

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

# IMPACT DU RAPPORT NEUTROPHILES LYMPHOCYTES SUR LE PRONOSTIC DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER GASTRIQUE

MEMOIRE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN CHIRURGIE GENERALE

**Dr. Abdelmalek QUSADDEN**  
Professeur de l'enseignement Supérieur  
Responsable du Service de Chirurgie A  
Hôpital des Spécialités Fès  
Centre Hospitalo-universitaire Hassan II

PRESENTEE PAR  
DOCTEUR JALILA TERS

**Dr. Ouadli MOUAQIT**  
Professeur Agrégé C.H.U Hassan II  
Chirurgie Digestive et Endocrinienne

Sous la direction du Professeur Mouaqt Ouadli

JUIN 2022

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

# IMPACT DU RAPPORT NEUTROPHILES LYMPHOCYTES SUR LE PRONOSTIC DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER GASTRIQUE

MEMOIRE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN CHIRURGIE GENERALE

PRESENTEE PAR  
DOCTEUR JALILA TERS

Sous la direction du **Professeur Mouaqit Ouadii**

JUIN 2022

# PLAN

INTRODUCTION.....	4
MATERIEL ET METHODE .....	7
1.Type d'étude et population étudiée .....	8
2.Collecte des données .....	8
3.Analyse statistique .....	9
RESULTATS .....	10
<b>A-ETUDE DESCRIPTIVE.....</b>	<b>11</b>
1.Fréquence.....	11
2.Epidémiologie .....	11
3. Antecedants des patients .....	13
4.Facteurs de risques .....	13
5.Durée de consultation .....	14
6.Signes fonctionnels .....	15
7. FOGD.....	16
8.Type histologique .....	17
9.Examens paracliniques .....	18
10.Bilan biologique .....	18
11.Chimiothérapie néoadjuvante.....	18
12.Traitement chirurgical.....	18
13.CLASSIFICATION TNM.....	20
14.Embols vasculaires.....	20
15.Effraction capsulaire .....	20
16.Engainement perinerveux.....	21
17.Traitement médical .....	21
18.Complications.....	21
19.Survie globale .....	22

<b>B-ETUDE ANALYTIQUE.....</b>	<b>23</b>
1.Association du rapport NLR avec les variables clinicopathologiques .....	23
2.Analyse multivariée.....	26
3.Effets du rapport NLR sur le pronostic .....	27
4.Effets des autres paramètres clinicopathologiques sur la survie globale .	28
5.Analyse multivariée.....	30
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>31</b>
<b>LIMITE DE L'ETUDE .....</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVE.....</b>	<b>38</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>39</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>43</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>46</b>

# INTRODUCTION

Le cancer gastrique est un problème de santé mondial. Chaque année, environ 990 000 personnes sont diagnostiquées de cancer gastrique, dont environ 738 000 meurent de cette maladie, faisant du cancer gastrique le quatrième cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde malgré la baisse de son taux d'incidence ces dernières années [1-3].

La réponse inflammatoire de l'organisme joue un rôle important dans l'apparition et le développement des cellules tumorales, elle inhibe l'apoptose, favorise l'angiogenèse et provoque des altérations de l'ADN cellulaire favorisant ainsi la croissance et la prolifération tumorales[4].

Elle peut aussi entraîner des modifications du nombre de globules blancs périphériques, ce qui se traduit par une augmentation du nombre de neutrophiles et une diminution du nombre de lymphocytes [5].

Plusieurs études se sont intéressées sur l'étude des marqueurs de l'inflammation et leur association avec la progression tumorale tels que le rapport neutrophiles-lymphocytes (NLR), le rapport plaquettes-lymphocytes (PLR), le rapport C-réactive protéine/albumine (CRP/Alb), l'hémoglobine et le rapport monocytes-lymphocytes [4,6].

Ces marqueurs sont rapides, reproductibles, facile à réaliser et ne nécessitent pas de matériel spécial.

D'autres études ont démontré que le rapport neutrophiles -lymphocyte est étroitement lié au pronostic de plusieurs cancers comme le cancer du foie, le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer de la vessie et certains cancers du poumon[5]. Cependant, les études qui se sont concentrées sur l'étude du rapport neutrophile-lymphocyte et sa relation avec le cancer gastrique sont rares [5].

Compte tenu de cette situation, la présente étude vise à étudier la valeur du rapport neutrophiles-lymphocytes préopératoire et son impact sur le pronostic du cancer gastrique résecable en délimitant l'association entre un rapport NLR élevé et les facteurs clinicopathologiques des patients.

# MATERIEL ET METHODES

## 1.Type d'étude et population étudiée

C'est une étude rétrospective transversale incluant tous les patients opérés pour ADK gastrique confirmé histologiquement sur une période de 5 ans s'étalant de Janvier 2017 à Décembre 2021 au service de chirurgie viscérale de CHU de Fès.

Les patients ont subi une résection radicale comportant une gastrectomie totale ou partielle, parfois élargie aux organes de voisinage afin d'avoir des marges de résection saines avec curage ganglionnaire.

Ont été exclus de l'étude les patients ayant une infection concomitante active, les tumeurs métastatiques et les résection R1 .

## 2.Collecte des données

Le recueil des données a été réalisé au moyen d'une fiche d'exploitation comportant Les caractéristiques cliniques du patient : l'âge, le sexe, le siège de la tumeur, la taille tumorale, le type histologique, le type de chirurgie, le traitement médical, le résultat anatomopathologique, les marqueurs tumoraux, le nombre de ganglions métastatiques, les embols vasculaires , l'engainement perinerveux et les complications post-opératoires.

L'exploitation des dossiers a été faite sur le support électronique Hosix à l'aide de l'identifiant du patient.

Les tumeurs ont été classées selon la stadification TNM 8 eme edition.

Des prélèvements sanguins comportant une numération formule sanguine avec le nombre de neutrophiles et lymphocytes ont été faits 2 semaines avant tout acte médical.

Le rapport neutrophiles lymphocytes (NLR) a été calculé en divisant le nombre absolu de neutrophiles par le nombre absolu de lymphocytes.

La survie globale (SG) a été statué en calculant le temps entre les données de diagnostic et la date de décès, la date de la dernière visite ou la date de la fin d'étude.

### 3.Analyse statistique

La valeur seuil optimale du rapport NLR a été estimée par la courbe de ROC , en calculant l'air sous la courbe , la sensibilité et la spécificité .

L'association du rapport NLR avec les données clinicopathologiques a été effectuée par le test ch2.

La méthode de Kaplan–Meier et le test log– rank ont été utilisés pour calculer et comparer les courbes de survie.

Les variables susceptibles d'affecter le rapport NLR ont été évaluées par régression logistique .

Des analyses de survie univariées et multivariées ont également été menées à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox, dont  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

La saisie des données a été faite sur une feuille de calcul de Microsoft Excel 2013.

Les analyses statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel SPSS version 16.

