



HAL
open science

**Le nombre de ganglions examinés après
radiochimiothérapie pour cancer du rectum est un
marqueur de bonne réponse au traitement néoadjuvant
mais reste un facteur pronostique**

Marion Orville

► **To cite this version:**

Marion Orville. Le nombre de ganglions examinés après radiochimiothérapie pour cancer du rectum est un marqueur de bonne réponse au traitement néoadjuvant mais reste un facteur pronostique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01769054

HAL Id: dumas-01769054

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01769054>

Submitted on 17 Apr 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° 123

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Le nombre de ganglions examinés après radiochimiothérapie pour cancer
du rectum est un marqueur de bonne réponse au traitement
néoadjuvant mais reste un facteur pronostique

Présentée et soutenue publiquement
le 27 juin 2017

Par

Marion ORVILLE

Née le 17 août 1989 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Gilles Manceau, CCA

Jury :

M. Le Professeur Yves Panis, PU-PH Président

M. Le Professeur Bertrand Dousset, PU-PH

M. Le Professeur Mehdi Karoui, PU-PH

M. Le Docteur Robert Malafosse, PH



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

REMERCIEMENTS

Au Président du Jury, le Professeur Yves Panis,

Votre perfectionnisme, votre exigence, votre constance et votre impassibilité font de vous un maître de la chirurgie. Autant de qualificatifs qui en font fuir plus d'un, et en attirent bien d'autres.

Ces six mois à Beaujon au sein de votre équipe ont marqué mon internat.

J'ai trouvé en vous un père chirurgical, un modèle, j'aurais bientôt l'honneur de compter parmi vos élèves et la chance de faire partie de votre équipe.

J'espère être à la hauteur et ne jamais vous décevoir.

Au Professeur Bertrand Dousset,

J'ai découvert à vos côtés dès la fin de l'externat la « Maison Cochin », je l'ai retrouvée avec beaucoup de plaisir au cours de mon internat et l'histoire ne s'arrêtera pas là.

Cochin restera toujours pour moi « La Maison », j'y ai beaucoup appris, tant sur le plan chirurgical, théorique, que sur le plan humain. C'est au sein de votre équipe qu'une vocation est née et que ma formation a évolué.

Votre paternalisme, votre humour et votre énergie font de vous un « patron » comme on en rencontre peu.

Au Professeur Mehdi Karoui,

Je ne vais pas vous écrire une deuxième lettre, tout était dans la première, mais quelques mots doivent tout de même apparaître ici.

Vous êtes LA rencontre de mon internat. Vous avez été, tout au long de ces 5 années, mon mentor. Vous avez toujours été disponible, prêt à me conseiller, bienveillant et sincère.

Vous êtes la seule personne avec laquelle j'ai plus ris que parlé pendant mon internat, une vraie complicité s'est installée dans temps, je me demande parfois pourquoi je continue à vous vouvoyer.

Au Docteur Robert Malafosse,

Je vous connaissais avant même de vous rencontrer, ou du moins, votre accent et vos phrases fétiches, si bien connus et imités par certains. « Pas de sang, pas de bile » restera un mot d'ordre dans ma pratique future.

A mon Directeur de Thèse, le Docteur Gilles Manceau, Gillou,

Merci pour ta patience, ton infinie gentillesse, ton calme inébranlable, ta sérénité absolue.

J'ai eu la chance de t'avoir comme chef de clinique à deux reprises au cours de mon internat et de faire ce travail avec toi. Merci pour ton soutien, ton travail et ta détermination.

A mes collègues et chefs devenus amis :

. Marie Monsinjon, initialement coexterne, puis sous-colleuse, puis cointerne sur une moitié d'internat, bientôt témoin de mariage, cochef, et bien plus encore.

. Julien Sakat, mon Sako, tant de fous rires, de karaokés sauvages, de partages et d'entraides dans cette vie de chirurgien en devenir, tu es mon alter égo chirurgical.

. Antoine Khayat, j'ai beaucoup progressé à tes côtés, ta rigueur de travail, ton souci du patient et ta technique chirurgicale font de toi mon exemple pour les années à venir.

. Hadrien Tranchart, tu m'as donné le goût de ce métier, le goût de la chirurgie et du travail bien fait, je t'en serai toujours reconnaissante.

. David Moszkowicz, ton calme, ta diplomatie et ton humilité m'impressionneront toujours, la chirurgie manque de Moszko, c'est un plaisir de travailler avec toi.

. Mahaut Leconte, tu as su me donner confiance en moi dès mes premiers pas dans ce monde hostile qu'est celui de la chirurgie digestive, tu m'as très vite accordé du crédit, prise sous ton aile, soutenue et conseillée dans mes choix tout au long de mon parcours, tu as été mon pilier pendant ces 5 années.

. Léon Maggiori, j'ai rarement vu une telle force de travail, j'ai beaucoup appris et ai davantage à apprendre de toi. Ta folie et ton humour adoucissent les dures journées de labeur qui font partie du jeu, je me réjouis de te retrouver à Beaujon bientôt.

. Justine Prost à la Denise, tu es la maman de Beaujon, qui d'autre que toi pour prendre soin de moi pendant ces 6 mois passés et les deux années à venir.

A mes cointernes

- ✓ Martin Mouton
- ✓ Alexandre Debelmas
- ✓ Panos Lainas
- ✓ Clotilde Naudot
- ✓ Alexis Guédon
- ✓ Pasquale Tammaro
- ✓ Claudio Bartone
- ✓ Federica Papini
- ✓ Marco Nunziante
- ✓ Arthus De Chaumont
- ✓ Benjamain Darnis
- ✓ Aïna Dinoo
- ✓ Fanja Tsirafoy
- ✓ Manuela Cesaretti
- ✓ Morgane Bouquot
- ✓ Arnaud Mori
- ✓ Imad Kamaledine
- ✓ François Prunel
- ✓ Guillaume Plante
- ✓ Jordan Sapetti
- ✓ Maxime Collard
- ✓ Cristiana Cordun
- ✓ Diane Mège
- ✓ Ecoline Tribillon
- ✓ Alexia Patroni
- ✓ Mara Disabato
- ✓ Guillaume Fraise
- ✓ Frédéric Panthier
- ✓ Julien Anract
- ✓ Samuel Levy
- ✓ Sami Sassi
- ✓ Jean Meyblum
- ✓ Chloé Coton
- ✓ Margot Ambille

A mes chefs de cliniques-assistants et praticiens hospitaliers

- ✓ Stefano Ferreti
- ✓ Dimitrios Tzanis
- ✓ Guillaume Pourcher
- ✓ Jérémie Lefèvre
- ✓ Julie Agostini
- ✓ Sophie Pitel
- ✓ Guillaume Canard
- ✓ Laure Kerger
- ✓ Magali Lefrançois
- ✓ Najim Chafai
- ✓ Malika Bennis
- ✓ Emmanuel Attal
- ✓ Rim Chérif
- ✓ Louise Barbier
- ✓ Safi Dokmak
- ✓ Béatrice Aussilhou
- ✓ Federica Dondero
- ✓ Arnaud Saget
- ✓ Perrine Goyer
- ✓ Antoine Soprani
- ✓ Anne Sophie Blanchet
- ✓ Géraldine Rousseau
- ✓ Eric Savier
- ✓ Sylvie Breton
- ✓ Pierre Philippe Massault
- ✓ Cecilia Ceribelli
- ✓ Sébastien Gaujoux
- ✓ Virianne Tan
- ✓ Jérémie Théreaux
- ✓ Vincent Reslinger
- ✓ Geoffrey Goudard
- ✓ Loïc Bonnard
- ✓ Justine Bellinger
- ✓ Jean Marc Sarfati
- ✓ Mourad Aissat
- ✓ Cécile Mongin
- ✓ Justine Prost à la Denise
- ✓ Antoine Brouquet
- ✓ Christelle Blot
- ✓ Romain Ducoudray
- ✓ Benoit Lambert
- ✓ Bruno Costaglioli
- ✓ Tigran Poghosyan
- ✓ Mathilde Couturier
- ✓ Karina Vychnevskaja
- ✓ Nicolas Veyrie
- ✓ Denis Debrosse
- ✓ Marielle Leroux
- ✓ Mihaela Giol
- ✓ Thérèse Khalife
- ✓ Apostolos Agrafiotis
- ✓ Alen Gordienko
- ✓ Juliette Camuset
- ✓ Renato Lupinacci
- ✓ Nicolas Goasguen
- ✓ Julien Cahais
- ✓ Olivier Oberlin

A mes chefs de service et PU-PH

- ✓ Ibrahim Dagher
- ✓ Dominique Franco
- ✓ Emmanuel Tiret
- ✓ Pierre Balladur
- ✓ François Paye
- ✓ Yann Parc
- ✓ Jacques Belghiti
- ✓ Olivier Soubrane
- ✓ Alain Sauvanet
- ✓ Olivier Farges
- ✓ Laurent Hannoun
- ✓ Jean Christophe Vaillant
- ✓ Jean Michel Siksik
- ✓ Christophe Penna
- ✓ Stéphane Benoist
- ✓ Stéphane Bonnet
- ✓ Bernard Nordlinger
- ✓ Jean Luc Bouillot
- ✓ Frédérique Peschaud
- ✓ Jalal Assouad
- ✓ Alain Valverde

A ma merveilleuse mère, Angélita, Mamounette,

Sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Tu as su m'accompagner, me soutenir, me consoler, depuis le premier jour de cette longue et difficile aventure. Tu as toujours su trouver les mots pour me donner le courage et la force nécessaire à poursuivre mes efforts. Tu t'es toujours rendue disponible et à l'écoute. Merci pour ton amour, ta tendresse, ta générosité, merci pour tout.

A mon père, Philippe, Pinouch,

Tu m'as transmis ta force, ton courage et ta rigueur sans lesquels je ne serais pas capable d'exercer ce métier. Non je ne suis pas devenue « restauratrice » au sens où je l'entendais il y a 20 ans, mais restauratrice tout de même tu l'auras noté. Tu as toujours été un exemple de réussite et j'ai beaucoup travaillé pour ne jamais te décevoir. Aujourd'hui je crois que tu es fier de moi, ta cadette.

A ma grande sœur, Léa, Sœurette,

Tu as toujours cru en moi. Tu m'as supportée (dans tous les sens du terme) pendant ces onze années d'études, mais aussi au quotidien pendant les dix-sept autres. Tu es ma plus grande complice. Tu es mon pilier. Merci d'avoir toujours été à mes côtés.

A ma sœur de cœur, Camille, Fouini,

Tu partages ma vie depuis 14 ans, la moitié de notre vie. Notre amitié est sans faille. Tu m'as toujours mise sur un piédestal. Merci pour ton éternel soutien.

A mon amour, François, Amour,

Tu es un homme exceptionnel avec qui j'ai la chance de partager ma vie. Merci pour ton inconditionnel amour, ton infinie tendresse, ta compréhension, ton admiration, ton abnégation.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	10
INTRODUCTION	11
I. LE CANCER DU RECTUM.....	11
1. Epidémiologie.....	11
2. Bilan préthérapeutique	16
3. Traitements néoadjuvants	18
4. Délai entre la fin de la radiochimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie	23
5. Chirurgie et exérèse extrafasciale du mésorectum.....	26
6. Place de la chimiothérapie adjuvante.....	28
7. Principaux facteurs histologiques associés au risque de rechute après chirurgie pour cancer du rectum.....	34
II. ANATOMOPATHOLOGIE DU CANCER DU RECTUM.....	34
1. Bases anatomopathologiques	34
2. Réponse tumorale.....	35
3. Critères de qualité anatomopathologiques d'une exérèse complète du mésorectum ..	37
4. Statut ganglionnaire.....	39
PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS	44
PATIENTS ET METHODES	45
I. POPULATION	45
II. DEFINITIONS	47
III. SUIVI ONCOLOGIQUE	48
IV. ANALYSE STATISTIQUE.....	48
RESULTATS	50
I. POPULATION	50
1. Caractéristiques de la population	50
2. Données peropératoires.....	52
3. Résultats postopératoires	53
4. Résultats anatomopathologiques.....	53
5. Chimiothérapie adjuvante.....	54
6. Facteurs associés au nombre de ganglions sur la pièce opératoire	56
II. DONNEES DE SURVIE.....	58
1. Facteurs de risque associés à la survie globale	58
2. Facteurs de risque associés à la survie sans récurrence	61
3. Courbes de survie	63
DISCUSSION	66
I. NOMBRE DE GANGLIONS ANALYSES COMME MARQUEUR DE REPOSE TUMORALE.....	66
II. SEUIL DE DOUZE GANGLIONS COMME FACTEUR PRONOSTIQUE.....	67
CONCLUSION	71
BIBLIOGRAPHIE	72

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

5-FU : 5-fluoro-uracile

AAP : amputation abdomino-périnéale

ACA : anastomose colo-anale

ACR : anastomose colorectale

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMI : artère mésentérique inférieure

CCR : cancer colorectal

EER : échoendoscopie rectale

ETM : exérèse totale du mésorectum

RCT : radiochimiothérapie

RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique

RT : radiothérapie

SG : survie globale

SSR : survie sans récurrence

TEP-scan : tomographie par émission de positron couplée au scanner

TR : toucher rectal

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

INTRODUCTION

I. LE CANCER DU RECTUM

1. Epidémiologie

Le cancer colorectal (CCR) est le premier des cancers digestifs. En France, son incidence en 2015 était de 43 068 nouveaux cas estimés, ce qui le place en quatrième position des cancers les plus fréquents, tous sexes confondus, après les cancers du sein (54 062 nouveaux cas), de la prostate (53 913) et du poumon (45 222) [1]. Les cancers du rectum représentent environ 25-30% de l'ensemble des CCR [2]. D'après la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3^{ème} révision (ICD-O-3), ils regroupent à la fois les cancers de la jonction recto-sigmoïdienne (code C19) et de l'ampoule rectale (C20) [3]. En 2012 en France, le nombre de nouveaux cas estimés de cancer du rectum était d'environ 14 000 par an, avec une prédominance masculine (sexe ratio homme/femme de 2) [4]. Au moment du diagnostic, 70% des patients ont une tumeur localement avancée T3-T4+/-N+ [5].

D'après le registre des tumeurs digestives de la Côte-d'Or, l'incidence du cancer du rectum a diminué ces dernières années. Ainsi, le taux d'incidence (standardisé monde) pour les hommes est passé de 17,7 à 15,7 cas pour 100 000 personnes-années entre les périodes 1976-1980 et 2001-2005 (diminution de 2,7%). De la même manière, il est passé de 9,3 à 7,8 cas pour 100 000 personnes-années pour les femmes (diminution de 2%) [6]. Par rapport aux autres pays du monde, la France se situe parmi les pays à risque élevé de cancer du rectum, tels que le Canada, les Etats-Unis, le Japon, la Corée du Sud, les pays d'Europe de l'Ouest et du Nord, l'Australie et la Nouvelle-Zélande [7].

Tout stade confondu, la survie observée et la survie nette (ou survie relative, qui correspond à la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer du patient) à 5 ans après le diagnostic sont respectivement de 52% et 59% (**Tableau 1**) [4].

Tableau 1 : Survie observée et relative selon le sexe chez les personnes prises en charge pour un cancer du rectum en France entre 2005 et 2010 (source, Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Partie 1 – Tumeurs solides, Février 2016) [IC95%]

Survies	A 1 an		A 3 ans		A 5 ans	
	Observée	Nette	Observée	Nette	Observée	Nette
Hommes	82% [81-82]	84% [83-85]	62% [61-63]	68% [67-69]	51% [50-52]	59% [58-61]
Femmes	81% [80-81]	82% [82-83]	63% [62-64]	67% [67-68]	52% [51-53]	59% [58-60]
Tous	81% [81-82]	83% [83-84]	62% [62-63]	67% [67-68]	52% [51-53]	59% [58-60]

La survie nette à 5 ans des patients s’est améliorée au cours des 30 dernières années, passant de 36% pour les cas diagnostiqués en 1976-1985 à 53% pour les cas diagnostiqués en 1996-2005 (**Tableau 2**) [6].

Tableau 2 : Evolution de la survie nette pour le cancer du rectum en France [IC95%]

	Survie nette à 5 ans			Survie nette à 10 ans		
	1976-1985	1986-1995	1996-2005	1976-1985	1986-1995	1996-2005
Cancer du rectum	36% [31-41]	49% [46-53]	53% [50-56]	29% [23-36]	40% [35-45]	45% [40-50]

Cette survie nette s’est améliorée pour l’ensemble des tranches d’âge (**Tableau 3**) [4]. Elle reste cependant inférieure chez les personnes âgées de plus de 75 ans par rapport aux patients plus jeunes (**Figure 1**).

Tableau 3 : Survie nette à 5 et 10 ans selon l'âge et la période de prise en charge (source, Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Partie 1 – Tumeurs solides, Février 2016) [IC95%] ; ND : non disponible

	Survie nette à 5 ans	Survie nette à 10 ans
Âge [15-45[
1989-1993	56% [50-63]	51% [45-58]
1994-1998	70% [65-76]	62% [56-69]
1999-2004	70% [65-76]	64% [58-70]
2005-2010	69% [64-75]	ND
Âge [45-55[
1989-1993	59% [55-64]	50% [45-55]
1994-1998	61% [57-65]	52% [48-56]
1999-2004	65% [62-68]	56% [53-59]
2005-2010	70% [67-73]	ND
Âge [55-65[
1989-1993	57% [54-59]	49% [46-52]
1994-1998	61% [59-64]	51% [48-54]
1999-2004	66% [63-68]	57% [54-59]
2005-2010	70% [67-72]	ND
Âge [65-75[
1989-1993	55% [53-58]	47% [44-50]
1994-1998	57% [55-59]	48% [46-51]
1999-2004	58% [56-60]	48% [46-50]
2005-2010	66% [64-68]	ND
Âge ≤ 75 ans		
1989-1993	43% [40-46]	37% [32-43]
1994-1998	43% [40-46]	42% [37-47]
1999-2004	46% [44-48]	38% [34-42]
2005-2010	47% [45-49]	ND

Cette différence de survie en fonction de l'âge peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, au moment du diagnostic, les patients âgés sont sous-traités. Le pourcentage de patients opérés décroît de façon significative avec l'âge [8-11]. Dans l'étude d'Esnaola et al. [12], deux raisons étaient évoquées pour expliquer cette différence : un taux plus important de contre-indications pour la chirurgie (16,8% si ≥ 85 ans vs 5,7% si < 45 ans, $p < 0,001$), mais également plus de refus de l'intervention par les patients âgés (15,4% vs 2,1%, $p < 0,001$).

