

Thèse

Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat en
Sciences Médicales Chirurgie Générale

Thème

FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE LA RÉPONSE HISTOLOGIQUE AU TRAITEMENT NÉOADJUVANT DANS LE CANCER DU MOYEN ET DU BAS RECTUM

Service de Chirurgie Générale
Centre Hospitalo-Universitaire de Bejaïa

Présentée par
Dr NADIR SIFOUR
Maitre-assistant en chirurgie générale

Date de soutenance : le 05 décembre 2024

devant le jury composé de :

Pr Chakib ABI-AYAD ----- Président
Pr Djamel BENAIBOUCHE ----- Directeur de thèse
Pr Omar BAFDEL ----- Examineur
Pr Khadidja BOUDAOUZ ----- Examinatrice
Pr Hassan MAHIOU ----- Examineur
Pr Salim BELKHERCHI ----- Examineur

Année 2024

Remerciements

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements au Pr C.ABI-AYAD, professeur en chirurgie générale et doyen de la faculté de médecine de TLEMCEM, président du jury, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette soutenance. Sa bienveillance et ses conseils avisés ont grandement contribué à l'amélioration de ce travail.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à mon maître et directeur de thèse, le Pr D. BENAIBOUCHE, Chef de service de Chirurgie générale au C.H.U. de Béjaia. Son soutien indéfectible, sa disponibilité constante, ainsi que son expertise et ses conseils avisés ont été déterminants pour la réussite de ce travail de recherche. Je lui adresse mes sincères remerciements pour son accompagnement précieux et ses encouragements tout au long de ce projet.

Je remercie également chaleureusement les membres du jury :

- ✓ Pr O. BAFDEL professeur en chirurgie générale à la faculté de médecine de BATNA
- ✓ Pr K. BOUDAUD professeur en radiothérapie à la faculté de médecine de SETIF
- ✓ Pr H. MAHIOU professeur en hépato gastroentérologie à la faculté de médecine d'ALGER
- ✓ Pr S. BELKHERCHI professeur en chirurgie générale à la faculté de médecine de BEJAIA

Pour avoir accepté d'évaluer mon travail. Vos remarques et suggestions précieuses ont été d'une grande aide et ont permis d'enrichir cette recherche de manière significative.

Votre expertise et votre soutien tout au long de ce processus ont été une véritable source de motivation et d'encouragement. Merci infiniment pour le temps et l'attention que vous avez consacrés à l'examen de ce travail.

Ce travail de recherche n'aurait pas pu être mené à son terme sans le soutien et l'accompagnement de plusieurs personnes auxquelles je me dois d'exprimer ma profonde gratitude.

Tout d'abord je tiens à présenter mes sincères remerciements à mon Directeur de thèse le Professeur BENAIBOUCHE, Chef de service Chirurgie générale du C.H.U. de Béjaia, pour son soutien et sa disponibilité permanente, mais aussi pour son expertise et ses précieux conseils qui ont grandement contribué à l'aboutissement de ce travail de recherche.

Mes vifs remerciements s'adressent également aux collègues Chirurgiens le Professeur BELKHERCHI, le Docteur BENKHELAT, le docteur BENZAIÏ, le Docteur HAKIMI et le Docteur MOUSSI, aux médecins Résidents et Internes du service pour leur dévouement et leurs contributions.

Médecins du service d'Anesthésie-Réanimation, à travers leurs pertinentes remarques et suggestions qui ont été d'un apport très appréciable pour l'enrichissement de cette thèse.

Je tiens aussi à remercier vivement le Personnel du Service de Radiothérapie du Centre Anti- Cancer (C.A.C.) de Sétif, singulièrement le Professeur BOUDAOUUD, tout en lui témoignant ma profonde reconnaissance pour l'attention qu'elle a bien voulu porter à ce travail.

Ainsi le docteur CHAABANE épidemiologue au CHU Tipaza pour l'accueil et sa constante disponibilité.

Enfin, je suis infiniment gré aux Personnels du Service de Chirurgie générale, notamment ceux du bloc opératoire, et au Personnel paramédical et administratif du C.H.U. de Béjaia

Dédicaces

À la mémoire de mon défunt père, dont l'amour et les enseignements restent profondément ancrés en moi et m'inspirent chaque jour. Il demeure, à travers tout ce qu'il m'a transmis, une source inépuisable de force et d'inspiration.

À ma précieuse maman, source infinie de douceur, de tendresse et de soutien indéfectible. Son amour et sa présence ont toujours été un refuge pour moi, m'offrant la sécurité et l'encouragement nécessaires pour affronter les défis de la vie.

À celle qui a toujours cru en moi et m'a encouragé, ma chère et tendre épouse, dont l'amour et la patience m'accompagnent à chaque instant de ma vie. Je la remercie du fond du cœur pour son soutien inconditionnel, et je ne pourrai jamais lui exprimer assez de gratitude pour tout ce qu'elle fait pour moi au quotidien. J'ai une chance immense de l'avoir à mes côtés.

À mes deux merveilleux enfants, Dana et Adam, qui illuminent chaque jour de ma vie et incarnent ma plus grande source de fierté et de bonheur. Vous êtes la raison pour laquelle je me lève chaque matin avec le cœur rempli d'amour, et rien ne pourrait égaler la joie que vous apportez à mon existence.

À mes frères et sœurs, dont le soutien indéfectible et l'affection sincère ont été des piliers tout au long de mon parcours. Vous avez toujours été présents, à mes côtés, dans les moments de joie comme dans les épreuves, apportant réconfort, encouragement et amour. Votre présence dans ma vie est une source de force et de stabilité, et je suis profondément reconnaissant pour les liens précieux que nous partageons. Ensemble, nous avons grandi, appris et surmonté bien des défis, et c'est cette complicité fraternelle qui m'a soutenu et enrichi à chaque étape de mon chemin.

À ma belle-famille, pour l'accueil chaleureux qu'ils m'ont réservé dès le premier jour, pour la confiance qu'ils m'ont accordé et pour le soutien constant qu'ils m'offrent. Leur générosité, leur bienveillance et leur présence à mes côtés sont inestimables, et je suis profondément reconnaissant de faire partie de cette famille si aimante et unie.

Liste des abréviations

5-FU: 5-Fluoro-Uracil

AAP: Amputation Abdomino-Périnéale

ACE : antigène carcinoembryonnaire

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ASA : american society of anesthesiology : société américaine d'anesthésiologie

BAX: BCL-2 Associated X

BMI : indice de masse corporelle

BRAF: V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CAP: College of American Pathologists

CCR: Cancer Colorectal

CDX2: Caudal type homeobox 2

CIMP-H: CpG Island Methylator Phenotype- High

CIMP-L: CpG Island Methylator Phenotype- Low

CMS : Consensus Molecular Subtypes

CRM: Marge de Résection Circonférentielle

DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase

EER: Echographie Endorectale

EGFR: Epidermal Growth Factor

EMR: Endoscopic Mucosal Resection

ESD: Endoscopic sub-mucosal dissection

ETM: Exérèse Totale du Mésorectum

GIST: Gastro-Intestinal Stromal Tumor

Gy : unité de mesure gray

HES: Hématoxyline Eosine Safran

HNPCC: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

INCa: Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LARS : low anterior resection syndrom : syndrome de résection antérieure du rectum

LOH: Lost Of Heterozygosity

MA : marge anale

MANEC: Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma

MLH1: MutL homolog 1
MMR: MisMatch Repair
MSH2: mutS homolog 2
MSH6: mutS homolog 6
MSI-H: Microsatellite Instability- High
MSI-L: Microsatellite Instability- Low
MSS: Microsatellite Stable
MUTYH: mutY DNA glycosylase
MYC: MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor
N+ : statut ganglionnaire positif
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
OIA : occlusion intestinale aigue
p53: Protéine p53
PAF: Polypose Adénomateuse Familiale
PET SCAN : tomодensitométrie par émission de positron
PMS2: PMS1 homolog 2, mismatch repair system component
RAS: Rat Sarcoma Virus
RC : réponse complète
RCP: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCT : radiochimiothérapie
RIS: Résection Inter-Sphinctérienne
RT : Radiothérapie
Sm : envahissement de la sous muqueuse
SNCA-H: Somatic Copy Number Alterations-High
SNCA-L: Somatic Copy Number Alterations-Low
TDM: Tomодensitométrie
TEM: Transanal Endoscopic Microsurgery
TGF β : Transforming Growth Factor Beta
Tis : tumeur in situ
TME : total mesorectum excision : exérèse totale du méso rectum
TNCD : thesaurus national de cancérologie digestive
TNM : tumor nodes metastases : Tumeur adénopathie métastases