# RESULTATS

## A-ETUDE DESCRIPTIVE

### 1.Fréquence

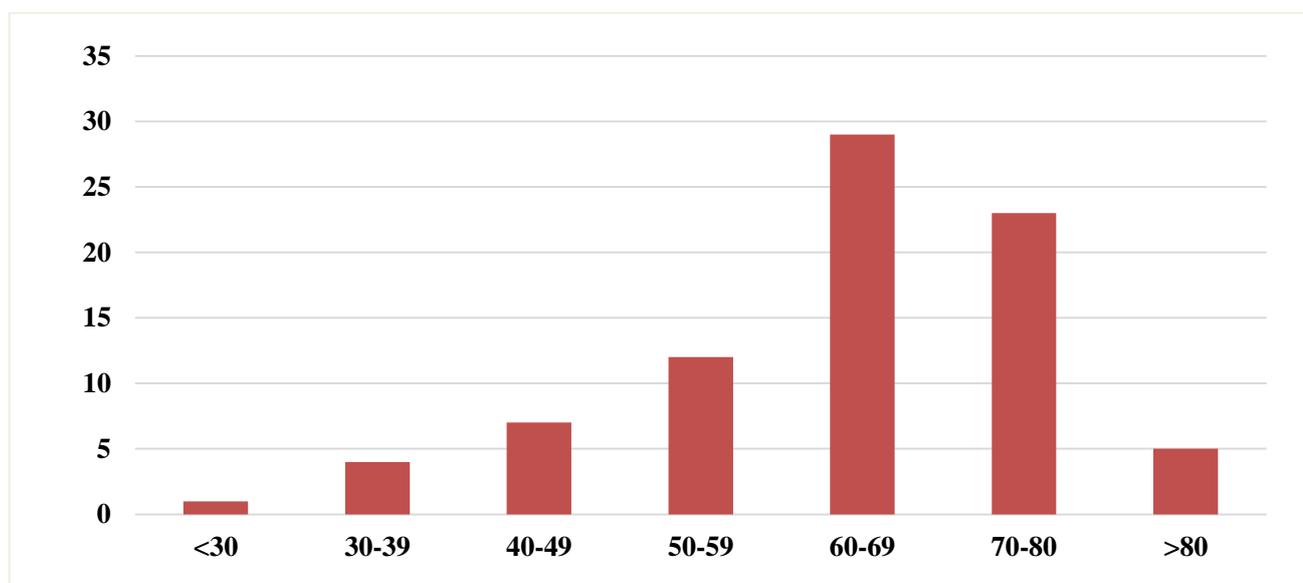
Un total de 81 patients opérés pour ADK gastrique sur une période de 5 ans allant de janvier 2017 à Décembre 2021 a été inscrit à l'étude.

### 2.Epidémiologie

#### ➤ Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge de nos patients est de 63 ans avec des extrêmes de 24 et 85 ans et un écart type de 12.48.

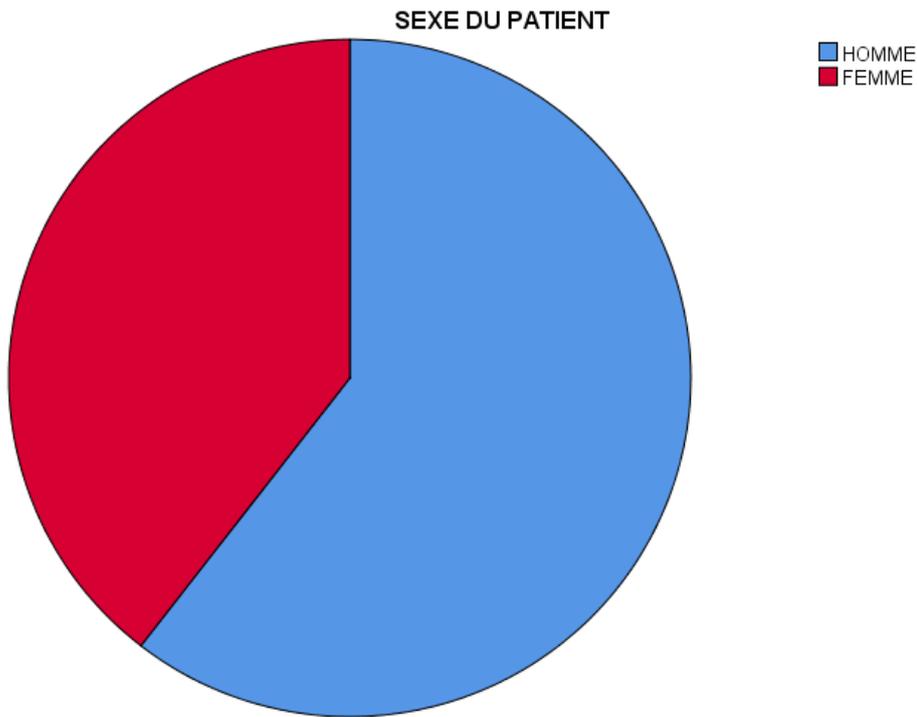
64% de nos patients ont un âge situé entre 60 et 80 ans. (figure 1)



**Figure 1** : Répartition par tranche d'âge

➤ Répartition selon le sexe

On note une prédominance du sexe masculin dans notre étude avec 49 hommes (60.5%) et 32 femmes (39.5%) soit un sexe ratio de 1.53 (**figure 2**).



**Figure 2** : Répartition selon le sexe

### 3. Antecedants des patients

Le tableau suivant résume les différents antécédents retrouvés chez les patients de notre série

**Tableau1** : Antécédents des patients

ATCD	Fréquence	Pourcentage
Patients sans ATCD	50	61,7
Diabète	10	12,3
HTA	8	9,9
Asthme	1	1,2
Ulcère	5	6,2
Diabète et HTA	1	1,2
Hypothyroïdie	2	2,5
Anémie	1	1,2
Adénome de la prostate	2	2,5
Syndrome vestibulaire	1	1,2

### 4. Facteurs de risques

➤ **Le tabac**

Représente le facteur de risque le plus fréquent, il est présent chez 22 patients soit 26.83%

➤ **L'alcool**

Présent chez 5 patients Il représente 6.10%

➤ **L'ulcère**

6 patients avaient des antécédents d'ulcère

➤ **La gastrite**

Était présente chez 9 patients soit 10.98%

➤ **Les polypes**

Sont présents chez 3 patients soit 3.7% (tableau 2).

**Tableau 2** : résume les facteurs de risque chez les patients

facteurs de risque	N	%
Alcool	5	6,10
Tabac	22	26,83
ATCD familiaux	6	7,32
HNPCC	0	0,00
PAF	0	0,00
Ulcère	6	7,32
Gastrite	9	11,1
Polype	3	3.7
ATCD de gastrectomie	0	0,00
Maladie de Biermer	1	1.2
aucun facteur de risque	29	23.49

## **5.Durée de consultation**

Le délai de consultation varie entre 1 mois et 2 ans , le délai moyen de consultation est de 5 mois ; 2 patients ont consulté le jours même de la symptomatologie dans un état de tumeur perforée.

