



ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITÉ SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

FÈS



**LES FACTEURS PREDICTIFS D'UN CURAGE
GANGLIONNAIRE « INSUFFISANT » AU COURS DE
LA CHIURGIE CURATIVE DES CANCERS
COLORECTAUX**

Cohorte de 244 patients

MÉMOIRE PRÉSENTÉ PAR

Docteur TARIK SOUKI

Né le 23 Juin 1981 à Al Hoceima

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITÉ EN MÉDECINE
OPTION : CHIRURGIE GENERALE**

MOTS-CLÉS

Curage ganglionnaire – Cancer colorectal

SOUS LA DIRECTION

Pr. SAID AIT LAALIM

Professeur agrégé en chirurgie générale

JUIN 2015

RESUME

Introduction. La qualité du curage ganglionnaire est un facteur pronostique et thérapeutique déterminant dans la prise en charge des cancers colorectaux (CCR). D'après les Recommandations récentes, L'évaluation appropriée du statut ganglionnaire requiert l'examen d'au moins douze ganglions sur la pièce opératoire. Or, ce seuil reste inconstamment atteint. Le but de notre étude est d'identifier les facteurs prédictifs d'un curage ganglionnaire « insuffisant » : Nombre de ganglions examinés (NGE) < 12.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective et comparative auprès de 244 patients opérés d'un cancer colorectal à visée curative. Nos patients étaient répartis en deux groupes selon que le curage ganglionnaire était adéquat (groupe B ; NGE ≥ 12 ; n = 167) ou insuffisant (groupe A ; NGE < 12 ; n = 77). Une analyse univariée et multivariée par régression statistique comparant les deux groupes de patients a été réalisée. Ont été étudiés et analysés les facteurs suivant :

- Les facteurs cliniques : l'âge, le sexe, la valeur initiale des marqueurs tumoraux, le siège tumoral
- Les facteurs liés aux modalités thérapeutiques utilisées : la voie d'abord (coelioscopique ou laparotomie), les circonstances de l'intervention (programmée ou urgente), l'administration ou non d'une radiothérapie néo-adjuvante,
- Les facteurs liés à la tumeur : type et degré de différenciation histologique, taille de la pièce opératoire, taille de la tumeur.
- Enfin, les facteurs humains : l'expérience du chirurgien et de l'anatomopathologiste.

Résultats. L'âge moyen des patients était de 57 ans (extrêmes : 23-92 ans). Le sexe ratio était de 1,1. La localisation tumorale est colique chez 148 patients et rectale chez 96 patients. Le nombre moyen de ganglions examinés était de 16,43 (extrêmes : 0-59). Le curage ganglionnaire était adéquat (NGE est supérieur à 12) chez 69 % des malades. En analyse univariée, les facteurs qui favorisent un curage ganglionnaire insuffisant étaient la petite taille tumorale ($p < 0,0001$), la petite taille de la pièce opératoire ($p=0.01$), la localisation anatomique rectale ($p < 0,0001$), la radiothérapie néo-adjuvante ($p < 0,0001$) ainsi que le stade tumoral précoce ($p = 0,005$). En analyse multivariée, les seuls facteurs indépendants identifiés étaient la radiothérapie néo-adjuvante ($p < 0,0001$) et la petite taille tumorale ($p = 0,003$) et la petite taille de la pièce opératoire ($p=0.009$).

Conclusion. Dans notre expérience, la radio-chimiothérapie néo-adjuvante et la petite taille de la tumeur et de la pièce opératoire semblent être trois facteurs indépendants qui favorisent un curage ganglionnaire insuffisant au cours de la chirurgie des CCR.

PLAN

RESUME	2
ABREVIATION	4
INTRODUCTION	5
PATIENTS ET METHODES.....	6
A– Type de l'étude.....	6
B– Sélection des patients	7
C– Schéma de l'étude	7
D– Analyse statistique.....	8
E– Revue de la littérature.....	8
RESULTATS.....	9
A– Caractéristique de la population	9
B– Caractéristiques du curage ganglionnaire : état des lieux	10
C– Analyse univariée	12
D– Analyse multivariée.....	19
DISCUSSION	20
A– Curage ganglionnaire : état des lieux	20
B– Les facteurs étudiés.....	23
1 – Facteurs cliniques	23
2– Facteurs lié aux modalités thérapeutiques	26
3– Facteurs liés à la tumeur	28
4– Facteurs humains.....	32
CONCLUSION.....	34
BIBLIOGRAPHIE	35

ABBREVIATIONS

ACE	: Antigène Carcino-Embryonnaire
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BMI	: Body Mass Index
CA 19-9	: <i>Carbohydrate Antigen 19-9</i>
CCRs	: Cancer Colo-Rectal (aux)
CHU	: Centre Hospitalo-Universitaire
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
MSI	: Microsatellite instability
NGE	: Nombre de Ganglions Examinés
TDM	: Tomodensitométrie
TNCD	: Thésaurus National de Cancérologie Digestive
UICC	: Union Internationale contre le cancer

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) représente un problème majeur de santé mondiale. C'est le troisième cancer au monde en terme de fréquence, derrière le cancer du poumon et du sein (1). Au Maroc, selon le registre de cancérologie de Fès, les cancers colorectaux (CCR) occupent le premier rang parmi les cancers digestifs (40%) et le 3ème rang parmi l'ensemble des cancers (8,30%).

Comme tout cancer lymphophile, Le curage ganglionnaire est considéré comme un facteur pronostique et thérapeutique majeur dans le traitement curatif des CCR (2) (3). Le nombre de ganglions examinés (NGE) sur la pièce opératoire est un paramètre déterminant qui mesure la qualité de ce curage.

D'après les standards actuels des sociétés savantes, un curage adéquat doit satisfaire au moins 12 ganglions examinés sur la pièce opératoire. Or, ce seuil reste inconstamment atteint. Dans une grande études multicentrique aux hôpitaux des Etats-Unis, il s'avèrent que uniquement 44% des patients atteignent ce seuil (4). Les facteurs qui influencent la qualité de ce curage ont été largement étudiés. Mais, leurs impacts restent diversement appréciés en fonctions des auteurs et des populations étudiées.

Dans la première partie de ce mémoire, nous essayons d'établir un état des lieux de la qualité du curage ganglionnaire dans notre formation, service de chirurgie viscérale du CHU de Fès. Dans la deuxième partie, nous essayons de faire ressortir les facteurs prédictifs d'un curage ganglionnaire « insuffisant », définit par un NGE inférieur à 12 et nous discuterons nos résultats à la lumière des données récentes de la littérature.

PATIENTS ET METHODES

A. Type de l'étude :

C'est une étude rétrospective, comparative dont l'objectif est d'identifier les facteurs prédictifs d'un curage ganglionnaire insuffisant ($NGE < 12$) au cours de la chirurgie curative des cancers colorectaux.

B. Sélection des patients :

1- Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients admis pour cancer colorectal au sein des deux services de chirurgie viscérale A et B du CHU Hassan II de Fès, entre janvier 2009 et décembre 2012. Ainsi, le nombre de patients initialement recensé était $n = 327$.

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers papiers et électroniques.

2- Critères d'exclusion

Parmi ces 327 patients, ont été exclus, les patients n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie curative ($n = 83$). Les raisons détaillées qui nous ont fait exclure ces dossiers étaient les suivantes :

- ✓ 31 patients dont la chirurgie a été refusée en raison d'une carcinose péritonéale (diagnostic clinique et radiologique) ($n=24$), ou d'une contre-indication opératoire ($n=7$).
- ✓ 27 patients n'ayant bénéficié que d'un geste palliatif :

Métastases hépatiques non résécables (n=11), tumeur localement avancée (n=11), carcinose péritonéale découverte en peropératoire (n=7)

✓ 25 patients chez qui on a décidé une abstention chirurgicale en per- opératoire :

Métastases hépatiques non résécables (n=7), tumeur localement avancée (n=9), carcinose péritonéale découverte en peropératoire (n=9)

Finalement, 244 patients ont pu bénéficier réellement d'un geste curatif ; la figure 1 illustre la sélection de nos patients.

III. schéma de l'étude :

La population étudiée (n= 244) a été répartie en deux groupes selon que le NGE sur les pièces opératoires réséquées est inférieur à 12 (groupe A : n = 77), ou supérieur ou égale à 12 (groupe B : n=167).

Dans notre analyse de ces deux groupes, nous nous sommes intéressés à étudier les différents facteurs, qui, dans la littérature, semble influencer la qualité du curage ganglionnaire. Pour des raisons de clarté didactiques, on a procédé à schématiser ces facteurs de la façon suivante :

- Les facteurs cliniques : l'âge, le sexe, la valeur initiale des marqueurs tumoraux, la localisation anatomique (colon droit, gauche et rectum).

