

Adénocarcinomes localement avancés du moyen et du bas rectum après radiochimiothérapie néoadjuvante : étude histopathologique et pronostique de 113 cas

Aurélie Sannier

▶ **To cite this version:**

Aurélie Sannier. Adénocarcinomes localement avancés du moyen et du bas rectum après radiochimiothérapie néoadjuvante : étude histopathologique et pronostique de 113 cas. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01116590

HAL Id: dumas-01116590

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01116590

Submitted on 13 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014 N°143

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Adénocarcinomes localement avancés du moyen et du bas rectum après radiochimiothérapie néoadjuvante : étude histopathologique et pronostique de 113 cas

Présentée et soutenue publiquement
le 7 octobre 2014

Par

SANNIER, Aurélie
Née le 6 août 1985 à Abbeville (80)

Dirigée par Mme Le Docteur Guedj, Nathalie, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Panis, Yves, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Couvelard, Anne, PU-PH ..... Membre

M. Le Professeur Fléjou, Jean-François, PU-PH ..... Membre

M. Le Professeur Hennequin, Christophe, PU-PH ..... Membre

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Yves Panis, qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et tiens à vous remercier de votre collaboration tout au long de la réalisation de ce travail.

Au Docteur Nathalie Guedj qui a initié et dirigé ce travail. Je tiens à te remercier pour ta confiance, ton encadrement et ta disponibilité tout au long de la réalisation de cette thèse.

A Madame le Professeur Anne Couvelard, qui me fait l'honneur de participer à ce jury. Je suis honorée d'être amenée à poursuivre ma formation et ma carrière professionnelle à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Jean-François Fléjou, qui me fait l'honneur d'être parmi mes juges. Merci pour votre accueil à l'Hôpital Saint-Antoine et l'enseignement que vous m'y avez dispensé.

A Monsieur le Professeur Christophe Hennequin, qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury. Votre expertise en oncologie et radiothérapie me permettra d'approfondir ma réflexion sur le sujet.

Au Docteur Jérémie Lefèvre pour son investissement et sa contribution à ce travail, en particulier dans l'exploitation des données statistiques.

Au Docteur Cécile Mongin pour sa participation au recueil des données cliniques.

A l'équipe du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Hôpital Beaujon, où a été effectué ce travail.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à l'ensemble des médecins auprès desquels j'ai pu apprendre l'anatomie pathologique, au sein des Hôpitaux Avicenne, Robert Debré, Bichat, Beaujon, Jean Verdier, Tenon, Saint-Antoine et Cochin. Je remercie les techniciens de ces mêmes laboratoires pour leur aide quotidienne.

Je tiens à remercier vivement mes co-internes successifs pour leur bonne humeur : Christelle, Jacqueline, Margot, Hynda, Pierre, Clément et Caroline.

A Thomas, pour ses encouragements, son affection et son soutien indéfectible.

A Flore, qui illumine ma vie depuis quelques mois.

A mes parents, qui m'ont donné le goût du travail, et à l'ensemble de ma famille et de mes amis.

TABLE DES MATIERES

1 INTRODUCTION 5
1.1 Généralités sur le cancer du rectum 5
1.1.1 Epidémiologie des cancers colorectaux 5
1.1.2 Aspects cliniques 6
1.1.3 Explorations pré-thérapeutiques et indications thérapeutiques 6
1.1.4 Aspects anatomopathologiques 8
1.2 Cancers du moyen et du bas rectum localement avancés 9
1.2.1 Aspects macroscopiques 10
1.2.2 Facteurs histopronostiques 11
1.2.3 Principales questions posées par l'étude histopathologique des adénocarcinomes rectaux après RCT néoadjuvante 12
1.2.3.1 Régression tumorale 13
1.2.3.2 Budding tumoral 14
1.3 Objectifs de l'étude 15
2 PATIENTS, MATERIELS ET METHODES 17
2.1 Déroulement de l'étude 17
2.1.1 Sélection de la population 17
2.1.2 Données cliniques et radiologiques 17
2.1.3 Analyse histopathologique 18
2.2 Analyse statistique 22
3 RESULTATS 23
3.1 Caractéristiques cliniques de la population 23
3.2 Caractéristiques anatomopathologiques 23
3.2.1 Tumeur primitive 25
3.2.2 Ganglions lymphatiques 27
3.2.2.1 Données générales, critères de taille et de forme 28
3.2.2.2 Réponse ganglionnaire à la thérapie néoadjuvante 29
4 DISCUSSION 30
CONCLUSION 36
BIBLIOGRAPHIE 37
RESUME 44

1 INTRODUCTION

1.1 Généralités sur le cancer du rectum

1.1.1 Epidémiologie des cancers colorectaux

Le cancer colorectal est le 3ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 2nd chez la femme dans le monde. Il est à l'origine d'environ 600000 décès chaque année et constitue la 4ème cause de décès par cancer dans le monde. La majorité des cas surviennent dans les pays industrialisés, la France se situant parmi les régions à risque élevé de cancer colorectal (1). En effet, environ 33000 nouveaux cas de cancers colorectaux, soit environ 15% de l'ensemble des cancers, surviennent chaque année en France. Ils représentent la deuxième cause de mortalité par cancer en France, avec 15000 décès par an. Environ 40% de ces cancers touchent le rectum, soit environ 15000 nouveaux cas par an (2). Une légère prédominance masculine est observée, avec un sex ratio de 1,4:1 (1). L'âge moyen du diagnostic se situe vers 70 ans (2).

Plus de 90% des cancers colorectaux sont sporadiques. De nombreux facteurs de risque ont été identifiés : surpoids et obésité (3), diabète (4), consommation de viande rouge (5), sédentarité (6), antécédent personnel ou familial d'adénome ou de cancer colorectal (7). Par ailleurs, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), c'est-à-dire la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont associées à un sur-risque de développement d'un cancer colorectal (8). Les formes héréditaires représentent moins de 10% des cas de cancer colorectal, elles sont majoritairement représentées par le syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) et la polypose adénomateuse familiale (PAF).

Le projet EUROCARE, registre de l'incidence des cancers dans la population européenne enregistrée de 2005 à 2007, a montré une probabilité de survie à 5 ans de 57,6% pour les patients atteints de cancer du rectum, en augmentation par rapport à celle de 52,1% calculée pour la période de 1999 à 2001 (9).

1.1.2 Aspects cliniques

Les circonstances cliniques de découverte du cancer du rectum sont variables, les plus fréquentes étant la survenue de rectorragies, d'une anémie ferriprive ou d'un syndrome rectal (2). Le diagnostic est ensuite évoqué au toucher rectal, élément fondamental de l'évaluation du stade tumoral. Il permet d'apprécier la taille de la tumeur, son aspect macroscopique (bourgeonnant, ulcéré ou infiltrant), sa mobilité par rapport aux plans pariétaux profonds, son extension circonférentielle et la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale. Le rectum s'étendant de la ligne pectinée à la charnière recto-sigmoïdienne sur environ 15 cm, les tumeurs sont réparties en 3 catégories en fonction de leur localisation anatomique (10) :

- bas rectum (1/3 inférieur) : de 0 à 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter,

- moyen rectum (1/3 moyen) : de 5 à 10 cm de la marge anale ou de 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter,

- haut rectum (1/3 supérieur) : de 10 à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter.

1.1.3 Explorations pré-thérapeutiques et indications thérapeutiques

Les examens complémentaires du bilan locorégional sont la rectoscopie avec biopsie de la lésion, l'IRM pelvienne et l'écho-endoscopie rectale (EER). L'IRM pelvienne est

primordiale dans le bilan d'extension locale de la tumeur car elle permet de préciser le siège de la tumeur, de déterminer l'extension tumorale dans la paroi, la marge circonférentielle séparant la tumeur du fascia recti et le statut ganglionnaire (11). L'EER complète le bilan d'extension locale, notamment pour l'évaluation de la profondeur d'envahissement dans la paroi et le statut ganglionnaire (12). Le bilan à distance comporte la réalisation d'une coloscopie et d'un scanner thoraco-abdominal (10).

La classification TNM actuellement en vigueur dans le cancer du rectum est la 7ème édition éditée en 2009 par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (13) (**tableau 1**). Cette même classification est utilisée pour déterminer le stade d'un point de vue clinique (préfixe c) ou anatomopathologique (préfixe p).

Tableau 1. 7ème édition de la classification TNM des cancers du rectum (13)

T - Tumeur primitive	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signes de tumeur primitive
Tis	Carcinome *in situ* : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculeuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus périrectaux non péritonéalisés
T4a	Tumeur perforant le péritoine viscéral
T4b	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures
N - Adénopathies régionales	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1a	Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional
N1b	Métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Nodules tumoraux satellites dans la sous-séreuse ou dans les tissus non péritonéalisés périrectaux sans métastase ganglionnaire régionale
N2a	Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
M - Métastases à distance	
M0	Pas de métastase à distance
M1a	Métastase localisée à un seul organe
M1b	Métastases dans plusieurs organes ou péritonéales

Le choix des modalités thérapeutiques du cancer du rectum varie essentiellement en fonction du siège et du degré d'extension loco-régionale de la tumeur. De manière simplifiée, les recommandations thérapeutiques actuelles sont les suivantes (10) :

- tumeurs cT1, N0, M0 : résection du rectum. Une exérèse locale par voie trans-anale peut être discutée dans les lésions cT1N0 de moins de 3 cm.
- tumeurs cT2, N0, M0 : résection du rectum. En cas de classement supérieur à pT2 ou pN+ sur pièce opératoire, une chimiothérapie postopératoire est envisagée.
- tumeurs cT3/T4 résécables et/ou N+ : proctectomie avec exérèse complète du mésorectum, précédée d'une radiochimiothérapie (RCT) première (radiothérapie longue de 50 Gy sur cinq semaines et chimiothérapie à base de 5-fluorouracile (5-FU)) dans les cancers du bas et moyen rectum. Dans les cancers du haut rectum, il est effectué une proctectomie avec exérèse du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur, la RCT néoadjuvante est recommandée dans les tumeurs du haut rectum classées T4. La chimiothérapie adjuvante est discutée en cas d'envahissement ganglionnaire.
- tumeurs cT4, M0 fixées à risque de résection incomplète : RCT première et discussion d'une exérèse élargie en fonction de la réponse au traitement néoadjuvant.

