



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Oesophagectomie mini-invasive selon Lewis Santy pour cancer :
impact de la thoracoscopie sur la morbidité opératoire**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2019 à 16 H
au Pôle Recherche

par Louis MARTIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Mehdi KAROUI

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Thibault VORON

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :

Celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODE	7
Patients	7
Techniques opératoires	8
Prise en charge péri-opératoire	11
Recueil de données	12
Objectifs de l'étude	13
Analyse statistique	14
RESULTATS	15
Caractéristiques démographiques et pré-thérapeutiques	15
Paramètres opératoires	17
Paramètre post-opératoires	19
DISCUSSION	24
CONCLUSION	35
ANNEXES	36
LISTE DES REFERENCES	39

LISTE DES ABREVIATIONS

TMIE	Totally mini invasive esophagectomy Œsophagectomie par voie totalement mini-invasive
ASA	American Society of Anesthesiologists
IMC	Indice de masse corporelle
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
OR	Odds Ratio
IC	Intervalle de confiance

RESUME

Contexte : L'œsophagectomie pour cancer est une procédure complexe grevée d'une importante morbi-mortalité. Récemment, l'œsophagectomie mini-invasive a montré un bénéfice dans la réduction des complications majeures, notamment respiratoires, lors de deux essais randomisés (essais TIME et MIRO) comparant l'approche mini-invasive hybride (temps abdominal coelioscopique et thoracotomie droite) ou l'approche totalement mini-invasive (temps abdominal et temps thoracique sous coelioscopie : TMIE) à l'œsophagectomie par voie ouverte. Cependant très peu d'études, notamment aucun essai randomisé, n'ont comparé l'œsophagectomie selon Lewis Santy par voie hybride à la TMIE.

Méthode : Les données, collectées prospectivement, de l'ensemble des patients opérés d'un Lewis Santy avec temps abdominal coelioscopique entre janvier 2010 et mai 2019 dans notre centre ont été analysées. Le critère de jugement principal était la survenue de complications majeures à 30 jours (Dindo-Clavien \geq III). Les critères de jugement secondaires incluaient les paramètres opératoires, la morbidité opératoire et la mortalité à 30 et 90 jours, ainsi que la qualité de résection oncologique.

Résultats : 497 patients ont été inclus, 439 dans le groupe hybride et 58 dans le groupe TMIE. Cent quarante-deux patients (28.6%) ont présenté une complication post-opératoire majeure, 19 patients (32.8%) dans le groupe TMIE et 123 (28%) dans le groupe hybride. La voie d'abord totalement mini-invasive permettait de réduire significativement les complications respiratoires (25.9% vs 42.3%, $p=0,017$), notamment majeures (13.8% vs 28.8%, $p=0,032$) mais au prix d'un taux de fistule

anastomotique plus élevé (37.9% vs 10.3%, $p < 0,001$), principalement de grade I. Le taux de résection complète (R0) (94.8% vs 96.6%) et le nombre de ganglions prélevés (25,27 vs 26,24) étaient comparables. La mortalité à 30 et 90 jours dans les groupes TMIE et hybride était respectivement de 0 et 3,4% versus 1,6% et 5% ($p = 1$).

Conclusion : L'approche totalement mini-invasive est grevée d'un taux de fistule anastomotique significatif, probablement lié à une courbe d'apprentissage non encore atteinte, limitant les bénéfices de cette approche concernant les complications respiratoires. Les difficultés techniques engendrées par l'anastomose intra-thoracique, dont les modalités ne sont pas encore standardisées, restent une préoccupation majeure.

INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage constitue le 7^{ème} cancer en termes d'incidence (572 000 nouveaux cas) et le 6^{ème} en termes de mortalité (509 000 décès) à l'échelle mondiale en 2018, prédominant en Asie de l'Est, Afrique orientale et australe et Europe de l'Ouest¹. En France, celui-ci représente 5445 nouveaux cas en 2018 et 3725 décès selon l'Institut National du cancer².

L'adénocarcinome est devenu le principal type histologique dans les pays développés, avec une augmentation rapide de son incidence, conséquence de la prévalence croissante de l'obésité favorisant la recrudescence du reflux gastro-œsophagien. Ainsi, son incidence, évaluée à 1193 nouveaux cas en 2005 en France, pourrait atteindre 2863 patients en 2030, quand celle du carcinome épidermoïde passerait de 3116 à 1930 au cours de la même période, principalement du fait d'une diminution du tabagisme³.

Malgré une amélioration de la prise en charge oncologique et le développement de stratégies multimodales⁴⁻⁶, la survie à 5 ans reste faible, (13,9%⁷, et 29,7%⁸ pour les malades ayant survécu à la première année (survie conditionnelle)), en légère augmentation depuis 2000. La résection chirurgicale constitue la pierre angulaire du traitement du cancer de l'œsophage à visée curative, de préférence en centre spécialisé⁹. Différentes techniques de résections ont été développées au cours du temps, en fonction de la localisation tumorale¹⁰ :

- La plus ancienne, décrite pour la première fois en 1946, et l'une des deux techniques prédominantes actuellement est l'œsophagectomie subtotale avec anastomose intra-thoracique ou intervention d'Ivor Lewis¹¹ (également nommée intervention de Lewis Santy). Elle réalise une exérèse subtotale de l'œsophage et

de la petite courbure gastrique avec un rétablissement de continuité en un temps par voie abdominale et thoracique droite. Celle-ci s'adresse aux cancers des tiers moyen et inférieur de l'œsophage ainsi que de la jonction œsogastrique Siewert I (et II pour certaines équipes, d'autres lui préférant l'œsogastrectomie totale^{12,13}).

- L'œsophagectomie subtotale avec anastomose cervicale et plastie gastrique placée dans le médiastin ou intervention de Mac Keown¹⁴, publiée en 1976. Autre technique prépondérante actuellement, réalisée par un triple abord (abdominal, thoracique et cervical), celle-ci est proposée pour les cancers dont le pôle supérieur est situé au-dessus de la carène ou de la crosse de l'aorte.
- L'œsophagectomie subtotale avec anastomose cervicale et plastie gastrique rétro-sternale ou intervention d'Akiyama¹⁵ décrite en 1978, nécessitant elle aussi un triple abord, envisagée pour les mêmes indications que l'intervention de Mac Keown, quasiment abandonnée actuellement.
- L'œsophagectomie sans thoracotomie par double abord abdominal et cervical défendue par Orringer¹⁶ en 1978. L'œsophagectomie est effectuée après tunnelisation instrumentale et manuelle par l'orifice hiatal élargi en une dissection de l'œsophage au défilé cervico-thoracique. Ces indications, très restreintes du fait d'un curage ganglionnaire intra-thoracique limité, concernent les patients à haut risque opératoire, Hulscher¹⁷ tendant à mettre en évidence une meilleure survie globale et sans récurrence à 5 ans en cas de voie trans-thoracique.
- Enfin, plus rarement, une œsophagectomie totale avec anastomose sur la bouche de l'œsophage ou sur le pharynx¹⁸ est envisageable pour les cancers de l'œsophage cervical proches de la bouche de l'œsophage mais sans l'envahir, ou, le cas échéant, une œso-pharyngo-laryngectomie totale circulaire¹⁹ en cas d'envahissement de la bouche de l'œsophage, soit par un cancer hypopharyngé

bas situé soit par un cancer de l'œsophage cervical étendu, quand la radiochimiothérapie ne peut être proposée ou en rattrapage en cas de persistance tumorale.

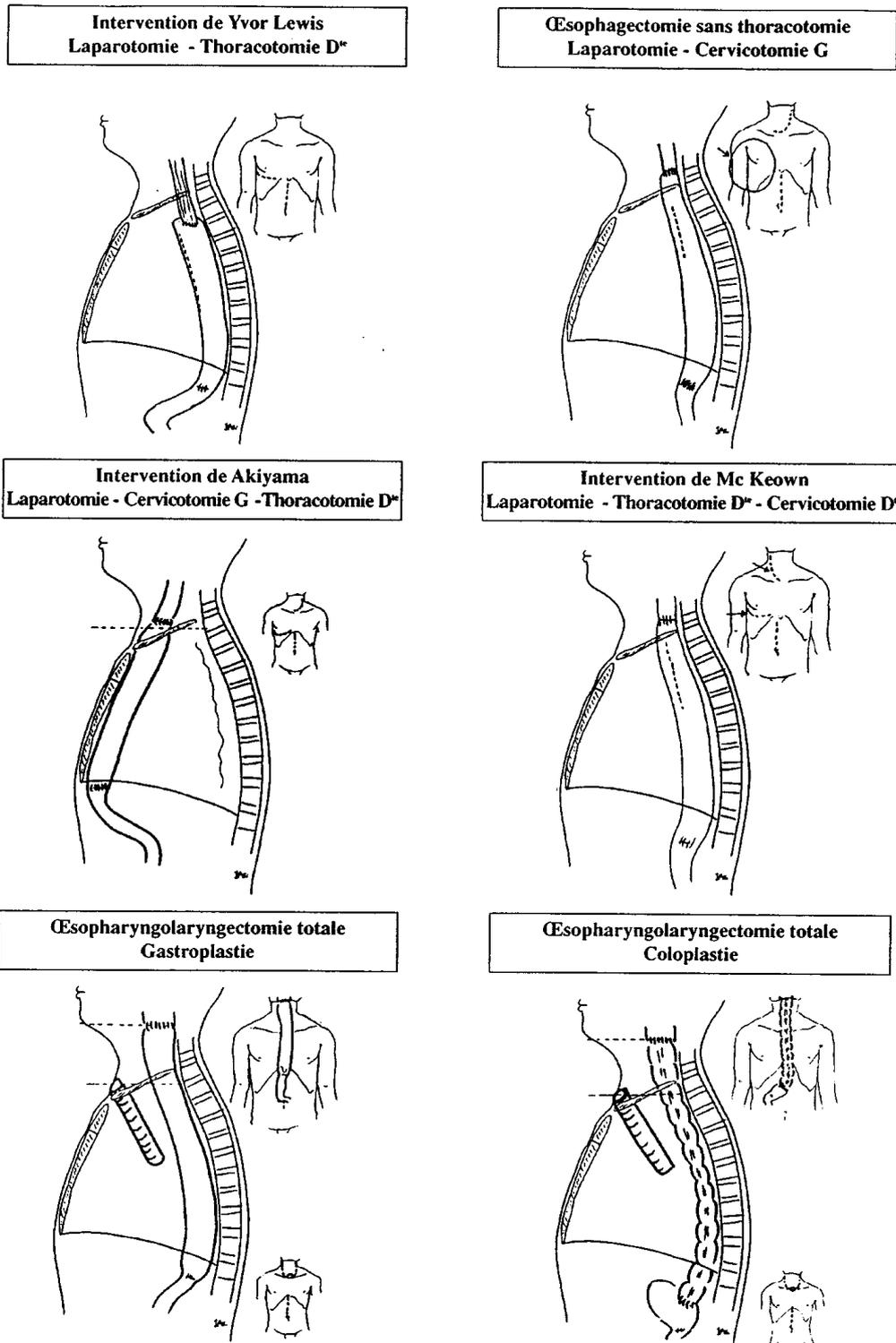


Figure 1. Représentation schématique des différents types de résection œsophagienne

