



**HAL**  
open science

# Spécificités et valeur pronostique des N1c dans le cancer colorectal : une étude bi centrique sur 1122 cancers opérés entre 2011 et 2014

Morgane Bouquot

## ► To cite this version:

Morgane Bouquot. Spécificités et valeur pronostique des N1c dans le cancer colorectal : une étude bi centrique sur 1122 cancers opérés entre 2011 et 2014. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01713709

**HAL Id: dumas-01713709**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01713709v1>**

Submitted on 20 Feb 2018

**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 2017

N° 81

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécificités et valeur pronostique des N1c dans le cancer colorectal :  
une étude bi centrique sur 1122 cancers opérés entre 2011 et 2014

Présentée et soutenue publiquement  
le 2 juin 2017

Par

***Morgane BOUQUOT***

Née le 24 mars 1988 à Issy-les-Moulineaux (92)

Dirigée par M. Le Professeur Jérémie Lefèvre, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Yann Parc, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Alain Sauvanet, PU-PH

Mme Le Professeur Magali Svrcek, PU-PH

Mme Le Docteur Clarisse Eveno, PU-PH



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

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>4</b>
---------------------------	----------

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
--------------------------	-----------

<b>PREMIERE PARTIE : CANCERS COLORECTAUX ET DEPOTS TUMORAUX. ....</b>	<b>13</b>
---	-----------

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LES CANCERS DU COLON ET DU RECTUM. ....	13
--	----

1.1.1 EPIDEMIOLOGIE .....	13
---------------------------	----

1.1.2 AGE DE SURVENUE .....	13
-----------------------------	----

1.1.3 SURVIE ET MORTALITE .....	13
---------------------------------	----

1.1.4 FACTEURS DE RISQUE HEREDITAIRES ET GENETIQUES .....	14
---	----

1.1.5 FACTEURS DE RISQUE ALIMENTAIRES ET METABOLIQUES.....	16
--	----

1.1.6 DIAGNOSTIC.....	16
-----------------------	----

1.1.7 BILAN D'EXTENSION.....	17
------------------------------	----

CHAPITRE 2 : TRAITEMENTS DES CANCERS DU COLON ET DU RECTUM NON METASTATIQUES. ....	19
--	----

1.2.1 TRAITEMENT NEOADJUVANT .....	19
------------------------------------	----

1.2.2 PREPARATION DU PATIENT .....	20
------------------------------------	----

1.2.3 PRINCIPES DE LA CHIRURGIE .....	20
---------------------------------------	----

1.2.4 VOIE D'ABORD ET TYPES DE RESECTION (54) .....	22
---	----

1.2.5 ANATOMOPATHOLOGIE ET CLASSIFICATIONS HISTOPRONOSTIQUES .....	23
--	----

1.2.6 TRAITEMENT ADJUVANT (SELON TNCD (75) (62)) .....	26
--	----

1.2.7 SUIVI APRES TRAITEMENT CURATIF .....	26
--	----

CHAPITRE 3 : LES DEPOTS TUMORAUX DANS LE CANCER COLORECTAL. ....	28
--	----

1.3.1 HISTORIQUE ET FREQUENCE DES DEPOTS TUMORAUX .....	28
---	----

1.3.2 DEBAT SUR L'ORIGINE DES DEPOTS TUMORAUX .....	31
---	----

1.3.3 ASSOCIATION DES DEPOTS TUMORAUX AVEC LES GANGLIONS, LES ENGAINEMENTS PERI-NERVEUX ET LES EMBOLES VASCULAIRES.....	33
---	----

1.3.4 LES DEPOTS TUMORAUX COMME FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC .....	33
--	----

1.3.5 UNE CLASSIFICATION CONTROVERSEE .....	35
---	----

1.3.6 OBJECTIF DE LA THESE .....	36
----------------------------------	----

<b>PARTIE 2 : MATERIELS ET METHODES. ....</b>	<b>37</b>
---	-----------

2.1 POPULATION D'ETUDE.....	37
-----------------------------	----

2.2 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION .....	37
2.3 BILAN PREOPERATOIRE ET INDICATIONS OPERATOIRES .....	37
2.4 CHIRURGIE .....	38
2.5 DONNEES CLINIQUES RECUEILLIES.....	38
2.6 DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES .....	39
2.7 ANALYSE STATISTIQUE.....	39
<b><u>PARTIE 3 : RESULTATS.</u></b> .....	<b>40</b>
3.1 COHORTE GENERALE .....	40
3.2 TUMEURS AVEC DT .....	41
3.3 TUMEURS N1C .....	41
3.4 TUMEURS N1C AVEC METASTASES SYNCHRONES .....	42
3.5 ANALYSE APRES APPARIEMENT .....	44
<b><u>PARTIE 4 : DISCUSSION.</u></b> .....	<b>49</b>
<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	<b>55</b>
<b><u>ABREVIATIONS</u></b> .....	<b>56</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	<b>57</b>

# Remerciements

---

Merci Professeur Parc de me faire l'honneur d'être président du jury (même si je suis une fille...). Merci pour tout ce que j'ai pu apprendre au cours du semestre à Saint Antoine, de m'avoir enseigné la chirurgie colorectale et sa rigueur. Merci d'avoir prêté attention à mon humeur quelque fois labile (« *Tu boudes, si si je le vois bien, on dirait Madame Mim* »).

Merci Professeur Lefèvre pour votre investissement dans l'encadrement de ma thèse et de l'article. Merci pour votre patience et votre bonne humeur même après plusieurs heures de travail enfumées. Merci pour votre pédagogie au cours des 6 mois passés à Saint Antoine et votre volonté permanente de m'apprendre la chirurgie tant sur le plan pratique que théorique (« *Bonjouuuuuuur Bouquot, ça vous arrive d'écrire des papiers un peu ?* »). Je n'oublierai pas ma première splénectomie d'hémostase (« *tu as oublié de prendre ton modopar ce matin ?* ») ni ma première résection iléocolique coelioscopique faites avec vous (« *bon tu fais l'open je reviens dans 2 heures* »).

Merci Professeur Sauvanet d'avoir bien voulu être membre du jury bien que le sujet de ma thèse porte sur un sujet un peu loin de votre organe de prédilection. Au cours de mon semestre à Beaujon, c'est grâce à vous que j'ai pu (re)découvrir la chirurgie hépatobiliaire. En plus de transmettre votre savoir au travers d'explications passionnées, vous m'avez transmis cet intérêt pour la chirurgie du pancréas : je sais maintenant qu'il est possible de faire des curages ganglionnaires méticuleux entre les vaisseaux spléniques, je n'ai plus peur de remettre des drains de Pardinielli au lit d'un patient présentant une collection, et surtout je sais désormais que l'on dit une diarrhée et non des diarrhées. Grâce à votre patience, les séances de correction d'articles m'ont permis d'apprendre la rigueur rédactionnelle. Je vous remercie enfin pour votre bonne humeur et vos encouragements.

Merci Professeur Svrcek d'avoir accepté d'être membre du jury. Je tiens à vous remercier d'avoir pris du temps pour m'expliquer ce que sont ces fameux dépôts tumoraux. Merci également pour vos corrections lors de la rédaction de l'article.

Merci Clarisse de faire partie de mon jury. Tu m'as connue alors que j'hésitais encore entre l'urologie et la chirurgie digestive mais tu as su me mettre dans le droit chemin (grâce à

ton DU de pédagogie peut-être ?). Merci pour ton humour qui faisait passer rapidement les heures de CHIP ou les gardes. J'ai la conviction qu'on arrivera à finaliser le fameux score PMP...

Merci à ma chère famille sans qui rien n'aurait été possible. Merci à mes parents pour leur patience, malgré mon mauvais caractère. Merci pour leur soutien permanent et leurs encouragements en cas de doutes ou de difficultés. Je les remercie de m'avoir permis de me lancer dans ces études médicales sans fin, sans jamais douter de moi. Merci d'avoir toujours écouté mes histoires de chirurgie, de patients (et maintenant de souris !).

Merci à mon frère Geoffrey de me faire rire, de m'encourager et de me rappeler qu'au moins mon travail rend service. Merci à Diana et Armand.

Merci à ma grand-mère d'avoir toujours cru en moi et vu une chirurgien en herbe dès petite.

Merci à mon parrain véto de m'avoir encouragée dans la voie médicale et non vétérinaire.

Merci à tous les chefs de service qui ont pu m'encadrer lors des semestres : Pr Bitker, Dr Paquet, Pr Valleur, Pr Hannoun, Pr Tiret, Pr Soubrane, Pr Dousset et Pr Panis.

Merci au Professeur Pocard de m'avoir enseigné les fondamentaux de la chirurgie carcinologique et de m'avoir offert la possibilité de réfléchir autrement au cours de mon année de master 2. Je me souviendrai longtemps du fameux « *il s'éteint comme une petite bougie* ».

Merci au Professeur Dousset qui m'a donné envie, externe (« *poussin des neiges* »), de faire de la chirurgie digestive. Puis, passée interne dans son service, merci pour ses cours du lundi soir et sa volonté de bien nous former, merci à son petit brin de folie qui me rappelle que « *non Morgane, on n'est pas obligé de s'aimer* ».

Merci au Professeur Valleur pour son enseignement et sa volonté de nous transmettre la rigueur dans le vocabulaire médical derrière ses petites lunettes bleues. Non, la sub-occlusion n'existe pas, un malade ne « chauffe » pas...

Merci au Professeur Panis pour ce qu'il m'a appris au cours de mon semestre à Beaujon. J'espère pouvoir reproduire ses grands principes de techniques chirurgicales grâce à certains adages (« *c'est toujours pareil la chirurgie, zag zag* », « *la prostate à midi !!* »). Merci également au Professeur Panis de m'avoir rappelé les règles de bonne conduite de l'interne (i.e arriver à l'heure au bloc même en cas d'ascenseur bloqué...).

Merci à l'ensemble des PU, PH, CCA, AH m'ayant encadrée depuis le début de mon internat.

Merci à l'équipe paramédicale et médicale du service de chirurgie digestive de Saint Antoine qui ont rendu ce semestre inoubliable. Je tiens à remercier particulièrement Najim Chafai, Theyv Hor et Isabelle Sourrouille pour leur volonté d'enseignement pratique et théorique (même à 3 heures du matin lors de la 5<sup>ème</sup> urgence de la nuit...).

Merci à l'équipe du service de chirurgie digestive de la Pitié Salpêtrière, notamment au Professeur Karoui qui m'a montré que la chirurgie coelioscopique n'est pas forcément « *un tunnel* » et à Monsieur Siksik pour sa patience et son enseignement de la « *précision chirurgicale* ».

Merci à l'équipe du service de chirurgie digestive de Longjumeau qui m'a montré une autre manière d'exercer la chirurgie. Un remerciement tout particulier à Anne-Cécile Couchard qui m'a guidée et encouragée en m'aidant dans le choix de ma spécialité. Elle reste pour moi un modèle de femme à double casquette chirurgien et mère de famille.

Merci à l'équipe médicale et paramédicale du service d'urologie de la Pitié-Salpêtrière pour m'avoir appris à être interne en premier semestre. Je tiens à remercier particulièrement Jérôme Parra qui m'a appris à faire les nœuds et m'a aidée sur ma première suture digestive lors d'une entérocystoplastie « *t'es une machine* ». Merci pour ces nombreuses greffes rythmées par l'album de « Bande à part », toujours dans la bonne humeur. Merci également à Morgan Rouprêt et Véronique Phé qui m'ont encadrée sur mes premiers papiers.

Merci au Professeur Gaujoux pour son encadrement théorique et pratique.

Merci à Louise Barbier pour sa ténacité et sa volonté de nous faire aller toujours plus loin dans nos connaissances. Je sais maintenant, entre autres, ce qu'est un LPAC syndrome et son fameux signe échographique en « queue de comète ». Je garde un souvenir particulier de mon dernier prélèvement, un foie-grêle « *c'est bon, j'ai le schéma de Safi dans ma poche. On commence le prélèvement comme une DPC* ».

Merci à Rim Cherif pour sa gentillesse, sa patience et son calme.

Merci à Virianne Tan d'avoir été une chef de clinique présente, gentille, drôle et aidante.

Merci à Valeria Peveri pour sa rigueur.

Merci à Maître Léon Maggiori pour sa bonne humeur, son enthousiasme et sa volonté de nous apprendre la chirurgie. (« *Oui Léon, euh, tu peux descendre en salle de réveil, les anesthésistes voudraient qu'on procède à une thoracotomie de sauvetage...* »).

Merci à Zaher Lakkis pour sa pédagogie, son soutien et son aide lors du semestre au 9<sup>ème</sup> étage.

Merci à mon Tristan, qui a su être présent pour moi malgré ses envolées. Merci pour son appui, sa confiance et ses rêves.

Merci à ma chère Pauline Quilhot qui est un exemple de force de caractère et d'amitié.

Merci à Audi pour son enthousiasme sans fin, sa folie depuis maintenant 10 ans que nous nous connaissons. Merci pour son aide, sa confiance et son amitié sans faille.

Merci à Pimpo, Ouioui, Arnal, Louis, Elliot et Tibal pour leur amitié, leur joie et leur amour de la fête. Merci pour tous ces week-ends à Saint Valery et ces soirées dingos.

Merci à Donia pour son soutien, son humour et nos voyages.

Merci à Marguerite, ma petite Margo, pour son écoute (de psy sans doute...), ses conseils et tous ces week-ends à Marseille.

Merci à Pauline Gilleron et Alice Percie du Sert pour nos sorties et voyages déjantés (*« au bout de combien de temps on pose le diagnostic de BDA ?24h...ok il reste 23h »*).

Merci à Hugo, mon sous-colleur de D4, pour son optimisme, sa bonne humeur et sans qui j'aurais sûrement moins bien réussi les ECN.

Merci à Maxime, dans le passé chirurgien, désormais radiologue et « chercheur » pour son aide, son humour et son amitié sincère.

Merci à Alexis pour son authenticité et son soutien dans les moments difficiles.

Merci à Gautier pour sa folie lilloise.

Merci à Elsa, Lionel, Agathe, Pauline H, Carla et Emilie.

Merci à l'ensemble de mes anciens co-internes croisés au cours des semestres.

Merci à Marie Monsinjon que j'ai eu la chance de découvrir au cours de nos 3 semestres ensemble. Indépendamment des stages, notre amour de la bonne nourriture a su nous rapprocher. Désormais plus qu'une co-interne, c'est une amie toujours présente en cas de doutes. Merci à Marion Orville avec qui nous formions toutes les trois « les tortles » de la Pitié-Salpêtrière.

Merci à Mathilde, mon « coup de cœur » amical du premier semestre. Ensemble, nous avons fait tous nos semestres d'hiver (et ce avec quelques encombres...), l'ensemble des équipes nous prenant chacune pour l'autre. Merci pour son écoute et ses conseils.

Merci à ma petite Meredith, co-interne de rêve. Plus que notre passion commune pour le pancréaaaaaas c'est l'envie de voyager qui nous a rapprochées. Merci pour sa réassurance et son soutien.

Merci à Christian/OBK, mon co-interne/co-master/colloc et ami pour son soutien entre 2 courses. Merci pour son écoute malgré mes râleries.

Merci à Chloé pour son humour et sa présence fidèle en cas de fête.

Merci à Yaacov, Divya et Nicolas pour leur esprit de groupe, leur joie et leur soutien.

Merci à mes co-master Bresset, Blot-Dupin, Pinto, Barat et OBK de m'avoir supportée ces dernières semaines et de faire de ce master 2 une agréable aventure.

# Introduction

---

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus commun et la quatrième cause de mortalité à travers le monde. La classification T (Tumor) N (Node) M (Metastases) a été développée par l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) comme référence pour déterminer la prise en charge, les traitements et évaluer le pronostic des patients. La présence d'un envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique majeur, déterminant des sous-groupes de patients aux risques de récurrence et aux survies différents. Les patients présentant un statut N+ doivent le plus souvent avoir de la chimiothérapie adjuvante (1)(2).

Les dépôts tumoraux (DT) dans le mésocolon et dans le mésorectum chez des patients atteints de CCR ont été décrits pour la première fois en 1935 (3). Au cours du temps, leur définition et leur impact clinique ont évolué. Les DT ont été introduits la première fois dans la 5<sup>ème</sup> édition de la classification TNM/AJCC en 1997 (4), puis dans la 6<sup>ème</sup> édition (5). La définition des DT dans le CCR a encore changé récemment dans la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM/AJCC (2010) (6) : ils correspondent à des nodules macro ou microscopiques dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal, à distance du front d'invasion tumoral, sans argument histologique de structure ganglionnaire résiduelle, mais dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur primitive. Ils ne sont donc plus classés dans la catégorie T mais dans une catégorie N plus haute : la classification T reste inchangée et les dépôts, ou nodules, sont classés N1c.

La plupart des études évaluant les DT et leur pronostic a montré qu'ils étaient associés à un stade T et M plus élevés et à un moins bon pronostic (7)-(8), cependant, les études s'intéressant uniquement au stade N1c sont limitées (10).

L'objectif de cette thèse était d'étudier la prévalence, les caractéristiques clinico-pathologiques et le pronostic des CCR N1c.

Dans une première partie, nous nous intéresserons au CCR non-métastatique et aux dépôts tumoraux avec leur place croissante dans ce cancer ; dans une deuxième partie, on présentera les méthodes et les résultats du suivi sur 3 ans d'une population de CCR N1c par rapport aux autres statuts N ganglionnaires (N0, N1a et N1b) ; enfin dans une troisième partie, on discutera de la portée de notre étude et des limites de cette classification N1c.