1.1.4 Aspects anatomopathologiques

Les adénocarcinomes du rectum, développés à partir de l'épithélium des glandes de Lieberkühn, représentent plus de 90% des cancers primitifs du rectum. L'examen anatomopathologique des pièces opératoires de proctectomie doit permettre de rechercher certains critères macroscopiques et histopathologiques, en suivant par exemple les recommandations du Collège des Pathologistes Américains (College of American Pathologists – CAP) (**tableau 2**) (14).

Tableau 2. Critères macroscopiques et histopathologiques recommandés par le CAP (14)

Examen macroscopique	**Examen microscopique**
Longueur de la résection Qualité d'exérèse du mésorectum Taille tumorale Marges chirurgicales longitudinales - proximale - distale	Grade de différenciation Extension tumorale en profondeur Marges chirurgicales - longitudinale - circonférentielle Engainements péri-nerveux Emboles vasculaires Dépôts tumoraux extramuraux Nombre de ganglions examinés et métastatiques Stade (y)pTNM

1.2 Cancers du moyen et du bas rectum localement avancés

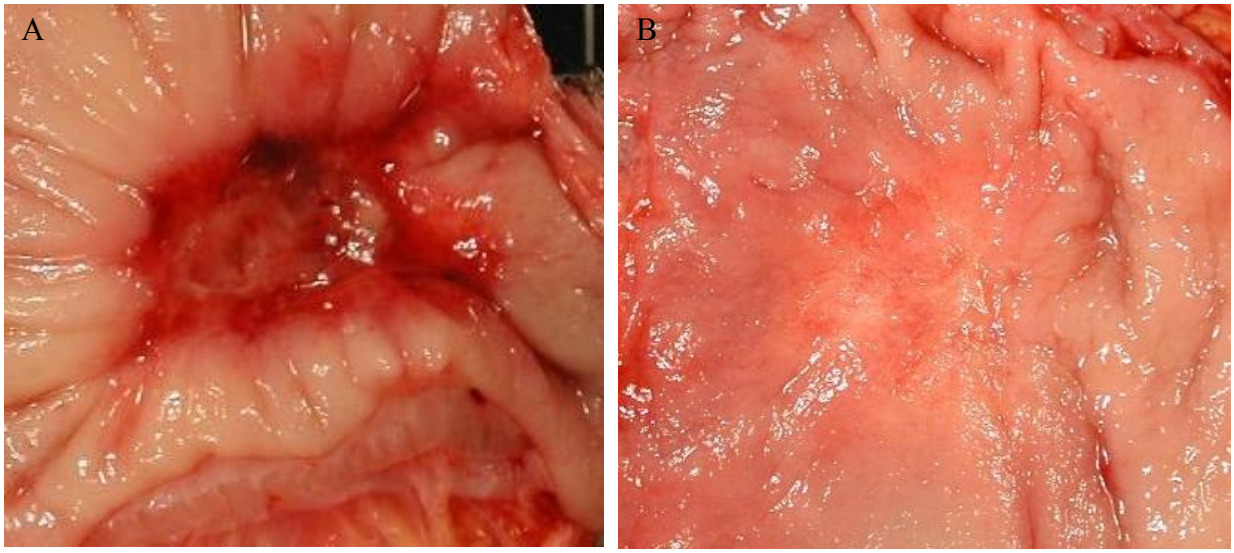
Comme décrit ci-dessus, les cancers du moyen et du bas rectum localement avancés (cT3-T4 et/ou N+) bénéficient d'une prise en charge bien codifiée consistant à administrer une RCT néoadjuvante avant d'effectuer une proctectomie avec exérèse totale du mésorectum. L'administration d'une RCT néoadjuvante favorise la résécabilité tumorale et la préservation sphinctérienne (15). Par ailleurs, elle permet d'obtenir une diminution du stade pTN dans 28 à 62% des cas (15,16) et une réponse histologique complète chez 8 à 27% des patients (16,17). Enfin, le taux de récidive locale est nettement amélioré (18). Malgré les stratégies actuelles, tous les patients ne répondent pas au traitement néoadjuvant et un tiers des patients classés T3/T4 vont présenter une évolution métastatique (19,20). La détermination de nouveaux

facteurs pronostiques constitue par conséquent un enjeu majeur auquel le pathologiste peut apporter sa contribution. Par ailleurs, l'administration d'une thérapie néoadjuvante modifie les aspects histologiques observés et impose une prise en charge spécifique de la pièce opératoire par le pathologiste.

1.2.1 Aspects macroscopiques

L'aspect macroscopique des adénocarcinomes du rectum après RCT néoadjuvante est variable : un aspect ulcéré ou ulcéro-infiltrant est fréquemment observé mais parfois, le reliquat tumoral ne persiste que sous la forme d'une zone de muqueuse plane avec un aspect cicatriciel ou sans aucune lésion visible ou palpable à l'examen macroscopique (**figure 1**).

Figure 1. Principaux aspect macroscopiques des adénocarcinomes du rectum après RCT néoadjuvante. A. Aspect ulcéré **B.** Zone de muqueuse plane avec léger aspect cicatriciel.



Afin d'effectuer une analyse histopathologique précise, la pièce de résection rectale doit être transmise au pathologiste à l'état frais et non ouverte. La qualité de l'exérèse du mésorectum doit être appréciée à l'état frais selon les recommandations de Quirke *et al.* (21) (**tableau 3**).

Tableau 3. Critères d'appréciation de la qualité de l'exérèse du mésorectum, selon les recommandations de Quirke *et al.* (21)

	Complet	Presque complet	Incomplet
Aspect du mésorectum	Intact, lisse	Modérément épais, irrégulier	Peu épais
Plaie du mésorectum	< 5mm	> 5mm et musculeuse non visible	Musculeuse visible
Effet de cône	Absent	Modéré	Présent
Marge de résection circonférentielle	Lisse, régulière	Irrégulière	Irrégulière

1.2.2 Facteurs histopronostiques

Le pathologiste tient un rôle central dans la prise en charge multidisciplinaire du cancer du rectum par l'examen macroscopique et histopathologique minutieux de la pièce opératoire après RCT néoadjuvante qui va permettre de déterminer certains facteurs histopronostiques contribuant à la décision thérapeutique. Par ailleurs, cette analyse permet d'améliorer la connaissance de la biologie de la maladie et des facteurs prédictifs et contribue au processus d'apprentissage du chirurgien et du radiologue (22).

Les principaux facteurs pronostiques connus sont la qualité d'exérèse du mesorectum, le stade ypTNM, le grade de différenciation tumorale, la présence d'emboles vasculaires et/ou d'engainements péri-nerveux et la marge de résection circonférentielle qui conditionnent la prise en charge du patient et le pronostic (21,23-27).

A l'examen macroscopique, l'appréciation de la qualité d'exérèse du mésorectum est un élément primordial car une résection avec mésorectum incomplet est source de récidives locales du fait de la persistance de dépôts tumoraux non réséqués (21,28).

A l'examen histopathologique, le stade ypTN constitue un des facteurs pronostiques majeurs que doit déterminer le pathologiste (23,26,27), le préfixe « y » indiquant qu'un traitement néoadjuvant a été effectué. En effet, la détermination du stade ycTN à l'imagerie réalisée après RCT néoadjuvante s'avère difficile, notamment du fait d'une impossibilité de mettre en évidence un reliquat tumoral microscopique au sein d'une fibrose transmurale secondaire à la thérapie néaoadjuvante (29). L'un des principaux bénéfices de la thérapie néoadjuvante est l'amélioration du stade T et/ou N, couramment appelée « downstaging », qui facilite l'exérèse complète de la tumeur et l'obtention d'une marge chirurgicale circonférentielle saine. Le statut ganglionnaire doit également être évalué précisément car il constitue un critère majeur pour la sélection des patients candidats à une thérapie adjuvante. Au moins douze ganglions doivent être examinés, mais leur identification par le pathologiste s'avère plus difficile après RCT néoadjuvante (30).

La marge de résection chirurgicale circonférentielle est définie par la distance séparant le point d'infiltration tumorale le plus profond de la limite de résection chirurgicale circonférentielle. La RCT néoadjuvante permet d'induire une régression tumorale contribuant à obtenir une marge circonférentielle suffisante. Cette marge est souvent sous-estimée à l'IRM du fait des remaniements fibreux secondaires à la thérapie néoadjuvante, d'où l'importance de l'examen anatomopathologique dans son évaluation, une marge circonférentielle inférieure à 1 mm étant associée à un taux de récidive locale plus élevé (21).

1.2.3 Principales questions posées par l'étude histopathologique des adénocarcinomes rectaux après RCT néoadjuvante

Malgré les progrès effectués dans la codification de la prise en charge macroscopique et microscopique des pièces opératoires de cancer du rectum en situation néoadjuvante, le pathologiste rencontre certaines difficultés.

1.2.3.1 Régression tumorale

L'une des principales difficultés rencontrées est d'apprécier la réponse à la thérapie néoadjuvante. Pour cela, le pathologiste doit évaluer de manière semi-quantitative la régression tumorale, c'est-à-dire le degré de destruction des cellules tumorales par la RCT néoadjuvante. Plusieurs scores en trois à cinq grades ont été proposés pour quantifier la réponse tumorale, les plus répandus étant le score de Dworak (31), le grade de régression tumorale « Tumor Regression Grade » (TRG) (32), initialement utilisé dans le carcinome oesophagien, et le grade de régression du cancer du rectum « Rectal Cancer Regression Grade » (RCRG) (33), ensuite modifié (m-RCRG) par Bateman *et al.* (34). Ces grades s'appuient le plus souvent sur le pourcentage de cellules tumorales résiduelles et de territoires fibreux, voire colloïdes, résultant de la destruction de la tumeur (**tableau 4**).