## 6. Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels retrouvés chez les patients sont résumés dans le (tableau 3)

**Tableau 3** : signes fonctionnels retrouvés chez les patients de notre série

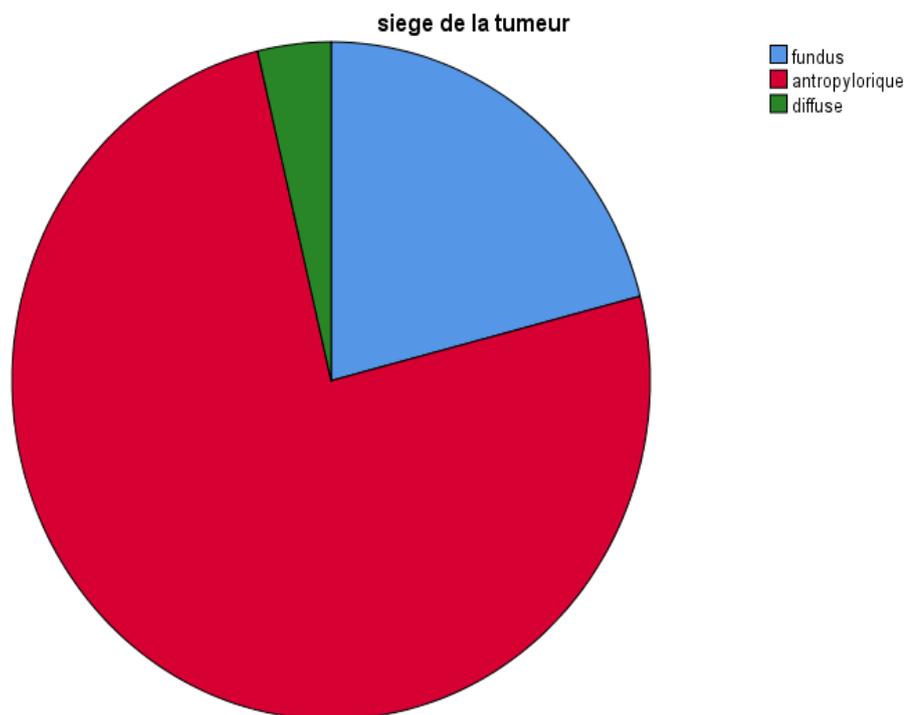
SYMPTOMES	N	%
Anémie	2	2
Épigastralgie	45	56
Hématémèse	18	22
Hémorragie abondante	1	1
Tm perforée	2	2
Vomissements	13	16
Amaigrissement	81	100

## 7.FOGD

### ➤ Siège de la tumeur

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen par FOGD.

61 patients avaient une tumeur située au niveau antropylorique soit (75.3%) , 17 patients avaient une tumeur au niveau du fundus (21%) et 3 patients avaient une forme diffuse soit (3.7 %). **(figure3)**



**Figure 3** : siège de la tumeur en FOGD

### ➤ Forme macroscopique

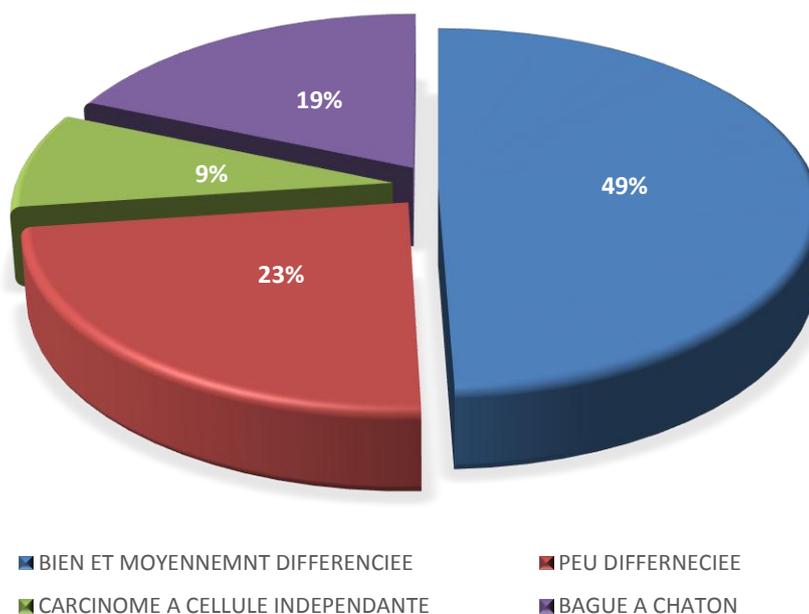
La FOGD a objectivé une prédominance de la forme ulcérobourgeonnante chez 47 patients soit 58%, la forme ulcérée était présente chez 16 patients (soit 19.8%), la forme sténosante chez 14 patients (17.3%) , 3 patients présentaient une linite gastrique (3.7%) et un patient présentait une forme polyploïde (1.2%) **(tableau 4)**.

**Tableau 4:** résumant les différentes formes macroscopiques objectivées en FOGD

FOGD	Fréquence	Pourcentage
Ulcérée	16	19,8
Polyploïde	1	1,2
ulcerobourgeonnante	47	58,0
Sténosante	14	17,3
Linite gastrique	3	3,7
Total	81	100,0

## 8. TYPE HISTOLOGIQUE

Le type histologique varie entre l'adénocarcinome bien et moyennement différencié 49% le carcinome peu différencié 23% le carcinome en bague à chaton 19% et le carcinome à cellule indépendantes 9% (figure 4).



**Figure 4 :** répartition selon le type histologique

## 9. Examens paracliniques

Tous nos patients ont bénéficié d'une TDM TAP et a objectivé une tumeur localement avancée dans 33.3 % des ADP locorégionales dans 13.6% une tumeur localisée dans 44.4%.

La TDM était normale dans 3.7% ne visualisant pas les tumeurs de petite taille.

Elle a par contre visualisé un cas de linite gastrique soit 1.2% et un pneumopéritoine dans un cas de tumeur perforée.

La taille moyenne des tumeurs était de 5 cm.

## 10.Bilan biologique

Tous nos patient ont bénéficié d'une NFS , avec nombre de plaquettes , de dosage d'albumine ; de TP et de marqueurs tumoraux ACE ou CA 19-9 .

33 patients étaient anémiques à l'admission.

## 11.Chimiothérapie néoadjuvante

51 patients n'ont pas reçu une chimiothérapie néoadjuvante soit 63% et ont été opérés d'emblée.

## 12.Traitement chirurgical

La consultation préanesthésique et l'évaluation de l'état nutritionnelle a été faite chez tous nos patients.

### ➤ Type de chirurgie et curage

41 de nos patients ont bénéficié d'une gastrectomie totale ,une gastrectomie 4/5 a été réalisée chez 34 patients , une gastrectomie élargie à la VB chez 5 patients, et une gastrectomie élargie au colon transverse chez un patient ( **tableau 5**).

Les anastomoses réalisées étaient une anastomose oesojejunale sur anse en Y chez 32 patients, une anastomose oesojejunale sur anse en omega chez 12 patients

Une anastomose gastrojejunale sur anse en Y chez 19 patients et une anastomose gastrojejunale sur anse en oméga chez 18 patients.

97.5% de nos patients ont reçu un curage D1 /2.

**Tableau 5** : type de chirurgie réalisée

TYPE DE CHIRURGIE	N	%
GASTRECTOMIE TOTALE ELARGIE à la VB	5	6,2
GASTRECTOMIE ELARGIE AU COLON	1	1,2
GASTRECTOMIE TOTALE	41	50,6
GASTRECTOMIE4/5	34	42,0
Total	81	100

➤ Voie d'abord

78 patients ont été opérés par laparotomie , 2 patients par laparoscopie et un patient par laparoscopie convertie en laparotomie.