- Les facteurs liés aux modalités thérapeutiques : la radiothérapie néoadjuvante, les circonstances de l'intervention (intervention programmée vs urgente), la voie d'abord chirurgicale (laparotomie vs cœlioscopie vs cœlioscopie convertie),

- Les facteurs liés à la tumeur : la taille de la pièce opératoire, la taille tumorale, les facteurs histologiques (degré de différenciation, présence

d'engainement péri-nerveux et la présence d'embolies vasculaires) et le stade tumoral (pTNM).

– et enfin, **les facteurs humains** : Expérience du chirurgien et de l'anatomopathologiste. Pour évaluer ce paramètre, Les patients ont été répartis en deux groupes selon que le chirurgien opérateur ou l'anatomopathologiste ayant examinés la pièce opératoire avaient une expérience supérieure (professeur agrégé) ou inférieure à 4 ans (professeur assistant).

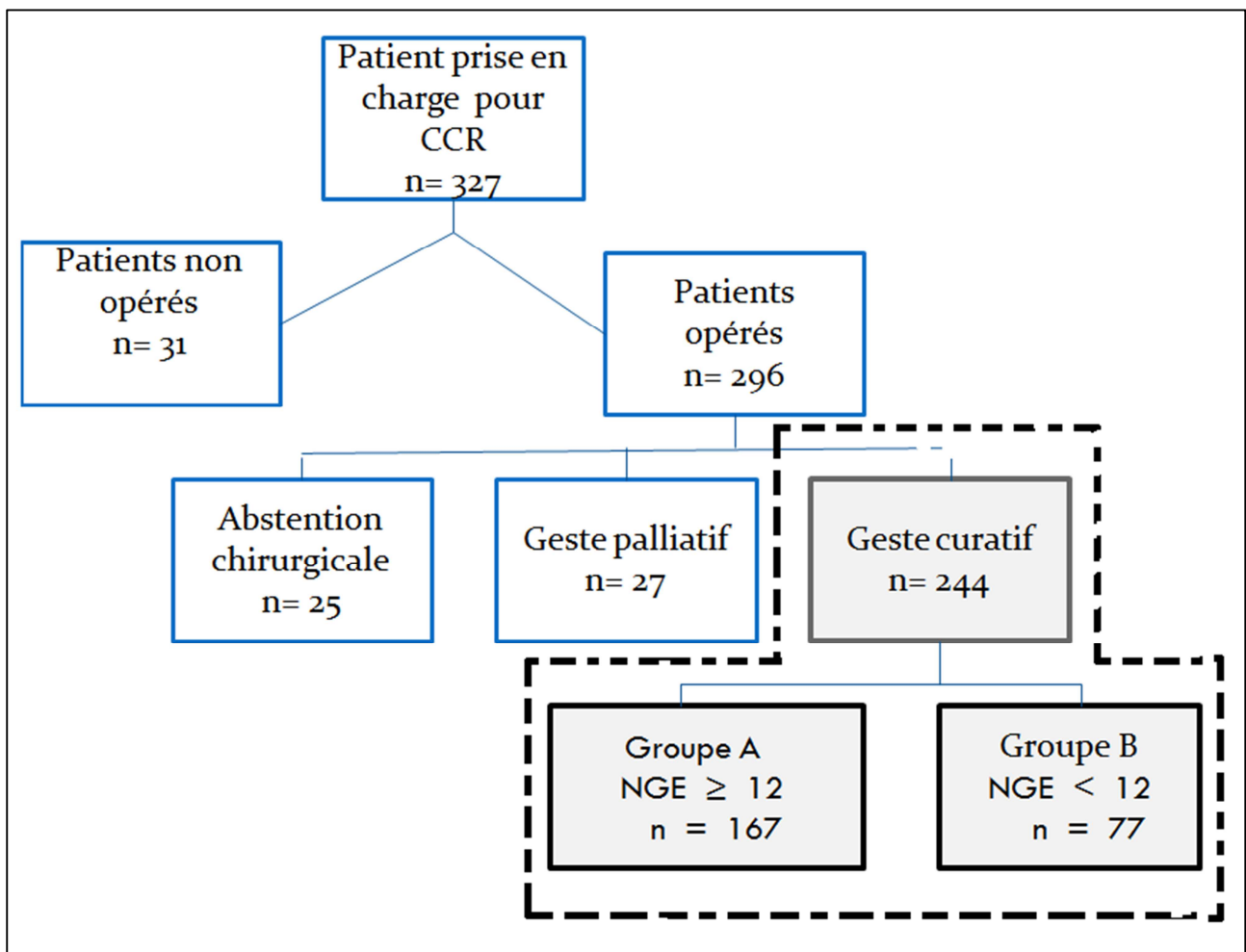


Figure 1. Design de l'étude

V. Analyse statistique :

Le logiciel utilisé pour la saisie des données était l'Excel et celui pour l'analyse statistique était le SPSS 2.0. Les comparaisons de moyennes et des pourcentages ont été faites à l'aide des tests statistiques de *Student* pour les variables quantitatives, et *Chi 2* pour les variables qualitatives. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

VI. Revue de la littérature:

Recherche bibliographique en se référant aux bases de données bibliographiques MEDLINE en utilisant les mots clés suivants: colorectal neoplasms, lymph nodes et Node count

RESULTATS

A. POPULATION ETUDIEE

La moyenne d'âge lors de la prise en charge chirurgicale était de 57 ans (23–92). Il y avait 127 hommes versus 117 femmes, soit un sexe ratio de 1.1. La localisation tumorale est colique chez 148 patients et rectale chez 96 patients.

Le diagnostic était souvent porté tardivement, puisque le délai moyen de consultation était de 7 mois. Les signes cliniques révélateurs étaient dominés par l'altération de l'état général, les rectorragies et les douleurs abdominales retrouvés respectivement dans 73%, 52 % et 53% des cas. L'endoscopie était l'examen diagnostique clé qui a été systématiquement réalisé chez tous nos patients, mis à part ceux qui ont bénéficié d'une résection curative en urgence. A l'examen anatomopathologique de la biopsie, le type histologique prédominant était l'adénocarcinome liberkunien.

Comme bilan d'extension, la TDM–TAP a été réalisée systématiquement. Par contre, l'IRM n'a été demandée que chez les patients ayant une tumeur rectale localisée (n= 43).

Tous les dossiers ont été discutés doublement à la RCP de cancérologie : une fois au moment du diagnostic pour décider la stratégie thérapeutique, et la deuxième fois après l'intervention chirurgicale pour discuter le complément de prise charge au vu des résultats anatomopathologiques de la pièce opératoire.

En ce qui concerne les modalités thérapeutiques mises en route, et vu que l'étude a été réalisée dans une époque d'apprentissage de la cœlioscopie, uniquement 78 patients ont bénéficié d'un abord laparoscopique dont 20% ont

été convertis, tandis que la laparotomie d'emblée a été réalisée chez 164 patients. Soixante-dix-sept patients ont eu une radiothérapie néo-adjuvante (32%). Il s'agit essentiellement de patients ayant une tumeur de bas ou du moyen rectum.

S'agissant du profil anatomopathologique de la tumeur, on constate que les tumeurs pT3 sont les plus fréquentes avec 62,70% des cas, suivies par les tumeurs pT4 (15,75%), pT2 (12,70%), pT1 (5,32%) et enfin pT0 (3,68%).

B. CURAGE GANGLIONNAIRE : état des lieux

Dans notre étude, le curage ganglionnaire a été évidemment effectué chez tous les patients opérés à visée curative (n=244). La moyenne du NGE par pièce opératoire était de **16,34 ganglions**, avec des extrêmes allant de 0 à 59 ganglions/pièce.