# **Première partie : Cancers colorectaux et dépôts tumoraux.**

---

## **Chapitre 1 : Généralités sur les cancers du côlon et du rectum.**

### **1.1.1Epidémiologie**

Le cancer colo-rectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent avec 42 152 nouveaux cas par an (2012) dont 65% de localisation colique, tous sexe confondu, après les cancers de la prostate et du sein. Le risque absolu de développer un CCR dans une vie est compris entre 4,7% et 5%. Chez l'homme, avec 23 226 nouveaux cas par an (2012), il représente 10,4% des cancers incidents et se situe au troisième rang des cancers derrière le cancer de prostate (71 000) et du poumon (27 500). Avec 18 926 nouveaux cas par an (2012) chez la femme, il se situe au deuxième rang des cancers incidents derrière le cancer du sein (53 000) et représente 12% de l'ensemble des cancers incidents (11) (12).

Entre 2001 et 2010, une augmentation de l'incidence du cancer du rectum chez les moins de 50 ans et une diminution chez les plus de 50 ans ont été observées. Le ratio homme/femme de l'incidence du CCR varie selon l'âge mais le sexe masculin reste un facteur de risque de cancer du rectum : 1,10 pour 0 à 49 ans, 1,19 pour 50 à 64 ans, 1,27 pour 65 à 79 ans et 1,29 pour les plus de 80 ans (13) (14).

### **1.1.2 Age de survenue**

La majorité des cas de CCR survient chez les personnes âgées de 50 ans et plus (95% pour les femmes et 71% pour les hommes). Les taux d'incidence sont faibles et proches pour les deux sexes avant 50 ans, puis ils augmentent avec l'âge et plus rapidement chez l'homme. L'âge moyen au diagnostic est estimé à 70 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme.

### **1.1.3 Survie et mortalité**

Le nombre de décès par an, par CCR est estimé en 2015 à 17 722 (9 275 hommes et 8 447 femmes) avec un âge moyen au décès de 75 ans chez l'homme et 79 ans chez la femme.

Le CCR se situe au deuxième rang des décès par cancer en France derrière le cancer du poumon. Les progrès réalisés en termes de précocité de diagnostic, thérapeutique et diminution de la mortalité péri-opératoire sont à l'origine de cette tendance favorable pour la mortalité par CCR. (15)

Tous stades confondus, la survie à 5 ans du cancer du côlon est d'environ 60%. La survie relative à cinq ans en France est l'une des meilleurs de l'Union européenne pour cette localisation avec 79% à 1 an, 56% à 5 ans et 50% à 10 ans tout sexe confondu (16) (17). La survie relative à cinq ans diminue avec l'âge passant de 63% chez les 15-44 ans à 51% chez les 75 ans et plus. Le pronostic est étroitement lié au stade de développement de la maladie au moment du diagnostic. En effet selon les données américaines, le taux de survie relative à cinq ans de patients diagnostiqués entre 2002 et 2008 est de 91% au stade local (stade I-II), contre 70% en cas d'envahissement ganglionnaire (stade III) et 12% pour le stade métastatique (stade IV).

#### 1.1.4 Facteurs de risque héréditaires et génétiques

Dans environ 60 à 80% des cas, les CCR se développent à partir d'une tumeur épithéliale bénigne appelée adénome (18). Il se présente sous forme de polype sessile, pédiculé ou plan. La prévalence des adénomes est élevée dans la population générale (20 à 33% des personnes âgées de 65 à 74 ans) et augmente avec l'âge (19). La transformation d'un adénome en CCR se fait environ sur une dizaine d'année avec un risque de cancérisation plus élevé en cas d'un nombre d'adénome supérieur ou égal à 3 ou en cas d'adénome « avancé » (taille supérieure ou égale à 1 cm, contingent villositaire supérieur à 25% ou présence de dysplasie de haut grade). Même si les CCR sont sporadiques dans 80% des cas, ils peuvent survenir dans un contexte d'agrégation familiale (sans facteur génétique retrouvé) dans 15% des cas et surviennent dans 5% des cas dans le cadre d'une prédisposition génétique.

A l'échelle de la population, sont définis trois groupes de population en fonction du niveau de risque :

- Groupe à risque très élevé de développer un CCR regroupant :
  - Les polyposes adénomateuses familiales (1-2% des CCR) liées aux mutations des gènes APC ou MUTYH.
  - Le syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC « *Hereditary non polyposis colorectal cancer* »). Les critères d'Amsterdam II, trop peu sensibles pour l'identification de la majorité des patients atteints par ce syndrome, ont été remplacés par des critères moins restrictifs (20). Ces critères cliniques élargis et/ou moléculaires faits sur pièce tumorale (phénotype moléculaire MSI (microsatellite instability) ou dMMR (*deficient mismatch repair*)) nécessitent la prescription d'une consultation d'oncogénétique. Les indications de recherche d'un phénotype HNPCC sont désormais : patient de moins de 60 ans pris en charge pour un cancer du côlon ; ou patient, quel que soit son âge, ayant un antécédent familial au 1er degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch. La recherche du phénotype MSI (PCR ou immunohistochimie) dans les cellules tumorales à l'aide des techniques de biologie moléculaire permet une reconnaissance de formes potentiellement prédisposées.
  
- Groupe à risque élevé de développer un CCR regroupant :
  - En cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (Crohn ou rectocolite hémorragique).
  - En cas d'antécédent personnel de CCR ou d'adénome (doublant et triplant respectivement le risque relatif (RR) de développer un CCR) (21) .
  - En cas d'antécédent familial au premier degré de CCR, le risque relatif est de 2, d'autant plus que l'apparenté est jeune.
  - En cas d'antécédent familial d'adénome supérieur à 1 cm survenu avant 60 ans.
  
- Groupe à risque moyen de développer un CCR, correspondant aux sujets de plus de 50 ans des deux sexes.

### 1.1.5 Facteurs de risque alimentaires et métaboliques

Ces associations sont retrouvées dans beaucoup d'études observationnelles et leur lien de causalité n'est pas prouvé.

- Les facteurs associés à une augmentation du risque de CCR sont :
  - Le diabète et l'insulinorésistance. (RRx38 par l'hyperinsulinisme) (22).
  - Les viandes rouges cuites (23).
  - La sédentarité, une obésité de type androïde (24) (25).
  - Plus de 50 g d'alcool/j (RRx1,38) (26) et le tabagisme (25).
  
- Les facteurs associés à une diminution du risque de CCR sont :
  - Une activité physique régulière (RR diminué de plus de 25%) (27).
  - Le rôle du calcium et de la vitamine D comme facteur protecteur de CCR et/ou de récurrence d'adénome reste controversé (28).
  - La consommation régulière d'aspirine ou d'AINS est associée à une diminution significative du risque de cancer et polypes colorectaux (environ 30%). Cet effet serait possible qu'après une exposition d'au moins 10 ans. L'effet de l'aspirine en prévention primaire a des résultats divergents. A l'inverse, les résultats concernant la prévention secondaire sont plus homogènes : une méta-analyse de quatre essais a confirmé l'effet protecteur de l'aspirine à faible dose. Il reste cependant à définir quelle population doit bénéficier de cette chimioprévention (antécédent de CCR ou maladies inflammatoires ou syndrome de Lynch) (29) (30) (31).

### 1.1.6 Diagnostic

Après réalisation d'une coloscopie de bonne qualité et si possible totale, le diagnostic est affirmé par l'analyse anatomopathologique des biopsies qui conclue à la présence d'un adénocarcinome lieberkühnien. Au moins 10 à 15 biopsies doivent être faites pour la réalisation de tests de biologie moléculaire. Si possible, dans le même temps ou de façon

différée, un traitement endoscopique des éventuelles lésions colorectales synchrones et non concernées par le traitement chirurgical envisagé devra être proposé. Si la prise en charge endoscopique des éventuelles lésions synchrones n'est pas réalisée en pré-opératoire, il conviendra de l'envisager en postopératoire.

En cas de suspicion de cancer avancé (localement avancé et/ou métastatique), même si l'âge n'est pas inférieur à 60 ans et qu'il n'y a pas de suspicion de syndrome de Lynch, une demande de détermination des statuts mutationnels MSI et des gènes KRAS, NRAS et BRAF doit également être effectuée sur la/les biopsies. Le statut MSI est utile pour orienter le patient vers un traitement par immunothérapie (anti-PD(L)1).

### 1.1.7 Bilan d'extension

Le délai entre la réalisation du bilan d'extension et la décision thérapeutique doit être le plus court possible. Il doit être adapté au terrain et aux comorbidités éventuelles (évaluation onco-gériatrique chez les plus de 75 ans recommandée). Le bilan radiologique du CCR a trois objectifs : l'aide au diagnostic, il guide la décision thérapeutique (bilan d'extension locorégional et à distance) en recherchant des critères de non-résécabilité et il assure la surveillance post-thérapeutique. Il comprend :

- Un examen clinique complet (état général et nutritionnel, score OMS, IMC), avec examen de l'abdomen et des aires ganglionnaires sans oublier le toucher rectal, primordial pour le cancer du rectum (distance, taille, circonférence, réponse clinique).
- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP) avec injection de produit de contraste permet de repérer des localisations secondaires synchrones, présentes dans 20 à 30% des cas au moment du diagnostic. Elles sont le plus souvent hépatique, pulmonaire ou plus rarement péritonéale.
- Une coloscopie complète (si incomplète, il faut la prévoir dans les 6 mois postopératoires).
- L'écho endoscopie rectale (EER) permet un bilan d'extension précis notamment pour les tumeurs limitées à la paroi rectale T1-T2.
- Pour le cancer du rectum, l'IRM pelvienne est réalisée dans pratiquement tous les cas notamment pour les tumeurs localement évoluées T3-T4 et les tumeurs basses,

conditionnant le choix du traitement néoadjuvant (radiothérapie versus radiochimiothérapie). Le compte rendu d'IRM doit comporter au moins la localisation précise de la tumeur, le staging T et N, la classification mrT3a/b/c/d, l'envahissement éventuel du *fascia recti* (défini par une marge  $\leq 1$  mm), la distance entre la tumeur ou une adénomégalie et les muscles striés pelviens, notamment pour les tumeurs basses pour lesquelles une résection inter sphinctérienne est envisageable.

Après traitement néoadjuvant, elle permet d'évaluer la réponse tumorale, avec une corrélation encore imparfaite avec la réponse histologique (32) (33) et l'IRM avec séquence de diffusion permet de renforcer le diagnostic de réponse clinique complète (34).

Le bilan initial standard peut être complété dans certains cas par le colo-scanner (35), le colo scanner à l'air (ou coloscopie virtuelle), dosage de l'ACE (avis d'experts, non recommandé par la conférence de consensus de 1998) (36).

A l'issue de ce bilan, le dossier du patient sera discuté de manière collégiale en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

## Chapitre 2 : traitements des cancers du côlon et du rectum non métastatiques.

### 1.2.1 Traitement néoadjuvant

Dans le cadre du cancer du côlon ou du haut rectum non métastatique, il n'y pas de place pour la radiothérapie préopératoire, hormis éventuellement pour des tumeurs T4 envahissant les organes de voisinage. La faisabilité d'une stratégie de traitement néoadjuvant par chimiothérapie pour les tumeurs localement avancées a été rapportée dans une étude de phase II randomisée avec des résultats prometteurs (37).

Dans les cas de cancer des moyen et bas rectum, le traitement néoadjuvant concerne les tumeurs localement avancées (T3-T4) avec risque de résection R1 (<1 mm du *fascia recti*) et/ou suspectes d'envahissement ganglionnaire (N+) et ont pour but de diminuer le taux de récurrence locale. C'est l'étude randomisée du Dutch Colorectal cancer group en 2007 qui a montré le bénéfice du traitement néoadjuvant en termes de récurrence locale sans impacter la survie globale (38). Il existe deux types de modalités de thérapie néoadjuvante :

- Une radiothérapie (RT) courte hypofractionnée (dit « schéma suédois ») consistant en un schéma de 5x5 Gy répartis sur cinq jours sans chimiothérapie avec un délai d'une semaine avant chirurgie.
- Une radiothérapie longue avec fractionnement conventionnel potentialisé par une chimiothérapie (5-FU intraveineux ou par voie orale) avec un délai avant chirurgie de 6 à 8 semaines (RCT).

L'efficacité de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie préopératoire a été démontrée par deux essais multicentriques de phase III (39) (40). Elle augmente la réponse tumorale et diminue de moitié le taux de récurrence locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (8% vs 16%), au prix d'une légère surtoxicité dans ces 2 études où l'exérèse du mésorectum n'était pas systématique.

Le schéma de la RCT en France, est le protocole « CAP 50 » :

- 50 Grays (Gy) en 25 fractions étalées sur 5 semaines (2 Gy par fraction)
- Dans un petit volume irradié ne dépassant que rarement vers le haut la jonction S2/S3 et épargnant le canal anal pour les lésions du rectum moyen, avec réduction des volumes après 44 Gy

- Chimiothérapie concomitante : capécitabine (1 600 mg/m<sup>2</sup> réparties en 1 dose matin et soir de 800 mg/m<sup>2</sup> les jours de radiothérapie).
- Délai de la résection chirurgicale : 7 ± 1 semaines après la fin de la RCT.

Quelques cas particuliers existent :

- En cas de tumeur T3 a-b < 4 cm une TME sans RCT peut être proposée, seulement si la lésion ne présente pas d'envahissement ganglionnaire et est localisée en région postérieure sans aucun signe péjoratif : pas d'EMVI (*extra mural vascular invasion*), marge circonférentielle avec le fascia recti ≥ 2 mm, N0 en IRM.
- En cas de T2N0 du rectum distal antérieur, une RCT peut être proposée pour augmenter la marge circonférentielle.
- Pour des tumeurs T3 du moyen et bas rectum, en cas d'envahissement limité du mésorectum, avec marge circonférentielle avec le fascia recti > 1mm en IRM, la toxicité de l'association RCT et le moindre risque de résection R1 peuvent faire discuter la radiothérapie seule.

### 1.2.2 Préparation du patient

La chirurgie est le traitement standard pour le cancer du côlon non métastatique. Pour le cancer du rectum, le seul traitement de référence curatif est une chirurgie qui comporte une exérèse totale du mésorectum (41), plus ou moins associée à un traitement néoadjuvant.

Pour tout patient, y compris ceux ne présentant pas de facteurs de risque de morbi-mortalité postopératoire, il faut optimiser la prise en charge péri-opératoire par :

- Une immunonutrition durant 5-7 jours avant l'intervention, diminuant de manière significative la morbidité infectieuse et la durée d'hospitalisation (42) (43).
- Une préparation colique pour les cancers du rectum. Dans l'essai GRECCAR randomisé multicentrique (178 patients inclus), la morbidité globale postopératoire et la morbidité infectieuse étaient significativement plus élevées dans le groupe des patients n'ayant pas reçu de préparation colique préopératoire (44% versus 27%, p=0,018 et 34% versus 16%, p=0,005 respectivement) (44).

### 1.2.3 Principes de la chirurgie

Les principes de la chirurgie du cancer colorectal sont bien codifiés et ont fait l'objet de recommandations en 2009 (45). Quelle que soit la voie d'abord utilisée, le premier temps de

l'intervention consiste en une exploration de l'ensemble de la cavité abdominale à la recherche de carcinose péritonéale mais surtout de métastases hépatiques déjà connues ou passées inaperçues lors du bilan d'extension.

La chirurgie doit répondre à 3 grands principes :

- Le curage ganglionnaire et ligature des vaisseaux à l'origine permettant de stadifier l'évolution du cancer au moment de la chirurgie. L'examen anatomopathologique d'au moins 12 ganglions est recommandé afin de ne pas sous-estimer le stade pN. Pour les cancers du côlon gauche et du rectum, la section de l'artère mésentérique inférieure doit être faite à 1 à 2 cm de son origine afin d'éviter tout traumatisme du plexus hypogastrique entraînant chez l'homme des troubles de l'éjaculation et chez la femme des troubles de la lubrification vaginale avec dyspareunie. La réalisation de curages ganglionnaires iliaques n'est pas recommandée (46) (47).
- La qualité d'exérèse du mésocôlon, à l'image de la technique de l'exérèse extrafasciale du mésorectum (48). Le respect de l'intégrité du mésocôlon, apprécié lors de l'examen macroscopique de la pièce opératoire en anatomopathologie, semble être associé à une augmentation de la survie des patients. Une étude montre que chez les patients avec un cancer du côlon de stade III (avec métastases ganglionnaires), on observait un gain de survie de 27% en valeur absolue en cas de mésocôlon complet (HR=0,45 ; IC 95% : 0,24-0,85 ; p =0,014) (49). Il est recommandé de réséquer la totalité du mésorectum des tumeurs des tiers moyen et inférieur du rectum. Le caractère complet et sans effraction de l'exérèse du mésorectum doit être mentionné dans le compte-rendu opératoire et anatomopathologique standardisé (50).
- Les marges distales de résection intestinale recommandées sont de 5 cm de part et d'autre de la tumeur sur pièce fraîche, pour les cancers du côlon et du haut rectum (45). Pour les cancers du moyen et du bas rectum, la marge de sécurité distale inférieure doit être  $\geq 1$  cm, distance mesurée sur une pièce non fixée et sans traction (51). Une marge  $< 1$  cm après traitement néoadjuvant pourrait cependant être compatible avec un bon contrôle local (52).  
Pour les cancers du rectum, la marge circonférentielle doit être  $> 1$  mm. Elle est un facteur pronostique indépendant en termes de récurrence et de survie après chirurgie optimale avec ou sans radiochimiothérapie néoadjuvante.

Dans le cas particulier de tumeur T4, l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale (53). En cas de découverte per-opératoire d'une tumeur de la charnière recto-sigmoïdienne T4 avec atteinte vésicale ou utérine, il est possible de réaliser

une stomie d'amont avant de débiter une radio-chimiothérapie puis une ré-intervention à visée d'exérèse.