Historiquement réalisée par voie ouverte, la chirurgie œsophagienne se complique d'une importante morbidité, entre 30 et 50%, avec un taux de mortalité significatif de 2 à 10%. Les complications respiratoires majeures (comprenant les pneumopathies et le syndrome de détresse respiratoire aigu), survenant dans 10 à 40% des cas, sont responsables de cinquante pour cent de la mortalité post-opératoire²⁰. Ainsi, l'abord chirurgical a évolué ces dernières décennies en vue de limiter les douleurs opératoires induites par la voie ouverte et la dysfonction respiratoire²⁰, liée à la combinaison d'une atonie diaphragmatique et d'une rigidité de la paroi thoracique en cas de thoracotomie constituant un syndrome restrictif, persistant généralement plus de deux semaines ; et, en cas de distension digestive relative à un iléus, réduisant l'efficacité de la toux. Comme suggéré initialement lors de la cholécystectomie coelioscopique²¹⁻²³, la chirurgie mini-invasive est devenue le standard de traitement de pathologies bénignes (chirurgie anti-reflux, chirurgie de l'obésité, cardiomyotomie selon Heller pour achalasie) mais aussi en cas de chirurgie carcinologique avec la réalisation d'essais contrôlés randomisés confirmant qu'un abord mini-invasif en cas de cancer colorectal^{24,25} ou gastrique²⁶ limitait le traumatisme chirurgical et conduisait à réduire les pertes sanguines, les complications, la durée de séjour et du retour à une activité normale. Concernant la chirurgie œsophagienne, la voie mini-invasive a été initialement décrite par Cuschieri²⁷ en 1992 à travers un abord thoracoscopique puis par DePaula²⁸, en 1995, lors d'une œsophagectomie trans-hiatale. Cette approche chirurgicale a montré un bénéfice en diminuant les complications majeures per et post-opératoires, notamment respiratoires, dans deux essais randomisés, comparant tout d'abord la voie hybride (œsophagectomie selon Lewis Santy par coelioscopie et thoracotomie droite) à la voie ouverte lors de l'essai MIRO²⁹, et deuxièmement la voie totalement mini-invasive (œsophagectomie selon Mac Keown ou Lewis Santy par

cœlioscopie, thoracoscopie et éventuelle cervicotomie) à la voie ouverte lors de l'essai TIME³⁰. L'approche mini-invasive s'est ainsi considérablement accélérée ces dernières années, sa pratique ayant été multipliée par 3 entre 2007 et 2014³¹, représentant aujourd'hui 47% des œsophagectomies^{31,32}. Actuellement on observe une prépondérance de l'œsophagectomie selon Lewis Santy, contrairement aux données initiales de la littérature où l'œsophagectomie 3 voies selon Mac Keown constituait la principale technique de résection chirurgicale. En effet, devant la difficulté de réalisation d'une anastomose œsogastrique intra-thoracique dont les conséquences en cas de fistule sont redoutées, tant à court qu'à long terme³³⁻³⁵, de nombreuses équipes avaient alors opté pour une procédure 3 voies selon Mac Keown, afin de s'affranchir de cette contrainte. Cependant, même si celle-ci est satisfaisante sur le plan oncologique, plusieurs études^{36,37} suggèrent une augmentation de la morbidité comparativement à l'œsophagectomie subtotale selon Lewis Santy totalement mini-invasive (majoration du taux de fistule anastomotique, de parésie récurrentielle, de durée de séjour et de mortalité à court terme). Par ailleurs, l'intervention de Lewis Santy est plus en accord avec l'augmentation actuelle de l'incidence de l'adénocarcinome du tiers inférieur de l'œsophage. L'essai randomisé ICAN³⁸, actuellement en cours, permettra de confirmer (ou non) cette attitude thérapeutique.

La faisabilité et les résultats à court terme de l'œsophagectomie totalement mini-invasive selon Lewis Santy sont bien documentés mais très peu d'études, notamment aucun essai randomisé, ne se sont attachées à la comparer spécifiquement à la voie hybride de référence²⁹ pour les tumeurs des tiers moyen et inférieur de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique (Siewert I et II).

L'objectif de cette étude est ainsi d'évaluer l'impact de l'abord thoracoscopique par rapport à l'approche par thoracotomie sur la morbidité post-opératoire, lors d'une œsophagectomie pour cancer avec un temps abdominal réalisé sous coelioscopie.

PATIENTS ET METHODE

Patients

Tous les patients présentant un cancer du tiers moyen, du tiers inférieur de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique (Siewert I ou II), confirmé par analyse histologique et opérés d'une œsogastrectomie polaire supérieure selon Lewis Santy avec temps abdominal coelioscopique entre janvier 2010 et mai 2019 au CHU de Lille ont été inclus.

Le bilan pré-thérapeutique, conforme au thésaurus national de cancérologie digestive³⁹, comportait un examen clinique complet, une évaluation de l'état général et nutritionnel (IMC, pourcentage de perte de poids, albuminémie, pré-albuminémie), un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, une endoscopie œsogastrique avec biopsies multiples de la lésion complétée par une écho-endoscopie en cas de tumeur franchissable en endoscopie, un TEP-scanner en cas de tumeur limitée afin de ne pas manquer une indication de traitement néo-adjuvant ou en cas de tumeur avancée afin de ne pas méconnaître une contre-indication opératoire ou enfin en cas de doute sur une lésion secondaire lors de la tomodensitométrie. Ce bilan était complété par des épreuves fonctionnelles respiratoires, un examen ORL avec panendoscopie et une fibroscopie trachéo-bronchique pour tous les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes chez les patients fumeurs, une laparoscopie pour éliminer une carcinose dans les adénocarcinomes évolués et/ou permettre la mise en place d'une jéjunostomie d'alimentation en cas de perte pondérale importante, selon les recommandations de l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism⁴⁰ (perte de poids > 10-15% lors des 6 derniers mois, IMC < 18,5 Kg/m², albuminémie < 30 g/L, Subjective Global

Assessment de grade C (Annexe 1) ou Nutritional Risk Score > 5 (Annexe 2), mucite sévère ou tumeur sténosante si une radiothérapie est envisagée).

Les critères de non-opérabilité et de non-résécabilité sont rapportés en Annexe 3.

Après réalisation de l'ensemble de ce bilan pré-thérapeutique, la prise en charge était validée en réunion de concertation pluridisciplinaire, s'orientant vers une chirurgie première en cas de stade I, une chirurgie précédée d'une radio-chimiothérapie ou encadrée par une chimiothérapie péri-opératoire en cas de stade II, III^{39,41}.

Techniques opératoires

Technique hybride

Lors du temps abdominal coelioscopique, le patient est placé en décubitus dorsal, bras droit le long du corps, les jambes placées dans des bottes. Après mise en place de 6 trocarts (trocarts optiques de 10 mm à équidistance entre l'ombilic et la xiphoïde, trocarts de 12mm ombilical pour l'agrafage, trocarts de 5 mm sous-xiphoïdien pour l'écarteur à foie, 2 trocarts opératoires en hypochondres droit et gauche et un dernier trocarts d'exposition de 5 mm en flanc gauche) et exploration de la cavité péritonéale n'objectivant pas de contre-indication chirurgicale, les plicatures et condensas du petit épiploon sont incisées, au bord inférieur du foie, puis les ligaments phrénocœsophagien et phrénogastrique sont sectionnés. Il est ensuite réalisé une fenêtrure rétro-cœsophagienne. L'intervention se poursuit par la gastrectomie de la grande courbure en prenant soin de préserver l'arcade de la grande courbure ; les vaisseaux courts sont sectionnés au ras de la grosse tubérosité gastrique. La dissection s'oriente alors vers la droite en préservant le pédicule gastro-épiploïque droit, et en abaissant l'angle colique droit pour pouvoir mobiliser, à l'aide d'une manœuvre de Kocher, le pylore jusqu'au hiatus. La veine puis l'artère gastriques gauches sont clipées respectivement

à leur terminaison et à leur origine, en réalisant un curage monobloc gastrique gauche. Après tubulisation gastrique par agrafage, la dissection du médiastin est amorcée au ras de l'aorte, avec ouverture des deux plèvres. On ne réalise pas de pylorotomie ou de pyloroplastie et une jéjunostomie est effectuée si nécessaire selon recommandations de l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism⁴⁰ mentionnées ci-dessus. Un drain thoracique gauche percutané est mis en place entre les deux temps opératoires.

Pour le temps thoracique⁴², le patient est placé en décubitus latéral gauche, et une thoracotomie droite est réalisée dans le 5^{ème} espace intercostal après exclusion pulmonaire (à l'aide d'une sonde de Carlens ou d'un bloqueur bronchique). Le ligament triangulaire lobaire inférieur droit est sectionné et la plèvre viscérale incisée en U à l'extrémité inférieure du thorax. Après double clipage et section du canal thoracique, une œsophagectomie en bloc, de bas en haut, au ras de l'aorte, est réalisée. La crosse de l'azygos est sectionnée de même que l'œsophage au sommet du thorax après s'être assuré de la bonne montée de la plastie gastrique. La fin de la tubulisation gastrique est réalisée à l'aide du même agrafage et la pièce est envoyée pour analyse anatomopathologique. Les curages complémentaires de la loge de Baréty et inter-trachéo-bronchique sont effectués puis on réalise, après examen extemporané confirmant une recoupe œsophagienne saine, une anastomose œsogastrique termino-latérale par points séparés de Monocryl 4/0, dont l'étanchéité est évaluée à l'aide d'un test au bleu. Une sonde nasogastrique est laissée en place dans la gastroplastie et on procède à la fermeture pariétale après mise en place d'un drain thoracique droit.

Technique totalement mini-invasive (TMIE)

Le temps abdominal coelioscopique est initié selon les mêmes modalités que lors de la technique hybride, jusqu'à la tubulisation gastrique qui est dans ce cas complète. La pièce opératoire est ensuite solidarisée à la plastie par deux points de Vicryl 3/0 pour permettre une montée secondaire de cette dernière.

Pour le temps thoracique, le patient est installé en décubitus latéro-ventral gauche (semi-prone). Une open thoracoscopie est réalisée au niveau du 7^{ème} espace intercostal, en arrière de la ligne médio-axillaire, permettant l'introduction d'un trocart de 12 mm, après ventilation uni-pulmonaire grâce à une sonde de Carlens, et l'insufflation d'un pneumothorax à 8 mmHg. Sous contrôle de la vue, deux trocarts de 12 mm, positionnés en triangulation, sont insérés dans le 5^{ème} espace intercostal sur la ligne médio-axillaire et dans le 9^{ème} espace en regard de la pointe de la scapula, ainsi qu'un trocart de 5 mm dans le 6^{ème} espace en arrière de la ligne médio-axillaire. Après exploration de la cavité thoracique, la dissection suit les mêmes temps opératoires que lors de la voie ouverte avec réalisation d'une œsophagectomie en bloc de bas en haut. Après section de l'œsophage, une mini-thoracotomie est effectuée dans l'aisselle, centrée sur la ligne médio-axillaire, de 6 centimètres, en poursuivant l'incision au niveau du trocart central de 12 mm, permettant, après protection pariétale par un écarteur d'Alexis, l'extraction de la pièce opératoire et des curages inter-trachéo-bronchique et de la loge de Baréty, et la réalisation de l'anastomose œsogastrique. Celle-ci est réalisée soit manuellement dans la plupart des cas, après mise en place d'un écarteur de Finochietto, selon les mêmes modalités que lors de l'abord par thoracotomie, soit mécaniquement (anastomose mécanique circulaire à l'aide d'une pince ORVIL® 25mm et recoupe de la gastroplastie, ou anastomose latéro-latérale semi-mécanique à l'aide d'une endo-GIA®). Un test d'étanchéité au bleu est effectué,

et après positionnement d'une sonde nasogastrique dans la gastroplastie, une épiplooplastie est confectionnée sur l'anastomose à l'aide de clips. L'intervention se termine par la mise en place d'un drain thoracique droit et la fermeture pariétale.

Prise en charge péri-opératoire

Les différentes procédures de prise en charge péri-opératoire étaient standardisées, et réalisées indépendamment de la technique opératoire employée. Les patients dénutris⁴⁰ bénéficiaient d'une nutrition entérale préférentiellement par une jéjunostomie ou, dans une moindre mesure par une gastrostomie percutanée. Dans tous les cas, une immunonutrition par Oral Impact® ou Impact enteral® était initiée 7 jours avant l'intervention, associée à un sevrage des intoxications alcoolo-tabagiques au moins un mois avant, ainsi que l'apprentissage d'auto-exercices de kinésithérapie respiratoire.