Dans notre étude, le curage ganglionnaire était adéquat (NGE ≥ 12) chez 68 % des patients (n=167), et il était « insuffisant » (NGE < 12) dans 32% des cas. (Voir fig.2). Il est intéressant de noter que si on ne considère que le sous-groupe de patients avec localisations coliques (localisations rectales exclues), le taux de patients ayant un curage insuffisant chute à 19.5% (n= 28) (voir fig.3)

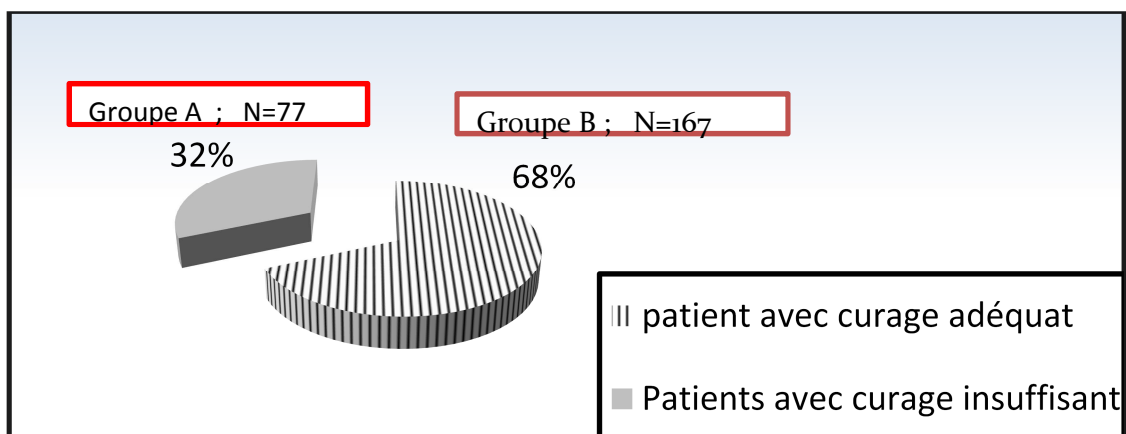


Fig 2.Répartition des patients en fonction du NGE

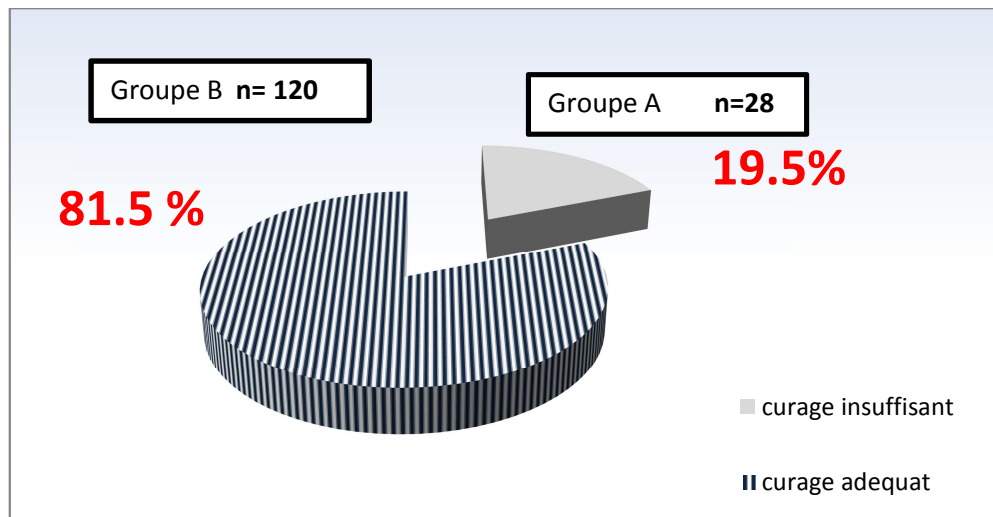


Fig 3. Répartition du sous-groupe de patients ayant une localisation colique en fonction du NGE

Au fil des années, on note une légère hausse du nombre moyen de ganglions ayant passé de 14,87 en 2009 à 17,41 en 2012. (Voir fig. 4).

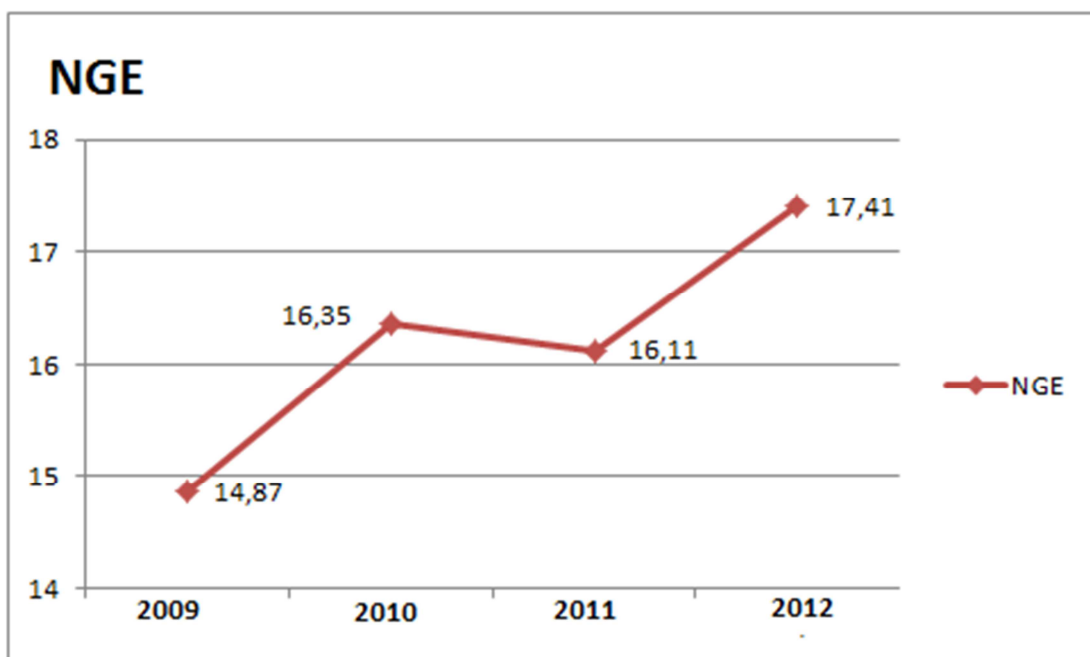


Fig 4. Evolution du NGE en fonction des années

F–ANALYSE UNIVARIEE

1) Les facteurs cliniques

	Groupe A	Groupe B	p
Sexe masculin	33(42.8%)	94(56.28%)	0.511
Age			
- Moyenne	57.68	56.	0.513
- Sup 45 ans	59(76.6%)	131(78.44%)	0.75
ACE			
- Moyenne	10.30	14.24	0.474
- Positif	37(48.05%)	68(40.71%)	0.282
CA19.9			
- Moyenne	46.96	50.84	0.861
- Positif	22(28.57%)	41(24.55%)	0.505
siège			
- 1	7 (9.1%)	55 (32.93%)	0.0001
- 2	21 (27.27%)	65 (38.92%)	
- 3	49 (63.63%)	47(28.14%)	
1. Colon droit 2. colon gauche 3.rectum			

Tab 1. Evaluation statistiques des facteurs cliniques

D'après nos résultats, l'âge ne ressort pas comme un facteur influençant la qualité du curage ganglionnaire. En analyse quantitative, la moyenne d'âge n'était pas différente entre les deux groupes : 57,68 ans (26–92) pour le groupe A, et 56,37 ans (23–81) pour le groupe B ($p=0,513$)

Quant à l'impact du sexe, une légère prédominance masculine se dégage dans le groupe B par rapport aux patients du groupe A. Toutefois, cette différence reste non significative ($p=0,051$).

En ce qui concerne la valeur initiale (pré-opératoire) des marqueurs

tumoraux, aucun des deux paramètres évalués (ACE et CA19-9) ne sortait comme facteur influençant le NGE. Dans notre série la moyenne d'ACE chez les 2 groupes A et B était respectivement 10,30 ng/ml et 14,24 ng/ml. L'analyse statistique a objectivé une p non significative ($p=0,474$). (tab.1).

En revanche, on note une différence significative entre les deux groupes par rapport au siège de la tumeur ($p<0,0001$). En effet, Le NGE sur la pièce opératoire augmente d'une façon progressive lorsqu'on passe du rectum vers le colon droit. (Voir Fig. 5)

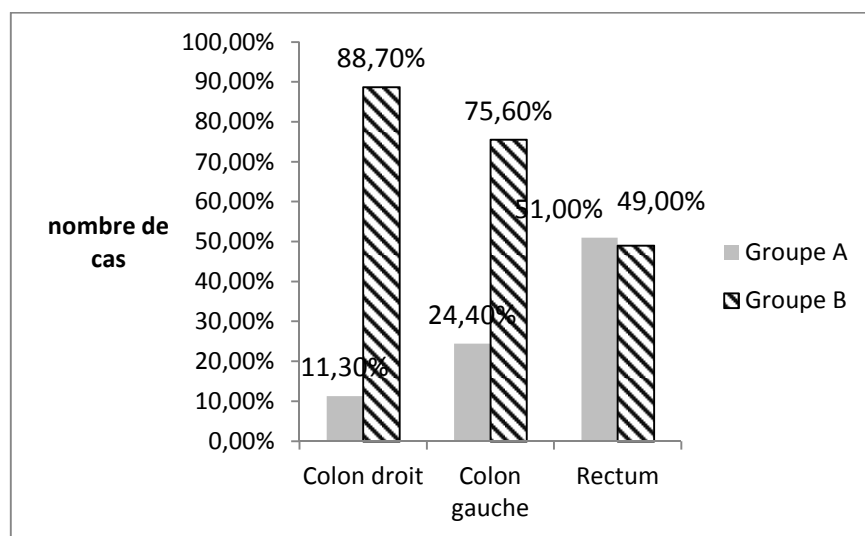


Figure 5 : évaluation du siège de la tumeur dans les deux groupes

2) Les facteurs liés aux modalités thérapeutiques utilisées

a- Radiothérapie néo-adjuvante

Nous rappelons que 31,6% (n=77) des patients ont bénéficié d'une radiothérapie néo- adjuvante ; L'indication était un cancer du moyen ou du bas rectum. On note que la majorité des patients non irradiés (79,64%) avaient ≥ 12 ganglions. A l'opposé, uniquement 44,15% des patients irradiés avaient un curage adéquat ($\text{NGE} \geq 12$ ganglions). D' un autre côté, comparant les deux groupes de patients, on constate que le pourcentage de patients irradiés est

plus élevé dans le groupe A (44%) que dans le groupe B (80%) avec une puissante significativité ($p < 0,0001$). La radiothérapie ressort donc comme un puissant prédicteur de l'inadéquation du curage ganglionnaire.