#### 1.2.4 Voie d'abord et types de résection (54)

La voie d'abord maintenant recommandée pour la chirurgie du cancer du côlon est la cœlioscopie. Plusieurs essais randomisés ont démontré son efficacité oncologique avec une qualité de l'exérèse chirurgicale (taux de résection R0, nombre de ganglions analysés sur la pièce opératoire) et des résultats oncologiques à long terme équivalents à ceux de la laparotomie (55)(56)(57). Alors que l'exérèse rectale par laparoscopie peut être recommandée mais elle doit être réservée à des centres experts, comme le montrent les études randomisées récentes ACOZOG et ALACART (58) (59).

Pour un cancer du côlon sporadique, une tumeur localisée au niveau du cæcum, du côlon ascendant ou de l'angle colique droit nécessite une hémicolectomie droite avec ligature vasculaire à l'origine des pédicules iléo-cæco-colo-appendiculaire et colique supérieur droit. Une tumeur localisée au niveau du côlon descendant, du côlon iliaque ou du côlon sigmoïde nécessite une colectomie gauche avec un curage mésentérique inférieur et une anastomose entre le côlon et le haut rectum.

Une tumeur de la charnière rectosigmoïdienne ou du haut rectum nécessite une résection rectosigmoïdienne avec ablation de 5 cm de mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur correspondant à une exérèse partielle du mésorectum. L'anastomose est colorectale manuelle ou mécanique et doit se faire à chaque fois sans tension et avec des segments digestifs bien vascularisés. Pas de nécessité d'iléostomie de protection (60).

Pour une tumeur du moyen rectum, la chirurgie consiste en une exérèse complète du mésorectum, rétablissement de continuité par anastomose colo-anale protégée. L'adjonction d'un réservoir colique en J de 5 à 6 cm de longueur est recommandée. Si la confection d'un réservoir est impossible, une anastomose latéro-terminale est recommandée (61).

Pour les tumeurs du bas et très bas rectum une évaluation de la réponse tumorale clinique après traitement néoadjuvant, par le toucher rectal du chirurgien, peut aboutir à une modification du geste chirurgical initialement envisagé (62).

Pour une tumeur du bas rectum, il faut une exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins et une marge latérale supramillimétrique sont obtenues d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne (centres expérimentés), une anastomose colo-anale protégée avec réservoir colique doit être pratiquée (63).

Si la tumeur envahit le muscle strié (sphincter externe ou releveur) ou si une marge supra-millimétrique avec les muscles striés ne peut pas être obtenue : amputation abdomino-périnéale extra-lévatorienne. Une classification des tumeurs du bas rectum permet d'évaluer les possibilités de préservation sphinctérienne et doit être utilisée (64).

L'abord périnéal premier sur 5-6 cm peut être recommandé à chaque fois qu'il est nécessaire de réaliser une anastomose colo-anale manuelle, notamment dans les situations difficiles (bassin étroit, sexe masculin, obésité, tumeurs volumineuses) (65).

Par ailleurs, une dérivation temporaire du flux fécal est recommandée en cas d'anastomose sous douglassienne. La fermeture de la stomie par voie élective se fait au 2ème-3ème mois postopératoire, après contrôle radiologique de l'anastomose (absence de sténose anastomotique et de fistule visible).

En cas d'incompétence sphinctérienne avec incontinence anale préopératoire ne semblant pas liée à la taille de la tumeur, notamment chez les personnes âgées, une anastomose colo-anale n'est pas recommandée. On peut également proposer une proctectomie avec anastomose colo-anale différée au 7ème jour évitant la stomie temporaire mais ne permettant pas la confection d'un réservoir (66).

Nous n'aborderons pas les résections particulières s'appliquant à la polypose adénomateuse familiale et au syndrome de Lynch.

### 1.2.5 Anatomopathologie et classifications histopronostiques

Le compte-rendu anatomo-pathologique d'un CCR opéré doit être établi de façon standardisée selon le modèle proposé par la Société Française de Pathologie. Il doit comporter les items indispensables pour la prise en charge du patient (type histologique, grade histopronostique, extension tumorale, autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs, critères permettant de déterminer le pT/pN) (67) :

- La classification TNM utilisée est donc la 7<sup>ème</sup> édition (Figure 1) (6) qui est pronostique et guidera la décision pour un traitement adjuvant. En cas de RCT préopératoire, le stade TNM sur la pièce opératoire sera donné en ypTNM. C'est dans cette nouvelle classification qu'apparaît le stade N1c, correspondant à la présence de DT dans les méso (cf. Chapitre 3).
- Les adénocarcinomes sont classés en trois grades de différenciation : grade 1 ou bien différencié ; grade 2 ou moyennement différencié ; grade 3 ou indifférencié. Les grades 1 et 2 sont dits « de bas grade » et de meilleur pronostic notamment en ce qui concerne leur envahissement ganglionnaire. Le grade 3 ou haut grade concerne 5 à

10% des adénocarcinomes et est statistiquement lié à un taux d'envahissement ganglionnaire plus important (68).

- L'état des marges distale et circonférentielle (pour le rectum) de la résection et donc le statut R0/R1 (marges saines/marges envahies).
- L'intégrité macroscopique ou non du mésocôlon/rectum ; facteur pronostique de récurrence locale.
- La présence d'embolies vasculaires, d'engainements péri-nerveux, de dépôt tumoral ou de budding.
- La régression tumorale pour les cancers du rectum qui correspond à la destruction des cellules tumorales par le traitement néoadjuvant. Elle s'évalue de façon semi-quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes résultant de la destruction de la tumeur. Elle s'appuie sur différentes classifications de reproductibilité variable, dont la plus ancienne est celle de Dworak (69). Ces classifications comportent 3 à 5 grades et vont des réponses complètes à l'absence de réponse. Une réponse histologique complète sur la tumeur primitive sera définie par l'absence de cellules tumorales viables, associée à un très bon pronostic (70). Les classifications actuelles ne prennent pas en considération les phénomènes de régression pouvant concerner des ganglions initialement métastatiques qui peuvent présenter des régressions partielles ou totales (stérilisation). Nous n'aborderons pas ici le cas particulier de la réponse complète pouvant amener à des stratégies de « watch and wait » (71) (72).
- Le test moléculaire tumoral à recommander (surtout pour les CCR de stade II-III) est la recherche d'un statut MSI (la fréquence augmente avec l'âge des patients (> 20% après 75 ans et > 30% après 85 ans)) (73). Il est plus rare dans le cancer du rectum que pour les cancers coliques (4,4% versus 13%) et ne semble pas correspondre au même phénotype tumoral de bon pronostic que pour les localisations coliques (74). La détermination du statut RAS est également importante dans le cadre d'un traitement par anti-EGFR.

<b>Tumeur primitive (T)</b>	
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intramuqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la <i>muscularis mucosae</i>
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse sans la dépasser
T2	Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser
T3	Tumeur envahissant à travers la sous-muqueuse la sous-séreuse sans atteindre le revêtement mésothélial et le tissu péricolique non péritonéalisé
T4a	Tumeur perforant le péritoine viscéral
T4b	Tumeur envahissant un organe de voisinage
<b>Ganglions régionaux (N)</b>	
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1a	Métastase dans un ganglion lymphatique régional
N1b	Métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péricolique ou péirectal non péritonisé, avec absence de ganglions lymphatiques métastatiques
N2a	Métastase dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans plus de 6 ganglions lymphatiques régionaux
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable
<b>Métastases (M)</b>	
M0	Absence de métastase
M1a	Présence de métastases à distance confinées à un organe
M1b	Présence de métastases atteignant plus d'un site métastatique, ou atteinte du péritoine
Mx	Statut métastatique inconnu
<b>Classification par stade</b>	
Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1–T2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1–T2 N1 M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3–T4a N1 M0, pT2–T3 N2a M0 et pT1–T2 N2b M0
Stade IIIC	p T4a N2a M0, p T3–T4a N2b M0 et pT4b N1–N2 M0
Stade IVA	Tout T, tout N, M1a
Stade IVB	Tout T, tout N, M1b

Figure 1 : classification TNM de la 7<sup>e</sup> édition de l'AJCC.

## 1.2.6 Traitement adjuvant (selon TNCD (75) (62))

L'indication et le type de traitement adjuvant seront décidés en RCP.

Pour les CCR stade I, il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante.

Pour le cancer du côlon ou du haut rectum non métastatique, une chimiothérapie adjuvante est indiquée pour les stades III (N+), quelque soit le statut MSI (1) . En cas de stade II MSS, elle reste discutée.

Pour les cancers du bas et moyen rectum stade III, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante est moins validée. Pour les patients n'ayant pas reçu de RCT pré-opératoire et présentant une résection R1 ou une tumeur perforée, il est recommandé de faire une RCT adjuvante.

Pour les T4 CCR, une indication de traitement adjuvant peut être discutée.

La chimiothérapie adjuvante est le plus souvent du FOLFOX 4s (en remplacement du schéma FOLFOX4 - accord d'expert) ou XELOX administrée pendant 6 mois et commencée si possible avant le 42ème jour postopératoire. L'arrêt de l'oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie de grade 2 (paresthésies douloureuses spontanées, non déclenchées par le froid et persistantes entre deux cycles) et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle ou d'une réaction allergique ou de toute autre toxicité de grade supérieur à 1. Chez les sujets de plus de 70 ans une mono-chimiothérapie par fluoropyrimidine est recommandée.

## 1.2.7 Suivi après traitement curatif

Une surveillance clinique, radiologique et endoscopique sera proposée chez les patients capables de supporter une ré-intervention ou une chimiothérapie. La Haute Autorité de santé (HAS) et la SNFGE recommandent :

- Un examen clinique tous les trois mois pendant trois ans puis tous les six mois pendant deux ans.
- Une échographie abdominale ou un scanner abdominopelvien tous les trois à six mois pendant trois ans puis tous les six mois pendant deux ans.
- Une radiographie pulmonaire ou un scanner thoracique annuel pendant cinq ans.
- Une coloscopie dans les 3 ans postopératoire.
- En option, dosage d'ACE trimestriel (corrélé à la présence de métastases hépatiques plus qu'aux récidives locales).

Les récurrences du cancer du côlon sont principalement métastatiques et surviennent dans environ 80% des cas durant les 3 premières années qui suivent le traitement curatif (76). Environ 25% des récurrences sont accessibles à un traitement à visée curative (77). En cas de maladie métastatique, la réévaluation sous traitement se fait avec la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les trois cycles. L'objectif de l'examen est d'évaluer la réponse tumorale, avec l'analyse des variations de taille de lésions déjà identifiées et la recherche de nouvelles lésions. Les critères de réponse RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) sont ceux habituellement utilisés et ont été révisés en 2009 (78). La maladie est considérée en réponse complète, partielle, stable ou en progression tumorale. Ces critères ont certaines limites avec les thérapies ciblées, conduisant à l'élaboration de nouveaux critères (place croissante de l'imagerie fonctionnelle).

L'apparition de ce nouveau statut N1c dans la classification TNM, pouvant influencer le traitement adjuvant, il est important de revenir sur les dépôts tumoraux.

# Chapitre 3 : Les dépôts tumoraux dans le cancer colorectal.

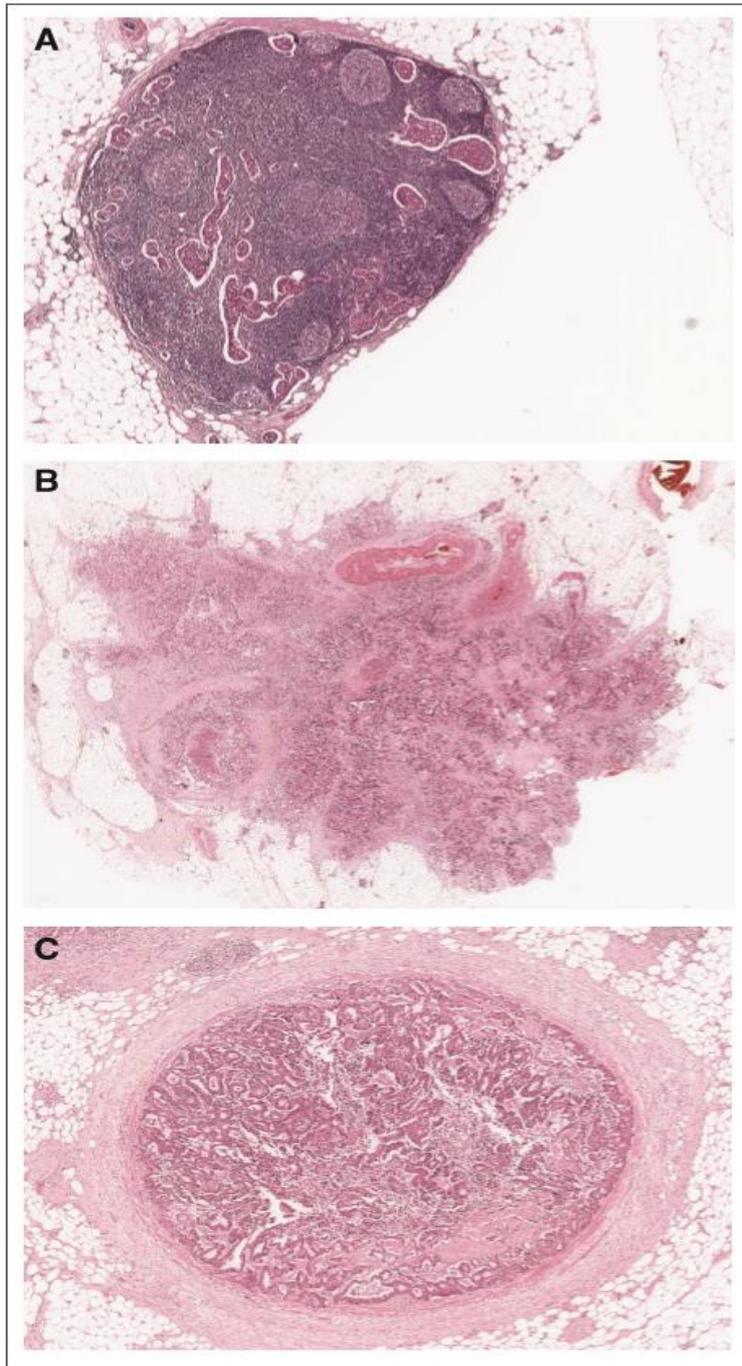
## 1.3.1 Historique et fréquence des dépôts tumoraux

Connaître le stade tumoral et ganglionnaire d'un cancer est fondamental pour déterminer un traitement adapté au patient. Dans le cancer colorectal, les classifications actuelles sont basées sur celles de Dukes dans les années 30 puis 50 (79) décrivant la tumeur en fonction de son envahissement au travers de la paroi et de la présence de ganglions lymphatiques envahis. Cette classification TNM est remise à jour tous les 5 à 7 ans.

Les dépôts tumoraux ont été décrits pour la première fois en 1935 par Gabriel et al. : “[...] we have found deposits of carcinoma cells at a distance from the primary growth although the lymphatic glands themselves have been free” (3). Les dépôts tumoraux ou « tumor deposits » ont plusieurs synonymes “microfoci” ou “non-nodal” ou “nodal independent” ou “neoplastic foci” ou “tumor aggregate” ou “extranodal”.

Au cours du temps et des classifications, leur définition a évolué. En effet, dans la classification de Dukes de 1932 (3) et une fois découverts, ils étaient classés en stade B, correspondant alors à « une dissémination de la tumeur de manière continue de proche en proche sans envahissement ganglionnaire ». Cependant la description de ces DT n'était pas faite de manière systématique et c'est dans la 5<sup>ème</sup> édition de la classification TNM/AJCC en 1997 qu'ils sont définis pour la première fois : les nodules dans le mésocôlon ou le mésorectum de plus de 3 millimètres sans preuve histologique de ganglion résiduel étaient classés comme des ganglions régionaux métastatiques alors que ceux de moins de 3 millimètres étaient classés dans la catégorie T comme invasion discontinue (T3) (4).

Dans la 6<sup>ème</sup> édition, la règle des 3 millimètres a été abandonnée au profit d'une classification basée sur le contour des DT. Les DT aux contours réguliers rappelant ceux d'un ganglion étaient considérées comme tel alors que ceux dont les bords étaient irréguliers étaient classés dans la catégorie T avec envahissement veineux (V1 ou V2) (5). Ces changements successifs de définition induisent un changement dans le stade tumoral (stade I/II à III, entraînant une indication théorique à un traitement adjuvant) pour une même tumeur présentant un dépôt tumoral (**figure 2 et 3**).



**Fig 1.** Stage migration (A, B, and C) as a result of changes in staging definitions for colorectal cancer that does not extend through the bowel wall by direct extension (pT2).

