



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Caractéristiques de la récurrence après résection curative dans  
l'adénocarcinome de l'estomac**

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2019 à 18 heures  
Au Pôle Formation

**Par Clémentine DEJEANTE**

---

**JURY**

**Président : Monsieur le Professeur Guillaume PIESSSEN**

**Assesseurs : Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE**

**Madame le Docteur Clarisse EVENO**

**Monsieur le Docteur Anthony TURPIN**

**Directeur de Thèse : Madame le Docteur Florence RENAUD**

---



## **AVERTISSEMENT**

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







## TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	
Résumé.....	
Introduction.....	<b>1</b>
Matériel et méthodes.....	<b>6</b>
Population d'étude.....	<b>6</b>
Données cliniques relatives à la récurrence.....	<b>7</b>
Étude anatomopathologique.....	<b>8</b>
Analyses statistiques.....	<b>9</b>
Résultats.....	<b>11</b>
Sélection des patients.....	<b>11</b>
Caractéristiques cliniques de la population de l'étude.....	<b>11</b>
Caractéristiques anatomopathologiques de la population de l'étude.....	<b>13</b>
Profil des récurrences.....	<b>15</b>
Facteurs associés à la récurrence.....	<b>19</b>
Discussion-Conclusion.....	<b>27</b>
Bibliographie.....	<b>35</b>





## LISTE DES ABREVIATIONS

AG : adénocarcinome gastrique

ASA : *American Society of Anesthesiologists*

CPC : carcinome à cellules peu cohésives

EIQ : espace interquartile

EPN : engainements périnerveux

EV : embole vasculaire

FLOT : docétaxel, oxaliplatine, 5-fluorouracile

FREGAT : *French EsoGAstric Tumors*

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

JCGC : *Japanese classification of gastric carcinoma*

JOG : jonction oesogastrique

MSI : *microsatellite instability* (instabilité microsatellitaire)

OMS : organisation mondiale de la santé

R0 : résection macroscopiquement et microscopiquement complète

R1 : résection microscopiquement incomplète

R2 : résection macroscopiquement complète

TNCD : thésaurus national de chirurgie digestive

TNM : *tumor node metastasis*

TRG : *tumor response grade*

UICC : *union for international cancer control*

## RESUME

**Contexte.** La récurrence est un événement fréquent et cause de décès des patients atteints d'adénocarcinome gastrique (AG). Le but de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des AG avec récurrence et de déterminer les facteurs associés à la récurrence globale, puis en fonction du site de récurrence (locorégionale (LR), péritonéale ou à distance).

**Méthodes.** Au total, 273 patients atteints d'AG traités par chirurgie curative de 1995 à 2016 au CHU de Lille ont été inclus. Les données cliniques ont été extraites d'une base maintenue de façon prospective. Une relecture anatomopathologique a été réalisée. Nous avons recherché les associations entre les caractéristiques clinico-pathologiques et le profil de la récurrence par étude statistique uni- puis multivariée.

**Résultats.** Cent quinze patients ont présenté une récurrence. Le délai médian de décès après récurrence était de 4 mois. La récurrence était LR pour 21 patients, péritonéale pour 66 patients, et à distance pour 50 patients. En analyse multivariée, la récurrence globale était associée à la localisation tumorale ( $p=0.0364$ ), à la présence d'un contingent à cellules peu cohésives (CPC) y compris minoritaire ( $p=0.0037$ ), au stade  $y(p)T3-T4$  ( $p<0.0001$ ), à un rapport ganglions envahi/prélevés  $\geq 5\%$  ( $p=0.004$ ). La récurrence LR était associée en univariée à la localisation tumorale ( $p=0.0122$ ), à la présence d'embolies vasculaires ( $p=0.0162$ ), au stade  $(y)pT3-T4$  ( $p=0.0213$ ), au stade  $(y)pN+$  ( $p=0.0027$ ), à la présence d'une rupture capsulaire ( $p=0.0012$ ), un rapport ganglions envahi/prélevés  $\geq 5\%$  ( $p=0.0028$ ). La récurrence péritonéale était associée en multivariée à un traitement adjuvant ( $p=0.0214$ ), la présence d'un contingent CPC ( $p=0.0003$ ), la présence d'engainements périnerveux ( $p=0.0291$ ), au stade  $(y)pT3-T4$  ( $p=0.0006$ ), à un rapport ganglions envahi/prélevés  $\geq 5\%$  ( $p=0.0051$ ). La récurrence à distance était associée en multivariée à la localisation tumorale ( $p=0.0069$ ), la présence d'embolies vasculaires ( $p=0.0429$ ), la présence d'une rupture capsulaire ( $p=0.0452$ ).

**Conclusion.** La récurrence est un événement fréquent et péjorant la survie du patient dans les AG, même après une résection curative. Chaque site de récurrence est associé à des facteurs cliniques et anatomopathologiques différents, suggérant l'intérêt d'une prise en charge personnalisée dès le début de la maladie



## INTRODUCTION

Le cancer gastrique, qui correspond dans la grande majorité des cas à un adénocarcinome (AG), est fréquent à l'échelle mondiale malgré une diminution d'incidence ces 50 dernières années (1). Il se situe au 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> rang des cancers chez l'homme et la femme, respectivement (2)(3). En 2018, le nombre de cancers de l'estomac était estimé à 1 033 701 nouveaux cas dans le monde et 133 100 en Europe (3)(4). L'AG est aussi caractérisé par un mauvais pronostic. En effet, il représente la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer dans le monde. En 2018, 782 685 décès par AG étaient recensés dans le monde et 102 200 en Europe (5)(4).

L'AG touche préférentiellement l'homme. Les facteurs de risques principaux sont le reflux gastro-œsophagien, l'endobrachyœsophage, l'obésité, le tabac, la consommation excessive de sel, l'alcool, la gastrite auto-immune. Deux pathogènes sont considérés comme facteurs de risque d'AG : *Helicobacter pylori*, et le virus Epstein-Barr (6)(2). La majorité des AG sont diagnostiqués après 45 ans, et la moyenne d'âge au diagnostic est comprise entre 60 et 80 ans (7).

Sur le plan anatomique, on distingue les tumeurs gastriques et celle du cardia. Les tumeurs gastriques comportent les tumeurs du fundus et du corps, les tumeurs antro-pyloriques, ou les tumeurs pangastriques. Les tumeurs de la jonction œsogastrique (JOG) sont divisées selon la classification de Siewert en 3 catégories (8)(9). Le type de Siewert est défini en fonction de la distance entre le centre de la tumeur et la ligne Z : Siewert I, de - 5 à - 1 cm ; Siewert II (vrai adénocarcinome du cardia), de - 1 à + 2 cm ; Siewert III, de + 2 à + 5 cm. Les cancers de la JOG dont

l'épicentre est à plus de 2 cm de la jonction œsogastrique sont classés selon la classification TNM UICC 8<sup>ème</sup> édition (*tumor node metastasis*) (*union for international cancer control*) de l'estomac (9).

Sur le plan histologique, les AG sont caractérisés par une importante hétérogénéité tumorale avec l'association fréquente de plusieurs sous-types au sein d'une même tumeur. De multiples classifications anatomopathologiques du cancer de l'estomac existent, mais deux sont plus fréquemment utilisées. La classification de l'OMS (Organisation mondiale de la santé), actuellement la 4<sup>ème</sup> édition de 2010, distingue de nombreux sous-types dont les plus fréquemment observés sont le sous-type tubuleux, le sous-type papillaire, le sous-type mucineux, le carcinome à cellules peu cohésives (CPC) et sous le-type mixte défini par la présence de contingents distincts comportant au moins le sous-type CPC (10). La classification de Laurén distingue également plusieurs sous-types : intestinal, diffus, mixte, et inclassé (11). Il existe des similitudes entre ces classifications, notamment entre les sous-types tubuleux / papillaire et intestinal d'une part, et peu cohésif et diffus d'autre part. De plus, les AG sont subdivisés en bien, moyennement, ou peu différenciés selon la proportion de glandes observée dans la tumeur.

Les deux-tiers des AG sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique (12)(13). Lorsqu'ils sont symptomatiques, les AG se révèlent par une anorexie, une dyspepsie, une perte de poids, voire une douleur abdominale. En cas de tumeur localisée en regard de la JOG, une dysphagie peut être associée (14). Le bilan pré-thérapeutique est à la fois clinique et paraclinique. Il comporte notamment une évaluation de l'état général (score OMS), du statut nutritionnel, des comorbidités

(score ASA, *American Society of Anesthesiologists*). Les examens paracliniques comportent au moins une endoscopie digestive haute (confirmant le diagnostic par réalisation d'une série de biopsies en zone suspecte et analyse histologique), un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une écho-endoscopie. Ils permettent d'établir les stades usTNM et ctTNM, actuellement selon la 8<sup>ème</sup> édition de la classification (15).

Le traitement est fonction du stade clinique et paraclinique de l'AG. La stratégie curative s'applique aux tumeurs résecables, c'est-à-dire non métastatiques (14). En Europe, un traitement périopératoire est proposé pour toute tumeur avec présence d'envahissement ganglionnaire (N+) ou pour toute tumeur de stade > IA (16)(17)(18). En l'absence de contre-indication, la chimiothérapie de référence comporte 4 cures de FLOT (docétaxel, oxaliplatine, 5-fluorouracile) (19). Seules les limites gastriques, les carcinomes à cellules peu cohésives ainsi que les tumeurs avec instabilité microsatellitaire (MSI, *microsatellite instability*) peuvent faire discuter l'absence de traitement néoadjuvant (16)(20). Une résection endoscopique peut être proposée aux stades précoces c'est-à-dire aux adénocarcinomes bien différenciés superficiels T1a sans envahissement ganglionnaire associé. Le type d'exérèse sera fonction de la localisation tumorale, on proposera une gastrectomie des 4/5<sup>ème</sup>, une gastrectomie totale ou une œsogastrectomie totale. Un curage ganglionnaire selon la classification japonaise JCGC est associé à cette chirurgie d'exérèse qui sera réalisée en monobloc. Le curage D2 sans splénectomie, ou D1,5 (D1+ groupes 8, 10 et 12) est recommandé et doit emporter au moins 25 ganglions (16)(21)(22). Un curage D1 (groupe ganglionnaire 1 à 6), est recommandé pour les cancers de stade I et pour les patients à risque opératoire élevé, et doit emporter au moins 15 ganglions. Un traitement post-opératoire est proposé pour les malades non traités en pré-opératoire, présentant un

envahissement ganglionnaire après un curage D1 ou D2, ou pour les patients de résection microscopiquement incomplète.