TR : toucher rectal

TRG : tumor regression grade : grade de régression tumorale

WHO: World Health Organization

WNT: Wnt family member

WT: Wild-Type

ypTNM : classification histologique sur pièce opératoire

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification TNM 8 (2017) -----	30
Tableau 2 : stades TNM -----	31
Tableau 3 : Classification moléculaire CMS des CCR -----	36
Tableau 4 : répartition des patients selon la classification ASA -----	80
Tableau 5 : répartition des patients selon le score OMS -----	80
Tableau 6 : répartition des patients selon le score Karnofsky -----	81
Tableau 7 : Répartition des patients selon les antécédents -----	82
Tableau 8 : Répartition des patients selon les antécédents chirurgicaux -----	83
Tableau 9 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de cancer -----	84
Tableau 10 : Répartition des patients selon leur taux d'hémoglobine -----	85
Tableau 11 : Répartition des patients selon leur taux d'ACE -----	85
Tableau 12 : Répartition des patients selon le siège de la tumeur -----	86
Tableau 13 : Répartition des patients selon la distance tumorale par rapport à la marge anale ----	87
Tableau 14 : Répartition des patients selon la fixité tumorale -----	87
Tableau 15 : Répartition des patients selon l'étendue tumorale en circonférence -----	88
Tableau 16 : Répartition des patients selon le degré de différenciation tumorale -----	88
Tableau 17 : Répartition des patients selon la composante tumorale mucineuse -----	89
Tableau 18 : Répartition des patients selon l'aspect de la tumeur à la rectoscopie -----	90
Tableau 19 : Répartition des patients selon le siège de la tumeur à la rectoscopie -----	91
Tableau 20 : Répartition des patients selon la taille tumorale à la rectoscopie -----	92
Tableau 21 : Répartition des patients selon le statu T de la classification TNM -----	93
Tableau 22 : Répartition des patients selon le statu N de classification TNM -----	94
Tableau 23 : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique -----	95
Tableau 24 : Répartition des patients selon la durée du traitement néo adjuvant -----	95
Tableau 25 : Répartition des patients selon le délai de la chirurgie -----	96
Tableau 26 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine post traitement -----	97
Tableau 27 : Répartition des patients selon le taux d'ACE post traitement -----	98
Tableau 28 : réponse clinique au traitement néo adjuvant -----	98
Tableau 29 : tonicité sphinctérienne après traitement néo adjuvant -----	99
Tableau 30 : fixité tumorale après traitement néo adjuvant -----	99
Tableau 31 : réponse tumorale à la rectoscopie après traitement néo adjuvant -----	100
Tableau 32 : stade tumoral après traitement néo adjuvant -----	101
Tableau 33 : taille tumorale après traitement néo adjuvant -----	101
Tableau 34 : taux de réponse clinique après traitement néo adjuvant -----	102
Tableau 35 : effectifs des réponses histologiques au traitement néo adjuvant -----	103
Tableau 36 : composante mucineuse après traitement néo adjuvant -----	104
Tableau 37 : Engainement péri nerveux après traitement néo adjuvant -----	104
Tableau 38 : Emboles vasculaires après traitement néo adjuvant -----	105
Tableau 39 : Taux de réponse histologique complète par tranche d'âge -----	105
Tableau 40 : étude des différents types de réponses histologiques par tranche d'âge -----	106
Tableau 41 : Taux de réponse histologique complète par rapport au sexe -----	106
Tableau 42 : étude des différents types de réponses histologiques par rapport au sexe -----	106

Tableau 43 : Taux de réponse histologique par rapport à la comorbidité -----	107
Tableau 44 : Taux de réponse histologique par rapport au BMI -----	107
Tableau 45 : Taux de réponse histologique par rapport au taux initial d'ACE -----	108
Tableau 46 : Taux de réponse histologique par rapport à la taille de la tumeur en pré thérapeutique -----	109
Tableau 47 : Taux de réponse histologique par rapport au caractère macroscopique de la tumeur	109
Tableau 48 : Taux de réponse histologique par rapport à la fixité de la tumeur en pré thérapeutique -----	110
Tableau 49 : Taux de réponse histologique par rapport au siège de la tumeur (distance moyenne par rapport au sphincter) -----	111
Tableau 50 : Taux de réponse histologique par rapport au siège de la tumeur (distance de la marge anale) -----	111
Tableau 51 : Taux de réponse histologique par rapport à l'étendu en circonférence -----	112
Tableau 52 : Taux de réponse histologique par rapport au degré de différenciation -----	112
Tableau 53 : Taux de réponse histologique par rapport à la présence ou non de la composante mucineuse -----	113
Tableau 54 : Taux de réponse histologique par rapport à la classification TNM -----	114
Tableau 55 : Taux de réponse histologique par rapport à la classification TNM -----	115
Tableau 56 : Taux de réponse histologique par rapport à la clearance -----	116
Tableau 57 : Taux de réponse histologique complète par rapport à la classification TNM -----	116
Tableau 58 : Taux de réponse histologique complète selon le schéma thérapeutique par rapport à la classification TNM -----	117
Tableau 59 : taux de réponse selon schéma par rapport au T3 faible -----	118
Tableau 60 : taux de réponse selon schéma par rapport au T3 fort -----	118
Tableau 61 : taux de réponse selon schéma par rapport au T4 -----	119
Tableau 62 : Taux de réponse histologique par au délai de la chirurgie -----	120
Tableau 63 : Taux de réponse histologique par rapport à l'augmentation ou diminution du taux d'hémoglobine en post thérapeutique -----	121
Tableau 64 : Taux de réponse histologique par rapport à la diminution du taux d'ACE en post thérapeutique -----	121
Tableau 65 : Taux de réponse histologique par rapport à la fixité de la tumeur en post thérapeutique -----	122
Tableau 66 : Taux de réponse histologique par rapport à la taille de la tumeur en post thérapeutique -----	122
Tableau 67 : Tableau récapitulatif de la réponse histologique par rapport aux caractéristiques générales des patients -----	123
Tableau 68 : tableau récapitulatif de la réponse histologique par rapport aux caractéristiques cliniques et histologiques de la tumeur -----	124
Tableau 69 : tableau récapitulatif de la réponse histologique par rapport aux caractéristiques morphologiques de la tumeur -----	125
Tableau 70 Etude de la réponse histologique par rapport au taux d'ACE -----	142
Tableau 71 : Etude de la réponse histologique par rapport au taux d'hémoglobine -----	143
Tableau 72 : Réponse histologique par rapport au taux d'ACE dans la littérature -----	144

Tableau 73 : Réponse histologique par rapport à la taille tumorale dans la littérature-----	146
Tableau 74 : Réponse histologique par rapport à la fixité tumorale dans la littérature-----	146
Tableau 75: Réponse histologique par rapport à la classification TNM (statu T) dans la littérature -----	149
Tableau 76: Réponse histologique par rapport à la classification TNM (statu N) dans la littérature -----	150
Tableau 77: Réponse histologique par rapport au stade dans la littérature -----	151
Tableau 78: Réponse histologique par rapport au degré de différenciation dans la littérature	151
Tableau 79: Réponse histologique par rapport au degré de différenciation dans la littérature	152
Tableau 80 : Comparaison entre réponse clinique et réponse histologique_-----	156

Liste des figures

Figure 1 : incidence du cancer colorectal dans le monde -----	04
Figure 2 : mortalité par cancer colorectal dans le monde -----	04
Figure 3 : incidence du cancer colorectal dans le monde chez les hommes-----	04
Figure 4 : incidence du cancer colorectal dans le monde chez les femmes-----	04
Figure 5 : incidence du cancer colorectal chez les hommes en Algérie -----	05
Figure 6 : incidence du cancer colorectal chez les femmes en Algérie -----	05
Figure 7 : mortalité par cancer colorectal chez les hommes en Algérie -----	06
Figure 8 : mortalité par cancer colorectal chez les femmes en Algérie -----	06
Figure 9 : Localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les hommes (Taux d'incidence brute) - 2021 -----	06
Figure 10 : Localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes (Taux d'incidence brute) - 2021 -----	06
Figure 11 : Évolution du cloaque -----	10
Figure 12 : section longitudinale du rectum et du canal anal -----	12
Figure 13 : Coupe transversale du pelvis montrant les rapports du rectum et de son méso avec les différents fascias et les nerfs et plexus -----	14
Figure 14 : vascularisation artérielle du rectum et du canal anal (vue postérieure -----	14
Figure 15 : Drainage veineux du rectum et du canal anal-----	16
Figure 16 : Extension pelvienne des plexus pré vertébraux. A : vue antérieure B : vue antéro-interne du côté droit des plexus -----	17
Figure 17 : Coupe axiale (A) passant par la prostate, et sagittale (B) en IRM (séquence pondérée T2) d'un pelvis masculin -----	19
Figure 18 : coupe axiale (passant par le col utérin (A) et le vagin (B)) et sagittale (C) en IRM (séquence pondérée T2) d'un pelvis féminin -----	20
Figure 19 : les différentes tuniques de la paroi rectale (HES , x2,5 -----	22
Figure 20 : Tuniques muqueuse et sous-muqueuse (HES, x40-----	22
Figure 21 : Tunique musculuse (HES, x20-----	23
Figure 22 : Aspect macroscopique caractéristique « en lobe d'oreille » d'un adénocarcinome rectal (fixation au formol tamponné-----	25
Figure 23 : Adénocarcinome lieberkühnien (HES, x20 -----	25
Figure 24 : Adénocarcinome mucineux (A : HES, x20 ; B: HES, x40-----	26
Figure 25 : Carcinome à cellules indépendantes (A : HES, x20 ; B: HES, x40-----	27
Figure 26 : Carcinome médullaire (A : HES, x20 ; B: HES x 40-----	28
Figure 27 : Classification de Rullier des cancers du bas rectum (Rullier 2013) -----	33
Figure 28 : Répartition des patients étudiés selon les tranches d'âge -----	78
Figure 29 : Répartition des patients selon le sexe -----	79
Figure 30 : Répartition des patients selon le BMI -----	79
Figure 31 : Répartition des malades selon l'état général (OMS -----	81
Figure 32 : Répartition des patients selon le degré de différenciation tumorale -----	89
Figure 33 : Répartition des patients selon l'aspect de la tumeur à la rectoscopie -----	90
Figure 34 : Taux de réponse histologique complète par rapport à la classification TNM -----	117
Figure 35 : taux de réponse complète par rapport au schéma thérapeutique -----	118

Liste des annexes

<u>Annexe 1</u> : Fiche technique -----	200
<u>Annexe 2</u> : Classification de l'UICC (TNM 8ème édition 2017 -----	203
<u>Annexe 3</u> : Score de LARS -----	205
<u>Annexe 4</u> : Classification de Rullier des cancers du bas rectum -----	206
<u>Annexe 5</u> : Score TRG (Tumor Regression Grade) -----	207
<u>Annexe 6</u> : Score ASA -----	208
<u>Annexe 7</u> : Score OMS -----	209
<u>Annexe 8</u> : Score Karnofsky -----	210
<u>Annexe 9</u> : Grade de Dworak -----	211
<u>Annexe 10</u> : Schémas thérapeutiques des essais RAPIDO, PRODIGE-23 et OPRA ----	212