Chez les patients âgés opérés, le taux de chirurgie à visée curative est significativement moins important. Ainsi, dans le travail de Chang et al. [10], on observe, à partir de 70 ans et tous les 5 ans, une diminution du taux d'intervention de 44% (OR=0,56 ; IC95%, 0,36-0,63, $p<0,0001$), et une diminution du taux de chirurgie radicale de 24% (OR=0,76 ; IC95%, 0,72-0,81, $p<0,0001$). Par ailleurs en postopératoire, même si les complications chirurgicales sont similaires entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes, les complications médicales (notamment les complications cardio-vasculaires et pulmonaires) sont plus fréquentes [13-16], et le retentissement à moyen terme des complications postopératoires est bien plus important chez les patients âgés [14]. Ceci entraîne une augmentation significative de la mortalité à 6 mois et à 1 an [17]. Ainsi, si l'on soustrait les patients décédés dans l'année qui suit la chirurgie rectale, la survie nette des patients (qui correspond alors à la survie conditionnelle) est identique quelque soit l'âge des patients. Dans l'étude de population de Dekker et al. [18] avec 2 992 cancers du rectum et un âge médian de 69 ans, la survie nette des patients ≥ 75 ans était identique à celle des patients < 65 ans à condition d'être vivant à 1 an de la chirurgie, en raison du taux de mortalité à 1 an (20,1% vs 5,1%) (**Figure 2**).

Figure 1 : Survie nette des patients avec un cancer du rectum en France en fonction de leur âge (source, Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Partie 1 – Tumeurs solides, Février 2016)

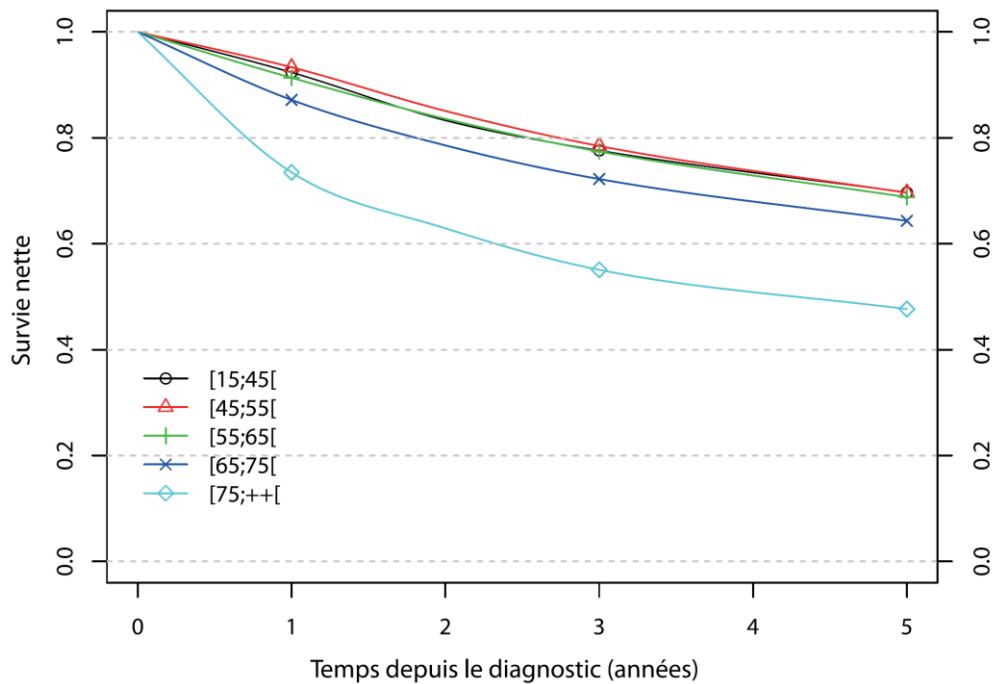
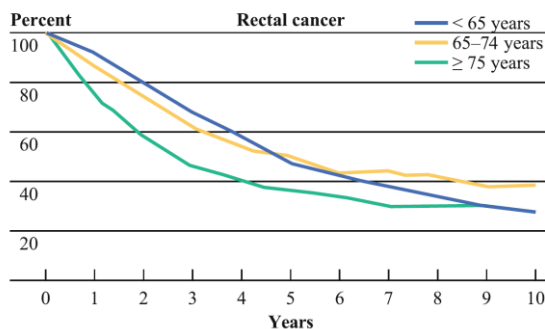
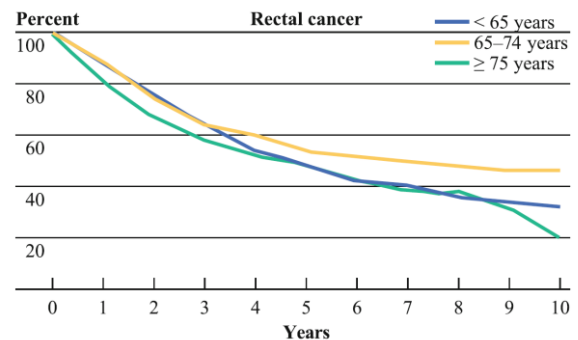


Figure 2 : Courbes de survie nette (A) et de survie conditionnelle (B) en fonction de l'âge après chirurgie pour cancer du rectum non métastatique [18]. Lorsque l'on considère la survie nette, il existe un surrisque de décès des patients ≥ 75 ans par rapport aux patients < 65 ans ($HR=1,4$, $p<0,001$). Si l'on prend en compte la survie conditionnelle, les survies sont similaires ($HR=1,1$, $p=0,3$).

A.



B.



2. Bilan préthérapeutique

Certaines explorations sont indispensables au moment du diagnostic de cancer du rectum car elles conditionnent la réalisation éventuelle d'un traitement néoadjuvant. Ces examens ont été récemment précisés dans une actualisation des Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) [19].

Les éléments attendus du bilan préthérapeutique sont multiples, avec l'évaluation de :

- l'extension locorégionale de la tumeur (T et N staging)
- la marge de résection circonférentielle (correspondant à la plus petite distance entre une zone tumorale : tumeur primitive, adénopathie, embole vasculaire, etc. et le fascia recti et/ou les muscles releveurs pour les tumeurs du bas rectum) pour les tumeurs dépassant la paroi rectale
- la distance du pôle inférieur de la tumeur au bord supérieur du sphincter externe
- la localisation de la tumeur par rapport à la ligne de réflexion péritonéale
- l'existence ou non de localisations secondaires synchrones, ou d'autres lésions (polype, cancer) sur le reste du cadre colique

Le toucher rectal (TR) est le temps primordial de l'examen clinique. Il évalue la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à l'appareil sphinctérien, la taille de la tumeur mesurée en cm, l'aspect macroscopique polypoïde, sessile, parfois pédiculé, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou purement infiltrant, la consistance de la tumeur molle, ferme ou indurée, l'extension circonférentielle. Le TR apprécie également la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds, une fixation pariétale évoquant un risque de résection R₂. Couplé au toucher vaginal, il permet de rechercher un envahissement de la cloison recto-vaginale pour les tumeurs antérieures. Le TR permet également d'apprécier le tonus sphinctérien, ce qui permet d'avoir des informations sur le risque d'incontinence anale en postopératoire. Il est enfin un examen clé pour apprécier la réponse clinique et notamment une réponse clinique complète après radiochimiothérapie (RCT) néoadjuvante.

La coloscopie sous anesthésie générale est dans l'immense majorité des cas le premier examen réalisé pour le diagnostic étiologique de rectorragies. Elle devra être complétée,

éventuellement pendant le même temps anesthésique , par une rectoscopie rigide permettant d'éviter les erreurs dans la mesure de la distance du pôle inférieur de la tumeur à la marge anale. La coloscopie totale permet de rechercher des lésions néoplasiques coliques sus-jacentes et d'en intégrer le traitement dans la stratégie thérapeutique

L'échoendoscopie rectale (EER) et l'IRM pelvienne sont performantes pour le bilan d'extension locorégional initial et pour l'évaluation de la réponse aux traitements néoadjuvants.

L'EER apprécie le degré d'invasion de la tumeur dans la paroi rectale pour le T staging. Elle permet ainsi de différencier les tumeurs superficielles T1-T2 des T3, avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 75% [20]. Elle permet également, grâce à l'utilisation de sondes de haute fréquence (15 à 20 MHz), de distinguer le degré d'envahissement de la sous muqueuse pour les tumeurs T1 (sm1, sm2 et sm3), afin d'envisager une exérèse par voie transanale des petites tumeurs. Ses limites sont représentées par son caractère opérateur-dépendant, son impraticabilité en cas de tumeur non franchissable et son incapacité à déterminer la marge de résection circonférentielle du fait de l'atténuation importante des ultrasons en profondeur et de la non-visibilité du fascia recti.

L'IRM permet une évaluation fiable et reproductible des caractéristiques de la tumeur : diamètre, hauteur, caractère circonférentiel ou non, marge longitudinale, localisation de la tumeur par rapport au bord supérieur du sphincter externe et à la ligne de réflexion péritonéale, marge circonférentielle et évaluation de l'extension aux organes adjacents. C'est un examen indispensable pour les tumeurs circonférentielles , sténosantes, suspectes d'être localement avancées [21]. Sa sensibilité pour identifier les tumeurs T3-T4 est de l'ordre de 75-80% [20]. Sa sensibilité et sa spécificité pour apprécier un envahissement du fascia recti sont respectivement de 77% et 94% [21]. Cependant, pour l'évaluation du statut ganglionnaire, l'EER et l'IRM sont des examens peu performants, avec une sensibilité de l'ordre de 66% et une spécificité de 77% [20].

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est essentiel pour le bilan d'extension initial à distance (lésions secondaires hépatiques et/ou pulmonaires). Au moment du diagnostic de la tumeur primitive, on considère qu'environ 25 à 30% des patients présentent déjà des métastases synchrones, que ce soit au niveau hépatique, pulmonaire ou péritonéal, le foie

constituant le premier site métastatique avec 20% de métastases hépatiques isolées [22, 23]. Si un doute existe au niveau du foie sur des petites lésions, une IRM hépatique complémentaire est recommandée, car cet examen a une meilleure sensibilité que le scanner pour les lésions inférieures à 10 mm (75% vs. 67%) [24]. Il n'y a à l'heure actuelle pas d'argument scientifique suffisant pour imposer la réalisation d'une tomographie par émission de positron couplée au scanner (TEP-scan) systématique pour le bilan d'un cancer du rectum [25, 26].

3. Traitements néoadjuvants

Les traitements préopératoires du cancer du rectum ont aujourd'hui deux objectifs bien définis :

- le contrôle local : le but est de limiter la survenue d'une récurrence pelvienne pour les tumeurs sous-péritonéales. En effet la prise en charge chirurgicale de ces récurrences sont difficiles et délabrantes [27]. Sans traitement préopératoire, ce risque de récurrence locale est de l'ordre de 10%, tout stade confondu, après une chirurgie dite optimale, avec exérèse totale du mésorectum (ETM) [28]. Ces récurrences pelviennes se situent préférentiellement au niveau du mésorectum qui a été laissé en place, au niveau de l'espace présacré et au niveau du périnée avec l'appareil sphinctérien et les fosses ichio-rectales [29].
- l'amélioration du résultat fonctionnel, avec une augmentation du taux de conservation sphinctérienne pour les tumeurs du bas rectum. Il s'agit de faciliter l'exérèse rectale par réduction en taille de la tumeur (« downsizing »), dans les situations où la chirurgie d'emblée ne serait pas possible sans sacrifice de l'appareil sphinctérien. Il est important cependant de préciser qu'actuellement aucune étude n'a pu confirmer l'impact de la radiochimiothérapie néoadjuvante sur le taux de préservation sphinctérienne. En effet, dans l'essai randomisé polonais comparant la radiothérapie courte 5x5 Gy à une RCT associant 50,4 Gy à deux cures de chimiothérapie par 5-fluoro-uracile (5-FU), dont le critère principal de jugement était le pourcentage de préservation sphinctérienne, le taux de chirurgie conservatrice était équivalent entre les 2 groupes (61% vs. 58%, p=0,57) [30]. De la même manière, dans l'essai de phase III allemand CAO/ARO/AIO-94 ayant comparé la

radiochimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, le taux d'amputation abdomino-périnéale (AAP) était similaire entre les 2 groupes (26% vs. 23%, $p=0,45$) [31]. Néanmoins, la RCT entraîne une réponse tumorale, avec au niveau clinique un « downsizing » allant de 22 à 77%, et au niveau histologique un « downstaging » d'environ 40-50%, pouvant aller jusqu'à une réponse histologique complète ypT0N0 (10-15%) [32-36]. Par ailleurs, les dernières RPC sur le cancer du rectum précisent que la stratégie chirurgicale (et donc l'évaluation des possibilités de préservation sphinctérienne) pour les tumeurs du bas rectum doit être décidée après la réalisation du traitement néoadjuvant, avec les résultats d'une IRM de réévaluation [19, 37].

1. Radiothérapie néoadjuvante

La radiothérapie a été pratiquée et évaluée selon divers schémas : pré ou post opératoire, courte ou non, avec ou sans chimiothérapie associée [38].

Le consensus nord-américain acquis sur la démonstration de l'efficacité d'une RCT postopératoire (50 Gy avec 6 cycles de chimiothérapie par 5-FU dont 2 durant la radiothérapie) a été remplacé par la recommandation de l'approche développée en Europe d'une radiothérapie préopératoire puis plus récemment d'une chimioradiothérapie préopératoire [31, 39-41].

Dans les adénocarcinomes du rectum localement avancés (cT3-4, N+), la radiothérapie a montré une meilleure survie sans récurrence locale (avec un taux de rechute à 5 ans de 6% contre 13% en postopératoire) et une moindre toxicité du traitement lorsqu'elle est réalisée en préopératoire [31]. En revanche, en termes de diminution de l'incidence des métastases à distance ou de survie globale (SG), il n'existe pas de différence qu'elle soit réalisée en pré ou postopératoire [31].

Les résultats du TME-trial à long terme (6 puis 10 ans) confirment l'impact significatif de la radiothérapie à la dose de 25 Gy sur la réduction des récurrences tumorales locales (5% vs 11%, $p<0,0001$), sans amélioration de la SG [42, 43].

La radiothérapie préopératoire peut être réalisée selon deux schémas :

- une radiothérapie courte hypofractionnée (schéma scandinave [44]) qui consiste en une irradiation de 25 Gy en 5 fractions quotidiennes de 5 Gy dans le pelvis réalisée en une semaine et ce 15 jours avant la chirurgie, avec donc une durée d'une semaine entre la fin du traitement néoadjuvant et l'exérèse rectale. Ce schéma a prouvé son efficacité sur le risque de rechute locale mais ne permet ni la réduction tumorale du fait de sa brièveté, ni l'association à une chimiothérapie concomitante. Ainsi, ce schéma n'est-il plus recommandé comme standard et il n'a plus guère de place qu'en cas de tumeur sans difficulté chirurgicale chez un patient ne pouvant recevoir de chimiothérapie, notamment les sujets âgés.
- une radiothérapie longue avec un fractionnement conventionnel potentialisée par une chimiothérapie (schéma européen [31, 38, 45]) qui consiste en une chimioradiothérapie associant de façon concomitante le 5-FU à une radiothérapie de 45 à 50,4 Gy réalisée en 25 à 28 fractions quotidiennes en 5 à 6 semaines.

Une méta-analyse a inclus cinq essais randomisés comparant radiothérapie et RCT avec un total de 2 393 patients [46]. La toxicité du traitement (grade 3-4) était plus fréquente après RCT, sans impact sur la mortalité ni le taux de fistule anastomotique. Il n'y avait pas d'impact sur la SG. La RCT avait en revanche un effet bénéfique sur le taux de récurrence locale, y compris en limitant l'analyse aux études où la technique chirurgicale de type ETM était appliquée.

2. Chimiothérapie néoadjuvante

Plusieurs essais randomisés de phase III ont évalué le bénéfice potentiel de l'ajout de l'oxaliplatine au 5-FU (ou à la capécitabine) lors de la chimiothérapie associée à la radiothérapie. Il s'agit des essais STAR-01, ACCORD 12, CAO/ARO/AIO-04, NSABP R-04 et PETACC-6 (**Tableau 4**)[47-51]. Les objectifs principaux de ces études étaient les suivants : SG (essai STAR-01), le taux de réponse histologique complète (essai ACCORD 12), la survie sans récurrence (SSR) (essais CAO/ARO/AIO-04 et PETACC-6) et le taux de récurrence locorégionale (essai NSABP R-04). Seul l'essai CAO/ARO/AIO-04 a réussi à mettre en évidence une différence significative sur son critère principal de jugement, avec un avantage de survie

avec l'adjonction d'oxaliplatine par rapport au 5-FU seul (75,9% vs. 71,2%, $p=0,03$) [52]. Cependant la dose de 5-FU, au cours de la RCT néoadjuvante et lors de la chimiothérapie adjuvante, différait de façon importante entre les 2 bras de traitement, ce qui rend difficile l'interprétation de ce résultat, de même que le taux plus important de réponse histologique complète (17% vs. 13%, $p=0,038$) [50]. Au total, l'ensemble de ces essais a rapporté des résultats assez décevants, avec notamment une toxicité plus grande au cours du traitement.

Le 5-FU est donc la chimiothérapie indiquée en cas de RCT néoadjuvante . L'utilisation de la capécitabine (5-FU oral) est associée à une simplicité d'administration , car elle ne nécessite pas la mise en place d'une chambre implantable. En 2012, un essai randomisé de phase III de non-infériorité a comparé le 5-FU à la capécitabine pour des patients porteurs d'un adénocarcinome de rectum de stade II-III, avec 401 patients inclus [53]. Concernant les résultats oncologiques à long terme, après une médiane de suivi de 52 mois, la SG à 5 ans dans le groupe capécitabine était non inférieure à celle du groupe 5-FU (76% vs. 67%, $p=0,0004$). La capécitabine était même associée à des meilleurs résultats en termes de SSR à 3 ans (75% vs. 67%, $p=0,035$), de récurrence à distance (37% vs. 54%, $p=0,04$) et de risque de décès (19% vs. 28%, $p=0,04$). Au total, l'utilisation de la capécitabine est une alternative possible au 5-FU lors de la RCT néoadjuvante, avec une efficacité équivalente [19].