**Figure 2 :** aspect multiple des DT induisant un changement de classification (80).

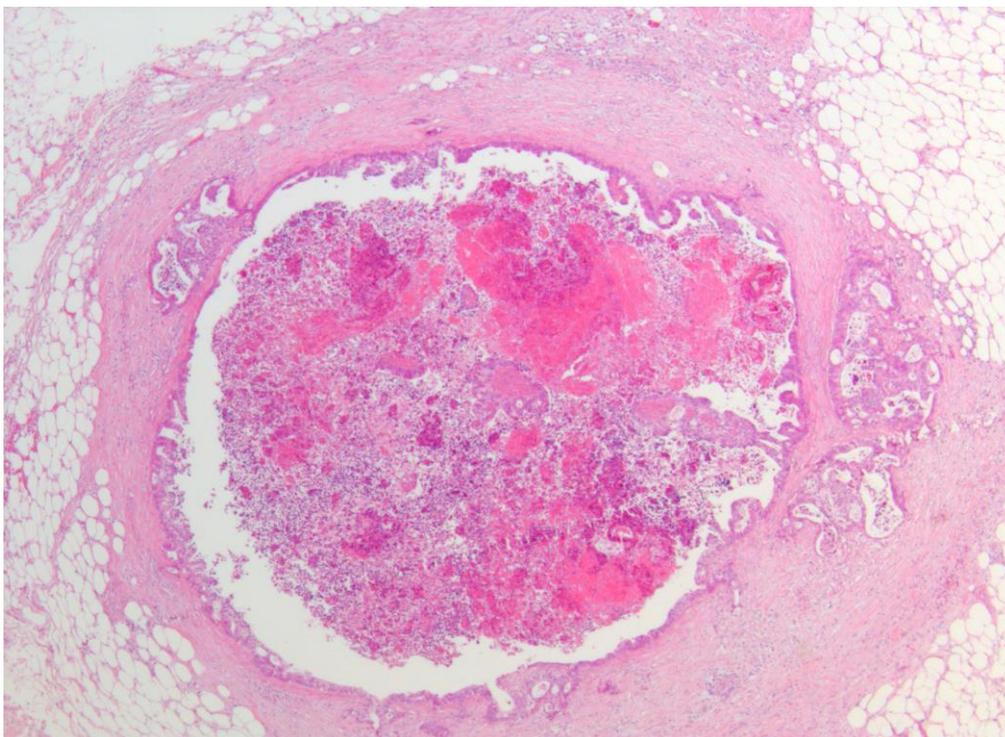
Table 1. Changes in Tumor Deposit Classification				
Figure	Tumor Limited to Muscularis Propria	Stage		
		TNM4—pT2 (1992)	TNM5—pT2 (1997)	TNM6—pT2 (2003)
1A	Lymph node with metastatic tumor	III (pT2N1)	III (pT2N1)	III (pT2N1)
1B	Irregular tumor deposit (5 mm)	I (pT2N0) or II (pT3N0)*	III (pT2N1)	II (pT3N0)
1C	Smooth tumor deposit (2 mm)	I (pT2N0)†	II (pT3N0)	III (pT2N1)

\*In TNM4, tumor deposits were not mentioned; depending on the pathologist and his or her interpretation of the rules of spread, this could be classified as either stage I or II.

†Morphology suggests extramural vascular invasion, which did not affect T stage in TNM4.

**Figure 3 : Changement de définition des DT et implication dans le changement de stade (80).**

La définition des DT dans le CCR a encore changé récemment dans la 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM/AJCC (2010) (6) : ils correspondent à des nodules macro ou microscopiques dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal, à distance du front d'invasion tumoral, sans argument histologique de structure ganglionnaire résiduelle, mais dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur primitive (**Figure 4**). Ils ne sont donc plus classés dans la catégorie T mais dans une catégorie N plus haute : la classification T reste inchangée et les dépôts, ou nodules, sont classés N1c, pour les tumeurs T1 et T2 (rien n'est spécifié pour les tumeurs T3-T4). Par contre, si un nodule a l'architecture d'un ganglion (généralement avec des contours réguliers), il doit être compté comme ganglion envahi et rentrer dans le compte total de ganglions présents afin de déterminer le stade pN final.

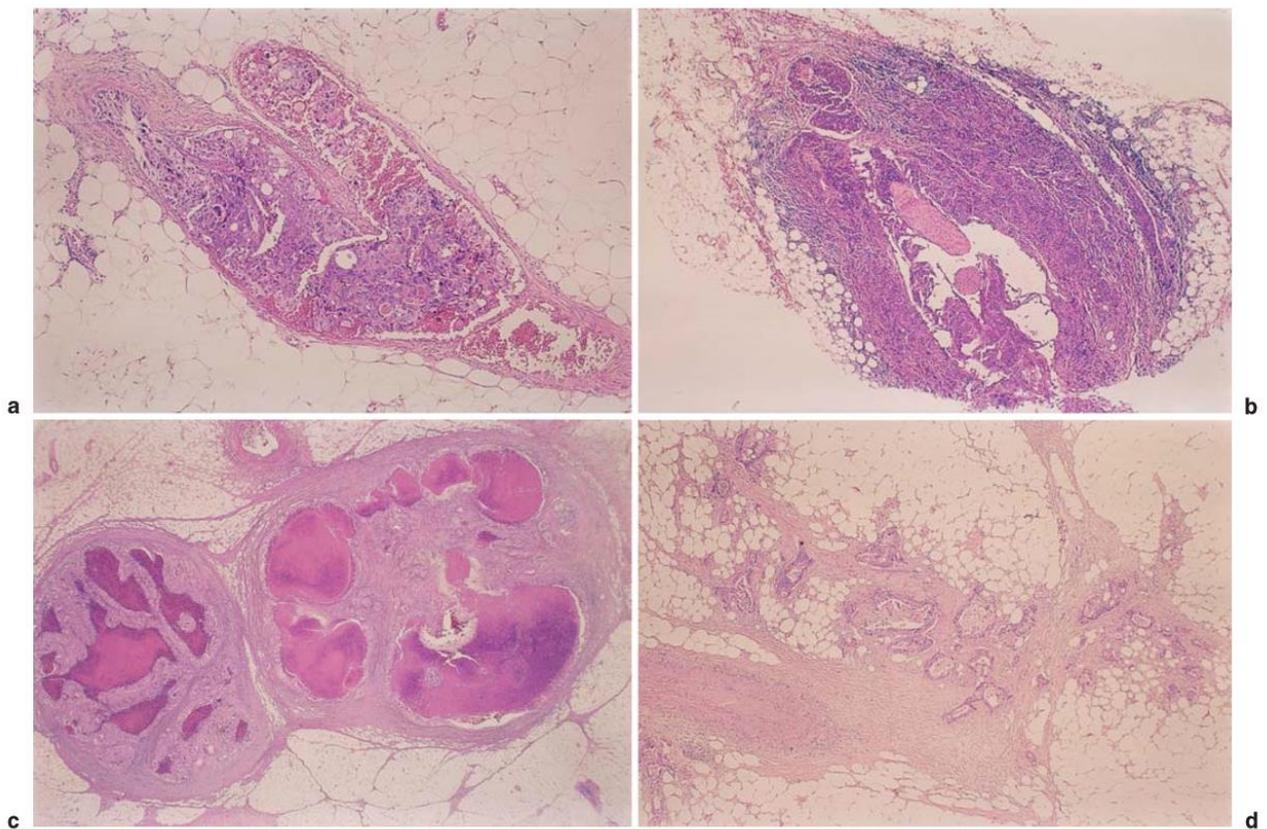


**Figure 4 : nodule tumoral sans structure ganglionnaire, classé comme DT selon la 7ème édition de l'AJCC/TNM (Hematoxylin-eosin stain, original magnification × 25).**

Dans une revue de la littérature de 2016, regroupant 17 articles sur les DT dans le CCR, leur fréquence est évaluée à **22% tout stade N** (entre 5 % et 42 % selon les articles) (81).

### 1.3.2 Débat sur l'origine des dépôts tumoraux

L'origine des dépôts tumoraux est encore controversée. Certains auteurs les ont considérés comme une extension tumorale au travers de la paroi de l'intestin, d'autres comme un équivalent d'embolies vasculaires, d'engâînements péri-nerveux ou de ganglion atypique. En 1997, Ueno et al. (82) ont classé les DT en 4 sous-types différents : nodulaire (« nodular »), avec invasion vasculaire (« vessel invasion »), avec invasion nerveuse (« neural invasion ») et diffus (« scattering ») (**Figure 5**).



**Figure 5: 4 sous-types de dépôts tumoraux (H&E). a Invasion vasculaire (x20). b Invasion nerveuse (x 8). c Nodulaire (x 3). d Diffus (x 3) (82)**

Dans une série de 30 DT publiée en 2000 (83) près de 40% avaient une composante mixte avec invasion nerveuse et vasculaire (péri et intra). Soixante-dix-sept pour cent avaient une invasion nerveuse et 83% une invasion vasculaire. Une étude similaire en 2010 a montré la même diversité (84).

De structure parfois semblable à celle d'un ganglion, leurs origines moléculaires différaient selon un article de 2013 (85). On sait que la transition épithélio-mésenchymateuse est à l'origine de la progression tumorale et du processus métastatique via la régulation aberrante de facteurs transcriptionnels tels que Snail et Twist (86) (87) (88). Dans cette série de 193 CCR, la transition épithélio-mésenchymateuse induite par Snail était à l'origine de ganglions métastatiques (en analyse multivariée OR : 4.45, IC 95% [2.25-8.78],  $p < 0.0001$ ) alors que celle induite par Twist était à l'origine des DT (OR : 5.61, IC 95% [2.83-11.11],  $p < 0.001$ ) suggérant une origine moléculaire différente dans la formation de ces deux structures.

### 1.3.3 Association des dépôts tumoraux avec les ganglions, les engainements péri-nerveux et les embolies vasculaires

La présence de DT est souvent corrélée à la présence de ganglions envahis dans le mésorectum ou le mésocôlon comme le montrent au moins 6 articles de la littérature (82) (89) (90) (91) (92). En 1997, Ueno et al. ont observé la présence de ganglions de manière plus importante en présence de DT (19% vs 58%,  $p < 0.001$ ) ; de même en 2014, Yabata et al. retrouvaient 32% de ganglions envahis en l'absence de DT contre 70% en leur présence ( $p < 0,001$ ). La méta-analyse de Nagtegaal et al. sur les DT dans le CCR a également permis de montrer que les DT étaient présents chez 8.7% des patients sans ganglion envahi contre 41,6% des patients avec ganglions envahis et le nombre de DT augmentait avec le stade N (81).

Plusieurs études montrent une augmentation du nombre d'engainements péri-nerveux (EPN) avec la présence de DT : Prabhudesai A et al. montrent une association significative entre ces deux entités ( $p = 0,039$ ) (93), Puppa G et al. observent aussi cette alliance en 2007 avec 6% d'EPN sans DT versus 21% avec DT ( $p = 0.0014$ ) (90), de même en 2015 (94) avec 7% d'EPN si DT- et 18% d'EPN si DT+ ( $p = 0.041$ ).

L'association des DT aux embolies vasculaires (EV) a été étudiée dans au moins 9 articles repris dans la méta-analyse de 2017. Les DT étaient présents chez 21% des patients sans EV alors qu'ils l'étaient chez 32% des patients avec embolies, déterminant un risque relatif de DT en présence d'EV de 2,6 (IC 95%, 1,8 à 3,7). Inversement, Yabata et al. observent qu'il y a plus d'EV en présence de DT (DT - : 68% versus DT + : 95%,  $p < 0.0001$ ) (91), de même Puppa et al. (DT - : 19% versus DT + : 44%,  $p < 0.0001$ ) (90).

Les DT dans le CCR étant souvent à proximité de structures nerveuse et/ou vasculaire et leur présence étant souvent associée à celles de ganglions envahis, d'EPN ou d'EV, ils sont de mauvais pronostic et peuvent être de plus mauvais pronostic que des ganglions envahis seuls.

### 1.3.4 Les dépôts tumoraux comme facteur de mauvais pronostic

La présence de DT dans le mésocôlon ou le mésorectum est désormais connue pour diminuer la survie globale (SG) et sans récurrence (SSR) de patients atteints de CCR. La méta-analyse de Nagtegaal et al. résume cette observation (81) :

- Pour la SSR :

En analyse univariée (sur 5 études, 1246 patients), la SSR était significativement moins longue en présence de DT (HR, 2,2 ; IC 95% [1,6-3,0]).

En analyse multivariée (sur 5 études, 1536 patients), même constat (HR, 2,0 ; IC 95% [1,4-2,8]).

- Pour la SG :

En analyse univariée (sur 3 études, 814 patients), la SG était significativement plus faible chez les patients avec DT (HR, 2,9 ; IC [2,2- 3.8]).

En analyse multivariée (sur 5 études, 1699 patients), même constat (HR, 2,2 ; IC 95% [1,7-2,8]).

Par ailleurs, deux études ont rapporté l'impact de l'association des ganglions aux DT sur la survie. Les deux ont montré une plus petite survie lorsque ces deux entités étaient associées ; de plus, en présence de DT seuls (équivalent aux N1c), la survie était plus faible qu'en présence de ganglions envahis seuls (95) (89).

L'impact des DT dans la survenue de métastases a également été étudiée. Dans la méta-analyse, à partir de 4 cohortes, regroupant 4918 patients, le risque relatif de développer des métastases (hépatique, pulmonaire ou péritonéale) était similaire pour les DT seuls et les ganglions envahis seuls. Cependant, par rapport à un envahissement ganglionnaire seul, l'association des DT aux ganglions doublait le risque de métastases hépatiques (RR 5,3 versus 2,5). De même pour les embolies vasculaires : RR EV+ et DT + : 3,6 ; IC 95% [2,6-5,0 versus RR EV+ DT - : 1,7 ; IC 95% [1,3-2,3]. Par ailleurs, en régression logistique, le risque de métastase hépatique était significativement plus important pour les DT que pour les ganglions et les embolies vasculaires, avec respectivement des ORs à 3,6, 2,6, et 1,4. Enfin, l'association DT et ganglion n'augmentait pas le risque de carcinose péritonéale comparée au DT seuls.

Indépendamment de leur présence, certaines caractéristiques propres aux DT sont associées à un mauvais pronostic dans le CCR :

- Le nombre : En 2000, Goldstein et al. ont montré que la survie à 5 ans de patients avec CCR était significativement plus faible pour des patients présentant 3 DT ou plus par rapport à ceux en présentant 1 ou 2, le tout indépendamment du statut ganglionnaire (2% vs. 24 %, p=0.01) (83). Même constat en 2015, Jin et al. observent une survie plus courte pour des patients avec plus de 4 DT (16,5 mois vs 32,5 mois , p=0,025) (96).
- La taille : Shimada et al. ont observé une meilleure SSR pour les patients avec des DT < 2 mm par rapport aux patients présentant de plus grands DT (95). De même, Ueno et

al. ont montré une SSR plus grande pour les patients présentant des DT < 3 mm de diamètre par rapport à ceux > 12 mm (82).

- Le contour : aucune comparaison n'est clairement établie mais deux études ont observé une tendance à un plus mauvais pronostic en présence de DT aux contours irréguliers par rapport à des DT aux contours réguliers (82) (95).

### 1.3.5 Une classification controversée

La définition des DT par leur forme, leur taille ou leurs contours a souvent été critiquée (97), notamment du fait d'une variabilité inter-individuelle et du manque de clarté, conduisant à la classification TNM actuelle de 2009. Cependant, même cette classification présente des limites. En effet, la définition d'un DT manque de standardisation et est laissée au jugement solitaire du pathologiste, induisant de ce fait une incertitude et un manque de reproductibilité (98). Le manque de précision dans la définition de la 7<sup>ème</sup> édition conduit le plus souvent les pathologistes européens à suivre la « règle des 3 mm » pour trancher (80). De plus, il est impossible de comparer de larges séries de patients dans l'intervalle 1997-2009 (où la classification TNM a changé 3 fois) sans relecture des pièces par un pathologiste, pour étudier l'impact des DT sur le pronostic. C'est en ce sens que notre étude est originale puisqu'elle ne prend en compte que des cas de CCR après 2010, ne nécessitant pas la relecture des tumeurs.

Nagtegaal et al. reprochent également à cette classification que le stade N1c n'intéresse uniquement les tumeurs pT1 et pT2 ; comment classer un DT pour des tumeurs pT3-pT4 ? De plus, l'impact pronostique des DT a souvent été évalué à partir de relecture de lames et en l'absence d'essai prospectif, or le statut N ajouté aux DT induit de fait un changement de stade II en stade III, donc entraîne théoriquement un changement thérapeutique (99).

La définition d'un DT pour un cancer du rectum après traitement néoadjuvant reste également débattue. En effet, il a été observé une augmentation de la présence des DT avec la radiochimiothérapie (100). Comment peut-on alors différencier un dépôt tumoral de cellules cancéreuses résiduelles ? Nagtegaal propose que ces dépôts résiduels soient classés en T3 comme « signe de réponse tumorale » plutôt qu'en DT (9).

En 2012, Ueno et al. ont comparé les valeurs pronostiques des 5<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> éditions TNM par rapport à la définition des DT (101). Il a été observé que la 7<sup>ème</sup> a une meilleure valeur pronostique que la 6<sup>ème</sup> mais pas de la 5<sup>ème</sup>. Il a également été montré qu'en considérant tous les nodules tumoraux comme des ganglions indépendamment de leur

morphologie, la valeur pronostique est améliorée et la classification TNM simplifiée. C'est également ce qu'il ressort de la méta-analyse de 2016 : les DT et leur nombre doivent être pris en compte, même en présence de ganglions, aboutissant à un stade N final faisant part du nombre de DT et de ganglions (81).

### 1.3.6 Objectif de la thèse

Malgré les limites de cette 7<sup>ème</sup> édition TNM, les études s'intéressant uniquement aux dépôts tumoraux sans ganglion envahi donc aux N1c dans le CCR sont limitées (102) (103) (104) (10). De plus, alors que les patients présentant un statut N1c sur la pièce opératoire (donc classés stade III) devraient théoriquement avoir une chimiothérapie adjuvante, leur indication s'avère aléatoire en RCP. Afin de déterminer au mieux l'indication de ces traitements, il est primordial d'évaluer le pronostic de ces DT.

L'objectif de cette thèse est d'étudier la prévalence, les caractéristiques clinico-pathologiques et le pronostic des CCR N1c.

## Partie 2 : Matériels et Méthodes.

---

### 2.1 Population d'étude

Il s'agit d'une étude bi centrique rétrospective observationnelle, incluant de manière consécutive tous les patients opérés d'un adénocarcinome du côlon ou du rectum entre janvier 2011 et décembre 2014. Un seul et même service d'anatomopathologie était chargé d'examiner les pièces opératoires provenant des deux centres en utilisant une base de données prospective.

### 2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients présentant un CCR de type adénocarcinome, métastatique ou non, opérable étaient inclus. La localisation colique d'une tumeur concernait toute néoplasie depuis le caecum jusqu'au haut rectum, incluant le côlon ascendant, transverse, descendant, iliaque et sigmoïde. La localisation rectale d'une tumeur concernait toute néoplasie du haut rectum au bas rectum. Les cancers de la marge anale n'étaient pas pris en compte, étant le plus souvent de type épidermoïde.