Table des matières

<i>Remerciements</i>	I
<i>Dédicace</i>	III
<i>Liste des abréviations</i>	IV
<i>Liste des tableaux</i>	VII
<i>Liste des figures</i>	X
<i>Liste des annexes</i>	XI
<i>Table des matières</i>	XII
I. Introduction	01
II. Épidémiologie	04
II.1. Épidémiologie descriptive	04
II.2. Épidémiologie causale	06
III. Embryologie	10
IV. Anatomie	10
IV.1. Morphologie externe	10
IV.2. Morphologie interne	12
IV.3. rapports	12
IV.4. Vascularisation	14
IV.4.1. Artérielle	14
IV.4.2. Veineuse	15
IV.4.3. Lymphatique	16
IV.5. Innervation	16
IV.6. Appareil sphinctérien	17
IV.6.1. Sphincter anal externe	17
IV.6.2. Muscle releveur de l'anوس	18
IV.6.3. Sphincter anal interne	19
IV.7. Radioanatomie	19
V. Histologie	22
VI. Classification du cancer du rectum	24
VI.1. Classification histologique	24
VI.1.1. Aspect macroscopique et microscopique	24
VI.1.1.A. Adénocarcinome lieberkühnien	25

VI.1.1.B. Adénocarcinome mucineux -----	26
VI.1.1.C. Carcinome à cellules indépendantes (en bague à chaton) -----	27
VI.1.1.D. Carcinome médullaire -----	27
VI.1.1.E. Adénocarcinome festonné -----	28
VI.1.1.F. Adénocarcinome micropapillaire -----	28
VI.1.1.G. Carcinome adénoquameux -----	28
VI.1.1.H. Carcinome à cellules fusiformes -----	29
VI.1.1.I. Carcinome indifférencié -----	29
VI.1.1.J. Autres tumeurs -----	29
VI.1.2. Classification TNM -----	29
VI.1.3. Classification de Rullier des cancers du bas rectum -----	32
VI.1.4. phénotype MSI -----	33
VI.1.5. Réponse histologique au traitement néoadjuvant -----	34
VI.2. Classifications moléculaires -----	34
VI.2.1. Biologie moléculaire -----	34
VI.2.2. Consensus Molecular Subtype classification -----	36
VI.3. Impact pronostique et thérapeutique -----	36
VII. Explorations pré thérapeutiques -----	39
VIII. Critères d'opérabilité et de resecabilité -----	44
VIII.1. Opérabilité -----	44
VIII.2. Résécabilité -----	45
IX. Traitements -----	46
IX.1. Méthodes -----	46
IX.1.1. Chirurgie ou endoscopie -----	46
IX.1.1.A. Règles d'exérèse carcinologique chirurgicale du cancer du rectum non superficiel -----	46
IX.1.1.B. Indications des types d'exérèse chirurgicale des cancers du rectum non superficiel -----	48
IX.1.1.C. Résection du rectum avec rétablissement de continuité -----	49
IX.1.1.D. Exérèse locale -----	49
IX.1.1.E. Amputation abdomino-périnéale -----	49
IX.1.2. Radiothérapie (RT) et chimio radiothérapie (CRT) -----	50
IX.1.2.1. Indication de la radiothérapie ou de la chimio radiothérapie préopératoire -----	51
IX.1.2.2. Choix du type de radiothérapie ou de chimio radiothérapie préopératoire -----	51

IX.1.3. Chimiothérapie (CT)	54
IX.1.3.A. Chimiothérapie néoadjuvante	54
IX.1.3.B. Chimiothérapie adjuvante	56
X. Problématique et Objectifs	58
X.1. Problématique	58
X.1.1. Impact du traitement néoadjuvant sur la réponse histologique du cancer du rectum	58
X.1.2. Morbimortalité et séquelles fonctionnelles de la chirurgie du rectum	60
X.1.3. Réponse histologique	61
X.1.4. Les facteurs prédictifs	65
X.1.5. Conservation d'organe : perspective d'avenir	68
X.2 Objectifs	71
XI. Protocole d'étude	73
XI.1. Matériel d'étude	73
XI.1.1 La population à étudier	73
XI.1.2 Lieux d'étude	73
XI.1.3 Critères d'inclusion	74
XI.1.4 Critères d'exclusion	74
XI.2. Méthodes	74
XI.2.1 Type d'étude	74
XI.2.2 Déontologie et éthique	74
XI.2.3 Le protocole de prise en charge	74
XI.2.4 Déroulement de l'étude	75
XI.3. Techniques statistiques employées	76
XII. Résultats	78
XII.1. Résultats globaux	78
XII.1.1. Caractéristiques générales des patients	78
XII.1.2. Caractéristiques générales de la tumeur	86
XII.1.3. Traitement néoadjuvant	95
XII.1.4. Évaluation post thérapeutique	97
XII.1.5. Réponse clinique	102
XII.1.6. Réponse histologique	103
XII.2. Évaluation de réponse histologique par rapport aux facteurs prédictifs	105

XII.2.1. Réponse histologique par rapport aux caractéristiques générales des patients ---	105
XII.2.2. Réponse histologique par rapport aux caractéristiques de la tumeur -----	109
XII.2.3. Étude de la réponse histologique par rapport au schéma thérapeutique -----	116
XII.2.4. Étude de la réponse histologique par rapport aux données biologiques post thérapeutique -----	121
XIII. Discussion -----	127
XIII.1. Discussion des résultats globaux -----	127
XIII.1.1. Caractéristiques générales des patients -----	127
XIII.1.2. Caractéristiques biologiques -----	132
XIII.1.3. Caractéristiques de la tumeur -----	133
XIII.1.4. Discussion des résultats par rapport au traitement -----	138
XIII.2. Étude de la réponse histologique -----	140
XIII.2.1. Étude de la réponse histologique par rapport aux caractéristiques générales des patients -----	140
XIII.2.2. Étude de la réponse histologique par rapport aux facteurs biologiques -----	142
XIII.2.3. Étude de la réponse histologique par rapport aux caractéristiques de la tumeur -----	145
XIII.2.4. Étude de la réponse histologique par rapport au traitement -----	154
XIII.2.5. Comparaison entre réponse clinique et réponse histologique -----	156
XIII.3. Facteurs prédictifs -----	158
XIII.3.1. Facteurs prédictifs biologiques -----	158
XIII.3.2. Facteurs prédictifs cliniques et histologiques -----	159
XIII.3.3. Facteurs prédictifs morphologiques -----	162
XIII.3.4. Facteurs prédictifs liés au traitement -----	164
XIV. Perspectives et recommandations -----	167
XV. Conclusion -----	172
Bibliographie -----	175
Annexes -----	200
Résumés -----	214

**FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE LA RÉPONSE
HISTOLOGIQUE AU TRAITEMENT NÉOADJUVANT
DANS LE CANCER DU MOYEN ET DU BAS RECTUM**

Introduction

I. Introduction

Le cancer colorectal est considéré comme l'un des cancers les plus courants dans le monde. Selon les statistiques mondiales, il occupe le troisième rang des cancers diagnostiqués, derrière le cancer du poumon et le cancer du sein [1]. L'incidence du cancer colorectal est en constante croissance, ce qui souligne l'importance de la prévention et du dépistage [2].

La prise en charge du cancer du moyen et du bas rectum a connu une évolution remarquable les trois dernières décennies ; ceci grâce à une meilleure connaissance de l'anatomie du rectum qui a permis l'introduction de la notion de l'exérèse totale du mésorectum (TME) vite devenue une référence dans l'approche chirurgicale à visée curative [3].

La chirurgie rectale qui s'articule principalement autour de la TME et la lymphadenectomie constitue la stratégie thérapeutique dans les cancers rectaux moins invasifs Tis, T1 et T2N0.

A l'heure actuelle le traitement standard du cancer du moyen et du bas rectum invasif T3 T4 +/- N+ est la combinaison entre la chirurgie emportant le rectum et le mésorectum avec lymphadénectomie et une thérapie néo adjuvante associant radiothérapie ou radiochimiothérapie concomitante ou intensification du traitement néo adjuvant (traitement néo adjuvant total offrant les meilleures chances aux patients face aux problèmes posés par la récurrence locale et l'évolution métastatique [3].

Cette approche thérapeutique est le résultat d'un siècle de progrès portant sur les résultats carcinologiques et les résultats fonctionnels.

L'histoire de la chirurgie rectale a connu des avancées significatives au cours du XXe siècle. En 1910, l'Amputation Abdomino Périnéale décrite par Miles était la principale méthode chirurgicale pour l'exérèse du cancer rectal. Cette approche était radicale et ne permettait pas de conserver la fonction d'exonération naturelle.

Vers 1930, Babcock a introduit l'anastomose colo-anale, marquant un tournant dans la chirurgie rectale en mettant l'accent sur la préservation et l'amélioration de la fonction d'exonération. Cette évolution a conduit à l'introduction de nouveaux dispositifs anatomiques tels que le réservoir en J, la résection inter sphinctérienne, les coloplasties et les anastomoses différées [4]. Ces innovations visaient à conserver la fonction d'exonération de manière plus naturelle et ont marqué une révolution dans le domaine de la chirurgie rectale, permettant ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients traités pour un cancer colorectal. L'objectif était devenu double mais surtout carcinologique

Les progrès dans l'oncologie médicale, la radiothérapie et la chirurgie rectale entre 1980 et 2010 ont permis de transformer le pronostic carcinologique, avec un taux de récurrence locale divisé par 3 et une survie significativement allongée atteignant 50% à 5 ans [5] [6] .

Cependant, face à la survie qui s'allonge, les séquelles liées à la chirurgie et la radiothérapie passent au premier plan, Globalement les patients présentent dans 50 % des cas selon des séries récentes un mauvais confort de vie suite à une chirurgie du cancer du rectum

En conséquence la question sous tend à la préservation du rectum car la meilleure façon de ne pas avoir de séquelles fonctionnelles est d'essayer de maintenir le rectum avec sa fonction.

Les situations où l'on peut se poser la question de conservation du rectum sont le cancer superficiel du rectum ou bien le cancer du rectum en réponse histologique complète la radio chimiothérapie pour des tumeurs pour lesquelles classiquement on aurait proposé une proctectomie avec TME.

Il est actuellement difficile de savoir si nous sommes à l'aube d'une nouvelle ère où le traitement médical du cancer du rectum, basé sur la radiothérapie ou la radiochimiothérapie dans le cadre d'un traitement néoadjuvant total, deviendrait la norme, avec une place réservée à la chirurgie de rattrapage en cas de récurrence. Aujourd'hui, environ 28 % des patients présentent une réponse histologique complète après traitement néoadjuvant [7]. Bien que ces résultats soient encourageants, ils restent insuffisants en raison du manque d'applications pratiques généralisées. Cependant, cette notion de réponse histologique complète, autrefois considérée comme hypothétique, est désormais bien établie et concrètement observée.