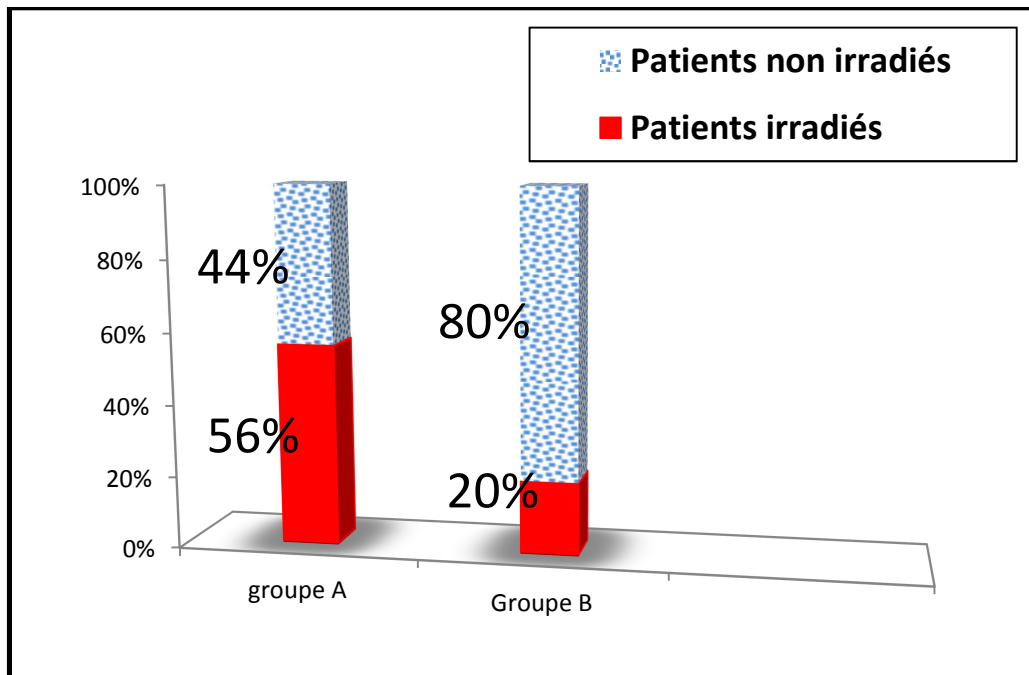


Fig. 6 : Evaluation de l'irradiation chez les deux groupes

b- Les circonstances de la chirurgie

	Groupe A	Groupe B	p
Type de chirurgie			
- programmée	75 (97.4%)	155(92.81%)	0.236
- Urgente	2(2.6%)	12(7.18%)	
Voie d’abord			
- Laparotomie	51 (66.23%)	113 (67.66%)	0.414
- Coelioscopie	15 (19.5%)	39 (23.35%)	
- Coelio convertie	11 (14.28%)	15(8.98%)	

Tab 2. Circonstances de chirurgie et voie d'abord dans les 2 groupes

Dans notre série, 94,26% (n=230) des patients ont bénéficié d'une chirurgie programmée, tandis que seulement 5,73% (n=14) ont eu un geste curatif en urgence. 67,39% des patients ayant eu un geste programmé avaient ≥ 12 ganglions, alors que 85,71% des patients opérés en urgence avaient ≥ 12 ganglions (voir tab.2). Cette différence n'est pas significative ($p=0,236$). Autrement dit, qu'elle soit programmée ou urgente, le moment de la chirurgie n'influence pas le NGE.

De même, Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de voie d'abord : laparotomie VS cœlioscopie ($p=0,414$). Donc, d'après notre analyse statistique, la voie d'abord chirurgicale, n'a pas d'influence sur la qualité du curage ganglionnaire (tab.2).

3) Les facteurs liés à la tumeur

a– La taille tumorale

La taille tumorale moyenne était de 3,86 cm dans le groupe A et 5,37cm dans le groupe B. Cette différence est statistiquement significative ($p<0,0001$). D'après ces résultats, la taille tumorale influence le NGE dans le sens où la taille tumorale et le nombre de ganglion augmentent de façon parallèle.

b– La taille de la pièce opératoire

La taille moyenne de la pièce opératoire chez les deux groupes A et B était respectivement de 28,82cm et 37,51cm. Cette différence était statistiquement significative ($p=0,001$). Donc on peut déduire que la taille de la pièce opératoire influence le curage ganglionnaire : plus la taille de la pièce opératoire est grande meilleur est le curage ganglionnaire.

	Groupe A	Groupe B	p
Taille tumorale	3.86	5.37	0.0001
Taille de la pièce	28.82	37.51	0.01
Extension aux organes	5(6.49%)	18(10.77%)	0,287
Type histologique			
- ADK liberkunien	71(92.20%)	147(88.02%)	0,325
- ADK mucineux	6(7.8%)	20(11.9%)	
Degré différenciation			
- 1	51(66.23%)	105(62.9%)	0.163
- 2	25(32.46%)	50(30%)	
- 3	1(1.3%)	12(7.18%)	
Emboles vasculaires	12(15.58%)	32(19.16%)	0,499
Engainement perinerveux	9(11.7%)	14(8.38%)	0,412
Stade TNM			
- I	- 26(33.7%)	-27(16.16%)	0,005
- II	-23(29.9%)	-69(41.31%)	
- III	-24(31.16%)	-48(28.74%)	
- IV	-4(5.2%)	-23(13.8%)	
1.Bien différencié 2. Moyennement différencié 3.indifférencié			

Tab.3 Les caractéristiques tumorales en fonction des deux groupes

c– Extension aux organes de voisinage

Dans notre série 23 patients (9,42%) ont présenté une extension tumorale aux organes de voisinage. 78,26% d'entre eux avait un NGE ≥ 12 ganglions. Ce pourcentage est de 67,42% dans le groupe de patients avec tumeur localisée. L'analyse statistique comparative n'a pas objectivé de lien entre l'extension

tumorale aux organes de voisinage et le curage ganglionnaire ($p=0,287$).

d– Le type histologique et le degré de différenciation

Dans notre étude, le type histologique prédominant était l'adénocarcinome liberkunien avec 218 cas, parmi eux 71 (32,6%) appartenaient au groupe A et 147 (67,4%) au groupe B. Par ailleurs, L'adénocarcinome mucineux n'a été mis en évidence que chez 26 patients. 23,07% d'entre eux appartenaient au groupe A et 76,9% au groupe B. L'analyse statistique n'a pas objectivé de relation entre le type histologique et le curage ganglionnaire ($p=0,325$). En ce qui concerne le degré de différenciation, là encore, il ne ressort pas comme un facteur influençant du curage ganglionnaire ($p=0,163$). (Voir tableau.3)

e– La présence d'emboles vasculaires

Dans notre série, la présence d'emboles vasculaires n'a été mise en évidence que chez 44 patients. Douze d'entre eux (27,3%) appartiennent au groupe A et 32 (72,7%) au groupe B. L'analyse statistique n'a pas objectivé de lien entre le NGE et la présence ou non d'emboles vasculaires ($p=0,499$).

f– La présence d'engainement péri-nerveux

L'engainement périnerveux n'a été décrit que chez 23 patients, soit 9,42% de la population étudiée. 9 d'entre eux appartiennent au groupe A et 14 au groupe B. Là encore, L'analyse statistique comparative n'a pas objectivé une différence significative entre les deux groupes ($p=0,412$).

g– Stade tumoral

Dans notre étude, les patients ont été répartis selon leur stade pTNM en

4 stades (Voir tableau4). D'après l'analyse statistique univariée, Le stade pTNM est un facteur influençant du curage ganglionnaire. Le rendement de la récolte ganglionnaire augmente avec le stade tumoral. Ainsi, Plus le stade est précoce plus la pièce est pauvre en ganglions et vice-versa.

