nécessiterait une prise en charge thérapeutique spécifique du fait, notamment d'une faible chimio-sensibilité<sup>(89)</sup>.

Notre étude souligne également que le ratio ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant de survie. Il pourra être utilisé dans de futurs essais pour sélectionner les patients ayant le même pronostic de façon plus précise que la classification existante en réduisant le phénomène de migration de stade.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les lymphadénectomies limitée et étendue. Notre série rétrospective montre, contrairement aux résultats des essais randomisés hollandais et anglais, l'absence de majoration de la morbi-mortalité post-opératoire après lymphadénectomie étendue. Nos résultats vont dans le sens des études récentes montrant une morbi-mortalité après lymphadénectomie étendue comparable à la lymphadénectomie D1, si elle est réalisée par une équipe expérimentée, chez des patients sans altération majeure de l'état général pré-opératoire, et sans splénectomie ou pancréatectomie gauche systématiques.

Notre analyse n'a pas retrouvé de différence de survie entre la lymphadénectomie limitée et étendue. Malgré la présence de nombreux biais dans notre étude, il semble exister un bénéfice de survie chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire. Ces résultats vont dans le sens des analyses a posteriori des essais hollandais et anglais. Ils devront cependant être confirmés par les résultats à long terme de l'essai multicentrique randomisé italien <sup>(33)</sup>.

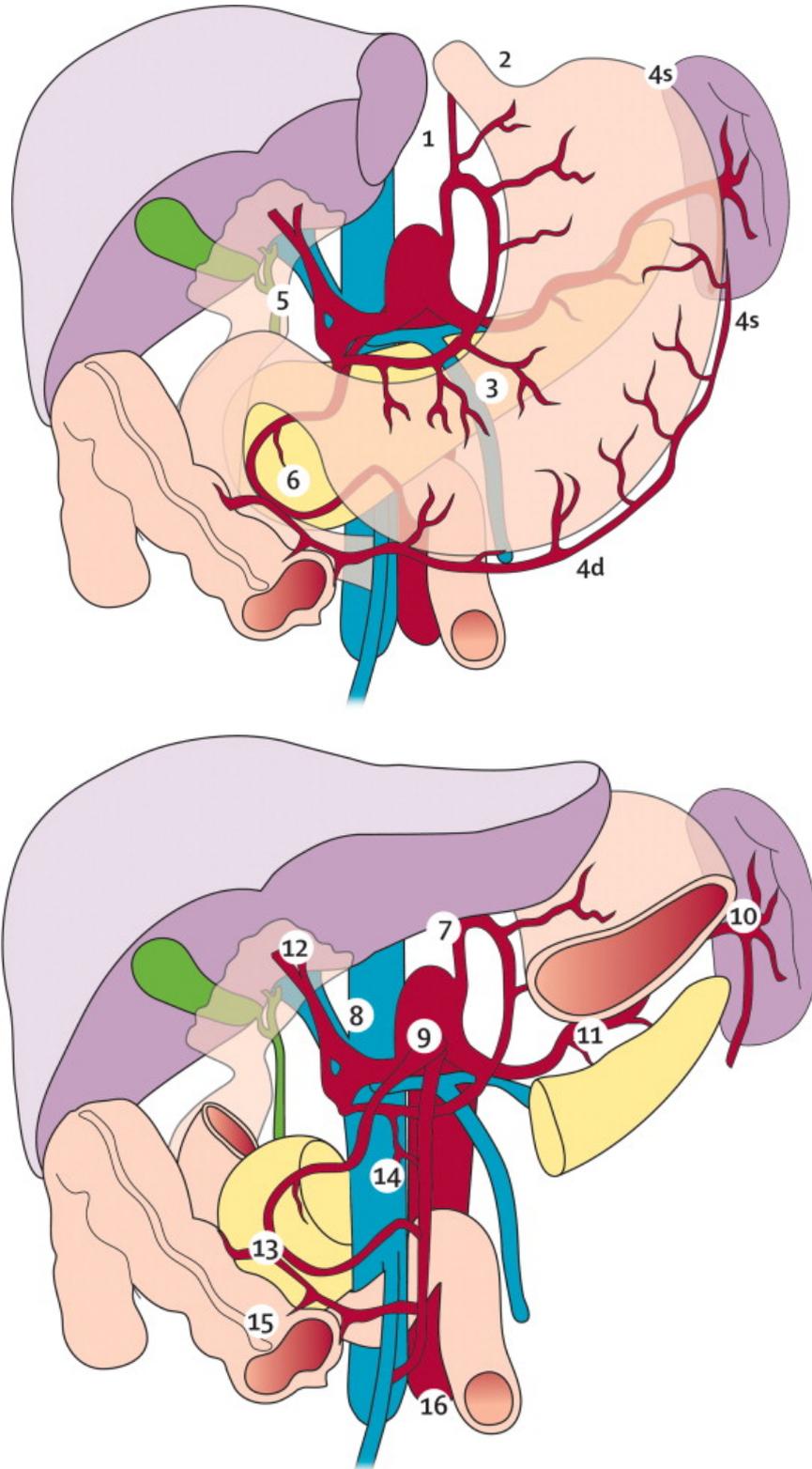
En attendant ces résultats, la lymphadénectomie étendue sans spléno-pancréatectomie systématique peut, chez un groupe de patient sélectionné, améliorer la survie globale sans majorer la morbi-mortalité post-opératoire.