En post-opératoire, les patients séjournaient en unité de soins intensifs pendant au moins 24 heures. L'analgésie était assurée par voie péridurale pendant 5 jours, complétée si nécessaire par du paracétamol, néfopam, tramadol, kétamine et morphine selon l'échelle de visualisation analogique. L'anticoagulation prophylactique était initiée 6 heures après la fin de l'intervention. Un monitoring de la diurèse ainsi que de la pression artérielle moyenne (avec un objectif supérieur à 65 mmHg) était réalisé, avec ajustement si nécessaire des paramètres de l'analgésie péridurale, la majoration des apports intra-veineux ou l'introduction de drogues vaso-actives. De même, un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons ainsi que des prokinétiques étaient initiés dès J1 tout comme la reprise de la nutrition entérale. Une kinésithérapie respiratoire bi-quotidienne était entreprise associée à la pratique des auto-exercices spirométriques dont la maîtrise avait été enseignée en pré-opératoire. La sonde

nasogastrique était maintenue en place pendant au moins trois jours, tout comme les drains thoraciques. La réalimentation orale était reprise progressivement, à partir de J5, en l'absence de suspicion de fistule anastomotique et après réalisation d'un test à l'eau n'évoquant pas de paralysie récurrentielle.

Une évaluation clinique de l'ensemble des patients était effectuée quotidiennement, associée, si indiqué, à des examens biologiques et d'imagerie consistant notamment en un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec ingestion et injection de produit de contraste complété par une endoscopie œsogastroduodénale en cas de suspicion de fistule anastomotique. L'ensemble des complications étaient établies et listées de manière prospective lors de réunions quotidiennes multidisciplinaires anesthésio-chirurgicales, en accord avec le consensus international de standardisation des complications de l'œsophagectomie établi en 2015⁴³, permettant l'initiation rapide du traitement adéquat.

Recueil de données

L'ensemble des données ont été collectées prospectivement dans une base de données mise à jour régulièrement.

Les données colligées comprenaient :

- Des informations démographiques et pré-thérapeutiques (âge, sexe, comorbidités cardio-vasculaires, pulmonaires, néoplasiques, addictions, score ASA, date opératoire et chirurgien référent, localisation tumorale et bilan d'extension, statut OMS et nutritionnel),
- Des informations relatives à la prise en charge thérapeutique (réalisation d'un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie et / ou radiothérapie et sa tolérance, type d'exérèse chirurgicale et sa voie d'abord, données per-opératoires (durée

opératoire, pertes sanguines et éventuelles transfusions associées, incidents per-opératoires, gestes associés),

- L'ensemble des complications post-opératoires, notamment survenues au cours de l'hospitalisation initiale, gradées selon la classification de Dindo-Clavien⁴⁴, mais aussi à 30 et 90 jours,
- L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires (type histologique, différenciation, stade (y)pTNM détaillé, classification de Mandard, clairance chirurgicale...),
- L'évolution à distance (traitement adjuvant, complications tardives, récurrence tumorale et son traitement éventuel).

Objectifs de l'étude

Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de l'abord thoracoscopique par rapport à l'approche par thoracotomie sur la morbidité postopératoire, lors d'une œsophagectomie pour cancer avec un temps abdominal réalisé sous cœlioscopie, en comparant la survenue de complications majeures à 30 jours (soit un grade de Dindo-Clavien \geq III).

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'ensemble des paramètres opératoires et des complications post-opératoires (selon la classification de Dindo-Clavien), notamment le taux de fistule anastomotique et ses facteurs de risque, la qualité de résection oncologique et la mortalité à 30 et 90 jours.

Analyse statistique

Les variables nominales étaient exprimées sous forme d'effectifs et pourcentages. Les variables continues étaient décrites en moyennes et écart-types.

En analyse univariée, les variables nominales ont été comparées à l'aide d'un test paramétrique du Chi-2 lorsque chaque effectif théorique du tableau de contingence était supérieur à 5 ou par le test exact de Fisher (non-paramétrique) dans le cas contraire. Pour la comparaison des variables continues, un test t de Student ou un test non-paramétrique de Mann-Whitney ont été utilisés. Ensuite, une analyse multivariée a été réalisée grâce à un modèle de Cox par étape (stepwise procedure) pour déterminer les facteurs de risque indépendants de fistule anastomotique et éliminer de potentiels facteurs confondants. Ce modèle de Cox par étape comportait, lors de l'étape initiale, l'ensemble des variables reconnues comme facteurs de risque potentiels lors de l'analyse univariée ($p < 0.2$), après retrait de variables redondantes. La même méthodologie statistique a été appliquée pour rechercher les facteurs de risque indépendants de complications respiratoires. Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel Statistical Package for the Social Sciences pour Mac (SPSS version 22.0, IBM Corp, New-York, USA). Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme statistiquement significative dans l'ensemble des analyses statistiques.

RESULTATS

Caractéristiques démographiques et pré-thérapeutiques

Quatre cent quatre-vingt-dix-sept patients ont eu une œsogastrectomie polaire supérieure selon Lewis Santy avec abord abdominal sous coelioscopie pour cancer de l'œsophage, entre janvier 2010 et mai 2019 et ont été inclus dans notre étude. Quatre cent trente-neuf patients ont été inclus dans le groupe HYBRIDE et 58 patients dans le groupe TMIE, dont 10 avec assistance robotisée. Concernant la TMIE, la première intervention a été réalisée en 2015. Initialement marginale, sa pratique s'est largement développée à partir de 2018 où elle constituait environ cinquante pour cent des œsophagectomies avec temps abdominal coelioscopique (figure 2).

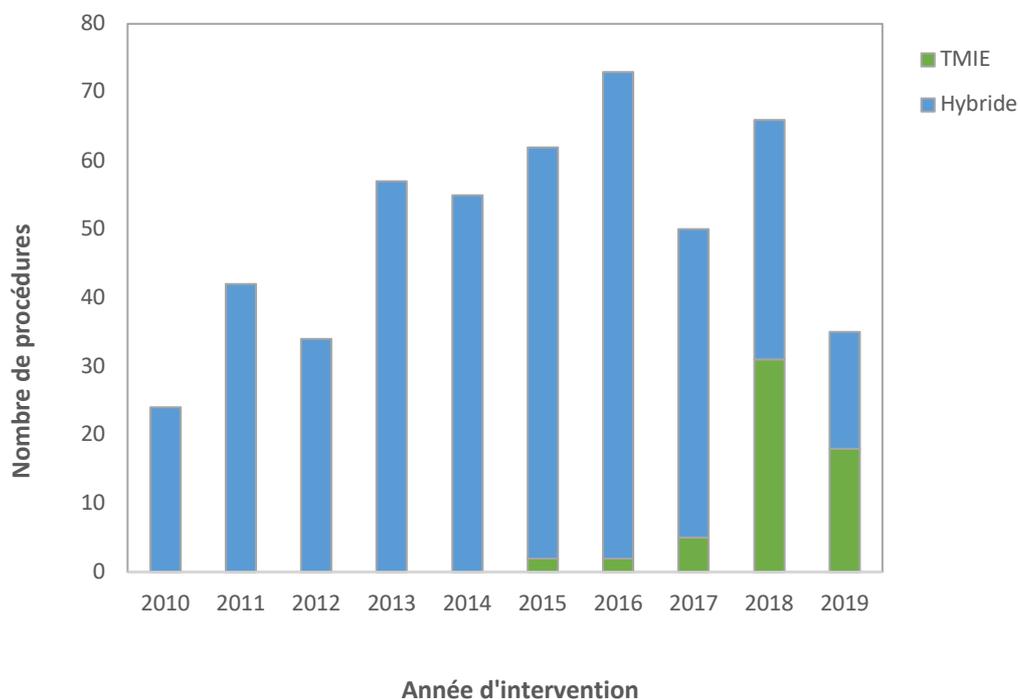


Figure 2. Évolution de l'approche chirurgicale au cours du temps

Les données démographiques et pré-thérapeutiques de chacun des deux groupes sont présentées dans le tableau 1. Ceux-ci ne différaient pas en termes d'âge, de sexe ratio, d'IMC, de scores ASA et OMS ou encore en ce qui concerne les principales comorbidités. A noter une répartition significativement différente de l'intoxication alcoolique, plus souvent retrouvée dans le groupe HYBRIDE (43,7% versus 24,1% dans le groupe TMIE ; $p=0,005$), au contraire de l'hypertension artérielle plus fréquente dans le groupe TMIE (51,7% versus 36% dans le groupe HYBRIDE ; $p=0,015$).

Concernant les données oncologiques, on observait une prédominance d'adénocarcinome de la jonction œsogastrique dans le groupe TMIE, contrairement au groupe HYBRIDE où le type histologique et la localisation tumorale se répartissaient équitablement. Ces différences n'avaient pas d'impact sur l'incidence du traitement néo-adjuvant, la majorité des patients des deux groupes ayant reçu une chimiothérapie néo-adjuvante (80% dans le groupe HYBRIDE, 75,9% dans le groupe TMIE) éventuellement associée à une radiothérapie (49,7% dans le groupe HYBRIDE, 37,9% dans le groupe TMIE).

Tableau 1 Caractéristiques démographiques, pré-thérapeutiques et paramètres opératoires

	HYBRIDE (n = 439)	TMIE (n = 58)	p
Sexe			
Homme	358 (81.5)	45 (77.6)	
Femme	81 (18.5)	13 (22.4)	0.469
Age	62.34 ± 9.25	63.07 ± 10.18	0.578
< 65 ans	255 (58)	33 (56,9)	
≥ 65 ans	184 (42)	25 (43.1)	0.790
IMC pré-opératoire	26.07 ± 5.14	26.37 ± 4.66	0.665
Score ASA			0.618
1	61 (13.9)	10 (17.25)	
2	281 (64)	38 (65.5)	
3	97 (22.1)	10 (17.25)	
Statut OMS			0.229
0	1 (0.25)	1 (1.7)	
1	283 (64.5)	42 (72.4)	
2	143 (32.5)	15 (25.9)	
3	11 (2.5)	0 (0)	
4	1 (0.25)	0 (0)	
Tabagisme	341 (77.7)	43 (74.1)	0.525
Dyspnée pré-opératoire (NYHA)	42 (9.6)	10 (17.2)	0.080
Intoxication alcoolique	192 (43,7)	14 (24.1)	0.005
Hypertension artérielle	158 (36)	30 (51.7)	0.015
Diabète	70 (15.9)	12 (20.7)	0.373
Cardiopathie	97 (22.1)	15 (25.9)	0.519
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	31 (7.1)	3 (5.2)	0.785*
Dénutrition >10%	105 (23.9)	15 (25.9)	0.745
Jéjunostomie pré-opératoire	204 (46.5)	19 (32.8)	0.062
Type histologique			0.001
Adénocarcinome	238 (54.2)	46 (79.3)	
Carcinome épidermoïde	182 (41.5)	12 (20.7)	
Autre	19 (4.3)	0 (0)	
Localisation tumorale			0.001
Tiers moyen	142 (32.3)	6 (10.3)	
Tiers inférieur	139 (31.7)	20 (34.5)	
Jonction œsogastrique	158 (36)	32 (55.2)	
Traitement néo-adjuvant			
Aucun	84 (19.13)	14 (24.1)	
Radiothérapie	218 (49.7)	22 (37.9)	0.139
Chimiothérapie	351 (80)	44 (75.9)	0.808

Paramètres opératoires

Les paramètres opératoires et les critères évaluant la résection oncologique sont présentés dans le tableau 2. La durée opératoire était en moyenne de 343 minutes dans le groupe HYBRIDE versus 382 minutes dans le groupe TMIE. Concernant le temps thoracique, celui-ci était significativement plus long dans le groupe TMIE (208,66 ± 61,64 minutes versus 171,70 ± 52,4 minutes dans le groupe HYBRIDE, $p < 0,001$). Une conversion en thoracotomie a été nécessaire dans un cas suite à l'échec

d'une anastomose œsogastrique circulaire termino-latérale mécanique (ORVIL 25 mm), imposant la réalisation d'une anastomose œsogastrique termino-latérale manuelle. Une conversion en laparotomie médiane a dû être effectuée dans 28 cas, principalement liée à des lésions vasculaires (saignement de vaisseaux diaphragmatique ou splénique, ischémie colique transverse) ou à la nécessité d'explorations complémentaires face à des lésions suspectes d'être T4.