Les patients atteints d'un CCR n'ayant finalement pas de chirurgie de résection étaient exclus, de même ceux présentant une tumeur de type non adénocarcinome ou une tumeur développée dans le contexte d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (type rectocolite hémorragie ou maladie de Crohn). Les patients pour lesquels les données étaient manquantes étaient également exclus.

### 2.3 Bilan préopératoire et indications opératoires

Chaque patient dont le diagnostic d'adénocarcinome colorectal avait été confirmé à partir d'une biopsie (réalisé lors d'une coloscopie) ou hautement suspecté à la vue de la présentation clinique ou radiologique réalisait un bilan préopératoire comprenant, selon les recommandations, un examen clinique complet (statut OMS et état général), une TDM TAP + IV, plus ou moins complétée par une IRM hépatique (en cas de doute sur des localisations secondaires hépatiques) et une consultation d'anesthésie.

Tous les patients ont été présentés en RCP, réunissant des oncologues, des gastroentérologues, des chirurgiens digestifs, des anatomopathologistes et des radiologues,

afin de décider de l'indication opératoire et/ou d'un traitement néoadjuvant. Pour les patients de plus de 80 ans, un bilan oncogériatrique était nécessaire pour évaluer la balance bénéfice-risque de tout traitement. Après examen anatomopathologique de la pièce, les patients étaient représentés en RCP pour décider d'une éventuelle indication de traitement adjuvant.

## 2.4 Chirurgie

La chirurgie était réalisée le plus tôt possible après bilan complet et RCP. Pour les patients ayant eu une RCT néoadjuvante, la chirurgie était réalisée 6-8 semaines après la dernière séance de RCT. Pour les patients sous traitement anti angiogénique (type bevacizumab), un délai de 4-6 semaines entre la dernière injection et la chirurgie devait être respecté.

Les modalités opératoires étaient les mêmes que celles déjà décrites par notre équipe, respectant les principes carcinologiques et les recommandations (60) (53) (105) (106) (107). L'abord coelioscopique était privilégié.

## 2.5 Données cliniques recueillies

Les données démographiques et cliniques des patients ont été recueillies à partir des dossiers papiers et de logiciels de données médicales (Orbis ou Mediweb).

Les données démographiques concernaient le genre, l'âge lors de la chirurgie, le numéro identifiant du patient.

Les données cliniques regroupaient les antécédents, l'histoire clinique, la localisation de la tumeur, la présence ou non de métastases, la présence ou non d'un traitement néoadjuvant et son type, le type de résection chirurgicale et sa date, la réalisation ou non d'un traitement adjuvant et son type, la récurrence et le décès.

La date de récurrence était définie comme celle d'apparition de localisation secondaire locale ou à distance après la chirurgie. La date de décès était celle du décès du patient après la chirurgie.

Les patients vivants étaient recensés à la date de la dernière consultation. La SG était calculée depuis la date d'intervention jusqu'à la date de décès. La SSR était calculée de la date opératoire à la date de récurrence ou de décès selon quel événement se passait en premier.

## 2.6 Données anatomopathologiques

Le service d'anatomopathologie a analysé les pièces opératoires des 2 centres. Les données d'anatomopathologie ont été recueillies à partir de comptes-rendus systématisés et informatisés. Y étaient inscrits la localisation tumorale (côlon, rectum), la taille de la tumeur, le nombre de ganglions retrouvés et envahis, le grade de tumeur (bas grade pour bien et moyennement différencié, haut grade pour peu ou pas différencié), les embolies vasculaires, les engânements péri-nerveux, la qualité des marges distales et circonférentielles (pour les rectum), la présence et le nombre de dépôts tumoraux, le budding, les métastases à distance, le statut MSS et enfin le grade de régression tumorale après radiochimiothérapie néoadjuvante pour les cancers du rectum (classification de Dworak). Le statut MSS était systématiquement recherché par PCR pentaplex et immunohistochimie, comme décrit précédemment (108).

Un DT était considéré comme tel en cas de nodule tumoral situé dans la graisse, à distance du front d'invasion de la lésion, et où l'on ne retrouvait pas de parenchyme ganglionnaire résiduel. La taille et les contours du DT n'étaient pas pris en compte. Il n'y a pas eu de seconde lecture en cas de présence de DT.

## 2.7 Analyse statistique

Les données ont été rassemblées et analysées dans une base anonymisée. Le logiciel de statistiques utilisé était **JMP 9 software**. Les données sont exprimées en effectif, moyenne (écart-type) ou médiane (rang). Les variables continues ont été comparées en utilisant le test de Mann-Whitney U et les variables ordinales par test de CHI 2 ou Fisher. Les survies ont été estimées à partir de la méthode de Kaplan-Meier incluant les décès postopératoires. Un test de log-rank a été utilisé pour les comparaisons de courbes de survie.

Afin de déterminer le pronostic des N1c dans la population des CCR non-métastatique, les patients N1cM0 ont été appariés avec les patients pN0, pN1a et pN1b M0 sur l'âge lors de la chirurgie, le genre, la localisation tumorale (colique ou rectale), le traitement néoadjuvant et le stade T. Les taux de mortalité, de récurrence et de survie ont été comparés entre les groupes.

## Partie 3 : Résultats.

### 3.1 Cohorte Générale

Les stades anatomopathologiques T et le statut ganglionnaire N des 1122 patients opérés sont résumés dans le **tableau 1**. Les cancers du côlon étaient plus fréquents que les cancers du rectum (n=648; 57,8% vs. n=474; 42,2%). La plupart des tumeurs étaient T3 (n=605, 53,7%) et N0 (n=605, 53,9 %). Les DT étaient retrouvés dans 205 (18,3%) pièces opératoires, le plus souvent sans ganglion envahi associé (N1c=57, 27,8%) ou pour des tumeurs N2b (n=46, 22,4%). Le taux de métastases synchrones était significativement plus élevé chez les patients présentant des dépôts tumoraux (DT+ 19,5% vs. DT- 9,7%, p<0,001).

**Tableau 1 : Dépôts tumoraux, stades tumoraux, ganglionnaires et métastatiques dans la cohorte générale, la population des côlons et des rectums.**

	Cohorte	Côlon	Rectum	Dépôts tumoraux
<b>N (%)</b>	<b>1122</b>	<b>648 (57,8)</b>	<b>474 (42,2)</b>	<b>205 (18,3)</b>
T0 (%)	11 (0,9)	3 (0,5)	8 (1,7)	0
T1 (%)	82 (7,3)	43 (6,6)	39 (8,2)	3 (1,5)
T2 (%)	186 (16,6)	71 (11,0)	115 (24,3)	9 (4,4)
T3 (%)	602 (53,7)	354 (54,6)	248 (52,3)	125 (61,0)
T4 (%)	241 (21,5)	177 (27,3)	64 (13,5)	68 (33,1)
N0 (%)	605 (53,9)	355 (54,8)	250(52,7)	-
N1a (%)	128 (11,4)	70 (10,8)	58 (12,2)	28 (13,7)
N1b (%)	128 (11,4)	81 (12,5)	47(9,9)	41 (20,0)
<b>N1c (%)</b>	<b>57 (5,1)</b>	<b>24 (3,7)</b>	<b>33 (7,0)</b>	<b>57 (27,8)</b>
N2a (%)	101 (9,0)	56 (8,6)	45 (9,5)	33 (16,1)
N2b (%)	103 (9,2)	62 (9,6)	41 (8,7)	46 (22,4)
M1synchrones (%)	109 (9,7)	79 (12,2)	30 (6,3)	40 (19,5)

### 3.2 Tumeurs avec DT

Par rapport au reste de la cohorte, les 205 patients avec DT avaient plus fréquemment des cancers du rectum (rectum DT + n=102 ; 49,8% vs. rectum DT - n= 372; 40,6%, p = 0,016) et un stade T plus élevé (pT3-T4 DT +: n=193, 94,1% vs. pT3-T4 DT - n=649, 70,8%, p<0,001) (**tableau 2**). De plus, les embolies vasculaires et les engânements péri-nerveux étaient significativement plus observés pour ces tumeurs avec DT (respectivement DT + 76,1% vs. DT - 43,0% et DT + 59,0% vs. DT- 21,8%, p<0,001). Enfin, la plupart de cette population était MSS (n=195 ; 95,1%) contrairement au reste de la cohorte (n=786 ; 85,7%).

### 3.3 Tumeurs N1c

Cinquante-sept (5,1%) tumeurs avaient des DT sans ganglion envahi associé et ont donc été classées N1c. Elles représentaient 18,2% des N1 et 27,8% des tumeurs avec DT avec un nombre moyen de ganglions envahis de 19,7 (+/- 12,3), identique aux autres stades tumoraux.

Le nombre de DT et le grade de différenciation tumorale n'ont été décrits que pour respectivement 28 et 29 spécimens. La plupart de ces tumeurs N1c n'avait qu'un DT (n=22/28, 78,6%). Le grade de différenciation tumorale était bas pour 27/29 (93,1%) des tumeurs N1c (18 bien et 9 moyennement différenciés) et haut (peu ou pas différencié) pour 2/29 (6,90%) tumeurs.

Les caractéristiques des tumeurs N1c sont présentées dans le **tableau 2**. Les N1c étaient présents sur 24 tumeurs coliques dont une majorité localisée à gauche (n=19, 79,2%) et peu à droite (n=5, 20,8%) et sur 33 tumeurs rectales, le plus souvent du moyen et bas rectum (n=27, 81,8%) par rapport au haut rectum (n=6, 18,2%). La comparaison des N1c avec le reste de la cohorte montre les mêmes caractéristiques que les patients avec DT, à savoir plus de cancer du rectum (N1c rectum n=33 ; 57,9% vs. non N1c rectum n=441; 41,4%, p=0,0285), des stades T plus élevés (pT3-T4: n=55, 96,5% vs. n=788, 74,0%, p<0,001) et plus d'embolies vasculaires (n=35; 61,4% vs. n=552; 51,8%, p=0,0305). Cependant, la proportion d'engânements péri-nerveux et le statut MSS n'étaient pas significativement différents.

Parmi les cancers rectaux N1c, 76.5% (n=26) avaient reçu de la radiochimiothérapie néoadjuvante et parmi les 19 patients N1cM0 présentant un cancer du rectum, 13 (68,4%) avaient reçu de la radiochimiothérapie néoadjuvante. Le grade de régression tumorale a été

évalué à 1 pour 4/11 (36,4%) patients, 2 pour 4/11 (36,4%) patients et 3 pour 3/11 (27,2%) patients.

Parmi les 33 patients N1cM0 avec un CCR, 75 % ont reçu de la chimiothérapie adjuvante par FOLFOX selon le protocole (oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2. Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles)).

Après un suivi moyen de 31 mois (1-93 mois), 4 (12,1%) sont décédés dans les suites du cancer, 10 (30%) ont récidivé localement pour 4,4% et à distance pour 8,8%. La localisation secondaire la plus fréquente était le foie avec 5 récurrences hépatiques seules, puis 3 récurrences pulmonaires seules et 2 récurrences hépatiques et ganglionnaires ou pulmonaires.

Dans le groupe de patients N1c ayant eu de la chimiothérapie adjuvante, 11 (45,8%) ont récidivé avec 3 (12,5%) décès par la suite. Alors qu'il y a eu 3 récurrences (33,3%) dont 1 décès (11,1%) dans le groupe de patients n'ayant pas eu de traitement adjuvant.

### 3.4 Tumeurs N1c avec métastases synchrones

Un haut taux de métastases synchrones a été observé avec 23 patients (40,3%) dont une majorité de métastases hépatiques (n=17, 73,9%). Le taux de métastases synchrones était similaire pour les cancers du côlon et du rectum (9/24 ; 37,5% côlons vs. 15/33 ; 45,4% rectum, p=0,78).

Pour 2 ans de suivi dans cette sous-population, 8 (34,7%) sont décédés dans les suites du cancer (dont 5 dans l'année suivant la chirurgie) et 9 (39,1%) ont progressé.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population des N1c et des dépôts tumoraux.

Variables	Cohorte globale						Cancer du côlon			Cancer du rectum		
	Non N1c	N1c	p	Non DT	DT	p	Non N1c	N1c	p	Non N1c	N1c	p
N (%)	<b>1065</b>	<b>57 (5,1)</b>		<b>917</b>	<b>205 (18,3)</b>		<b>624</b>	<b>24</b>		<b>441</b>	<b>33</b>	
Hommes (%)	618 (58,0)	30 (54,5)	0,610	532 (58 ,0)	117 (57,1)	0,805	332 (53,2)	13 (56,5)	0,926	286 (64,9)	17 (51,5)	0,083
Age lors de la chirurgie (années, ET)	65,3±13 ,4	66,2±13,9	0,309	66,3±14,1	65,7±13,2	0,286	63,1±13,8	67,5±14,2	0,252	62,8±13,7	63,7±12,8	0,349
Cancer du rectum (%)	441 (41 ,4)	33 (57,9)	<b>0,029</b>	372 (40,6)	102 (49,8)	<b>0,016</b>	-	-	-	-	-	-
Stades T (%)												
pT0-T1-T2	277 (26,0)	2 (3,5)	<b>&lt;0,001</b>	268 (29,2)	12(5,9)	<b>&lt;0,001</b>	117 (18,8)	0	<b>0,019</b>	160 (36,3)	2 (6,1)	<b>&lt;0,001</b>
pT3	564 (53,0)	38 (66,7)	<b>&lt;0,001</b>	475 (51,8)	125 (61,0)	<b>&lt;0,001</b>	339 (54,3)	15 (62,5)	0,430	225 (51,0)	23 (69,7)	<b>0,038</b>
pT4	224 (21,0)	17 (29,8)	<b>&lt;0,001</b>	174 (19,0)	68 (33,1)	<b>&lt;0,001</b>	168 (26,9)	9 (37,5)	0,254	56 (12,7)	8 (24,2)	0,061
M1 synchrones (%)	85 (7,98)	23 (40,3)	<b>&lt;0,001</b>	69 (7,5)	40 (19,5)	<b>&lt;0,001</b>	70 (11,2)	9 (37,5)	<b>&lt;0,001</b>	15 (3,4)	14 (42,4)	<b>&lt;0,001</b>
Emboles vasculaires (%)	552 (51,8)	35 (61,4)	<b>0,031</b>	394 (43,0)	156 (76,1)	<b>&lt;0,001</b>	318 (51,0)	16 (66,7)	0,131	199 (45,1)	19 (57,6)	0,166
Engâtements Péri-nerveux (%)	82 (7,7)	24 (42,1)	0,058	200 (21,8)	121 (59,0)	<b>&lt;0,001</b>	174 (27,9)	8 (33,3)	0,560	125 (28,3)	16 (48,5)	<b>0,015</b>
Statut MSS* (%)	980 (92,0)	55 (96,5)	0,136	786 (85,7)	195 (95,1)	<b>&lt;0,001</b>	521 (83,5)	23 (95,8)	0,106	406 (92,1)	32 (97,0)	0,305
Budding (%)	61 (5,7)	3 (5,3)	0,994	55 (6,0)	6 (2,9)	0,079	39 (6,3)	1 (4,2)	0,677	19 (4,3)	2 (6,1)	0,637

\* pour les patients aux données disponibles.

### 3.5 Analyse après appariement

Pour analyser la SG et la SSR, un total de 33 tumeurs N1cM0 ont été appariées avec 161 tumeurs N0, N1a et N1b M0 (**tableau 3**).

Après analyse, aucune différence n'a été observée entre les groupes pour le nombre de ganglions envahis et la présence de budding. Pour les N1c le taux d'engâinement péri-nerveux (n=16, 48,5%) était compris entre les taux des pN1a (n=16, 35,6%) et pN1b (n=16, 50,0%). Pour les engâinements péri-nerveux et les embolés vasculaires, les taux étaient similaires entre groupes N+ mais statistiquement différents par rapport au groupe N0, de même pour la proportion de traitement adjuvant.

Le grade de régression tumorale après radiochimiothérapie n'était pas significativement différent entre les tumeurs N0 et N1c (p=0,390). De même pour le grade tumoral (bas vs. élevé) non différent entre ces deux groupes (p=0,609).

**Tableau 3 : Appariement entre N1cM0 et N0/N+M0.**

	<b>N0</b>	<b>N1a</b>	<b>N1b</b>	<b>N1c</b>	<b>p</b>
<b>N (%)</b>	<b>84</b>	<b>45</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	
<b>Age lors de la chirurgie # (années)</b>	66,6+/-12	62,9+/-14	64,8+/-10	68,4+/-12	0,324
<b>Hommes (%) #</b>	48 (57,1)	28 (62,2)	18 (56,3)	17 (51,5)	0,877
<b>Cancer du côlon (%) #</b>	32 (38,1)	17 (37,8)	14 (43,8)	14 (42,4)	0,898
<b>Cancer du rectum (%) #</b>	52 (61,9)	28 (62,2)	18 (56,3)	19 (57,6)	
<b>TTT néoadjuvant (%) #</b>	35 (41,7)	16 (35,6)	11 (34,4)	13 (39,4)	0,858
<b>pT1 (%) #</b>	0	0	0	0	
<b>pT2 (%) #</b>	3 (3,6)	1 (2,2)	0	2 (6,0)	0,882
<b>pT3 (%) #</b>	59 (70,2)	31 (68,9)	23 (71,9)	22 (66,7)	
<b>pT4 (%) #</b>	22 (26,2)	13 (28,9)	9 (28,1)	9 (27,3)	
<b>Nb de ganglions (moy.)</b>	26,3+/-12	28,3+/-20	24,4+/-11	21,1+/-12	0,155
<b>Emboles vasculaires (%)</b>	32 (38,1)	27 (60,0)	19 (59,4)	22 (66,7)	<b>0,008</b>
<b>Engâinements péri-nerveux (%)</b>	14 (16,7)	16 (35,6)	16 (50,0)	16 (48,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Budding (%)</b>	6 (7,1)	4 (8,9)	6 (18,8)	3 (9,1)	0,286
<b>Traitement adjuvant (%)</b>	15 (22,6)	37 (78,7)	28 (87,5)	24 (72,7)	<b>&lt;0,005</b>
<b># critères d'appariement entre pN0, pN1a, pN1b et N1c.</b>					

Pour cette population M0, après un suivi moyen de 31 mois, la SG à 3 ans était de 89,4% pour les tumeurs N0, 89,1% pour les tumeurs N1a, 86,6% pour les tumeurs N1b et 81,8% pour les tumeurs N1c.