Tableau 4 : Essais randomisés ayant évalué l'intérêt d'un ajout de l'oxaliplatine dans le protocole de radiochimiothérapie néoadjuvante

Essai	Année	N	Schéma traitement néoadjuvant	Toxicité aiguë 3 - 4	Chirurgie RO	ypTONO	PS	Récidive locale	SSR	Survie globale
STAR -01	2011	747	50 Gy + 5-FU 50 Gy + 5-FU/OX	8% 24%*	94% 97%	16% 16%	80% 82%	-	-	-
ACCORD 12	2010 2012	598	45 Gy + 5-FU 50 Gy + 5-FU/OX	11% 25%*	87,3% 92,3%	13,9% 19,2%	74.6% 75.4%	6,1% 4,4%**	67,9% 72,7%**	87.6 % 88.3%**
CAO/ARO/AIO-04	2012 2015	1 265	50 Gy + 5-FU 50 Gy + 5-FU/OX	20% 24%	95% 94%	13% 17%*	76% 75%	4,6% 2,9%**	71,2% 75,9%***	88,0% 88,7%**
NSABP-R04	2014	1 608	50 Gy + 5-FU 50 Gy + Cap 50 Gy + 5-FU/OX 50 Gy + Cap/OX	26,2% 28,8% 39,8% 40,3%	-	17,8% 19,5%	61,0% 57,8%	12,1% 11,2%**	64,2% 69,2%***	79,0% 81,3%***
PETACC-6	2014 2016	1 094	45-50 Gy + Cap 45-50 Gy + Cap/OX	15,1% 36,7%	92,3% 87,2%*	12,1% 14,3%	70% 65%	7,6% 4,6%**	74,5% 73,9%**	89,5% 87,4%**

* : résultats significatifs ; ** : résultats à 3 ans ; *** : résultats à 5 ans ; 5-FU : 5-fluoro-uracile ; Cap : capécitabine ; OX : oxaliplatine ; PS : préservation sphinctérienne ; SSR : survie sans récidive ; ypTONO : réponse histologique complète

4. Délai entre la fin de la radiochimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie

Actuellement, il est recommandé d'attendre un délai de 6-8 semaines entre la fin de la RCT néoadjuvante et la chirurgie rectale. Ce délai provient notamment des résultats de l'essai Lyon R90-01 ayant comparé deux durées d'attente (2 semaines vs. 6-8 semaines) chez 201 patients présentant une tumeur du moyen-bas rectum T2-T3NxM0 [54]. Cet essai avait montré un taux de réponse clinique et un downstaging plus importants avec un délai plus important (53,1% vs. 71,7%, $p=0,007$ et 10,3% vs. 26,0%, $p=0,005$, respectivement). Depuis les données de cette étude, la majorité des essais ayant validé l'intérêt de la RCT néoadjuvante dans le cancer du rectum ont pris en compte ce délai d'attente (**Tableau 5**) [30, 31, 38, 45, 48, 51, 53, 55-60]. Néanmoins, l'essai Lyon R90-01 est critiquable sur certains points. Tout d'abord, l'objectif principal de l'étude était le taux de conservation sphinctérienne, qui était similaire entre les 2 groupes (68% vs. 76%, $p=0,27$). Ensuite, le traitement néoadjuvant ne comportait qu'une radiothérapie, administrée à la dose de 39 Gy et sur une durée de 17 jours. Enfin, une violation de protocole était observée chez 20% des patients inclus.

Depuis la publication de l'essai Lyon R90-01, de nombreuses études rétrospectives, une étude prospective et un essai randomisé de phase II ont évalué l'intérêt d'une augmentation de ce délai d'attente au delà de 6-8 semaines [61-70]. La plupart de ces travaux ont montré une augmentation du pourcentage de tumeurs présentant une réponse histologique complète, qui est un marqueur de bon pronostic associé à une diminution du taux de récurrence et une meilleure SG (**Tableau 6**) [36, 71].

Tableau 5 : Exemples d'essais ayant étudié différents protocoles de radiochimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du rectum

Auteurs	Année	Nom essai	Type RT	Type chimio	Délai fin ttt néoadjuvant - chirurgie
Gérard [55]	2003	Lyon R0-04	50 Gy	5-FU/AF/Ox	5 semaines
Sauer [31]	2004		50,4 Gy	5-FU	6 semaines
Bujko [30]	2004		50,4 Gy	5-FU/LV	4-6 semaines
Gérard [45]	2006	FFCD 9203	45 Gy	5-FU/AF	3-10 semaines
Bosset [38]	2006	EORTC 22921	45 Gy	5-FU/LV	3-10 semaines
Ryan [56]	2006	CALGB 89901	50,4 Gy	5FU/Ox	4-6 semaines
Gérard [57]	2010	ACCORD 12/0405 - Prodigé 2	45 ou 50 Gy	capécitabine vs. capécitabine/Ox	6 semaines
Gollins [58]	2011	NWCOG-2	45 Gy	capécitabine/irinotecan	8 semaines
Aschele [48]	2011	STAR-01	50,4 Gy	5-FU vs. 5-FU/Ox	6-8 semaines
Hofheinz [53]	2012	Rektum-III	50,4 Gy	5-FU vs capecitabine	4-6 semaines
Landry [59]	2013	ECOG 3204	50,4 Gy	capécitabine/Ox/beva	6 semaines
Helbling [60]	2013	SAKK 41/07	45 Gy	capécitabine vs. capécitabine/panitumumab	6 semaines
Schmoll [51]	2014	PETACC-6	45 Gy	capécitabine vs. capécitabine/Ox	4-6 semaines

Beva : bevacizumab ; Ox : oxaliplatine ; RT : radiothérapie

Tableau 6 : Etudes ayant évalué l'intérêt d'une augmentation du délai d'attente entre la fin de la radiochimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie rectale

Auteurs	Année	Type d'étude	Nbre patients	Délai fin ttt néoadjuvant - chirurgie	Taux ypT0N0	P-value
Stein [61]	2003	Prospective	33	4-8 vs 10-14 semaines	21% vs 14%	0.97
Tran [62]	2006	Rétrospective	48	≤ 8 vs > 8 semaines	6% vs 9%	0.19
Tulchinsky [63]	2008	Rétrospective	132	≤ 7 vs > 7 semaines	16.7% vs 34.5%	0.03
Habr-Gama [64]	2008	Rétrospective	250	≤ 12 vs > 12 semaines	11% vs 6%	0.009
Kalady [65]	2009	Rétrospective	242	< 8 vs ≥ 8 semaines	16.3% vs 30.8%	0.03
de Campos-Lobato [66]	2011	Rétrospective	177	< 8 vs ≥ 8 semaines	16.2% vs 31.1%	0.03
Evans [67]	2011	Rétrospective	95	≤ 8 vs > 8 semaines	10% vs 17.8%	0.37
Garcia-Aguilar [68]	2011	Essai phase II	127	6-8 vs 11-13 semaines	18% vs 25%	0.39
Wolthuis [69]	2012	Rétrospective	356	≤ 7 vs > 7 semaines	16% vs 28%	0.006
Sloothaak [70]	2013	Rétrospective	1593	< 8 vs ≥ 8 semaines	10.3% vs 14.2%	0.06

L'impact de l'allongement du délai d'attente sur le taux de stérilisation complète de la tumeur au niveau anatomopathologique a été ensuite confirmé dans une méta-analyse reprenant la plupart des ces études [72]. Avec 3 584 patients inclus, Petrelli et al. [72] ont montré une différence significative de tumeurs classées ypT0N0 entre les patients opérés après une durée de 6-8 semaines et ceux opérés au-delà de cette durée (14% vs. 20%,

p<0,0001). Cependant dans cette méta-analyse, cette augmentation du pourcentage de tumeurs stérilisées n'était pas associée à une amélioration de la SG et de la SSR des patients.

L'intérêt d'une augmentation du délai d'attente n'a pas été validé dans des études de niveau de preuve élevé. Ainsi, l'essai multicentrique de phase III GRECCAR-6 a comparé 2 intervalles de temps entre la fin de la RCT et la chirurgie (7 vs. 11 semaines) avec comme critère principal de jugement le pourcentage de tumeurs ypT0N0 [73]. Au total, 265 patients avec une tumeur du moyen-bas rectum classée initialement cT3-T4 +/- N+ ont été randomisés. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes (15% vs. 17%, p=0,60). Un délai de 11 semaines était même associé à une augmentation significative du taux de morbidité globale (32% vs. 44,5%, p=0,04), du taux de complications médicales (19% vs. 33%, p=0,014) et à une diminution du pourcentage de pièces opératoires avec un mésorectum complet (90% vs. 79%, p=0,016). Le délai préconisé après RCT reste donc de 6-8 semaines, en attendant les résultats à long terme de l'essai GRECCAR-6.

5. Chirurgie et exérèse extrafasciale du mésorectum

Dans la chirurgie du cancer du rectum, la description du mesorectum et les techniques d'exérèse qui en ont découlé sont le principal apport de ces 3 dernières décennies. Ce sont les travaux de RJ Heald qui ont permis une meilleure compréhension de l'anatomie chirurgicale du rectum et qui ont ensuite démontré l'importance du plan de dissection avec la technique d'exérèse extrafasciale du mésorectum [74]. Le chirurgien doit donc en permanence respecter le fascia recti qui entoure la graisse du mésorectum. En plus d'une diminution du taux de récurrence locale, cette technique permet également une meilleure préservation de l'innervation autonome à destinée génito-urinaire, ce qui réduit les complications urinaires et sexuelles postopératoires. Bien qu'aucun essai randomisé comparant la chirurgie dite « conventionnelle » à l'exérèse extrafasciale du mésorectum n'est été effectué, ce type de dissection est devenu le mode opératoire recommandé.

L'ETM trouve sa justification dans la présence d'adénopathies métastatiques ou de dépôts tumoraux qui dans 10 à 20% des cas sont situés à un niveau plus distal que la tumeur.

Cependant, ces adénopathies métastatiques et ces dépôts tumoraux ne sont jamais situés à plus de 4 cm du pôle inférieur de la tumeur si bien qu'une marge distale de sécurité de 5 cm sur le mésorectum est suffisante [75, 76].

Pour les tumeurs du moyen et du bas rectum une ETM est recommandée lorsque du fait de la localisation de la tumeur, une marge de sécurité distale de 5 cm sur le méso ne peut être obtenue. Ceci correspond schématiquement aux tumeurs en partie ou totalement sous péritonéales. Pour les tumeurs du haut rectum dont le pôle inférieur est à plus de 10 cm de la marge anale, la section distale du mésorectum est faite 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. Il s'agit dans ce cas d'une exérèse partielle ou optimale du mésorectum.

La voie d'abord chirurgicale recommandée pour l'exérèse rectale est la coelioscopie [19]. Cette recommandation provient notamment des résultats de l'essai randomisé de phase III de non-infériorité COLOR II [77, 78]. Dans cette étude multicentrique (30 centres) ayant inclus 1 044 patients présentant un adénocarcinome du rectum situé à moins de 15 cm de la marge anale, non métastatique (critères d'exclusion : tumeurs T4 et tumeurs T3 avec une marge circonférentielle <2 mm), les résultats oncologiques à long terme étaient équivalents entre la coelioscopie et la laparotomie (récidive loco-régionale à 3 ans : 5% vs. 5% ; SSR à 3 ans 74,8% vs. 70,8% ; SG à 3 ans : 86,7% vs. 83,6%) [78]. Concernant les résultats postopératoires, ceux-ci étaient en faveur de la coelioscopie, en terme de délai de reprise du transit (2 jours vs. 3 jours, $p < 0,0001$) et de durée d'hospitalisation (8 jours vs. 9 jours, $p = 0,036$). La qualité d'exérèse chirurgicale était identique entre les 2 groupes, notamment concernant l'aspect du mésorectum (complet ou presque complet : 97% vs. 97%) et le nombre de ganglions examinés (médiane 13 [10-18] vs. 14 [10-19]) [77].

Concernant le curage ganglionnaire à réaliser, la ligature de l'artère mésentérique inférieure (AMI) peut se faire à 1-2 cm de son origine aortique, ou en aval de la naissance de l'artère colique supérieure gauche. En effet, d'un point de vue carcinologique, il n'existe pas de différence entre ces deux niveaux de ligature [79]. Cependant, en pratique, la ligature haute de l'AMI est à privilégier, ceci afin de permettre une meilleure descente du côlon pour la réalisation de l'anastomose colorectale (ACR) basse ou de l'anastomose colo-anale (ACA).

Dans une étude de dissection française effectuée à partir de 30 sujets cadavériques, la ligature haute de l'AMI (en association avec une section de la veine mésentérique inférieure au bord inférieur du pancréas et une mobilisation du côlon gauche) permettait un allongement du côlon de $19,1 \text{ cm} \pm 3,8 \text{ cm}$ (vs. $8,8 \pm 2,9 \text{ cm}$, $p=0,00089$ en cas de ligature basse) [80]. La ligature haute de l'AMI rendait possible la réalisation d'une ACA sur un réservoir colique en J dans 100% des cas, alors que la ligature basse ne le permettait que dans 33% des cas. D'autres travaux ont également montré que la ligature haute de l'AMI n'augmentait pas le risque de fistule anastomotique [81], et n'altérait pas le résultat fonctionnel en postopératoire [82].

6. Place de la chimiothérapie adjuvante

Dans le cancer du rectum, l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante a fait l'objet de controverses pendant de nombreuses années. Cependant, grâce à l'amélioration de la technique chirurgicale et de la prise en charge préopératoire avec la RCT néoadjuvante, le risque de récurrence locorégionale est devenu très inférieur au risque de développer des métastases à distance. Après RCT néoadjuvante, le taux de récurrence métastatique à 5 ans des patients présentant initialement une tumeur localement avancée (cT3 ou T4) est de l'ordre de 35% [31, 38]. Par ailleurs, après analyse de la pièce opératoire, la SSR à 5 ans pour les tumeurs de stade III est de l'ordre de 45-50% [83].

Trois essais de phase III européens randomisés contrôlés ont comparé une surveillance simple à une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU après radiothérapie (RT) néoadjuvante éventuellement associée à une chimiothérapie chez des patients opérés d'un cancer du rectum non métastatique (**Tableau 7**) [38, 84, 85].

- L'essai 22921 de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) conclue que la chimiothérapie adjuvante par FUFOL ne permettait d'améliorer ni la SG ni la SSR [86]. Les auteurs de cet essai avaient suggéré dans une analyse exploratoire publiée en 2007 que seuls les patients bons répondeurs au traitement néoadjuvant (ypT0-T2) tiraient un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante [87]. Cette hypothèse n'a pas été confirmée par les résultats à long terme. Les risques

de récurrence et de décès chez les patients ypT 0-T2 étaient similaires, qu'ils aient reçu ou non une chimiothérapie adjuvante [86].

- L'essai italien I-CNR-RT [45] concluait que la SG et la SSR à 5 ans étaient similaires entre le groupe sans et celui avec chimiothérapie adjuvante (6 cycles de 5-FU + acide folinique) [84].
- L'essai hollandais et suédois PROCTOR -SCRIPT, arrêté de façon prématurée pour recrutement insuffisant tendait à montrer qu'après une médiane de suivi de 5 ans, il n'existait aucune différence significative entre le groupe observation et le groupe chimiothérapie (5-FU en bolus (essai PROCTOR) ou de la capécitabine (essai SCRIPT)) [85].

Ces trois essais ont été repris dans une méta-analyse [88]. Elle regroupait au total 1 196 patients avec une tumeur de stade II-III en postopératoire et opérée avec résection R 0, avec ou sans chimiothérapie en postopératoire. Avec un suivi médian de 7 ans, la chimiothérapie adjuvante ne permettait d'augmenter ni la SG (HR=0,97 ; IC95% : 0,81-1,17 ; p=0,775) ni la SSR (HR=0,91 ; IC95% : 0,77-1,07 ; p=0,230).

Au total, ces données suggèrent une absence d'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidine chez les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant comprenant une RT associée ou non à une chimiothérapie.

Tableau 7 : Résultats des essais randomisés ayant comparé une chimiothérapie adjuvante à une surveillance simple en cas de cancer du rectum localement avancé traité par radiothérapie ou radiochimiothérapie néoadjuvante

Essai	Années d'inclusion	Nombre patients	Randomisation surveillance <i>versus</i> CA	Traitement adjuvant	SSR	HR (IC95%), p	SG	HR (IC95%), p	Compliance CA
EORTC 22921 [38, 86]	1993-2003	1 011	Avant chirurgie	Surveillance	43,7% **	0,91 (0,77-1,08), p=0,29	48,4% **	0,91 (0,77-1,09), p=0,32	- Au moins 1 cycle : 73,1% - Ensemble des cycles : 42,9%
				5-FU 350 mg/m ² IV bolus+ AF 20 mg/m ² , J1-5, toutes les 3 semaines. 4 cycles	47,0% **		51,8% **		
I-CNR-RT [84]	1992-2001	634	Avant chirurgie	Surveillance	62,8% *	0,977 (0,724-1,319), p=0,882	70,0% *	1,045 (0,775-1,410), p=0,772	- Au moins 1 cycle : 72,0% - 3 à 6 cycles réalisés: 58,4%
				5-FU 350 mg/m ² IV perfusion continue+ AF 10 mg/m ² , J1-5. 6 cycles	65,3% *		69,1% *		
PROCTOR/SCRIPT [85]	2000-2013	437	Après chirurgie	Surveillance	55,4% *	0,80 (0,60-1,07), p=0,13	79,2%	0,93 (0,62-1,39), p=0,73	- Au moins 1 cycle : 95,4% - Ensemble des cycles : 73,6%
				- Protocole de la Mayo Clinic : 5-FU 425 mg/m ² IV bolus+ AF 20 mg/m ² , J1-5, toutes les 4-5 semaines. 6 cycles - Protocole nordique : 5-FU 500 mg/m ² IV bolus+ AF 60 mg/m ² , J1-2, toutes les 2 semaines. 12 cycles - Capécitabine 1 250 mg/m ² PO2 fois/j, J1-14, toutes les 3 semaines. 8 cycles	62,7% *		80,4%		

AF : acide folinique ; CA : chimiothérapie adjuvante; SSR : survie sans récidive ; SG : survie globale ; * : résultats à 5 ans ; ** : résultats à 10 ans

Quatre essais randomisés ont étudié l'intérêt de l'ajout de l'oxaliplatine à la chimiothérapie adjuvante (**Tableau 8**) [89-92].

- L'essai de phase II ADORE (ADjuvant Oxaliplatin in REctal cancer), comparant une chimiothérapie de 4 mois par 5-FU + acide folinique à du FOLFOX-6 modifié, a montré des résultats en faveur du FOLFOX-6 en termes de SSR à 3 ans (62.9% vs. 71.6%, $p=0.047$) et de SG à 3 ans (85.7% vs. 95.0%, $p=0.036$) [89]. En analyse de sous-groupe en fonction du stade tumoral, le bénéfice relatif du FOLFOX-6 pour la SSR était plus important pour les tumeurs de stade III (57,3%vs. 66,6% ; HR=0,602 ; IC95% : 0,371-0,977 ; $p=0,04$) que pour les tumeurs de stade II (71,3% vs 81,6%; HR=0,744 ; IC95% : 0,334-1,657 ; $p=0,47$). Dans cette étude, la décision du traitement adjuvant dépendait du stade TNM de la pièce opératoire et non du stade initial.
- L'essai de phase III CHRONICLE (surveillance simple vs. XELOX), fermé de façon prématurée en raison du manque d'inclusion, ne montrait pas de bénéfice en termes de SSR et de SG du XELOX [90].
- L'étude CAO/ARO/AIO-04 (5-FU en bolus vs. FOLFOX-6 modifié) a mis en évidence des résultats en termes de SSR à 3 ans en faveur du FOLFOX-6 modifié (71.2% vs. 75.9%, $p=0.03$) [91].
- L'étude PETACC-6 (Pan European Trial Adjuvant Colon Cancer) (capécitabine seule vs. associé à l'oxaliplatine (XELOX)) ne montrait pas de différence significative entre les deux types de chimiothérapie [92].

Au total, les essais ADORE et CAO /ARO/AIO-04 semblent montrer un bénéfice d'une CA de type FOLFOX-6 chez les patients ayant reçu une RCT néoadjuvante.