Concernant le type d'anastomose, une anastomose manuelle termino-latérale était réalisée chez 487 patients (98%) ; 438 dans le groupe HYBRIDE (99,8%) et 49 dans le groupe TMIE (84,5%). Une anastomose circulaire termino-latérale mécanique était confectionnée chez 7 patients (1,4%) ; 1 dans le groupe HYBRIDE et 6 dans le groupe TMIE. Une anastomose semi-mécanique latéro-latérale était réalisée chez 3 patients (0,6%), exclusivement dans le groupe TMIE.

La TMIE permettait de réduire significativement les pertes sanguines per-opératoires (217 versus 332 ml, $p < 0,0001$).

Enfin, une résection microscopique R0 était obtenue dans 95% des cas, sans différence entre les deux groupes (94,8% versus 96,6%, respectivement pour les groupes HYBRIDE et TMIE), avec un nombre moyen de ganglions prélevés de 25 dans le groupe HYBRIDE et 26 dans le groupe TMIE.

Tableau 2 Données opératoires et histologiques

	HYBRIDE (n = 439)	TMIE (n = 58)	p
Durée opératoire (<i>minutes</i>)	343.3 ± 92.6	382.3 ± 81.2	0.153
Durée du temps thoracique (<i>minutes</i>)	171.7 ± 52.4	208.66 ± 61.64	< 0.001
Conversion temps abdominal	27 (6.2)	1 (1.72)	0.343
Conversion temps thoracique	----	1 (1.72)	----
Type d'anastomose			< 0.0001
Manuelle	438 (99.8)	49 (84.5)	
Mécanique	1 (0.2)	6 (10.3)	
Semi-mécanique	0	3 (5.2)	
Pertes sanguines (<i>ml</i>)	332.28 ± 288.99	217.23 ± 173.70	< 0.0001
Transfusion per-opératoire			
(y)pT			0.010
pT0	96 (21.9)	19 (32.8)	
pT1	115 (26.2)	23 (39.6)	
pT2	52 (11.8)	4 (6.9)	
pT3	168 (38.3)	12 (20.7)	
pT4	8 (1.8)	0	
(y)pN			0.215
pN0	265 (60.4)	42 (72.4)	
pN1	101 (23)	12 (20.7)	
pN2	48 (10.9)	3 (5.2)	
pN3	25 (5.7)	1 (1.7)	
Nombre de ganglions prélevés	25.27 ± 11.67	26.24 ± 10.45	0.546
Nombre de ganglions envahis	1.36 ± 2.65	0.64 ± 1.47	0.002
Radicalité de la résection			
R0	416 (94.8)	56 (96.6)	
R1/R2	23 (5.2)	2 (3.4)	0.755
pM1	14 (3.2)	0	0.388

Paramètres post-opératoires

Comme le montre le tableau 3 décrivant les résultats post-opératoires, 142 patients (28,6%) ont présenté une complication post-opératoire majeure (Dindo-Clavien ≥ III), 123 patients (28%) dans le groupe HYBRIDE, 19 patients (32,8%) dans le groupe TMIE. La voie d'abord totalement mini-invasive permettait de réduire significativement les complications respiratoires (25,9 % versus 42,4%, $p = 0,017$), notamment majeures (pneumopathie, défaillance respiratoire, SDRA) mais au prix d'un taux de fistule anastomotique plus élevé (37,9 % versus 10,3 %, $p < 0,001$) majorant ainsi la morbidité avant et après 30 jours dans le groupe TMIE. Cette augmentation du taux de fistule anastomotique dans le groupe TMIE était principalement liée à une augmentation du

taux de fistule de type I (figure 3, tableau 4) expliquant que le taux de ré-intervention de même que la durée moyenne de séjour ne différaient pas entre les deux groupes. Parmi les patients présentant une fistule anastomotique, 11 patients (25%) opérés par technique hybride présentaient une indication à un traitement adjuvant contre 10 patients (45.5%) opérés par TMIE. Parmi ceux-ci, 3 (27.3%) patients du groupe HYBRIDE n'ont pas reçu de traitement adjuvant en raison de cette fistule anastomotique, contre aucun du groupe TMIE. L'évolution du taux de fistule au cours du temps est représentée en figure 4.

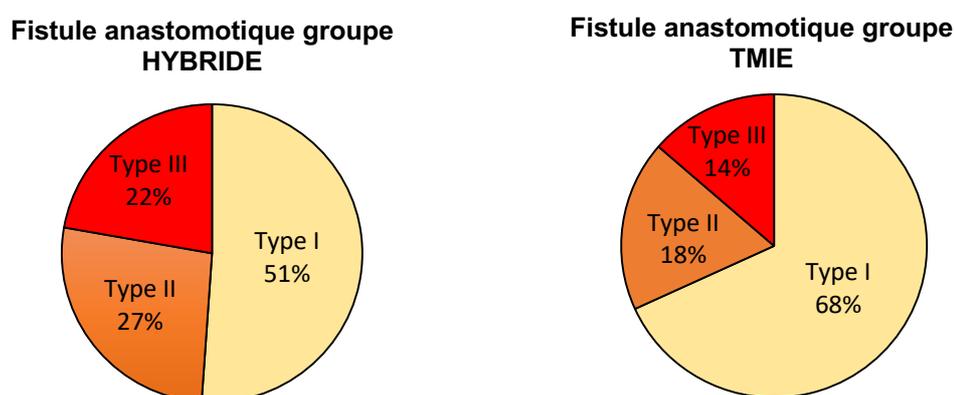


Figure 3. Répartition de la sévérité des fistules anastomotiques entre les groupes HYBRIDE et TMIE

Tableau 3 Paramètres post-opératoires

	HYBRIDE (n = 439)	TMIE (n = 58)	p
Suites opératoires			0.001
Suites simples	146 (33.2)	7 (12.1)	
Suites compliquées	280 (63.8)	51 (87.9)	
Décès	13 (3)	0	
Mortalité à J30	7 (1.6)	0	1
Mortalité à J90	22 (5)	2 (3.4)	1
Fistule anastomotique	45 (10.3)	22 (37.9)	< 0.001
Complications respiratoires	186 (42.4)	15 (25.9)	0.017
Complication respiratoires majeures	118 (26.9)	8 (13.8)	0.032
Morbidité < 30 jours	299 (68.1)	50 (86.2)	0.004
Morbidité > 30 jours	98 (22.3)	26 (44.8)	0.001
Morbidité grave (Dindo-Clavien ≥ III)	123 (28)	19 (32.8)	0.446
Ré-intervention	51 (11.6)	9 (15.5)	0.392
Durée de séjour	16.72 ± 16.20	16.12 ± 6.32	0.600

Tableau 4 Fistules anastomotiques post-opératoires

	HYBRIDE (n = 45)	TMIE (n = 22)	p
Fistule tardive > 10 jours	15 (33.3)	6 (27.3)	0.616
Type de fistule anastomotique			0.414
Type I	23 (51.1)	15 (68.2)	
Type II	12 (26.7)	4 (18.2)	
Type III	10 (22.2)	3 (13.6)	
Délai avant réalimentation orale (<i>jours</i>)	29.3 ± 36.1	36.5 ± 19.2	0.421
Durée d'hospitalisation (<i>jours</i>)	26.4 ± 17.6	20 ± 6.5	0.108

En analyse univariée (tableau 5), la dyspnée pré-opératoire selon la classification de *New York Heart Association* (NYHA), la chimiothérapie néo-adjuvante, la voie d'abord chirurgicale, le type d'anastomose et l'envahissement ganglionnaire (y)pN étaient significativement associés à une fistule anastomotique. De potentiels facteurs confondants ou classiquement retrouvés comme facteur de risque de fistule anastomotique tels que l'état nutritionnel ou un score ASA élevé n'étaient pas associés à un risque augmenté de fistule dans notre série.

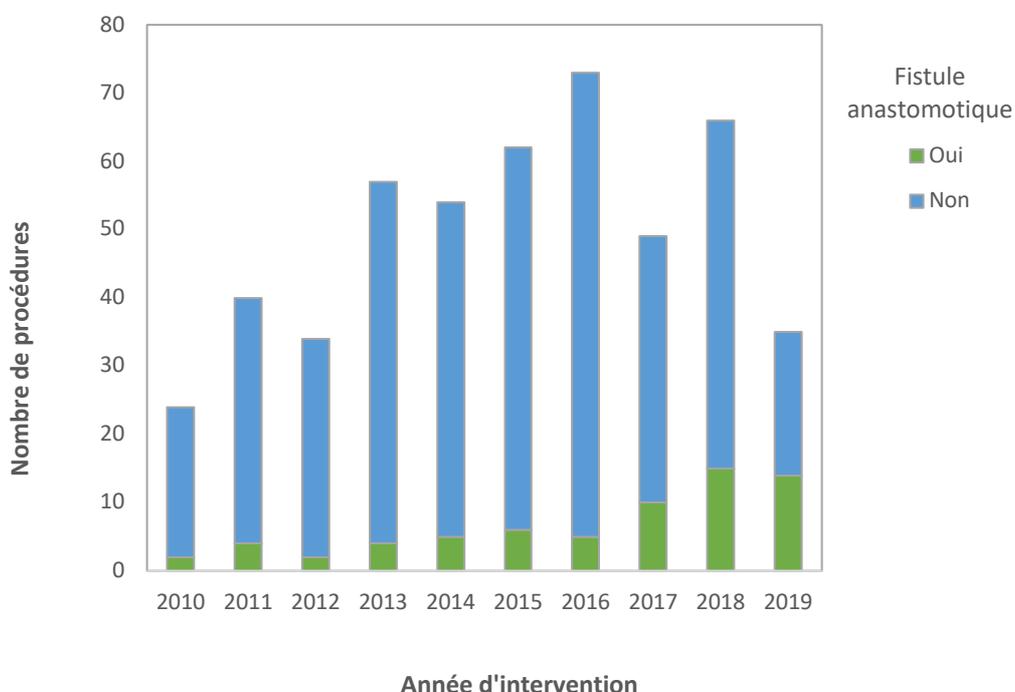
Tableau 5 Analyse univariée des facteurs de risque de fistule anastomotique

	Absence de fistule (n = 427)	Fistule (n = 67)	p
Sexe			
Homme	342 (80)	59 (88.1)	
Femme	85 (20)	8 (11.9)	0.119
Age			
< 65 ans	243 (56.9)	43 (64.2)	
≥ 65 ans	184 (43.1)	24 (35.8)	0.244
Score ASA			0.620
1	61 (14.3)	10 (14.9)	
2	278 (65.1)	40 (59.7)	
3	88 (20.6)	17 (25.4)	
Tabagisme	324 (75.9)	56 (83.6)	0.113
Dyspnée pré-opératoire (NYHA)	38 (8.9)	13 (19.4)	0.008
Intoxication alcoolique	179 (41.9)	24 (35.8)	0.361
Hypertension artérielle	158 (37)	27 (40.3)	0.586
Diabète	66 (15.5)	15 (22.4)	0.145
Cardiopathie	94 (22)	15 (22.4)	0.897
Dénutrition > 10%	105 (24.6)	14 (20.9)	0.505
Jéjunostomie pré-opératoire	193 (45.2)	27 (40.3)	0.584
Localisation tumorale			0.937
Tiers moyen	127 (29.7)	19 (28.4)	
Tiers inférieur	138 (32.3)	21 (31.3)	
Jonction œsogastrique	162 (38)	27 (40.3)	
Traitement néo-adjuvant			
Radiothérapie	201 (47.1)	36 (53.7)	0.224
Chimiothérapie	332 (77.8)	59 (88.1)	0.034
Abord chirurgical			< 0.0001
Hybride	391 (91.6)	45 (67.2)	
TMIE	36 (8.4)	22 (32.8)	
Type d'anastomose			0.013
Manuelle	421 (98.6)	63 (94)	
Mécanique	5 (1.2)	2 (3)	
Semi-mécanique	1 (0.2)	2 (3)	
Perte sanguine	310.04 ± 263.3	364.65 ± 363.6	0.280
(y)pT			0.550
pT0	100 (23.4)	14 (20.9)	
pT1	114 (26.7)	24 (35.8)	
pT2	48 (11.2)	7 (10.5)	
pT3	159 (37.3)	20 (29.9)	
pT4	6 (1.4)	2 (2.9)	
(y)pN			0.068
pN0	259 (60.7)	46 (68.7)	
pN1	94 (22)	18 (26.9)	
pN2	49 (11.5)	2 (2.9)	
pN3	25 (5.8)	1 (1.5)	

L'analyse multivariée a montré que la dyspnée pré-opératoire, le diabète et la voie d'abord totalement mini-invasive (TMIE) étaient des facteurs de risque indépendants de fistule anastomotique (tableau 6).