➤ Résection

Tous nos patients ont bénéficié d'une résection R0.

### 13.CLASSIFICATION TNM

La classification TNM des pièces opératoires est résumée sur le (tableau 6).

**Tableau 6** : Classification TNM des pièces opératoires

Classification TNM	Fréquence	Pourcentage
T1N0M0	11	13,6
T1N2M0	1	1,2
T2N0M0	5	6,2
T2N2M0	1	1,2
T3N0M0	22	27,2
T3N1M0	13	16,0
T3N2M0	10	12,3
T3N3aM0	6	7,4
T3N3bM0	4	4,9
T3N3bM0	1	1,2
T4aN0M0	2	2,5
T4aN2M0	1	1,2
T4aN3aM0	3	3,7
T4bN1M0	1	1,2

### 14.Embols vasculaires

24 patients avaient des embols vasculaires à l'examen anatomopathologique.

### 15.Effraction capsulaire

31 patients avaient une effraction capsulaire.

## 16.Engainement perinerveux

22 patients avaient un engainement perinerveux.

## 17.Traitement médical

50 patients dans notre série ont reçu une chimiothérapie adjuvante, 20 patients ont reçu une RCC postopératoire, 2 ont reçu une chimiothérapie palliative , et 9 patients ont bénéficié d'une simple surveillance.

## 18.Complications

Les complications survenant en postopératoire sont résumées sur le( **tableau 7** )

**Tableau 7** : Complications postopératoires

Complications	Fréquence	Pourcentage
Vomissements incoercible	4	4,9
Détresse respiratoire	3	3,7
Fistule anastomotique	4	4,9
Suites simples	55	67,9
Pneumopathie	5	6,2
PPO	1	1,2
Embolie pulmonaire	3	3,7
Thrombopénie sévère	1	1,2
bilome	1	1,2
Lâchage anastomotique	2	2,5
Douleur abdominale	1	1,2
Hémorragie abdominale	1	1,2

## 19.Survie globale

La survie globale variait entre 1 mois et 60 mois avec une moyenne de 19 mois.

12 patients ont décédé.



**Figure 5** : pièce de gastrectomie totale

## **B-ETUDE ANALYTIQUE**

Le rapport NLR a été calculé selon la courbe ROC et la valeur de 2.55 a été définie comme valeur critique avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 57.4%.

Les patients ont été ensuite stratifiés en 2 groupes : un groupe avec  $NLR \geq 2.55$  et un groupe avec  $NLR < 2.55$

### **1.Association du rapport NLR avec les variables clinicopathologiques**

38 patients avaient un rapport  $NLR \geq 2.55$  soit (46.9%) et 43 patients avaient un  $NLR < 2.55$  soit (53.1%).

L'analyse univariée du rapport NLR avec les paramètres clinicobiologique n' a pas objectivé une association significative entre les 2 groupes  $NLR \geq 2.55$  et  $NLR < 2.55$  en terme d'âge , de taille tumorale, de grade de la tumeur , de type de chirurgie, de siège de la tumeur , de statut ganglionnaire, des marqueurs tumoraux de type histologique, de complications post opératoires de présence d'embol vasculaire , d'engainement perinerveux ou d'effraction capsulaire ; tandis qu'une différence a été statiquement significative en ce qui concerne le sexe ( $p < 0.001$ ) , le taux des plaquettes ( $p = 0.013$ ) et le taux des lymphocytes préopératoire ( $p < 0.001$ ).

En effet , le sexe masculin , le taux de plaquettes  $\geq 253000/mm^3$  et de lymphocyte  $< 1600 /mm^3$  en préopératoire sont susceptible d'augmenter le rapport NLR. (tableau8)

**Tableau 8** : résultat de l'analyse univariée du rapport NLR avec les paramètres clinicopathologiques

Paramètres		NLR<2.55	NLR≥2.55	p
AGE	<65 ans	25 (56.8%)	19 (43.2%)	0.46
	≥65 ans	18 (48.6%)	19 (51.4%)	
SEXE	Homme	18 (36.7%)	31 (63.3%)	<0.001
	Femme	26 (81.3%)	9 (18.8%)	
Origine	Urbaine	37(86%)	32(84.2%)	0.816
	Rurale	6(14%)	6(15.8%)	
Morbidity	Présente	18(41.9%)	13(34.2%)	0.480
	Absente	25(58.1%)	25(65.8%)	
ATCD alcoolotabagiques	Présents	10(23.03%)	10(26.3%)	0.750
	Absents	33(76.7%)	28(73.7%)	
Durée de la symptomatologie	< 6 mois	24(55.8%)	25(65.8%)	0.359
	≥6 mois	19(44.2%)	13(34.2%)	
Localisation	Fundus	8(47.1%)	9(52.9%)	0.84
	Antropylorique	34(54.8%)	28(45.2%)	
	Diffuse	1(50%)	1(50%)	
Taille de la tumeur	<5 cm	19 (48.7%)	20 (51.3%)	0.44
	≥5 cm	24 (57.1%)	18(42.9%)	

**Impact du rapport neutrophiles lymphocytes sur le pronostic des patients atteints de cancer gastrique**

<b>Chimiothérapie néoadjuvante</b>	Non Faite	25 (49%)	26(51%)	0.33
	Faite	18(60%)	12(40%)	
<b>Type de curage</b>	D1	0 (0.0%)	1(100%)	0.31
	D1 /2	43(54.4%)	36(45.6%)	
	D2	0(0.0%)	1(100%)	
<b>Type de chirurgie</b>	Gastrectomie totale	23(50%)	23(50%)	0.52
	Gastrectomie partielle	20(57.1%)	15(42.9%)	
<b>Type histologique</b>	Bien et moyennement différencié	22(57.9%)	16(42.1%)	0.30
	Peu différencié	8(47.1%)	9(25%)	
	ADCI	6(75%)	2(25%)	
	Carcinome en bague à chaton	7(38.9%)	11(61.1%)	
<b>Effraction capsulaire</b>	Présente	14(45.2%)	17(54.8%)	0.26
	Absente	29(58%)	21(42%)	
<b>Embols vasculaires</b>	Présents	14(58.3%)	10(41.7%)	0.53
	Absents	29(50.9%)	28(49.1%)	
<b>Engainement nerveux</b>	Présent	13(59.1%)	9(40.9%)	0.50
	Absent	30(50.8%)	29(49.2%)	
<b>Stade de la tumeur</b>	T1	4(80%)	1(20%)	0.60
	T2	3(50%)	3(50%)	
	T3	29(50.9%)	28(49.1%)	
	T4	3(42.9%)	4(57.1%)	

Impact du rapport neutrophiles lymphocytes sur le pronostic des patients atteints de cancer gastrique