La surveillance des patients avec AG pris en charge de façon curative comporte un examen clinique tous les 6 mois pendant au moins 5 ans, un scanner spiralé thoraco-abdominal tous les 6 mois pendant 3 ans. En cas de gastrectomie partielle, la surveillance du moignon gastrique doit débuter 10 ans après la chirurgie et comporter une endoscopie digestive haute tous les 2 ans avec biopsies systématiques.

En Europe la survie globale à 5 ans tous stades confondus est d'environ 20% (2)(23). **Le pronostic sombre des adénocarcinomes gastriques s'explique notamment par un taux de récurrence important.** En effet, malgré l'amélioration des techniques diagnostiques qui permettent l'identification de formes plus précoces d'AG et malgré une prise en charge multimodale, la récurrence après traitement curatif est un événement fréquent, qui concerne de 19% à 60% des patients selon les séries (24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)(31). La récurrence est diagnostiquée sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, soit dans le cadre de la surveillance sur les examens réalisés à titre systématique, soit sur des examens réalisés pour signes cliniques. Elle peut se présenter sous forme de **récurrence locorégionale**, c'est-à-dire au niveau du moignon gastrique ou au niveau ganglionnaire dans le lit de gastrectomie, sous forme de **carcinose péritonéale** ou encore sous de **récurrence à distance** par des métastases d'organes à distance (foie, os, cerveau etc.) ou sous forme de ganglions extra-régionaux. En cas de récurrence, la médiane de survie est inférieure à 12 mois (27)(28)(29). La prise en charge devient alors soit palliative, soit

avec des traitements peu efficaces par chimiothérapie, et de façon plus exceptionnelle par radiochimiothérapie ou chirurgie.

La récurrence est la principale cause de décès des patients avec AG. La plupart des études qui décrivent l'évolution clinique après chirurgie curative des patients avec AG s'intéressent à la survie globale plutôt qu'à la récurrence (18)(32)(33). Plusieurs études, notamment asiatiques et américaines, ont toutefois permis d'obtenir des informations sur l'incidence et les facteurs associés à la récurrence après chirurgie pour AG. Ainsi, le sous-type histologique diffus selon Lauren, une absence de réponse au traitement néoadjuvant, les stades (y)pT3-T4, (y)pN+, les résections R1/R2 sont des facteurs associés à la récurrence (28)(27)(29)(34). Cependant, les données sur le profil clinique des récurrences d'AG sont limitées pour les populations européennes (25). Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de mieux caractériser le profil des récurrences, notamment en Europe où l'incidence, la prise en charge, et la biologie de ces cancers diffèrent d'autres régions du monde (35)(36)(37). Une meilleure connaissance de la récurrence des AG devrait permettre d'adapter la surveillance, mais aussi de mieux comprendre les mécanismes de progression tumorale et développer des thérapies adaptées afin d'améliorer la survie et la qualité de vie.

Ainsi, les **objectifs de cette étude** étaient : i) de décrire les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des AG avec récurrence et ii) d'identifier les facteurs associés à la récurrence de façon globale, puis en fonction du site de récurrence (locorégionale, péritonéale ou à distance).



## MATERIEL ET METHODES

### Population d'étude

Les données cliniques proviennent d'une base maintenue de façon prospective dans le service de Chirurgie digestive et oncologique du CHU de Lille (Professeur G. Piessen). Les patients ont été inclus de façon consécutive de janvier 1995 à décembre 2016. Les données collectées ont fait l'objet d'une déclaration à la commission nationale de l'informatique et des libertés de France. A partir de juin 2014, la majorité des patients de l'étude ont été inclus dans la base de données clinico-biologiques nationale FREGAT (French EsoGAstric Tumors) ([www.fregat-database.org](http://www.fregat-database.org)).

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient : homme ou femme âgé(e) de plus de 18 ans, suivi(e) et opéré(e) au CHU de Lille (service de Chirurgie digestive et oncologique) présentant un adénocarcinome non métastatique de la jonction œsogastrique ou de l'estomac, pris en charge de façon curative par chirurgie d'exérèse complète, c'est-à-dire sans résidu tumoral macroscopique ou microscopique sur les limites de résection (R0). Chaque patient inclus devait avoir respecté les modalités de suivi carcinologique recommandées par les accords d'experts de l'époque où il était pris en charge, comportant à la fois un examen clinique et des examens d'imagerie. Les critères d'exclusion étaient : cytologie péritonéale per-opératoire positive, découverte per-opératoire ou sur pièce opératoire d'une métastase (M+), décès post-opératoire (survenant dans les 90 jours après l'intervention).

Les informations cliniques recueillies pour tous les patients étaient le sexe, l'âge au moment du diagnostic, la date d'intervention, le score d'état général selon l'OMS, le score ASA, la présence d'une dénutrition clinique et/ou biologique au moment du diagnostic, la présence d'un traitement néo-adjuvant, d'un traitement adjuvant, les

dates de récurrence, de décès et de dernières nouvelles. Sur le plan chirurgical, on recueillait le type d'intervention réalisée (gastrectomie atypique, gastrectomie totale, œsogastrectomie), le type de curage ganglionnaire selon la classification japonaise et regroupé en D0-D1 et D1.5-D2 (22). Pour chaque patient, on recueillait le statut aux dernières nouvelles, à savoir : décédé par cancer gastrique ou décédé d'une cause intercurrente, vivant sans récurrence, ou vivant avec récurrence. Pour l'ensemble des patients sauf date de décès connue, le médecin traitant, l'oncologue référent ou le patient ont été recontactés d'octobre 2018 à mars 2019.

### **Données cliniques relatives à la récurrence**

Le suivi des patients était réalisé selon les recommandations du TNCD (Thésaurus national de chirurgie digestive), à savoir un examen clinique tous les 4 à 6 mois associé, pour les patients pris en charge avant l'an 2000, à une radiographie de thorax et une échographie abdominale tous les 6 mois ou, pour les patients après l'an 2000, à un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuel jusque 5 ans après l'opération (16). La récurrence était définie comme **toute évolution tumorale locale, locorégionale ou métastase à distance, survenant quel que soit le délai après le bloc opératoire**. La récurrence était diagnostiquée sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques ou endoscopiques et dans certains cas prouvée par étude anatomopathologique (cytologie péritonéale, biopsies ou pièce opératoire). La date du premier examen objectivant la récurrence était considérée comme la date de la récurrence. Lorsque différents sites de récurrences, synchrones ou apparues au cours du temps, étaient mis en évidence, l'ensemble des sites de récurrence étaient répertoriés. La récurrence était classée selon sa localisation en **récurrence locorégionale** (ganglions sur le lit de gastrectomie, sur une station du curage D2, sur l'anastomose) **récurrence**

**péritonéale** (cytologie positive ou présence de nodule péritonéal) et/ou **récidive à distance** (métastases d'organes, ganglions cervicaux, nodules abdominaux rétropéritonéaux, nodules médiastinaux (sauf pour les adénocarcinomes de la JOG)). Les différents sites de récidive ou les différentes récidives au cours du temps étaient recueillis. Les récidives étaient classées en récidive précoce en cas de survenue dans les 24 mois suivant l'intervention chirurgicale et tardive au-delà de 24 mois. Le délai médian de survenue de la récidive était t étudié ainsi que le délai entre le décès et l'apparition de la récidive.

### **Étude anatomopathologique**

Les lames colorées par HES (hématoxyline, éosine, safran) de la tumeur primitive (pièce opératoire, curages) pour chacun des patients, ont été désarchivées. Elles ont été relues en aveugle des données cliniques et des comptes rendus anatomopathologiques par deux observateurs (CD et FR) afin d'évaluer la proportion des différents contingents selon la classification de l'OMS 2010. Les sous-types d'AG étaient regroupés en (i) tubuleux et/ou papillaire (ii) carcinome à cellules peu cohésives (>50% de cellules peu cohésives) et mixtes, et (iii) mucineux (38). La présence d'un contingent minoritaire, c'est-à-dire représentant 50% de la surface tumorale, de cellules peu cohésives et/ou mucineux a également été recherchée. Les autres critères anatomopathologiques collectés (extraits de la base, des comptes rendus anatomopathologiques, ou recherchés au cours de la relecture en cas de donnée manquante) étaient : la localisation tumorale sur pièce opératoire répartie en 4 catégories (jonction œsogastrique, corps, antro-pylorique, pangastrique), la taille tumorale, la différenciation (classée en bien, moyennement et peu), le nombre et le statut métastatique des ganglions régionaux (pN0 versus pN+), le rapport nombre de

ganglions envahis / nombre de ganglions prélevés, la présence ou non d'une rupture capsulaire ganglionnaire en cas de ganglion(s) envahi(s), le stade tumoral selon l'UICC (pTNM, 8<sup>ème</sup> édition), la présence d'emboles vasculaires tumoraux (EV) et d'engainements périnerveux tumoraux (EPN), la régression histologique (TRG, *tumor response grade*) selon Becker en cas de traitement néoadjuvant (39)(15). La rupture capsulaire ganglionnaire était définie par la présence de cellules tumorales au-delà de la capsule ganglionnaire.

### **Analyses statistiques**

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les incidences cumulées de récurrences globales, locorégionales, péritonéales et à distance ont été estimées par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de tenir compte du décès comme événement concurrent.