Tableau 6 Analyse multivariée des facteurs de risque de fistule anastomotique

	Odds ratio	p
Dyspnée pré-opératoire	4.723 (2.624-8.502)	< 0.001
Diabète	2.4 (1.338-4.304)	0.003
TMIE	10.363 (5.881-18.26)	< 0.001

**Figure 4.** Évolution du taux de fistule anastomotique au cours du temps

Concernant les complications respiratoires, l'analyse multivariée (tableau 7) a montré que la chimiothérapie et la voie d'abord totalement mini-invasive constituaient un facteur protecteur, tandis que la dyspnée et la radiothérapie néo-adjuvante étaient prédictifs d'une complication respiratoire.

Tableau 7 Analyse multivariée des facteurs de risque de complication respiratoire

	Odds ratio	p
Dyspnée pré-opératoire	2.7 (1.549-4.705)	< 0.001
Radiothérapie pré-opératoire	1.6 (1.047-2.446)	0.03
Chimiothérapie pré-opératoire	0.521 (0.316-0.860)	0.011
TMIE	0.429 (0.243-0.756)	0.003

DISCUSSION

L'œsogastrectomie polaire supérieure selon Lewis Santy constitue la pierre angulaire de tout traitement du cancer de l'œsophage des tiers moyen et inférieur et de la jonction œsogastrique (Siewert I) à visée curative. Malgré des avancées dans la prise en charge péri-opératoire, les complications de cette intervention par voie ouverte restent importantes, entre 30 et 50%, principalement respiratoires (les complications respiratoires majeures incluant les pneumopathies et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) surviennent dans 10 à 40% des cas, responsables de 50% des décès post-opératoires²⁰). Le développement de voies mini-invasives a permis de réduire l'incidence des complications post-opératoires pulmonaires dans deux essais randomisés, comparant tout d'abord la voie hybride (œsophagectomie selon Lewis Santy par cœlioscopie et thoracotomie droite) à la voie ouverte lors de l'essai MIRO²⁹, et deuxièmement la voie totalement mini-invasive (œsophagectomie selon Mac Keown ou Lewis Santy par cœlioscopie, thoracoscopie et éventuelle cervicotomie) à la voie ouverte lors de l'essai TIME³⁰. Cependant, très peu d'études se sont attachées à comparer spécifiquement la voie hybride à la voie mini-invasive.

Dans notre série de 497 patients opérés à visée curative d'un cancer des tiers inférieur et moyen de l'œsophage et de la jonction œsogastrique (Siewert I-II) entre Janvier 2010 et mai 2019, nous remarquons que l'abord thoracoscopique ne diminue pas la morbidité globale de l'œsophagectomie mini-invasive selon Lewis Santy, en particulier les complications majeures Dindo-Clavien \geq III (28% versus 32,8%, $p=0,446$). Cependant celles-ci diffèrent selon la voie d'abord : la voie totalement mini-invasive permet de réduire significativement les complications respiratoires, notamment

majeures, constituant même un facteur protecteur (tableau 7), mais au prix d'un taux de fistule anastomotique plus élevé (tableau 3).

Très peu d'études, comprenant des effectifs limités, se sont attachées à comparer spécifiquement la morbidité des voies mini-invasives, et parmi celles-ci aucune n'était randomisée.

L'étude monocentrique de Berlth⁴⁵, portant sur 60 patients, retrouvait la même tendance que notre étude, avec un taux de complications majeures (Dindo-Clavien \geq III) de 38,3% équivalent entre les deux groupes (40% pour le groupe TMIE, 37,5% pour le groupe HYBRIDE), une réduction des complications pulmonaires en faveur de la TMIE (20% versus 32,5%), notamment des pneumopathies (5 versus 27,5%, $p=0,04$) contrecarrée par un taux de fistule anastomotique trois fois plus important (15% versus 5%, $p=0,186$).

L'étude bicentrique de Souche⁴⁶, incluant 137 patients consécutifs, confirmait ces données avec un taux de complications majeures de 30,6% (34,5% pour le groupe TMIE, 27,8% pour le groupe HYBRIDE), une réduction des complications pulmonaires majeures au-delà de 30 jours à l'aide d'un critère composite comprenant les atélectasies sévères, les pneumopathies, l'insuffisance respiratoire et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (24,1% dans le groupe TMIE en position prone versus 44,3% dans le groupe HYBRIDE, $p=0,014$). La voie d'abord thoracoscopique en position prone constituait là encore un facteur protecteur face à la survenue de complications respiratoires (OR = 0,377 [0,185-0,767], $p=0,037$). Cette voie d'abord était toutefois grevée d'un taux de fistule plus élevé (31% versus 18,5%).

Enfin, Elshaer⁴⁷, dans son étude monocentrique de plus faible effectif, comprenant 26 patients, retrouvait une morbidité majeure à 30 jours de 7,7% (6,6% dans le groupe

TMIE, 9,1% dans le groupe HYBRIDE), avec un taux de complications respiratoires à l'avantage de l'abord thoracoscopique (20% versus 45%, $p=0,218$), tout comme le taux de fistule anastomotique (0 versus 18,2%, $p=0,169$).

Schmidt et al⁴⁸, à l'aide d'une large cohorte multicentrique incluant 334 patients dont est notamment issue l'étude de Berlth⁴⁵, ont défini des paramètres de référence (75^e percentile de la médiane) pour l'œsophagectomie totalement mini-invasive chez des patients sélectionnés, à faible risque (ECOG ≤ 1 , ASA ≤ 2 , âge ≤ 65 ans, IMC : 19 – 29 Kg/m²). Leur étude, incluant à la fois des œsophagectomies selon Mac Keown et Lewis Santy, définissait comme valeurs de référence un taux de complications majeures (Dindo-Clavien $\geq III$) à 30 jours inférieur à 30,8%, un taux de complications pulmonaires inférieures à 31,6%, un taux de fistule anastomotique inférieur à 20%, un curage ganglionnaire comprenant au moins 23 ganglions, une radicalité de résection R0 $\geq 96,9\%$, un taux de réadmission inférieur à 18%, une mortalité à 30 et 90 jours respectivement nulle et inférieure à 4,6%. Notre étude, réalisée dans une population pas ou peu sélectionnée, comprenant notamment plus de 43% de patients âgés de plus de 65 ans dans le groupe TMIE, avec 17% de patients présentant un score ASA ≥ 3 , présente des résultats intéressants avec un taux de complications majeures à 30 jours équivalent (32,8%), un taux de complications respiratoires largement inférieur (25,9%), un curage ganglionnaire (26.24 \pm 10.45), une radicalité de résection R0 (96,6%) et une mortalité à 30 et 90 jours (0% et 3,4% respectivement) satisfaisants. Seul le taux de fistule anastomotique s'avère plus élevé (37,9%).

Notre étude comporte parmi les résections par voie totalement mini-invasive, 10 interventions avec assistance robotisée. Décrite pour la première fois en 2004⁴⁹ afin

de pallier les limitations techniques de la voie laparoscopique, cet abord permet une vue magnifiée, stable, en trois dimensions, et les instruments articulés rendent possible une dissection précise avec 7 degrés de liberté, dans un espace de dissection confiné, avec une amélioration de la dextérité liée à un filtre anti-tremblement. Tous ces avantages semblent bénéfiques principalement pour le temps thoracique, notamment pour la réalisation d'une anastomose manuelle intra-thoracique lors d'œsophagectomies selon Lewis Santy, ou lors de la dissection récurrentielle et du curage ganglionnaire du médiastin supérieur en cas d'œsophagectomie selon Mac Keown⁵⁰.

Un seul essai randomisé a été réalisé par van der Sluis⁵⁰, monocentrique, de supériorité, incluant 112 patients, avec un suivi médian de 40 mois, comparant les œsophagectomies selon Mac Keown par voie ouverte et totalement mini-invasives avec assistance robotisée. Celui-ci mettait en évidence une réduction du taux de complications chirurgicales globales (Dindo-Clavien \geq II) en faveur de la voie robotisée (59% versus 80 %, RR=0,74, IC95%[0,57-0,96], p=0,02), avec une réduction statistiquement significative des complications pulmonaires, cardiaques, des pertes sanguines peropératoires, des douleurs post-opératoires, une amélioration de la qualité de vie à la sortie d'hospitalisation et à 6 semaines. Les taux de fistule et de sténose anastomotique s'avéraient similaires (22% versus 20%, p=0,57 et 52% versus 47%, p=0,50 respectivement).

Dans notre étude, la dissection médiastinale lors du temps thoracoscopique est réalisée en position « semi-prone », contrairement à la voie hybride où le patient est placé en décubitus latéral gauche.

Ce paramètre pourrait expliquer en partie la diminution du taux de complications respiratoires de la voie mini-invasive en limitant le développement d'atélectasies. En effet, la position prone avec ventilation par sonde d'intubation simple lumière, utilisée notamment par Biere³⁰, permettrait l'éviction d'un collapsus pulmonaire complet (le poumon droit partiellement collabé par gravité et par l'insufflation au CO₂ permet une visualisation optimale du médiastin tout en préservant la ventilation et l'oxygénation avec une meilleure capacité fonctionnelle résiduelle). De même, l'absence de ventilation uni-pulmonaire réduirait le shunt artério-veineux et permettrait donc une meilleure oxygénation.

L'abord thoracoscopique quant à lui, en limitant le traumatisme musculo-squelettique, réduirait les douleurs postopératoires et limiterait les efforts de toux ainsi que la réponse inflammatoire post-chirurgicale^{46,51}. Au contraire, la thoracotomie en décubitus latéral droit avec ventilation uni-pulmonaire combinerait des lésions mécaniques, hydrostatiques et inflammatoires²⁰, connues pour induire des agressions ventilatoires, associées à un syndrome d'ischémie-reperfusion lors de la ré-expansion du poumon droit, produisant des médiateurs pro-inflammatoires transférés au poumon controlatéral.

Dans leur revue de la littérature, Markar et al⁵² suggèrent une augmentation des complications pulmonaires en cas d'abord par thoracoscopie en décubitus latéral, à la limite de la significativité (POR = 1,65, IC95%[0,93-2,92], p=0,09), associée également à une augmentation significative des pertes sanguines (WMD = 36,03, IC95%[14,37-57,69], p=0,001) et une réduction du nombre moyen de ganglions lors du curage médiastinal [WMD = - 2,17, IC95%[-3,82- -0,52], p=0,01), sans impacter les autres paramètres péri-opératoires. La thoracoscopie en position prone entraînerait une meilleure exposition du médiastin postérieur, facilitant la dissection œsophagienne de

l'aorte et du péricarde, sans nécessité des réexpositions itératives ni d'un aide opératoire aguerri. De même, elle limiterait la contamination du champ opératoire et des plans de dissection par des saignements déclives, facilitant l'hémostase, associée enfin à une meilleure ergonomie chirurgicale. L'abord en décubitus latéral permettrait en revanche une dissection plus facile du nerf récurrentiel gauche derrière la trachée par une rétraction plus aisée de cette dernière, et surtout, en cas de saignement important, une facilité de conversion en thoracotomie.

L'utilisation d'une position dite « semi-prone » permet de surmonter cette difficulté de conversion, en inclinant la table à 45°, sans nécessité de rechampage, tout en maintenant les bénéfices de la position prone, comme suggéré par Seesing⁵³, raison pour laquelle elle a été employée dans notre étude.

A l'inverse, un facteur de risque de complication respiratoire postopératoire dans notre série est la réalisation d'une radiothérapie pré-opératoire (HR = 1,6 [1,05-2,45], p=0,03), comme suggéré antérieurement par l'essai randomisé FFCD 9901⁵. La publication très récente de Eliott et al⁵⁴, souligne le retentissement de la radiothérapie sur la physiologie pulmonaire et notamment les capacités de diffusion, pouvant influencer directement le risque de complications pulmonaires postopératoires et la qualité de vie. Cet impact pourrait être appréhendé par la mesure de DLCO après radiothérapie, prédictif du risque de défaillance respiratoire.