Statut ganglionnaire	N0	22(55%)	18(45%)	0.82
	N1	14(53.8%)	12(46.2%)	
	N2	3(37.5%)	5(62.5%)	
	N3	4(57.1%)	3(42.9%)	
Traitement adjuvant	Non fait	4(44.4%)	5(55.6%)	0.37
	RCC	10(50%)	10(50%)	
	Chimiothérapie adjuvante	29(58%)	21(42%)	
	Chimiothérapie palliative	0(0.0%)	2(100%)	
Taux de plaquettes	<253000	26(66.7%)	13(33.3%)	0.018
	≥253000	17(40.5%)	25(59.5%)	
Taux de lymphocytes	<1600	5(16.1%)	26(83.9%)	<0.001
	≥1600	33(52.8%)	8(19.5%)	
ACE	<10ng/ml	36(50.7%)	35(49.3%)	0.25
	≥10ng/ml	7(70%)	3(46.9%)	
CA19-9	<37ng/ml	42(53.02%)	37(46.8%)	0.92
	≥37ng/ml	1(50%)	1(50%)	
Complications postopératoires	Présentes	14(53.8%)	12(46.2%)	0.92
	Absentes	29(52.7%)	26(47.3%)	

## 2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, le taux de plaquettes  $\geq 253000/\text{mm}^3$  et le taux de lymphocytes  $< 1600/\text{mm}^3$  étaient des facteurs de risques susceptibles d'augmenter le rapport NLR indépendamment des autres facteurs avec un  $\text{Ora} = 5.639$  ( IC 95% [1.144 -22.01],  $p=0.013$ ) pour le taux de plaquettes et  $\text{Ora}=0.036$  (IC 95% [0.009 - 0.143],  $p<0.001$ ) pour le taux de lymphocytes ( **tableau 9**).

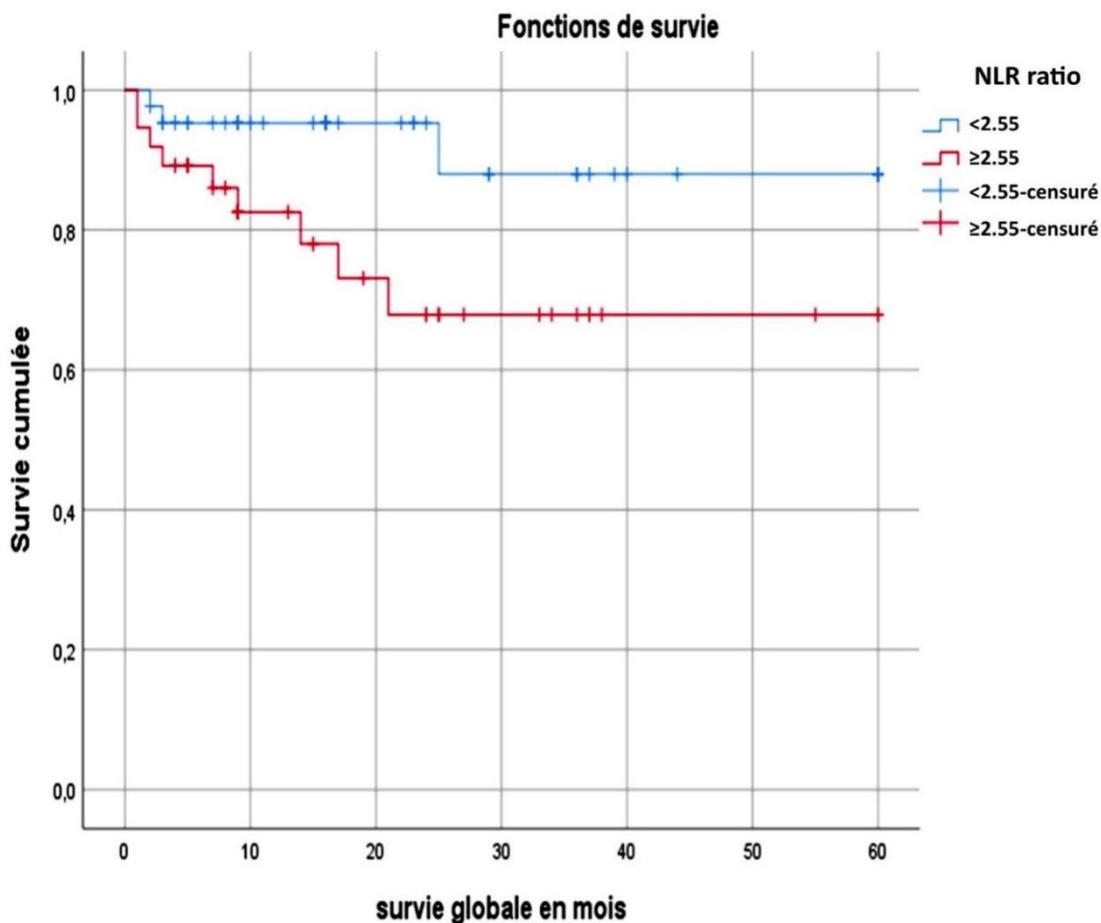
**Tableau 9:** résultats de l'analyse multivariée du rapport NLR avec les paramètres clinicopathologiques

Paramètres	p	ORa	IC 95%
Taux de plaquettes	<b>0.013</b>	<b>5.639</b>	<b>(1.1445 -22.01)</b>
Taux de lymphocytes	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.036</b>	<b>(0.009 - 0.143)</b>
Sexe	0.433	1.659	(0.468 - 5.882)

### 3.Effets du rapport NLR sur le pronostic

Dans cette étude, une analyse descriptive de la courbe de survie selon le modèle de Kaplan Meier indique que la médiane de survie est de 54.51 mois pour le groupe NLR <2.55 versus 44.61 mois pour le groupe à NLR  $\geq 2.55$ .

Après analyse par le test de Log-Rank, la différence entre les deux courbes de survie était significative ( $p=0.038$ ) avec une meilleure courbe de survie chez les patients ayant un rapport NLR <2.55 (Figure 6).



**Figure 6** : courbe de survie de Kaplan–Meier : survie globale en fonction du rapport NLR

## 4.Effets des autres paramètres clinicopathologiques sur la survie

### globale

#### ➤ Le sexe

Aucune différence significative n'a été observée entre les hommes et les femmes ( $p=0.25$ ).

#### ➤ Le taux de lymphocyte

Une corrélation significative a été détectée entre le taux de lymphocytes et la SG ( $p=0.049$ ) avec une médiane de survie de 45 mois chez le groupe avec un taux de lymphocytes  $<1600 /\text{mm}^3$  versus 54 mois pour le groupe à lymphocytes  $>1600/\text{mm}^3$ .

#### ➤ Le traitement néoadjuvant

La SG est de 55 mois chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante versus 46 mois chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement néoadjuvant mais la différence n'est pas significative ( $p=0.09$ ).

#### ➤ Le statut ganglionnaire

Une différence significative a été détectée chez les patients présentant des métastases ganglionnaires sur la SG par rapports aux patients ne présentant pas de métastases ganglionnaire ( $p=0.018$ ).

#### ➤ Le traitement adjuvant

Les patients qui ont bénéficié d'une thérapie adjuvante ont une meilleure survie globale ( $p=0.002$ ).

#### ➤ Les complications postopératoires

La survenue de complications en postopératoire affecte significativement la survie globale ( $p=0.001$ ).