Partant de ce constat et de l'excellent pronostic des patients présentant une réponse complète, les recherches futures doivent se concentrer sur la potentialisation des effets du traitement néoadjuvant pour accroître le nombre de patients répondeurs. Parallèlement, il est essentiel d'améliorer le staging initial ainsi que la réévaluation après traitement, afin de mieux identifier les patients susceptibles de bénéficier de stratégies thérapeutiques conservatrices. Dans ce contexte, notre étude a pour objectifs d'identifier les facteurs prédictifs de la réponse tumorale, d'évaluer l'impact des différentes modalités thérapeutiques néoadjuvantes et d'explorer des approches cliniques non invasives pour une évaluation plus précise de la réponse tumorale. À terme, cette démarche vise à optimiser les traitements et, lorsque cela est possible, à privilégier des stratégies conservatrices permettant de préserver la fonction rectale sans compromettre l'efficacité oncologique.

Épidémiologie

II. Epidémiologie

II.1 Epidémiologie descriptive :

Le cancer colorectal est un problème de santé majeur à l'échelle mondiale, avec plus de 1,9 million de nouveaux cas et près de 904 000 décès chaque année [8].

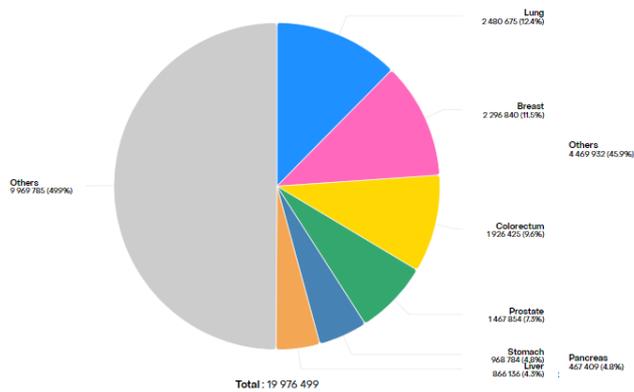


Fig 1: incidence du cancer colorectal dans le monde

Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024

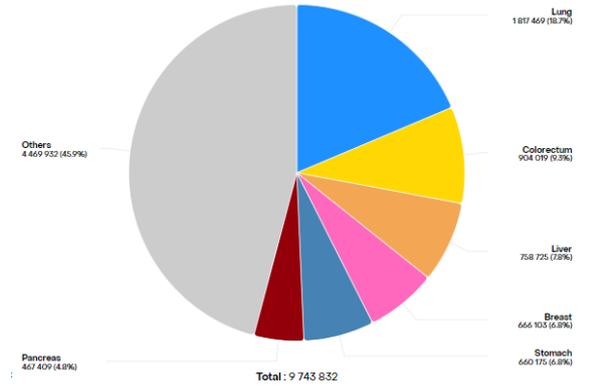


Fig 2 : mortalité par cancer colorectal dans le monde

Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024

Il représente 10,4% des cancers chez les hommes et 8,9% chez les femmes, le plaçant au troisième rang des cancers les plus fréquents tous sexes confondus [8].

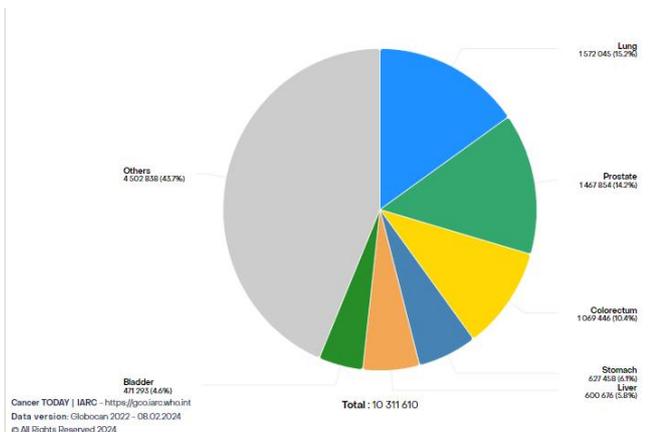


Fig 3 : incidence du cancer colorectal dans le monde chez les hommes

Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024

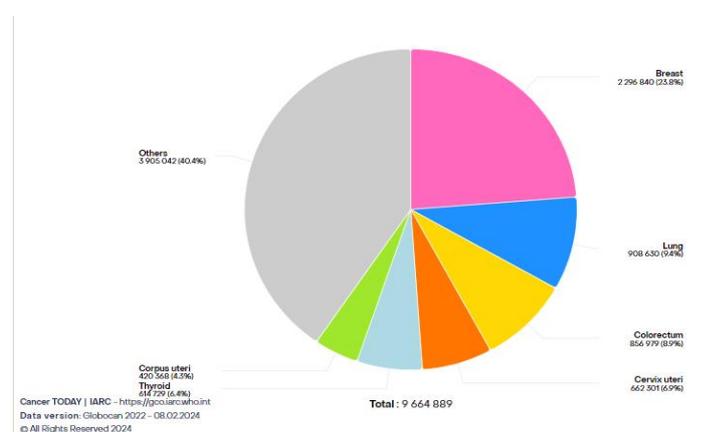


Fig 4: incidence du cancer colorectal dans le monde chez les femmes

Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024

En Algérie, l'incidence du cancer colorectal est de 4 082 nouveaux cas, soit 13,9 % des cancers chez les hommes, le plaçant en deuxième position après le cancer du poumon, selon les données de Globocan. Chez les femmes, on recense 3 665 cas, représentant 10,4 % des cancers, ce qui le situe également au deuxième rang après le cancer du sein [8].

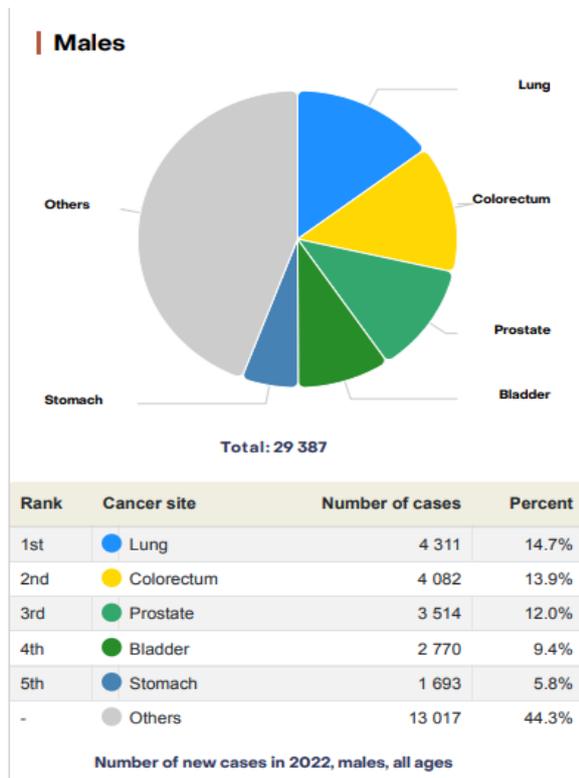


Fig 5 : incidence du cancer colorectal chez les hommes en Algérie
Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024

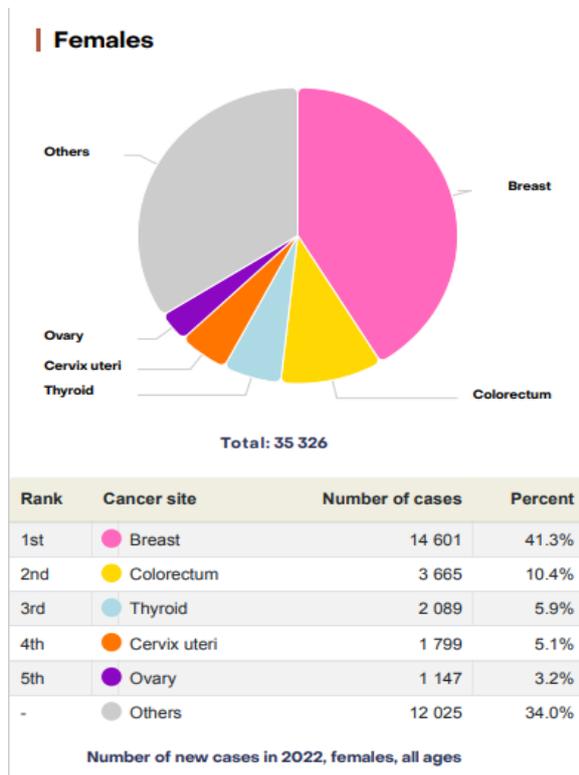


Fig 6 : incidence du cancer colorectal chez les femmes en Algérie
Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024

Selon les données de Globocan, la mortalité liée au cancer colorectal en Algérie atteint 2 050 décès chez les femmes, soit 12,1 % de l'ensemble des décès par cancer dans cette population. Chez les hommes, le nombre de décès s'élève à 2 330, représentant 12,4 % des décès dus aux cancers. Ces chiffres témoignent de l'impact significatif du cancer colorectal sur la mortalité globale par cancer, tant chez les hommes que chez les femmes, le plaçant parmi les principales causes de décès oncologiques dans le pays [8].

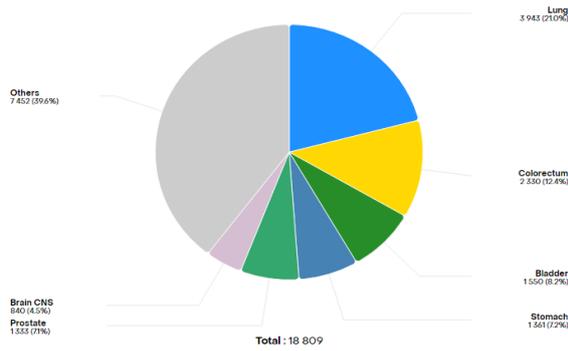


Fig 7 : mortalité par cancer colorectal chez les hommes en Algérie
Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024

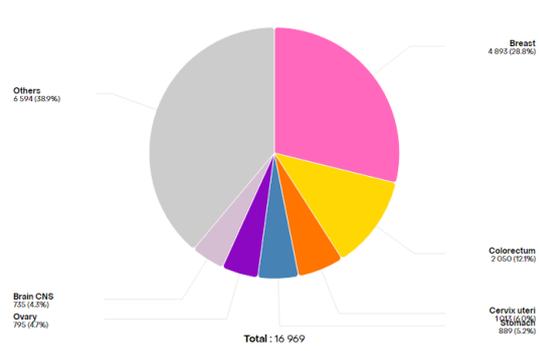


Fig 8 : mortalité par cancer colorectal chez les femmes en Algérie
Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024

A Alger, selon les chiffres de l'Institut National de Santé Publique (INSP) publiés en 2021, le cancer colorectal occupe le premier rang chez les hommes et le deuxième rang chez les femmes en termes d'incidence, avec respectivement 39,2 et 27,6 cas pour 100 000 habitants [9].