Tableau 8 : Résultats des essais randomisés ayant évalué une chimiothérapie adjuvante associée ou non à de l'oxaliplatine en cas de cancer du rectum localement avancé traité par radiochimiothérapie néoadjuvante

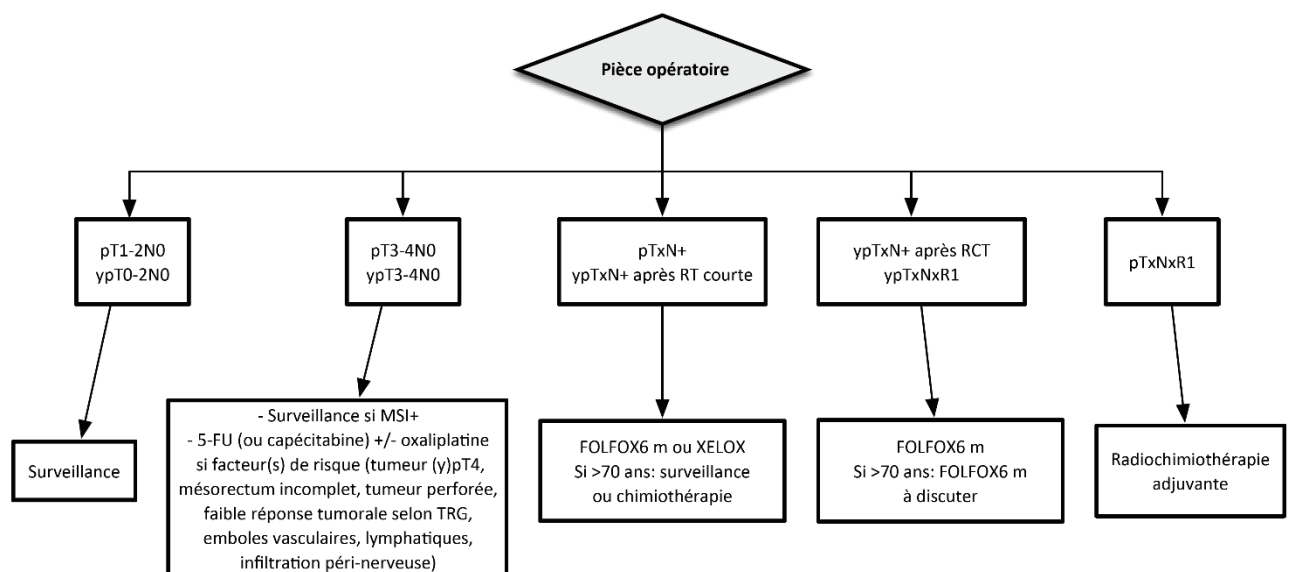
Essai	Années d'inclusion	Nombre patients	Randomisation surveillance versus CA	Traitement adjuvant	SSR à 3 ans	HR (IC95%), p	SG à 3 ans	HR (IC95%), p	Compliance CA
ADORE [89]	2008-2012	321	Après chirurgie	5-FU 380 mg/m ² IV bolus+ acide folinique 20 mg/m ² , J1-5, toutes les 4 semaines. 4 cycles	62,9%	0,657 (0,434-0,994), p=0,047	85,7%	0,456 (0,215-0,970), p=0,036	- Au moins 1 cycle : 91,9% - Ensemble des cycles : 87,9%
				Oxaliplatine 85 mg/m ² IV + AF 200 mg/m ² en 2h + 5-FU 400 mg/m ² IV bolus puis 2 400 mg/m ² IV perfusion continue 46h, J1-2, toutes les 2 semaines. 8 cycles	71,6%		95,0%		
CHRONICLE [90]	2004-2008	113	Après chirurgie	Surveillance	71,3% *	0,80 (0,38-1,69), p=0,56	87,8%	1,18 (0,43-3,26), p=0,75	- Au moins 1 cycle : 92,6% - Ensemble des cycles : 48,1%
				Capécitabine 1000 mg/m ² PO 2 fois/j, J1-14 + oxaliplatine 130 mg/m ² IV J1, toutes les 3 semaines. 6 cycles	77,5% *		88,8%		
CAO/ARO/AIO-04 [91]	2006-2010	1 265	Avant chirurgie	5-FU 500 mg/m ² IV bolus, J1-5, toutes les 4 semaines. 4 cycles	71,2%	0,79 (0,64-0,98), p=0,03	NM	NM	NM
				Oxaliplatine 100 mg/m ² IV + AF 400 mg/m ² en 2h puis 5-FU 2 400 mg/m ² IV perfusion continue 46h, toutes les 2 semaines. 8 cycles	75,9%		NM		
PETACC-6 [92]	2008-2011	1 094	Avant chirurgie	Capécitabine 1 000 mg/m ² PO2 fois/j, J1-15, toutes les 3 semaines. 6 cycles	74,5%	1,036 (0,806-1,331), p=0,781	NM	NM	NM
				Capécitabine 1000 mg/m ² PO 2 fois/j, J1-14 + oxaliplatine 130 mg/m ² IV J1, toutes les 3 semaines. 6 cycles	73,9%		NM		

AF : acide folinique ; CA : chimiothérapie adjuvante ; NM : non mentionné ; SSR : survie sans récidive ; SG : survie globale ; * : survie sans maladie, comprenant la survenue d'un nouveau cancer

Ces données ont été reprises dans l'actualisation des RPC sur le cancer [19, 93]. Il est maintenant recommandé de prescrire une chimiothérapie adjuvante (**Figure 3**) :

- De type FOLFOX-6 ou XELOX pour les patients avec une tumeur classée pTxN+ ou ypTxN+ après RT courte.
- De type FOLFOX-6 en cas de tumeur classée ypTxN+ après RCT. Dans cette situation, le XELOX n'a pas d'indication du fait des résultats de l'essai PETACC-6. Par ailleurs, en cas de tumeur ayant reçue une RCT néoadjuvante et présentant une résection de type R1, une chimiothérapie de type FOLFOX-6 est également indiquée, quelque soit le résultat anatomopathologique de la pièce opératoire (ypTxNx). Cette recommandation provient notamment des résultats de deux travaux monocentriques rétrospectifs français qui ont mis en évidence une augmentation du risque de récurrence à distance dans cette situation, notamment au niveau pulmonaire, mais sans augmentation du risque de récurrence locorégionale [94, 95].
- De type 5-FU (ou capécitabine) +/- oxaliplatine chez les tumeurs de stade II présentant des facteurs de mauvais pronostic au niveau histologique, qu'elles aient reçu ou non un traitement néoadjuvant.

Figure 3 : Synthèse concernant la place des traitements adjuvants après chirurgie dans le cancer du rectum [93]



FOLFOX6m : FOLFOX6 modifié ; MSI+ : instabilité des microsatellites ; RT : radiothérapie ;
RCT : radiochimiothérapie

7. Principaux facteurs histologiques associés au risque de rechute après chirurgie pour cancer du rectum

Mis à part la présence d'une stérilisation complète de la tumeur (ypTON0) qui est associée à un excellent pronostic [36], de nombreuses études ont recherché des caractéristiques anatomopathologiques associées au risque de récurrence après examen macroscopique ou microscopique de la pièce opératoire. Celles qui ont été mises en évidence sont les suivantes:

- l'intégrité du mésorectum selon la classification de Quirke [96]
- la réponse tumorale (TRG ou tumour regression grading) de la classification de Rödel, de Dworak ou de Ruo [97-100]
- l'absence de T-downstaging [101]
- les stades ypT, ypN et ypTNM [101-103]
- les tumeurs du bas rectum [100]
- la présence d'embolies vasculaires, lymphatiques et/ou d'engainements périnerveux [103-108]

Ces facteurs (en plus de la présence ou non d'une instabilité des microsatellites) ont été pris en compte pour l'élaboration des recommandations concernant la chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs de stade II (pT3-4N0 ou ypT3-4N0) (**Figure 3**).

II. ANATOMOPATHOLOGIE DU CANCER DU RECTUM

1. Bases anatomopathologiques

Le cancer d'origine épithélial du rectum est classé depuis la fin des années 1990 selon la classification TNM internationalement reconnue et proposée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). La classification TNM actuellement en vigueur est la 7^{ème} édition datant de 2009. Cette classification pronostique est définie par la profondeur de l'invasion tumorale dans la paroi intestinale et par la présence de métastases dans les ganglions lymphatiques ou dans des sites anatomiques plus éloignés. La classification

dépend notamment du nombre de ganglions envahis, définissant le stade N. Moins de 3 ganglions envahis classe la tumeur N1. Plus de 3 ganglions classe la tumeur N2. Les tumeurs classées N1c sont définies par la présence d'îlots de cellules cancéreuses non organisées, satellites de la tumeur (**Tableau 9**) [5].

2. Réponse tumorale

La prise en charge anatomopathologique des cancers du rectum a beaucoup évolué ces vingt dernières années avec l'utilisation de la RT néoadjuvante. De nouvelles classifications histopronostiques permettant d'évaluer la réponse tumorale sont apparues.

Actuellement la réponse tumorale après RT pour cancer du rectum est évaluée de deux façons :

1- Stade TNM

En cas de traitement préopératoire , le stade TNM sur la pièce opératoire sera exprimé en ypTNM.

Un bon répondeur (downstaging) est considéré soit comme une réponse complète (ypT0N0), soit comme une régression intrapariétale (ypT0-2N0). En fonction du stade clinique initial de la tumeur avant le traitement néoadjuvant, celle-ci peut présenter au niveau anatomopathologique un T-downstaging (diminution du stade T), voire un stade-downstaging (tumeur initialement N+ classée ypN0 sur la pièce opératoire, ou initialement cT3-T4N0 classée ypT1-T2N0 sur la pièce opératoire)

2- Score de régression tumorale ou TRG (Tumor Regression Grade)

Elle tient compte de la densité cellulaire, elle détermine la proportion de cellules tumorales résiduelles par rapport au stroma tumoral (fibreux ou colloïde).

Tableau 9 : 7ème édition de la classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer et de l'Union International Contre le Cancer pour le cancer colorectal (2009) [5].

Tumeur primitive (T)		
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	
Ganglions régionaux (N)		
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 péri-colique ou péri-rectal 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	
Métastases (M)		
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	
Classification par stade		Survie nette [5]
Stade I	pT1-T2 N0 M0	92,1 à 96,6%
Stade IIA	pT3 N0 M0	78,7%
Stade IIB	pT4a N0 M0	69,2%
Stade IIC	pT4b N0 M0	53,6%
Stade IIIA	pT1-T2 N1 M0 et pT1 N2a M0	82,7 à 85,1%
Stade IIIB	pT3-T4a N1 M0, pT2-T3 N2a M0 et pT1-T2 N2b M0	46,2 à 67,7%
Stade IIIC	p T4a N2a M0, pT3-T4a N2b M0 et pT4b N1-N2 M0	14,1 à 53,1%
Stade IVA	Tout T, tout N, M1a	NR
Stade IVB	Tout T, tout N, M1b	NR

NR : non renseigné

L'évaluation de la réponse tumorale s'appuie sur différentes classifications de reproductibilité variable, dont la plus ancienne est celle de Dworak [98]. Cette classification comporte 5 grades et va de la réponse complète (Grade 4) à l'absence de réponse (Grade 0).

Ces classifications sont un bon témoin de la radiosensibilité et chimiosensibilité de la tumeur.

Une réponse histologique complète sur la tumeur primitive sera définie par l'absence de cellules tumorales viables. Elle est associée à un très bon pronostic [36], bien que ce paramètre à forte valeur pronostique ne puisse être actuellement considéré comme un critère de substitution à la SSR ou la SG dans les essais cliniques [109].

Des réponses particulières au traitement d'induction telles que la réponse colloïde peuvent s'observer dans les adénocarcinomes du rectum. Il s'agit de flaques de mucine contenant des cellules adénocarcinomeuses ou acellulaires. Ce type de réponse est observé dans environ 30% des adénocarcinomes du rectum après traitement néoadjuvant. Selon le collège des pathologistes américains une réponse colloïde acellulaire devrait être considérée comme une réponse histologique complète. Cette réponse colloïde peut s'objectiver dans les ganglions lymphatiques [110].

3. Critères de qualité anatomopathologiques d'une exérèse complète du mésorectum

Le concept de qualité dans la prise en charge du pathologiste a imposé le compte rendu anatomopathologique standardisé qui comprend un examen macroscopique et un examen microscopique de la pièce opératoire.

L'examen macroscopique doit préciser le degré d'intégrité du mésorectum selon la classification de Quirke (3 grades : complet, presque complet, incomplet) (**Tableau 10**) [96, 111]. La qualité d'exérèse du mésorectum est associée au risque de récurrence locorégionale, avec des taux de récurrence à 3 ans de 4% en cas de mésorectum complet, de 7% lorsque celui-ci est presque complet, et de 13% lorsqu'il est incomplet [96, 111, 112].

Tableau 10 : Intégrité du mésorectum selon Quirke

	Complet (grade 3)	Presque complet (grade 2)	Incomplet (grade 1)
Aspect du mésorectum	Intact, lisse	Modérément épais, irrégulier	Peu épais
Plaie du mésorectum	< 5 mm	> 5 mm et muscleuse non visible	Muscleuse visible
Effet de cône	Absent	Modéré	Présent
Marge de résection circonférentielle	Lisse, régulière	Irrégulière	Irrégulière

Il doit également préciser l'état de la marge de résection longitudinale (distale). Elle correspond à la marge entre le pôle inférieur de la tumeur et la zone de section colique. En cas de marge inférieure à 1 cm, le risque de récurrence locale est significativement plus important [113, 114].

L'examen microscopique précise le niveau d'infiltration pariétale de la tumeur et recherche des images d'invasion vasculaire extrapariétale traduisant le degré d'agressivité de la tumeur.

Il définit également la marge circonférentielle correspondant à la plus petite distance entre la tumeur (directe ou indirecte via des embols tumoraux ou ganglions métastatiques) et le fascia recti. Elle doit être d'au moins 1 mm. Une marge circonférentielle inférieure à 1 mm est considérée comme envahie (résection R1).

Il permet également l'analyse du maximum de ganglions régionaux retrouvés sur la pièce.

4. Statut ganglionnaire

La recherche du nombre optimal de ganglions dans le mesorectum a également modifié l'examen anatomopathologique. Le nombre de 12 ganglions est un prérequis indispensable à l'évaluation anatomopathologique du statut ganglionnaire d'une pièce d'ETM et à sa stadification selon les recommandations actuelles du Thésaurus National de Cancérologie Digestive et de l'AJCC-UICC (Union Internationale contre le Cancer).

Si ce nombre n'est pas atteint une nouvelle analyse microscopique de la pièce est nécessaire afin de compléter la recherche en s'aidant ou non de techniques complémentaires . Cependant, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, même si le nombre de 12 ganglions examinés n'est pas atteint , et ceci même après une reprise de la pièce opératoire afin de compléter la recherche, l'AJCC-UICC recommandent de classer N0 et non Nx les patients sans ganglion envahi.

Cette recommandation concernant le nombre minimal de ganglions à examiner provient de recommandations faites au niveau du cancer du côlon, sans qu'aucune spécifique n'ait été réalisée au niveau du cancer du rectum. Dans le cancer du côlon, plusieurs études ont montré que le nombre de ganglions analysés sur la pièce de colectomie était associé à une augmentation de la SSR et de la SG des patients, que ce soit pour des tumeurs de stade II ou des tumeurs de stade III [115-117]. Ce seuil de 12 ganglions provient notamment d'une étude américaine effectuée à partir de la National Cancer Database et ayant 35 787 tumeurs du côlon classées pT3N0M0 [116]. Après une médiane de suivi de 46,3 mois, la SG à 5 ans des patients différait en fonction du nombre de ganglions examinés. Elle était de 50% pour les patients avec 1 à 7 ganglions, de 56% pour ceux avec 8 à 12 ganglions, et de 63% pour ceux avec au moins 13 ganglions analysés ($p < 0,0001$). Ce seuil permettrait donc de bien stadifier les tumeurs, et de bien différencier les tumeurs de stade II sans envahissement ganglionnaire des tumeurs de stade III avec envahissement ganglionnaire pour lesquelles une chimiothérapie adjuvante serait indiquée (phénomène de migration de stade ou effet Will Rogers).

Cependant, dans le cancer du rectum, de nombreuses études ont montré que la RCT diminue non seulement la taille mais également le nombre de ganglions analysés et/ou de

ganglions positifs sur les pièces anatomopathologiques après ETM, si bien que le nombre de ganglions analysés ne constitue en aucun cas un indicateur de la qualité de l'exérèse (**Tableau 11**) [118-132].

Tableau 11 : Etudes ayant évalué la différence de ganglions analysés sur la pièce opératoire sans ou après traitement néoadjuvant pour cancer du rectum

Auteurs	Année	Nombre total patients	Nombre moyen de ganglions SANS traitement néoadj	Nombre moyen de ganglions APRES traitement néoadj	% de réduction	P
Wichmann [118]	2002	226	19,1	13,6	29	<0,05
Baxter [119]	2005	5 647	10	7	30	<0,0001
Peschaud [120]	2008	307	23	20	13	0,03
Rullier [121]	2008	495	17	13	24	<0,001
Doll [122]	2009	216	21,4	12,9	40	<0,0001
De la Fuente [123]	2009	276	17,2	14,6	15	<0,029
Ha [124]	2010	615	21,6	14,4	33	<0,001
Latkauskas [125]	2010	176	13,5	6,3	53	<0,001
Morcos [126]	2010	116	19,2	15,8	18	0,004
Govindarajan [127]	2011	708	15,5	10,8	30	<0,001
Damin [128]	2012	162	19,4	14,2	27	<0,001
Scabini [129]	2013	111	15,3	11,5	25	0,006
Amajoyi [130]	2013	502	13	9	31	0,001
La Torre [131]	2013	508	19,7	15,2	23	<0,0001
Persiani [132]	2014	317	12,5	7	44	<0,001

Au total, la RCT diminue d'environ 25% le nombre de ganglions analysés et de 50% le nombre de ganglions positifs par rapport à des cancers du rectum n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant [121]. Cette réduction du nombre de ganglions entraîne par conséquent une diminution du pourcentage de pièces opératoires avec au moins 12 ganglions examinés, qui est pourtant considéré comme un critère de qualité concernant l'exérèse chirurgicale. Ainsi, sans traitement néoadjuvant, seuls 40% des pièces d'exérèse atteignent ce seuil de 12 ganglions. Après RCT néoadjuvante, ce pourcentage n'est que de 34% (**Tableau 12**) [118, 119, 124-129, 131, 132]. Ces chiffres suggèrent que le nombre minimum requis de 12 ganglions analysés par l'AJCC est inadapté aux cancers du rectum opérés après RCT.