La recherche des prédicteurs de la récurrence globale a été effectuée dans un premier temps par des modèles de Fine and Gray univariés. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour chaque prédicteurs potentiels à l'aide des résidus de Schoenfeld et l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée pour chaque prédicteurs quantitatifs à l'aide des splines cubiques. Les tailles d'effets associés à chaque prédicteur ont été exprimés par les sub-hazards ratio et leur intervalle de confiance à 95% estimés à partir des modèles de Fine and Gray. La variable « Rapport ganglions envahis/prélevés » ne vérifiant pas l'hypothèse de log-linéarité a été binarisée selon le

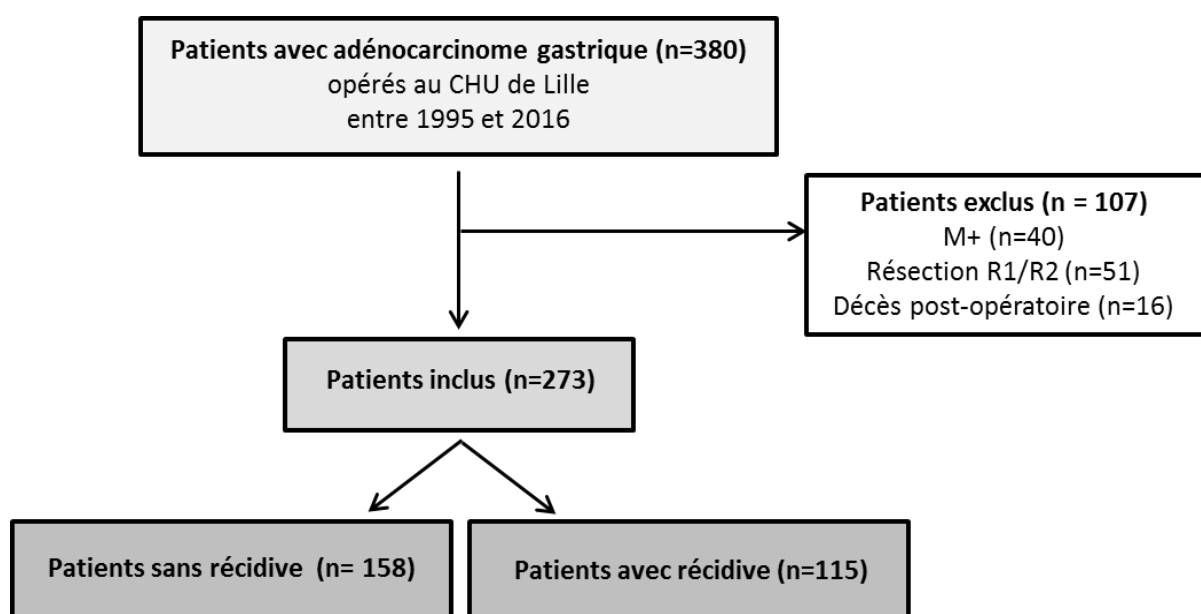
seuil qui maximise le sub hazard Ratio. Tous les facteurs associés à la récurrence globale au seuil de significativité de 5% ont été inclus dans un modèle de Fine and Gray multivarié. Une sélection pas à pas descendante (backward) a été utilisée afin de sélectionner les prédictors indépendants. Les prédictors des récurrences locorégionales, péritonéales et à distance ont été étudiés de la même manière.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'équipe de Unité de Méthodologie - Biostatistiques et Data Management du CHU de Lille.

# RESULTATS

## Sélection des patients

Les données relatives à 380 patients ont été étudiées, 273 patients remplissaient les critères d'inclusion. La sélection des patients est représentée Figure 1.



**Figure 1. Diagramme de flux de l'étude.** M+, patients métastatiques ; R1, résection microscopiquement incomplète ; R2, résection macroscopiquement incomplète.

## Caractéristiques cliniques de la population de l'étude

Les caractéristiques cliniques de la population sont présentées dans le Tableau I. La cohorte comprenait 182 hommes et 91 femmes, soit un sex ratio (H/F) de 2. L'âge médian au diagnostic était de 64 ans (espace interquartile (EIQ) : 54.6 ; 72.3). Au total, 115 patients ont présenté une récurrence (42.1%). Aux dernières nouvelles, 109 patients (39.92%) étaient vivants sans récurrence, 155 patients étaient décédés (56.77%) dont 106 patients par cancer gastrique (68.38% des patients décédés), 9 patients étaient

vivants avec récurrence (3.29%) dont 1 patient perdu de vue après le diagnostic de récurrence.

**Tableau I. Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude (n=273)**

<b>Variables</b>	<b>Population totale (n=273) n (%)</b>	<b>Avec récurrence (n=115) n (%)</b>	<b>Sans récurrence (n=158) n (%)</b>
<b>Sexe</b>			
Homme	182 (66.7)	80 (69.6)	102 (64.6)
Femme	91 (33.3)	35 (30.4)	56 (35.4)
<b>Âge en année(s), médiane (EIQ)*</b>	64.0 (54.6 ; 72.3)	63.9 (52.6 ; 72.5)	64.0 (56.2 ; 72.3)
<b>Score OMS</b>			
0	102 (37.4)	36 (31.3)	66 (41.8)
1	132 (48.4)	57 (49.6)	75 (47.5)
2	35 (12.7)	22 (19.1)	13 (8.2)
3	4 (1.5)	0	4 (2.5)
<b>Score ASA</b>			
1	103 (37.7)	49 (2.6)	54 (34.2)
2	130 (47.7)	56 (48.7)	74 (46.8)
3	38 (13.9)	10 (8.7)	28 (17.7)
4	2 (0.7)	0	2 (1.3)
<b>Dénutrition préopératoire</b>			
Non	138 (50.5)	44 (38.3)	94 (59.5)
Oui	135 (49.5)	71 (61.7)	64 (40.5)
<b>Traitement néoadjuvant</b>			
Non	194 (71.1)	80 (69.6)	114 (72.2)
Oui	79 (28.9)	35 (30.4)	44 (27.8)
<b>Traitement adjuvant</b>			
Non	161 (58.9)	53 (46.1)	108 (68.4)
Oui	112 (41.1)	62 (53.9)	50 (31.6)
<b>Type d'intervention</b>			
Gastrectomie atypique	74 (27.1)	25 (21.8)	49 (31.0)
Gastrectomie totale	157 (57.5)	61 (53.0)	96 (60.8)
Oesogastrectomie	42 (15.4)	29 (25.2)	13 (8.2)
<b>Curage ganglionnaire</b>			
D0-D1	57 (20.9)	23 (20.0)	34 (21.5)
D1.5-D2	216 (79.1)	92 (80.0)	124 (78.5)

\*EIQ, espace interquartile

### **Caractéristiques anatomopathologiques de la population d'étude**

Les caractéristiques anatomopathologiques de la population sont présentées dans le Tableau II. Les tumeurs étaient localisées majoritairement au niveau antro-pylorique (39.2%). La taille médiane de la tumeur était 40.0 mm (EIQ : 23.0 ; 63.0), allant de 0.9 à 230 mm. Le sous-type histologique le plus fréquemment observé était le sous-type tubuleux ou papillaire (60.4%). Les tumeurs étaient majoritairement de stade III selon la classification UICC 8<sup>ème</sup> édition (38.6%).



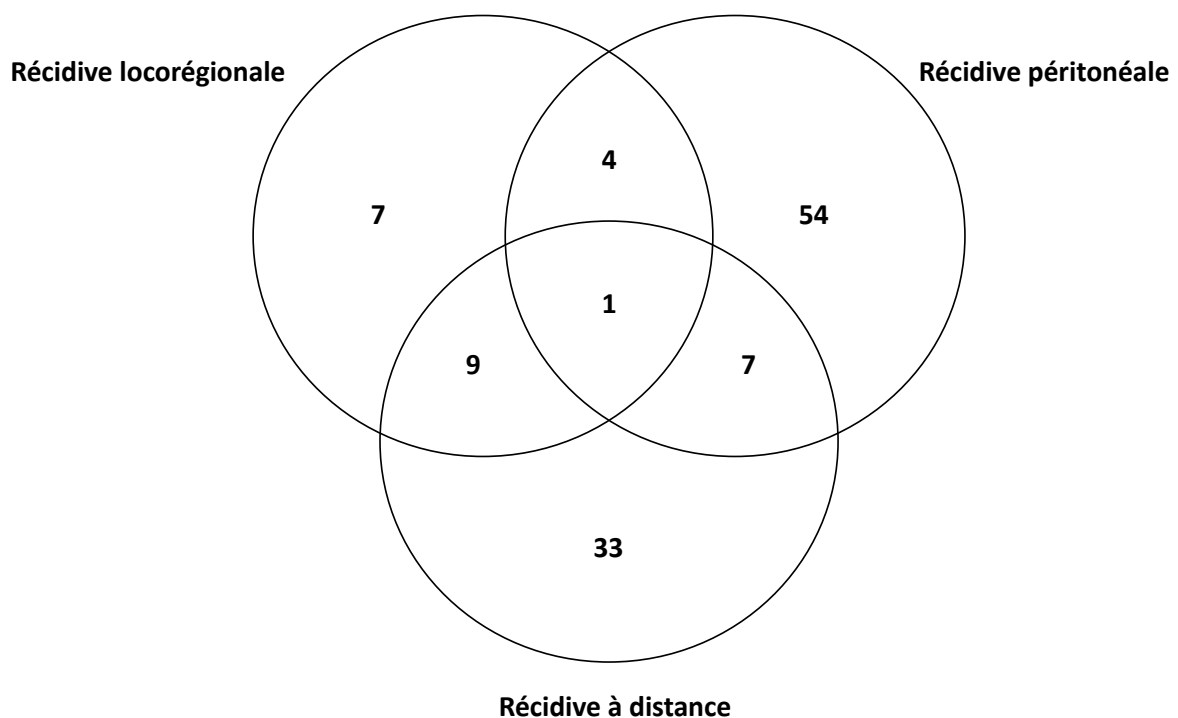
**Tableau II. Caractéristiques anatomopathologiques de la population d'étude (n=273)**

<b>Variables</b>	<b>Population totale (n=273) n (%)</b>	<b>Avec récursive (n=115) n (%)</b>	<b>Sans récursive (n=158) n (%)</b>
<b>Localisation tumorale</b>			
Jonction œsogastrique	55 (20.1)	32 (27.8)	23 (14.6)
Corps	94 (34.5)	27 (23.5)	67 (42.4)
Antro-pylorique	107 (39.2)	43 (37.4)	64 (40.5)
Pangastrique	17 (6.2)	13 (11.3)	4 (2.5)
<b>Histologie OMS</b>			
Tubuleux/papillaire	165 (60.4)	61 (53)	104 (65.8)
CPC*	93 (34.1)	47 (40.9)	46 (29.1)
Mucineux	15 (5.5)	7 (6.1)	8 (5.1)
<b>Type histologique mucineux incluant contingent minoritaire</b>			
Non	238 (87.2)	100 (87.0)	138 (87.3)
Oui	35 (12.8)	15 (13.0)	20 (12.7)
<b>Type histologique CPC* incluant contingent minoritaire</b>			
Non	156 (57.1)	54 (47.0)	102 (64.6)
Oui	117 (42.9)	61 (53.0)	56 (35.4)
<b>Différenciation</b>			
Bien et moyennement	124 (45.4)	45 (39.1)	79 (50.0)
Peu	149 (54.6)	70 (60.9)	79 (50.0)
<b>Taille tumorale (mm) médiane (EIQ*)</b>	40.0 (23.0 ; 63.0)	50.0 (35.0 ; 80.0)	30.0 (18.0 ; 50.0)
<b>Emboles vasculaires tumoraux</b>			
Non	163 (59.7)	48 (41.7)	115 (72.8)
Oui	110 (40.3)	67 (58.3)	43 (27.2)
<b>Engainement périnerveux</b>			
Non	192 (70.3)	62 (53.9)	130 (82.3)
Oui	81 (29.7)	53 (46.1)	28 (17.7)
<b>TRG* selon Becker (pour n=79)</b>			
1	7 (8.9)	1 (2.9)	6 (13.6)
2	17 (21.5)	4 (11.4)	13 (29.6)
3	55 (69.6)	30 (85.7)	25 (56.8)
<b>Stade (y)pT</b>			
T1-T2	108 (39.5)	11 (9.5)	97 (61.4)
T3-T4	165 (60.5)	104 (90.5)	61 (38.6)
<b>Stade (y)pN (pour n=270)</b>			
N0	117 (43.3)	18 (15.8)	99 (63.5)
N+	153 (56.7)	96 (84.2)	57 (36.5)
<b>Gg* envahis/prélevés ≥5% (pour n=153 N+)</b>			
Oui	132 (86.3)	91 (94.8)	41 (71.9)
Non	21 (13.7)	5 (5.2)	16 (28.1)
<b>Rupture capsulaire (pour n=143 N+)</b>			
Oui	75 (52.5)	58 (65.2)	17 (31.5)
Non	68 (47.5)	31 (34.8)	37 (68.5)