Tableau 4. Principales classifications permettant d'évaluer la régression tumorale des cancers du rectum après traitement néoadjuvant

Grade de régression tumorale	Nombre de catégories	Paramètres pris en compte
Grade de **Dworak** (31)	**5** Dworak 0 à 4	Cellules tumorales Fibrose Réponse colloïde
Tumor Regression Grade **TRG** (32)	**5** TRG 1 à 5	Cellules tumorales Fibrose
Rectal Cancer Regression Grade **RCRG** (33)	**3** RCRG 1 à 3	Reliquat tumoral microscopique ou macroscopique Fibrose
Modified Rectal Cancer Regression Grade **m-RCRG** (34)	**3** m-RCRG 1 à 3	Cellules tumorales Fibrose Réponse colloïde

La réponse colloïde se définit par la présence de flaques de mucus acellulaires ou contenant des cellules carcinomateuses. Ce type de réponse peut être observé avec une fréquence allant jusqu'à 30% des adénocarcinomes du rectum après traitement néoadjuvant (35) mais son impact pronostique reste discuté. La présence d'une réponse colloïde acellulaire

est considérée, selon les études, comme une réponse histologique complète associée à un bon pronostic (35) ou une réponse de pronostic intermédiaire entre celui des patients répondeurs et non-répondeurs (36). Parmi les grades de régression cités, seuls les grades de Dworak et m-RCRG tiennent compte de la réponse colloïde.

Par ailleurs, la plupart des études ont uniquement pris en compte la réponse à la thérapie néoadjuvante au niveau de la tumeur primitive mais des modifications liées à la RCT telles que la fibrose ou la présence d'une réponse colloïde sont fréquemment observées au niveau des ganglions lymphatiques mésorectaux après RCT néoadjuvante. La valeur pronostique des modifications observées au niveau ganglionnaire reste à démontrer.

Ainsi, plusieurs problématiques restent posées au sujet de l'évaluation de la régression tumorale. En premier lieu, il n'existe pas de consensus sur la classification à utiliser ; de nombreuses études sur la valeur pronostique de ces grades ont été conduites et ont abouti à des résultats contradictoires, difficilement comparables entre eux du fait de la multiplicité des grades de régression étudiés (26,27,37-42). Par ailleurs, ces scores ne s'intéressent pas aux mêmes phénomènes de régression, prenant surtout en compte l'aspect macroscopique dans le grade RCRG ou microscopique dans les grades m-RCRG, TRG et de Dworak, et se limitant souvent à la quantification de la fibrose sans tenir compte de la réponse colloïde dans les grades RCRG et TRG. Enfin, les classifications actuelles ne prennent pas en compte les phénomènes de régression observés au niveau des ganglions lymphatiques.

1.2.3.2 Budding tumoral

Le budding tumoral, qui se définit par la présence de cellules tumorales isolées ou groupées en amas de cinq cellules au maximum, est un facteur pronostique péjoratif indépendant dans les carcinomes colorectaux n'ayant pas reçu de RCT néoadjuvante (43-45). Ce phénomène de dédifférenciation observé au niveau du front d'invasion de la tumeur

constitue un marqueur d'agressivité et représente la traduction histologique du phénomène d'invasion tumorale, corrélée à l'apparition ultérieure d'un envahissement vasculaire et d'une dissémination métastatique (44-46). Différentes techniques ont été décrites pour quantifier le phénomène de budding tumoral au niveau du front d'invasion tumoral dans le cancer colorectal, certains auteurs ayant établi des scores en 2 ou 4 catégories basés sur l'interprétation subjective de l'intensité du budding (46,47), d'autres ayant établi des scores quantitatifs avec des valeurs-seuils au-delà desquelles ils considèrent le nombre de « buds » (amas de cinq cellules tumorales au maximum) significatif dans un champ (44) ou en s'appuyant sur le nombre moyen de « buds » observés sur plusieurs champs (48). L'utilisation de ce facteur histopronostique a été en partie entravée par le manque apparent de reproductibilité de ce paramètre et la multiplicité des scores utilisables (27,44,48). La présence d'un budding est par ailleurs rarement documentée dans les adénocarcinomes rectaux ayant reçu une thérapie néoadjuvante, notamment parce que les cellules tumorales résiduelles, mêlées à des lésions de nécrose ou de fibrose, sont réparties inégalement au sein de la paroi et qu'un front d'invasion n'est pas nécessairement observé.

1.3 Objectifs de l'étude

Notre étude visait à effectuer de façon rétrospective une étude morphologique minutieuse d'une série chirurgicale d'adénocarcinomes du rectum après RCT néoadjuvante afin d'atteindre les principaux objectifs suivants :

- clarifier la valeur pronostique du grade de régression tumorale afin d'homogénéiser les pratiques des pathologistes,

- préciser la valeur pronostique du budding tumoral observé après RCT néoadjuvante,

- étudier les modifications histopathologiques secondaires à la thérapie néoadjuvante observées au niveau des ganglions lymphatiques régionaux et leur éventuelle implication pronostique,

- identifier d'éventuels nouveaux marqueurs histopronostiques.

2 PATIENTS, MATERIELS ET METHODES

2.1 Déroulement de l'étude

2.1.1 Sélection de la population

Cent-treize patients opérés entre Décembre 2005 et Décembre 2010 dans le service de chirurgie colorectale de l'hôpital Beaujon (Clichy, France) ont été rétrospectivement inclus dans cette étude. Tous avaient eu une biopsie prouvant le diagnostic d'adénocarcinome du bas ou du moyen rectum et avaient été traités par une RCT néoadjuvante, constituée d'un protocole long de radiothérapie (45 Gy en cinq semaines) et d'une chimiothérapie concomitante à base de 5-FU. L'indication de cette thérapie néoadjuvante était le caractère localement avancé des adénocarcinomes du bas et du moyen rectum, à savoir un stade T3-T4 et/ou N+ à l'imagerie préopératoire (IRM et/ou EER). Les patients avaient subi une intervention chirurgicale consistant en une proctectomie avec exérèse totale du mésorectum, entre six et neuf semaines après la fin de la thérapie néoadjuvante, après avoir bénéficié d'une nouvelle évaluation clinique et radiologique. Si des métastases ganglionnaires étaient mises en évidence à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU pouvait être administrée.

2.1.2 Données cliniques et radiologiques

Pour chaque patient, les principales données cliniques et radiologiques étaient recueillies : sexe, âge à la chirurgie, topographie de la tumeur (moyen ou bas rectum), date de la chirurgie, stade cTNM.

Les données de survie ont été collectées de façon rétrospective : date des dernières nouvelles, survenue et date d'une récidive locale ou à distance, décès du patient. Une récidive locale se définissait par la survenue d'une récidive tumorale pelvienne, y compris au niveau de l'anastomose, une récidive à distance par la survenue de métastases en dehors du pelvis.

2.1.3 **Analyse histopathologique**

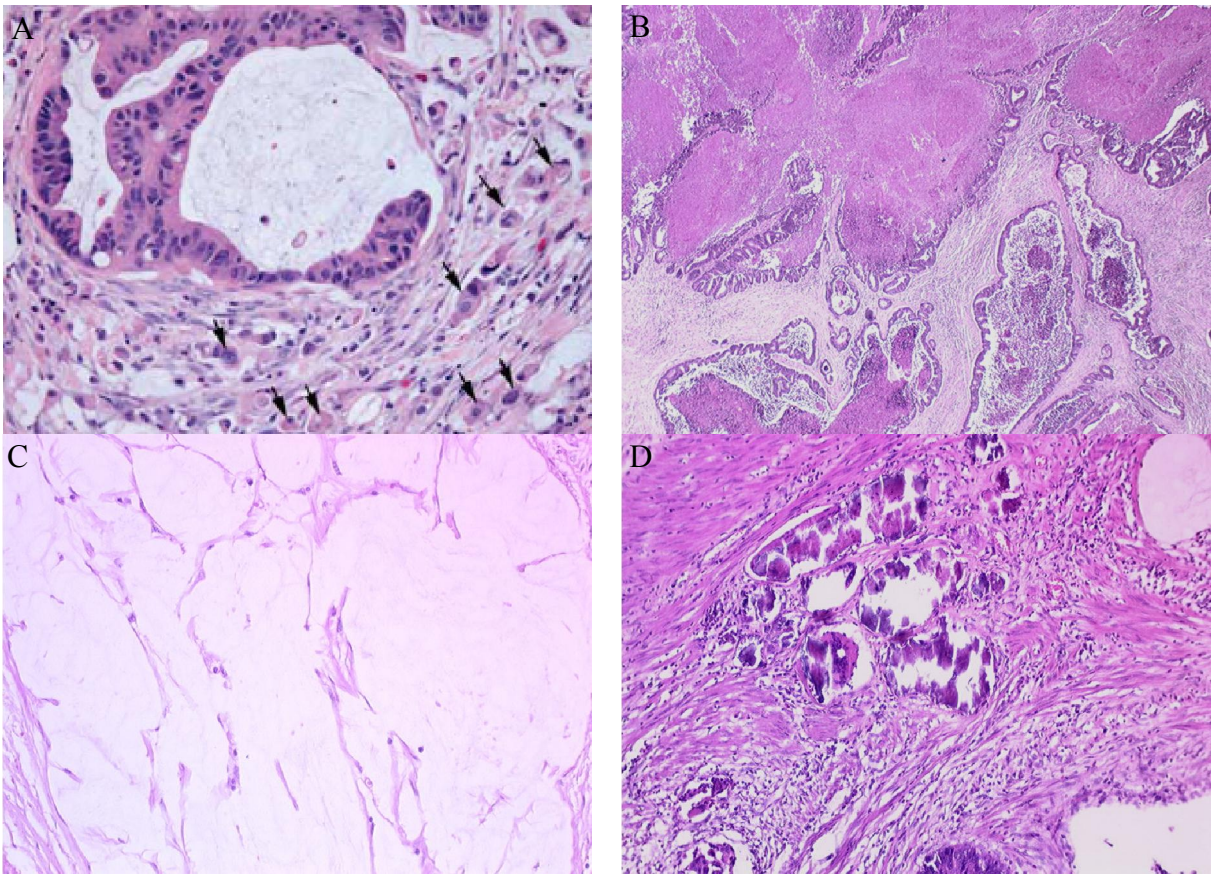
A l'examen macroscopique effectuée lors de la réception à l'état frais de chaque pièce opératoire, la longueur de la résection, la taille de la tumeur et les marges de résection longitudinales avaient été mesurées et la qualité de l'exérèse du mésorectum appréciée selon les recommandations de Quirke *et al.* (21) (**tableau 3**). La marge de résection chirurgicale circonférentielle était ensuite encrée. Après une fixation de 24 à 48 heures dans du formol tamponné à 10%, des coupes sériées de la totalité du lit tumoral étaient effectuées, perpendiculairement à l'axe longitudinal du rectum. Le mésorectum était disséqué dans son intégralité pour identifier les ganglions lymphatiques. Les échantillons prélevés étaient ensuite inclus en paraffine, avant réalisation de coupes de 4 µm d'épaisseur colorées à l'hématoxyline-éosine-safran (HES).