4– Les facteurs humains

	Groupe A	Groupe B	p
Expérience du chirurgien			
- Groupe 1	43(55.84%)	80(47.9%)	0.249
- Groupe 2	34(44.15%)	87(52.09%)	
Expérience de l'anatomopathologiste			
- Groupe 1	24(31.16%)	51(30.53%)	0,921
- Groupe 2	53(68.8%)	116(69,5%)	

Groupe 1 : Expérience supérieure à 4 ans (Professeur agrégé)
Groupe 2 : Expérience inférieure à 4 ans (Professeur assistant)

Tab 4 : Expérience du chirurgien et de l'anatomopathologiste en fonction du NGE

Pour évaluer le facteur chirurgical, on a répartis nos patients en deux groupes selon que le chirurgien opérateur avait une expérience en chirurgie colorectale supérieure à 4ans (professeur agrégé) (groupe 1) ou inférieure à 4ans (professeur assistant) (groupe2). Ensuite, on a évalué la différence en terme de NGE entre les deux groupes. De la même façon, les anatomopathologistes ont été répartis en deux groupes selon le même critère : groupe 1 (expérience > 4 ans) et groupe 2 (expérience < 4ans)

L'analyse statistique n'a pas objectivé de différence significative entre les deux groupes A et B que ça soit pour le facteur chirurgical ($p=0,249$) ou pour le facteur anatomopathologiste ($p=0,921$). Donc, on peut conclure que ni l'expérience du chirurgien ni celle de l'anatomopathologiste n'influence le NGE dans notre série.

ANALYSE MULTI – VARIEE

En analyse multi-variée, les seuls facteurs indépendants identifiés étaient la radiothérapie néo-adjuvante ($p < 0,0001$), la petite taille tumorale ($p = 0,03$) et la petite taille de la pièce opératoire ($p = 0.009$).

	Odds ratio	Intervalle de confiance	p
Taille tumorale	1.184	(1.016-1.380)	0.031
Taille de la pièce opératoire	1.028	(1.007-1.050)	0.009
Radiothérapie néo-adjuvante	0.233	(0.123-0.441)	0.001

Tab 5 . Analyse multivariée

DISCUSSION

CURAGE GANGLIONNAIRE : ETAT DES LIEUX

Les cancers colorectaux sont des cancers lymphophiles. En conséquence, il est de toute évidence que le curage ganglionnaire fait partie intégrante de toute exérèse carcinologique (5). Le nombre de ganglions examinés est considéré comme un paramètre déterminant qui mesure la qualité de ce curage. Car, Il est admis actuellement, quel que soit le stade, qu'il existe une association significative entre le NGE sur la pièce opératoire et la survie(6) (7) (8). Ainsi, plus le NGE est important, meilleure est la survie. Ceci n'est probablement pas le fait d'une exérèse plus complète mais de l'inclusion du malade dans la catégorie où le traitement adjuvant le plus adapté (chimiothérapie ou non) pourra lui être administré(9). Au malade mieux classé correspondra donc le meilleur traitement et donc la meilleure survie. Ceci est expliqué par la théorie de migration de stade dit encore phénomène de *Will Rogers* : plus le nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire augmente, plus la probabilité de détecter un ganglion métastatique augmente (10,11).

Il y a 25 ans, un groupe de travail lors de congrès international de gastroentérologie à Sidney, avait recommandé l'examen d'au moins 12 ganglions sur la pièce opératoire pour une évaluation appropriée du statut ganglionnaire (12). Ce cut-off de 12 permettrait de minimiser l'understaging à moins de 10% (13). En effet, Bien que le rationnel scientifique des études ayant

abouti à adopter ce cut-off reste critiquable (13,14), ce chiffre dit « magique » a été largement intégré dans les recommandations des sociétés savantes aux USA (UICC) et en Europe (FFCD). En 2007, il a été adopté par le National quality forum comme un indicateur de qualité évaluant la complétude de la résection des cancer colorectaux dans les hôpitaux des États-Unis (15).

Néanmoins, en réalité, ce seuil de 12 ganglions est inconstamment obtenu. Les récoltes ganglionnaires rapportées par les grandes études de la littérature sont médiocres. D'après l'étude de Baxter et al (16) ayant porté sur 116 995 patients opérés de CCRs, seulement 37% des patients avaient un curage adéquat ($NGE \geq 12$). De même, L'étude de Bilimoria et al (17), portant sur une large cohorte de patients opérés dans les hôpitaux des États-Unis, a montré que 25 % des patients ont un curage insuffisant (NGE inférieur à 12).

Dans notre série, d'effectifs plus faible, le nombre moyen des ganglions examinés était de 16,43 avec 68,44% des patients ayant un $NGE \geq 12$ ganglions. Ce taux est superposable aux séries à effectif comparable comme la série multicentrique japonaise de Kanamitsu (18), et celle de Onitilo(19). Au regard de ces données, nous pourrions conclure à une qualité acceptable de notre curage. Le tableau 9 illustre une comparaison avec les différentes séries publiées.

Cette variabilité en fonction des études est due à l'interaction de différents facteurs que nous discuterons dans le chapitre suivant.

Etude	Année	Localisation	n	NGE moyen	% curage adéquat
Thorn et al (20)	2004	Rectum	167	16 (10-21)	-----
Elferink et al (21)	2010	CCR	10788	7 (4-11)	----
Nathan et al (22)	2011	Colon	27101	11	48%
Shen et al (23)	2008	CCR	434	15.7+/-8.6	67.1%
Sermier et al (24)	2006	Rectum	102	9.2 ± 5.9	-----
<i>Baxter et al</i> (16)	2005	CCR	116595	9	37%
Dillmann.et al(3)	2005	colon	574	11	58-80%
Ahn. Et al(25)	2013	Rectum	277	13.12+/-9.28	52.4%
Kanamitsu (18)	2012	CCR	4538	19	50-70%
Onitilio (19)	2013	CCR	1397	-----	74%
Da costa(26)	2015	Colon	156	12	67.9%
Notre série	2015	CCR	244	16.43	69%

Tab 6. Moyenne du NGE en fonction des études

FACTEURS ETUDIES

A– Les facteurs cliniques

L'impact de l'âge sur le curage ganglionnaire est diversement apprécié par les auteurs. Certains, s'accordent sur le fait qu'il n'existe pas de lien entre l'âge du patient et la qualité du curage. Par exemple, L'étude de Ahn et al (25) portant sur 277 cas n'a pas objectivé de lien entre l'âge du patient et la qualité du curage ganglionnaire. La moyenne du NGE était respectivement 13.04 ± 9.37 et 13.21 ± 9.20 chez les patients ≤ 60 ans et > 60 ans, avec un $p = 0,882$. De même, L'impact de l'âge sur le curage ganglionnaire n'était pas significatif ($p = 0,066$) dans l'étude de Thorn et al (20) ayant étudié 167 patients. Notre travail rejoint ces résultats. En revanche, d'autres études, comme celles de Dillman (3) et Billmoria (27), ont montré une différence significative du NGE en fonction de la classe d'âge. Ainsi, le NGE se trouve significativement réduit chez les patients âgés de plus de 60 ans. Ceci pourrait s'expliquer par une éventuelle involution des ganglions sous l'effet du vieillissement(28) (23) , mais aussi par l'affaiblissement de la réponse immunitaire chez le sujet âgé(29) (30). Chou et al estiment que le NGE est réduit de 9% par 10 ans (31). Toutefois, Il ne faut pas méconnaître aussi la réalité que les curages ganglionnaires chez le sujet âgé sont souvent réalisée de manière moins agressive (32).

Certains auteurs comme par exemple Elferniki (21) et de Nathan (22) et al ont démontré que le sexe féminin était associé à une amélioration de la récolte ganglionnaire, tandis que d'autres études (31,33–35)(36) , à l'instar de la nôtre, s'accordent sur l'absence de lien entre le sexe du patient et le NGE. Le tableau 7 illustre les résultats de ces différentes études.

De nombreuses études se sont intéressées à évaluer l'impact de l'obésité sur la qualité du curage ganglionnaire. Pour certaines études, (37) il n'existe pas de lien entre le BMI et le NGE. Ceci est contredit par Chou et al, (31) qui ont démontré que l'augmentation du BMI est associé une réduction du NGE. Ceci est dû probablement aux difficultés de dissection rencontrées chez le patient obèse. Malheureusement, par manque de données dans les dossiers exploités, nous n'avons pas pu évaluer l'impact de l'obésité dans notre série.