\*CPC, carcinome à cellules peu cohésives ; \*EIQ, espace interquartile ; \*TRG, *tumor regression grade* ; \*Gg, ganglions

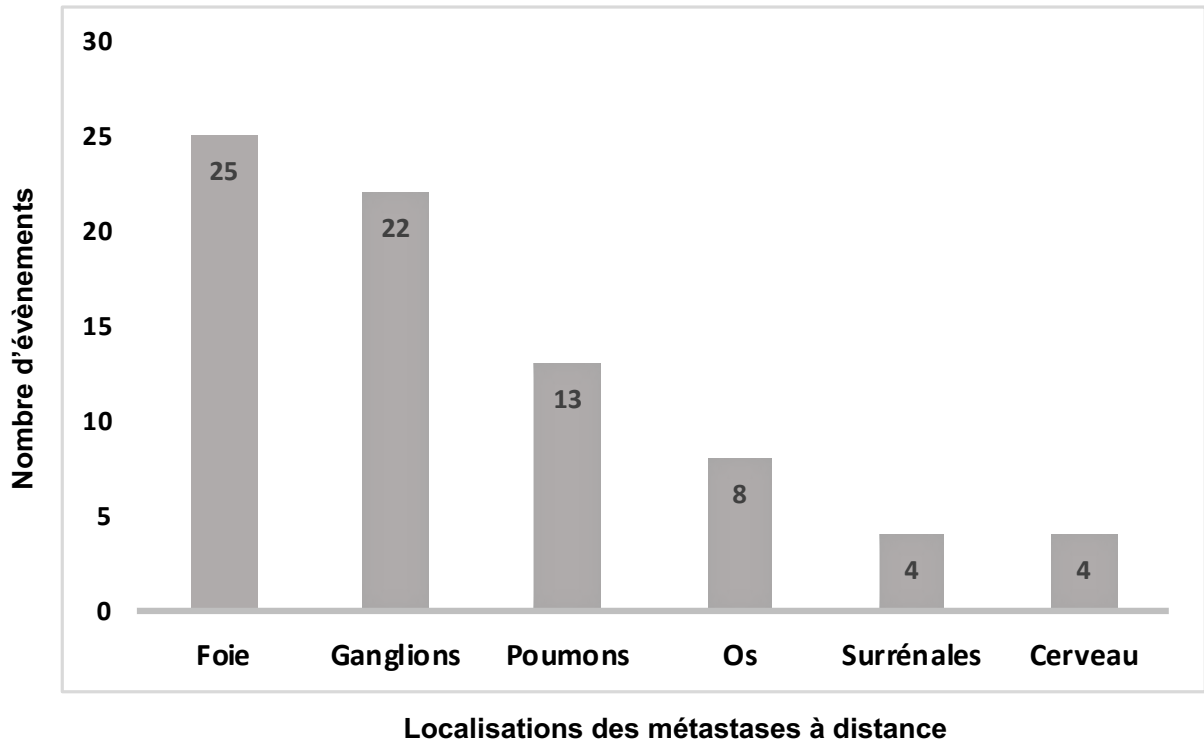
## Profil des récurrences

La localisation des récurrences est représentée par un diagramme de Venn, Figure 2. La récurrence concernait 115 patients parmi lesquels certains présentaient plusieurs récurrences synchrones ou au cours du temps. La récurrence était majoritairement sous forme de carcinose péritonéale (48.1% des récurrences). Au total, 66 patients présentaient une récurrence péritonéale, 21 patients une récurrence locorégionale et 50 patients une récurrence à distance. De plus, 21 patients présentaient plusieurs localisations concomitantes lors du diagnostic de récurrence.



**Figure 2. Diagramme de Venn des récurrences de l'étude (n=115).** Au total, 54 patients ont présenté une récurrence péritonéale uniquement, 33 une récurrence à distance uniquement, 7 une récurrence locorégionale uniquement. Vingt et un patients présentaient plusieurs localisations de récurrence à savoir : pour 1 patient une récurrence à la fois locorégionale, péritonéale, et à distance, pour 4 patients une récurrence à la fois locorégionale et péritonéale, pour 7 patients une récurrence à la fois péritonéale et à distance, et pour 9 patients une récurrence à la fois locorégionale et à distance.

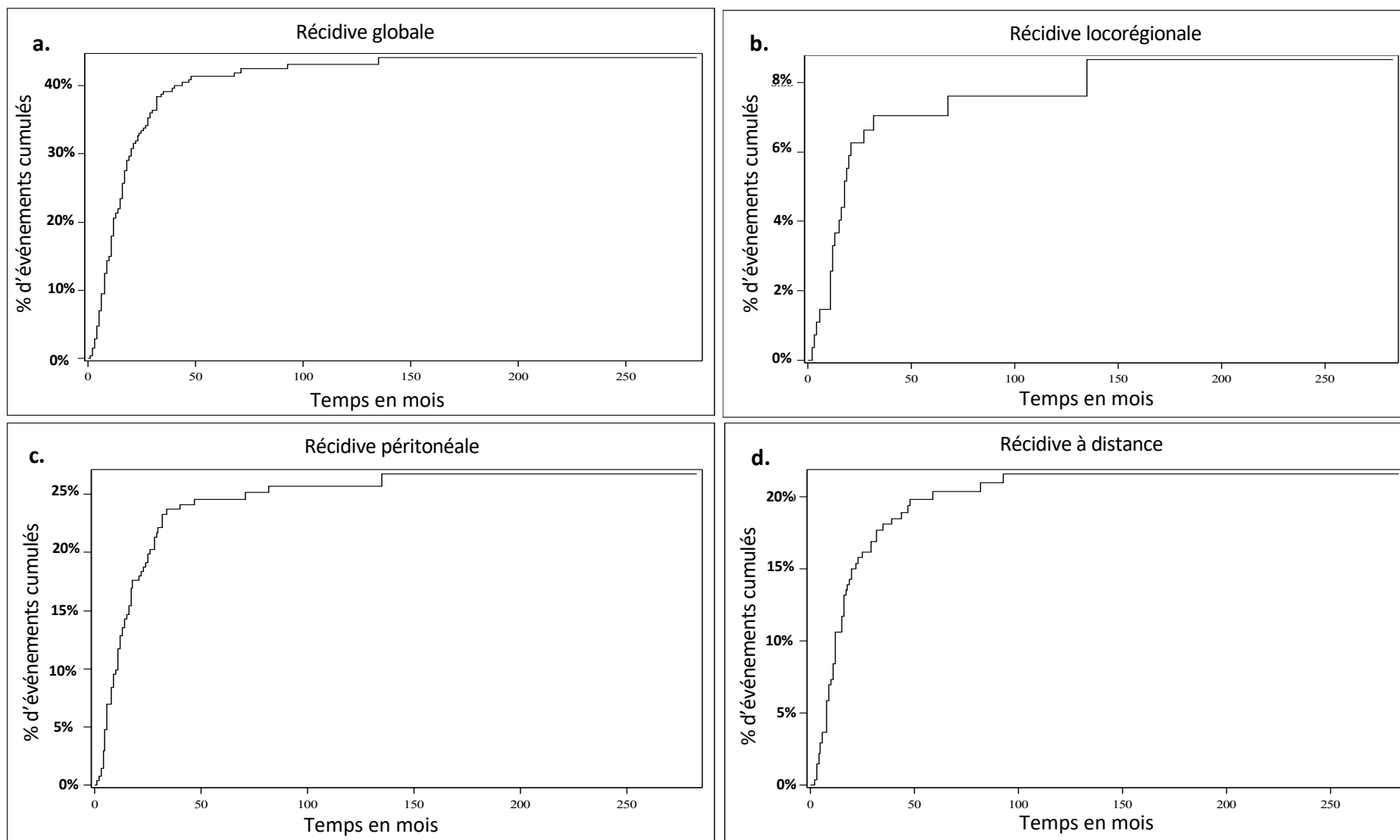
Cinquante patients présentaient des récurrences à distance, dont certains présentaient plusieurs localisations à distance synchrones. La majorité des récurrences à distance étaient des métastases hépatiques (25/76, soit 33%). Les différentes localisations de la récurrence à distance sont représentées Figure 3.



**Figure 3. Histogramme représentant les récurrences à distance (n=76 récurrences à distance, données sur 50 patients).** Certains patients présentaient différents sites de récurrence à distance de façon synchrone ou au cours du temps.

La majorité des patients (79.13%) présentaient une récurrence dans les 24 mois après la chirurgie. Le délai médian de récurrence globale était de 13 mois (EIQ : 8.0 ; 22.00), avec un délai minimal de 1 mois et un délai maximal de 135 mois. Le délai médian pour la récurrence locorégionale était de 15 mois (EIQ : 11.0 ; 20.0), pour la récurrence péritonéale de 12 mois (EIQ : 6.0 ; 21.0), et pour la récurrence à distance de 12 mois (EIQ : 8.0 ; 19.0). Une fois la récurrence diagnostiquée, le délai médian de décès était de 4 mois (EIQ : 1.0 ; 13.0) avec un délai minimal inférieur à 1 mois et un délai maximal de 56 mois.

Les courbes d'incidences cumulées pour la population récidivante et pour chaque localisation de récurrence sont représentées Figure 4. A 12 mois, le taux d'incidence cumulée était de 20.52% pour la récurrence globale, de 3.3% pour la récurrence locorégionale, de 12.83% pour la récurrence péritonéale, et de 10.63% pour la récurrence à distance.