Les lames histologiques ont été revues de façon rétrospective par deux pathologistes (Dr Nathalie Guedj et Aurélie Sannier), en suivant les recommandations du CAP (14) (**tableau 2**). Nous avons déterminé pour chaque cas le grade de différenciation (bien, modérément ou peu différencié), l'extension tumorale en profondeur, les marges chirurgicales longitudinales et circonférentielle, la présence d'engainements péri-nerveux, d'emboles vasculaires et de dépôts tumoraux extramuraux, le nombre de ganglions examinés et métastatiques ainsi que le stade ypTN.

En plus des critères recommandés par le CAP, nous avons évalué la présence de signes évocateurs d'une réponse à la thérapie néoadjuvante (fibrose, nécrose, réponse colloïde), de

calcifications et d'un budding tumoral (**figure 2**). Pour cela, nous avons recherché à l'objectif x 20 la présence ou non de « buds », définis par la présence de cellules tumorales isolées ou groupées en amas de cinq cellules au maximum (44). La présence de nécrose et de flaques de mucus était notée quand elles représentaient plus de 20% de la surface tumorale.

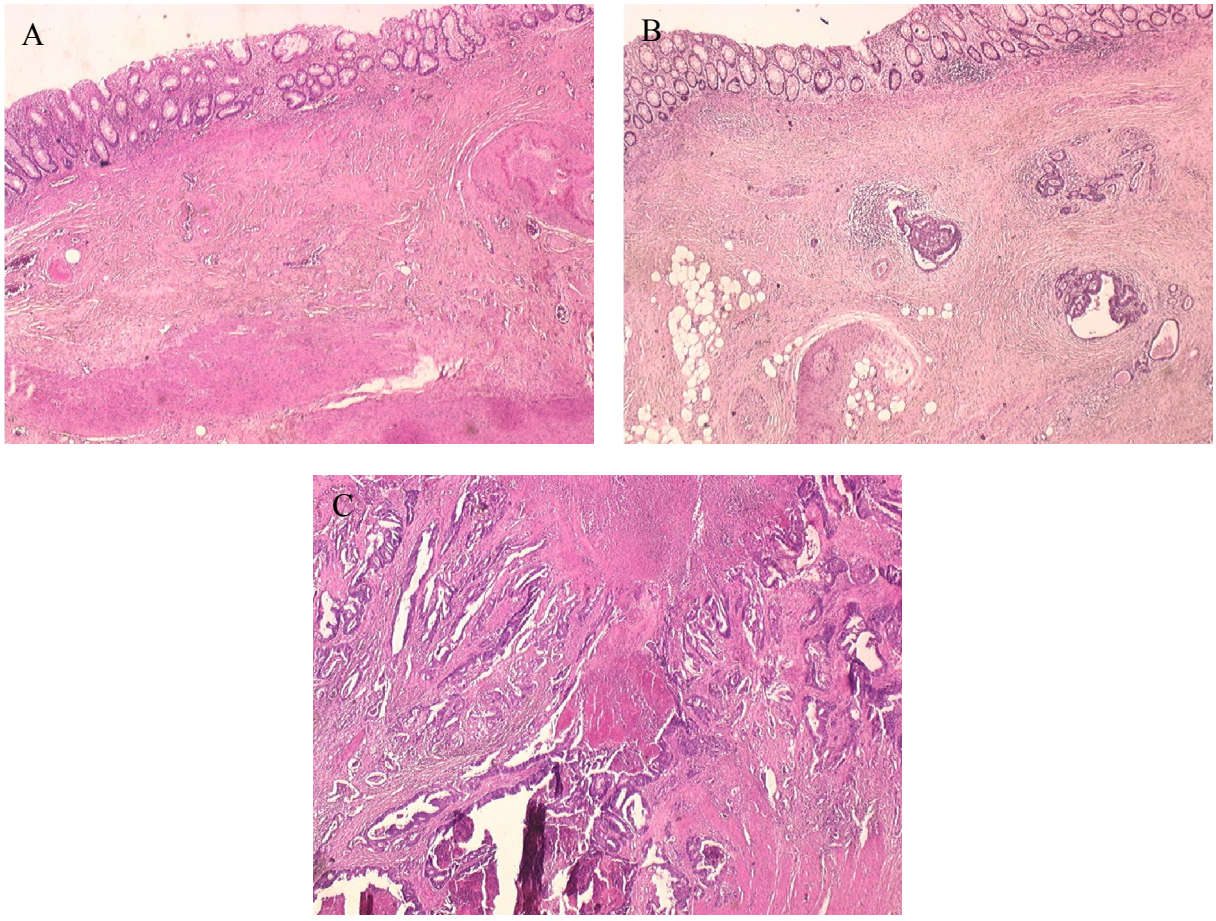
Figure 2. Aspect microscopique de différents critères histologiques (coloration HES). **A.** Budding tumoral (x 20) (45) **B.** Nécrose (x 10) **C.** Réponse colloïde (x 20) **D.** Calcifications (x 20).



Afin d'évaluer la régression tumorale secondaire à la RCT néoadjuvante, nous avons utilisé le grade de régression du cancer du rectum m-RCRG, plus facilement applicable et reproductible (34), du fait d'un score en trois catégories et prenant en compte par ailleurs la réponse colloïde. Ce score basé sur l'examen microscopique comporte trois catégories (**figure 3**) : le grade m-RCRG1 où il n'y a pas de cellule tumorale résiduelle ou des foyers de cellules

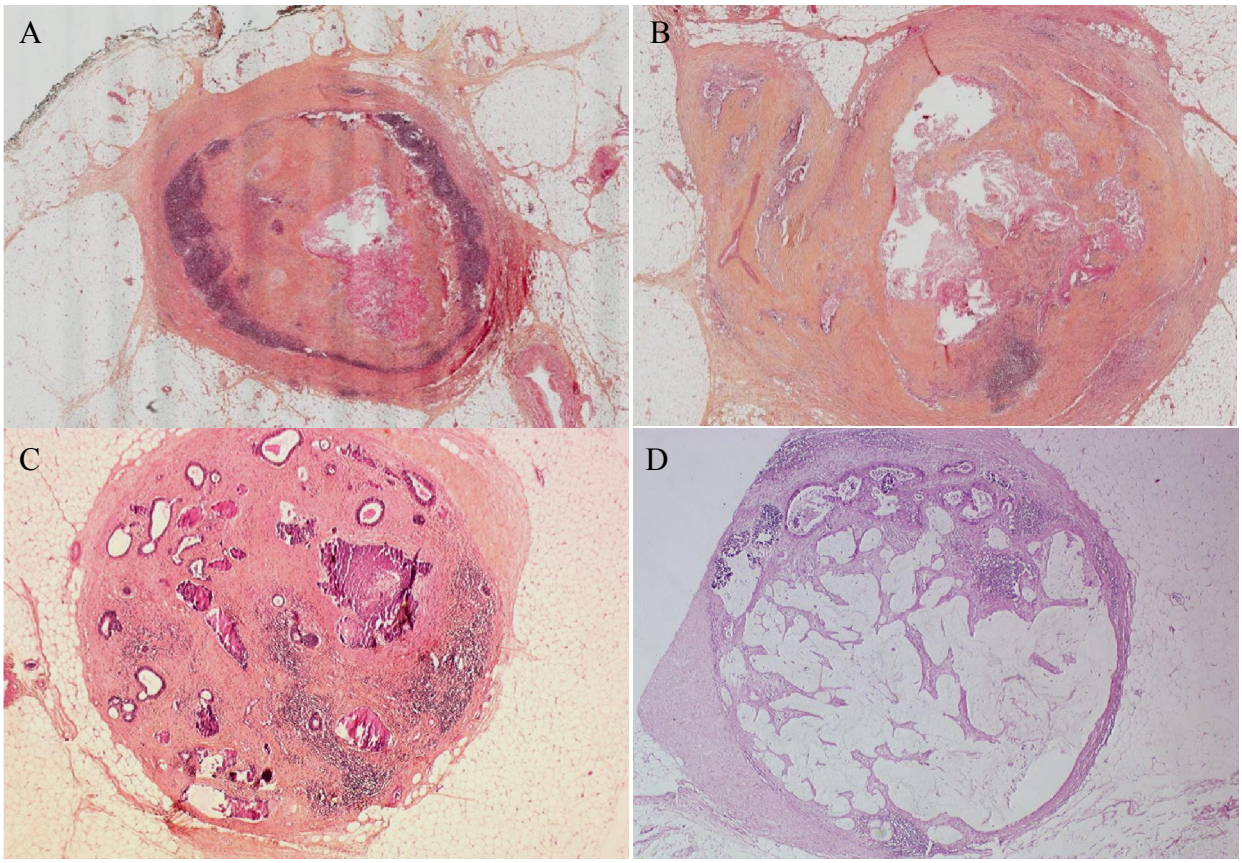
tumorales représentant moins de 5% de la zone où sont observées des modifications morphologiques secondaires à la thérapie néoadjuvante ; des flaques de mucine acellulaires peuvent être observées. Le score m-RCRG2 correspond à l'association d'une fibrose et de cellules tumorales représentant 5 à 50% de la surface. Dans le grade m-RCRG3, des cellules tumorales sont observées sur plus de 50% de la zone de modifications morphologiques.

Figure 3. Illustration des aspects microscopiques rencontrés dans les différentes catégories du grade m-RCRG (34) (coloration HES, x 10)**. A.** Grade m-RCRG1 avec une fibrose qui prédomine au sein de la sous-muqueuse sans cellule tumorale résiduelle **B.** Grade m-RCRG2 avec d'assez nombreux massifs tumoraux au sein d'une abondante fibrose **C.** Grade m-RCRG3 avec de nombreux massifs tumoraux accompagnés de lésions de nécrose.