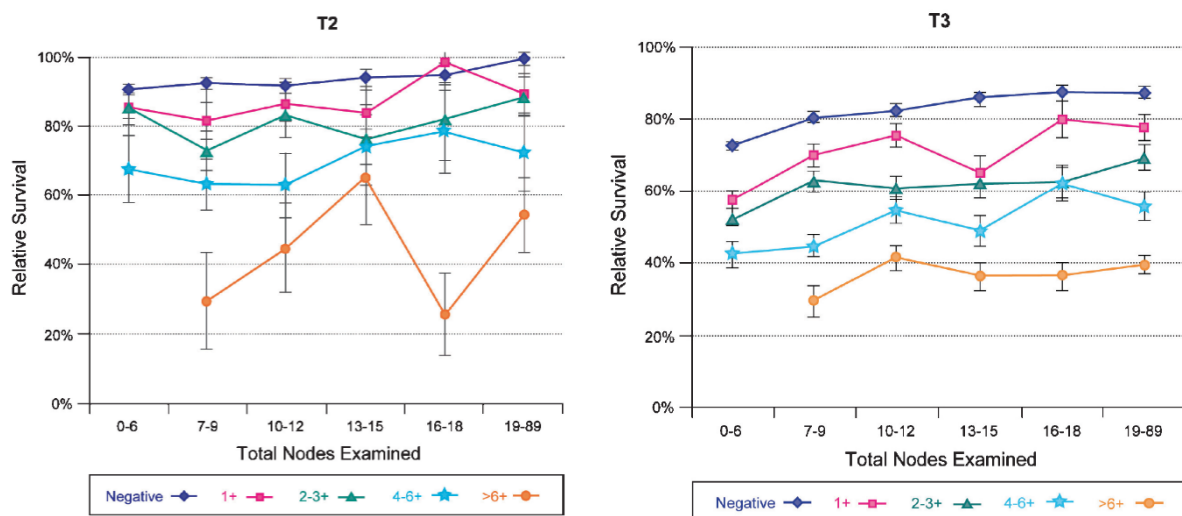
En dehors de la RCT, d'autres facteurs ont été identifiés comme pouvant influencer le nombre de ganglions analysés. Il s'agirait du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle, du stade pT et du degré de différenciation tumorale [120, 124, 126, 133].

Tableau 12 : Etudes ayant rapporté le pourcentage de patients ayant eu une analyse d'au moins 12 ganglions sur la pièce opératoire après chirurgie pour cancer du rectum, en fonction du traitement reçu en néoadjuvant

Auteurs	Année	Nombre total patients	Nombre patients sans ttt néoadj	% SANS ttt néoadj	Nombre patients avec ttt néoadj	% APRES ttt néoadj	P
Wichmann [118]	2002	226	184	93	42	88	0,06
Baxter [119]	2005	5 647	4 283	33	1 034	20	<0,0001
Ha [124]	2010	615	216	85,6	399	60,2	NM
Latkauskas [125]	2010	176	138	55	38	5	<0,05
Morcos [126]	2010	116	57	88	59	64	0,003
Govindarajan [127]	2011	708	279	60	429	37	<0,001
Damin [128]	2012	162	91	90	71	70	0,003
Scabini [129]	2013	111	61	63,6	50	37,4	0,05
La Torre [131]	2013	508	385	23	123	39	0,001
Persiani [132]	2014	317	95	58	345	26,7	<0,001
TOTAL		2 269	5 698	40	2 519	34	

Au total, après RCT, les données de la littérature apportent deux types d'informations concernant le nombre de ganglions analysés qui à première vue semblent contradictoires. D'un côté, plusieurs études ont montré que la diminution du nombre de ganglions était probablement le reflet d'une bonne réponse tumorale à la RCT [132, 134]. Cependant, de l'autre côté, il semble que même après RCT le pronostic des patients augmente lorsqu'un nombre important de ganglions est examiné. Ainsi, dans une étude américaine effectuée à partir du registre de cancers national *Surveillance, Epidemiology, and End Results* et ayant inclus 35 829 patients avec un cancer du rectum, la survie nette à 5 ans des patients était influencée à la fois par le nombre de ganglions positifs, mais aussi par le nombre total de ganglions retrouvés sur la pièce opératoire (**Figure 4**) [5].

Figure 4 : Survie relative à 5 ans des patients avec une tumeur classée T2 ou T3, en fonction du nombre de ganglions positifs et du nombre total de ganglions analysés après chirurgie pour cancer du rectum [5].



PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

Au niveau anatomopathologique, pour le cancer du côlon, l'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'AJCC-UICC [135]. Ce nombre est considéré comme le seuil minimum pour établir un bon staging tumoral selon la classification TNM. Si ce nombre n'est pas atteint, un nouvel examen de la pièce opératoire est nécessaire afin d'avoir une évaluation correcte du statut ganglionnaire. Dans le TNCD, cette recommandation a été étendue au cancer du rectum, par analogie au cancer du côlon [111]. Cependant, aucune étude spécifique sur le nombre limite de ganglions à analyser n'a été effectuée pour cette localisation tumorale. De plus, les données de la littérature indiquent que la RCT diminue de façon significative le nombre de ganglions retrouvés sur les pièces opératoires après exérèse totale du mésorectum, ce qui pourrait être un reflet de l'efficacité du traitement néoadjuvant.

Les objectifs de cette étude étaient :

- d'évaluer si le nombre de ganglions analysés après RCT était un indicateur de réponse tumorale au traitement néoadjuvant
- et de déterminer si le seuil de 12 ganglions examinés sur la pièce opératoire était un facteur pronostique dans le cancer du rectum après RCT.

PATIENTS ET METHODES

I. POPULATION

Tous les patients présentant un cancer du moyen ou du bas rectum non métastatique, traités par RCT néoadjuvante et opérés à l'hôpital Pitié-Sapêtrière dans le service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire-Pancréatique entre janvier 2001 et décembre 2015 ont été collectés de manière rétrospective dans une base de données.

Les informations relevées incluaient :

. Les caractéristiques générales des patients :

Le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le score de l'American Society of Anesthesiology (score ASA), les comorbidités cardiovasculaires associées (antécédents de diabète insulino-requérant ou non, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle (HTA), d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (AC/FA), d'insuffisance cardiaque), les comorbidités respiratoires associées (antécédents d'asthme, de syndrome d'apnée du sommeil (SAS) ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)), les comorbidités neurologiques associées (accidents vasculaires cérébraux (AVC), accidents ischémiques transitoires (AIT), épilepsie, syndrome démentiel), les antécédents de cirrhose hépatique, les antécédents d'insuffisance rénale dialysée ou non, les antécédents de maladie thromboembolique veineuse (antécédents de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolie pulmonaire (EP) ou de troubles de la coagulation congénitaux), les antécédents de cancer, l'existence d'une prédisposition familiale au cancer colorectal, les antécédents de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), les antécédents chirurgicaux abdominaux (laparotomie et/ou laparoscopie), les antécédents de chirurgie rectale (endoscopique, transanale, TEM ou autre), l'existence d'un tabagisme actif et/ou alcoolisme chronique.

. Le bilan diagnostique :

Le mode de révélation de la maladie (syndrome rectal, rectorragies, anémie ou test hémocult positif, dénutrition avec perte de poids supérieure à 10% du poids total en moins de 6 mois, perforation), le siège de la tumeur (moyen rectum, bas rectum), sa

distance par rapport à la marge anale, sa mobilité ou son caractère fixé, sa localisation horaire ou son caractère circonférentiel, les données de la coloscopie (complète ou non, la présence d'un cancer synchrone, le résultat de la biopsie), le dosage des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19.9), les données du scanner (stade TNM, métastases hépatiques synchrones, métastases pulmonaires), les données de l'écho-endoscopie (stade usT et N), les données de l'IRM (taille tumorale, stade T et N, marge circonférentielle), les données éventuelles d'un TEP-scanner (normal ou non), le stade clinique TNM initial.

. Le traitement néoadjuvant et la réévaluation post-traitement:

La durée de la radiochimiothérapie, la dose de radiothérapie délivrée, le type de chimiothérapie administrée et le nombre de cures réalisées, les données de l'écho-endoscopie post-RCT (stade usT et N), les données de l'IRM post-RCT (stade T et N), la réalisation d'un traitement chirurgical ou endoscopique préopératoire (stomie, TEM (trans-endoscopie microscopique), résection transanale, polypectomie,).

. Les caractéristiques de la chirurgie :

Le délai entre la fin de la RCT et la chirurgie, la voie d'abord chirurgicale, la survenue d'une conversion et sa cause, la survenue de complications peropératoires (plaie digestive, plaie de l'uretère, traumatisme splénique, perforation rectale), la technique de dissection (ligature des vaisseaux à leur origine, mobilisation angle colique gauche, approche médiale-latérale ou inverse), le type d'anastomose (ACR basse, ACA, ACA différée, résection intersphinctérienne (RIS), AAP, Hartmann), le type d'anastomose (termino-terminale, latéro-terminale, sur réservoir colique en J, manuelle ou mécanique), la réalisation ou non d'un test anastomotique, la mise en place d'un drainage au niveau du pelvis, la réalisation d'une stomie, la durée opératoire, la nécessité d'une transfusion peropératoire.

. Les caractéristiques anatomopathologiques:

Le type histologique, le grade de différenciation tumoral, le diamètre tumoral maximal, la marge pariétale distale, la marge circonférentielle, l'envahissement des marges, la qualité de résection du mésorectum selon la classification de Quirke [96], l'envahissement des collerettes, le stade ypT, la présence d'un T-downstaging par rapport à l'évaluation initiale morphologique avant RCT, le nombre de ganglions envahis, le nombre total de ganglions, le calcul du ratio ganglionnaire, le stade ypN,

le stade TNM, la présence d'un stade-downstaging par rapport à l'évaluation initiale morphologique avant RCT, le type de résection (R0, R1 ou R2), la présence d'embolies lymphatiques, d'embolies vasculaires ou d'engainements périnerveux, le TRG selon la classification de l'AJCC (TRG 0 correspondant à une réponse complète sans cellule tumorale viable) [135].

. La morbi-mortalité postopératoire et les données de survie :

Pulmonaires (atélectasie, pneumopathie), urinaires (infection urinaire, rétention aigue d'urine), pariétales (abcès de paroi, éviscération), cardiovasculaires (infarctus du myocarde, trouble du rythme de type AC/FA, thromboemboliques (TVP ou EP), neurologiques (AVC, AIT, syndrome confusionnel), fistule anastomotique, intra-abdominales (abcès intra-abdominal, iléus), hémorragiques, la gravité de ces complications (reprise chirurgicale, Clavien-Dindo supérieur ou égal à 3, décès postopératoire), durée d'hospitalisation, réadmission postopératoire, l'administration d'une chimiothérapie adjuvante (type de chimiothérapie, nombre de cures), la date de la récurrence locale, la date de la récurrence à distance, la date des dernières nouvelles, patients vivants ou non aux dernières nouvelles.

II. DEFINITIONS

Une tumeur du moyen rectum était définie comme une tumeur dont le pôle inférieur était situé entre 5 et 10 cm de la marge anale, ou entre 2 et 7 cm du bord supérieur du sphincter.

Une tumeur du bas rectum était définie comme une tumeur dont le pôle inférieur était situé entre 0 et 5 cm de la marge anale, ou à moins de 2 cm de bord supérieur du sphincter.

La mortalité postopératoire était définie comme tout décès survenant au cours de l'hospitalisation. La morbidité précoce incluait toute complication se produisant durant l'hospitalisation ou durant les 30 jours après la sortie de l'hôpital. La gravité de la morbidité précoce a été évaluée selon la classification proposée par Clavien et Dindo [136].

Une fistule anastomotique au niveau de l'ACR ou ACA était définie d'après les recommandations de l'International Study Group of Rectal Cancer [137]:

- soit cliniquement, avec un syndrome infectieux associé à des douleurs abdominales dans un tableau de péritonite nécessitant une reprise chirurgicale en urgence.

- soit radiologiquement, après tomodensitométrie abdomino-pelvienne avec opacification digestive basse aux hydrosolubles, mettant en évidence une communication entre les compartiments intra et extraluminaux, due à un défaut de l'intégrité de la paroi intestinale au niveau de l'anastomose, ou un abcès isolé à proximité de l'anastomose.

Un iléus persistant correspondait à une absence de transit sous forme de gaz après le 5^e jour postopératoire, ou la nécessité d'une remise en place d'une sonde naso-gastrique après reprise d'une alimentation orale.

III. SUIVI ONCOLOGIQUE

De façon standard, les patients étaient revus en consultation tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans pour un examen clinique complet, un dosage de l'ACE et un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste. La récurrence tumorale était définie par la présence de signes évocateurs au niveau radiologique ou la preuve histologique d'une tumeur. La durée de SG était définie comme l'intervalle de temps entre la date du décès de l'exérèse rectale et le décès du patient, quelle qu'en soit la cause. La durée de SSR était définie comme l'intervalle de temps entre la date de l'exérèse rectale et la survenue d'une récurrence, quelle que soit sa localisation, locale ou à distance. Pour la SSR, les patients décédés à la date des dernières nouvelles mais sans signe de récurrence ont été censurés.

IV. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables continues ont été exprimées par la moyenne \pm écart type, ou par la médiane et l'intervalle interquartile, et ont été comparées en analyse univariée avec le test t de Student ou le test non paramétrique U de Mann Whitney. Les variables ordinales ont été exprimées sous la forme de nombre de cas (pourcentage de cas) et ont été comparées en analyse univariée avec le test du χ^2 de Pearson ou le test exact de Fisher en cas de faible effectif. Tous les tests étaient bilatéraux et le niveau de significativité était fixé à $p < 0,05$.

Les courbes et les estimations de durée de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan Meier et comparées par le test du log-rank. Les malades perdus de vue ont été

censurés. Un modèle de Cox univarié a été utilisé pour la recherche des variables associées à la SG et la SSR. Les variables avec une valeur de $p < 0,05$ ont été incluses dans un modèle de Cox multivarié. Les résultats des analyses multivariées sont présentés sous la forme d'hazard ratio [intervalle de confiance à 95% de l'hazard ratio].

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel JMP (version 13.0.0).

RESULTATS

I. POPULATION

1. Caractéristiques de la population

De janvier 2001 à décembre 2015, 238 patients consécutifs ont été opérés dans notre centre d'un adénocarcinome du moyen ou du bas rectum non métastatique après RCT néoadjuvante (**Tableau 13**).

La population se composait d'une majorité d'hommes (62%). L'âge moyen de cette population était de $62,0 \pm 12,0$ ans, avec 12% de patients ≥ 75 ans. Trente-six pourcent des patients avaient un score ASA ≥ 3 . Quatre-vingt-dix pourcents des tumeurs étaient initialement cT3 ou T4 et 57% présentaient sur l'écho-endoscopie et/ou l'IRM initiale une suspicion d'envahissement ganglionnaire dans le mésorectum (stade III). Il n'existait pas de différence entre les tumeurs du moyen et celles du bas rectum concernant l'évaluation morphologique initiale (tumeurs cT3-T4 : 88% vs. 93%, $p=0,25$ et tumeurs stade III : 61% vs. 60%, $p=0,90$). Le délai moyen entre la fin de la RCT néoadjuvante et la chirurgie était de $7,8 \pm 3,0$ semaines, avec 24 patients (10%) opérés après une durée d'attente de 11 semaines.

Tableau 13: Caractéristiques des 238 patients consécutifs ayant eu une chirurgie pour cancer du moyen-bas rectum après radiochimiothérapie néoadjuvante

Caractéristiques	Nombres
Sexe: (n=238)	
Homme	147 (62%)
Femme	91 (38%)
Âge, années * (n=238)	62,0 ± 12,0
Indice de masse corporelle, kg/m ² * (n=217)	24,3 ± 4,8
Score ASA: (n=226)	
1 / 2	26 (11%) / 119 (53%)
3 / 4	79 (35%) / 2 (1%)
Taux ACE initial, ng/ml * (n=104)	8,5 ± 15,9
Distance par rapport à la marge anale, cm * (n=238)	5,3 ± 2,7
Tumeur du moyen rectum	136 (57%)
Tumeur du bas rectum	102 (43%)
Stade cT initial: (n=205)	
T1	1 (1%)
T2	19 (10%)
T3	160 (78%)
T4	25 (12%)
Stade cTNM initial: (n=226)	
I	2 (1%)
II	94 (42%)
III	130 (57%)
Tumeur fixée (n=175)	51 (29%)
Tumeur circonférentielle (n=209)	46 (22%)
Type de chimiothérapie associée à la radiothérapie: (n=226)	
FOLFOX / XELOX	96 (42%)
Capecitabine	80 (35%)
5-fluorouracil	41 (18%)
Autres **	9 (4%)
Délai entre fin RCT et chirurgie, semaines * (n=232)	7,8 ± 3,0

ACE: antigène carcino-embryonnaire; ASA: American Society of Anesthesiologists; RCT: radiochimiothérapie; TNM: tumor-node-metastasis; * Moyenne ± écart-type; ** Incluant: UFT; 5-fluorouracil et bevacizumab; FOLFOX et bevacizumab; 5-fluorouracil, oxaliplatine et irinotecan

2. Données peropératoires

Le taux de patients opérés par voie coelioscopie était de 12%. Soixante-neuf pourcent des patients ont eu une mobilisation complète de l'angle colique gauche. Cinquante-neuf patients (25%) n'ont pas eu de rétablissement de la continuité digestive, avec 58 amputations abdomino-périnéales et un Hartmann bas. Chez les patients avec conservation sphinctérienne, les types d'anastomoses étaient les suivantes : ACR basse (n=61, 26%), ACA (n=99, 42%) et résection inter-sphinctérienne (RIS) (n=19, 8%). Le type d'anastomose était le suivant : termino-terminale (n=88, 49%), latéro-terminale (n=38, 21%) et sur réservoir colique en J (n=53, 30%). La réalisation d'un réservoir colique (latérale ou en J) était significativement plus importante en cas de RIS qu'en cas d'ACR basse ou d'ACA (79% vs. 36% vs. 54%, p=0,003). Chez les 179 patients ayant eu une anastomose, 95% d'entre eux ont eu une iléostomie de protection associée.

Seuls 9 patients (4%) ont eu une complication peropératoire, avec 3 perforations rectales, 3 décapsulations spléniques dont 1 nécessitant une splénectomie d'hémostase, 2 hémorragies pour plaie d'une veine présacrée et 1 plaie de l'uretère gauche. La durée opératoire moyenne était de 315 ± 80 min.

3. Résultats postopératoires

Deux patients sont décédés au cours de l'hospitalisation (1%). Le taux de morbidité globale postopératoire était de 22%, avec 6% de complications sévères Dindo \geq III (**Tableau 14**).

Tableau 14: Détail des complications postopératoires

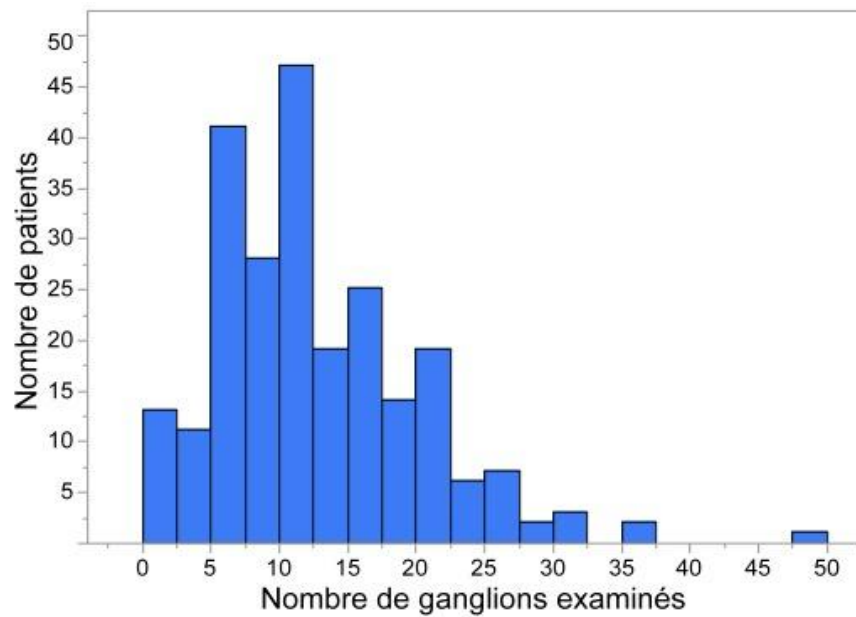
Type de complication	Nombres
Fistule anastomotique (n=227)	12 (7%)
Urinaire (n=227)	10 (4%)
Abcès (paroi ou cicatrice périnéale) (n=227)	7 (3%)
Pulmonaire (n=227)	5 (2%)
Iléus postopératoire (n=227)	5 (2%)
Cardiaque (n=227)	4 (2%)
Thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire (n=227)	4 (2%)
Syndrome confusionnel (n=227)	2 (1%)
Neurologique (n=227)	1 (1%)
Hémorragie postopératoire (n=227)	1 (1%)

La durée moyenne d'hospitalisation était de $13,3 \pm 4,9$ jours.