	Sexe H/F	Moyenne du NGE	p
Ahn et al (25)	173/104	12.69 vs 13.84	0.319
C. C. Thorn et al (20)	107/60	10 vs 21	0.735
Elferink et al (21)	6452/4330	7 vs 14	0.002
Notre étude	127/117	17 vs 14	0.051

Tab 7 : L'influence du sexe sur le curage ganglionnaire

Si les résultats sont conflictuels pour l'âge et le sexe et le BMI, il est par contre unanimement admis dans toutes les études que la localisation colique droite est associée à une meilleure récolte ganglionnaire (3,16,23) (voir tableau 8). McDonald et al (38) ont objectivé que le NGE augmente selon qu'on passe du rectum au colon droit avec un $p = 0.001$. Nos résultats sont superposables à ces données : la moyenne du NGE chez nos patients était respectivement 22, 17, 12 selon que le siège de la tumeur était le colon droit, gauche ou le rectum ($P < 0,001$). En effet, ceci est probablement dû à la résection mésocolique plus importante à droite qu'à gauche (33) (32). Une autre hypothèse,

évoque une différence du développement embryologique faisant que le mésocolon est plus riche en ganglions à droite que à gauche (39). Récemment, on a incriminé le rôle du profil MSI. En effet, l'instabilité microsatellite, au pouvoir immunogène, est plus fréquemment retrouvé dans les cancers du côlon droit que ceux du colon gauche (40). Concernant le rectum, les auteurs s'accordent sur la difficulté du curage ganglionnaire dans la localisation rectal, car les ganglions sont en général de petite taille.

Etude	Siège : moyenne de NL	p
Dillman et al(3)	Colon droit : 19.5 ± 9.25 Colon transverse : 16.9 ± 10.62 Colon gauche : 15.2 ± 8.60 Colon sigmoïde : 14.6 ± 10.01	<0,0001
McDonald et al (38)	Colon droit : 17.8 ± 7.9 Colon transverse : 14.5 ± 7.0 Colon gauche : 19.0 ± 12.5 Colon sigmoïde : 14.3 ± 9.4 Rectum : 13.7 ± 6.6	<0,001
Shen et al (23)	Colon droit : 17.8 ± 7.9 Colon transverse : 14.5 ± 7.0 Colon gauche : 19.0 ± 12.5 Colon sigmoïde : 14.3 ± 9.4 Rectum : 13.7 ± 6.6	<0.001
Baxter. <i>et al</i> (16)	Colon droit : 11 Colon gauche : 7 Rectum : 8	<0.001
Notre étude	Colon droit : 22 Colon gauche : 17 Rectum : 12	<0,001

Tab 8 : Siège de la tumeur et curage ganglionnaire

L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et le *carbohydrate antigen 19-9* (CA 19-9) sont les deux marqueurs sériques les plus étudiés jusqu'à

présent dans les CCRs. Bien que leur utilité soit débattue dans les recommandations des sociétés savantes, ils restent, toutefois souvent réalisés en pratique. Notre étude n'a pas trouvé de relation significative entre l'augmentation de ces marqueurs et le curage ganglionnaire. Dans la littérature, l'influence de l'élévation des Marqueurs tumoraux sur le NGE a été très peu étudiée. Parmi les rares études, Un travail récent qui met en évidence une corrélation entre l'élévation des MT et l'augmentation du pourcentage de positivité des ganglions prélevés.

b- Les facteurs liés aux modalités thérapeutiques utilisées

Bien qu'elle n'influence pas la survie à long terme, Le bénéfice de la radiothérapie néo-adjuvante dans la prise en charge du cancer du rectum a été démontré en terme de contrôle local, de «Downstaging» et d'augmentation du taux de conservation sphinctérienne (41,42). Cependant, parallèlement à ces effets thérapeutiques, il est admis que la radiothérapie réduit le nombre et la taille des ganglions identifiés sur la pièce de proctomie (43). Une méta-analyse récente (44), regroupant 11 cohortes, a montré que la radiothérapie était associée à une réduction du NGE, mais sans réduction du survie. Rullier et al (45) ont montré que chaque Gray d'irradiation s'accompagne d'une réduction de 0.21% du NGE. En fait, Il semble que cet effet est liée à la fibrose post-radique qui entraîne une réduction de la taille des ganglions(38) (46). Cet impact est d'autant plus important si la radiothérapie a été administrée selon le protocole long (47) et ou encore si elle a été associée à une chimiothérapie concomitante (41,42). Nos résultats rejoignant ceux de la littérature, puisque seulement 44,15% des patients irradiés avait ≥ 12 ganglions, alors que la majorité des

patients non irradiés (79,64%) avait ≥ 12 ganglions.

Dans notre étude, 55.85% des patients irradiés avaient un curage insuffisant. Dans la série de Marks et al, ce taux s'élève à 73% (46). Il paraît donc aléatoire d'atteindre le seuil de 12 ganglions chez les patient irradiés malgré une recherche minutieuse. D'où la tendance actuelle de réviser ce cut-off pour les cancers du rectum irradiés. Ainsi, la dernière mise à jour du thésaurus national de cancérologie digestive recommande de classer N0 et non pas Nx les patients, opéré d'un cancer du rectum irradié, et ayant des ganglions non envahis mais dont le nombre de 12 n'a pas été atteint (48).

Etude	Irradiation	Pas d'irradiation	p
Sermier et al (24)	8.0 ± 5.5	10.5 ± 6.1	0.02
Elferink et al (21)	6	7	<0,001
Morcos <i>et al</i> (49)	16	19	0,008
Rullier <i>et al</i> (45)	13	17	<0,001
Doll <i>et al</i> (50)	12,9	21,	<0,0001
Ahn Et al (25)	7.94 ± 7.12	15.30 ± 9.23	<0.001
Notre étude	44,15% ≥ 12 NL	79,64% ≥ 12 NL	<0,0001

Tableau 9: L'influence de la radiothérapie sur le curage ganglionnaire

La résection chirurgicale des cancers coliques compliqués en urgence est une alternative thérapeutique plus ou moins discutable. En cas d'occlusion, Le type de l'intervention varie en fonction de la localisation tumorale. Quoi qu'il en soit, quand la résection est réalisée, il doit obéir aux règles carcinologiques tout comme pour une chirurgie programmée. Dans la série de la Johns-Hopkins

University (22), on a pu prouver que le NGE chez les patients opérés en urgence est statistiquement inférieur à ceux opérés dans le cadre d'une chirurgie programmée ($P < 0,001$). Dans notre série, on n'a pas objectivé de différence significative en terme de NGE entre les patients opérés en urgence par rapport à ceux opérés à froid ($p=0.236$). Ces résultats doivent être interprétés sous réserve d'un très faible effectif des patients réséqués en urgence ($n=14$; 9.8 %).

La voie laparoscopique s'est imposée depuis quelques années comme la voie d'abord de choix dans la chirurgie des CCR. Son non infériorité en matières de résultats carcinologiques a été démontré par des essais randomisés à haut niveau de preuve (51) (52) (53). Wu et al ont démontré à travers une méta-analyse récente regroupant 24 essais randomisés (54) qu'il n'existe pas de différence significative en terme de NGE entre les deux voies d'abord.

Nos résultats s'inscrivent dans le même sens. Donc on peut conclure que la qualité du curage ganglionnaire des CCR n'est pas réduite par l'abord coelioscopique. De même, La chirurgie robotique n'a pas été corrélée à une réduction du NGE (55).

c– Les facteurs liés à la tumeur

Les caractéristiques histologiques, macroscopiques et microscopiques de la tumeur influencent aussi le NGE. Ainsi, il été démontré par plusieurs travaux (20) (56) que la taille tumorale est corrélée au nombre de ganglions réséqués. Chou et al ont estimé une hausse de 2–3% du NGE pour 1 cm de plus de tissu tumoral. Nash et al ont démontré que la moyenne du NGE est significativement supérieure dans les stades tumoraux T3/T4 par rapport au stade T1/T2 (33).

A côté de la taille de la tumeur, La longueur de la pièce opératoire a été considérée par plusieurs études dont la nôtre comme un facteur influençant le

curage ganglionnaire. Shen et al(23) ont montré que la taille de la pièce opératoire est un facteur puissant qui ressort en analyse multi variée. Des conclusions similaires ont été rapportées dans l'étude de Wong et al (57) . De même dans notre étude, La taille moyenne de la pièce opératoire chez les deux groupes (A et B), a été respectivement 28,82cm et 37,51cm ($P= 0,01$). Ce constat n'est pas surprenant puisque les dimensions de la pièce opératoire reflètent essentiellement l'étendue du mésocolon réséqué.

L'impact de l'extension tumorale aux organe de voisinage vis-à-vis du NGE a été étudié par Ahn et al(25). D'après cette étude, la différence en terme de NGE en cas de tumeur envahissante ($13,19 \pm 9,22$) ou non ($12,27 \pm 10,20$) n'est pas significative ($p=0.656$). Nos résultats sont similaires, confirmant ainsi l'absence de lien entre l'extension tumorale aux organes de voisinage et le curage ganglionnaire.

Le type histologique a été peu étudié dans la littérature. Dans notre série on a comparé entre le type liberkunien et le mucoide. On a pas trouvé de différence statistiquement significative ($p = 0.325$). En revanche, le degré de différenciation a été abondamment étudié. La encore, les résultats des différentes études sont divergents (tableau 10).