Même si la voie thoracoscopique permet de réduire significativement les complications respiratoires, constituant même un facteur protecteur, celle-ci est grevée d'un taux de fistule anastomotique plus élevé. L'anastomose œsogastrique, réalisée manuellement en cas d'œsophagectomie selon Lewis Santy par voie ouverte ou hybride dans notre

service, constitue également la principale modalité d'anastomose en cas de voie totalement mini-invasive (84,5%).

En effet, les anastomoses mécaniques, comme mis en évidence par les méta-analyses de Markar⁵⁵ et de Honda⁵⁶, certes réduisent la durée opératoire mais augmentent de manière statistiquement significative le taux de sténose anastomotique dans les 6 mois nécessitant un recours à l'endoscopie. Ceci est lié à un manque d'affrontement muquo-muqueux lors de l'anastomose mécanique, ainsi qu'à une possible nécrose des tissus juste après la ligne d'agrafage où les tissus sont comprimés par la pince, prédisposant à une fibrose excessive et à la formation d'une sténose. A contrario, les anastomoses manuelles permettent un meilleur affrontement muquo-muqueux et moins d'ischémie tissulaire. Cette transposition à la voie mini-invasive s'avère néanmoins difficile, et la plupart des équipes réalisant des anastomoses intra-thoraciques effectuent des anastomoses mécaniques³¹.

Dans notre étude, le taux de fistule anastomotique dans le groupe HYBRIDE est proche des taux rapportés dans la littérature^{29,53}. En revanche, le taux de fistule anastomotique en cas de voie totalement mini-invasive se situe à la borne supérieure des taux retrouvés dans la littérature^{45,46,57-61}. Ces résultats peuvent être liés à plusieurs facteurs.

Tout d'abord, la voie totalement mini-invasive étant en cours de développement dans le service, un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec ingestion de produit de contraste était initialement réalisé systématiquement à J7, démasquant les fistules anastomotiques infra-cliniques, pouvant expliquer en partie l'augmentation du taux de fistule de type I dans le groupe TMIE comparativement au groupe HYBRIDE (fig. 3).

Ensuite, la définition même d'une fistule anastomotique variait avant sa standardisation par l'Esophagectomy Complications Consensus Group⁴³ en 2015, impactant les études antérieures^{57,59}.

De même, notre étude a été réalisée en population peu / pas sélectionnée, à l'inverse de l'étude de Berth⁴⁵ dont les patients sont issus de la cohorte multicentrique de Schmidt et al⁴⁸ s'attachant à définir des paramètres de référence de l'œsophagectomie mini-invasive chez des patients à faible risque opératoire.

Enfin, le taux de fistule anastomotique augmenté dans le groupe TMIE est dû à la courbe d'apprentissage de l'abord et de l'anastomose par thoracoscopie. L'évaluation de la courbe d'apprentissage et le nombre d'œsophagectomies nécessaires pour la dépasser varie largement selon les études. Ceci est lié au critère de jugement principal employé comme mesure de compétence : critères opératoires (tels que la durée opératoire ou les saignements) ou paramètres cliniques plus pertinents (taux de fistule anastomotique, morbidité globale ou mortalité post-opératoire). Ceci est également expliqué par la méthode d'analyse⁶² : la plupart des études ont assigné des patients à des groupes créés arbitrairement et comparé les résultats des patients opérés tôt après la mise en œuvre à ceux des patients opérés plus tard ; la correction de « *casemix* » n'est effectuée que dans peu d'études ayant étudié la courbe d'apprentissage de la voie mini-invasive. Enfin, ceci peut également être expliqué par l'absence de technique opératoire standardisé et l'expérience variable des chirurgiens inclus dans ces études.

Quatre études ont effectués une analyse de la courbe d'apprentissage pour l'œsophagectomie mini-invasive⁶³⁻⁶⁶. Lorsqu'on se base sur la durée opératoire comme critère de mesure de la courbe d'apprentissage, 40 à 54 interventions sont nécessaires⁶³. Ramage et al⁶⁴, qui ont comparé leurs 50 premiers patients aux 105

suivants, ont utilisé comme critères d'évaluation la nécrose de plastie, la fistule anastomotique et un critère composite alliant ces deux paramètres. Ils ont objectivé une décroissance de 18 % à 7% ($p=0,0457$) du taux de fistule et de 22% à 10% ($p=0,0447$) du critère composite comprenant le taux de fistule et la nécrose de plastie. Van Workum et al⁶⁵ se sont attachés à évaluer le poids de la morbidité attachée à la courbe d'apprentissage, en se basant sur le taux de fistule anastomotique. 119 interventions étaient nécessaires pour obtenir, après analyse CUSUM, un taux de fistule inférieur à 8% (fixé arbitrairement après étude de la littérature). 36 patients, soit 10,1% des patients opérés lors de la phase d'apprentissage, souffraient d'une fistule anastomotique directement en lien avec cette phase d'apprentissage.

Concernant la courbe de l'œsophagectomie selon Lewis Santy par voie totalement mini-invasive avec assistance robotisée, seule l'étude de Hernandez et al⁶⁷ l'a étudiée spécifiquement. Les auteurs retrouvaient une décroissance de la durée opératoire de 514 à 397 minutes ($p<0,005$) après 20 interventions mais ils n'ont pas établi de learning curve en se basant sur le taux de fistule anastomotique. L'étude de Sarkaria⁶⁸, qui comprenait à la fois des œsophagectomies selon Lewis Santy et selon Mac Keown, a révélé une diminution de la durée opératoire entre 30 à 45 procédures. Elle a également noté une diminution des complications globales de 58% chez les 50 premiers patients, à 44% chez les 50 derniers ($p=0,046$). Park et al.⁶⁹, qui incluaient également des procédures 2 et 3 voies ont conclu que la courbe d'apprentissage était terminée après 80 interventions en ce qui concerne la durée opératoire et 85 cas lorsqu'on utilisait le taux de fistule anastomotique comme critère d'évaluation (15% pendant la courbe d'apprentissage versus 2% après son achèvement).

D'autres facteurs impactant le taux de fistule anastomotique, liés à la vascularisation de la gastroplastie dépendant uniquement des vaisseaux gastro-épiploïques droits, sont également pris en compte par certains auteurs dans la littérature. Plusieurs équipes se sont intéressées au pré-conditionnement de la gastroplastie en réalisant une œsophagectomie en deux temps, comme décrite initialement par Ivor Lewis¹¹. En effet, cette prise en charge séquentielle aurait l'avantage, du fait de l'ischémie relative induite par la section de la majorité des vaisseaux gastriques, de favoriser le développement d'une néo-vascularisation, particulièrement au pôle supérieur de la gastroplastie, siège de la future anastomose. Cependant, plusieurs études dont une méta-analyse⁷⁰ et un essai randomisé⁷¹ n'ont pas confirmé ce bénéfice après réalisation d'une œsophagectomie en deux temps. Une autre approche en cours de développement, toujours relative à la vascularisation de la gastroplastie, pourrait être de l'évaluer en per-opératoire, à l'aide de techniques invasives comme le vert d'indocyanine qui pourrait guider à la fois la limite d'agrafage de la gastroplastie et le siège de l'anastomose comme suggéré par Kitagawa⁷².

Notre étude comporte plusieurs limitations. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Ainsi, même si une analyse multivariée a été entreprise pour minimiser la confusion entre les groupes, l'approche chirurgicale n'a pas été randomisée et les différences entre les groupes peuvent donc être sujettes à des biais non contrôlés. Ensuite, celle-ci n'a pas évalué la qualité de vie, autre paramètre amélioré théoriquement par l'abord tout coelioscopique, fréquemment mis en avant dans la littérature après abord mini-invasif⁷³⁻⁷⁶ comparativement à la voie ouverte. Cependant, même si la qualité de vie après œsophagectomie pour cancer est bien détaillée dans la littérature concernant les voies ouvertes et mini-invasives, pour ce

qui est de la voie totalement mini-invasive, la majorité des études concernent des procédures 3 voies. Seul Berlth⁴⁵ a évalué la qualité de vie après Lewis Santy totalement mini-invasif. Il objectivait une régression statistiquement significative de la médiane de l'EVA maximum au repos dans le groupe mini-invasif (2 versus 4, $p < 0,001$), une limitation de la consommation d'antalgiques supplémentaires (25 % des patients versus 60%, $p = 0,011$) et une limitation de l'utilisation du cathéter de péridurale ($7,5 \pm 1,6$ versus $8,8 \pm 1,6$, $p = 0,008$).

Enfin, notre étude, du fait de son design se concentrant sur la morbidité à court terme, ne permet pas d'apprécier les résultats oncologiques à long terme de l'œsophagectomie totalement mini-invasive selon Lewis Santy. Ceux-ci ont été évalués pour la voie HYBRIDE, notamment lors de l'essai MIRO²⁹, avec un possible avantage de survie par rapport à la voie ouverte (survie sans récurrence à 5 ans : 53% versus 43% dans le groupe voie ouverte) ou pour l'œsophagectomie totalement mini-invasive (selon Lewis Santy ou Mac Keown) lors de l'essai TIME⁷⁷, ne retrouvant pas de différence (survie sans récurrence à 3 ans : 42,9 % versus 37,3% dans le groupe voie ouverte, $p = 0,602$). Cependant, ces essais ont été établis pour évaluer les résultats à court terme de la voie mini-invasive et leurs effectifs dimensionnés en conséquence (avec un risque de manque de puissance pour des résultats oncologiques solides à long terme). Les résultats oncologiques à long terme de l'œsophagectomie totalement mini-invasive selon Lewis Santy sont peu détaillés. Tapias⁷⁸, dans une étude rétrospective monocentrique incluant 130 patients présentant un cancer de l'œsophage de stade II-III, 74 dans le groupe Lewis Santy par voie ouverte et 56 dans le groupe Lewis Santy totalement mini-invasif, ne mettait pas en évidence de différence concernant la survie à 5 ans (61% dans le groupe ouvert, 50 % dans le groupe mini-invasif, $p = 0.933$).

CONCLUSION

L'œsophagectomie selon Lewis Santy par voie totalement mini-invasive se développe largement actuellement, sa pratique ayant été multipliée par 3 entre 2007 et 2014³¹, bien que peu d'études se soient réellement attachées à la comparer à la voie hybride, de référence actuellement. Cet abord, séduisant en vue de limiter la morbidité propre de cette intervention, notamment respiratoire, est marqué dans notre série par un important taux de fistule anastomotique probablement lié à une courbe d'apprentissage non encore accomplie, limitant ainsi les bénéfices espérés. Les difficultés techniques occasionnées par la réalisation d'une anastomose intra-thoracique dont les modalités ne sont pas encore clairement établies, restent un problème majeur, dont la morbidité, tant à court qu'à long terme ne doit pas être négligée³³⁻³⁵.

ANNEXES

Annexe 1 : Subjective Global Assessment

Worksheets for PG-SGA Scoring

© FD Ottery, 2001

Boxes 1-4 of the PG-SGA are designed to be completed by the patient. The PG-SGA numerical score is determined using 1) the parenthetical points noted in boxes 1-4 and 2) the worksheets below for items not marked with parenthetical points. Scores for boxes 1 and 3 are additive within each box and scores for boxes 2 and 4 are based on the highest scored item checked off by the patient.

Worksheet 1 - Scoring Weight (Wt) Loss

To determine score, use 1 month weight data if available. Use 6 month data only if there is no 1 month weight data. Use points below to score weight change and add one extra point if patient has lost weight during the past 2 weeks. Enter total point score in Box 1 of the PG-SGA.