4. Résultats anatomopathologiques

Le nombre moyen de ganglions examinés sur les pièces d'exérèses rectales de notre cohorte est de $12,4 \pm 7,4$, avec une médiane de 11 (extrêmes : 0-49). La répartition du nombre de ganglions analysés est représentée sur la **Figure 5**. Cent neuf patients (46%) ont eu une analyse d'au moins 12 ganglions sur la pièce opératoire. Les résultats anatomopathologiques sont détaillés dans le **Tableau 15**.

Figure 5 : Distribution du nombre de ganglions analysés sur la pièce opératoire



Le pourcentage de tumeurs moyennement ou bien différenciées était de 79%. Le diamètre tumoral maximal était de $25,2 \pm 14,6$ mm, avec une médiane de 22,5 mm (extrêmes : 0-90 mm). La marge pariétale distale était de $2,4 \pm 1,6$ cm, avec une médiane de 2 cm (extrêmes : 0-9 cm). La marge de résection circonférentielle était de $9,7 \pm 7,7$ mm, avec une médiane de 8 mm (extrêmes : 0-50 mm). Parmi les 28 tumeurs classées R1 (12%), 24 tumeurs présentaient une marge circonférentielle ≤ 1 mm et 5 tumeurs un envahissement de la marge pariétale distale.

Les pourcentage de tumeurs classées ypT3-T4 et ypN+ étaient respectivement de 47% et 24%. Trente-six tumeurs présentaient une réponse histologique complète ypT0N0 (15%). Par rapport à l'évaluation morphologique préopératoire, 123 tumeurs (58%) présentaient une amélioration au niveau du stade T (T downstaging) et 149 tumeurs (66%) une amélioration au niveau du stade TNM (Stade downstaging).

5. Chimiothérapie adjuvante

En postopératoire, 96 patients (44%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Cette chimiothérapie a été prescrite chez 3 patients ayant eu une réponse histologique complète (9%), chez 10 patients avec une tumeur de stade I (14%), chez 33 patients avec une tumeur de stade II (56%) et chez 50 patients avec une tumeur de stade III (91%) ($p < 0,0001$).

Pour les tumeurs de stade II, une chimiothérapie adjuvante avait été administrée de façon équivalente chez les patients dont l'analyse histologique avait retrouvé moins de 12 ganglions sur la pièce opératoire et ceux dont l'analyse avait retrouvé au moins 12 ganglions (52% vs. 59%, $p=0,56$).

Tableau 15: Résultats anatomopathologiques

Caractéristiques	Total
Nombre de ganglions envahis * (n=238)	0,7 ± 1,9
Nombre tumeurs avec ratio ganglionnaire ≥0,20 (n=238)	27 (11%)
Stade ypT: (n=238)	
ypT0	38 (16%)
ypT1	20 (8%)
ypT2	68 (29%)
ypT3	105 (44%)
ypT4	7 (3%)
Stade ypN: (n=238)	
ypN0	182 (76%)
ypN+	56 (24%)
Stade ypTNM: (n=238)	
0	36 (15%)
I	77 (32%)
II	68 (29%)
III	57 (24%)
Emboles lymphatiques (n=234)	21 (17%)
Emboles vasculaires (n=231)	26 (11%)
Engainements périnerveux (n=234)	38 (16%)
Classification mésorectum: (n=198)	
Complet	167 (84%)
Presque complet ou incomplet	31 (16%)
Type de résection: (n=238)	
R0	222 (88%)
R1	28 (12%)

* Moyenne ± écart-type; TNM: tumor-node-metastasis

6. Facteurs associés au nombre de ganglions sur la pièce opératoire

1. Facteurs préopératoires liés au nombre de ganglions

Un âge avancé (supérieur à 70 ans), l'adjonction d'oxaliplatine à la chimiothérapie néoadjuvante et un délai supérieur à 11 semaines entre la fin de la RCT et la chirurgie étaient des facteurs significativement associés à une diminution du nombre de ganglions examinés. Le détail de ces résultats est présenté dans le **Tableau 16**.

Tableau 16: Facteurs préopératoires associés au nombre de ganglions retrouvés après radiochimiothérapie

Caractéristiques	Nombre de patients	Moyenne de ganglions	P
Âge* :			0,021
≥ 70 ans	61	10,6 ± 6,4	
< 70 ans	177	12,9 ± 7,6	
Sexe* :			0,36
Homme	147	12,7 ± 7,5	
Femme	91	11,8 ± 7,0	
Score ASA* :			0,064
1 / 2	145	13,1 ± 7,5	
3 / 4	81	11,2 ± 7,3	
Localisation tumorale* :			0,30
Moyen rectum	136	12,8 ± 6,7	
Bas rectum	102	11,8 ± 7,8	
Taux d'ACE (ng/ml)* :			0,98
< 5	59	12,5 ± 7,7	
≥ 5	41	12,5 ± 7,1	
Stade clinique T initial** :			0,53
T1-2	20	11 (8 – 12,75)	
T3-4	187	11 (5 – 17)	
Stade clinique TNM initial* :			0,065
I-II	92	11,3 ± 6,0	
III	143	13,0 ± 8,1	
Type chimiothérapie associée à RCT* :			0,048
5-fluorouracil / Capecitabine	121	13,0 ± 7,7	
FOLFOX / XELOX	96	11,1 ± 6,3	
Délai fin RCT – chirurgie** :			0,034
≥ 11 semaines	24	7 (4,25 – 17,5)	
< 11 semaines	208	11 (8 – 16)	

ACE: antigène carcino-embryonnaire; ASA: American Society of Anesthesiologists; RCT: radiochimiothérapie; TNM: tumor-node-metastasis; * Moyenne ± écart-type; ** Médiane (Q1 - Q3)

2. Facteurs anatomopathologiques liés au nombre de ganglions

Le diamètre tumoral maximal, le stade ypT, la présence d'un T downstaging, d'un stade downstaging et le TRG étaient les facteurs anatomopathologiques associés au nombre de ganglions examinés. Le détail de ces résultats est résumé dans le **Tableau 17**.

Tableau 17: Facteurs anatomopathologiques associés au nombre de ganglions retrouvés après radiochimiothérapie

Caractéristiques	Nombre de patients	Moyenne de ganglions	P
Diamètre tumoral* :			0,0008
> 22 mm	114	14,2 ± 8,7	
≤ 22 mm	114	10,8 ± 5,9	
Stade ypT* :			0,0037
ypT3-4	112	13,9 ± 8,3	
ypT0-2	126	11,0 ± 6,1	
T downstaging* :			0,028
Non	89	13,6 ± 8,3	
Oui	123	11,2 ± 6,6	
Stade ypTNM* :			0,11
0-II	182	12,0 ± 7,5	
III	56	13,7 ± 6,7	
Stage downstaging* :			0,017
Non	77	13,9 ± 7,0	
Oui	149	11,5 ± 7,5	
Emboles lymphatique* :			0,10
Non	195	11,9 ± 7,3	
Oui	39	14,1 ± 7,6	
Emboles vasculaires** :			0,48
Non	205	11 (7 – 16,5)	
Oui	26	11 (8 – 15,25)	
Engaînement périnerveux* :			0,16
Non	196	12,0 ± 7,3	
Oui	38	14,0 ± 7,6	
TRG**:			0,048
TRG 3	29	14 (8,5 – 21)	
TRG 0-2	203	11 (7 – 16)	

ACE: antigène carcino-embryonnaire; ASA: American Society of Anesthesiologists; RCT: radiochimiothérapie; TNM: tumor-node-metastasis ; TRG : Tumor Regression Grade ;* Moyenne ± écart-type; ** Médiane (Q1 - Q3)

II. DONNEES DE SURVIE

1. Facteurs de risque associés à la survie globale

La durée médiane de suivi a été de 26,2 (extrêmes : 0,5-113,4) mois. Les SG à 3 et 5 ans pour l'ensemble de la population étaient respectivement de 89% et 86%. Le score ASA, le stade ypT, le stade ypN, le stade downstaging, le nombre de ganglions examinés, le ratio ganglionnaire, et la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante avaient une valeur de *p*

significative inférieure à 0,05 en analyse univariée. En analyse multivariée, seul l'examen d'au moins 12 ganglions était identifié comme un facteur indépendant associé à une diminution du risque de décès (HR : 0,18 [0,03-0,69], p=0,011). Les résultats des analyses univariée et multivariée des facteurs de risque associés à la SG sont détaillés dans le **Tableau 18**.

Tableau 18: Facteurs de risque associés à la survie globale en analyse univariée et multivariée

Facteur de risque	Survie globale						
	Analyse univariée			Nbre patients	Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	P		HR	IC 95%	P
Sexe			0,10				
Homme	2,34	0,85-8,22					
Femme	1						
Location tumorale			0,37				
Moyenne rectum	1,55	0,61-4,44					
Bas rectum	1						
Score ASA			0,021				0,11
1-2	0,32	0,12-0,84			0,39	0,11-1,23	
3-4	1				1		
ACE, ng/ml			0,86				
≥5	0,88	0,18-3,60					
<5	1						
Age, années			0,11				
≥75	2,73	0,78-7,59					
<75	1						
Chirurgie			0,97				
AAP	1,03	0,33-2,72					
CCS	1						
Résection mésorectum			0,94				
Complète	1,06	0,28-6,91					
Presque complète ou incomplète	1						
Stade ypT			0,040	195			0,42
ypT0-2	0,37	0,12-0,96			0,51	0,08-2,47	
ypT3-4	1				1		
T downstaging			0,26				
Oui	0,53	0,16-1,59					
Non	1						
Stade ypN			0,015				0,20
ypN0	0,32	0,13-0,80			0,31	0,04-1,81	
ypN+	1				1		
Stade downstaging			0,026				0,82
Oui	0,35	0,13-0,88			0,80	0,10-5,76	
Non	1				1		
Nombre ganglions			0,0063				0,011
≥12	0,23	0,05-0,68			0,18	0,03-0,69	
<12	1				1		
Ratio ganglionnaire			0,020				0,96
≥0,20	3,55	1,25-9,00			1,04	0,23-4,65	
<0,20	1				1		
Type de résection			0,13				
R0	0,34	0,11-1,48					
R1	1						
CT adjuvante			0,049				0,95
Oui	2,94	1,00-			0,95	0,24-4,25	
Non	1				1		

AAP: amputation abdomino-périnéale; ACE: antigène carcino-embryonnaire; ASA: American Society of Anesthesiologists; CCS: chirurgie avec conservation sphinctérienne; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; TNM: tumor-node-metastasis; CT: chimiothérapie

2. Facteurs de risque associés à la survie sans récurrence

La durée médiane de SSR dans l'ensemble de la population a été de 107,0 mois avec des taux respectifs de survie sans récurrence à 3 et 5 ans de 72% et 70%. Le type de chirurgie avec ou sans conservation sphinctérienne, le stade ypT, le stade ypN, le T downstaging, le stade downstaging, le nombre de ganglions examinés, le ratio ganglionnaire, et la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante avaient une valeur de p significative inférieure à 0,05 en analyse univariée. En analyse multivariée, 4 facteurs étaient identifiés comme associés de façon indépendante au risque de récurrence métastatique : la réalisation d'une AAP (HR : 3,84 [0,40-5,16], $p=0,0003$), la présence d'un T downstaging (HR : 0,20 [0,06-0,74], $p=0,015$), le stade ypN0 (HR : 0,10 [0,03-0,35], $p=0,0003$) et l'examen d'au moins 12 ganglions (HR : 0,41 [0,19-0,83], $p=0,014$). Les résultats des analyses univariée et multivariée des facteurs de risque associés à la survie sans récurrence sont détaillés dans le **Tableau 19**.

Tableau 19: Facteurs de risque associés à la survie sans récurrence en analyse univariée et multivariée

Facteur de risque	Survie sans récurrence						
	Analyse univariée			Nbre patients	Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	P		HR	IC 95%	P
Sexe			0,87				
Homme	0,95	0,54-1,73					
Femme	1						
Location tumorale			0,45				
Moyenne rectum	0,80	0,46-1,42					
Bas rectum	1						
Score ASA			0,14				
1-2	0,64	0,35-1,16					
3-4	1						
ACE, ng/ml			0,14				
≥5	1,87	0,80-4,43					
<5	1						
Age, années			0,20				
≥75	1,75	0,72-3,68					
<75	1						
Chirurgie			0,0089				0,0003
AAP	2,23	1,23-3,94			3,84	0,40-5,16	
CCS	1				1		
Résection mésorectum			0,35				
Complète	0,68	0,32-1,59					
Presque complète ou incomplète	1						
Stade ypT			<0,0001	191			0,53
ypT0-2	0,29	0,15-0,54			1,54	0,25-1,17	
ypT3-4	1				1		
T downstaging			<0,0001				0,015
Oui	0,24	0,12-0,46			0,20	0,06-0,74	
Non	1				1		
Stade ypN			<0,0001				0,0003
ypN0	0,20	0,11-0,36			0,10	0,03-0,35	
ypN+	1				1		
Stade downstaging			0,0001				0,25
Oui	0,32	0,17-0,58			1,92	0,64-6,40	
Non	1				1		
Nombre ganglions			0,043				0,014
≥12	0,55	0,29-0,98			0,41	0,19-0,83	
<12	1				1		
Ratio ganglionnaire			<0,0001				0,93
≥0,20	4,40	2,31-7,97			0,96	0,39-2,41	
<0,20	1				1		
Type de résection			0,14				
R0	0,56	0,28-1,22					
R1	1						
CT adjuvante			0,0002				0,61
Oui	3,31	1,75-6,71			0,79	0,34-1,97	
Non	1				1		

AAP: amputation abdomino-périnéale; ACE: antigène carcino-embryonnaire; ASA: American Society of Anesthesiologists; CCS: chirurgie avec conservation sphinctérienne; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; TNM: tumor-node-metastasis;CT: chimiothérapie

3. Courbes de survie

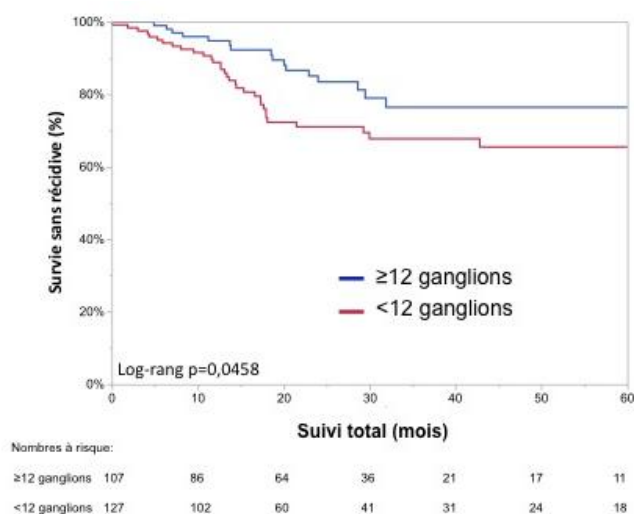
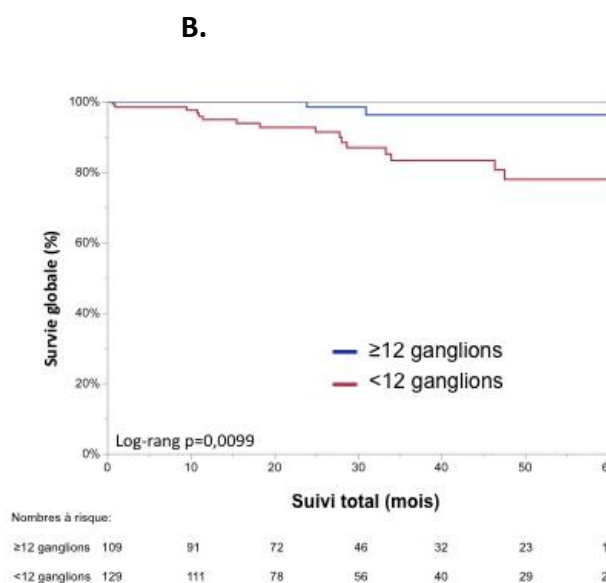
L'analyse de la survie en fonction du nombre de ganglions analysés révèle que :

. La SG à 5 ans pour les patients présentant plus de 12 ganglions analysés est de 96% versus 78% pour les patients présentant moins de 12 ganglions analysés ($p=0,0099$) (**Figure 6A**)

. La SSR à 5 ans pour les patients présentant plus de 12 ganglions analysés est de 76% versus 66% pour les patients présentant moins de 12 ganglions analysés ($p= 0,0458$) (**Figure 6B**) figure ci dessous.

Figure 6 : Survie globale (A) et survie sans récidive (B) des patients en fonction du seuil de 12 ganglions analysés sur la pièce opératoire

A.



Les courbes de SG et de SSR en fonction du stade TNM, du stade ypT, de la présence ou non d'un T downstaging et de la présence ou non d'un stade downstaging sont représentées dans les **Figures 7 à 10**. Il ressort de ces figures que pour chaque sous-catégorie, les patients ayant eu une analyse d'au moins 12 ganglions ont une meilleure survie que les patients dont la pièce opératoire comprenait moins de 12 ganglions.