Fig 9 : Localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les hommes (Taux d'incidence brute) – 2021

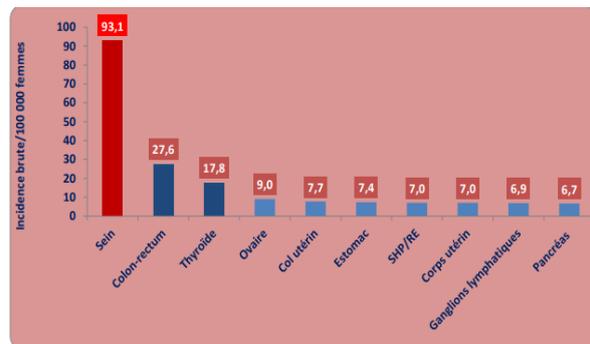


Fig 10 : Localisations cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes (Taux d'incidence brute) – 2021

II.2 Epidemiologie analytique :

Plusieurs facteurs de risque sont associés au cancer colorectal notamment les habitudes alimentaires, mode de vie et autres expositions. Des études épidémiologiques ont identifié l'obésité, la consommation de viande, le tabagisme et l'alcoolisme comme principaux facteurs de risque [10][11]. L'adoption de modes de vie occidentaux dans les pays en développement est associée à une augmentation de l'incidence du cancer colorectal, tandis que les régimes riches en fruits, légumes, graines entières, calcium et vitamine D offrent une certaine protection. De plus, la prise prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de substituts œstrogéniques chez les femmes et la

pratique régulière d'une activité physique sont également bénéfiques pour réduire le risque de cancer colorectal.

Par ailleurs, l'inflammation chronique, en particulier les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de Crohn, est un facteur étiologique important du cancer colorectal[12]. Dans ces cas, le risque de développer un cancer colorectal est plus élevé en présence d'une évolution prolongée de la maladie, d'antécédents familiaux de cancer colorectal, d'une cholangite sclérosante primitive concomitante et de la sévérité de la maladie. Cependant, les programmes de surveillance endoscopique systématique, les traitements médicamenteux de dernière génération et le recours accru à la colectomie contribuent à réduire ce risque [13].

Enfin, la susceptibilité génétique joue un rôle crucial dans le cancer colorectal. Environ 80% des cas de cancer colorectal sont sporadiques, 15% sont familiaux et 5% sont liés à une prédisposition génétique. Les syndromes génétiques prédisposant au CCR incluent le syndrome HNPCC (ou Lynch) et la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) [14].

Le syndrome HNPCC représente 3% de tous les CCR, et est caractérisé par une transmission autosomique dominante, une instabilité des microsatellites (MSI+) liée à des mutations délétères des gènes codant pour des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN, et une association avec d'autres cancers tels que ceux de l'endomètre, des voies biliaires, des voies urinaires, des ovaires, de l'intestin grêle, de l'estomac, des tumeurs sébacées, des tumeurs cérébrales, et du pancréas [15].

La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) représente 1% de tous les CCR et est caractérisée par une transmission autosomique dominante à forte pénétrance liée à deux mutations différentes : une mutation délétère du gène APC et une mutation du gène MUTYH [16]. Elle se manifeste par le développement de centaines ou de milliers de polypes dans le côlon et le rectum, ainsi que dans le tube digestif, dès l'adolescence, et est associée à un risque élevé de dégénérescence (100% avant 50 ans) malgré une surveillance endoscopique étroite et optimisée. Les éléments cliniques qui doivent faire suspecter un syndrome de Lynch incluent une agrégation de CCR et/ou de cancers du spectre du syndrome de Lynch au sein d'une même branche familiale, la précocité de la survenue du cancer (\leq à 60 ans), et un antécédent personnel de CCR, synchrone ou métachrone [17].

Sur le plan histopathologique, la localisation colique droite, une différenciation mucineuse ou à cellules indépendantes, un aspect médullaire, et la présence d'un stroma tumoral riche en lymphocytes (dit « crohn-like ») peuvent également mettre sur la piste d'un tel syndrome [17].

Le statut MMR est déterminé à partir de matériel fixé au formol et inclus en paraffine, utilisant deux techniques: l'immunohistochimie via un panel de 4 anticorps évaluant la perte d'expression des protéines MMR au niveau tumoral, et la PCR en utilisant 5 marqueurs mononucléotidiques pour définir le phénotype tumoral en fonction de la présence d'anomalies des séquences nucléotidiques répétées du génome [17].

Embryologie et Anatomie

III. Embryologie :

Le rectum et le canal anal se développent à partir de l'intestin primitif postérieur, qui s'étend du tiers postérieur du côlon transverse jusqu'à la membrane cloacale. À la partie terminale de l'intestin postérieur se trouve le cloaque, où se déverse également le diverticule allantoïdien. L'intérieur du cloaque est tapissé par l'endoderme, qui est en contact direct avec l'ectoderme de la membrane cloacale. Un septum appelé le septum uro-rectal descend vers le bas en séparant le cloaque en deux parties distinctes : le sinus urogénital à l'avant et le canal anorectal à l'arrière. Le septum atteint finalement la membrane cloacale et la divise en deux parties, avec la partie urogénitale à l'avant et la partie anale à l'arrière. Le mésoderme de l'éminence caudale entoure la membrane cloacale et est responsable du développement des sphincters et des muscles périnéaux. Parallèlement, la membrane anale se résorbe progressivement, permettant au rectum de s'ouvrir vers l'extérieur [18]. Il est également important de noter que la partie supérieure du canal anal est d'origine endodermique, tandis que son tiers inférieur est d'origine ectodermique. (Figure 11)

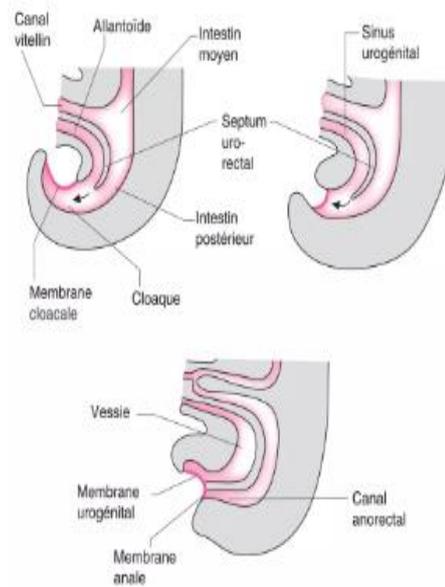


Fig 11: Évolution du cloaque

Source : Embryologie humaine : de la molécule à la clinique
F. Encha-Razavie, E. Escudier. Elsevier Masson, 4 édition 2008.

IV. Anatomie :

IV.1 Morphologie externe :

Le rectum est la partie du tube digestif qui fait suite au côlon sigmoïde. Il est situé dans la concavité sacrée et est médian et globalement vertical dans un plan frontal. Le terme "rectum" en latin signifie droit, ce qui reflète sa position. Le rectum débute au niveau de la vertèbre sacrale S3 et se distingue du côlon par l'absence de bandelette, d'haustration et d'appendice omental. Long de 15 cm peut être divisé en trois parties en fonction de la distance par rapport à la ligne pectinée (ou bord supérieur du sphincter anal) :

- Le bas rectum à moins de 2 cm du bord supérieur du sphincter, soit moins de 5 cm de la marge anale

- Le moyen rectum, étendu de 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 5 à 10 cm de la marge anale ;
- Le haut rectum, étendu de 7 à 12 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 10 à 15 cm de la marge anale

Le rectum est recouvert de péritoine viscéral à sa partie supérieure et non péritonisé à sa partie inférieure. Il est dépourvu de bandelette, d'haustration et d'appendice omental, ce qui le différencie du côlon. Le rectum et le canal anal forment deux courbures dans le plan sagittal : une courbure sacrale, où le rectum est plaqué contre le sacrum, et une courbure périnéale, au niveau de laquelle il se poursuit par le canal anal.

La courbure périnéale est un angle de gon vers le bas et l'arrière et correspond au passage du rectum à travers le diaphragme pelvien, principalement au tonus du faisceau puborectal du muscle élévateur de l'anus. Le canal anal commence à la terminaison de l'ampoule rectale lorsqu'elle arrive au plancher pelvien.

Il traverse le périnée sur une longueur de 3 à 4 cm et se termine par l'anus. Le canal anal est entouré sur toute sa longueur par deux sphincters, interne et externe, responsables de la continence anale. La partie supérieure du canal anal est revêtue d'une muqueuse glandulaire identique à celle tapissant le rectum et se distingue par un certain nombre de plis orientés longitudinalement, connus sous le nom de colonnes anales (colonnes de Morgani).

Ces plis sont réunis en bas par des replis en croissants appelés les valvules anales, qui forment ensemble un cercle sur la circonférence du canal anal, appelé la ligne pectinée, située au milieu du canal anal. Au-dessus de chaque valvule se trouve une dépression appelée sinus anal au fond desquels s'abouchent les canaux des glandes d'Hermann et Desfosses (glandes anales) [18].