Dans un deuxième temps, la totalité des ganglions lymphatiques a été examinée pour déterminer le nombre de ganglions métastatiques et non métastatiques, leur taille et leur forme (ovalaire ou étoilée). La marge de résection chirurgicale circonférentielle à partir du ganglion métastatique le plus proche était mesurée en cas de métastase ganglionnaire. La présence de signes évocateurs d'une réponse à la thérapie néoadjuvante (fibrose, réponse colloïde) ainsi que de calcifications était également recherchée au niveau ganglionnaire. Ces différents aspects sont illustrés par la **figure 4**.

Figure 4. Illustration des aspects microscopiques observés au niveau des ganglions lymphatiques (coloration HES, X 10)**. A.** Régression tumorale quasi-complète au sein d'un ganglion étoilé avec abondante fibrose et remaniements nécrotiques focaux **B.** Bonne régression histologique avec persistance d'îlots tumoraux accompagnés de remaniements fibreux et nécrotiques **C.** Important reliquat carcinomateux au sein d'un ganglion fibreux, avec calcifications **D.** Persistance de glandes tumorales en périphérie d'une réponse colloïde.



L'absence de signes évocateurs d'une réponse à la thérapie néoadjuvante telles que la fibrose ou la réponse colloïde permettait en outre de distinguer les ganglions non métastatiques des ganglions qui étaient métastatiques avant la thérapie néoadjuvante mais étaient le siège d'une réponse complète à la thérapie (49,50). Nous avons quantifié la régression tumorale ganglionnaire en calculant un pourcentage moyen de tumeur résiduelle ganglionnaire pour chaque patient, en rapportant la surface des cellules tumorales résiduelles à l'aire de modifications morphologiques post-thérapeutiques.

2.2 Analyse statistique

Les variables quantitatives continues étaient résumées par la moyenne ou la médiane, l'intervalle de variation et l'écart-type, les variables qualitatives par un pourcentage. La comparaison des variables quantitatives était effectuée grâce au test t de Student, à la condition que la distribution des valeurs soit normale. La comparaison des variables qualitatives était faite par les tests du $\chi 2$ ou de Fisher. Les tests utilisés étaient bilatéraux, une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative. La survie globale et la survie sans récidive étaient déterminées par la méthode de Kaplan-Meier, la date d'origine étant le jour de la chirurgie. La recherche d'une association entre les caractéristiques histopathologiques et la survie sans récidive a été effectuée par le test du log-rank en analyse univariée. L'analyse multivariée de la survie a été réalisée grâce au modèle de Cox, les paramètres histopathologiques étaient sélectionnés pour cette analyse si la valeur de p était inférieure à 0,1 en étude univariée.

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques cliniques de la population

Les 113 patients avaient reçu une RCT néoadjuvante, la population était composée de 67 hommes (59,3%), avec un âge médian de 59,2 ± 11,1 ans (28-84 ans) lors de la chirurgie. Les tumeurs étaient localisées dans le moyen (n = 40 [35,4%]) et le bas rectum (n = 73 [64,6%]). L'imagerie effectuée avant la thérapie néoadjuvante était disponible pour 110 patients (97,3%) : vingt par échographie endorectale, trente par IRM et soixante par ces deux explorations. Ces examens montraient une invasion tumorale de la musculeuse (T2) pour 12 patients, de la graisse péri-rectale (T3) pour 83 patients et d'un organe adjacent (T4) pour 15 patients. Un envahissement ganglionnaire était suspecté chez 89 patients. Des métastases pulmonaires et hépatiques synchrones étaient détectées chez un et huit patients, respectivement.

Le suivi médian était de 35,2 mois (1-72 mois) ; la survie globale et la survie sans récidive à 3 ans étaient respectivement de 97,3% et 67,6%. Des récidives locales et à distance ont été diagnostiquées chez cinq (4,6%) et trente (27,8%) patients, respectivement. La mortalité postopératoire était de 1,8%.

3.2 Caractéristiques anatomopathologiques

Les principales caractéristiques anatomopathologiques sont décrites dans le **tableau 5**.

Tableau 5. Principales caractéristiques anatomopathologiques et corrélation à la survie sans récidive

Caractéristiques anatomopathologiques	Nombre de patients (%)	Valeur de p	
		Analyse univariée	Analyse multivariée
Exérèse du mésorectum		0,4928	
Complète	73 (64,6)		
Presque complète	29 (25,7)		
Incomplète	11 (9,7)		
Grade de différenciation		0,2305	
Bien différencié	41 (36,3)		
Modérément différencié	48 (42,4)		
Peu différencié	9 (8)		
Non évaluable	15 (13,3)		
Stade ypT		**0,0012***	0,8007
ypT0	13 (11,5)		
ypTis	3 (2,7)		
ypT1	6 (5,3)		
ypT2	32 (28,3)		
ypT3	55 (48,7)		
ypT4	4 (3,5)		
Engainements péri-nerveux	22 (19,5)	**0,0356**	0,7018
Emboles vasculaires	41 (36,3)	**0,0048**	0,4516
Budding	25 (22,1)	**0,0282**	0,3045
Nécrose (>20%)	9 (8)	0,4893	
Réponse colloïde (>20%)	22 (19,5)	0,9985	
Calcifications	37 (32,7)	0,0988	**0,0417**
Marge circonférentielle		**0,0191**	**0,0324**
<1mm	10 (10)		
1-10mm	63 (63)		
11-20mm	24 (24)		
>20mm	3 (3)		
Marges de résection		**0,0003**	0,3721
R0	101 (89,4)		
R1	13 (10,6)		
Grade de régression tumorale		0,3618	
m-RCRG1	50 (44,2)		
m-RCRG2	49 (43,4)		
m-RCRG3	12 (10,6)		
Stade ypN		**0,0009****	0,9561
ypN0	70 (61,9)		
ypN1a	12 (10,6)		
ypN1b	14 (12,4)		
ypN1c	7 (6,2)		
ypN2	10 (8,9)		

* ypT0-2 vs T3-4
** ypN0 vs ypN+
En gras les valeurs de $p < 0,05$

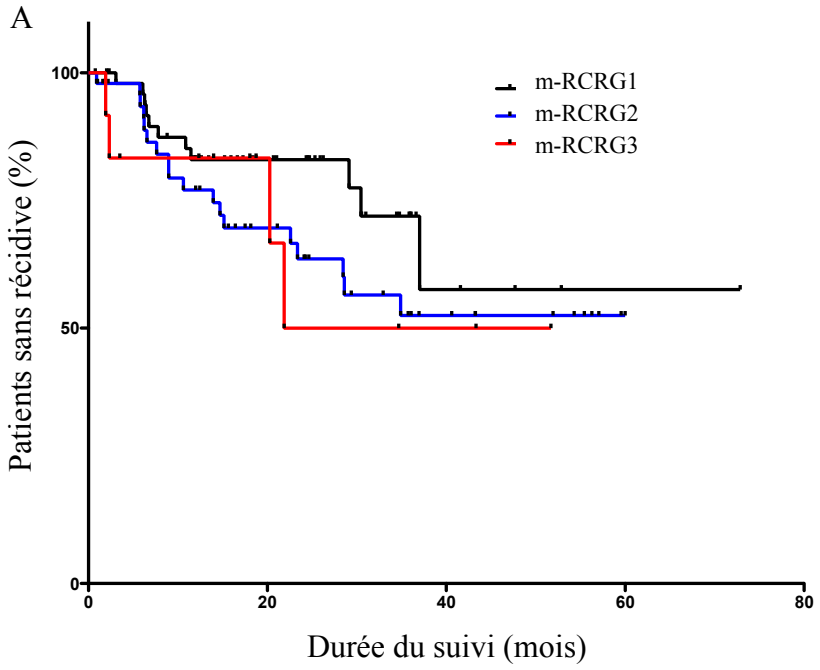
3.2.1 Tumeur primitive

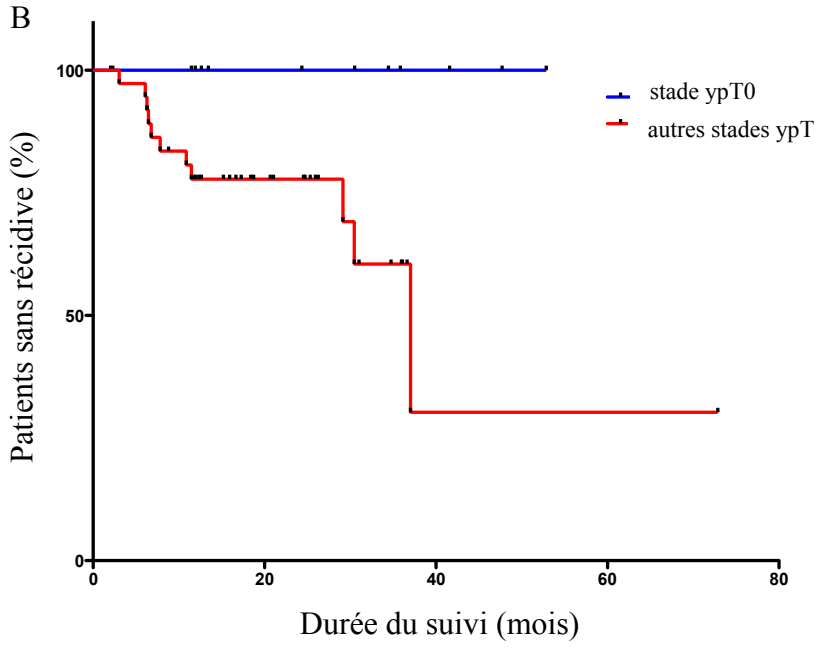
A l'examen macroscopique, la taille moyenne de la tumeur résiduelle était de 2,9 cm (0-9 cm). La distance moyenne entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge de résection distale était de 24 mm (0-70 mm). La marge de résection circonférentielle était de 8,2 ± 6,5 mm (0-30 mm). Cinquante patients (44,2%) étaient classés en m-RCRG1 ; treize d'entre eux (12% de l'ensemble des patients) présentaient une réponse histologique complète (ypT0). Les tumeurs étaient bien (36,3%), modérément (42,4%) ou peu différenciées (8%) ; le degré de différenciation n'était pas évaluable dans quinze cas (13,3%), du fait de treize tumeurs présentant une réponse histologique complète et de deux tumeurs avec réponse colloïde majeure.