Figure 7 : Survie globale et survie sans récurrence des patients en fonction du stade TNM et du seuil de 12 ganglions analysés

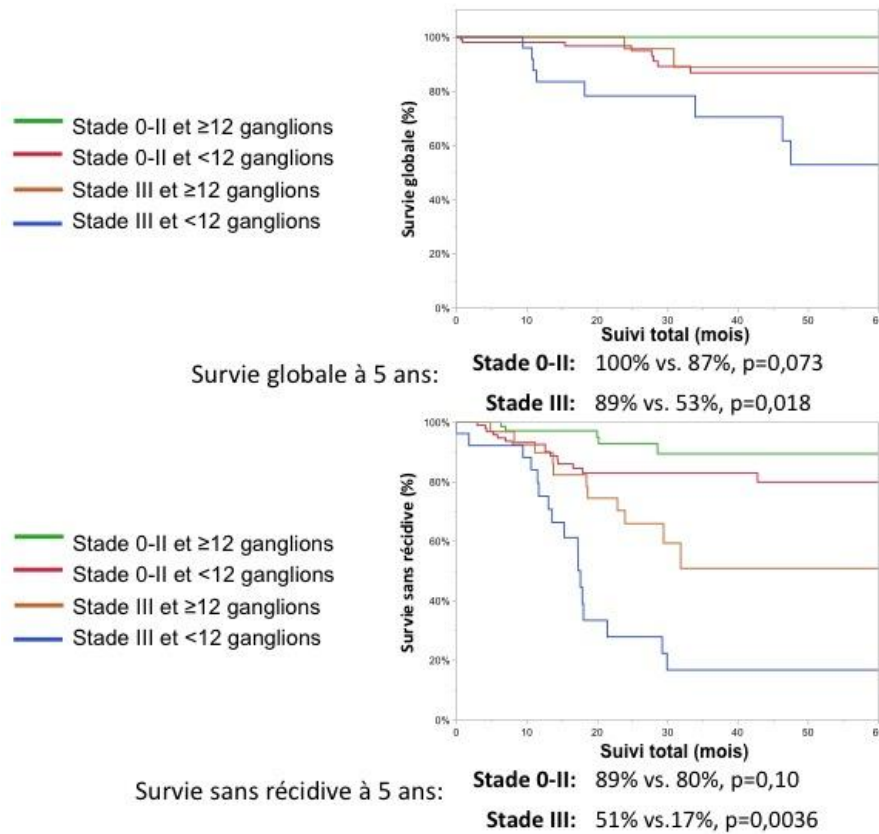


Figure 8 : Survie globale et survie sans récurrence des patients en fonction du stade ypT et du seuil de 12 ganglions analysés

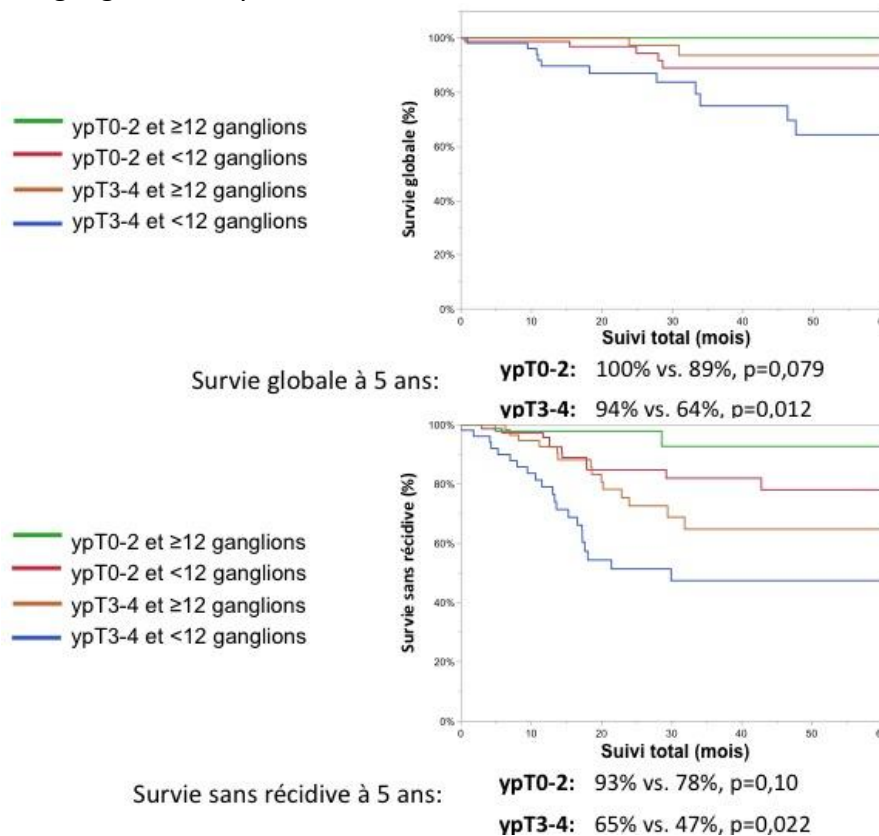


Figure 9 : Survie globale et survie sans récurrence des patients en fonction de la présence d'un T downstaging et du seuil de 12 ganglions analysés

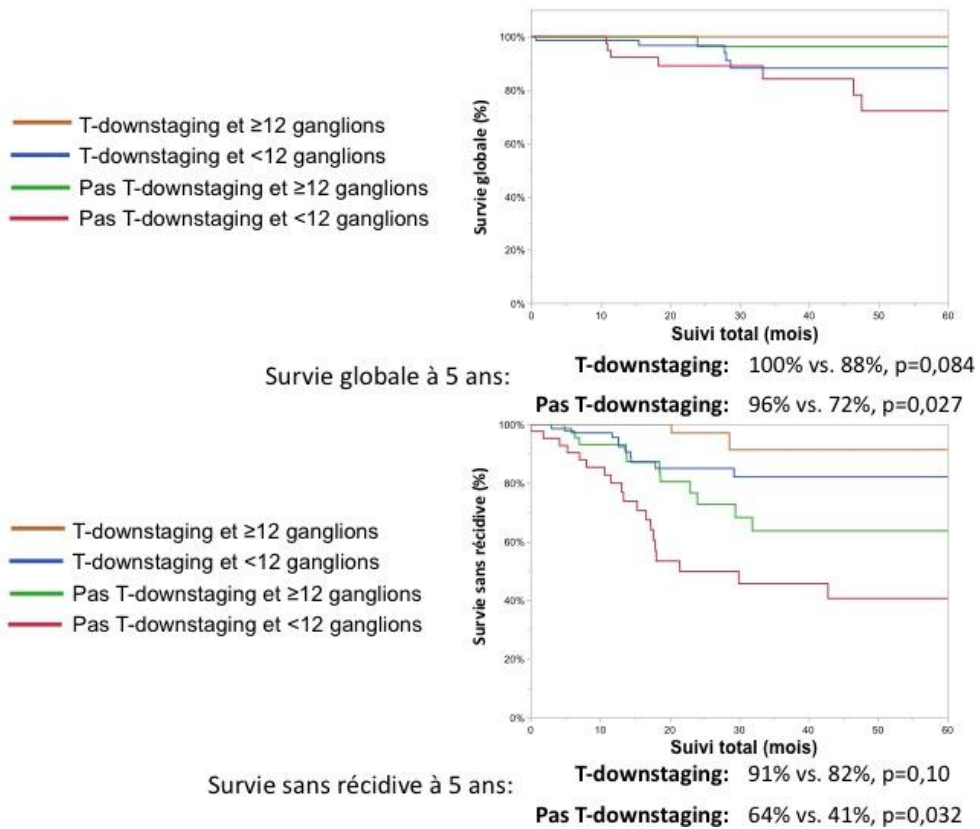
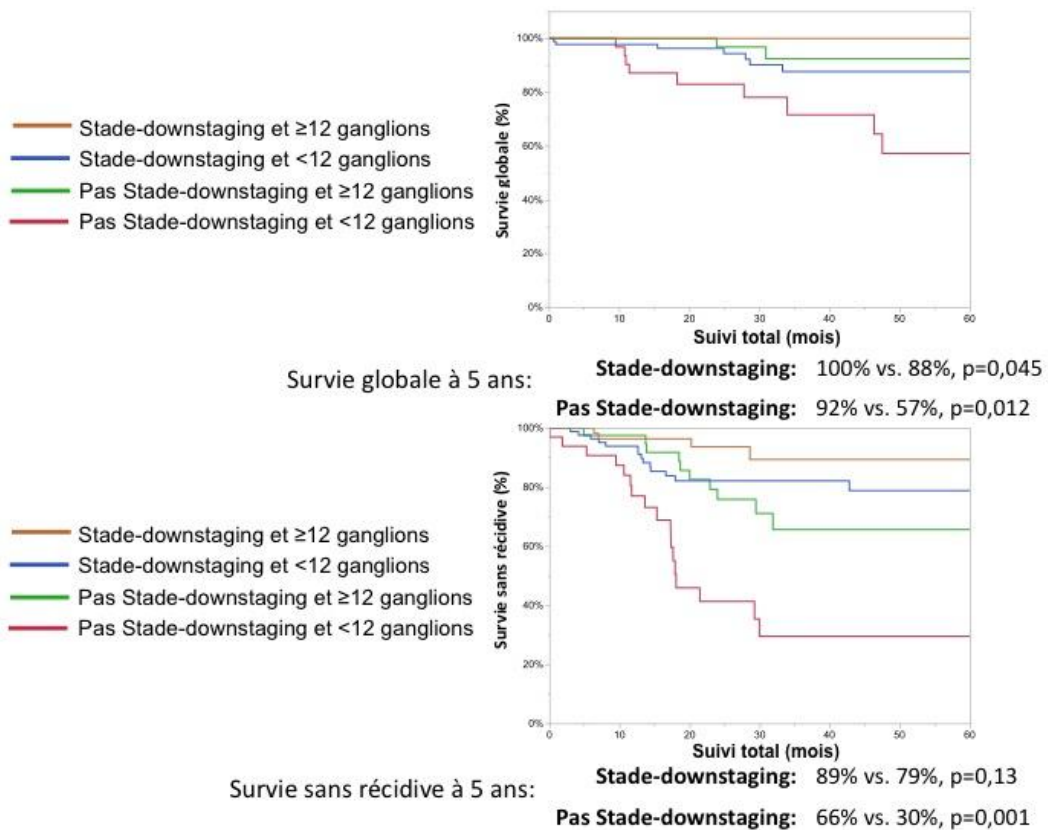


Figure 10 : Survie globale et survie sans récurrence des patients en fonction de la présence d'un stade downstaging et du seuil de 12 ganglions analysés



DISCUSSION

En dépit des progrès récents de la chirurgie du cancer du rectum avec l'ETM et le curage ganglionnaire mésentérique inférieur [74], la RCT reste une composante essentielle de la prise en charge des cancers du rectum, puisqu'elle permet à la fois un downsizing tumoral facilitant la chirurgie et augmentant le taux de conservation sphinctérienne et une diminution du taux de récurrence locale [31, 38, 42, 43, 45].

Elle est aujourd'hui ainsi indiquée, en néoadjuvant, pour les cancers du rectum localement avancés (T3, T4 et/ou N+) avant l'exérèse totale du mesorectum [19, 31, 138-140].

Dans le cancer du côlon, le statut ganglionnaire a été identifié comme le plus important facteur pronostique dont dépend l'indication d'un traitement adjuvant [115, 116, 141]. Il a ensuite été mis en évidence une corrélation entre le nombre de ganglions positifs et la SG. En effet, plus le nombre de ganglions métastatiques augmente plus la SG diminue [117, 142]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans le cancer du rectum. En effet, plus le nombre de ganglions examinés est élevé plus on a de chance d'identifier des ganglions positifs, et les patients ypN0 ont généralement moins de ganglions analysés sur la pièce d'exérèse que les patients ypN+ [143, 144]. Partant du principe qu'un nombre trop faible de ganglions examinés conduirait à l'absence d'identification de ganglions positifs et résulterait ainsi en une sous-stadification (sous-staging tumoral) et impacterait ainsi sur les thérapeutiques post-opératoires (chimiothérapie adjuvante), des recommandations ont été rédigées [145]. Ces recommandations indiquent que pour évaluer efficacement le statut ganglionnaire, un nombre minimum de 12 ganglions analysés est requis [135, 146].

Les buts de cette étude étaient d'évaluer si le nombre de ganglions analysés après RCT était un marqueur de réponse tumorale et de déterminer si le seuil de 12 ganglions avait toujours un impact pronostique après RCT.

I. NOMBRE DE GANGLIONS ANALYSES COMME MARQUEUR DE REPONSE TUMORALE

Plusieurs études ont montré que le nombre de ganglions analysés sur les pièces d'exérèses rectales diminue après RCT [119, 120]. Certaines études ont également montré que le nombre de ganglions positifs ainsi que la taille des ganglions diminuaient après RCT [118,

121, 125, 147]. La réduction du nombre total de ganglions analysés apparaît dose-dépendante et semble moins prononcée après RT seule qu'après RCT. Les données de la littérature évoquent la durée totale de traitement néoadjuvant (durée de la radiothérapie + délais entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie) comme étant le facteur le plus corrélé à la diminution du nombre de ganglions analysés et positifs après RCT [148, 149]. Cette dernière diminue entre 4% et 56 % le nombre total de ganglions analysés et entre 0% et 60% le nombre de ganglions positifs par rapport à des cancers du rectum non traités en néoadjuvant [118, 119, 121, 122, 148, 150].

Il a donc été suggéré que cette diminution du nombre total de ganglions analysés pouvait être expliquée par le downstaging de ganglions métastatiques ainsi que par le downsizing ganglionnaire les rendant plus difficilement analysables [121, 134, 151, 152].

On sait aujourd'hui que les radiations ont un effet sur les ganglions conduisant à l'apoptose lymphocytaire à de faibles doses, à l'atrophie et à la fibrose du stroma à des doses plus élevées. Ainsi, les ganglions irradiés diminuent en taille voire disparaissent sous l'effet de la radiothérapie néoadjuvante [153-155]. Ces résultats suggèrent que la diminution du nombre de ganglions analysés est probablement le reflet d'une bonne réponse tumorale à la radiochimiothérapie [132, 134]. Dans l'étude de Persiani et al. [132], les patients avec un TRG 1 ou 2 (qui dans cette classification correspond à une bonne réponse tumorale) avaient un nombre de ganglions analysés significativement inférieur par rapport aux patients avec un TRG 3 ou 4 (médiane de 6, 6, 8 et 11 respectivement, $p < 0,001$). On peut donc en déduire que le nombre de ganglions retrouvés est un marqueur de réponse tumorale au traitement néoadjuvant. Cette donnée a été confirmée dans notre étude où les patients avec une bonne réponse tumorale (TRG 0-2) avaient significativement moins de ganglions examinés que les patients TRG 3.

II. SEUIL DE DOUZE GANGLIONS COMME FACTEUR PRONOSTIQUE

Le nombre de 12 ganglions est un prérequis indispensable à l'évaluation anatomopathologique du statut ganglionnaire d'une pièce d'exérèse colique et à sa stadification selon les recommandations actuelles de l'AJCC-UICC.

En ce qui concerne le cancer du rectum, ces recommandations peuvent être remises en question pour deux raisons. Premièrement, ces recommandations ont majoritairement été

établies à partir de données concernant des cancers coliques et ont secondairement été extrapolées au cancer du rectum. Cependant, le nombre et la taille des ganglions analysés sur les pièces d'exérèses rectales sont inférieurs à ceux retrouvés sur les pièces d'exérèses coliques [144, 156]. Deuxièmement, il existe une diminution du nombre de ganglions analysés après RCT dans le cancer du rectum ne permettant pas toujours d'atteindre ce nombre minimum requis de 12 ganglions. Dans notre étude, 54% des patients avaient moins de 12 ganglions analysés sur la pièce d'exérèse rectale.

Dans la littérature, le taux de patients présentant moins de 12 ganglions sur la pièce d'exérèse rectale après RCT est variable, de 12 à 95% [118, 125]. On peut alors se poser la question du nombre minimum approprié de ganglions à analyser pour un staging correct dans le cancer du rectum après RCT.

Ce faible nombre de ganglions analysés sur les pièces d'exérèses rectales peut être dû à :

- un défaut de compte par l'anatomopathologiste [133, 157]
- une exérèse incomplète du mésorectum par le chirurgien [126, 158]
- une réponse histologique à la RCT rendant difficile l'analyse anatomopathologique [154, 155]
- des facteurs liés au patient tels que le sexe, l'âge, l'IMC, le statut immunitaire [124, 126, 133].

Dans notre étude, un âge supérieur à 70 ans, l'adjonction d'oxaliplatine en néoadjuvant et un délai supérieur à 11 semaines entre la fin de la RCT et la chirurgie étaient des facteurs significativement associés à une diminution du nombre de ganglions examinés. De la même façon, le diamètre tumoral maximal, le stade ypT, le T downstaging, le stade downstaging et le TRG ont été identifiés comme des facteurs anatomopathologiques associés au nombre de ganglions examinés.

Dans la littérature, d'autres facteurs ont été identifiés comme pouvant influencer le nombre de ganglions analysés en dehors de la RCT néoadjuvante et des facteurs liés au patients sus-cités. Il s'agirait du stade pT et du degré de différenciation tumorale [120, 124, 126, 133, 159].

Plusieurs études ont mis en évidence l'absence d'influence du nombre de ganglions analysés sur les pièces d'ETM après RCT néoadjuvante sur la SG et la SSR [122, 127, 132, 134, 147].

Cependant, d'autres travaux ont souligné que les patients présentant moins de 7 ganglions analysés et non métastatiques (ypN0) avaient un plus mauvais pronostic [131, 160]. Dans notre étude, le nombre de ganglions analysés influence la SG et la SSR à 5 ans. Les patients présentant plus de 12 ganglions analysés ont une meilleure SG (96% vs 78%, $p=0,0099$) et SSR (76% vs 66%, $p=0,0458$) que ceux présentant moins de 12 ganglions. Ce résultat va dans le même sens que l'étude de Luna-Perez et al. [161]. Dans ce travail, 210 patients présentant un cancer du rectum localement avancé traité par RCT néoadjuvante ont été étudiés et parmi eux, ceux qui présentaient plus de 11 ganglions avaient une survie spécifique au cancer à 5 ans plus élevée que les patients présentant moins de 11 ganglions analysés (69,6% vs. 48%, $p=0,02$).

Ces résultats peuvent être expliqués par une diminution du nombre de ganglions totaux et du nombre de ganglions positifs analysés après RCT conduisant à une mauvaise stadification des patients qui de ce fait ne bénéficient pas de traitement adjuvant et voient leur pronostic s'aggraver (phénomène de migration de stade). Dans l'actualisation des RPC sur le cancer du rectum, ce critère du nombre total de ganglions analysés n'est pas pris en compte dans l'algorithme décisionnel pour la prescription d'une chimiothérapie postopératoire pour les tumeurs de stade II [19, 93], alors qu'il fait partie des données à prendre en compte pour définir les tumeurs de stade II à haut risque de récurrence dans le cancer du côlon [162]. En regardant notre pratique, ce critère n'était effectivement pas un élément décisionnel, puisqu'environ 50% des patients avec une tumeur de stade II dans cette série ont reçu une chimiothérapie adjuvante, indépendamment de cette valeur seuil de 12 ganglions examinés.

Notre étude est critiquable sur plusieurs points. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, donc de faible niveau de preuve. De plus, celle-ci a été menée sur des patients opérés sur une période de 14 années consécutives pendant lesquelles la technique chirurgicale et l'analyse anatomopathologique ont pu être modifiées. Notamment, d'un point de vue histologique, l'interprétation des nodules tumoraux dans le mésorectum s'est modifiée au cours des années. Pendant un temps, les nodules de moins de 3 mm étaient considérés comme une extension de la tumeur elle-même, et pris en compte dans l'évaluation du stade pT, correspondant à un stade pT3. Depuis les dernières éditions de la classification TNM, les nodules tumoraux d'aspect rond sont considérés comme des

ganglions. Ce changement d'interprétation a pu avoir une influence sur l'analyse de nombre total de ganglions. Enfin, un manque de données sur les patients perdus de vue et l'absence de recul suffisant (5 ans) pour les patients opérés après 2012 peuvent être source de biais.