En Europe, la lymphadénectomie étendue sans splénectomie (D1,5) est recommandée dans la prise en charge curative des adénocarcinomes gastriques avancés ( $\geq T2$  ou N+)<sup>(90)</sup>. La lymphadénectomie limitée (D1) doit être réservée aux tumeurs superficielles, et aux patients en mauvais état général pré-opératoire.

En conclusion, chez un patient présentant un adénocarcinome gastrique éligible à une résection curative, l'étendue de la lymphadénectomie doit être discutée à la lumière d'une évaluation pré-opératoire exhaustive de l'état général du patient, ainsi que de l'envahissement tumoral et ganglionnaire. Cette évaluation pourrait être optimisée par l'utilisation systématique de l'écho-endoscopie, mais son intérêt dans la décision de l'étendue de la lymphadénectomie doit encore être validé.

# ANNEXES

Annexe 1 Distribution anatomique des relais ganglionnaires de l'estomac selon la JRSGC <sup>(16)</sup>.



Annexe 2 Score de l’American Society of Anaesthesiologists (ASA) <sup>(24)</sup>

Score	État de santé du patient
1	Patient sain, en bonne santé, c’est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.
2	Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d’une grande fonction.
3	Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d’une grande fonction qui n’entraîne pas d’incapacité.
4	Patient présentant une atteinte sévère d’une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital.
5	Patient moribond dont l’espérance de vie ne dépasse pas 24 h, avec ou sans intervention chirurgicale.

Annexe 3 Classification des complications post-opératoires selon Clavien et Dindo <sup>(25)</sup>

Grade	Classification de la morbidité post-opératoire selon Clavien et Dindo
I	Survenue d’un événement indésirable ne nécessitant pas un traitement pharmacologique, endoscopique, chirurgical ou de radiologie interventionnelle. Un traitement symptomatique type antiémétique, soluté de remplissage, antipyrétique, analgésique, diurétique est accepté ainsi que l’évacuation d’un abcès pariétal au lit du patient.
II	Nécessité d’un traitement pharmacologique autre que ceux sus-cités ; comprend également les transfusions sanguines et la nutrition parentérale totale.
III	Nécessité d’une intervention endoscopique, radiologique ou chirurgicale. a : sans anesthésie générale b : avec anesthésie générale
IV	Survenue d’une complication menaçant le pronostic vital et nécessitant un transfert en unité de soins intensifs. a : défaillance d’un seul organe b : défaillance de plusieurs organes
V	Décès du patient.

#### Annexe 4 Classification anatomopathologique UICC TNM 2009 <sup>(18)</sup>

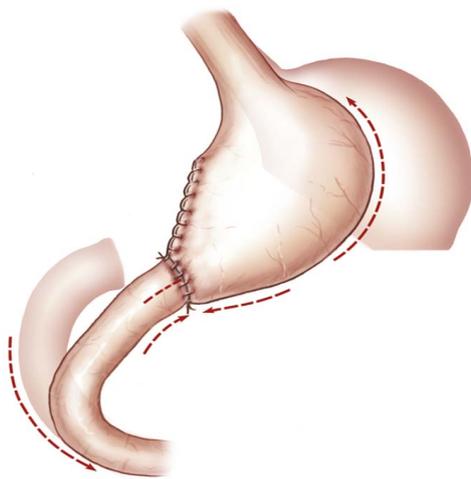
T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de signes de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria, dysplasie de haut grade.
T1	T1a : Tumeur envahissant la lamina propria ou la T1 musculaire muqueuse. T1b : Tumeur envahissant la sous-muqueuse.
T2	Tumeur envahissant la musculature.
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse.
T4	T4a : Tumeur perforant la séreuse. T4b : Tumeur envahissant les structures adjacentes.