L'analyse univariée a montré que les paramètres susceptible d'affecter la survie globale sont les métastases ganglionnaires ( $p=0.018$ ), le taux de lymphocyte  $<1600 /\text{mm}^3$  ( $p=0.049$ ), l'absence de traitement adjuvant ( $p=0.002$ ),

la survenue de complications en postopératoire ( $p=0.001$ ) ; et le  $NLR \geq 2.55$  ( $p=0.038$ ) et aucune association significative n'a été observée pour les autres paramètres( tableau 10).

**Tableau 10:** résultat de l'analyse univariée des paramètres clinicopathologiques avec la SG

Paramètres	p
Âge	0.094
Sexe	0.25
ATCD	0.760
Durée de symptomatologie	0.722
Siège de la tumeur	0.469
Taille de la tumeur	0.890
Thérapie néoadjuvante	0.830
Type de curage	0.832
Type de chirurgie	0.703
Type histologique	0.343
Efraction capsulaire	0.843
Embols vasculaires	0.171
Engainement perinerveux	0.202
Stade de la tumeur	0.320
Métastases ganglionnaires	0.018
Thérapie adjuvante	0.002
Complications post-opératoires	0.001
Taux de plaquettes	0.065
Taux de lymphocytes	0.049
ACE	0.11
CA19-9	0.558
NLR	0.038

## 5.L'analyse multivariée

L'étude de ces paramètres en analyse multivariée selon le modèle de Cox a montré que les métastases ganglionnaires , l'absence de traitement adjuvant , la survenue de complications postopératoires et le rapport  $NLR \geq 2.55$  constituent des facteurs pronostiques indépendants de la survie globale des patients. (tableau11).

Le rapport  $NLR \geq 2.55$  constitue donc un facteur de mauvais pronostic du cancer gastrique résécable (Ora=4.34 IC 95% [1.09–17.32],  $p=0.037$ ).

**Tableau 11** : résultat de l'analyse multivariée sur la SG

Paramètres	p	ORa	IC(95%)
Métastases ganglionnaires	0.026	2.012	(1.087 –3.726)
Complications postopératoires	0.025	4.516	(1.204 –16.939)
Traitement adjuvant	0.016	0.426	(0.212 –0.854)
Rapport NLR	0.037	4.349	(1.092–17.328)

# DISCUSSION

Le cancer gastrique est l'un des cancers les plus fréquents, avec une mortalité classée au deuxième rang parmi toutes les tumeurs malignes. Bien que son incidence ait diminué ces dernières années, le pronostic reste sombre, puisque le taux de survie à 5 ans ne dépasse pas 25% [5,7,8].

Le pronostic du cancer gastrique se base essentiellement sur la classification TNM qui se concentre principalement sur le comportement de la tumeur. Cependant, le pronostic varie même chez des patients ayant le même stade de la maladie [9,10]. Par conséquent, des paramètres supplémentaires doivent être définis pour mieux identifier les facteurs pronostiques, afin de permettre des thérapies adaptées. La relation entre le système immunitaire et la cancérogenèse est actuellement l'un des sujets les plus étudiés. Une cellule tumorale, pour se développer, nécessite des facteurs intrinsèques et extrinsèques, à savoir un stroma tumoral ou microenvironnement tumoral (TME), terme qui a été décrit pour la première fois en 1889 par Stephen Paget [10,11].

Ce TME comporte toutes les cellules non tumorales qui entourent la tumeur et participent à son développement, il contient des cellules épithéliales, des cellules vasculaires, adipeuses, des cytokines, des chimiokines, des fibroblastes et des cellules immunitaires. Ces dernières participent à la fois à l'immunité antitumorale et pro-tumorale en favorisant la prolifération et l'angiogenèse des cellules cancéreuses [11,12].

Dans les tumeurs avancées, un taux élevé de protéines C-réactives préopératoires et/ou des plaquettaire a été fréquemment observé et associé à un mauvais pronostic des patients [12].

De même, la réponse inflammatoire de l'organisme face aux cancers peut entraîner des modifications du nombre de GB circulants avec une augmentation du nombre des neutrophiles et une diminution du nombre de lymphocytes [5].

Cette augmentation du nombre des neutrophiles au dépend d'une lymphopénie diminue la réponse immunitaire antitumorale et entraîne la progression tumorale favorisant par la suite les métastases et l'évolution défavorable des patients cancéreux [10].

En effet les neutrophiles agissent par 2 mécanismes, ils produisent des facteurs de pro-angiogenèse notamment le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, favorisant par la suite la progression tumorale et inhibent l'action antitumorale des lymphocytes T-actives et l'activité cytolytique des lymphocytes T-cytotoxiques [13-15].

Ainsi, le rapport neutrophiles /lymphocytes NLR pourrait être utilisé comme un bon indicateur de l'état inflammatoire systémique des patients cancéreux [5].

Ces dernières années, plusieurs études se sont concentrées sur la corrélation de ce rapport avec le mauvais pronostic des cancers après résection tumorale. (Mallappa et al, en 2012) ont identifié le rapport NLR préopératoire élevé comme facteur prédictif de la récurrence tumorale dans le cancer colorectal [16].

D'autres auteurs ont rapporté qu'un rapport NLR augmenté était associé à un mauvais pronostic dans le cancer de l'ovaire, et certains cancers du poumon [17].

Dans les sarcomes utérins,( Kim et al, en 2010) ont démontré que le rapport NLR pourrait constituer un moyen préopératoire utile pour distinguer les sarcomes des tumeurs bénignes mieux que le CA-125 [18].

La première étude se penchant sur l'association du rapport NLR avec le cancer gastrique a été publiée en 1998 [8].

Plusieurs études ont démontré par la suite qu'un rapport NLR élevé est associé à un pronostic défavorable des patients atteints de cancer gastrique. Ainsi donc le rapport NLR a été défini comme facteur pronostic indépendant de la survie globale (SG) et de la survie sans récurrence (SSR) du cancer gastrique [7].On estimait qu'il y a une

augmentation de 10% du risque de décès dû au cancer gastrique pour chaque point d'augmentation du rapport NLR [19].

En effet , l'infection à l'*Helicobacter pylori*, se caractérisant par un infiltrat inflammatoire riche en neutrophiles et lymphocytes, constitue un microenvironnement propice à la progression tumorale [7].

Jung et al ont montré qu'un rapport NLR > 2 était un facteur indépendant affectant la survie globale dans les cancers gastriques stade III et IV [20].

Shimada et al ont étudié 1028 patients atteints de cancer gastrique ayant bénéficié d'une chirurgie R0 et ont constaté que le taux de survie à 5 ans des patients avec un rapport NLR > 4 était significativement inférieur à celui des patients avec un rapport NLR < 4 ils ont conclu que le rapport NLR est un facteur indépendant affectant la survie globale [12].

Une méta-analyse récente de Sun et al regroupant les résultats de 19 études avec 5431 patients a indiqué qu'un rapport NLR élevé avant le traitement constituait un facteur significatif de mauvais pronostic chez les patients atteints de cancer gastrique à un stade avancé [6].

D'autres études ont constaté qu'un rapport NLR élevé était un facteur de risque indépendant sur la survie sans maladie et la survie globale chez les patients atteints de cancer gastrique avancé traité par chimiothérapie [21].

Durant les dernières années , d'autres chercheurs se sont penchés sur l'étude d'autres biomarqueurs susceptibles d'influencer le pronostic du cancer gastrique comme le Ki 67 , le saspase-3, la p53 et les micro-ARN (miR-4739) [13,22,23].