CONCLUSION

Nous rapportons une série rétrospective de 238 patients opérés d'un adénocarcinome du moyen-bas rectum après RCT néoadjuvante, sur une période de 2001 à 2015, au sein du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. Cette étude a montré qu'un nombre plus faible de ganglions était retrouvé dans les pièces d'exérèse rectale des patients présentant des signes de bonne réponse à la RCT néoadjuvante. Ces facteurs anatomopathologiques de bonne réponse au traitement néoadjuvant comprenaient un petit diamètre tumoral, un petit stade ypT, la présence d'un T downstaging ou d'un stade downstaging par rapport à l'évaluation morphologique initiale, et le stade TRG. Un faible nombre de ganglions sur la pièce opératoire après RCT néoadjuvante ne doit donc pas être considéré comme un marqueur de mauvaise résection chirurgicale, mais comme étant le reflet d'une bonne réponse au traitement néoadjuvant. De plus, ce travail a permis de mettre en évidence qu'un seuil de 12 ganglions sur la pièce de proctectomie était un marqueur pronostique, que ce soit pour la SG ou la SSR. Ainsi, même en cas de réponse histologique, ce seuil de 12 ganglions pourrait donc être un marqueur supplémentaire à prendre en compte en cas de discussion d'une chimiothérapie adjuvante, notamment pour les tumeurs de stade II.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les cancers en France - Edition 2015 - Ref : ETKFRANCE16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 16 août 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015>.
2. Bhangu A, Kiran RP, Slesser A et al. Survival after resection of colorectal cancer based on anatomical segment of involvement. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4161-4168.
3. The International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3). Disponible sur: <http://codes.iarc.fr/usingicdo.php>.
4. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, Bouvier A-M, Colonna M, Bossard N, Woronoff A-S, Grosclaude P. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 274 p. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>.
5. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010; 28: 256-263.
6. Bouvier AM, Launoy G. [Epidemiology of colorectal cancer]. *Rev Prat* 2015; 65: 767-773.
7. Cancer Incidence in Five Continents Vol. X. Disponible sur: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp164/CI5volX-15.pdf>.
8. Jung B, Pahlman L, Johansson R, Nilsson E. Rectal cancer treatment and outcome in the elderly: an audit based on the Swedish Rectal Cancer Registry 1995-2004. *BMC Cancer* 2009; 9: 68.
9. Bouvier AM, Launoy G, Lepage C, Faivre J. Trends in the management and survival of digestive tract cancers among patients aged over 80 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 233-241.
10. Chang GJ, Skibber JM, Feig BW, Rodriguez-Bigas M. Are we undertreating rectal cancer in the elderly? An epidemiologic study. *Ann Surg* 2007; 246: 215-221.
11. Endreseth BH, Romundstad P, Myrvold HE et al. Rectal cancer treatment of the elderly. *Colorectal Dis* 2006; 8: 471-479.

12. Esnaola NF, Stewart AK, Feig BW et al. Age-, race-, and ethnicity-related differences in the treatment of nonmetastatic rectal cancer: a patterns of care study from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3036-3047.
13. Law WL, Choi HK, Ho JW et al. Outcomes of surgery for mid and distal rectal cancer in the elderly. *World J Surg* 2006; 30: 598-604.
14. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE et al. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 2008; 9: 494-501.
15. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6: 462-469.
16. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J et al. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; 7: 51-57.
17. Rutten H, den Dulk M, Lemmens V et al. Survival of elderly rectal cancer patients not improved: analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2295-2300.
18. Dekker JW, van den Broek CB, Bastiaannet E et al. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1533-1539.
19. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis* 2017; 19: 115-122.
20. Bipat S, Glas AS, Slors FJ et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004; 232: 773-783.
21. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2212-2223.
22. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1271-1280.
23. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG et al. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. *Br J Surg* 1997; 84: 1731-1736.
24. Nielel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257: 674-684.

25. van de Velde CJ, Boelens PG, Borrás JM et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1 e1-1 e34.
26. Brush J, Boyd K, Chappell F et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15: 1-192, iii-iv.
27. Sasikumar A, Bhan C, Jenkins JT et al. Systematic Review of Pelvic Exenteration With En Bloc Sacrectomy for Recurrent Rectal Adenocarcinoma: R0 Resection Predicts Disease-free Survival. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 346-352.
28. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-1482.
29. Roels S, Duthoy W, Haustermans K et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1129-1142.
30. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72: 15-24.
31. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
32. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 895-903.
33. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5620-5627.
34. Portier G. [Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. How should neoadjuvant therapies be chosen?]. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31 Spec No 1: 1S23-33, 21S89-91.
35. Mignanelli ED, de Campos-Lobato LF, Stocchi L et al. Downstaging after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: is there more (tumor) than meets the eye? *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 251-256.
36. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V 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; 11: 835-844.

37. Shihab OC, Moran BJ, Heald RJ et al. MRI staging of low rectal cancer. *Eur Radiol* 2009; 19: 643-650.
38. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.
39. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-507.
40. Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 476-492.
41. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926-1933.
42. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID 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; 246: 693-701.
43. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575-582.
44. Swedish Rectal Cancer T, Cedermark B, Dahlberg M et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
45. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625.
46. Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4169-4182.
47. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4558-4565.
48. Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2773-2780.
49. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1927-1934.
50. Rodel C, Liersch T, Becker H et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in

locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 679-687.

51. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. *J Clin Oncol* 2014; 32: (suppl; abstr 3501).

52. Rodel C, Graeven U, Fietkau R et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 979-989.

53. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579-588.

54. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2396.

55. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1119-1124.

56. Cancer, Leukemia Group B, Ryan DP et al. Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2557-2562.

57. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1638-1644.

58. Gollins S, Sun Myint A, Haylock B et al. Preoperative chemoradiotherapy using concurrent capecitabine and irinotecan in magnetic resonance imaging-defined locally advanced rectal cancer: impact on long-term clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1042-1049.

59. Landry JC, Feng Y, Cohen SJ et al. Phase 2 study of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: ECOG 3204. *Cancer* 2013; 119: 1521-1527.

60. Helbling D, Bodoky G, Gautschi O et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol* 2013; 24: 718-725.

61. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 448-453.
62. Tran CL, Udani S, Holt A et al. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006; 192: 873-877.
63. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2661-2667.
64. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1181-1188.
65. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 582-589.
66. de Campos-Lobato LF, Geisler DP, da Luz Moreira A et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 444-450.
67. Evans J, Tait D, Swift I et al. Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: the need for a prospective randomized trial? *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1251-1259.
68. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K et al. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg* 2011; 254: 97-102.
69. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2833-2841.
70. Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013; 100: 933-939.
71. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 918-928.
72. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Ann Surg* 2016; 263: 458-464.
73. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016.

74. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616.
75. Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J et al. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 1112-1115.
76. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T et al. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82: 1031-1033.
77. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 210-218.
78. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1324-1332.
79. Lange MM, Buunen M, van de Velde CJ, Lange JF. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie. A review. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1139-1145.
80. Bonnet S, Berger A, Hentati N et al. High tie versus low tie vascular ligation of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer surgery: impact on the gain in colon length and implications on the feasibility of anastomoses. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 515-521.
81. Rutegard M, Hemmingsson O, Matthiessen P, Rutegard J. High tie in anterior resection for rectal cancer confers no increased risk of anastomotic leakage. *Br J Surg* 2012; 99: 127-132.
82. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K et al. Randomized clinical trial of defaecatory function after anterior resection for rectal cancer with high versus low ligation of the inferior mesenteric artery. *Br J Surg* 2015; 102: 501-508.
83. Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3163-3172.
84. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014; 113: 223-229.
85. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 696-701.

86. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 184-190.
87. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4379-4386.
88. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 200-207.
89. Hong YS, Nam BH, Kim KP 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; 15: 1245-1253.
90. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014; 25: 1356-1362.
91. Rodel C, Liersch T, Fietkau R et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014 (suppl; abstr 3500); 32.
92. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. *J Clin Oncol* 2014 (suppl; abstr 3501); 32.
93. Manceau G, André T, Taieb J, Quero L. Recommandations pour la pratique clinique Cancer du rectum. *Côlon & Rectum* 2016; 10: 55-61.
94. Tilly C, Lefevre JH, Svrcek M et al. R1 rectal resection: look up and don't look down. *Ann Surg* 2014; 260: 794-799; discussion 799-800.
95. Debove C, Maggiori L, Chau A et al. What happens after R1 resection in patients undergoing laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer? A study in 333 consecutive patients. *Colorectal Dis* 2015; 17: 197-204.
96. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1729-1734.

97. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8688-8696.
98. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 19-23.
99. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002; 236: 75-81.
100. Arredondo J, Baixauli J, Beorlegui C et al. Prognosis factors for recurrence in patients with locally advanced rectal cancer preoperatively treated with chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 416-421.
101. Liersch T, Langer C, Ghadimi BM et al. Lymph node status and TS gene expression are prognostic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4062-4068.
102. Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2766-2772.
103. Hohenberger W, Bittorf B, Papadopoulos T, Merkel S. Survival after surgical treatment of cancer of the rectum. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 363-372.
104. Chand M, Evans J, Swift RI et al. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer. *Ann Surg* 2015; 261: 473-479.
105. Chand M, Bhangu A, Wotherspoon A et al. EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 858-863.
106. Hogan J, Chang KH, Duff G et al. Lymphovascular invasion: a comprehensive appraisal in colon and rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 547-555.
107. Lee JH, Jang HS, Kim JG et al. Lymphovascular invasion is a significant prognosticator in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1213-1221.
108. Cienfuegos JA, Rotellar F, Baixauli J et al. Impact of perineural and lymphovascular invasion on oncological outcomes in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 916-923.
109. Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? *Eur J Cancer* 2012; 48: 1781-1790.
110. Shia J, McManus M, Guillem JG et al. Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 127-134.

111. Quirke P, Steele R, Monson 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; 373: 821-828.
112. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003; 4: 695-702.
113. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH et al. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999; 86: 1164-1170.
114. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P et al. What is a safe distal resection margin in rectal cancer patients treated by low anterior resection without preoperative radiotherapy? *Colorectal Dis* 2012; 14: e48-55.
115. Prandi M, Lionetto R, Bini A et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002; 235: 458-463.
116. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 65-71.
117. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3570-3575.
118. Wichmann MW, Muller C, Meyer G et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 206-210.
119. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 426-431.
120. Peschard F, Benoist S, Julie C et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg* 2008; 248: 1067-1073.
121. Rullier A, Laurent C, Capdepon M et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 45-50.
122. Doll D, Gertler R, Maak M et al. Reduced lymph node yield in rectal carcinoma specimen after neoadjuvant radiochemotherapy has no prognostic relevance. *World J Surg* 2009; 33: 340-347.
123. de la Fuente SG, Manson RJ, Ludwig KA, Mantyh CR. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer reduces lymph node harvest in proctectomy specimens. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 269-274.

124. Ha YH, Jeong SY, Lim SB et al. Influence of preoperative chemoradiotherapy on the number of lymph nodes retrieved in rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 252: 336-340.
125. Latkauskas T, Lizdenis P, Janciauskiene R et al. Lymph node retrieval after resection of rectal cancer following preoperative chemoradiotherapy. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46: 299-304.
126. Morcos B, Baker B, Al Masri M et al. Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 345-349.
127. Govindarajan A, Gonen M, Weiser MR et al. Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4568-4573.
128. Damin DC, Rosito MA, Contu PC et al. Lymph node retrieval after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1573-1580.
129. Scabini S, Montecucco F, Nencioni A et al. The effect of preoperative chemoradiotherapy on lymph nodes harvested in TME for rectal cancer. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 292.
130. Amajoyi R, Lee Y, Recio PJ, Kondylis PD. Neoadjuvant therapy for rectal cancer decreases the number of lymph nodes harvested in operative specimens. *Am J Surg* 2013; 205: 289-292; discussion 292.
131. La Torre M, Mazzuca F, Ferri M et al. The importance of lymph node retrieval and lymph node ratio following preoperative chemoradiation of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013; 15: e382-388.
132. Persiani R, Biondi A, Gambacorta MA et al. Prognostic implications of the lymph node count after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *Br J Surg* 2014; 101: 133-142.
133. Mekenkamp LJ, van Krieken JH, Marijnen CA et al. Lymph node retrieval in rectal cancer is dependent on many factors--the role of the tumor, the patient, the surgeon, the radiotherapist, and the pathologist. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1547-1553.
134. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3398-3406.
135. Edge SBB DR, Compton CC, Fritz AG, Green FL, Trotti A, ed *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New York : Springer, 2010.
136. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213.
137. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; 147: 339-351.

138. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.
139. National Comprehensive Cancer N. NCCN guideline updates: colon and rectal cancers, version 1.2004. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2: 284-285.
140. Camma C, Giunta M, Fiorica F et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008-1015.
141. Kobayashi H, Ueno H, Hashiguchi Y, Mochizuki H. Distribution of lymph node metastasis is a prognostic index in patients with stage III colon cancer. *Surgery* 2006; 139: 516-522.
142. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8706-8712.
143. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 157-163.
144. Wong JH, Severino R, Honnebier MB et al. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2896-2900.
145. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 179-189.
146. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer du rectum. Dernière mise à jour le 01/03/2016. Disponible sur: <http://www.tncd.org/>.
147. Klos CL, Shellito PC, Rattner DW et al. The effect of neoadjuvant chemoradiation therapy on the prognostic value of lymph nodes after rectal cancer surgery. *Am J Surg* 2010; 200: 440-445.
148. Sermier A, Gervaz P, Egger JF et al. Lymph node retrieval in abdominoperineal surgical specimen is radiation time-dependent. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 29.
149. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 279-286.
150. Wijesuriya RE, Deen KI, Hewavisenthi J et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer down-stages the tumor but reduces lymph node harvest significantly. *Surg Today* 2005; 35: 442-445.
151. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K 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; 44: 1274-1280.

152. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A et al. Downstaging without complete pathologic response after neoadjuvant treatment improves cancer outcomes for cIII but not cII rectal cancers. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1758-1766.
153. Sprenger T, Rothe H, Homayounfar K et al. Preoperative chemoradiotherapy does not necessarily reduce lymph node retrieval in rectal cancer specimens--results from a prospective evaluation with extensive pathological work-up. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 96-103.
154. Fajardo LF. Effects of ionizing radiation on lymph nodes. A review. *Front Radiat Ther Oncol* 1994; 28: 37-45.
155. Shvero J, Koren R, Marshak G et al. Histological changes in the cervical lymph nodes after radiotherapy. *Oncol Rep* 2001; 8: 909-911.
156. Yao YF, Wang L, Liu YQ et al. Lymph node distribution and pattern of metastases in the mesorectum following total mesorectal excision using the modified fat clearing technique. *J Clin Pathol* 2011; 64: 1073-1077.
157. Evans MD, Barton K, Rees A et al. The impact of surgeon and pathologist on lymph node retrieval in colorectal cancer and its impact on survival for patients with Dukes' stage B disease. *Colorectal Dis* 2008; 10: 157-164.
158. Wright FC, Law CH, Last L et al. Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 903-909.
159. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg* 2008; 248: 968-978.
160. Tsai CJ, Crane CH, Skibber JM et al. Number of lymph nodes examined and prognosis among pathologically lymph node-negative patients after preoperative chemoradiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117: 3713-3722.
161. Luna-Perez P, Rodriguez-Ramirez S, Alvarado I et al. Prognostic significance of retrieved lymph nodes per specimen in resected rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Arch Med Res* 2003; 34: 281-286.
162. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer du côlon non métastatique. Dernière mise à jour le 02/11/2016. Disponible sur: <http://www.tncd.org/>.

Titre (français) :

Le nombre de ganglions examinés après radiochimiothérapie pour cancer du rectum est un marqueur de bonne réponse au traitement néoadjuvant mais reste un facteur pronostique.

Résumé (français) :

Introduction :

Un minimum de 12 ganglions (gg) analysés est recommandé pour obtenir un staging correct après chirurgie pour cancer du côlon. Cette recommandation a été étendue au cancer du rectum mais sans étude spécifique pour cette localisation tumorale. Cependant, après radiochimiothérapie (RCT) néoadjuvante, le nombre de ganglions analysés diminue.

Les buts de cette étude étaient d'évaluer si le nombre de gg analysés après RCT était un marqueur de réponse tumorale au traitement néoadjuvant, et de déterminer si le seuil de 12 gg analysés avait un impact pronostique après RCT.

Matériel et Méthodes :

Les patients atteints de cancers du rectum non métastatiques traités par RCT puis opérés à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière entre janvier 2001 et décembre 2015 ont été inclus de manière rétrospective.

Résultats :

Au total, 238 patients ont été inclus. Un âge > 70 ans, l'oxaliplatine et un délai \geq 11 semaines entre la fin de la RCT et la chirurgie étaient les 3 facteurs cliniques significativement associés à une diminution du nombre de gg examinés. Le diamètre tumoral maximal, le stade ypT, la présence d'un T downstaging, d'un stade downstaging et le TRG étaient les facteurs histologiques associés au nombre de gg examinés.

La durée médiane de suivi a été de 26,2 (extrêmes : 0,5-113,4) mois. En multivariée, l'examen d'au moins 12 gg était un facteur indépendant associé à une augmentation de la survie globale ($p=0,011$) et de la survie sans récurrence ($p=0,014$).

Conclusion :

Après RCT, le nombre de gg examinés est un facteur de bonne réponse tumorale mais demeure un facteur pronostique indépendant qui pourrait être pris en compte pour l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

Mots clés (français) : cancer du rectum, nombre de ganglions, radiochimiothérapie néoadjuvante, facteur pronostique, réponse tumorale.

Title (english) :

The number of lymph nodes examined after chemoradiotherapy for rectal cancer is a marker of good response to neoadjuvant therapy but remains a prognostic factor.

Abstract (english) :

Background :

A minimum of 12 examined lymph nodes (LN) is recommended to ensure adequate staging after colon cancer surgery. This recommendation has been extended to rectal cancer, but without specific study for this tumor localization. However, after neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT), the number of LN analyzed decreases.

The aim of this study was to assess whether the number of LN analyzed after CRT is a marker of good tumor response to neoadjuvant therapy and whether the threshold of 12 LN analyzed has a prognostic impact after CRT.

Methods :

Data from patients who underwent neoadjuvant CRT followed by surgery for resectable rectal cancer from January 2001 to December 2015 at La Pitié Salpêtrière hospital were reviewed retrospectively.

Results :

A total of 238 patients were included. Age over 70 years, addition of oxaliplatin to neoadjuvant CRT and a time interval of \geq 11 weeks between the end of neoadjuvant CRT and surgery were the three clinical factors significantly associated with a decreased number of LN examined. Tumoral size, ypT stage, T downstaging, stage downstaging and TRG were all histological factors associated with a decreased number of LN examined.

The median follow-up was 26,2 months (range: 0,5-113,4 months). After multivariate analysis, examination of at least 12 LN was identified as an independent prognostic factor associated with overall survival ($p=0,011$) and disease-free survival ($p=0,014$).

Conclusion :

After neoadjuvant CRT, the number of LN examined is a factor of good tumor response but remains an independent prognostic factor that could be taken into account for the indication of adjuvant chemotherapy.

Keywords (english) : rectal cancer, lymph node, preoperative chemoradiotherapy, prognostic factor, tumoral response.

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