La SSR était significativement plus courte pour les N1c que les N0 (**figure 6**,  $p=0,017$ ), alors qu'elle n'était pas différente entre les tumeurs N1a, N1b and N1c (**figure 7**,  $p=0,363$ ).

En séparant les côlons et les rectum (**figure 8 et 9**), cette différence en termes de SSR, entre N0 et N1c, ne se retrouve que pour les côlons ( $p=0,014$ ).

Parmi les N1c, la présence de plus d'un DT dans le méso est associée à une moins bonne survie sans récurrence ( $p=0,021$ ) (**figure 10**).

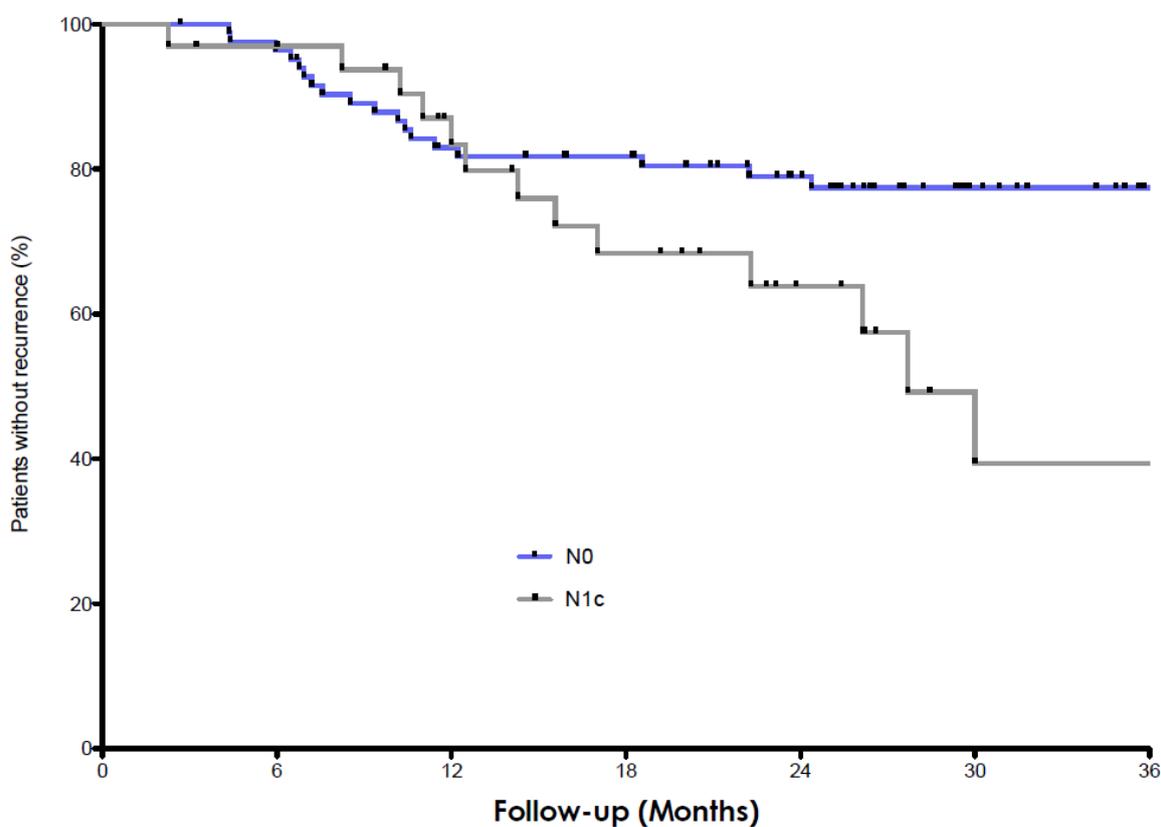


Figure 6 : SSR des N1c v N0 ( $p=0,017$ ).

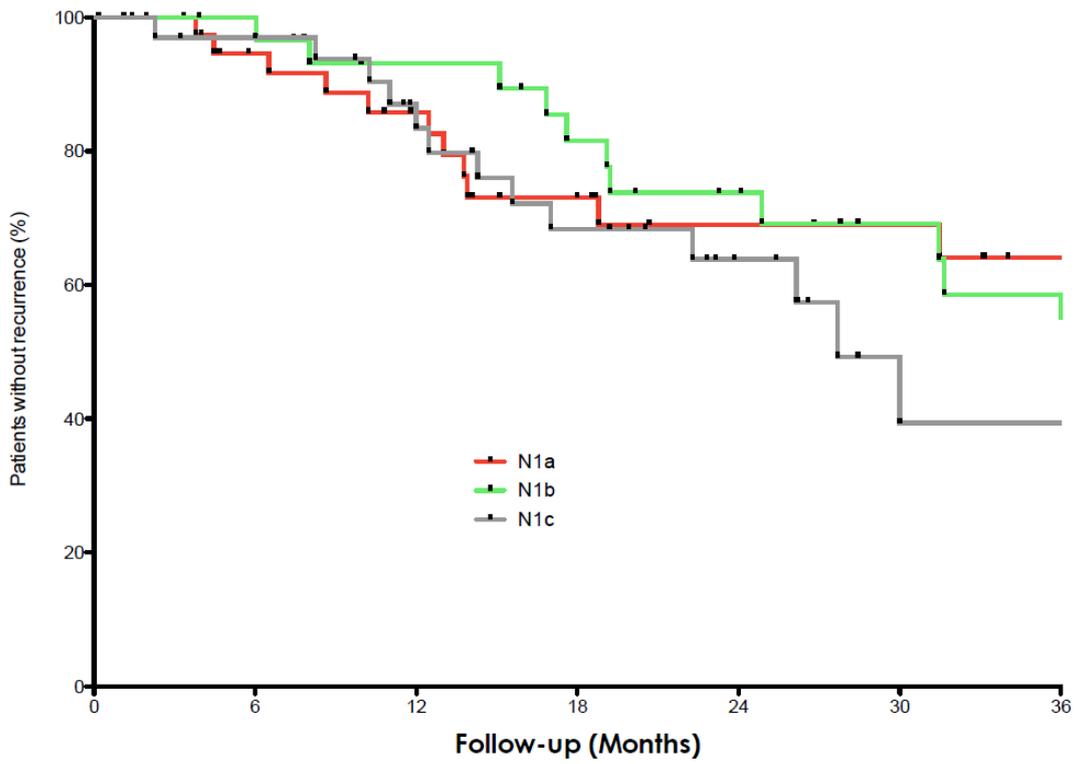


Figure 7 : SSR entre N1a, N1b et N1c ( $p=0,363$ ).

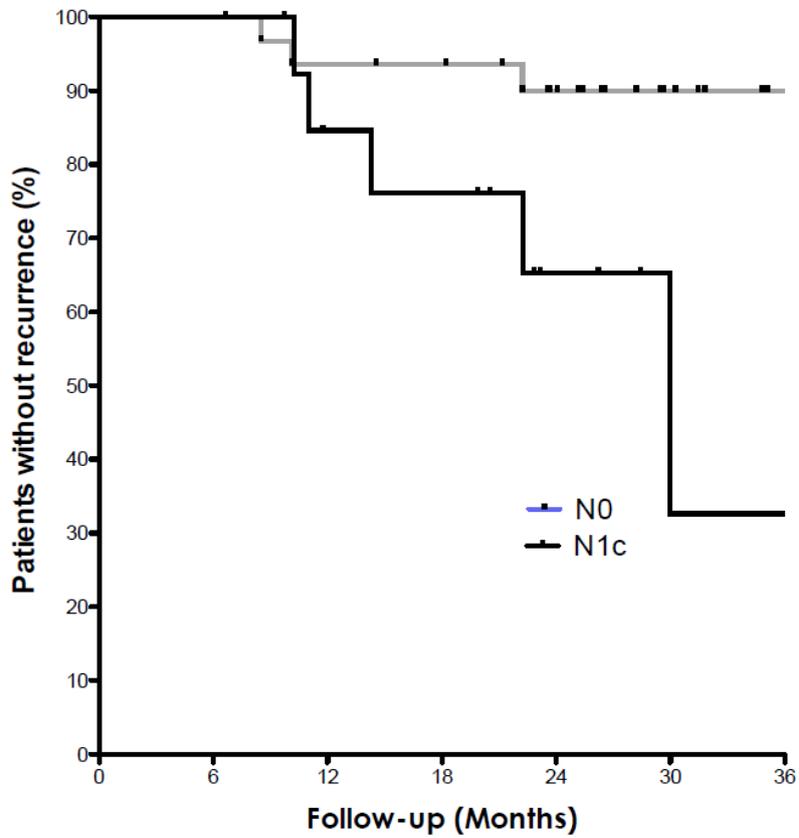


Figure 8 : SSR des cancers du côlon N1c vs. N0 ( $p=0,014$ ).

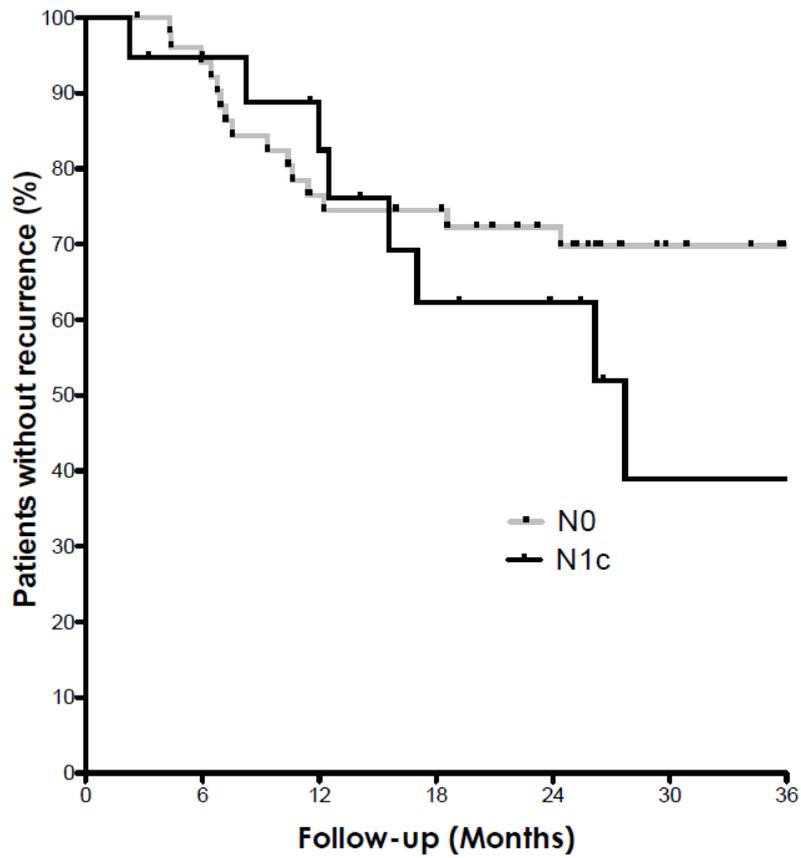


Figure 9 : SSR des cancers du rectum N1c vs. N0 ( $p=0,253$ ).

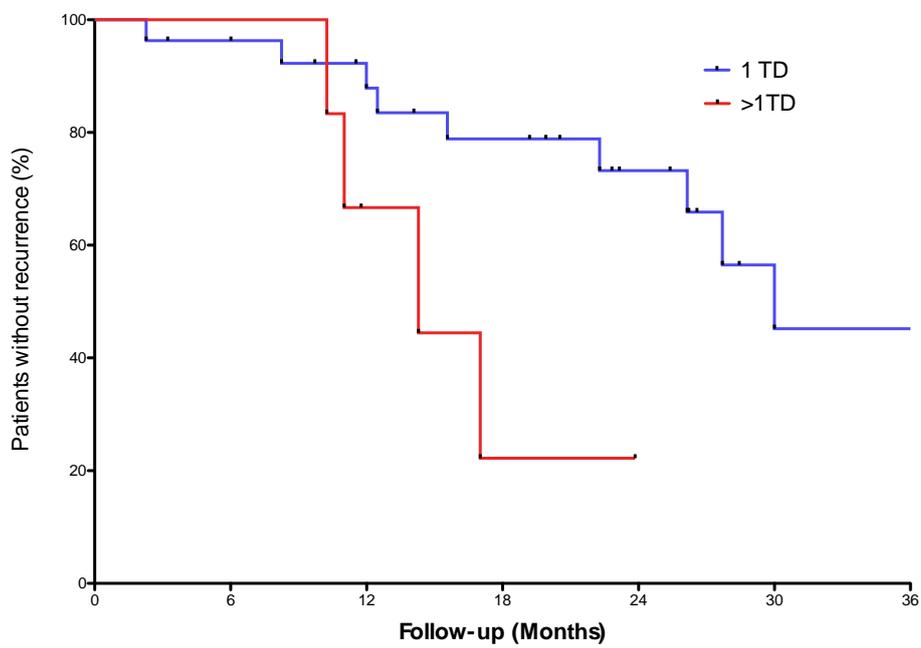


Figure 10 : SSR des tumeurs pN1c en fonction du nombre de dépôts tumoraux (DT) ( $p=0,021$ ).

## Partie 4 : Discussion.

---

La nouvelle catégorie N1c a été introduite dans la 7<sup>ème</sup> classification TNM de l'AJCC afin d'apporter une signification importante aux DT même en l'absence de ganglion envahi, grevant le pronostic par leur présence dans les méso. A notre connaissance, notre étude est la première évaluant l'impact des N1c dans une population de tumeurs du rectum et du côlon, sans passer par la relecture de lames antérieures à 2010. Nous avons observé des DT dans 18 % des cas, avec des tumeurs classés N1c dans 27 % de ces cas et représentant 5 % de la population d'étude. Les CCR N1c étaient le plus souvent associés à des tumeurs rectales, de stade T avancé (environ 90 % de T3-T4) avec des métastases synchrones (40%). Nos résultats sont en accord avec ceux d'études précédentes, rapportant un taux de DT entre 18 et 25% (7) (109) (81) (104) (110) (**tableau 4**). Le haut taux de métastases synchrones est probablement lié aux stades T avancé de ces tumeurs mais également aux DT eux-mêmes puisque la méta-analyse de Nagtegaal a montré que l'association des DT aux ganglions doublait le risque de métastases hépatiques (RR 5,3 versus 2,5) et représentait un facteur prédictif indépendant de métastase pulmonaire (OR 4,3) et péritonéale (OR 7,0).

Les DT ont été décrits pour la première fois en 1935 et étaient alors considérés comme une invasion vasculaire par la tumeur primitive (3). Beaucoup de théories se sont succédées à propos de leur origine mais celle-ci reste encore incertaine. Certains suggèrent qu'ils pourraient être un reliquat de ganglion dont la structure est complètement remaniée et remplacée par des cellules tumorales métastatiques ; d'autres considèrent les DT comme des métastases en transit (« in-transit-metastases ») où les cellules tumorales emprunteraient les canaux lymphatiques et formeraient des agglomérats, avant d'atteindre les ganglions des méso (111). Plusieurs auteurs se sont intéressés au modèle de croissance des DT, les classant en endovasculaire, péri-vasculaire, péri-lymphatique ou péri-nerveux. Mais dans la majorité des cas, c'est un modèle mixte qui est retrouvé (112). C'est pourquoi la reconnaissance de ces lésions peut être difficile avec une importante variabilité inter-observateurs (113) (98). Notre étude a inclus une large cohorte de patients de deux centres pour lesquels chaque pièce opératoire était examinée par 1 anatomopathologiste, ajoutant de la puissance à notre travail en limitant la variabilité inter-individuelle.

La RCT est indiquée dans les cancers du rectum localement avancés pour induire une diminution du volume tumoral (ou « *downstaging* »). Dans notre étude, la proportion d'adénocarcinomes du rectum classés T3-T4 était significativement plus importante pour les N1c que pour le reste de la population des rectum, malgré le traitement néoadjuvant. Cela peut suggérer que les DT sont des marqueurs de mauvaise réponse à la RCT néoadjuvante. Ce constat est rapporté par Gopal et al. (13), sur une population de 205 cancers du rectum dont la moitié recevait un traitement néoadjuvant par RCT. Ils ont observé une tendance à une moins bonne réponse tumorale pour les tumeurs N1c, avec une moins bonne survie et plus de récurrence dans ce groupe (taux de récurrence locale à 5 ans : 19% vs. 10%,  $p=0,092$  et taux de métastases à distance à 5 ans : 51% vs. 30%,  $p=0,006$ , SG 3,1 ans vs. 11,2 ans,  $p=0,027$ ). Ces résultats supportent donc l'idée que les DT pourraient être un marqueur d'agressivité tumorale qui devrait être étudié à l'avenir dans la population spécifique des tumeurs du rectum localement avancées.