Ce travail a examiné la valeur pronostique du rapport NLR préopératoire chez les patients opérés pour ADK gastrique résecable.

Dans notre étude on a trouvé qu'un rapport NLR  $\geq 2.55$  a été associé au sexe masculin, au taux de plaquettes  $\geq 253000/\text{mm}^3$  et au taux de lymphocytes  $< 1600/\text{mm}^3$ .

Dans une meta-analyse Szor et al ont montré qu'un rapport NLR  $\geq 2.97$  a été associé à un âge plus avancé au sexe masculin , au stade tumorale T3 et T4 , à la présence de ganglions métastatiques et non associé au type histologique [8].

Hsu et al ont montré qu'un rapport NLR  $\geq 3.44$  était associé à une taille tumorale  $> 4.8$  cm ; au tumeurs T4 à la présence de métastases ganglionnaires et à la présence d'embols vasculaires .

Dans notre étude l'impact sur la survie globale des patients avec un rapport NLR  $\geq 2.55$  était significativement différent de celui des patients avec un rapport NLR  $< 2.55$ . avec une meilleure courbe de survie chez les patients ayant un NLR faible.

Les résultats de l'analyse multivariée ont montré que le NLR est un facteur indépendant qui affecte probablement le taux de survie globale des patients ( $p=0.037$ ).

D'où la définition du rapport NLR  $\geq 2.55$  comme facteur de mauvais pronostic des patients atteints de cancer gastrique (Ora=4.34 IC 95% [1.09–17.32],  $p=0.037$ ).

**Tableau 12** : Les différentes valeurs du rapport NLR et son impact sur la survie selon la littérature

Auteur et année	Nombre de patients	Valeur seuil NLR	p
Hideaki et al 2010	1028	4	0.0027
Liang et al 2015	291	3.55	0.006
Yan et al 2018	182	2.88	0.045
Hsu et al 2015	1030	3.44	0.001
Meral et al 2015	245	2.56	0.0018
Notre étude	81	2.55	<b>0.037</b>

# LIMITES DE L'ETUDE

Bien qu'on a essayé de faire au mieux pour que les résultats de cette étude soient pertinents et représentatifs , il existe , comme dans tout travail de recherche des limites sur lesquelles il parait important d'attirer l'attention.

Premièrement, c'est une étude rétrospective avec une taille d'échantillon limitée, d'autres études multicentriques prospectives et randomisées sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Deuxièmement, il n'y a pas de consensus pour standardiser la valeur seuil du rapport **NLR** qui peut être calculée par différentes manières variant selon les études.

Troisièmement la survie globale peut être influencée par d'autres facteurs (nous supposons que les comorbidités sont contrôlées).

Enfin, les données sur la récurrence de la maladie n'étaient pas disponibles, un nombre non négligeable de patients a été perdu de vue, par conséquent, la corrélation entre le rapport **NLR** et la survie sans récurrence (**SSR**) n'a pas été calculée.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Malgré les limites de notre étude le rapport NLR a été identifié comme facteur pronostique indépendant de la SG du cancer gastrique resecable .

Le rapport NLR est un test sanguin disponible et ne nécessite aucune ressource supplémentaire , son évaluation (parallèlement à l'imagerie) permet d'individualiser les patients à mauvais pronostic afin de leur proposer un suivi plus étroit ou une thérapie adjuvante modifiée.

Il serait donc intéressant dans les suites de notre travail de recherche d'élargir la base de données et d'inclure d'autres covariables pouvant influencer le pronostic du cancer gastrique.

# RESUME

## Objectif

Ce travail vise à étudier l'impact du rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) chez les patients atteints de cancer gastrique résécable.

## Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective de 81 patients opérés pour ADK gastrique au service de chirurgie viscérale du CHU de Fès sur une période de 5 ans étalée de Janvier 2017 à Décembre 2021

Les patients ont été stratifiés en 2 groupes, un groupe avec NLR préopératoire  $<2.55$  et un groupe avec NLR préopératoire  $\geq 2.55$

Les données clinicopathologiques ont été recueillies et analysées.

## Résultats

En analyse univariée, le sexe masculin, le taux de plaquettes  $\geq 253000/\text{mm}^3$  et de lymphocyte  $<1600/\text{mm}^3$  en préopératoire sont susceptibles d'augmenter le rapport NLR ( $p<0.001$  ;  $p=0.013$  ;  $p<0.001$ ).

En analyse multivariée, le taux de plaquettes  $\geq 253000/\text{mm}^3$  et le taux de lymphocytes  $<1600/\text{mm}^3$  étaient des facteurs de risques susceptibles d'augmenter le rapport NLR indépendamment des autres facteurs avec un ORa = 5.639 (IC 95% [1.144 -22.01]  $p=0.013$ ) pour le taux de plaquettes et ORa = 0.036 (IC 95% [0.009 -0.143] , $p<0.001$ ) pour le taux de lymphocytes.

L'analyse univariée a montré que les paramètres susceptibles d'affecter la survie globale sont les métastases ganglionnaires ( $p=0.018$ ) le taux de lymphocytes  $<1600/\text{mm}^3$  ( $p=0.049$ ) , l'absence de traitement adjuvant ( $p=0.002$ ), la survenue de complications ( $p=0.001$ ) ; et le NLR  $\geq 2.55$  ( $p=0.038$ ) .

L'étude de ces paramètres en analyse multivariée a montré que les métastases ganglionnaires, l'absence de traitement adjuvant, la survenue de complications et le

rapport NLR  $\geq 2.55$  constituent des facteurs pronostiques indépendants de la survie globale des patients.

Le rapport NLR préopératoire  $\geq 2.55$  constitue un facteur de mauvais pronostic indépendant du cancer gastrique résécable. (Ora=4.34 IC 95% [1.09–17.32],  $p=0.037$ ).

### Conclusion

Le rapport NLR préopératoire élevé a été défini comme facteur pronostique défavorable indépendant du cancer gastrique résécable.

La mesure de ce rapport pourra servir de biomarqueur clinique pour évaluer le pronostic des patients .

Un ajustement sur une base donnée plus large incluant d'autres paramètres fera l'affaire de notre prochain projet de recherche.

# ABSTRACT

## **Objective**

This work aims to study the impact of neutrophils to lymphocytes ratio (NLR) in resectable gastric cancer.

## **Methods**

It's a retrospective study of 81 patients operated for gastric ADK in the visceral surgery department of the University Hospital of Fez over a period of 5 years from January 2017 to December 2022.

Patients were stratified into 2 groups, a group with preoperative NLR  $<2.55$  and a group with preoperative NLR  $\geq 2.55$ .

Clinicopathological data were collected and analyzed.

## **Results**

In univariate analysis a significant association was observed between gender, platelet count, preoperative lymphocyte count and high NLR ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.013$ ;  $p < 0.001$ ).

In multivariate analysis, platelet count  $\geq 253000/\text{mm}^3$  and lymphocyte count  $< 1600/\text{mm}^3$  were risk factors likely to increase NLR independently of other factors with an adjusted Odds ratio of 5.639 and (CI 95% [1.1445 -22.01] ,  $p = 0.013$ ) for platelet count and  $\text{Ora} = 0.036$  (CI 95% [0.009 -0.143] ,  $p < 0.001$ ) for lymphocyte count.