Ces glandes, sont situées dans la sous-muqueuse et dans le sphincter interne. Rarement, il existe quelques glandes anales dans l'espace entre le sphincter interne et externe, voire dans le sphincter externe. (Figure 12)

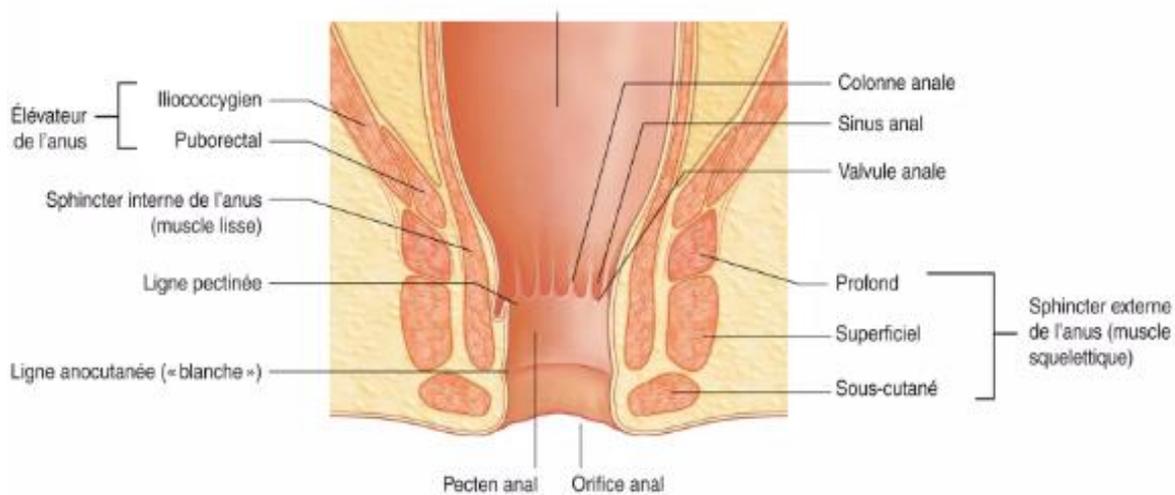


Fig 12: section longitudinale du rectum et du canal anal

Source : Grey's anatomie pour les étudiants, Richard Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Grey's anatomy for students, 2-ed. 978044306952) Elsevier-Masson 2-edition 2011

IV.2 Morphologie interne :

La paroi rectale est constituée de fibres lisses organisées en deux couches principales. circulaire interne et longitudinale externe, La couche circulaire interne s'épaissit dans sa partie basse pour former de façon indissociable le sphincter anal interne. Le sphincter anal interne est une structure circulaire continue de 4 à 6 mm d'épaisseur entourant partie haute et moyenne du canal anal. Il assure une activité tonique permanente qui participe majoritairement aux pressions de repos du canal anal. La couche longitudinale externe est renforcée dans sa partie basse par des fibres striées du muscle puborectal et des fibres conjonctives des fascias pelviens [19].

IV.3 Rapports :

Le rectum dans sa partie sous-péritonéale est situé au sein d'une loge fibreuse formée par quatre parois. Le tissu cellulo-lymphatique qui entoure le rectum au milieu de la loge est appelé le mésorectum. Il contient les lymphatiques et les branches de division des vaisseaux et des nerfs à destination rectale. Le mésorectum est développé sur les trois quarts de la circonférence du rectum sous-péritonéal, en arrière et latéralement jusqu'à 2 à 3 cm de la jonction anorectale (figure 5.4).

La face antérieure du rectum sous-péritonéal et les 2 ou 3 derniers centimètres du rectum pelvien sont habituellement dépourvus de tissu graisseux. Le mésorectum est entouré d'une enveloppe fine mais toujours individualisable, appelée feuillet viscéral du fascia pelvien ou fascia recti. Les parois pelviennes sont, elles, recouvertes par le feuillet

pariétal de ce fascia pelvien qui, en arrière, correspond au fascia présacré (fascia de Waldeyer). Ce fascia pariétal recouvre les vaisseaux pelviens et les branches nerveuses des plexus hypogastriques supérieur (sympathique) et inférieur (parasymphatique) et les uretères,

Il existe entre ces deux feuillets, Viscéral et pariétal, un espace de glissement avasculaire, essentiellement présent en arrière. [18] [19].

Les deux feuillets se symphysent en avant au-dessous du cul-de-sac de Douglas. Ils forment en avant l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers chez l'homme, et la cloison rectovaginale chez La femme

En avant de l'aponévrose de Denonvilliers chemine le nerf caverneux qui est né du plexus pelvien latéral et qui se dirige vers la face postérolatérale de la prostate, accompagné par l'artère capsulaire, formant les bandelettes neurovasculaires de Walsh. Le nerf caverneux est à ce niveau très proche de la face antérolatérale du bas rectum.

En arrière, en regard de la quatrième pièce sacrée. 3 ou 4 cm de la jonction anorectale, les deux feuillets fusionnent et forment le ligament rectosacré.

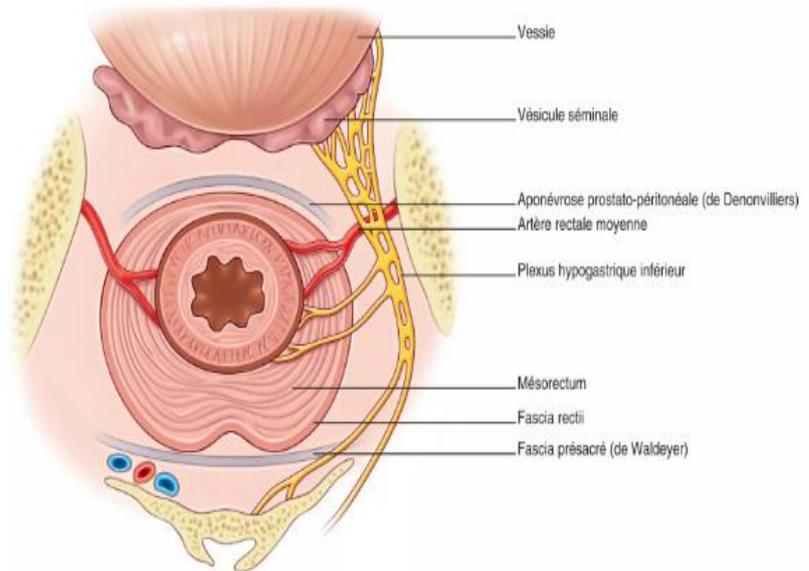
Les veines sortent des trous présacrés (veines présacrées), exactement là où s'attache le ligament rectosacré. Latéralement, sous le péritoine, il existe des adhérences fibreuses entre les feuillets viscéral et pariétal, appelés les ligaments latéraux (anciennement appelés les ailerons du rectum), qui représentent un point de fixité latérale du mésorectum à la paroi Latérale du pelvis.

Ces ligaments latéraux accompagnent les nerfs à destinée anorectale du plexus hypogastrique inférieur.

En dehors de ces quelques branches, les nerfs et les plexus pelviens latéraux ne pénètrent pas dans le mésorectum. Les branches du système parasymphatique nées des racines S2. S3 et S4 (noeuds érecteurs) qui rejoignent le plexus pelvien latéral, cheminent en dessous du feuillet pariétal représenté par l'aponévrose du pyramidal. Au niveau des ligaments latéraux, l'artère rectale moyenne est très inconstante.

Fig 13 : Coupe transversale du pelvis montrant les rapports du rectum et de son méso avec les différents fascias et les nerfs et plexus.

Source : image de Carole Fumat

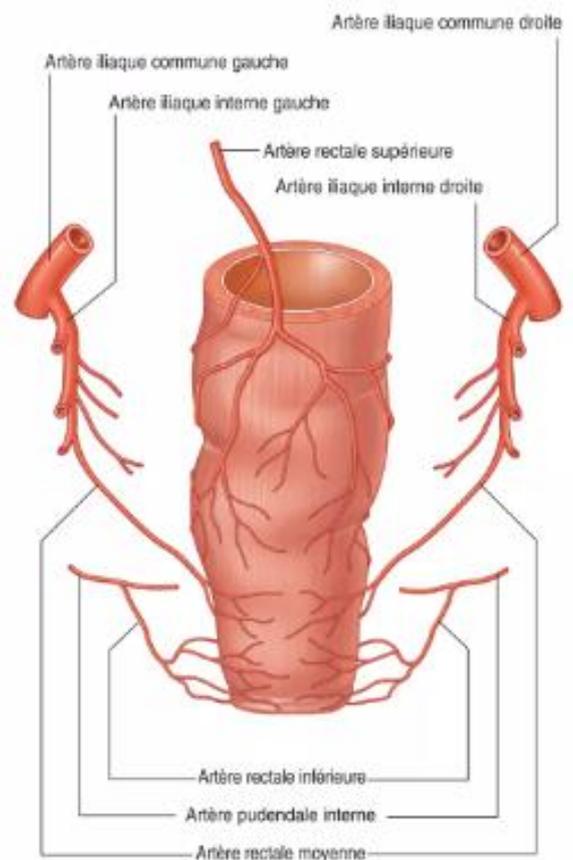


IV.4 Vascularisation :

IV.4.1 Artérielle :

La vascularisation artérielle du rectum est principalement assurée par l'artère rectale supérieure, avec des contributions secondaires des artères rectales moyennes et inférieures, ainsi que de l'artère sacrée médiane [18].

- L'artère rectale supérieure, qui est une branche terminale de l'artère mésentérique inférieure après l'émergence de la branche inférieure des artères sigmoïdiennes, est la seule à avoir une réelle importance. Elle traverse les vaisseaux iliaques gauches, se rapproche progressivement de la paroi rectale et se divise en deux branches en regard de S3. La branche droite descend verticalement à la face postérieure du rectum, fournissant des branches pour la moitié postérieure droite du rectum. La branche gauche est horizontale et vascularise les faces antérieure et gauche de



traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Grey's anatomy for students, 2-ed. 978044306952) Elsevier-Masson 2-edition 2011

l'ampoule rectale. Les branches collatérales traversent la paroi musculaire rectale pour former un réseau sous-

muqueux qui descend jusqu'à la ligne pectinée. L'artère rectale supérieure vascularise la totalité du rectum pelvien et la muqueuse du canal anal.