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies.
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Envahissement de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux.
N2	Envahissement de 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux.
N3	N3a : Envahissement de 7 à 15 ganglions lymphatiques régionaux. N3b : Envahissement de 16 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

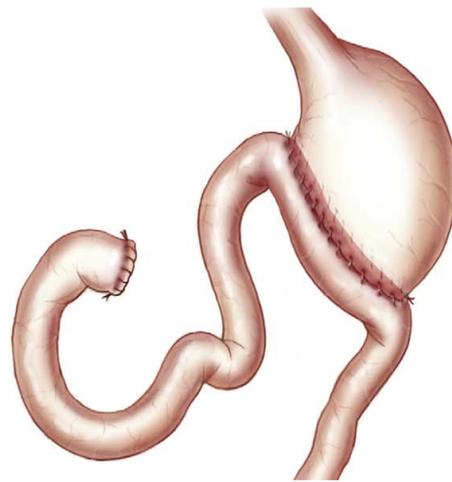
M	Métastases
Mx	Renseignements insuffisants
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase à distance

<i>Stade</i>	<i>T N M</i>
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
	T2 N0 M0
IB	T1 N1 M0
	T3 N0 M0
IIA	T2 N1 M0
	T1 N2 M0
	T4a N0 M0
	T3 N1 M0
	T2 N2 M0
IIB	T1 N3 M0
	T4a N1 M0
IIIA	T3 N2 M0
	T2 N3 M0
	T4b N0, N1 M0
IIIB	T4a N2 M0
	T3 N3 M0
	T4a N3 M0
IIIC	T4b N2, N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

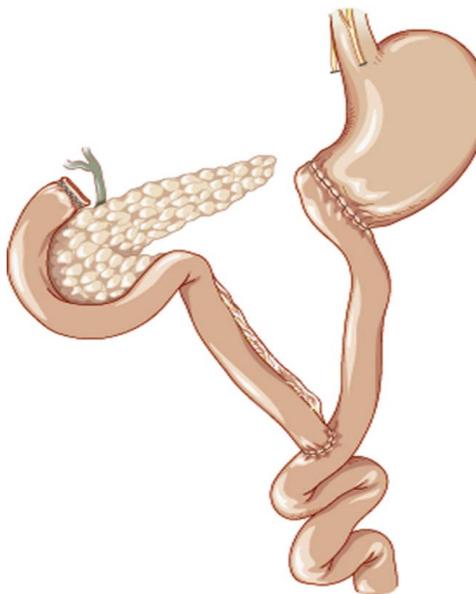
Annexe 5 Rétablissements de continuité après gastrectomie



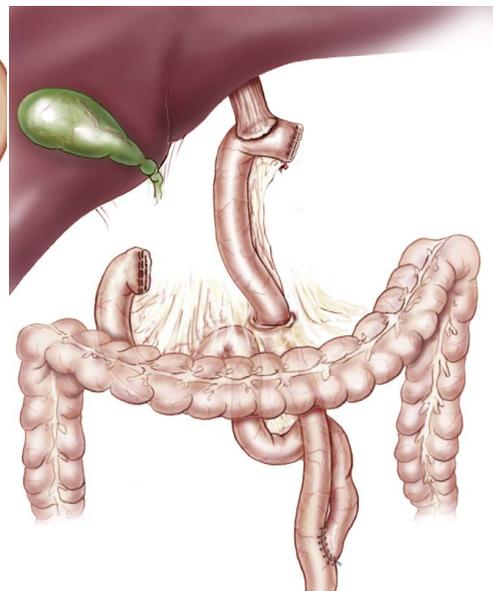
Anastomose gastro duodénale selon Péan  
(Billroth I)



Anastomose gastro jéjunale selon Finsterer  
(Billroth II)



Anastomose gastro jéjunale sur anse  
montée en Y



Anastomose oeso jéjunale sur anse montée  
en Y selon Roux

## Annexe 6 Principaux schémas de chimiothérapie néo-adjuvante des cancers de l'estomac <sup>(27)</sup>

### ECF

Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.  
Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.  
5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 3 semaines  
Traitement reproduit tous les 21 jours.