Malgré cela, l'application de la catégorie N1c pour les tumeurs rectales avec traitement néoadjuvant reste encore débattue. Song et al. suggèrent que la catégorie des N1c ne peut être utilisée dans ce cas-là car il est difficile de déterminer si les DT sont de vrais « dépôts tumoraux » ou juste des cellules tumorales résiduelles présentes dans le mésorectum sous la forme d'un « dépôt tumoral » (102). D'autant plus qu'ils n'ont pas observé entre les tumeurs avec ou sans DT de différence significative en termes de SSR (63 vs. 71 mois,  $p=0,48$ ) et SG (78 vs. 84 mois,  $p=0,48$ ). A l'inverse, Wei et al. (9) ont montré que la présence de DT restait un facteur de pronostic majeur pour les tumeurs du rectum irradiées en préopératoire (HR=2,4, IC 95% [1,2-4,7],  $p=0,001$ ), prouvant le rationnel de cette classification pour cette sous-population de tumeurs (10).

Dans notre étude, dans la population M0, les SG et SSR après appariement étaient similaires entre les tumeurs classées N1c et N1a-N1b, cependant la SSR était significativement pire pour les tumeurs N1c que pour les tumeurs N0. Cela est aussi rapporté par Jin et al. qui, en ne sélectionnant que les adénocarcinomes du côlon droit, ont montré une survie moins bonne pour les patients avec des tumeurs N1c comparée à celle de patients avec des tumeurs N0 (96). Par rapport à la littérature (**tableau 4**), nos résultats en termes de SG ne sont pas significatifs, probablement lié au fait que les populations comparées sont souvent celles présentant ou non des DT (tout stade N compris) et non pas celles présentant un statut N1c ou non. A l'exemple de Tong et al. qui ont observé que la survie des patients avec des DT sur la pièce était significativement pire que celle de patients avec des pièces sans DT, et ce quelque soit le stade tumoral T (114). Belt et al. ont également retrouvé moins de récurrence

chez des patients avec des tumeurs sans DT par rapport à ceux ayant des tumeurs avec des DT (65% vs. 39%,  $p < 0,001$ ) (115).

L'envahissement ganglionnaire, grevant le pronostic des patients avec un CCR, il est reconnu d'adjoindre un traitement adjuvant par chimiothérapie à la chirurgie pour cette population. Cela semble moins évident en cas de DT seuls sans ganglion envahis (donc N1c). Cette observation est constatée dans notre étude : seulement 73% des N1c ont reçu de la chimiothérapie adjuvante alors que 79% des N1a et 88% des N1b en ont eu. Pourtant, la majorité des études observent un plus mauvais pronostic pour les patients avec DT (95) (89) (**tableau 4**). De plus, à l'image des résultats de la méta-analyse, la présence de DT sur nos pièces opératoires était associée à une proportion d'emboles vasculaires et d'engainements péri-nerveux largement supérieur à celle des tumeurs N0 et quasi identique à celle des tumeurs N1b (emboles vasculaires N0 : 32% vs. N1b : 59% vs. N1c 67% ; engainements péri nerveux N0 : 17% vs. N1b : 50% vs. N1c 49%). Il est difficile de déterminer si c'est l'association des DT à ces deux entités, connues pour être des facteurs de mauvais pronostic, ou la présence seule des DT qui font des DT eux-mêmes des facteurs de mauvais pronostic. La forte proportion de tumeur MSS dans notre cohorte de N1c peut également expliquer la différence de SSR avec les N0. Ainsi, tous ces résultats doivent amener à considérer la présence de DT sur une pièce tumorale de CCR comme un facteur de mauvais pronostic. Puisque que les indications de traitement adjuvant sont débattues (116), il faudrait désormais réaliser une étude prospective avec des patients N1c afin de déterminer si une chimiothérapie adjuvante pourrait améliorer leur pronostic.

Notre étude comporte cependant certaines limites. En effet, le suivi des patients est relativement court, pouvant être attribué à la récente classification des N1c apparue en 2010. Notre population de cancer N1c présentait 40 % de métastases synchrones (dont 73% de métastases hépatiques) ce qui est plus important que dans la population générale des CCR (25%) (8) nous obligeant à les éliminer de l'appariement, entraînant alors une diminution de la puissance de notre étude. Par rapport à d'autres études sur les DT, la taille et le contour de ceux-ci n'étaient pas mentionnés, empêchant l'étude de ces deux critères, pourtant connus comme influençant la récurrence et la survie (82) (95). De plus, contrairement aux autres études, une différence en termes de SSR était visible entre 0 et 1 DT (contre  $> 3$  ou  $> 4$ ), probablement dû au comptage des DT pour seulement 28 spécimens.

Enfin, du fait de l'aspect controversé de cette classification N1c, certains auteurs ont proposé d'autres manières de considérer les DT. Song et al. ont par exemple suggéré de compter chaque dépôt tumoral comme un ganglion envahi, permettant d'améliorer la capacité de prédiction de cette nouvelle classification, soulignée par l'uniformisation des pronostics des malades dans chaque nouveau stade (117). Dans la même idée, Nagtegaal et al. ont proposé que chaque dépôt tumoral soit compté (voire mesuré) indépendamment du nombre de ganglion envahi, aboutissant à un nouveau stade N (81). Ainsi, du fait de ces propositions, une nouvelle classification TNM/AJCC pourrait voir le jour dans les prochaines années.

**Tableau 4 : Récapitulatif des séries portant sur les DT dans la littérature anglaise.**

Etude, (Ref)	Année	Origine	Inclusion	Localisation	Stade	Cas	%DT	%N1c	FdR indépendant OR(IC)	SG à 5 ans DT+ vs. DT- (% , p)
Harrison et al. (118)	1994	Etats-Unis	1964-1983	Rectum	I-III	348	27,3	-	-	20 vs. 50 (<0,001)
Harrison et al. (119)	1995	Etats-Unis	1965-1985	Côlon	I-III	344	25,5	-	-	31 vs. 70 (<0,001)
Ueno et Mochizuki (82)	1997	Japon	1980-1992	Rectum	I-III	369	35,2	6,0	-	50 vs. 82 (<0,001)
Goldstein et al. (83)	2000	Etats-Unis	1973-1984	Côlon	III	400	17,8	-	-	13 vs. 35 (<0,001) SSR
Tocchi et al. * (120)	2001	Italie	1990-1995	Rectum	I-IV	53	45,3	15,1	S	-
Ratto et al. * (121)	2002	Italie	1978-1997	Rectum	I-IV	77	83,1	10,9	-	43 vs. 63 (0,016)
Ishikawa et al. * (122)	2003	Japon	1986-1999	CR	II-IV	37	54,1	-	4,5 (1,5-13,9) UV, SSC	-
Prabhudesai et al. * (93)	2003	GB	-	Rectum	I-IV	55	52,7	12,7	NS	-
Tateishi et al. (89)	2005	Japon	1985-1995	CR	II-III	544	17,5	6,2	-	60 vs. 89 (0,004)
Puppa et al. (90)	2007	Italie	1988-1999	CR	III-IV	228	4,9	-	4,0 (2,6-6,1) MV, SG	-
Lo et al. # (123)	2008	Canada	1995-1999	CR	III	786	14,8	2,4	-	40 vs. 60 (<0,001)
Shimada et Takii (95)	2010	Japon	2000-2005	Rectum	I-III	214	41,1	-	6,7 (1,9-23,6) MV, SG	-
Belt et al. # (115)	2010	Pays-Bas	1996-2005	CR	I-IV	870	14,8	8,2	-	-
Al Sahaf et al. (124)	2011	Irlande	-	Côlon	III	114	28,9	-	1,6 (1,1-2,2) UV SSR	-
Song et al. ° (102)	2011	Corée	2002-2007	Rectum	II-III	136	11,8	11,8	-	80 vs. 83 (NS)

Ueno et al. (101) (125)	2011-2012	Japon	1994-2003	CR	I-III	3958	15,4	6/8	5,3 (4,2-6,7)/4,0 (3,1-5,3) UV SSC	72 vs. 92 /63 vs. 91 (0,001) SSC
Nagtegaal et al. (7)	2011	GB+Suède	1996-2002	CR	I-IV	960	34,7	-	-	-
Song et al. (117)	2012	Chine	1994-2007	CR	III	513	29,4		1,7 (1,3-2,3) MV -	33 vs. 53 (0,001)
Tong et al. <sup>§</sup> (114)		Chine	1994-2007	CR	I-IV	1541	14,6	4,2	1,4 (1,1-1,9) MV, SG	39 vs.76 (0,001)
Tsutsumi et al. (126)	2012	Japon	2005-2009	CR	-	263	14,4	-	2,0 (1,2-3,1) MV, SG	-
Gopal et al. <sup>°</sup> (109)	2012	Etats-Unis	1990-2010	Rectum	I-IV	205	25	-	-	58 vs. 76 (0,043)
Lin et al. <sup>§</sup> (127)	2014	Chine	2003-2013	CR	IV	156	41,6	-	NS	-
Nagayoshi et al. (92)	2014	Japon	1999-2006	CR	II-III	344	10,2	-	2,2 (1,2-4,0) MV, SG	58 vs. 81 (0,001)
Swellengrebel et al. <sup>°</sup> (128)	2014	Pays-Bas	2004-2008	Rectum	II-III	107	26,1	-	-	75 vs. 92 (<0,001) SG à 3 ans
Ueno et al. <sup>§</sup> (129)	2014	Japon	1980-1999	CR	II-III	695	16	4,0	2,1 (1,5-3,0) MV, SSC	60 vs. 85 (0,001)
Von Winterfeld et al. (103)	2014	Allemagne	2003-2007	CR	I-IV	414	24,9	4,2	1,9 (1,2-2,9) MV, SG	59 vs. 76 (stade III) (0,008)
Yabata et al. (91)	2014	Japon	2000-2008	CR	I-III	464	13,1	3,9	2,5 (1,5-4,1) MV, SG	53 vs. 85 (<0,001)
Jin et al. (96)	2015	Etats-Unis	2001-2010	Côlon	I-IV	483	28,0	3,5	-	N1c vs. N0 22 vs. 86 (<0,001) SG à 2 ans
Lin et al. (94)	2015	Chine	2003-2013	CR	IV	146	41,8	1,1	1,5 (0,8-2,9) MV, SG	33 vs. 58 (0,039)
<b>Notre série</b>	<b>2016</b>	<b>France</b>	<b>2011-2014</b>	<b>CR</b>	<b>I-IV</b>	<b>1122</b>	<b>18,3</b>	<b>5,1</b>	<b>-</b>	<b>N1c vs. N0 82 vs. 90 (NS) SG à 2 ans</b>
<b>Total : 30</b>			<b>1964-2014</b>			<b>15946</b>	<b>27,6</b>	<b>7,3</b>		
DT : dépôts tumoraux ; FdR : facteur de risque ; OR : odd ratio ; IC : intervalle de confiance ; SSR : survie sans récurrence ; S : significatif ; CR : côlon rectum ; UV : univariée ; SSC : survie spécifique au cancer ; GB : Grande Bretagne ; MV : multivariée ; SG : survie globale ; NS : non significatif ; *peu de patients ; # pas de révision histologique des pièces opératoires ; ° rectum avec traitement néoadjuvant ; §chevauchement de données.										

# Conclusion

---

Dans notre population de 1122 patients atteints de CCR, les N1c représentaient 5,1%. Ils étaient plus souvent associés à des tumeurs du rectum et de stade T élevé (T3-T4). Les patients avec des tumeurs classées N1cM0 avaient une survie sans récurrence moins bonne que ceux avec des tumeurs NOM0. Ces résultats, concordant avec ceux de la littérature nous font considérer les patients avec des CRC N1c à haut risque, pour qui la chimiothérapie adjuvante devrait être évaluée, surtout à l'heure où les indications de traitement adjuvant sont débattues.

Nous pensons que nos résultats apportent une preuve indéniable que les DT ont autant d'impact sur la survie que les ganglions positifs, ces résultats nécessitent cependant d'être évalués au cours de larges études multicentriques prospectives.

# Abréviations

---

*Par ordre d'apparition dans le texte.*

CCR : cancer colorectal

TNM : Tumor Node Metastase

AJCC : American Joint Committee on Cancer

DT : dépôt(s) tumoral/aux

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

MSI/MSS : microsatellite instability/stability

RR : risque relatif

TDM TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

IRM : imagerie par résonance magnétique

EER : échoendoscopie rectale

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RT : radiothérapie

RCT : radiochimiothérapie

Gy : grays

GRECCAR : groupe de recherche chirurgicale sur le cancer du rectum

TNCD : thesaurus national de chirurgie digestive

ACOSOG : american college of surgeons oncology group

ALACART : australasian laparoscopic cancer of the rectum

SNFGE : société nationale française de gastro-entérologie

RECIST : response evaluation criteria in solid tumors

EPN : engainements péri-nerveux

EV : embolies vasculaires

SG : survie globale

SSR : survie sans récurrence

TME : total mesorectal excision

EGFR : endothelial growth factor receptor

# Bibliographie

---

1. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, in combination with fluorouracil plus leucovorin prolongs disease-free survival, but causes more adverse events in people with stage II or III colon cancer Abstracted from: Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51. *Cancer Treat Rev.* 2004 Dec;30(8):711–3.
2. Hong YS, Nam B-H, Kim K-P, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1245–53.
3. Gabriel WB, Dukes C, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br J Surg.* 1935 Oct 1;23(90):395–413.
4. *AJCC5thEdCancerStagingManual.pdf* [Internet]. [cited 2016 Apr 16]. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC5thEdCancerStagingManual.pdf>
5. *AJCC 6th Ed Cancer Staging Manual.pdf - AJCC6thEdCancerStagingManualPart1.pdf* [Internet]. [cited 2016 Apr 16]. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC6thEdCancerStagingManualPart1.pdf>
6. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1471–4.
7. Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, McShane P, Nihlberg A, Marshall HC, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better? *J Clin Oncol.* 2011 Jun 20;29(18):2487–92.

8. Mayo E, Llanos AAM, Yi X, Duan S-Z, Zhang L. Prognostic value of tumour deposit and perineural invasion status in colorectal cancer patients: a SEER-based population study. *Histopathology*. 2016 Aug;69(2):230–8.
9. Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology*. 2007 Aug;51(2):141–9.
10. Wei X-L, Qiu M-Z, Zhou Y-X, He M-M, Luo H-Y, Wang F-H, et al. The clinicopathologic relevance and prognostic value of tumor deposits and the applicability of N1c category in rectal cancer with preoperative radiotherapy. *Oncotarget*. 2016 Sep 16;
11. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar 1;
12. 4. Cancer colorectal métastatique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2016 Apr 16]. Available from: <http://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique>
13. Épidémiologie, diagnostic clinique et histologique, bilan et traitement du cancer du rectum - EM Premium [Internet]. [cited 2017 Apr 9]. Available from: <http://www.em-premium.com.frodon.univ-paris5.fr/article/1066741>
14. Cancer du côlon : épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi - EM Premium [Internet]. [cited 2017 Apr 9]. Available from: <http://www.em-premium.com.frodon.univ-paris5.fr/article/904698>
15. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EUROCORE study. *Int J Cancer*. 2012 Oct 1;131(7):1649–58.
16. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2017 Apr 9]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-1989-2007>

17. Holleczeck B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, et al. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015 Sep 6;
18. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM, Hillon P. Adenoma--carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer*. 1992 Feb 15;69(4):883–8.
19. Michiels C, Boutron MC, Chatelain N, Quipourt V, Roy P, Faivre J. [Prognostic factors in colorectal adenocarcinoma of Dukes stage B. Study of a series of population]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1994;18(5):456–61.
20. Olschwang S, Bonaïti-Pellié C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C, et al. [Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. *Pathol Biol*. 2006 May;54(4):215–29.
21. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992 Mar 5;326(10):658–62.
22. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011 Nov;106(11):1911–1921; quiz 1922.
23. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e20456.
24. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):569–78.
25. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2765–78.

26. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958–72.
27. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Oct 17;104(20):1548–61.
28. Benamouzig R, Chaussade S. Calcium supplementation for preventing colorectal cancer: where do we stand? *Lancet*. 2004 Oct 2;364(9441):1197–9.
29. Benamouzig R, Uzzan B. Aspirin to prevent colorectal cancer: time to act? *Lancet*. 2010 Nov 20;376(9754):1713–4.
30. Benamouzig R, Uzzan B, Deyra J, Martin A, Girard B, Little J, et al. Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4-year results of the APACC randomised trial. *Gut*. 2012 Feb;61(2):255–61.
31. Burn J, Gerdes A-M, Macrae F, Mecklin J-P, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2081–7.
32. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1;29(28):3753–60.
33. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Bibeau F, Brown G. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the “DISTANCE”? *Radiology*. 2013 Aug;268(2):330–44.
34. Maas M, Lambregts DMJ, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JWA, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov;22(12):3873–80.
35. Ridereau-Zins C, Aubé C, Luet D, Vielle B, Pilleul F, Dumortier J, et al. Assessment of water enema computed tomography: an effective imaging technique for the diagnosis of

- colon cancer: Colon cancer: computed tomography using a water enema. *Abdom Imaging*. 2010 Aug;35(4):407–13.
36. [Consensus conference. Prevention, detection and management of colon cancer. Brief report]. *Chirurgie*. 1998 Apr;123(2):198–205.
  37. Foxtrot Collaborative Group null. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1152–60.
  38. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):693–701.
  39. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4620–5.
  40. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114–23.
  41. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Apr 9]. Available from: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/2425199>
  42. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery*. 2002 Nov;132(5):805–14.
  43. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2002 Jun;122(7):1763–70.
  44. Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B, et al. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. *Ann Surg*. 2010 Nov;252(5):863–8.