- L'artère rectale moyenne est inconstante. Lorsqu'elle existe, elle naît de l'artère iliaque interne et se dirige transversalement sur le muscle releveur, pratiquement en dessous du ligament latéral (anciennement appelé aileron mayen du rectum). Elle se termine en trois ou quatre branches à destination rectale et génitale. L'artère rectale inférieure naît de chaque côté de l'artère pudendale interne. Elle se dirige transversalement en dedans à travers la fosse ischiorectale. Elle vascularise le sphincter anal interne, le sphincter anal externe, le muscle releveur de l'anوس et sous-muqueuse du canal anal.
- L'artère sacrée médiane naît de la bifurcation aortique, descend sur la ligne médiane en avant du sacrum mais en arrière du fascia présacré avant de se terminer en regard du coccyx. À ce niveau, elle peut donner des branches à la face postérieure du rectum pelvien et du canal anal.

IV.4.2 Veineuse :

La vascularisation veineuse du rectum suit une disposition similaire à la vascularisation artérielle. Elle est principalement assurée par la veine rectale supérieure, avec des contributions secondaires des veines rectales inférieures, moyennes et de la veine sacrée médiane [18].

- La veine rectale supérieure est formée par la réunion de 5 à 6 veines traversant la paroi musculaire du rectum et convergeant dans un gros tronc veineux qui reste en avant ou à gauche de l'artère homonyme. Elle forme, avec les veines sigmoïdiennes, la veine mésentérique inférieure.
- Les veines rectales inférieures et moyennes, inconstantes et de petit calibre, drainent le canal anal et la partie basse de l'ampoule rectale vers la veine pudendale et la veine iliaque interne.
- La veine sacrée médiane, voie veineuse accessoire, draine la partie supérieure du rectum périnéal pour rejoindre la veine iliaque primitive gauche.
- Les veines rectales supérieures et moyennes sont anastomosées entre elles et avec les branches de la veine rectale inférieure dans le réseau sous-muqueux du rectum pour former le plexus hémorroïdaire.

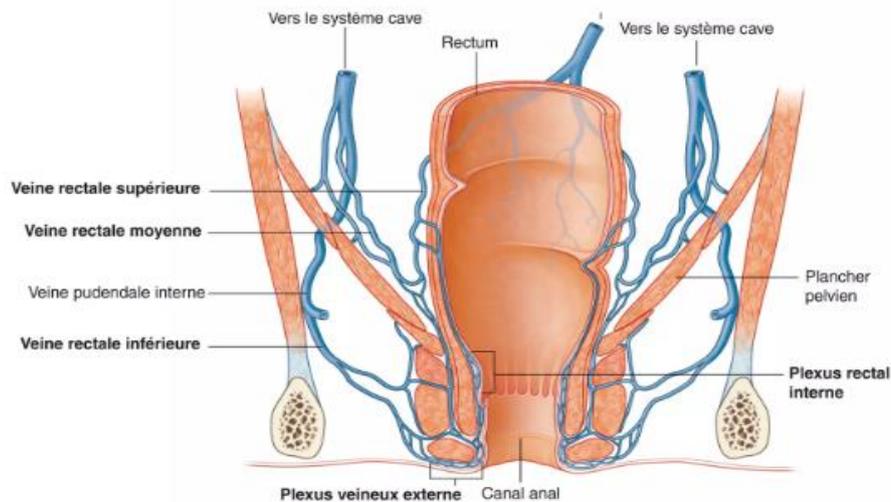


Fig 15: Drainage veineux du rectum et du canal anal

Source : Grey's anatomie pour les étudiants, Richard Drake (traduit de Drake, Vogl, mitchell, Grey's anatomy for students, 2-ed. 978044306952) Elsevier-Masson 2-edition 2011

IV.4.3 Lymphatique :

Les vaisseaux lymphatiques se forment à partir des plexus lymphatiques situés dans la paroi rectale sous la muqueuse rectale et anale. Ils gagnent alors les ganglions périrectaux situés dans le mésorectum.

Le drainage lymphatique du rectum est satellite des artères et se fait, pour la plus grande partie du rectum, dans le mésorectum en remontant vers l'artère mésentérique inférieure via l'artère rectale supérieure. Les lymphatiques, drainant le rectum périnéal et jonction anorectale, peuvent aller latéralement vers les structures périnéales à travers les sphincters et les muscles releveurs mais aussi vers le haut en dehors du fascia recti, beaucoup plus rarement vers les vaisseaux iliaques internes.

Ainsi, le drainage lymphatique se fait essentiellement vers le pédicule rectal supérieur à travers le mésorectum, et accessoirement vers les ganglions iliaques internes ou externes et les ganglions inguinaux en suivant les réseaux lymphatiques pudendaux et sous-cutanés. [18] [19].

IV.5 Innervation :

Les parties pelviennes des plexus prévertébraux transportent des fibres sympathiques, parasympathiques et afférentes viscérales. Assurant ainsi l'innervation des viscères pelviens et des tissus érectiles du périnée.

Les plexus prévertébraux entrent dans le pelvis sous forme de deux nerfs hypogastriques, un de chaque côté, qui croisent l'ouverture supérieure du pelvis en dedans des vaisseaux iliaques.

Les nerfs hypogastriques sont issus du plexus hypogastrique supérieur, situé en avant de la vertèbre L5 entre le promontoire du sacrum et la bifurcation de l'aorte.

Chez l'homme, le plexus hypogastrique supérieur est responsable de l'éjaculation. Lorsque les nerfs hypogastriques sont rejoints par les nerfs splanchniques pelviens transportant des fibres parasympathiques préganglionnaires de S2 à S4, les plexus pelviens latéraux (plexus hypogastriques inférieurs) sont constitués.

Ceux-ci innervent les viscères pelviens comme le rectum, l'utérus/vagin, la prostate et la vessie. Leurs rameaux terminaux innervent également les tissus érectiles du pénis et du clitoris dans le périnée, appelés nerfs caverneux chez l'homme.

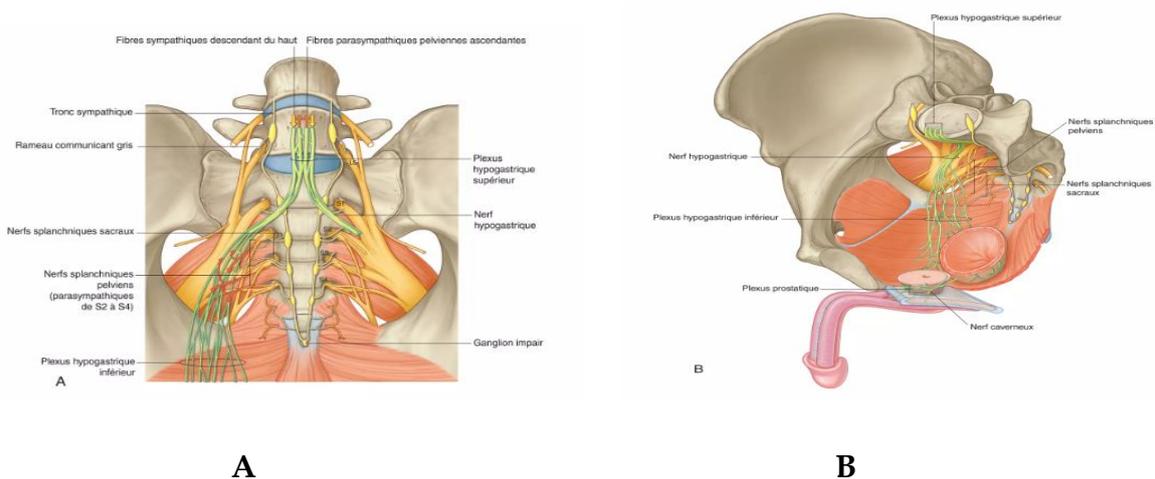


Fig 16 : Extension pelvienne des plexus prévertébraux

A : vue antérieure B : vue antéro-interne du côté droit des plexus

Source : Grey's anatomie pour les étudiants, Richard Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Grey's anatomy for students, 2-ed. 978044306952) Elsevier-Masson 2-edition 2011

IV.6 Appareil sphincterien :

L'appareil sphinctérien comporte le sphincter anal externe associé aux muscles élévateurs, la paroi rectale et le sphincter anal interne (Figure 12)

IV.6.1 Sphincter anal externe :

Le sphincter anal externe est un muscle strié composé de trois couches concentriques qui forment un anneau de 7 à 10 mm d'épaisseur et de 25 à 30 mm de hauteur, situé le long

du canal anal. Il comprend trois portions : profonde, superficielle et sous-cutanée, disposées séquentiellement du haut vers le bas.

Le faisceau profond est un muscle épais en anneau qui entoure la partie supérieure du canal anal et se mélange avec des fibres du muscle élévateur de l'anus. Il joue un rôle important dans le tonus de fermeture du canal anal et est responsable de la continence dite urgente ou volontaire. Le faisceau superficiel entoure également le canal anal, mais est attaché en avant au centre tendineux du périnée et en arrière au niveau du coccyx, où il entre dans la constitution du ligament anococcygien.

La partie sous-cutanée est un disque aplati horizontalement qui entoure l'orifice anal juste sous la peau. Ce sphincter anal externe est innervé par des rameaux rectaux inférieurs du nerf pudendal et par des rameaux issus directement des divisions antérieures de S4 [18].

IV.6.2 Muscles releveurs de l'anus :

Le diaphragme pelvien est une structure musculaire qui fait partie du plancher pelvien. Il est composé des muscles élévateurs de l'anus (ou releveurs) et coccygiens, attachés vers le haut aux parois du pelvis. La ligne d'insertion circulaire du diaphragme pelvien à la paroi cylindrique du pelvis traverse les foramina ischiatis, passant de chaque côté entre le grand foramen ischiatique et le petit foramen ischiatique [18]

Les muscles élévateurs de l'anus ont leur origine sur les parois pelviennes, se dirigent médialement et vers le bas, et se rejoignent sur la ligne médiane.

L'insertion à la paroi pelvienne suit le contour circulaire de cette paroi. Sur la ligne médiane, les muscles s'entremêlent en arrière du vagin chez la femme et autour de l'ouverture pour le canal anal dans les deux sexes.

Ils forment un ligament ou raphé appelé le ligament anoçoccygien (raphé anococcygien) en arrière de l'ouverture pour le canal anal, se fixant au coccyx. En avant, les muscles sont séparés par une brèche en U, appelée le hiatus urogénital, qui permet à l'urètre (homme et femme) et au vagin (femme) de passer à travers le diaphragme pelvien.