**Figure 4. Courbes d'incidences cumulées en pourcentage de la population récidivante au cours du temps : a) récidive globale, b) récidive locorégionale, c) récidive péritonéale, d) récidive à distance**

### **Facteurs associés à la récurrence**

Les facteurs associés à la récurrence globale dans cette étude, présentés Tableau III, étaient en analyse multivariée : la localisation tumorale notamment la JOG (Hazard ratio (HR) = 2.18, Intervalle de confiance à 95% (IC95%) (1.26 ; 3.77),  $p = 0.0364$ ), la présence d'un contingent CPC incluant la présence d'un contingent minoritaire (HR = 1.84, IC95% (1.22 ;2.78),  $p = 0.0037$ ), le stade (y)pT3-T4 (HR = 4.82, IC95% (2.34 ;9.94),  $p < 0.0001$ ), un rapport ganglions envahis / prélevés  $\geq 5\%$  (HR = 2.76, IC95% (1.58 ; 4.83),  $p < 0.0001$ ) .

**Tableau III. Facteurs associés à la récurrence globale (n=115)**

Variables	Effectif (n)	Univariée (p)	HR* (IC* à 95%)	Multivariée (p)	HR* (IC* à 95%)
<b>Sexe</b>					
Femme	35		0.83 (0.56 ; 1.23)		
Homme	80	0.3498	référence	—	
<b>Traitement néoadjuvant</b>					
Oui	35	0.3008	1.24 (0.83 ; 1.85)		
Non	80		référence	—	
<b>Traitement adjuvant</b>					
Oui	62	<b>&lt;0.0001</b>	<b>2.12 (1.48 ; 3.06)</b>	—	
Non	53		Référence		
<b>Localisation tumorale</b>					
Jonction oeso-gastrique	32	<b>&lt;0.0001</b>	<b>2.52 (1.51 ; 4.19)</b>	<b>0.0364</b>	<b>2.18 (1.26 ; 3.77)</b>
Corps	27		référence	<b>0.0054</b>	
Antropylorique	43	0.1144	1.47 (0.91 ; 2.37)	0.3228	1.29 (0.77 ; 2.15)
Pangastrique	13	<b>&lt;0.0001</b>	<b>4.12 (2.14 ; 7.49)</b>	0.2092	1.66 (0.75 ; 3.69)
<b>Histologie OMS</b>					
Tubuleux/papillaire	61	<b>0.0458</b>	référence	—	
CPC*	47	<b>0.0147</b>	<b>1.59 (1.09 ; 2.33)</b>		
Mucineux	7	0.3477	1.46 (0.66 ; 3.22)		
<b>Mucineux incluant contingent minoritaire</b>					
Oui	15	0.9655	0.98 (0.59 ; 1.66)	—	
Non	100		référence		
<b>CPC incluant contingent minoritaire</b>					
Oui	61	<b>0.0011</b>	<b>1.82 (1.27 ; 2.62)</b>	<b>0.0037</b>	<b>1.84 (1.22 ; 2.78)</b>
Non	54		référence		
<b>Différenciation tumorale</b>					
Bien-moyen	45		référence	—	
Peu	70	<b>0.0327</b>	<b>1.49 (1.03 ; 2.15)</b>		
<b>Emboles vasculaires</b>					
Oui	67	<b>&lt;0.0001</b>	<b>2.50 (1.73 ; 3.61)</b>	—	
Non	48		référence		
<b>Engainement périnerveux</b>					
Oui	53	<b>&lt;0.0001</b>	<b>2.72 (1.89 ; 3.91)</b>	0.0761	1.41 (0.96 ; 2.07)
Non	62		référence		
<b>Stade pT</b>					
T1-T2	11		référence		référence
T3-T4	104	<b>&lt;0.0001</b>	<b>9.02 (4.88 ; 16.68)</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>4.82 (2.34 ; 9.94)</b>
<b>Stade pN</b>					
N0	19		référence	—	
N+	95	<b>&lt;0.0001</b>	<b>2.02 (1.73 ; 2.36)</b>		
<b>Rupture capsulaire</b>					
Oui	58	<b>&lt;0.0001</b>	<b>4.72 (3.23 ; 6.89)</b>	0.0845	1.47 (0.95 ; 2.29)
Non	31		référence		référence
<b>Gg* envahis/prélevés ≥5%</b>					
Oui	90	<b>&lt;0.0001</b>	<b>6.81 (4.31 ; 10.75)</b>	<b>0.0004</b>	<b>2.76 (1.58 ; 4.83)</b>
Non	5		référence		référence

\*CPC, carcinome à cellules peu cohésives ; \*Gg, ganglions ; \*HR, hazard ratio ; \*IC, intervalle de confiance

Les facteurs associés à la récurrence locorégionale, présentés Tableau IV étaient, en analyse univariée, la localisation tumorale ( $p=0.0122$ ) notamment les tumeurs de la JOG (HR = 6.17, IC95% (1.70 ; 22.37),  $p = 0.0056$ ), la présence d'embolies vasculaires tumorales (HR = 3.03, IC95%(1.23 ; 7.46),  $p = 0.0162$ ), le stade (y)pT3-T4 (HR = 4.13, IC95%(1.23 ; 13.82),  $p = 0.0213$ ), le stade (y)pN+ (HR = 1.73, IC95% (1.21 ; 2.49),  $p = 0.0027$ ) et le rapport ganglions envahis / prélevés  $\geq 5\%$  (HR = 6.325, IC95% (1.88 ; 21.24),  $p = 0.0028$ ). L'analyse multivariée n'était pas réalisable du fait de l'effectif.



**Tableau IV. Facteurs associés à la récurrence locorégionale (n=21)**

Variables	Effectif (n =)	Univariée (p)	Univariée HR* (IC* à 95%)
<b>Sexe</b>			
Femme	6	0.6167	0.78 (0.30 ; 2.02)
Homme	15		référence
<b>Traitement néoadjuvant</b>			
Oui	8	0.2627	1.64 (0.69 ; 3.92)
Non	13		référence
<b>Traitement adjuvant</b>			
Oui	9	0.7539	1.15 (0.49 ; 2.69)
Non	12		référence
<b>Localisation tumorale</b>		<b>0.0122</b>	
Jonction oesogastrique	10	<b>0.0056</b>	<b>6.17 (1.70 ; 22.37)</b>
Corps	3		référence
Antropylorique	6	0.4280	1.75 (0.44 ; 6.97)
Pangastrique	2	0.1368	3.98 (0.64 ; 24.63)
<b>Histologie OMS</b>		0.8712	
Tubuleux-papillaire	14		référence
CPC*	6	0.6128	0.78 (0.30 ; 2.03)
Mucineux	1	0.8360	0.81 (0.11 ; 6.15)
<b>Mucineux incluant contingent minoritaire</b>	3	0.8106	1.16 (0.34 ; 3.91)
Oui	18		référence
Non			
<b>CPC* incluant contingent minoritaire</b>	8	0.69	0.83 (0.35 ; 2.02)
Oui	13		référence
Non			
<b>Différenciation tumorale</b>			
Bien-moyen	9		référence
Peu	12	0.757	1.14 (0.48 ; 2.70)
<b>Emboles vasculaires</b>			
Oui	14	<b>0.0162</b>	<b>3.03 (1.23 ; 7.46)</b>
Non	7		référence
<b>Engainement périnerveux</b>			
Oui	7	0.6883	1.20 (0.49 ; 2.97)
Non	14		référence
<b>Stade pT</b>			
T1-T2	3	<b>0.0213</b>	référence
T3-T4	18		<b>4.13 (1.23 ; 13.82)</b>
<b>Stade pN</b>			
<b>N0</b>	4		référence
<b>N+</b>	17	<b>0.0027</b>	<b>1.73 (1.21 ; 2.49)</b>
<b>Rupture capsulaire</b>			
Oui	12	<b>0.0012</b>	<b>4.58 (1.82 ; 11.52)</b>
Non	4		référence
<b>Gg* envahis/prélevés ≥5%</b>			
Oui	17	<b>0.0028</b>	<b>6.325 (1.88 ; 21.24)</b>
Non	0		référence

\*CPC, carcinome à cellules peu cohésives ; \*Gg, ganglions ; \*HR, hazard ratio ; \*IC, intervalle de confiance

Les facteurs associés à la récurrence péritonéale, présentés Tableau V, en analyse multivariée étaient : la présence un traitement adjuvant (HR = 1.96, IC95% (1.10 ; 3.50), p = 0.0214), la présence d'un contingent CPC (HR = 2.77, IC95% (1.60 ; 4.81), p = 0.0003), la présence d'EPN (HR = 1.71, IC95%(1.06 ; 2.77), p = 0.0291), le stade (y)pT3-T4 (HR = 8.76, IC95%(2.52 ; 30.44), p = 0.0006), et le rapport ganglions envahis/prélevés  $\geq 5\%$  (HR = 2.63, IC95% (1.34 ; 5.17), p<0.0001).