45. Slim K, Blay JY, Brouquet A, Chatelain D, Comy M, Delpero JR, et al. [Digestive oncology: surgical practices]. *J Chir (Paris)*. 2009 May;146 Suppl 2:S11-80.
46. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, et al. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2001 Sep;44(9):1274–80.
47. Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkhorst AP, Kluck HM, Luyk CI, et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg*. 1988 May;75(5):409–15.
48. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Apr 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pubmed/19016817>
49. West NP, Morris EJA, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol*. 2008 Sep;9(9):857–65.
50. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009 Mar 7;373(9666):821–8.
51. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol*. 2003 Feb;10(1):80–5.
52. Pahlman L, Bujko K, Rutkowski A, Michalski W. Altering the therapeutic paradigm towards a distal bowel margin of < 1 cm in patients with low-lying rectal cancer: a systematic review and commentary. *Colorectal Dis*. 2013 Apr;15(4):e166-174.
53. Eveno C, Lefevre JH, Svrcek M, Bennis M, Chafai N, Tiret E, et al. Oncologic results after multivisceral resection of clinical T4 tumors. *Surgery*. 2014 Sep;156(3):669–75.
54. [cited 2017 Apr 9]. Available from: <http://www.tncd.org/>

55. Leung KL, Kwok SPY, Lam SCW, Lee JFY, Yiu RYC, Ng SSM, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet*. 2004 Apr 10;363(9416):1187–92.
56. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, Kuhry E, Jeekel J, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):44–52.
57. Bagshaw PF, Allardyce RA, Frampton CM, Frizelle FA, Hewett PJ, McMurrick PJ, et al. Long-term outcomes of the australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial. *Ann Surg*. 2012 Dec;256(6):915–9.
58. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 6;314(13):1346–55.
59. Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 6;314(13):1356–63.
60. Kanso F, Lefevre JH, Svrcek M, Chafai N, Parc Y, Tiret E. Partial Mesorectal Excision for Rectal Adenocarcinoma: Morbidity and Oncological Outcome. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Mar;15(1):82–90.e1.
61. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, Parc Y, Ruppert R, Fürst A, et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg*. 2007 Sep;246(3):481-488-490.
62. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis*. 2017 Feb;19(2):115–22.

63. Chamblou R, Parc Y, Simon T, Bennis M, Dehni N, Parc R, et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg.* 2007 Dec;246(6):916-921-922.
64. Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum.* 2013 May;56(5):560–7.
65. Rullier E. Transanal Mesorectal Excision: The New Challenge in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2015 Jul;58(7):621–2.
66. Baulieux J, Mabrut JY, Adham M, de La Roche E, Olagne E, Ducerf C, et al. [Excision of low rectal carcinomas with sphincter preservation. Multimodal strategy using neoadjuvant radiotherapy and “delayed” coloanal anastomosis without defunctioning stoma]. *Bull Acad Natl Med.* 2004;188(9):1509-1524-1527.
67. Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie - Ref: RECOCRYOTUM11 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Apr 9]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conservation-et-utilisation-des-echantillons-tumoraux-en-cancerologie>
68. Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol.* 2010 Aug;23(8):1068–72.
69. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12(1):19–23.
70. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L-J, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010 Sep;11(9):835–44.
71. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Bailão Aguilar P, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum.* 2013 Oct;56(10):1109–17.

72. Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, van de Velde CJH. A new paradigm for rectal cancer: Organ preservation: Introducing the International Watch & Wait Database (IWWD). *Eur J Surg Oncol*. 2015 Dec;41(12):1562–4.
73. Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C, Soufir N, Angelakov C, Barrat C, et al. Deficient mismatch repair phenotype is a prognostic factor for colorectal cancer in elderly patients. *Dig Liver Dis*. 2013 Mar;45(3):245–50.
74. Hong SP, Min BS, Kim TI, Cheon JH, Kim NK, Kim H, et al. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2012 May;48(8):1235–43.
75. [cited 2017 Apr 9]. Available from: <http://www.tncd.org/>
76. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*. 2006 Sep;93(9):1115–22.
77. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2005 May;16(5):756–61.
78. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
79. Dukes CE. The Surgical Pathology of Rectal Cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 1949 May;2(2):95.
80. Nagtegaal ID, Quirke P. Revised staging: is it really better, or do we not know? *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):e397-398-400.
81. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 1;35(10):1119–27.
82. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today*. 1997;27(7):617–22.

83. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer*. 2000 May 15;88(10):2228–38.
84. Wunsch K, Müller J, Jähnig H, Herrmann RA, Arnholdt HM, Märkl B. Shape is not associated with the origin of pericolonic tumor deposits. *Am J Clin Pathol*. 2010 Mar;133(3):388–94.
85. Fan X-J, Wan X-B, Yang Z-L, Fu X-H, Huang Y, Chen D-K, et al. Snail promotes lymph node metastasis and Twist enhances tumor deposit formation through epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Hum Pathol*. 2013 Feb;44(2):173–80.
86. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2002 Jun;2(6):442–54.
87. Jou J, Diehl AM. Epithelial-mesenchymal transitions and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest*. 2010 Apr;120(4):1031–4.
88. Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer*. 2007 Jun;7(6):415–28.
89. Tateishi S, Arima S, Futami K, Kawahara K, Tachikawa D, Naritomi K, et al. A clinicopathological investigation of “tumor nodules” in colorectal cancer. *Surg Today*. 2005;35(5):377–84.
90. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol*. 2007 Aug;20(8):843–55.
91. Yabata E, Udagawa M, Okamoto H. Effect of tumor deposits on overall survival in colorectal cancer patients with regional lymph node metastases. *J Rural Med*. 2014;9(1):20–6.
92. Nagayoshi K, Ueki T, Nishioka Y, Manabe T, Mizuuchi Y, Hirahashi M, et al. Tumor deposit is a poor prognostic indicator for patients who have stage II and III colorectal cancer with fewer than 4 lymph node metastases but not for those with 4 or more. *Dis Colon Rectum*. 2014 Apr;57(4):467–74.

93. Prabhudesai A, Arif S, Finlayson CJ, Kumar D. Impact of microscopic extranodal tumor deposits on the outcome of patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003 Nov;46(11):1531–7.
94. Lin Q, Wei Y, Ren L, Zhong Y, Qin C, Zheng P, et al. Tumor deposit is a poor prognostic indicator in patients who underwent simultaneous resection for synchronous colorectal liver metastases. *Onco Targets Ther*. 2015;8:233–40.
95. Shimada Y, Takii Y. Clinical impact of mesorectal extranodal cancer tissue in rectal cancer: detailed pathological assessment using whole-mount sections. *Dis Colon Rectum*. 2010 May;53(5):771–8.
96. Jin M, Roth R, Rock JB, Washington MK, Lehman A, Frankel WL. The impact of tumor deposits on colonic adenocarcinoma AJCC TNM staging and outcome. *Am J Surg Pathol*. 2015 Jan;39(1):109–15.
97. Quirke P, Williams GT, Ectors N, Ensari A, Piard F, Nagtegaal I. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate? *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8(7):651–7.
98. Rock JB, Washington MK, Adsay NV, Greenson JK, Montgomery EA, Robert ME, et al. Debating deposits: an interobserver variability study of lymph nodes and pericolonic tumor deposits in colonic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 May;138(5):636–42.
99. Nagtegaal ID, Quirke P, Schmol H-J. Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 18;9(2):119–23.
100. Stein DE, Mahmoud NN, Anné PR, Rose DG, Isenberg GA, Goldstein SD, et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2003 Apr;46(4):448–53.
101. Ueno H, Mochizuki H, Akagi Y, Kusumi T, Yamada K, Ikegami M, et al. Optimal colorectal cancer staging criteria in TNM classification. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1519–26.

102. Song JS, Chang HJ, Kim DY, Kim SY, Baek JY, Park JW, et al. Is the N1c category of the new American Joint Committee on cancer staging system applicable to patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy? *Cancer*. 2011 Sep 1;117(17):3917–24.
103. von Winterfeld M, Hoffmeister M, Ingold-Heppner B, Jansen L, Tao S, Herpel E, et al. Frequency of therapy-relevant staging shifts in colorectal cancer through the introduction of pN1c in the 7th TNM edition. *Eur J Cancer*. 2014 Nov;50(17):2958–65.
104. Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, Kusumi T, Yamada K, Ikegami M, et al. Multicenter study for optimal categorization of extramural tumor deposits for colorectal cancer staging. *Ann Surg*. 2012 Apr;255(4):739–46.
105. Chéreau N, Lefevre JH, Lefrancois M, Chafai N, Parc Y, Tiret E. Management of malignant left colonic obstruction: is an initial temporary colostomy followed by surgical resection a better option? *Colorectal Dis*. 2013 Nov;15(11):e646-653.
106. Bennis M, Parc Y, Lefevre JH, Chafai N, Attal E, Tiret E. Morbidity risk factors after low anterior resection with total mesorectal excision and coloanal anastomosis: a retrospective series of 483 patients. *Ann Surg*. 2012 Mar;255(3):504–10.
107. Debove C, Lefèvre JH, Parc Y. [Mesocolic excision for colonic adenocarcinoma]. *Bull Cancer*. 2017 Feb;104(2):177–81.
108. Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology*. 2002 Dec;123(6):1804–11.
109. Gopal P, Lu P, Ayers GD, Herline AJ, Washington MK. Tumor deposits in rectal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation are associated with poor prognosis. *Mod Pathol*. 2014 Sep;27(9):1281–7.
110. Zhang L-N, Xiao W-W, Xi S-Y, OuYang P-Y, You K-Y, Zeng Z-F, et al. Tumor deposits: markers of poor prognosis in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Oncotarget*. 2016 Feb 2;7(5):6335–44.
111. Puppa G, Ueno H, Kayahara M, Capelli P, Canzonieri V, Colombari R, et al. Tumor deposits are encountered in advanced colorectal cancer and other adenocarcinomas: an

- expanded classification with implications for colorectal cancer staging system including a unifying concept of in-transit metastases. *Mod Pathol.* 2009 Mar;22(3):410–5.
112. Wünsch K, Müller J, Jähnig H, Herrmann RA, Arnholdt HM, Märkl B. Shape is not associated with the origin of pericolonic tumor deposits. *Am J Clin Pathol.* 2010 Mar;133(3):388–94.
  113. Doyle VJ, Bateman AC. Colorectal cancer staging using TNM 7: is it time to use this new staging system? *J Clin Pathol.* 2012 Apr;65(4):372–4.
  114. Tong L, Gao P, Wang Z, Song Y, Xu Y, Sun Z, et al. Is the seventh edition of the UICC/AJCC TNM staging system reasonable for patients with tumor deposits in colorectal cancer? *Ann Surg.* 2012 Feb;255(2):208–13.
  115. Belt EJT, van Stijn MFM, Bril H, de Lange-de Klerk ESM, Meijer GA, Meijer S, et al. Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III. *Ann Surg Oncol.* 2010 Dec;17(12):3203–11.
  116. Pählman LA, Hohenberger WM, Matzel K, Sugihara K, Quirke P, Glimelius B. Should the Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer Be Re-Evaluated? *J Clin Oncol.* 2016 Apr 20;34(12):1297–9.
  117. Song Y-X, Gao P, Wang Z-N, Liang J-W, Sun Z, Wang M-X, et al. Can the tumor deposits be counted as metastatic lymph nodes in the UICC TNM staging system for colorectal cancer? *PLoS ONE.* 2012;7(3):e34087.
  118. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol.* 1994 May;25(5):498–505.
  119. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. *Hum Pathol.* 1995 Jan;26(1):31–8.
  120. Tocchi A, Mazzoni G, Lepre L, Liotta G, Costa G, Agostini N, et al. Total mesorectal excision and low rectal anastomosis for the treatment of rectal cancer and prevention of pelvic recurrences. *Arch Surg.* 2001 Feb;136(2):216–20.

121. Ratto C, Ricci R, Rossi C, Morelli U, Vecchio FM, Doglietto GB. Mesorectal microfoci adversely affect the prognosis of patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2002 Jun;45(6):733-742-743.
122. Ishikawa K, Hashiguchi Y, Mochizuki H, Ozeki Y, Ueno H. Extranodal cancer deposit at the primary tumor site and the number of pulmonary lesions are useful prognostic factors after surgery for colorectal lung metastases. *Dis Colon Rectum*. 2003 May;46(5):629–36.
123. Lo DS, Pollett A, Siu LL, Gallinger S, Burkes RL. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*. 2008 Jan 1;112(1):50–4.
124. Al Sahaf O, Myers E, Jawad M, Browne TJ, Winter DC, Redmond HP. The prognostic significance of extramural deposits and extracapsular lymph node invasion in colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011 Aug;54(8):982–8.
125. Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, Kusumi T, Yamada K, Ikegami M, et al. Actual status of distribution and prognostic impact of extramural discontinuous cancer spread in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2550–6.
126. Tsutsumi S, Watanabe R, Tabe Y, Fujii T, Morita H, Kigure W, et al. Extranodal metastasis predicts poor survival in advanced colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2012 Apr;59(114):372–4.
127. Lin Q, Ye Q, Zhu D, Wei Y, Ren L, Ye L, et al. Determinants of long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastases. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105747.
128. Swellengrebel HAM, Bosch SL, Cats A, Vincent AD, Dewit LGH, Verwaal VJ, et al. Tumour regression grading after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a near pathologic complete response does not translate into good clinical outcome. *Radiother Oncol*. 2014 Jul;112(1):44–51.
129. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiwara Y, Nakanishi K, et al. Peritumoral deposits as an adverse prognostic indicator of colorectal cancer. *Am J Surg*. 2014 Jan;207(1):70–7.

## Spécificités et valeur pronostique des N1c dans le cancer colorectal : une étude bi centrique sur 1122 cancers opérés entre 2011 et 2014.

### Résumé :

**Introduction :** La 7<sup>ème</sup> édition de la classification TNM de l'AJCC a individualisé un nouveau sous-type de cancer colorectal (CCR) les N1c. Ils correspondent à la présence de dépôts tumoraux (DT) sans aucun ganglion envahi associé. Leur prévalence, leurs caractéristiques clinicopathologiques et leur impact pronostique sont encore peu connus.

**Méthodes :** Entre 2011 et 2014, tous les patients de deux centres français ayant une chirurgie de CCR ont été inclus de manière consécutive (n=1122). Les paramètres clinicopathologiques (comprenant le degré de différenciation, les embolies vasculaires, les engainements péri-nerveux et les métastases à distance) et le statut MSI ont été analysés. Nous avons comparé la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) à 3 ans des patients N1c et des patients d'autres catégories N (N0, N1a et N1b) à stade T et M égaux. **Résultats :** La population d'étude concernait 648 (57,8%) cancers du côlon et 474 rectum. Le statut N1c a été retrouvé chez 57 patients (5,1%). Les N1c étaient significativement plus fréquents pour les cancers du rectum (n=33 ; 57,9% vs. n=441 ; 41,4%, p=0,029) et plus souvent associés à des tumeurs de stade T élevé (pT3-T4: n=55, 96,5% vs. n=788, 74,0%, p<0.001). De même pour les embolies vasculaires [n=35 ; 61,4% vs. n=552 ; 51,8%, p=0,031] et les engainements péri nerveux (31% des N1a, 45,6% des N1b et 40% des N1c (p=0.061)). Aucune association n'a été observée avec le statut MSI. Après un suivi moyen de 31 mois, la SG à 3 ans était de 89,4%, 89,1%, 86,6% et 81,8% pour les patients N0, N1a, N1b et N1c respectivement. Par rapport aux patients N0, la SSR était moins bonne pour les patients N1c (p=0,017). Cette différence de SSR n'était valable que pour les cancers du côlon (p=0,014) et non pour les rectum (p=0,253). Par ailleurs, la présence de plus d'un dépôt tumoral était associée à un plus mauvais pronostic en termes de SSR (p=0,021).

**Conclusion :** Nos résultats indiquent que les patients avec des CCR N1c doivent être considérés à haut risque de progression métastatique et pour lesquels devrait se discuter une chimiothérapie adjuvante.

Mots clés : cancer colo-rectal, dépôts tumoraux, N1c.

## What are the specificities and prognostic value of N1c colorectal cancer? A bicentric study of 1122 cancers operated between 2011 and 2014.

### Abstract:

**Background:** The 7th edition of AJCC/TNM staging system individualized in colorectal cancers (CRC) the new nodal subclassification N1c, characterized by the presence of tumor deposit (TD) without any concurrent positive lymph node (LN). The incidence, the clinico-pathological characteristics and the prognostic value of N1c CRC are poorly known.

**Methods:** All consecutive patients who underwent surgery for CRC in two French centers between 2011 and 2014 (n=1122) were included. Clinico-pathological parameters (including degree of differentiation, vascular emboli, perineural invasion and distant metastasis), as well as MSI status were analyzed. We compared 3-year overall survival (OS) and Disease Free Survival (DFS) of N1c patients versus other N category (N0, N1a and N1b) patients with CRC with similar T and M0 status.

**Results:** Our population study included 648 (57.8%) colonic cancers and 474 rectal cancers. N1c status was documented in 57 patients (5.1%). A N1c stage was significantly more frequently observed in rectal cancers (n=33; 57.9% vs. n=441; 41.4%, p=0.029), and significantly more frequently associated with higher pathological tumoral stages (pT3-T4: n=55, 96.5% vs. n=788, 74.0%, p<0.001) and vascular emboli (n=35; 61.4% vs. n=552; 51.8%, p=0.031). Perineural invasion was more frequent [31% of N1a, 45.6% of N1b and 40% of N1c (p=0.061)]. No association with MMR status was observed. After a mean follow up of 31 months, 3-years overall survival was 89.4%, 89.1%, 86.6% and 81.8% for N0, N1a, N1b and N1c tumors respectively. DFS was significantly worse for global N1c tumors than for N0 tumors (p=0.017). The impact of N1c status on DFS was only significant for colonic cancers (p=0.014) and not for rectal cancers (p=0.253). Moreover, presence of more than one TD was associated with a significant worse DFS (p=0.021).

**Conclusion:** Our results indicate that N1c CRC patients should be considered among high-risk patients for whom adjuvant chemotherapy should be discussed.

Keywords: Tumor deposit, colorectal cancer, N1c.

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06