### ECC

Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.  
Cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.  
Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup> x 2 par jour per os de J2 à J21  
Traitement reproduit tous les 21 jours.

### EOX

Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.  
Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5 %  
Capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup> x 2 par jour per os de J2 à J15  
Traitement reproduit tous les 21 jours.

### FOLFOX

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 %  
en Y de l'acide folinique à J1 + LV5FU2  
Traitement reproduit tous les 14 jours.

### FOLFIRI

Irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 %  
en Y de l'acide folinique à J1.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin D. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
2. Roder DM. The epidemiology of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002;5:5-11.
3. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J* 2005;81:419-424.
4. Coleman MP, Estève J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1993;121:1-806.
5. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159-175.
6. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
8. Institut National du Cancer. *Survie des patients atteints de cancers en France : l'INCa dresse un état des lieux*. 2010. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
9. Persiani R, Rausei S, Biondi A, Boccia S, Cananzi F, D'Ugo D. Ratio of metastatic lymph nodes: impact on staging and survival of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:519-524.
10. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987;11:418-425.
11. Soga J, Kobayashi K, Saito J, Fujimaki M, Muto T. The role of lymphadenectomy in curative surgery for gastric cancer. *World J Surg* 1979;3:701-708.
12. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345:745-748.
13. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79:1522-1530.

14. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1727-1732.
15. Edwards P, Blackshaw GRJC, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DRB. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer* 2004;90:1888-1892.
16. The Japanese Research Society for Gastric Cancer, Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg* 1981;11:127-139.
17. Bouvier A-M, Haas O, Piard F, Roignot P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas ? Results from a population based study. *Cancer* 2002;94:2862-2866.
18. Sobin LH. *TNM Classification of Malignant Tumours 7th edition*. New York, John Wiley and Sons; 2009.
19. Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 1993;80:1015-1018.
20. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131:401-407.
21. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93:559-563.
22. Slim K, Blay JY, Brouquet A, et al. Digestive oncology: surgical practices. *J Chir* 2009;146:11-80.
23. Chambrier C, Sztark F. French clinical guidelines on perioperative nutrition. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:381-389.
24. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978;49:239-243.
25. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250:187-196.
26. Japanese classification of gastric carcinoma: 3<sup>rd</sup> English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-112.

27. Thésaurus national de cancérologie digestive. chapitre 2, cancer de l'estomac. [www.tncd.org](http://www.tncd.org)
28. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg* 2007;245:543-552.
29. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicenter series. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:159-165.
30. Park DJ, Lee H-J, Kim H-H, Yang H-K, Lee KU, Choe KJ. Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. *Br J Surg* 2005;92:1099-1102.
31. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996;347:995-999.
32. Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial. *Br J Surg* 2005;84:1567-1571.
33. Degiuli M, Sasako M, Ponti A. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg* 2010;97:643-649.
34. Persiani R, Antonacci V, Biondi A, Rausei S, La Greca A, Zoccali M, Ciccoritti L, D'Ugo D. Determinants of surgical morbidity in gastric cancer treatment. *J Am Coll Surg* 2008;207:13-19.
35. Yasuda K, Shiraishi N, Adachi Y, Inomata M, Sato K, Kitano S. Risk factors for complications following resection of large gastric cancer. *Br J Surg* 2001;88:873-877.
36. Pata G, Solaini L, Roncali S, Pasini M, Ragni F. Total gastrectomy with « over-D1 » lymph node dissection: what is the actual impact of age? *Am J Surg*. 2012 May 23. [Epub ahead of print]
37. Viste A, Haugstvedt T, Eide GE, Søreide O. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg*. 1988;207:7-13.
38. Zilberstein B, da Costa Martins B, Jacob CE, et al. Complications of gastrectomy with lymphadenectomy in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2004;7:254-259.
39. Gong D-J. Risk factors for operative morbidity and mortality in gastric cancer patients undergoing total gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2008;14:6560.