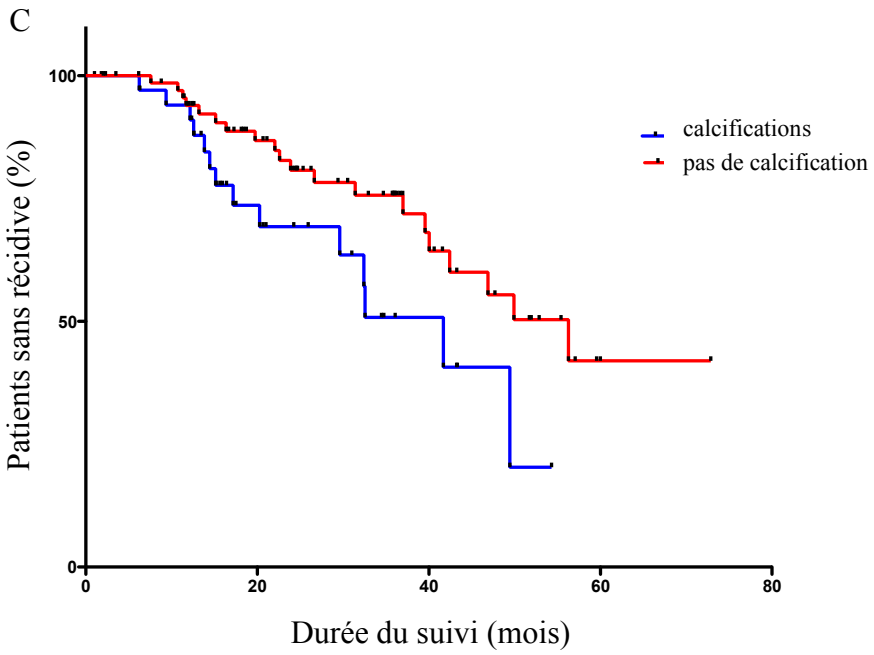
En analyse univariée, plusieurs paramètres étaient associés à la survie sans récidive : le stade ypT ($p = 0,0012$), la présence d'engainements péri-nerveux ($p = 0,0356$) et d'emboles vasculaires ($p = 0,0048$), la présence d'un budding tumoral ($p = 0,0282$), la marge de résection circonférentielle ($p = 0,0191$), le caractère incomplet de la résection chirurgicale ($p = 0,0003$) et le stade ypN ($p = 0,0009$). Il n'y avait pas d'association significative entre la survie sans récidive et le grade de régression tumorale ($p = 0,3618$) (**Figure 5A**). Néanmoins, parmi les cinquante patients classés dans le groupe m-RCRG1, nous avons pu mettre en évidence que les treize patients avec une réponse histologique complète (ypT0) bénéficiaient d'une survie sans récidive significativement prolongée en comparaison aux autres stades ypT ($p = 0,003$) (**Figure 5B**). En effet, aucun des patients avec réponse histologique complète (ypT0) n'a présenté de récidive locale ou à distance. En analyse multivariée, la présence de calcifications au sein du lit tumoral ($p = 0,0417$) (**Figure 5C**) et la marge de résection circonférentielle ($p = 0,0324$) étaient les deux seuls facteurs pronostiques indépendants associés à la survie sans récidive.

L'association des différents facteurs histopathologiques avec la survie sans récidive est détaillée dans le **tableau 5**.

Figure 5. Courbes de survie de Kaplan-Meier illustrant la survie sans récidive en fonction du degré de régression tumorale m-RCRG (p = 0,3618) (**A**), du stade ypT parmi les 50 patients avec un grade m-RCRG1 (p = 0,003) (**B**) et de la présence de calcifications sur les pièces opératoires après thérapie néoadjuvante (p = 0,0417) (**C**).







3.2.2 Ganglions lymphatiques

La comparaison des principales caractéristiques histopathologiques observées au niveau des ganglions métastatiques et non métastatiques est résumée dans le **tableau 6**.

Tableau 6. Comparaison des principales caractéristiques histopathologiques entre ganglions métastatiques et non métastatiques

Caractéristiques histopathologiques	Ganglions métastatiques (n=108)	Ganglions non métastatiques (n=1543)	Valeur de p
Taille moyenne ± écart-type (intervalle), mm	5,2 ± 2,6 (1-22)	3,3 ± 2 (2-14)	$< 10^{-5}$
Taille ≤ 3 mm	23 (21,3%)	972 (63%)	$< 10^{-5}$
Forme étoilée	52 (48,1%)	23 (1,5%)	$< 10^{-5}$
Modifications secondaires au traitement néoadjuvant	89 (82,4%)	47 (3%)	$< 10^{-5}$
Calcifications	15 (13,9%)	2 (0,13%)	$< 10^{-5}$

3.2.2.1 Données générales, critères de taille et de forme

1651 ganglions lymphatiques ont été examinés, avec une moyenne de 14,6 ganglions (2-57) par pièce opératoire. Des métastases ganglionnaires ont été identifiées chez trente-six patients (31,9%), avec une moyenne de 3,1 ganglions atteints par individu. Parmi les treize patients avec réponse histologique complète au niveau de la tumeur primitive (ypT0), deux présentaient un reliquat tumoral au niveau des ganglions lymphatiques. Ces deux patients n'ont pas présenté de récidive locale ou à distance après un suivi de 35 et 47 mois.

108 ganglions métastatiques et 1543 ganglions non métastatiques ont été analysés. La taille moyenne des ganglions était de 3,4 ± 2,1 mm. Les ganglions métastatiques étaient significativement plus grands que les ganglions non métastatiques (5,2 ± 2,6 mm vs 3,3 ± 2 mm ; $p < 0,00001$). La taille des ganglions métastatiques et non métastatiques variait respectivement de 1 à 22 et de 2 à 14 mm. Respectivement 21,3% (23/108) et 63% (972/1543) des ganglions métastatiques et non métastatiques étaient de taille ≤ 3 mm ($p < 0,00001$). La marge de résection circonférentielle mesurée à partir des ganglions métastatiques était de 4,3 ± 4,1 mm. Des ganglions métastatiques étaient mis en évidence chez 2 des 13 patients ypT0 (15,4%), 0 des 3 ypTis (0%), 2 des 6 ypT1 (33,3%), 5 des 32 ypT2 (15,6%), 25 des 55 ypT3 (45,5%) et 2 des 4 ypT4 (50%). Ainsi, la probabilité d'observer des ganglions métastatiques était respectivement de 16,7% et 45,8% chez les patients ypT0-2 et ypT3-4.

En ce qui concerne la forme des ganglions, 52 des 108 ganglions métastatiques étaient de forme étoilée (48,1%) pour seulement 23 des 1543 ganglions non métastatiques (1,5%) ($p < 0,00001$). Dix de ces vingt-trois ganglions non métastatiques de forme étoilée étaient par ailleurs le siège de modifications secondaires à la thérapie néoadjuvante (fibrose, réponse colloïde) et correspondaient vraisemblablement à des métastases ganglionnaires stérilisées. Cinquante-deux des soixante-quinze ganglions étoilés (69,3%) étaient métastatiques. Douze de ces cinquante-deux ganglions métastatiques étoilés (23,1%) étaient de taille ≤ 3 mm.

3.2.2.2 Réponse ganglionnaire à la thérapie néoadjuvante

Cent-huit ganglions métastatiques ont été analysés. Parmi les trente-six sujets ypN+, onze présentaient au moins une métastase ganglionnaire totalement stérilisée par la thérapie néoadjuvante. Des modifications secondaires à la RCT néoadjuvante, telles que fibrose ou réponse colloïde, ont été observées sur 89 des 108 ganglions métastatiques (82,4% des ganglions métastatiques), correspondant à 33 patients (91,7% des patients avec métastases ganglionnaires). Une réponse histologique complète, définie par la présence de modifications histologiques secondaires à la thérapie sans cellule tumorale résiduelle, a été observée sur quarante-sept ganglions (3% des ganglions non envahis), ce qui représente vingt-six patients. Parmi eux, quatorze patients n'avaient aucun ganglion métastatique (ypN0). Ces quatorze patients ypN0 avec métastases ganglionnaires totalement stérilisées avaient un meilleur taux de survie sans récidive que les trente-six patients avec métastases ganglionnaires persistantes, avec une survie sans récidive à 3 ans de 77% contre 41% ($p = 0.0293$). Les modifications ganglionnaires secondaires à la RCT néoadjuvante étaient observées beaucoup plus fréquemment dans les ganglions métastatiques que non métastatiques (82,4% vs 3%, $p < 0,00001$). Les patients porteurs de ganglions métastatiques avaient un pourcentage moyen de reliquat tumoral de 25,9% au niveau ganglionnaire (2-70%). Nous avons mis en évidence que les patients avec moins de 30% de reliquat tumoral au niveau ganglionnaire avaient une survie sans récidive prolongée en comparaison aux patients avec plus de 30% de reliquat, sans atteindre le seuil de significativité statistique ($p = 0,1$).

Des calcifications ont été observées au sein de quinze ganglions métastatiques (13,9% des ganglions métastatiques) et de deux ganglions non métastatiques (0,13% des ganglions non métastatiques) ($p < 0,00001$), l'un chez un patient présentant par ailleurs des ganglions métastatiques.

4 DISCUSSION

L'analyse histopathologique des pièces de résection chirurgicale constitue une étape-clé dans la prise en charge thérapeutique des patients présentant un adénocarcinome localement avancé du bas ou du moyen rectum et ayant reçu une RCT néoadjuvante car elle permet d'évaluer certains facteurs histopronostiques qui vont conditionner la prise en charge et le suivi du patient. Les principaux objectifs de notre étude étaient d'évaluer la valeur pronostique des données histopathologiques observées au niveau de la tumeur principale, en particulier de clarifier la valeur pronostique du grade de régression tumorale m-RCRG et du budding tumoral, ainsi que la réponse ganglionnaire après RCT néoadjuvante.

Dans un premier temps, nous avons pu confirmer la valeur pronostique de certains paramètres histologiques, tels que le stade ypTN, la présence d'engainements péri-nerveux et d'emboles vasculaires, la marge de résection circonférentielle et l'envahissement tumoral des marges chirurgicales, ces données étant à l'heure actuelle rapportées dans les comptes-rendus anatomopathologiques standardisés de pièces opératoires de cancers du rectum (23-27). Ces résultats confortent le fait que notre échantillon était bien représentatif des cancers du rectum après RCT néoadjuvante.