**Tableau V. Facteurs associés à la récurrence péritonéale (n=66)**

Variables	Effectif (n=)	Univariée (p)	HR* (IC* à 95%)	Multivariée (p)	HR* (IC* à 95%)
<b>Sexe</b>					
Femme	27	0.2470	1.33 (0.82 ; 2.15)	—	
Homme	39		référence		
<b>Traitement néoadjuvant</b>					
Oui	19	0.5159	1.19 (0.71 ; 1.99)	—	
Non	47		référence		
<b>Traitement adjuvant</b>					
Oui	43	<b>&lt;0.0001</b>	<b>3.31 (2.03 ; 5.41)</b>	<b>0.0214</b>	<b>1.96 (1.10 ; 3.50)</b>
Non	23		référence		référence
<b>Localisation tumorale</b>		<b>0.0010</b>			
Jonction oesogastrique	12	0.1643	1.66 (0.81 ; 3.41)	—	
Corps	15		référence		
Antropylorique	29	<b>0.0423</b>	<b>1.89 (1.02 ; 3.49)</b>		
Pangastrique	10	<b>&lt;0.0001</b>	<b>5.00(2.27 ; 10.99)</b>		
<b>Histologie OMS</b>		<b>0.0024</b>			
Tubuleux/papillaire	27		référence	—	
CPC*	34	<b>0.0007</b>	<b>2.33 (1.43 ; 3.78)</b>		
Mucineux	5	0.1213	2.15 (0.82 ; 5.64)		
<b>Mucineux incluant contingent minoritaire</b>					
Oui	10	0.6422	1.17 (0.60 ; 2.26)	—	
Non	56		référence		
<b>CPC* incluant contingent minoritaire</b>					
Oui	45	<b>&lt;0.0001</b>	<b>2.99 (1.83 ; 4.88)</b>	<b>0.0003</b>	<b>2.77 (1.60 ; 4.81)</b>
Non	21		référence		référence
<b>Différenciation tumorale</b>					
Bien-moyen	21		référence	—	
Peu	45	<b>0.0330</b>	<b>1.70 (1.04 ; 2.78)</b>		
<b>Emboles vasculaires</b>					
Oui	40	<b>0.0006</b>	<b>2.31 (1.43 ; 3.72)</b>	—	
Non	26		référence		
<b>Engainement périnerveux</b>					
Oui	33	<b>&lt;0.0001</b>	<b>2.92 (1.83 ; 4.66)</b>	<b>0.0291</b>	<b>1.71 (1.06 ; 2.77)</b>
Non	33		référence		référence
<b>Stade pT</b>					
T1-T2	3		référence		référence
T3-T4	63	<b>&lt;0.0001</b>	<b>13.04 (4.77 ; 35.68)</b>	<b>0.0006</b>	<b>8.76 (2.52 ; 30.44)</b>
<b>Stade pN (ordinal)</b>					
N0	9		référence	—	
N+	56	<b>&lt;0.0001</b>	<b>1.78 (1.48 ; 2.14)</b>		
<b>Rupture capsulaire</b>					
Oui	33	<b>&lt;0.0001</b>	<b>3.75 (2.29 ; 6.13)</b>	—	
Non	19		référence		
<b>Gg* envahis/prélevés ≥5%</b>					
Oui	54	<b>&lt;0.0001</b>	<b>6.59 (3.47 ; 12.54)</b>	<b>0.0051</b>	<b>2.63 (1.34 ; 5.17)</b>
Non	2		référence		référence

\*CPC carcinome à cellules peu cohésives ; \*Gg, ganglions ; \*HR, hazard ratio ; \*IC, intervalle de confiance

Les facteurs associés à la récurrence à distance, présentés Tableau VI, étaient en analyse multivariée : la localisation tumorale, notamment pour les tumeurs de la JOG (HR = 2.93, IC95% (1.36 ; 6.29),  $p = 0.0059$ ), la présence d'EV (HR = 1.82, IC95% (1.02 ; 3.24),  $p = 0.0429$ ), la présence de ganglions en rupture capsulaire (HR = 4.41, IC95% (2.56. 7.61),  $p = 0.0452$ ).

**Tableau VI. Facteurs associés à la récurrence à distance (n=50)**

Variables	Effectif (n=)	Univariée (p)	HR* (IC* à 95%)	Multivariée (p)	HR* (IC* à 95%)
<b>Sexe</b>					
Femme	13		référence	—	
Homme	37	0.2381	0.70 (0.39 ; 1.26)		
<b>Traitement néoadjuvant</b>					
Oui	18	0.2579	1.37 (0.79 ; 2.38)	—	
Non	32		référence		
<b>Traitement adjuvant</b>					
Oui	23	0.1682	1.44 (0.86 ; 2.42)	—	
Non	27		référence		
<b>Localisation tumorale</b>		<b>0.0093</b>		<b>0.0069</b>	
Jonction oesogastrique	17	<b>0.0021</b>	<b>3.00 (1.49 ; 6.05)</b>	<b>0.0059</b>	<b>2.93 (1.36 ; 6.29)</b>
Corps	11		référence		référence
Antropylorique	19	0.4016	1.35 (0.67 ; 2.70)	0.5937	1.23 (0.58 ; 2.62)
Pangastrique	3	0.6637	1.32 (0.38 ; 4.65)	0.7655	0.809 (0.20 ; 3.26)
<b>Histologie OMS</b>		0.9641		—	
Tubuleux/papillaire	32		référence		
CPC*	16	0.7869	0.92 (0.53 ; 1.63)		
Mucineux	2	0.9656	0.97 (0.29 ; 3.17)		
<b>Mucineux incluant contingent minoritaire</b>				—	
Oui	4	0.1605	0.49 (0.18 ; 1.33)		
Non	46		référence		
<b>CPC* incluant contingent minoritaire</b>				—	
Oui	20	0.9297	1.02 (0.60 ; 1.73)		
Non	30		référence		
<b>Différenciation tumorale</b>				—	
Bien-moyen	23		référence		
Peu	27	0.7860	1.075 (0.64 ; 1.81)		
<b>Emboles vasculaires</b>					
Oui	29	<b>0.0005</b>	<b>2.55 (1.50 ; 4.34)</b>	<b>0.0429</b>	<b>1.82 (1.02 ; 3.24)</b>
Non	21		référence		référence
<b>Engainement périnerveux</b>				—	
Oui	24	<b>0.0005</b>	<b>2.51 (1.49 ; 4.22)</b>		
Non	26		référence		
<b>Stade pT</b>					
T1-T2	6		référence		référence
T3-T4	44	<b>&lt;0.0001</b>	<b>5.23 (2.40 ; 11.40)</b>	0.0969	2.31 (0.86 ; 6.22)
<b>Stade pN (ordinal)</b>					
<b>N0</b>	8		référence		référence
<b>N+</b>	42	<b>&lt;0.0001</b>	<b>1.87 (1.49 ; 2.34)</b>	0.0665	1.37 (0.98 ; 1.91)
<b>Rupture capsulaire</b>					
Oui	27	<b>&lt;0.0001</b>	<b>4.41 (2.56 ; 7.61)</b>	<b>0.0452</b>	<b>2.04 (1.01 ; 4.09)</b>
Non	12		référence		référence
<b>Gg* envahis/prélevés ≥5%</b>					
Oui	39	<b>&lt;0.0001</b>	<b>4.98 (2.61 ; 9.50)</b>		
Non	3		référence	—	

\*CPC, carcinome à cellules peu cohésives ; \*Gg, ganglions ; \*HR, hazard ratio ; \*IC, intervalle de confiance

## DISCUSSION

Malgré une prise en charge curative associant chirurgie et chimiothérapie, le cancer de l'estomac reste de mauvais pronostic en raison d'un taux élevé de récurrence, pour laquelle il n'existe aujourd'hui pas de traitement efficace. De nombreuses études se sont intéressées à la récurrence des AG et ont permis de montrer l'existence de profils différents, avec toutefois des résultats hétérogènes qui ne permettent pas de faire émerger des facteurs prédictifs clairs d'un type de récurrence. De façon générale, un stade avancé, la présence de métastase ganglionnaire locorégionale, le type histologique diffus, et la résection R1/R2 sont les caractéristiques qui ont été le plus fréquemment associées à la récurrence (28)(27)(29)(25). De plus, la récurrence d'AG a été peu étudiée en Europe et la plupart des données proviennent de séries asiatiques ou américaines. Pourtant, une meilleure compréhension des profils de récurrence et l'identification de facteurs prédictifs de rechute pourraient permettre d'adapter les stratégies de traitement adjuvant et de proposer aux patients un traitement plus personnalisé. Dans ce contexte, notre étude avait pour objectifs de décrire la population avec AG récurrent et d'identifier les facteurs associés à la récurrence en fonction de la localisation du site de récurrence : locorégionale, péritonéale et à distance.

Dans cette étude, nous avons analysé les données cliniques et anatomopathologiques de patients traités dans notre centre par gastrectomie curative pour AG, avec résection microscopiquement complète, entre 1995 et 2016 pour obtenir un recul clinique suffisant. Au total, 273 patients ont été inclus, et 115 (42%) ont présenté une récurrence. Elle était localisée au péritoine (48.2%, 66/137), ou sous forme de métastase à distance (36.5%, 50/137), ou encore locorégionale (15.3%,

21/137). En cas de métastase à distance, la localisation préférentielle était le foie (33%). Le délai médian de récurrence globale était de 13 mois, et une grande majorité de récurrence étaient précoces (79%), c'est-à-dire survenue dans les 24 mois suivant la chirurgie. Les AG étaient localisés majoritairement au niveau antro-pylorique (39.2%). La plupart des patients (53.5%) n'avaient pas reçu de traitement périopératoire, et le geste de résection le plus fréquent était une gastrectomie totale (57.5%) associée à un curage D1.5-D2 (79.1%). Le sous-type histologique le plus fréquemment observé était le sous-type tubuleux, parfois tubulo-papillaire (65.9%). Les AG étaient majoritairement de stade III selon la classification UICC 8<sup>ème</sup> édition (38.6%).

Les résultats de l'analyse statistique ont permis d'identifier des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques associées de façon significative aux différents profils de récurrence. Ainsi, les facteurs significativement associés en analyse multivariée à la récurrence globale étaient : le stade (y)pT3-T4, un rapport ganglions envahis / prélevés supérieur ou égal à 5%, la localisation tumorale, et la présence d'un contingent de carcinome à cellules peu cohésives quelle que soit sa proportion. Les facteurs associés à la récurrence péritonéale en analyse multivariée étaient le stade (y)pT3-T4, la présence d'un contingent de carcinome à cellules peu cohésives quelle que soit sa proportion, le rapport ganglions envahis / prélevés supérieur ou égal à 5%, la présence un traitement adjuvant, et la présence d'engainements périnerveux tumoraux. Les facteurs associés en analyse multivariée à la récurrence à distance étaient la localisation tumorale, la présence d'une rupture capsulaire ganglionnaire et la présence d'embolies vasculaires tumoraux. Les facteurs associés en analyse univariée à la récurrence locorégionale étaient le rapport ganglions envahis / prélevés supérieur ou égal à 5%, la localisation tumorale, la rupture capsulaire ganglionnaire, le stade (y)pT3-T4, la présence d'embolies vasculaires tumoraux, et le stade (y)pN+.

La cohorte comportait une majorité d'homme, et un âge au diagnostic de 64 ans, ce qui est concordant avec les données épidémiologiques et de la littérature (36). Le taux de récurrence de 42% était également en accord avec la plupart des études antérieures bien qu'il varie de 19 à 60% selon d'autres séries (30)(29)(28)(27)(26). Ces résultats variables rendent la comparaison des résultats délicate et s'expliquent notamment par des différences de critères d'inclusion, de population d'étude, de méthodologie, des disparités de traitement (souvent sub-optimaux), et des variations à la fois dans la surveillance des patients et dans la détection des récurrences. Nous montrons une majorité de récurrences péritonéales et à distance, en accord avec des études précédentes (25)(34). De plus, le délai médian de récurrence globale de 13 mois et la prépondérance de récurrences précoces sont concordantes avec la littérature, en raison notamment d'une majorité de tumeurs de stade avancé (28)(25)(27).