Wt loss in 1 month	Points	Wt loss in 6 months
10% or greater	4	20% or greater
5-9.9%	3	10 - 19.9%
3-4.9%	2	6 - 9.9%
2-2.9%	1	2 - 5.9%
0-1.9%	0	0 - 1.9%

Score for Worksheet 1
Record in Box 1

Worksheet 2 - Scoring Criteria for Condition

Score is derived by adding 1 point for each of the conditions listed below that pertain to the patient.†

Category	Points
Cancer	1
AIDS	1
Pulmonary or cardiac cachexia	1
Presence of decubitus, open wound, or fistula	1
Presence of trauma	1
Age greater than 65 years	1

Score for Worksheet 2 =
Record in Box B

Worksheet 3 - Scoring Metabolic Stress

Score for metabolic stress is determined by a number of variables known to increase protein & calorie needs. The score is additive so that a patient who has a fever of > 102 degrees (3 points) and is on 10 mg of prednisone chronically (2 points) would have an additive score for this section of 5 points.

Stress	none (0)	low (1)	moderate (2)	high (3)
Fever	no fever	>99 and <101	≥101 and <102	≥102
Fever duration	no fever	<72 hrs	72 hrs	> 72 hrs
Steroids	no steroids	low dose (<10mg prednisone equivalents/day)	moderate dose (≥10 and <30mg prednisone equivalents/day)	high dose steroids (≥30mg prednisone equivalents/day)

Score for Worksheet 3 =
Record in Box C

Worksheet 4 - Physical Examination

Physical exam includes a subjective evaluation of 3 aspects of body composition: fat, muscle, & fluid status. Since this is subjective, each aspect of the exam is rated for degree of deficit. Muscle deficit impacts point score more than fat deficit. Definition of categories: 0 = no deficit, 1+ = mild deficit, 2+ = moderate deficit, 3+ = severe deficit. Rating of deficit in these categories are *not* additive but are used to clinically assess the degree of deficit (or presence of excess fluid).

Fat Stores:

orbital fat pads	0	1+	2+	3+
triceps skin fold	0	1+	2+	3+
fat overlying lower ribs	0	1+	2+	3+
Global fat deficit rating	0	1+	2+	3+

Muscle Status:

temples (temporalis muscle)	0	1+	2+	3+
clavicles (pectoralis & deltoids)	0	1+	2+	3+
shoulders (deltoids)	0	1+	2+	3+
interosseous muscles	0	1+	2+	3+
scapula (latissimus dorsi, trapezius, deltoids)	0	1+	2+	3+
thigh (quadriceps)	0	1+	2+	3+
calf (gastrocnemius)	0	1+	2+	3+
Global muscle status rating	0	1+	2+	3+

Fluid Status:

ankle edema	0	1+	2+	3+
sacral edema	0	1+	2+	3+
ascites	0	1+	2+	3+
Global fluid status rating	0	1+	2+	3+

Point score for the physical exam is determined by the overall subjective rating of total body deficit.

No deficit	score = 0 points
Mild deficit	score = 1 point
Moderate deficit	score = 2 points
Severe deficit	score = 3 points

Score for Worksheet 4 =
Record in Box D

Worksheet 5 - PG-SGA Global Assessment Categories

Category	Stage A	Stage B	Stage C
	Well-nourished	Moderately malnourished or suspected malnutrition	Severely malnourished
Weight	No wt loss OR Recent non-fluid wt gain	~5% wt loss within 1 month (or 10% in 6 months) OR No wt stabilization or wt gain (i.e., continued wt loss)	> 5% wt loss in 1 month (or >10% in 6 months) OR No wt stabilization or wt gain (i.e., continued wt loss)
Nutrient Intake	No deficit OR Significant recent improvement	Definite decrease in intake	Severe deficit in intake
Nutrition Impact Symptoms	None OR Significant recent improvement allowing adequate intake	Presence of nutrition impact symptoms (Box 3 of PG-SGA)	Presence of nutrition impact symptoms (Box 3 of PG-SGA)
Functioning	No deficit OR Significant recent improvement	Moderate functional deficit OR Recent deterioration	Severe functional deficit OR recent significant deterioration
Physical Exam	No deficit OR Chronic deficit but with recent clinical improvement	Evidence of mild to moderate loss of SQ fat &/or muscle mass &/or muscle tone on palpation	Obvious signs of malnutrition (e.g., severe loss of SQ tissues, possible edema)

Global PG-SGA rating (A, B, or C) =

Annexe 2 : Nutritional Risk Screening

Table 1 Initial screening			
		Yes	No
1	Is BMI <20.5?		
2	Has the patient lost weight within the last 3 months?		
3	Has the patient had a reduced dietary intake in the last week?		
4	Is the patient severely ill ? (e.g. in intensive therapy)		

Yes: If the answer is 'Yes' to any question, the screening in Table 2 is performed.
No: If the answer is 'No' to all questions, the patient is re-screened at weekly intervals. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.

Table 2 Final screening			
Impaired nutritional status		Severity of disease (≈ increase in requirements)	
Absent Score 0	Normal nutritional status	Absent Score 0	Normal nutritional requirements
Mild Score 1	Wt loss > 5% in 3 mths or Food intake below 50-75% of normal requirement in preceding week	Mild Score 1	Hip fracture* Chronic patients, in particular with acute complications: cirrhosis*, COPD*. <i>Chronic hemodialysis, diabetes, oncology</i>
Moderate Score 2	Wt loss > 5% in 2 mths or BMI 18.5 – 20.5 + impaired general condition or Food intake 25-60% of normal requirement in preceding week	Moderate Score 2	Major abdominal surgery* Stroke* <i>Severe pneumonia, hematologic malignancy</i>
Severe Score 3	Wt loss > 5% in 1 mth (> 15% in 3 mths) or BMI <18.5 + impaired general condition or Food intake 0-25% of normal requirement in preceding week in preceding week.	Severe Score 3	Head injury* Bone marrow transplantation* <i>Intensive care patients (APACHE>10).</i>
Score:	+	Score:	= Total score
Age	if ≥ 70 years: add 1 to total score above	= age-adjusted total score	
<p>Score ≥3: the patient is nutritionally at-risk and a nutritional care plan is initiated Score <3: weekly rescreening of the patient. If the patient e.g. is scheduled for a major operation, a preventive nutritional care plan is considered to avoid the associated risk status.</p>			

NRS-2002 is based on an interpretation of available randomized clinical trials. *indicates that a trial directly supports the categorization of patients with that diagnosis. Diagnoses shown in *italics* are based on the prototypes given below. **Nutritional risk** is defined by the present **nutritional status** and risk of impairment of present status, due to **increased requirements** caused by stress metabolism of the clinical condition.

A **nutritional care plan** is indicated in all patients who are
 (1) severely undernourished (score = 3), or (2) severely ill (score = 3), or (3) moderately undernourished + mildly ill (score 2 + 1), or (4) mildly undernourished + moderately ill (score 1 + 2).
Prototypes for severity of disease
Score = 1: a patient with chronic disease, admitted to hospital due to complications. The patient is weak but out of bed regularly. Protein re-

quirement is increased, but can be covered by oral diet or supplements in most cases.
Score = 2: a patient confined to bed due to illness, e.g. following major abdominal surgery. Protein requirement is substantially increased, but can be covered, although artificial feeding is required in many cases.
Score = 3: a patient in intensive care with assisted ventilation etc. Protein requirement is increased and cannot be covered even by artificial feeding. Protein breakdown and nitrogen loss can be significantly attenuated.

Annexe 3 : contre-indications opératoires issues du TNCD³⁹

Critères de non-opérabilité constituant une contre-indication absolue :

- Insuffisance respiratoire sévère (VEMS < 1L)
- Cirrhose décompensée (ascite, ictère, insuffisance hépatocellulaire, encéphalopathie), ou avec présence de varices œsophagiennes
- Insuffisance rénale chronique (créatininémie > 1,25N)
- Infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive
- Etat général OMS > 2
- Perte de poids > 20% non récupérée après renutrition

Critères de non-résécabilité

- Tumeur T4 envahissant les structures médiastinales suivantes : arbre trachéo-bronchique, récurrent, aorte sur plus de 90° de sa circonférence, corps vertébral. Les atteintes isolées de la plèvre ou du péricarde (T4) ne sont pas des contre-indications opératoires.
- Tumeur sus-carinaire de plus de 4 cm de diamètre. Les tumeurs de plus de 4 cm du tiers inférieur peuvent souvent être réséquées en étendant la résection aux organes de voisinage (pT4a).
- Métastases viscérales
- Les adénopathies à distance ne sont pas des contre-indications opératoires si elles peuvent être réséquées lors d'un curage ganglionnaire complémentaire (sauf les adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques qui sont des métastases).

LISTE DE REFERENCES

1. 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.* 2018;68:394-424
2. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p. Disponible à partir des URL : <http://www.santepubliquefrance.fr/> ; <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=home> ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr/> ; <https://www.e-cancer.fr/>
3. Arnold M, Laversanne M, Morris Brown L, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1247-1255
4. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol.* 2011;12:296-305.
5. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014;32:2416-22
6. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-84
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of

- individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391:1023-1075
8. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999-2007: Results from EURO CARE-5. *Eur J Cancer*. 2015;51:2144-2157
 9. Pasquer A, Renaud F, Hec F, et al. Is centralization needed for esophageal and gastric cancer patients with low operative risk? A nationwide study. *Ann Surg*. 2016;264:823-30
 10. Triboulet JP. Surgical treatment of squamous cell cancer of the esophagus. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999;23:507-12
 11. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus; with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg*. 1946;34:18-31
 12. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg*. 2000;232:353-361
 13. Voron T, Gronnier C, Pasquer A, Thereaux J, Gagniere J, Lebreton G, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction Siewert II: An oesophageal cancer better cured with total gastrectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2019;S0748-7983:30580-3
 14. McKeown KC. Total three-stage esophagectomy for cancer of the esophagus. *Br J Surg*. 1976;63:259-262
 15. Akiyama H, Miyazono H, Tsurumaru M, Hashimoto C, Kawamura T. Use of the stomach as an esophageal substitute. *Ann Surg*. 1978;188:606-10

16. Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:643–654
17. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 2002;347:1662-9
18. Perrachia A, Bardini R, Ruol A, Segalin A, Castoro C, Asolati M, et al. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus. *Hepatogastroenterology.* 1990;37:371-5.
19. Triboulet JP, Darras J, Vix M, Dromer D, Thevenie D. Les cancers de l'œsophage cervico-thoracique supérieur. *Chirurgie.* 1990;116:775-85.
20. D'Journo XB, Michelet P, Avaro JP, Giudicelli R, Fuentes P, Doddoli C et al. Respiratory complications after oesophagectomy for cancer. *Rev Mal Respir.* 2008;25:683-694
21. McMahon AJ, Russell IT, Ramsay G, Sunderland G, Baxter JN, Anderson JR et al. Laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative pain and pulmonary function. *Surgery.* 1994;115:533-9
22. Frazee RC, Roberts JW, Okeson GC, Symmonds RE, Snyder SK, Hendricks JC et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy. A comparison of postoperative pulmonary function. *Ann Surg.* 1991;213:651-4
23. Coelho JC, de Araujo RP, Marchesini JB, Coelho IC, de Araujo LR. Pulmonary function after cholecystectomy performed through Kocher's incision, a mini-incision, and laparoscopy. *World J Surg.* 1993;17:544-6
24. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Piqué JM et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2224-9

25. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:210-8
26. Kim W, Kim HH, Han Su, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg.* 2016;263:28-35
27. Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. *J R Coll Surg Edinb.* 1992;37:7-11
28. DePaula AL, Hashiba K, Ferreira EA, de Paula RA, Grecco E. Laparoscopic transhiatal esophagectomy with esophagogastroplasty. *Surg Laparosc Endosc Percut Tech.* 1995;5:1-5
29. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:152-162
30. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer : a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:1887-92
31. Haverkamp L, Seesing MF, Ruurda JP, Boone J, van Hillegersberg R. Worldwide trends in surgical techniques in the treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Dis Esophagus.* 2017;30:1-7
32. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling G, et al. Benchmarkig complications associated with esophagectomy. *Ann Surg.* 2019;269:291-298