De nombreuses études ont évalué la corrélation entre le degré de régression tumorale en réponse à la thérapie néoadjuvante et le pronostic mais ont obtenu des résultats contradictoires (26,27,37-42). Ces différents travaux sont souvent difficiles à comparer entre eux du fait de l'utilisation de nombreuses méthodes pour quantifier le degré de réponse tumorale à la RCT néoadjuvante. En choisissant d'utiliser le grade de régression tumorale m-RCRG, plus facilement applicable et reproductible notamment car il se limite à trois catégories différentes (34), nous n'avons pas mis en évidence d'association entre ce grade de régression tumorale et la survie des patients. Plusieurs paramètres sont susceptibles

d'expliquer le caractère discordant des résultats décrits dans la littérature : l'utilisation de nombreux grades de régression tumorale, la variabilité dans l'échantillonnage tumoral et la mauvaise concordance inter-observateur dans l'application des grades par les pathologistes ainsi que l'absence de prise en compte de la régression des métastases ganglionnaires (39,51,52). Parmi les cinquante patients qui présentaient une réponse tumorale marquée (m-RCRG1), nous avons montré que les patients avec une régression tumorale complète (ypT0) avaient un meilleur pronostic que ceux présentant une régression tumorale partielle. Par ailleurs, nous avons observé une amélioration significative de la survie sans récidive chez les patients ypT0-2 en comparaison aux patients ypT3-4. Nos résultats s'orientent dans la même direction que ceux de Rullier *et al.* (26) qui avaient étudié la valeur pronostique de certains grades de régression tumorale (score de Dworak et grade TRG) et avaient montré que le stade ypT était le seul paramètre influençant de manière indépendante la survie des patients.

Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence la valeur pronostique de la présence d'images de budding tumoral après RCT néoadjuvante, en accord avec les résultats de l'étude de Huebner *et al.* (27). Bien que des études aient montré que le budding tumoral était un facteur prédictif de la survenue de métastases ganglionnaires ou à distance et de la survenue d'une récidive locale dans le cancer colorectal (45), ce paramètre reste souvent peu documenté dans les comptes-rendus anatomopathologiques de pièces opératoires d'adénocarcinomes du rectum après RCT néoadjuvante. L'utilisation de ce facteur histopronostique a été en partie entravée par la complexité de son évaluation responsable d'un manque de reproductibilité (28,44,48). Dans le cancer colorectal, certains auteurs ont établi des scores en 2 ou 4 catégories basés sur l'interprétation subjective de l'intensité du budding (46,47) alors que d'autres ont élaboré des scores quantitatifs avec des valeurs-seuils au-delà desquelles ils considèrent le nombre de « buds » (amas de cinq cellules tumorales au maximum) significatif dans un champ (44) ou en s'appuyant sur le nombre moyen de « buds »

observés sur plusieurs champs (48). Nous avons choisi une technique aisément applicable mais plus subjective, consistant à rechercher la présence ou non de « buds » à fort grossissement, sans valeur-seuil (46,53,54). Nous avons opté pour cette technique pour deux raisons : d'une part, la thérapie néoadjuvante réduit le nombre de cellules tumorales (27) ; ainsi, la persistance de « buds », même en faible nombre, est susceptible de présenter une valeur pronostique péjorative. D'autre part, dans le carcinome colorectal, le budding tumoral représente la traduction morphologique du phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse (55) qui permet à une cellule épithéliale polarisée d'acquérir un phénotype mésenchymateux caractérisé par une augmentation de sa capacité de migration et de son invasivité (56). Ainsi, la persistance de « buds » tumoraux après RCT néoadjuvante reflèterait la persistance de cellules résistantes à la thérapie dotées d'un phénotype agressif. La présence du budding est rarement documentée dans les adénocarcinomes rectaux ayant reçu une thérapie néoadjuvante, en particulier parce que les cellules tumorales résiduelles sont réparties inégalement au sein de la paroi et qu'un front d'invasion n'est pas nécessairement observé. Néanmoins, certaines études, effectuées chez des patients atteints de cancer colique ou rectal, se sont intéressées au phénomène de budding intra-tumoral et ont montré qu'il était corrélé au phénomène de budding observé au niveau du front d'invasion tumoral, à la présence d'emboles vasculaires et de métastases ganglionnaires ou encore au stade TNM (57-59). Ainsi, l'étude du budding au niveau des cancers du rectum ayant reçu une thérapie néoadjuvante conserve tout son intérêt même s'il est difficile d'apprécier dans ce contexte le siège du front d'invasion tumoral.

De manière surprenante, la présence de calcifications au sein du lit tumoral représentait un facteur pronostique indépendant, associé à une moins bonne survie sans récidive en analyse multivariée. Très peu d'études se sont intéressées à la valeur pronostique de ces calcifications dans les adénocarcinomes du rectum après RCT néoadjuvante. La

formation de calcifications se produit dans les territoires de nécrose tumorale, du fait d'une mort cellulaire aboutissant à l'accumulation de calcium au sein du lit tumoral. Dans les adénocarcinomes du rectum après RCT néoadjuvante, la présence de nécrose tumorale présente pour certains auteurs une valeur pronostique péjorative (60), ce qui semble corroborer le fait que la présence de calcifications soit associée à un taux de survie sans récidive plus défavorable. En effet, l'étude de Gosens *et al.* avait montré que la nécrose tumorale était inversement corrélée au degré de régression tumorale et associée à une augmentation du risque de récidive locale à 24 mois (60). Par ailleurs, une autre étude avait montré que la présence de calcifications était plus fréquente chez les patients présentant une régression tumorale incomplète après thérapie néoadjuvante que chez les patients avec réponse tumorale complète, suggérant que la présence de calcifications sans cellule tumorale associée devait inciter à réaliser des niveaux de coupe supplémentaires à la recherche d'un reliquat tumoral (61). La présence de calcifications était donc corrélée à la persistance de reliquats carcinomateux.

Peu d'études se sont intéressées aux effets de la RCT néoadjuvante sur les ganglions lymphatiques mésorectaux et à la valeur pronostique des modifications histologiques observées. A ce jour, il n'est pas évident d'évaluer précisément le taux de métastases ganglionnaires stérilisées par la RCT néoadjuvante du fait d'un manque de sensibilité de l'IRM pour identifier les métastases ganglionnaires. Le pathologiste peut en revanche utiliser certains critères comme la présence d'une fibrose ou d'une réponse colloïde afin de distinguer sur pièce opératoire les ganglions lymphatiques totalement ou partiellement stérilisés par la RCT de ceux qui n'étaient pas métastatiques (49,50). Dans notre étude, nous avons observé des modifications histologiques secondaires à la thérapie néoadjuvante dans la plupart des ganglions métastatiques, confirmant l'effet de la RCT au niveau ganglionnaire. De plus, nous avons montré que les patients avec métastases ganglionnaires totalement stérilisées

présentaient un meilleur taux de survie sans récidive que les patients avec réponse ganglionnaire partielle. Par ailleurs, nous avons mis en évidence une tendance à une meilleure survie sans récidive pour les patients présentant moins de 30% de carcinome résiduel au sein des ganglions lymphatiques. Il serait vraisemblablement intéressant de prendre en compte les modifications histologiques et la réponse à la thérapie observées au niveau ganglionnaire ; en effet, la présence de métastases ganglionnaires représente un important facteur pronostique et la prise en compte de la régression tumorale au sein des ganglions dans les grades de régression tumorale actuellement utilisés pourrait éventuellement améliorer leur valeur pronostique.

Nous nous sommes également intéressés à la taille et à la forme des ganglions afin d'essayer de mettre en évidence des critères qui pourraient faciliter la prédiction du statut ganglionnaire du patient en imagerie. Dans notre série, les ganglions métastatiques étaient significativement de plus grande taille que les ganglions non métastatiques, tout comme dans l'étude de Perez *et al.* (62) ; ainsi, différentes valeurs-seuil ont été proposés afin de discriminer au mieux les ganglions en fonction de leur taille à l'IRM mais il en résulte qu'une valeur-seuil élevée permet d'augmenter la spécificité au détriment de la sensibilité à détecter les ganglions métastatiques, et inversement si une valeur basse est choisie (62), du fait d'un chevauchement important dans la taille des ganglions métastatiques et non métastatiques. La taille d'un ganglion considérée individuellement n'apparait donc pas comme un bon signe prédictif de la présence d'une métastase ganglionnaire. En ce qui concerne la forme des ganglions, l'irrégularité des bords et l'hétérogénéité ganglionnaire ont été décrites comme de bons critères pour détecter les métastases ganglionnaires en IRM (63,64). Dans notre série, 48% des ganglions métastatiques étaient de forme étoilée pour seulement 1,5% des ganglions non métastatiques, dont la moitié correspondait par ailleurs vraisemblablement à des métastases ganglionnaires stérilisées du fait de la présence de modifications histologiques

secondaires à la thérapie néoadjuvante. Le critère de forme semble donc un critère intéressant pour la détection en IRM des métastases ganglionnaires ; néanmoins, 23% des ganglions métastatiques de forme étoilée étaient de taille ≤ 3 mm, rendant leur détection très difficile en IRM (63). Enfin, des calcifications ont été observées au sein de 13,9% des ganglions métastatiques ; ce critère, moins fréquemment observé mais retrouvé de manière quasi-exclusive au sein de ganglions métastatiques, pourrait constituer un indicateur fiable supplémentaire de la présence de métastases ganglionnaires à l'imagerie effectuée après la thérapie néoadjuvante. Ces données confirment que la présence de calcifications est souvent associée à la persistance de reliquats carcinomateux, comme l'avait décrit Park *et al.* au sein de la tumeur primitive après RCT néoadjuvante (61).