Nous avons observé un faible taux de récurrence locorégionale, comme rapporté précédemment (25)(34). Au contraire, des équipes américaines ont montré un taux plus élevé de récurrence locorégionale de 54% et 26.7%, respectivement dans les séries de D'Angelica *et al.*, et de Lee *et al.*, . Ceci peut s'expliquer à la fois par un moindre taux de localisation tumorale à la JOG dans notre série (20% contre 44.4% et 43.3% dans les séries de D'Angelica *et al.*, et de Lee *et al.*, respectivement). En effet, plusieurs études ont montré que les tumeurs de la JOG étaient associées à une récurrence majoritairement locorégionale (40). De plus, ces différences peuvent s'expliquer par un curage ganglionnaire plus étendu dans notre série (76% des patients bénéficiaient d'un curage emportant au moins 15 ganglions pour les curages D1 et au moins 25 ganglions pour les curages D2), qui a déjà été associé à une diminution des récurrences locorégionales (41)(42)(43).



De façon intéressante, nous montrons que les facteurs associés à la récurrence sont différents en fonction du site de récurrence.

Le stade (y)pT3-T4 est fortement associé dans notre série à toutes les localisations de récurrences, en dehors de la récurrence à distance en analyse multivariée. Cette absence d'association en analyse multivariée est également montrée par les équipes de Lee *et al.*, et D'Angelica *et al.* (28)(27)(29)(34).

De plus, dans notre expérience, le rapport ganglions envahis / prélevés était associé à la récurrence globale, à la récurrence locorégionale, mais aussi à la récurrence péritonéale. Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature suggérant l'impact de ce ratio sur la récurrence et sur la survie globale des patients avec AG (44)(45)(46)(47). Cependant, les études divergent quant au seuil le plus discriminant. Ainsi, nous avons déterminé dans notre série le seuil le plus pertinent et nous montrons que la valeur significative est rapidement atteinte, dès que le ratio dépasse ou égal à 5%.

Nous nous sommes également intéressés à la rupture capsulaire ganglionnaire. Ce critère a été peu étudié dans le cancer de l'estomac. En effet, le système actuel (y)pN UICC est uniquement basé sur le nombre de ganglions métastatiques et ne prend pas en compte la notion de rupture capsulaire. Cette information n'est d'ailleurs pas systématiquement mentionnée dans les comptes rendus d'anatomopathologie pour les AG (48)(49). Dans notre série nous montrons que la présence d'une rupture capsulaire ganglionnaire est un facteur associé à un risque élevé de récurrence (associée en analyse univariée à toutes les récurrences, et en multivariée à la récurrence globale, et à distance). La valeur pronostique péjorative de ce critère avait déjà été suggérée par des études antérieures (17)(51).

De façon intéressante nos résultats montrent qu'un contingent CPC, y compris minoritaire, est un facteur associé en analyse multivariée à la récurrence péritonéale. La valeur pronostique péjorative du sous-type CPC défini par la présence de plus de 50% de CPC ou du type diffus a déjà été démontrée dans plusieurs études (52)(53)(54). Dans une étude menée sur 308 patients opérés d'un AG, notre équipe a montré que la présence d'un contingent CPC quelle que soit sa proportion, impactait négativement la survie globale et la survie sans récurrence, suggérant que le seuil de 50% habituellement utilisé pour ce diagnostic devrait être reconsidéré (article en préparation). Les résultats de ce travail de thèse confirment l'impact clinique péjoratif d'un contingent minoritaire de CPC en montrant un risque accru de récurrence péritonéale.

Parmi les critères anatomopathologiques, la présence d'embolies vasculaires tumorales était associée à la récurrence locorégionale en univarié et à la récurrence à distance en uni et multivarié, en accord avec les données de la littérature. Lee *et al.*, ont montré que la présence d'embolies vasculaires tumorales était associée en analyse multivariée à un pronostic plus sombre sur la survie sans récurrence que les patients sans embolies pour les AG T1-T3 N0 opérés (55). En revanche, Spolverato *et al.*, ne mettaient pas en évidence d'association entre la présence d'embolies et la récurrence locorégionale dans les AG. Toutefois, cette étude comportait un effectif plus important avec 244 récurrences qui pourrait expliquer cette différence (29).

Par ailleurs, la présence d'engainement périnerveux est considérée comme un marqueur d'agressivité tumorale dans d'autres cancers notamment pancréatiques (56). Dans notre série la présence d'EPN est un facteur associé à la récurrence péritonéale des AG, et cette association a également été montrée par une équipe coréenne pour les CPC de stade T3-T4 (54). La présence d'EPN nous semble donc

être une donnée intéressante à reporter dans les comptes rendus et à en prendre en compte dans l'évaluation du risque de récurrence après chirurgie des AG.

Dans notre série la présence d'un traitement adjuvant était associée à un risque de récurrence péritonéale. Cela peut s'expliquer à la fois par une proportion plus élevée de tumeurs avec un contingent CPC (incluant contingent minoritaire) dans le groupe récurrence péritonéale (68% *versus* 53%, 38%, 40% dans les groupes de récurrence globale, locorégionale et à distance, respectivement). En effet les CPC ont des caractéristiques cliniques particulières et présentent notamment une plus faible sensibilité aux traitements péri-opératoires (57). Cette association entre traitement adjuvant et récurrence péritonéale peut également s'expliquer par une diffusion systémique de la chimiothérapie adjuvante moins importante dans le péritoine (58). De plus la majorité des patients bénéficiant d'un traitement adjuvant étaient des patients de stade (y)pT3-T4 N+ deux facteurs connus pour être à risque de récurrence (28)(27).

Nous n'avons pas montré d'influence du genre sur la récurrence, contrairement aux équipes de D'Angelica *et al.*, et Lee *et al.*, qui montraient une influence du genre sur la récurrence péritonéale, et une influence du genre sur la récurrence locorégionale dans la série de D'Angelica et sur la récurrence à distance dans la série de Lee. Une explication possible est la différence d'effectif (367 récurrences pour la série de D'Angelica *et al.*, et 386 pour la série de Lee *et al.*) et aussi les critères d'inclusions plus large puisqu'ils ont intégré les œsophages (JOG, Siewert type I et II) dans ces séries.

Cette étude a donc permis de décrire la récurrence des AG dans un centre français à haut recrutement et d'identifier les facteurs associés aux récurrences en fonction du site. La récurrence est un évènement fréquent et qui réduit la survie des patients en dépit

d'une prise en charge curative. Des facteurs connus comme associés à la récurrence dans la littérature ont été confirmés (le stade (y)pT3-T4, l'impact du ratio ganglions envahis / prélevés, le stade(y)pN+, la présence d'embolies vasculaires tumorales et d'engainements périnerveux tumorales) et nous montrons l'existence d'autres facteurs impactant le risque de récurrence : la présence d'un contingent CPC même minoritaire, et la présence d'une rupture capsulaire ganglionnaire.

La force de cette étude était de colliger l'ensemble des sites de récurrence à la fois synchrones et métachrones ce qui permettait une analyse fiable des facteurs de risque. Malgré une longue période d'inclusion notre série comporte très peu de données manquantes, en raison d'une analyse rétrospective approfondie des dossiers cliniques incluant l'imagerie. De plus, la relecture des tumeurs primitives et des curages nous a permis d'harmoniser les diagnostics selon la classification de l'OMS 2010, qui n'avait jamais été auparavant évaluée pour le risque de récurrence, et de récupérer les informations nécessaires pour l'étude mais non recommandées en routine diagnostique (par exemple la présence d'une rupture capsulaire ganglionnaire).

Ce travail présente également quelques limites. Tout d'abord, une longue période d'inclusion de 21 ans au cours de laquelle modalités thérapeutiques ont changé, impactant potentiellement l'évolution clinique des patients. Dans notre série une minorité de patients ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant. La présence d'un traitement néoadjuvant augmente à partir des années 2000 et celle d'un traitement adjuvant à partir de 2006 car plusieurs essais ont démontré la place d'un traitement péri-opératoire pour réduire le taux de récurrence (18)(17)(32). De plus, en raison du

caractère monocentrique, l'effectif est relativement limité. En particulier, il n'a pas été possible de réaliser d'analyse multivariée pour la récurrence locorégionale.

En conclusion, la récurrence des AG est un événement fréquent et associé à plusieurs caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques qu'il serait intéressant de prendre en compte dans la stratégie thérapeutique et la surveillance, et de valider de façon prospective dans des études ultérieures. Plusieurs perspectives émergent de ce travail, il serait par exemple pertinent d'intégrer à notre analyse le profil moléculaire des récurrences qui pourrait moduler précocement l'évolution clinique. Ceci pourrait permettre de réaliser un algorithme prédictif du risque et du site de récurrence pour adapter les traitements adjuvants et les modalités de surveillance (imagerie dédiée) à chaque patient.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 1 juin 2017;3:17036. Disponible sur : <http://www.nature.com/articles/nrdp201736>
2. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 1 mai 2014;23(5):700-13. Disponible sur : <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* [Internet]. 2019;144(8):1941-53. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.31937>
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* [Internet]. août 2018; Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804918309559>
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. nov 2018;68(6):394-424.
6. Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors: Gastric Cancer, *Epidemiology*. *J Surg Oncol* [Internet]. 1 mars 2013;107(3):230-6. Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.23262>
7. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(4):633-49.
8. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. nov 1998;85(11):1457-9.

9. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. juin 2010;17(6):1471-4.
10. Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. 417 p. (World Health Organization classification of tumours).
11. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
12. Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, et al. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 21 févr 2014;20(7):1635-49. Disponible sur : <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i7/1635.htm>
13. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai B-C, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;(8). Disponible sur : <https://www-cochranelibrary-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004064.pub4/full>
14. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *The Lancet* [Internet]. nov 2016;388(10060):2654-64. Disponible sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616303543>
15. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, éditeurs. TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
16. Zaanani A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up

(SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis [Internet]. août 2018;50(8):768-79. Disponible sur :

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1590865818307229>

17. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 6 sept 2001;345(10):725-30.

18. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. mai 2011;29(13):1715-21. Disponible sur :

<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.33.0597>

19. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 10 avr 2019;

20. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 1 sept 2017;3(9):1197-203.

21. Mutter D, Nedelcu A. Gastrectomies pour cancer : principes généraux diagnostiques et thérapeutiques. *Wwwem-Premiumcomdatatraitest0140-57355* [Internet]. 3 nov 2016; Disponible sur : <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1038426>

22. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* [Internet].