33. Rutegard M, Lagergren P, Rouvelas I, Lagergren J. Intrathoracic anastomotic leakage and mortality after esophageal cancer resection: a population-based study. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:99-103
34. Lagarde SM, de Boer JD, ten Kate FJ, Busch OR, Obertop H, van Lanschot JJ. Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann Surg.* 2008;247:71-6
35. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, et al. The Impact of Severe Anastomotic Leak on Long-term Survival and Cancer Recurrence After Surgical Resection for Esophageal Malignancy. *Ann Surg.* 2015;262:972-80
36. Gooszen JAH, Goense L, Gisbertz SS, Ruurda JP, van Hillegersberg R, van Berge Henegouwen MI. Intrathoracic versus cervical anastomosis and predictors of anastomotic leakage after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg.* 2018;105:552-560
37. van Workum F, Slaman AE, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, Kouwenhoven EA, van Det MJ et al. Propensity Score-Matched Analysis Comparing Minimally Invasive Ivor Lewis Versus Minimally Invasive McKeown Esophagectomy. *Ann Surg.* 2018. doi: 10.1097/SLA.0000000000002982
38. van Workum F, Bouwense SA, Luyer MD, Nieuwenhuijzen GA, van der Peet DL, Daams F, et al. Intrathoracic versus Cervical Anastomosis after minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: study protocol of the ICAN randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17:505
39. G. Lledo, C. Mariette, J.-L. Raoul, L. Dahan, B. Landi, T. Conroy, G. Piessen, D. Tougeron, G. Créhange, V. Lepillez, P. Artru, A. Drouillard, J.-F. Bosset. «Cancer

de l'œsophage». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 09-2016, [En ligne] <http://www.tncd.org>

40. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36:623-650
41. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:50-7
42. Briez N, Piessen G, Bonnetain F, Brigand C, Carrere N, Collet D, et al. Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial – the MIRO trial. *BMC Cancer.* 2011;11:310
43. Low DE, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2015;262:286-94
44. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-96
45. Berlth F, Plum PS, Chon SH, Gutschow CA, Bollschweiler E, Hölscher AH. Total minimally invasive esophagectomy for esophageal adenocarcinoma reduces postoperative pain and pneumonia compared to hybrid esophagectomy. *Surg Endosc.* 2018;32:4957-4965
46. Souche R, Nayeri M, Chati R, Huet E, Donici I, Tuech JJ, et al. Thoracoscopy in prone position with two-lung ventilation compared to conventional thoracotomy during Ivor Lewis procedure: a multicenter case-control study. *Surg Endosc.* 2019. doi: 10.1007/s00464-019-06742-w

47. Elshaer M, Gravante G, Tang CB, Jayanthi NV. Totally minimally invasive two-stage esophagectomy with intrathoracic hand-sewn anastomosis: short-term clinical and oncological outcomes. *Dis Esophagus*. 2018;1:31
48. Schmidt HM, Gisbertz SS, Moons J, Rouvelas I, Kauppi J, Brown A, et al. Defining benchmarks for transthoracic esophagectomy: a multicenter analysis of total minimally invasive esophagectomy in low risk patients. *Ann Surg*. 2017;266:814-821
49. Kernstine KH, DeArmond DT, Karimi M, Van Natta TL, Campos JC, Yoder MR et al. The robotic, 2-stage, 3-field esophagolymphadenectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1847–1849
50. van der Sluis PC, van der Host S, May AM, Schippers C, Brosens LAA, Joore HCA et al. Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019;269:621-630
51. Briez N, Piessen G, Torres F, Lebuffe G, Triboulet JP, Mariette C. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *Br J Surg*. 2012;99:1547-53
52. Markar SR, Wiggins T, Antonowicz S, Zacharakis E, Hanna GB. Minimally invasive esophagectomy: lateral decubitus vs. prone positioning; systematic review and pooled analysis. *Surg Oncol*. 2015;24:212-9
53. Seesing MFJ, Goense L, Ruurda JP, Luyer MDP, Nieuwenhuizen GAP, van Hillegersberg R. Minimally invasive esophagectomy: a propensity score-matched analysis of semiprone versus prone position. *Surg Endosc*. 2018;32:2758-2765
54. Elliott JA, O'Byrne L, Foley G, Murphy CF, Doyle SL, King S, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiation on preoperative pulmonary physiology, postoperative

- respiratory complications and quality of life in patients with oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2019;106:1341-1351
55. Markar SR, Karthikesalingam A, Vyas S, Hashemi M, Winslet M. Hand-sewn versus stapled oesophago-gastric anastomosis: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:876-84
56. Honda M, Kuriyama A, Noma H, Nunobe S, Furukawa TA. Hand-sewn versus mechanical esophagogastric anastomosis after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2013;257:238-48
57. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M, et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg.* 2012;256:95-103
58. Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, Catalano PJ, Swanson S, Sugarbaker DJ et al. Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. *Ann Surg.* 2015;261:702-7
59. Maas KW, Biere SS, Scheepers JJ, Gisbertz SS, Turrado Rodriguez VT, van der Peet DL, et al. Minimally invasive intrathoracic anastomosis after Ivor Lewis esophagectomy for cancer: a review of transoral or transthoracic use of staplers. *Surg Endosc.* 2012;26:1795-802
60. Straatman J, van der Wielen N, Nieuwenhuijzen GA, Rosman C, Roig J, Scheepers JJ, et al. Techniques and short-term outcomes for total minimally invasive Ivor Lewis esophageal resection in distal esophageal and gastroesophageal junction cancers: pooled data from six European centers. *Surg Endosc.* 2017;31:119-126

61. Stenstra MHBC, van Workum F, van den Wildenberg FJH, Polat F, Rosman C. Evolution of the surgical technique of minimally invasive Ivor-Lewis esophagectomy: description according to the IDEAL framework. *Dis Esophagus*. 2019. doi: 10.1093/dote/doy079
62. Claassen L, van Workum F, Rosman C. Learning curve and postoperative outcomes of minimally invasive esophagectomy. *J Thorac Dis*. 2019;11:S777-S785
63. Tapias LF, Morse CR. Minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: description of a learning curve. *J Am Coll Surg*. 2014;218:1130-40
64. Ramage L, Deguara J, Davies A, Hamouda A, Tsigritis K, Forshaw M et al. Gastric tube necrosis following minimally invasive oesophagectomy is a learning curve issue. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95:329-34
65. van Workum F, Stenstra MHBC, Berkelmans GHK, Slaman AE, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS et al. Learning curve and associated morbidity of minimally invasive esophagectomy: a retrospective multicenter study. *Ann Surg*. 2019. 269;88-94
66. Wang Q, Wu Z, Chen G, Zhang S, Shen G, Wu M. Two-stage indicators to assess learning curves for minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66:362-369
67. Hernandez JM, Dimou F, Weber J, Almhanna K, Hoffe S, Shridhar R, et al. Defining the learning curve for robotic-assisted esophagogastrectomy. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1346-51
68. Sarkaria IS, Rizk NP, Grosser R, Goldman D, Finley DJ, Ghanie A, et al. Attaining proficiency in robotic-assisted minimally invasive esophagectomy while maximizing safety during procedure development. *Innovations*. 2016;11:268-73

69. Park S, Hyun K, Lee HJ, Park IK, Kim YT, Kang CH. A study of the learning curve for robotic oesophagectomy for oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53:862-870
70. Markar SR, Arya S, Karthikesalingam A, Hanna GB. Technical factors that affect anastomotic integrity following esophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:4274-4281
71. Veeramootoo D, Shore AC, Wajed SA. Randomized controlled trial of laparoscopic gastric ischemic conditioning prior to minimally invasive esophagectomy, the LOGIC trial. *Surg Endosc.* 2012;26:1822-1829
72. Kitagawa H, Namikawa T, Iwabu J, Fujisawa K, Uemura S, Tsuda S, et al. Assessment of the blood supply using the indocyanine green fluorescence method and postoperative endoscopic evaluation of anastomosis of the gastric tube during esophagectomy. *Surg Endosc.* 2018;32:1749-1754
73. Parameswaran R, Blazeby JM, Hughes R, Mitchell K, Berrisford RG, Wajed SA. Health-related quality of life after minimally invasive oesophagectomy. *Br J Surg.* 2010;97:525-31
74. Kauppila JH, Xie S, Johar A, Markar SR, Lagergren P. Meta-analysis of health-related quality of life after minimally invasive versus open oesophagectomy for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2017;104:1131-1140
75. Maas KW, Cuesta MA, van Berge Henegouwen MI, Roig J, Bonavina L, Rosman C, et al. Quality of life and late complications after minimally invasive compared to open esophagectomy: results of a randomized trial. *World J Surg.* 2015;39:1986-93
76. Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Health-related quality of life following hybrid minimally invasive versus open

esophagectomy for patients with esophageal cancer, Analysis of a Multicenter, Open-label, Randomized phase III controlled trial: the MIRO Trial. *Ann Surg.* 2019. doi: 10.1097/SLA.0000000000003559

77. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Daams F, Roig Garcia J, Bonavina L, et al. Minimally invasive versus open esophageal resection: three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: the TIME Trial. *Ann Surg.* 2017;266:232-236
78. Tapias LF, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Gaissert HA, Muniappan A, et al. Outcomes with open and minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy after neoadjuvant therapy. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1097-10

AUTEUR : MARTIN Louis

Date de Soutenance : 27 septembre 2019

Titre de la Thèse : Œsophagectomie mini-invasive selon Lewis-Santy pour cancer : impact de la thoracoscopie sur la morbidité opératoire

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : DES de chirurgie générale – DESC de chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : œsophagectomie totalement mini-invasive, œsophagectomie hybride, cancer de l'œsophage, morbidité opératoire, fistule anastomotique

Résumé :

Contexte : L'œsophagectomie pour cancer est une procédure complexe grevée d'une importante morbi-mortalité. Récemment, l'œsophagectomie mini-invasive a montré un bénéfice dans la réduction des complications majeures, notamment respiratoires lors de deux essais randomisés (essais TIME et MIRO) comparant l'approche mini-invasive hybride (temps abdominal coelioscopique et thoracotomie droite) ou l'approche totalement mini-invasive (temps abdominal et temps thoracique sous coelioscopie : TMIE) à l'œsophagectomie par voie ouverte. Cependant très peu d'études, notamment aucun essai randomisé, n'ont comparé l'œsophagectomie selon Lewis Santy par voie hybride à la TMIE.

Méthode : Les données, collectées prospectivement, de l'ensemble des patients opérés d'un Lewis Santy avec temps abdominal coelioscopique entre janvier 2010 et mai 2019 dans notre centre ont été analysées. Le critère de jugement principal était la survenue de complications majeures à 30 jours (Dindo-Clavien \geq III). Les critères de jugement secondaires incluaient les paramètres opératoires, la morbidité opératoire et la mortalité à 30 et 90 jours, ainsi que la qualité de résection oncologique.

Résultats : 497 patients ont été inclus, 439 dans le groupe hybride et 58 dans le groupe TMIE. Cent quarante-deux patients (28.6%) ont présenté une complication post-opératoire majeure, 19 patients (32.8%) dans le groupe TMIE et 123 (28%) dans le groupe hybride. La voie d'abord totalement mini-invasive permettait de réduire significativement les complications respiratoires (25.9% vs 42.3%, $p=0,017$), notamment majeures (13.8% vs 28.8%, $p=0,032$) mais au prix d'un taux de fistule anastomotique plus élevé (37.9% vs 10.3%, $p<0,001$), principalement de grade I. Le taux de résection complète (R0) (94.8% vs 96.6%) et le nombre de ganglions prélevés (25,27 vs 26,24) étaient comparables. La mortalité à 30 et 90 jours dans les groupes TMIE et hybride était respectivement de 0 et 3,4% versus 1,6% et 5% ($p = 1$).

Conclusion : L'approche totalement mini-invasive est grevée d'un taux de fistule anastomotique significatif, probablement lié à une courbe d'apprentissage non encore atteinte, limitant les bénéfices de cette approche concernant les complications respiratoires. Les difficultés techniques engendrées par l'anastomose intra-thoracique, dont les modalités ne sont pas encore standardisées, restent une préoccupation majeure.

Composition du Jury :

Président : Pr Guillaume PIESSEN

Assesseurs : Pr Mehdi KAROUI

Pr Eric KIPNIS

Dr Thibault VORON – directeur de thèse