La présence d'emboles vasculaire et d'engainement péri-nerveux sont des facteurs de mauvais pronostic. Ils sont considérés parmi les arguments qui peuvent indiquer une chimiothérapie adjuvante dans les stades II des cancers coliques. Toutefois, l'association avec le NGE ne ressort dans notre étude. Malheureusement, ces deux facteurs histopronostiques étaient peu étudiés dans la littérature ; Nash et al ayant développé un modèle prédictif dans leur série de 152 cancer n'ont pas révélé de liens entre le NGE et ces deux facteurs(33).

Le nombre de ganglions identifiés dans les pièces de résections des CCR variait selon le stade de la maladie. Ainsi, dans toutes les études, le NGE provenant des patients ayant des stades 3 et 4 est significativement supérieure avec ceux des stades 1 ou 2.

Dans le même sens, Nos résultats rejoignent ceux de la littérature. L'analyse statistique a objectivé une relation significative entre le stade TNM de la maladie, et le NGE avec un $p=0,005$. Cependant, cette variable ne sort pas dans l'analyse multi-variée comme facteur indépendant.

ETUDE	Degré de différenciation : Moyenne NGE	p
Elferink et al (13)	–Bien: 6/8 –moyen: 6/8 –peu: 7/9	– 0.472 0.779
<i>Shen et al(17)</i>	–Bien: 14.4 ± 9.1 –moyen: 15.4 ± 8.1 –peu: 17.6 ± 10.3	0.97
Nathan et al (26)	–Bien: $42\% \geq 12$ –moyen: $48\% \geq 12$ –peu: $54\% \geq 12$	<0.001
<i>Baxter et al (12)</i>	–Bien/moyen: 9 (5 – 14) –peu: 10 (6 – 16)	0,001
Notre etude	–Bien: $67,3\% \geq 12$ –moyen: $66,7\% \geq 12$ –peu: $92,3\% \geq 12$	0,163

Tab 10 : L'influence du degré de différenciation tumoral sur le curage ganglionnaire

ETUDE	Stade TNM : moyenne de NGE	p
Ahn et al	-p T stade pT0-2 : 9.77 ± 8.59 pT3-4 : 14.63 ± 9.20 -p N stade pN0 : 11.36 ± 9.26 pN1-2 : 15.42 ± 8.82 -p M stade M0 : 13.19 ± 9.22 M1 : 12.27 ± 10.20	<0.001 <0.001 0.656
Dillman et al	-p T stade T1 ou T2 : 58.2% ≥ 12 T3 ou T4 : 72,9% ≥ 12 -p N+ : 72% ≥ 12 -p M+ : 61,6% ≥ 12	0,004
Baxter. et al.	-stade I : 6 (3 – 12) -stade II : 10 (6 – 15) -stade III : 11 (7 – 16)	-<0.001 -<0.001 -<0.001
Nathan et al.	-p T stage T1 : 33% ≥ 12 T2 : 44% ≥ 12 T3 : 52% ≥ 12 T4 : 51% ≥ 12 -p N stage N0: 53% ≥ 12 N+: 46% ≥ 12	<0.001 <0,001
Notre etude	-stade I : 50,9% ≥ 12 -stade II : 75% ≥ 12 -stade III : 66,7% ≥ 12 -stade IV : 85,2% ≥ 12	0,005

Tableau 11 : stade TNM de la maladie et curage ganglionnaire

D–Les facteurs humains : chirurgien et anatomopathologiste

La place du facteur humain dans la prédiction de la qualité du curage ganglionnaire a été abondamment documentée. Mais, les points de vue des différentes études restent toujours divergents. Jakub et al(34) ont comparé prospectivement les récoltes ganglionnaires de 17 chirurgiens évoluant dans la même structure hospitalière. Ils n'ont pas pu révéler de différence significative en faveur des chirurgiens les plus expérimentés qu'ils ont appelé « high volume surgeons ». En revanche, les résultats de l'étude SEER portant sur 27101 cancers coliques suggèrent une légère supériorité des curages réalisés par des chirurgiens expérimentés ($p=0.039$). Dans notre contexte, on n'a pas pu révéler une influence de l'expérience du chirurgien sur le curage ganglionnaire. Toutefois, nos résultats doivent être interprétés sous quelques réserves inhérentes à la nature rétrospective de l'étude. D'une part, la technique chirurgicale n'est pas standardisée. D'autre part, Les pièces de résection ne sont pas examinées par le même anatomopathologiste. De plus, il ne faut pas méconnaître la réalité selon laquelle les localisations rectales, techniquement plus difficiles et réputée pauvre en ganglions sont opérées plus par les chirurgiens expérimentés que par les jeunes assistants. C'est donc un biais de sélection à ne pas sous-estimer.

En ce qui concerne l'anatomopathologiste, plusieurs études comme celle de *Thorn* et al (20), considèrent son expérience comme un facteur influençant le NGE. D'autres études (21) mettent en avant plutôt le rôle du laboratoire et de l'équipe que celui de l'anatomopathologiste en tant qu'individu. Dans une étude récente, *Kuijpers* et al (58) avaient comparé la récolte ganglionnaire

entre les assistants de 1^{ère} année et les anatomopathologistes confirmés. Ils ont paradoxalement démontré que les assistants récoltent plus de ganglions sur les pièces opératoires. Les auteurs ont expliqué ce résultat par la disponibilité de temps chez les assistants. Car l'identification des ganglions est une tâche chronophage qui peut parfois nécessiter l'utilisation d'artifices techniques supplémentaires. En ce qui concerne notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre le curage ganglionnaire et l'expérience de l'anatomopathologiste. Mais, là encore, nos résultats doivent être interprétés sous la réserve que les pièces examinées n'étaient pas réséquées par le même chirurgien et ne parviennent pas de la même localisation anatomique.

CONCLUSION

Malgré la standardisation de la technique chirurgicale et l'amélioration des techniques anatomopathologiques, la qualité du curage ganglionnaire dans la chirurgie des cancers colorectaux reste toujours un réel challenge pour les équipes chirurgicales.

Dans notre cohorte de 244 patients, 69% des patients toutes localisations confondues et 80% des patients ayant une localisation colique avaient un curage adéquat. Au regard des chiffres de la littérature, ces résultats paraissent encourageants.

Nous avons démontré que la radiothérapie néo-adjuvant, la petite taille de la pièce opératoire et la petite taille tumorale sont des prédicteurs indépendants d'un curage ganglionnaire insuffisant. Toutefois, D'autres facteurs peuvent aussi l'influencer ce curage comme le siège de la tumeur et le stade TNM.

Enfin, il est intéressant de noter que l'implication de nombreux facteurs non modifiables, comme par exemple la radiothérapie ou les caractéristiques tumorales, met en question la légitimité d'appliquer un cut-off uniforme de 12 ganglions dans toutes les situations. Nous imaginons dans un avenir proche que la détermination de l'impact de chacun de ces facteurs avec des études de haut niveau de preuve permettrait d'espérer une pondération de ce cut-off en fonction du degré d'influence de chaque facteur. Ça serait en quelque sorte une personnalisation du NGE cible en fonction de la présence ou non de ces facteurs prédicteurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cité 26 avr 2015]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JHJM, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol*. 1 avr 2002;20(7):1729-34.
3. Dillman RO, Aaron K, Heinemann FS, McClure SE. Identification of 12 or more lymph nodes in resected colon cancer specimens as an indicator of quality performance. *Cancer*. 1 mai 2009;115(9):1840-8.
4. Fingerhut A. What Counts Most in the Lymph Node Count for Colorectal Cancer? *SURG INNOV*. 1 sept 2012;19(3):213-5.
5. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol*. nov 2003;4(11):695-702.
6. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 21 mars 2007;99(6):433-41.
7. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 1 août 2003;21(15):2912-9.
8. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon Cancer Survival Is Associated With Decreasing Ratio of Metastatic to Examined Lymph Nodes. *JCO*. 12 janv 2005;23(34):8706-12.
9. Lacaine F. La chirurgie ganglionnaire dans le cancer du côlon. <http://www.em-premium.com.www.ezp.biu-montpellier.fr/data/revues/00217697/01450HS4/36/> [Internet]. 24 déc 2008 [cité 6 juill 2015]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.www.ezp.biu-montpellier.fr/article/197503/resultatrecherche/5>

10. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol.* août 1996;106(2):209-16.
11. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* juill 2000;124(7):979-94.
12. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol.* août 1991;6(4):325-44.
13. Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg.* nov 1989;76(11):1165-7.
14. Hermanek P. [Oncologic surgery/pathologic-anatomic viewpoint]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1991;277-81.
15. CoC Quality of Care Measures [Internet]. American College of Surgeons. [cité 4 juill 2015]. Disponible sur: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb/qualitymeasures>
16. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph Node Evaluation in Colorectal Cancer Patients: A Population-Based Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2 févr 2005;97(3):219-25.
17. Bilimoria KY, Stewart AK, Edge SB, Ko CY. Lymph node examination rate, survival rate, and quality of care in colon cancer. *JAMA.* 27 févr 2008;299(8):896; author reply 897-8.
18. Kanemitsu Y, Komori K, Ishiguro S, Watanabe T, Sugihara K. The Relationship of Lymph Node Evaluation and Colorectal Cancer Survival After Curative Resection: A Multi-Institutional Study. *Annals of Surgical Oncology.* juill 2012;19(7):2169-77.
19. ONITILO AA, STANKOWSKI RV, ENGEL JM, DOI SAR. Adequate Lymph Node Recovery Improves Survival in Colorectal Cancer Patients. *J Surg Oncol [Internet].* juin 2013 [cité 27 juin 2015];107(8). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3810606/>

20. Thorn CC, Woodcock NP, Scott N, Verbeke C, Scott SB, Ambrose NS. What factors affect lymph node yield in surgery for rectal cancer? *Colorectal Disease*. 2004;6(5):356-61.
21. Elferink MAG, Siesling S, Lemmens VEPP, Visser O, Rutten HJ, van Krieken JHJM, et al. Variation in Lymph Node Evaluation in Rectal Cancer: A Dutch Nationwide Population-Based Study. *Annals of Surgical Oncology*. févr 2011;18(2):386-95.
22. Nathan H, Shore AD, Anders RA, Wick EC, Gearhart SL, Pawlik TM. Variation in Lymph Node Assessment After Colon Cancer Resection: Patient, Surgeon, Pathologist, or Hospital? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. mars 2011;15(3):471-9.
23. Shen SS, Haupt BX, Ro JY, Zhu J, Bailey HR, Schwartz MR. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. mai 2009;133(5):781-6.
24. Sermier A, Gervaz P, Egger JF, Dao M, Allal AS, Bonet M, et al. Lymph node retrieval in abdominoperineal surgical specimen is radiation time-dependent. *World J Surg Oncol*. 2 juin 2006;4:29.
25. Ahn YJ, Kwon HY, Park YA, Sohn S-K, Lee KY. Contributing Factors on Lymph Node Yield after Surgery for Mid-Low Rectal Cancer. *Yonsei Medical Journal*. 2013;54(2):389.
26. da Costa DW, van Dekken H, Witte BI, van Wagensveld BA, van Tets WF, Vrouenraets BC. Lymph Node Yield in Colon Cancer: Individuals Can Make the Difference. *Dig Surg*. 19 juin 2015;32(4):269-74.
27. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Stewart AK, Talamonti MS, Winchester DP, Russell TR, et al. Lymph Node Evaluation as a Colon Cancer Quality Measure: A National Hospital Report Card. *J Natl Cancer Inst*. 17 sept 2008;100(18):1310-7.
28. Lagoudianakis E, Pappas A, Koronakis N, Tsekouras D, Dallianoudis J, Kontogianni P, et al. Lymph node harvesting in colorectal carcinoma specimens. *Tumori*. 2011;97(1):74.
29. Stocchi L, Fazio VW, Lavery I, Hammel J. Individual Surgeon, Pathologist, and Other Factors Affecting Lymph Node Harvest in Stage II Colon Carcinoma. Is a Minimum of 12 Examined Lymph Nodes Sufficient? *Ann Surg Oncol*. 14 sept 2010;18(2):405-12.

30. Shia J, Wang H, Nash GM, Klimstra DS. Lymph Node Staging in Colorectal Cancer: Revisiting the Benchmark of at Least 12 Lymph Nodes in R0 Resection. *Journal of the American College of Surgeons*. mars 2012;214(3):348-55.
31. Chou JF, Row D, Gonen M, Liu Y-H, Schrag D, Weiser MR. Clinical and Pathologic Factors That Predict Lymph Node Yield From Surgical Specimens in Colorectal Cancer. *Cancer*. 1 juin 2010;116(11):2560-70.
32. Willaert W, Mareel M, Van De Putte D, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P, Ceelen W. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon. *Cancer Treatment Reviews*. avr 2014;40(3):405-13.
33. Nash GM, Row D, Weiss A, Shia J, Guillem JG, Paty PB, et al. A predictive model for lymph node yield in colon cancer resection specimens. *Ann Surg*. févr 2011;253(2):318-22.
34. Jakub JW, Russell G, Tillman CL, Lariscy C. Colon cancer and low lymph node count: who is to blame? *Archives of Surgery*. 2009;144(12):1115-20.
35. Norwood MGA, Sutton AJ, West K, Sharpe DP, Hemingway D, Kelly MJ. Lymph node retrieval in colorectal cancer resection specimens: national standards are achievable, and low numbers are associated with reduced survival. *Colorectal Disease*. avr 2010;12(4):304-9.
36. Tekkis PP, Smith JJ, Heriot AG, Darzi AW, Thompson MR, Stamatakis JD. A National Study on Lymph Node Retrieval in Resectional Surgery for Colorectal Cancer: *Diseases of the Colon & Rectum*. nov 2006;49(11):1673-83.
37. Linebarger JH, Mathiason MA, Kallies KJ, Shapiro SB. Does obesity impact lymph node retrieval in colon cancer surgery? *The American Journal of Surgery*. oct 2010;200(4):478-82.
38. McDonald JR, Renehan AG, O'Dwyer ST, Haboubi NY. Lymph node harvest in colon and rectal cancer: Current considerations. *World J Gastrointest Surg*. 27 janv 2012;4(1):9-19.
39. Gelos M, Gelhaus J, Mehnert P, Bonhag G, Sand M, Philippou S, et al. Factors influencing lymph node harvest in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. janv 2008;23(1):53-9.

40. Belt EJT, Velde EA te, Krijgsman O, Brosens RPM, Tijssen M, van Essen HF, et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Ann Surg Oncol.* avr 2012;19(4):1222-30.
41. Bosset J-F, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 20 août 2005;23(24):5620-7.
42. Wichmann MW, Müller C, Meyer G, Strauss T, Hornung HM, Lau-Werner U, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg.* févr 2002;137(2):206-10.
43. Sarashina H, Inoue I, Saitoh N, Nunomura M, Nakayama H, Okui K. [Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. 2. The effect of irradiation on lymph node involvement]. *Strahlenther Onkol.* juin 1991;167(6):361-5.
44. Awwad GEH, Tou SIH, Rieger NA. Prognostic significance of lymph node yield after long-course preoperative radiotherapy in patients with rectal cancer: a systematic review: Lymph node yield and prognosis in rectal cancer. *Colorectal Disease.* avr 2013;15(4):394-403.
45. Rullier A, Laurent C, Capdepon M, Vendrely V, Belleannée G, Bioulac-Sage P, et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol.* janv 2008;32(1):45-50.
46. Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, Nweze IC, Newman DA, Chernick MR. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* juill 2010;53(7):1023-9.
47. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 30 août 2001;345(9):638-46.
48. Cancer du rectum-thésaurus natinal de canérologie digestive [Internet]. [cité 5 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.tnkd.org/>
49. Morcos B, Baker B, Masri M Al, Haddad H, Hashem S. Lymph node yield in rectal cancer surgery: Effect of preoperative chemoradiotherapy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* avr 2010;36(4):345-9.

50. Doll D, Gertler R, Maak M, Friederichs J, Becker K, Geinitz H, et al. Reduced Lymph Node Yield in Rectal Carcinoma Specimen After Neoadjuvant Radiochemotherapy Has No Prognostic Relevance. *World Journal of Surgery*. févr 2009;33(2):340-7.
51. Transatlantic Laparoscopically Assisted vs Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: A meta-analysis. *Arch Surg*. 1 mars 2007;142(3):298-303.
52. Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer. *Cancer Treatment Reviews*. déc 2004;30(8):707-9.
53. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg*. oct 2007;246(4):655-62; discussion 662-4.
54. Wu Z, Zhang S, Aung LHH, Ouyang J, Wei L. Lymph node harvested in laparoscopic versus open colorectal cancer approaches: a meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. févr 2012;22(1):5-11.
55. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Robot-assisted laparoscopic surgery of the colon and rectum. *Surg Endosc*. janv 2012;26(1):1-11.
56. Wright FC, Law CHL, Last L, Khalifa M, Arnaout A, Naseer Z, et al. Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. oct 2003;10(8):903-9.
57. Wong KP, Poon JTC, Fan JKM, Law WL. Prognostic value of lymph node ratio in stage III colorectal cancer: Lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Colorectal Disease*. oct 2011;13(10):1116-22.
58. Kuijpers CCHJ, van Slooten HJ, Schreurs WH, Moormann GRHM, Abtahi MA, Slappendel A, et al. Better retrieval of lymph nodes in colorectal resection specimens by pathologists' assistants. *Journal of Clinical Pathology*. 1 janv 2013;66(1):18-23.