CONCLUSION

Sur une importante série rétrospective de 113 adénocarcinomes du rectum localement avancés ayant bénéficié d'une RCT néoadjuvante, nous avons pu confirmer la valeur pronostique de certains paramètres histologiques déjà connus, tels que le stade ypTN, la présence d'engainements péri-nerveux et d'emboles vasculaires, la marge de résection circonférentielle et l'envahissement tumoral des marges chirurgicales, ces données étant rapportées dans les comptes-rendus anatomopathologiques standardisés de pièces opératoires de cancers du rectum. L'ajout de certains paramètres histologiques, comme l'appréciation de la présence d'un budding tumoral, pourrait être bénéfique dans l'évaluation pronostique effectuée par l'anatomopathologiste dans son compte-rendu standardisé de résection du rectum après RCT néoadjuvante. La valeur pronostique des grades de régression tumorale reste difficile à démontrer, une standardisation des outils utilisés dans ce cadre serait souhaitable afin de faciliter la reproductibilité intra- et inter-observateur ; par ailleurs, une prise en compte de la régression tumorale observée au niveau ganglionnaire pourrait également améliorer la valeur pronostique de ces scores. Enfin, nous avons pu montrer que l'irrégularité des bords des ganglions, leur conférant un aspect étoilé après radiochimiothérapie, était souvent corrélée à la présence de métastases ganglionnaires et que ce critère était beaucoup plus fiable que la taille du ganglion. Avec l'amélioration des capacités de résolution de l'IRM, ce critère pourrait être utilisé pour la prédiction du statut ganglionnaire du patient, dans l'optique éventuelle de stratégies plus conservatrices de prise en charge du cancer du rectum après RCT néoadjuvante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 2010;127(12):2893-2917.

2. Cancer du côlon [ressource électronique]. Disponible sur : http://www.snfge.asso.fr/02-Connaitre-maladie/0D-colon/faq/colon_cancer.htm

3. Renehan AG, Tyson M, Egger M, *et al.* Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569-578

4. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J. Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1679-1687.

5. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cancer* 2006;119(11):2657-2664.

6. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, *et al.* A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005;7(3):204-213.

7. Stoffel EM, Kastrinos F. Familial colorectal cancer, beyond Lynch syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;doi:10.1016/j.cgh.2013.08.015

8. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011;140(6):1807-1816.

9. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, *et al.* Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.

10. Thésaurus national de cancérologie digestive, chapitre 5 : cancer du rectum [ressource électronique]. Disponible sur : http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre5.pdf

11. Klessen C, Rogala P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur. Radiol.* 2007;17(2):379-389.

12. Bhutani MS. Recent developments in the role of endoscopic ultrasonography in diseases of the colon and rectum. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2007;23(1):67-73.

13. Colon and rectum. In Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumours. Seventh Edition. New York: Wiley-Blackwell 2009:100-105.

14. Tang LH, Berlin J, Branton P, *et al.* Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum [ressource électronique]. Disponible sur : www.cap.org/cancerprotocols

15. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, *et al.* Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Center experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;44(5):1027-1038.

16. Medich D, McGinty J, Parda D, *et al*. Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2001;44(8):1123-1128.

17. Duldulao MP, Lee W, Streja L, *et al.* Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 2013;56(2):142-149.

18. Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis. Colon Rectum* 2004;47(12):2025-2031.

19. Bosset JF, Collette L, Calais G, *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(11):1114-1123.

20. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, *et al.* Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(36):4558-4565.

21. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, *et al.* Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2(8514):996-999.

22. De Bari B, Bosset JF, Gérard JP, *et al.* Multidisciplinary management of rectal cancer. *Cancer Radiother.* 2012;16(8):711-720.

23. Quah HM, Chou JF, Gonen M, *et al.* Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer* 2008;113(1):57-64.

24. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, *et al.* Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2006;29(3):219-224.

25. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, *et al.* Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2009;96(11):1348-1357.

26. Rullier A, Laurent C, Capdepont M, *et al.* Impact of tumor response on survival after radiochemotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010;34(4):562-568.

27. Huebner M, Wolff BG, Smyrk TC, *et al.* Partial pathologic response and nodal status as most significant prognostic factors for advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J. Surg.* 2012;36(3):675-683.

28. Maslekar S, Sharma A, Macdonald A, *et al.* Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 2007;50(2):168-175.

29. Maretto I, Pomerri F, Pucciarelli S, *et al.* The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2007;14(2):455-461.

30. Rullier A, Laurent C, Capdepont M, *et al.* Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008;32(1):45-50.

31. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int. J. Colorectal Dis.* 1997;12(1):19-23.

32. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, *et al.* Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73(11):2680-2686.

33. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, *et al.* Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system. *Dis. Colon Rectum* 2002;45(8):1051-1056.

34. Bateman AC, Jaynes E, Bateman AR. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy – how should the changes be assessed? *Histopathology* 2009;54(6):713-721.

35. Shia J, McManus M, Guillem JG, *et al.* Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011;35(1):127-134.

36. Rullier A, Laurent C, Vendrely V, *et al.* Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005;29(5):602-606.

37. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, *et al.* Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis. Colon Rectum* 2004;47(11):1798-1807.

38. Jakob C, Liersch T, Meyer W, *et al.* Prognostic value of histologic tumor regression, thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, and dihydropyrimidine dehydrogenase in rectal cancer UICC stage II/III after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30(9):1169-1174.

39. Vallböhmer D, Bollschweiler E, Brabender J, *et al.* Evaluation of histological regression grading systems in the neoadjuvant therapy of rectal cancer: Do they have prognostic impact? *Int. J. Colorectal Dis.* 2012;27(10):1295-1301.

40. Beddy D, Hyland JM, Winter DC, *et al.* A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2008;15(12):3471-3477.

41. Losi L, Luppi G, Gavioli M, *et al.* Prognostic value of Dworak grade of regression (GR) in patients with rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy. *Int. J. Colorectal Dis.* 2006;21(7):645-651.

42. Benzoni E, Intersimone D, Terrosu G, *et al.* Prognostic value of tumour regression grading and depth of neoplastic infiltration within the perirectal fat after combined neoadjuvant chemo-radiotherapy and surgery for rectal cancer. *J. Clin. Pathol.* 2006;59(5):505-512.

43. Prall F, Nizze H, Barten M. Tumour budding as prognostic factor in stage I/II colorectal carcinoma. *Histopathology* 2005;47(1):17-24.

44. Ueno H, Murphy J, Jass JR, *et al.* Tumour "budding" as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* 2002;40(2):127-132.

45. Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH, *et al.* Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. *Mod. Pathol.* 2012;25(10):1315-1325.

46. Hase K, Shatney C, Johnson D, *et al.* Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 1993;36(7):627-635.

47. Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H, *et al.* Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. *Dis. Colon Rectum* 2008;51(5):568-572.

48. Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, *et al.* Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33(1):134-141.

49. Perez RO, Habr-Gama A, Nishida Arazawa ST, *et al.* Lymph node micrometastasis in stage II distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int. J. Colorectal Dis.* 2005;20(5):434-439.

50. Caricato M, Ausania F, De Dominicis E, *et al.* Tumor regression in mesorectal lymph nodes after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007;33(6):724-728.

51. Bibeau F, Rullier A, Jourdan MF, *et al.* Locally advanced rectal cancer management: which role for the pathologist in 2011? *Ann. Pathol.* 2011;31(6):433-441.

52. Chetty R, Gill P, Govender D, *et al.* International study group on rectal cancer regression grading: interobserver variability with commonly used regression grading systems. *Hum. Pathol.* 2012;43(11):1917-1923.

53. Okuyama T, Nakamura T, Yamaguchi M. Budding is useful to select high-risk patients in stage II well-differentiated or moderately differentiated colon adenocarcinoma. *Dis. Colon Rectum* 2003;46(10):1400-1406.

54. Guzinska-Ustymowicz K. The role of tumour budding at the front of invasion and recurrence of rectal carcinoma. *Anticancer Res.* 2005;25(2B):1269-1272.

55. Prall F. Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology* 2007;50(1):151-162.

56. Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J. Clin. Invest.* 2009;119(6):1417-1419.

57. Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, *et al.* An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. *Cancer* 1989;63(3):539-543.

58. Karamitopoulou E, Zlobec I, Kölzer V, *et al.* Proposal for a 10-high-power-fields scoring method for the assessment of tumor budding in colorectal cancer. *Mod. Pathol.* 2013;26(2):295-301.

59. Lugli A, Vlajnic T, Giger O, *et al.* Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair-proficient and mismatch repair-deficient colorectal cancer patients. *Hum. Pathol.* 2011;42(12):1833-1840.

60. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, *et al.* Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2007;13(22):6617-6623.

61. Park SY, Chang HJ, Kim DY, *et al.* Is step section necessary for determination of complete pathological response in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy? *Histopathology* 2011;59(4):650-659.

62. Perez RO, Pereira DD, Proscurshim I, *et al.* Lymph node size in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation-can we rely on radiologic nodal staging after chemoradiation? *Dis. Colon Rectum* 2009;52(7):1278-1284.

63. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, *et al.* Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;227(2):371-377.

64. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, *et al.* Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009;250(3):730-739.

RESUME

Introduction La radiochimiothérapie (RCT) néoadjuvante suivie par l'exérèse chirurgicale est le traitement de référence des tumeurs T3-T4 et/ou N+ du bas et du moyen rectum. L'étude histopathologique des pièces opératoires est essentielle dans l'élaboration du pronostic.
Objectif Identifier les principaux facteurs histopronostiques dans une série chirurgicale d'adénocarcinomes localement avancés du bas et du moyen rectum après RCT néoadjuvante.
Matériels et méthodes L'analyse de 113 pièces opératoires a été réalisée selon les recommandations du CAP, avec des critères supplémentaires tels que le budding tumoral, la présence de calcifications et la réponse à la RCT néoadjuvante évaluée par le grade de régression tumorale m-RCRG.
Résultats La survie sans récidive à 3 ans était de 67,6%. En analyse univariée, le stade ypTN, le budding, la marge de résection circonférentielle, la positivité des marges et la présence d'emboles vasculaires ou d'engainements péri-nerveux constituaient des facteurs pronostiques. En analyse multivariée, la présence de calcifications et une faible marge de résection circonférentielle étaient des facteurs indépendants prédictifs d'une moins bonne survie. Le grade m-RCRG n'était pas corrélé à la survie sans récidive. Parmi les 50 tumeurs m-RCRG1, la survie sans récidive était meilleure dans le stade ypT0 que dans les autres stades.
Conclusion L'ajout de certains paramètres histologiques, comme la présence d'un budding tumoral, serait intéressant dans le compte-rendu standardisé de résection du rectum après RCT néoadjuvante. Le stade ypT apparait comme un meilleur facteur prédictif de survie que le grade de régression tumorale.

MOTS CLES : cancer du rectum, adénocarcinome, radiochimiothérapie néoadjuvante, régression tumorale, budding, calcifications

Faculté de médecine Paris Descartes, 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75270 PARIS Cédex 06