2017;20(1):1-19. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5215069/>

23. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 janv 2014;15(1):23-34. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204513705461>

24. Chou H-H, Kuo C-J, Hsu J-T, Chen T-H, Lin C-J, Tseng J-H, et al. Clinicopathologic study of node-negative advanced gastric cancer and analysis of factors predicting its recurrence and prognosis. *Am J Surg* [Internet]. 1 juin 2013;205(6):623-30. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961012004345>

25. Mokadem I, Dijksterhuis WPM, van Putten M, Heuthorst L, de Vos-Geelen JM, Haj Mohammad N, et al. Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study. *Gastric Cancer* [Internet]. 4 avr 2019; Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s10120-019-00956-6>

26. Liu D, Lu M, Li J, Yang Z, Feng Q, Zhou M, et al. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China. *World J Surg Oncol*. 8 déc 2016;14(1):305.

27. Lee J, Chang K, Yoon C, Tang L, Strong V, Yoon S. Lauren Histologic Type Is the Most Important Factor Associated With Pattern of Recurrence Following Resection of Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 1 janv 2018;267(1):105-13. Disponible sur : [insights.ovid.com](https://insights.ovid.com)

28. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. nov 2004;240(5):808-16.

29. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Squires MH, Poultsides GA, Fields RC, et al. Rates and Patterns of Recurrence after Curative Intent Resection for Gastric Cancer: A United States

Multi-Institutional Analysis. *J Am Coll Surg* [Internet]. 1 oct 2014;219(4):664-75. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1072751514005006>

30. Wu C-W, Lo S-S, Shen K-H, Hsieh M-C, Chen J-H, Chiang J-H, et al. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg*. févr 2003;27(2):153-8.

31. 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*. mai 2010;11(5):439-49.

32. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 6 juill 2006;355(1):11-20. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa055531>

33. Bringeland EA, Wasmuth HH, Johnsen G, Johnsen TB, Juel IS, Mjønes P, et al. Outcomes among patients treated for gastric adenocarcinoma during the last decade. *J Surg Oncol* [Internet]. 2013;107(7):752-7. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.23320>

34. Ikoma N, Das P, Hofstetter W, Ajani JA, Estrella JS, Chen H-C, et al. Preoperative chemoradiation therapy induces primary-tumor complete response more frequently than chemotherapy alone in gastric cancer: analyses of the National Cancer Database 2006–2014 using propensity score matching. *Gastric Cancer* [Internet]. 5 mai 2018; Disponible sur : <http://link.springer.com/10.1007/s10120-018-0832-z>

35. Lin SJ, Gagnon-Bartsch JA, Tan IB, Earle S, Ruff L, Pettinger K, et al. Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut*. nov 2015;64(11):1721-31.

36. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*

[Internet]. 21 janv 2006;12(3):354-62. Disponible sur

: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v12/i3/354.htm>

37. Chan WL, Lam KO, Lee VHF, Davidson M, So TH, Li JS, et al. Gastric Cancer - From Aetiology to Management: Differences Between the East and the West. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 6 juin 2019;

38. "The WHO Classification of Tumours of the Digestive System presented in this book reflects the views of a Working Group .

39. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al.

Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* [Internet]. 2003;98(7):1521-30. Disponible sur :

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.11660>

40. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *BJS* [Internet]. 2000;87(2):236-42. Disponible sur :

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2168.2000.01360.x>

41. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM-K, et al.

Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2010;28(14):2430-6.

42. El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, et al.

Personalized Surgery for Gastric Adenocarcinoma: A Meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):1820-7.

43. Chang JS, Kim KH, Yoon HI, Hyung WJ, Rha SY, Kim HS, et al. Locoregional relapse after gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. juin 2017;104(7):877-84.

44. Bilici A, Selcukbiricik F. Prognostic significance of the recurrence pattern and risk factors for recurrence in patients with proximal gastric cancer who underwent curative

gastrectomy. *Tumor Biol* [Internet]. août 2015;36(8):6191-9. Disponible sur :

<http://link.springer.com/10.1007/s13277-015-3304-7>

45. Bilici A, Selcukbiricik F, Seker M, Oven BB, Olmez OF, Yildiz O, et al. Prognostic Significance of Metastatic Lymph Node Ratio in Patients with pN3 Gastric Cancer Who Underwent Curative Gastrectomy. *Oncol Res Treat*. 2019;42(4):209-16.

46. Espín F, Bianchi A, Llorca S, Feliu J, Palomera E, García O, et al. Metastatic lymph node ratio versus number of metastatic lymph nodes as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO* [Internet]. 1 juin 2012;38(6):497-502. Disponible sur :

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798312000315>

47. Ema A, Yamashita K, Sakuramoto S, Wang G, Mieno H, Nemoto M, et al. Lymph node ratio is a critical prognostic predictor in gastric cancer treated with S-1 chemotherapy. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. janv 2014;17(1):67-75.

48. item-minim-actualis-2012-1.pdf [Internet]. Disponible sur :

<http://www.sfpathol.org/media/pdf/item-minim-actualis-2012-1.pdf>

49. cp-stomach-17protocol-4000.pdf [Internet]. Disponible sur :

<https://documents.cap.org/protocols/cp-stomach-17protocol-4000.pdf>

50. Alakus H, Hölscher AH, Grass G, Hartmann E, Schulte C, Drebber U, et al.

Extracapsular lymph node spread: a new prognostic factor in gastric cancer. *Cancer*. 15 janv 2010;116(2):309-15.

51. Dong R-Z, Guo J-M, Zhang Z-W, Zhou Y-M, Su Y. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node spread in Borrmann type IV gastric cancer. *Oncotarget*. 14 nov 2017;8(57):97593-601.

52. Honoré C, Goéré D, Messenger M, Souadka A, Dumont F, Piessen G, et al. Risk factors of peritoneal recurrence in eso-gastric signet ring cell adenocarcinoma: results of a

multicentre retrospective study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* mars 2013;39(3):235-41.

53. Piessen G, Messenger M, Lefevre JH, Goéré D, Mabrut J-Y, Meunier B, et al. Signet ring cell adenocarcinomas: Different clinical–pathological characteristics of oesophageal and gastric locations. *Eur J Surg Oncol EJSO* [Internet]. déc 2014;40(12):1746-55. Disponible sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798314004892>

54. Lee D, Son S-Y, Kim Y-B, Han S-U, Hur H. Neural Invasion is a Significant Contributor to Peritoneal Recurrence in Signet Ring Cell Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* mai 2018;25(5):1167-75.

55. Lee J-H, Kim MG, Jung M-S, Kwon SJ. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer. *World J Surg.* mars 2015;39(3):732-9.

56. Zhang J-F, Hua R, Sun Y-W, Liu W, Huo Y-M, Liu D-J, et al. Influence of perineural invasion on survival and recurrence in patients with resected pancreatic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2013;14(9):5133-9.

57. Voron T, Messenger M, Duhamel A, Lefevre J, Mabrut J-Y, Goere D, et al. Is signet-ring cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* oct 2016;19(4):1027-40.

58. Cocolini F, Cotte E, Glehen O, Lotti M, Poiasina E, Catena F, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol EJSO* [Internet]. 1 janv 2014 [cité 16 juin 2019];40(1):12-26. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798313008676>



**AUTEUR : DEJEANTE**

**PRENOM : CLEMENTINE**

**Date de Soutenance : Vendredi 28 juin 2019**

**Titre de la Thèse : Caractéristiques de la récurrence après résection curative dans l'adénocarcinome de l'estomac**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Thèse de docteur en médecine**

**DES + spécialité : Chirurgie générale et digestive**

**Mots-clés : adénocarcinome gastrique, récurrence, survie, anatomopathologie**

**Résumé :**

**Contexte.** La récurrence est un événement fréquent et cause de décès des patients atteints d'adénocarcinome gastrique (AG). Le but de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des AG avec récurrence et de déterminer les facteurs associés à la récurrence globale, puis en fonction du site de récurrence (locorégionale (LR), péritonéale ou à distance).

**Méthodes.** Au total, 273 patients atteints d'AG traités par chirurgie curative de 1995 à 2016 au CHU de Lille ont été inclus. Les données cliniques ont été extraites d'une base maintenue de façon prospective. Une relecture anatomopathologique a été réalisée. Nous avons recherché les associations entre les caractéristiques clinico-pathologiques et le profil de la récurrence par étude statistique uni puis multivariée.

**Résultats.** Cent quinze patients ont présenté une récurrence. Le délai médian de décès après récurrence était de 4 mois. La récurrence était LR pour 21 patients, péritonéale pour 66 patients, et à distance pour 50 patients. En analyse multivariée la récurrence globale était associée à la localisation tumorale ( $p=0.0364$ ), la présence d'un contingent à cellules peu cohésives (CPC) y compris minoritaire ( $p=0.0037$ ), au stade  $y(p)T3-T4$  ( $p<0.0001$ ), à un rapport ganglions envahi/prélevés  $>5\%$  ( $p=0.004$ ). La récurrence LR était associée en univarié à la localisation tumorale ( $p=0.0122$ ), la présence d'embolies vasculaires ( $p=0.0162$ ), au stade  $(y)pT3-T4$  ( $p=0.0213$ ), au stade  $(y)pN+$  ( $p=0.0027$ ), la présence d'une rupture capsulaire ( $p=0.0012$ ), un rapport ganglions envahi/prélevés  $>5\%$  ( $p=0.0028$ ). La récurrence péritonéale était associée en multivarié à un traitement adjuvant ( $p=0.0214$ ), la présence d'un contingent CPC ( $p=0.0003$ ), la présence d'engainements périnerveux ( $p=0.0291$ ), au stade  $(y)pT3-T4$  ( $p=0.0006$ ), à un rapport ganglions envahi/prélevés  $\geq 5\%$  ( $p=0.0051$ ). La récurrence à distance était associée en multivariée à la localisation tumorale ( $p=0.0069$ ), la présence d'embolies vasculaires ( $p=0.0429$ ), la présence d'une rupture capsulaire ( $p=0.0452$ ).

**Conclusion.** La récurrence est un événement fréquent et péjorant la survie du patient dans les AG, même après une résection curative. Chaque site de récurrence est associé à des facteurs cliniques et anatomopathologiques différents, suggérant l'intérêt d'une prise en charge personnalisée dès le début de la maladie.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN**

**Assesseurs : Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE, Madame le Docteur Clarisse EVENO, Monsieur le Docteur Anthony TURPIN**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Florence RENAUD**