40. Jeong O, Park YK, Ryu SY, Kim YJ. Effect of Age on Surgical Outcomes of Extended Gastrectomy With D2 Lymph Node Dissection in Gastric Carcinoma: Prospective Cohort Study. *Ann Surg Onco* 2010;17:1589-1596.
41. Mariette C, Alves A, Benoist S, Bretagnol F, Mabrut JY, Slim K. Perioperative care in digestive surgery. Guidelines for the French society of digestive surgery (SFCD). *Ann Chir* 2005;130:108-24.
42. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002;122:1763-1770.
43. Deguchi Y, Fukagawa T, Morita S, Ohashi M, Saka M, Katai H. Identification of Risk Factors for Esophagojejunal Anastomotic Leakage after Gastric Surgery. *World J Surg* 2012;36:1617-22.
44. Majoor CLH, Suren TJJ. Gall-bladder complications following resection of the stomach for peptic ulcer. *Br Med J* 1947;2:8-11.
45. Inoue K, Fuchigami A, Hosotani R, et al. Release of cholecystokinin and gallbladder contraction before and after gastrectomy. *Ann Surg* 1987;205:27-32.
46. Gillen S, Michalski CW, Schuster T, Feith M, Friess H, Kleeff J. Simultaneous/Incidental Cholecystectomy During Gastric/Esophageal Resection: Systematic Analysis of Risks and Benefits. *World J Surg* 2010;34:1008-1014.
47. Farsi M, Bernini M, Bencini L, et al. The CHOLEGAS study: multicentric randomized, blinded, controlled trial of gastrectomy plus prophylactic cholecystectomy versus gastrectomy only, in adults submitted to gastric cancer surgery with curative intent. *Trials* 2009;10:32.
48. Degiuli M, Sasako M, Ponzetto A, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: results of a prospective, multi-centre analysis of morbidity and mortality in 118 consecutive cases. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:310-314.
49. Lee JH, Ryu KW, Lee J-H, et al. Learning Curve for Total Gastrectomy with D2 Lymph Node Dissection: Cumulative Sum Analysis for Qualified Surgery. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1175-1181.
50. Meyer C, Lozac'h P, Rohr S, Topar P, Youssef C. Gastric cancer: the French survey. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2002;65:161-165.
51. Lai C-C, You J-F, Yeh C-Y, et al. Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *Int J Colorectal Dis* 2010;26:473-481.

52. Lien Y, Hsieh C, Wu Y, et al. Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1041-1048.
53. Kathiresan ASQ, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010;284:445-451.
54. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BBO, et al. Prognostic Significance of Perineural Invasion in Patients with Gastric Cancer Who Underwent Curative Resection. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2037-2044.
55. Watanabe H, Sobin LH, Jass JR, Oota K. *Histological typing of oesophageal and gastric tumours* 2<sup>nd</sup> edition. Berlin ; New York : Springer-Verlag; c1990.
56. Henson DE, 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 juill;128:765-770.
57. Novotny AR, Schuhmacher C, Busch R, Kattan MW, Brennan MF, Siewert JR. Predicting individual survival after gastric cancer resection: validation of a U.S.-derived nomogram at a single high-volume center in Europe. *Ann Surg* 2006;243:74-81.
58. Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, Montgomery E, Heitmiller RE, Choti MA, Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Schulick RD. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg* 2005;9:718-725.
59. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 2004;91:1319-1324.
60. Theuer CP, Nastanski F, Brewster WR, Butler JA, Anton-Culver H. Signet ring cell histology is associated with unique clinical features but does not affect gastric cancer survival. *Am Surg* 1999;65:915-921.
61. Li C, Kim S, Lai JF, Hyung WJ, Choi WH, Choi SH, Noh SH. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Oncology* 2007;72:64-68.
62. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet Ring Cell Histology is an Independent Predictor of Poor Prognosis in Gastric Adenocarcinoma Regardless of Tumoral Clinical Presentation. *Ann Surg* 2009;250:878-887.

63. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2<sup>nd</sup> English Edition. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
64. Sun Z, Zhu G-L, Lu C, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol* 2009;20:897-905.
65. Kong S-H, Lee H-J, Ahn HS, et al. Stage migration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy: the reappraisal of positive lymph node ratio as a proper N-staging. *Ann Surg* 2012;255:50-58.
66. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1604-1608.
67. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:27-34.
68. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:775-784.
69. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1077-1085.
70. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM Classification? *Tumor Node Metastasis. J Surg Oncol* 1998;69:15-20.
71. Espín F, Bianchi A, Llorca S, et al. Metastatic lymph node ratio versus number of metastatic lymph nodes as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:497-502.
72. Liu C, Lu P, Lu Y, Xu H, Wang S, Chen J. Clinical implications of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. *BMC Cancer* 2007;7:200.
73. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.

74. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79:1522-1530.
75. Wu C-W, Hsiung CA, Lo S-S, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:309-315.
76. Robertson CS, Chung SC, Woods SD, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994;220:176-182.
77. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988;75:110-112.
78. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:CD001964.
79. Memon MA, Subramanya MS, Khan S, Hossain MB, Osland E, Memon B. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2011;253:900-911.
80. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2069-2077.
81. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449.
82. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Okamoto K, Takahashi T. Total gastrectomy with simultaneous pancreaticosplenectomy or splenectomy in patients with advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1999;79:1789-1793.
83. Sano T, Yamamoto S, Sasako M. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:363-364.
84. Park JC, Lee YC, Kim J-H, et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2009;99:395-401.
85. Hochwald SN, Brennan MF, Klimstra DS, Kim S, Karpeh MS. Is lymphadenectomy necessary for early gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 1999;6:664-670.

86. Degiuli M, Calvo F. Survival of early gastric cancer in a specialized European center. Which lymphadenectomy is necessary? *World J Surg* 2006;30:2193-2203.
87. Kurokawa Y, Sasako M. Recent advances in chemotherapy and chemoradiotherapy for gastrointestinal tract cancers: adjuvant chemoradiotherapy for gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13:479-482.
88. Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer* 2011;11:329.
89. Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piessen G, Mariette C. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg* 2011;254:684-693.
90. Dikken JL, Verheij M, Cats A, Jansen EPM, Hartgrink HH, van de Velde CJH. Extended lymph node dissection for gastric cancer from a European perspective. *Gastric Cancer* 2011;14:396-398.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira  
pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

**Résumé :**

**Objectifs :** L'envahissement ganglionnaire est un des principaux facteurs pronostiques indépendants de survie du cancer de l'estomac après résection à visée curative. Cependant, l'étendue de la lymphadénectomie reste depuis de nombreuses années un sujet controversé. Aucun consensus international n'a, à ce jour, été défini. L'objectif de notre étude était d'analyser l'impact de l'étendue de la lymphadénectomie en terme de morbi-mortalité post opératoire et de survie. Nous avons également étudié les données péri opératoires afin d'identifier les facteurs de risque de morbi-mortalité post opératoire et les facteurs pronostiques de survie.

**Malades et méthodes :** Les données de 124 gastrectomies consécutives à visée curative pour adénocarcinome gastrique réalisées au CHRU de Tours entre Juin 2000 et Juillet 2011 ont été recueillies de manière rétrospective.

**Résultats :** Une lymphadénectomie limitée a été réalisée chez 61 patients et 63 patients ont eu une lymphadénectomie étendue. Le taux de splénectomie était de 20,1 %. Les taux de complication majeure et de mortalité post opératoire étaient de 17,7 % et 2,4 %. Les facteurs de risque de complication post opératoire étaient un score ASA élevé et la résection concomitante d'un autre organe. Les facteurs pronostiques de survie globale étaient l'adénocarcinome à cellules indépendantes, le stade pN, l'invasion péri nerveuse, la dénutrition pré opératoire, et le ratio ganglionnaire. Il n'a pas été retrouvé de différence de morbidité post opératoire entre les lymphadénectomies limitée et étendue. Le taux de survie globale à 5 ans était supérieur après lymphadénectomie étendue mais de manière non significative (47,4 vs 44,4 ; p=0,8259). Chez les patients classés pN2 la survie globale était de 20 % après curage étendu, et de 0 % après curage limité (p=0,0723).

**Conclusion :** Nos résultats soulignent qu'une prise en charge pré opératoire optimale, notamment sur le plan nutritionnel, et l'absence de splénectomie systématique permettent de réduire la morbidité post opératoire. Ils mettent également en avant l'intérêt d'une stadification pré opératoire précise, afin de déterminer quels patients doivent bénéficier d'une lymphadénectomie étendue de type D1,5.

**Mots clés :**

- |                              |                                |
|------------------------------|--------------------------------|
| - Adénocarcinome gastrique   | - Splénectomie                 |
| - Lymphadénectomie           | - Complication post opératoire |
| - Résection à visée curative | - Facteur de risque de survie  |
- 

**Jury**

PRESIDENT DU JURY : **Monsieur le Professeur Loïk de la LANDE de CALAN**

MEMBRES DU JURY : **Monsieur le Professeur Noël HUTEN**

**Monsieur le Professeur Ephrem SALAME**

**Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE**

**Monsieur le Docteur Zine Abidine BENCHELLAL**

**Madame le Docteur Caroline MOR-MARTINEZ**

**Date de la soutenance :** 26 septembre 2012