Univariate analysis showed that the parameters likely to affect overall survival were lymph node metastasis ( $p = 0.018$ ) lymphocyte count  $< 1600 / \text{mm}^3$  ( $p = 0.049$ ) lack of adjuvant therapy ( $p = 0.002$ ), occurrence of complications ( $p = 0.001$ ); and NLR  $\geq 2.55$  ( $p = 0.038$ ).

Multivariate analysis of these parameters showed that lymph node metastasis, adjuvant therapy complications and high NLR are independent prognostic factors of overall survival in patients with gastric cancer .

peroperative NLR  $\geq 2.55$  is an independent poor prognostic factor in patients with resectable gastric cancer. (Ora=4.34 IC 95% [1.09–17.32], p=0.037).

### Conclusion

High preoperative NLR was defined as an independent adverse prognostic factor for resectable gastric cancer.

The measurement of this ratio can be used as a clinical biomarker to assess the prognosis of patients.

A database adjustment with a large sample including other parameters will be the concern of our next research project.

# ANNEXE

## Fiche d'exploitation

### Identité :

IP ..... Tél ..... Nom .....

Prénom..... Profession.....

Sexe : M ..... F .....

Age : .....ans

Origine urbaine rurale

Données cliniques :

ATCD de Tm gastrique chez apparenté de premier degré : Oui... Non ...

2-Comorbidité à préciser : Cardiovasculaire.....

Hépatique..... Respiratoire ..... Rénale

..... Neurologique .....

3-Etat général : OMS .....

Bilan biologique NFS Hb CRP proteine , Alb TP...CA 19-9 ACE

Prise en charge thérapeutique : Chimiothérapie péri opératoire : OUI NON

Voie d'abord

laparotomie

coelioscopie

Type de résection :

Gastrectomie totale

Gastrectomie 4/5

Gastrectomie élargie

Anastomose : Oeso-jéjunale : en Y..... en Ω..... Gastro-jéjunale : en Y..... en

Ω.....

. Curage : D1..... D1,5 ..... D2.....

Anapath de la pièce :

Taille de la pièce .....cm

Limites de résection : Saines ..... Envahissement proximal..... Envahissement distal..... Envahissement proximal et distal..... Effraction capsulaire : Oui..... Non...

Type histologique : Adénocarcinome..... ADK à cellules indépendantes..... Degré de différenciation : Bien différencié.... Moyennement différencié..... Peu différencié..... Indifférencié

BAGUE a chaton

Nombre de ganglion positif sur le total prélevé :

Embole vasculaire : présent

Absent

Engainement péri-nerveux : oui Non

Chimiothérapie adjuvante : non. oui

#### 4. Radio chimiothérapie concomitante :

Traitements palliatifs:

Complications ...

EVOLUTION..... Pulmonaire..... péritonéale..... DECES .....

# REFERENCES

1. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mars 2020;18(3):534-42.
2. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. mai 2014;23(5):700-13.
3. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. Cancer Manag Res [Internet]. 7 févr 2018 [cité 9 mars 2022];10:239-48. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808709/>
4. Gu L, Wang M, Cui X, Mo J, Yuan L, Mao F, et al. Clinical significance of peripheral blood-derived inflammation markers in advanced gastric cancer after radical resection. BMC Surg. 2 oct 2020;20(1):219.
5. Yu L, Lv CY, Yuan AH, Chen W, Wu AW. Significance of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis of patients with gastric cancer. World J Gastroenterol WJG [Internet]. 28 mai 2015 [cité 7 mars 2022];21(20):6280-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4445105/>
6. Hu D, Zhang H, Lin X, Chen G, Li C, Liang B, et al. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio can predict poor survival in early stage gastric cancer patients receiving radical gastrectomy: The Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study. J Cancer [Internet]. 10 avr 2017 [cité 10 mars 2022];8(7):1214-22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5463436/>

7. Zhang Y, Lu JJ, Du YP, Feng CX, Wang LQ, Chen MB. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 23 mars 2018 [cité 20 mars 2022];97(12):e0144. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895303/>
8. Szor DJ, Dias AR, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Ceconello I, et al. Prognostic Role of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Resected Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinics* [Internet]. 2018 [cité 7 mars 2022];73:e360. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5996440/>
9. Feng F, Zheng G, Wang Q, Liu S, Liu Z, Xu G, et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 11 oct 2018 [cité 7 mars 2022];18:148. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6180580/>
10. Hsu JT, Liao CK, Le PH, Chen TH, Lin CJ, Chen JS, et al. Prognostic Value of the Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Resectable Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. sept 2015 [cité 18 avr 2022];94(39):e1589. Disponible sur: [https://journals.lww.com/mdjournal/Fulltext/2015/09050/Prognostic\\_Value\\_of\\_the\\_Preoperative\\_Neutrophil\\_to.35.aspx](https://journals.lww.com/mdjournal/Fulltext/2015/09050/Prognostic_Value_of_the_Preoperative_Neutrophil_to.35.aspx)
11. Peña-Romero AC, Orenes-Piñero E. Dual Effect of Immune Cells within Tumour Microenvironment: Pro- and Anti-Tumour Effects and Their Triggers. *Cancers* [Internet]. 25 mars 2022 [cité 19 avr 2022];14(7):1681. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8996887/>

12. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil–lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* août 2010;13(3):170-6.
13. Wu T, Li Y, Lu J, et al. Increased MMP–21 expression is associated with poor overall survival of patients with gastric cancer. *Med Oncol* 2013;30:323.
14. Dumitru CA, Lang S, Brandau S. Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: mechanisms and consequences for tumor progression. *Semin Cancer Oncol* 2013;23:141–148.
15. Shau H, Kim H. Suppression of lymphokine–activated killer induction by neutrophils. *J Immunol* 1988;141:4395–4402.
16. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick SJD. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* mars 2013;15(3):323-8.
17. Szkandera J, Absenger G, Liegl–Atzwanger B, Pichler M, Stotz M, Samonigg H, et al. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft–tissue sarcoma patients. *Br J Cancer.* 30 avr 2013;108(8):1677-83.
18. Kim HS, Han KH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas: a case–matched comparison. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* juill 2010;36(7):691-8.

19. Wang SC, Chou JF, Strong VE, Brennan MF, Capanu M, Coit DG. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease specific survival in resectable GE junction and gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* [Internet]. févr 2016 [cité 20 avr 2022];263(2):292-7.  
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4905761/>
20. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, Kim YJ. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 504–510.
21. Cho IR, Park JC, Park CH, Jo JH, Lee HJ, Kim S, Shim CN, Lee H, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 703–710.
22. XIAO LJ, ZHAO S, ZHAO EH, ZHENG X, GOU WF, TAKANO Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67, caspase-3 and p53 expression in gastric carcinomas. *Oncol Lett* [Internet]. nov 2013 [cité 25 mai 2022];6(5):1277-84. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813574/>
23. Wei J, Li J, Geng D, Peng Y, Yang B, Wu H, et al. Expression of miR-4739 in Gastric cancer and its Relationship with Clinical Pathological Features of Patients. *Front Surg*. 2022;9:897583.