Les muscles élévateurs sont divisés en trois faisceaux : le faisceau pubococcygien, le faisceau puborectal et l'ilio-coccygien.

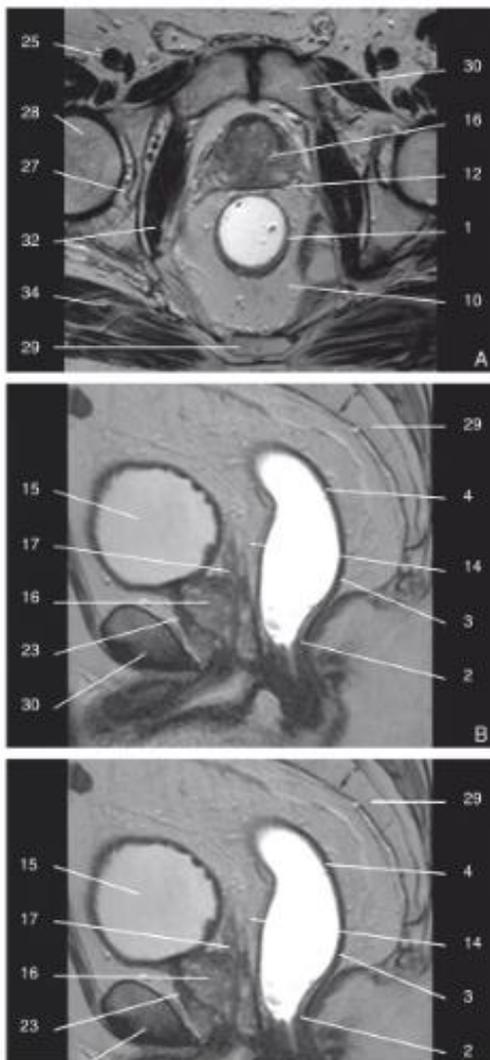
- Le faisceau pubococcygien se dirige en arrière pour s'attacher sur la ligne médiane en arrière jusqu'au coccyx.
- Le faisceau puborectal naît du pubis et se dirige vers le bas de chaque côté pour former une sangle autour de la partie terminale du rectum, maintenir l'angle anorectal et renforcer le sphincter externe.

- L'ilio-coccygien naît du fascia qui recouvre le muscle obturateur interne et rejoint le même muscle du côté opposé pour former un raphé

IV.6.3 Sphincter anal interne :

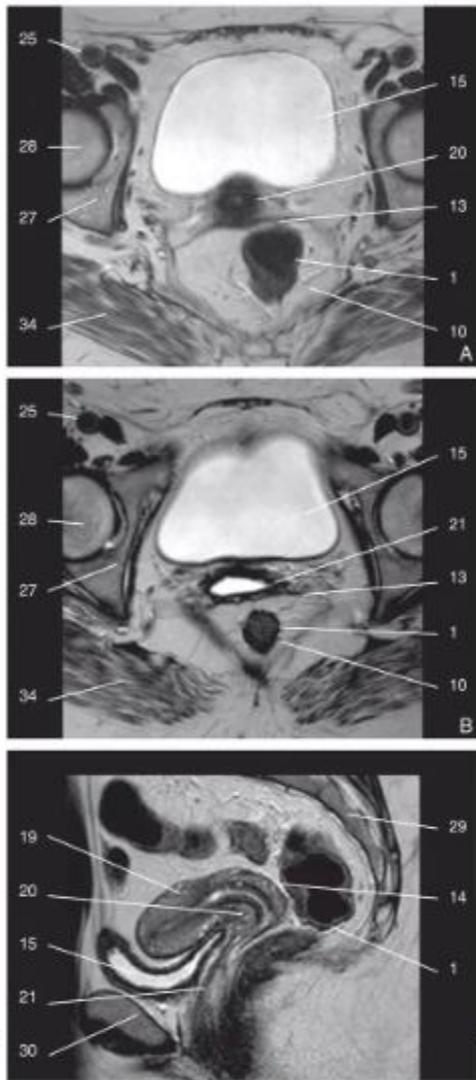
Le sphincter anal interne est un anneau musculaire, en continuité avec la couche circulaire de la musculature rectale lisse, et en contraction tonique, permanente et involontaire [18] [19].

IV.7 Radioanatomie :



- 1- Rectum
- 2- Bas rectum
- 3- Moyen rectum
- 4- Haut rectum
- 10- Mésorectum
- 12- Fascia de Denonvilliers
- 14- Cul-de-sac de Douglas
- 15- Vessie
- 16- Prostate
- 17- Vésicules séminales
- 23- urètre
- 25- Vaisseaux fémoraux
- 27- Cotyle
- 28- Tête fémorale
- 29- Sacrum
- 30- Pubis
- 32- Muscle obturateur interne
- 34- Muscle grand fessier

Fig 17 : Coupe axiale (A) passant par la prostate, et sagittale (B) en IRM (séquence pondérée T2) d'un pelvis masculin



- 1- Rectum
- 13- Fascia rectovaginal
- 14- Cul-de sac de Douglas
- 15- Vessie
- 19- Utérus
- 20- Col utérin
- 21- Vagin
- 25- Vaisseaux Fémoraux
- 27- cotyle
- 28- Tête fémorale
- 29- Sacrum
- 30- Pubis
- 34- Muscle grand fessier

Fig 18 : coupe axiale (passant par le col utérin (A) et le vagin (B)) et sagittale (C) en IRM (séquence pondérée T2) d'un pelvis féminin

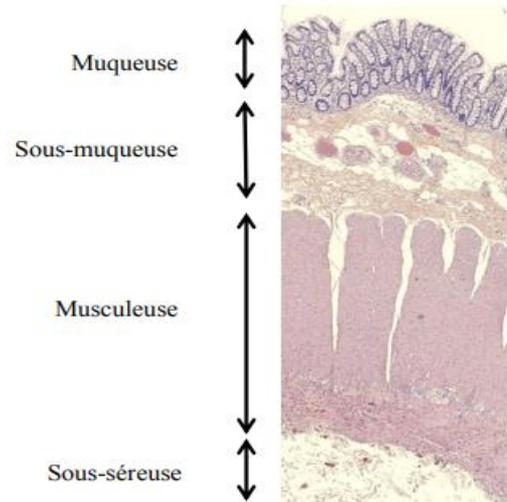
Histologie et classifications

V. Histologie :

La paroi rectale comme la paroi colique est composée de différentes tuniques juxtaposées, qui correspondent, de la surface vers la profondeur, à la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la sous-séreuse [20].

Fig 19 : les différentes tuniques de la paroi rectale (HES , x2,5)

Source : Camille Aymond Boutanos. Évaluation nationale multicentrique des comptes rendus anato-mopathologiques des cancers du rectum en France en 2016. Médecine humaine et pathologie. 2018.dumas-02077020



La muqueuse comprend l'épithélium glandulaire lieberkühnien, le chorion (ou lamina propria) et la musculaire muqueuse (ou muscularis mucosae).

La sous-muqueuse est composée de tissu conjonctif lâche riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques, ainsi que les plexus neuroganglionnaires de Meissner (superficiel) et Henlé (profond), impliqués dans la motricité digestive [20]. (Figure 20)

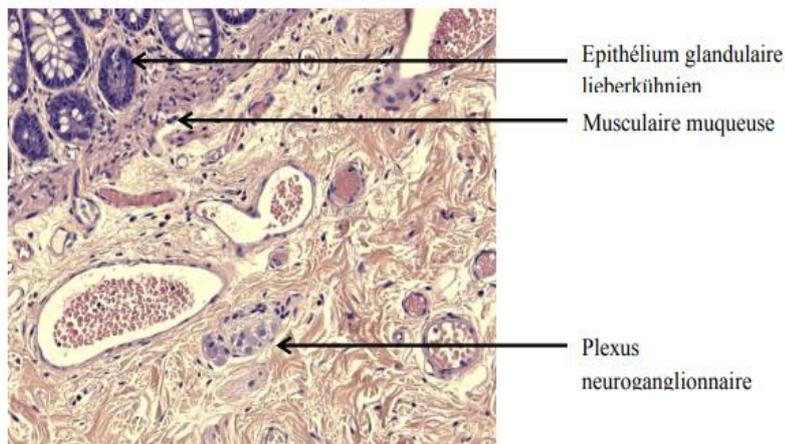


Fig 20 : Tuniques muqueuse et sous-muqueuse (HES, x40).

Source : Camille Aymond Boutanos. Évaluation nationale multicentrique des comptes rendus anato-mopathologiques des cancers du rectum en France en 2016. Médecine humaine et pathologie. 2018.dumas-02077020

La musculature est formée de deux couches de cellules musculaires lisses orientées différemment (couche interne circulaire et couche externe longitudinale). Entre ces deux couches se trouve le plexus neuroganglionnaire d'Auerbach entouré des cellules de Cajal (cellules "pacemaker" qui contrôlent le péristaltisme).

Enfin, la sous-séreuse ou tissu adipeux périrectaux, selon qu'il s'agit de la portion rectale sus-péritonéale ou sous-péritonéale respectivement, correspondent à du tissu conjonctif plus ou moins adipeux avec nombreuses sections vasculaires, nerveuses et ganglions lymphatiques [20]. (Figure 21)

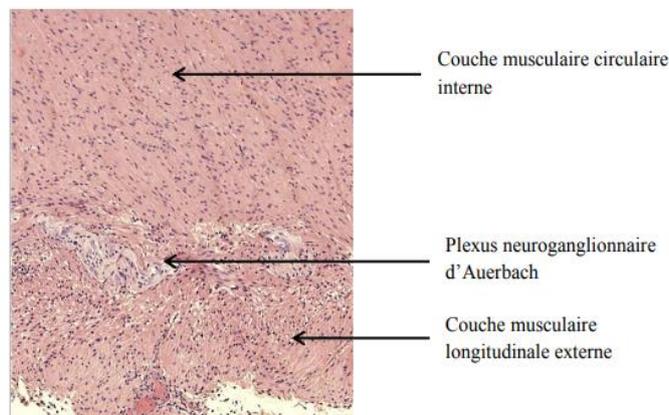


Fig 21 : Tunique musculaire (HES, x20)

Source : Camille Aymond Boutanos. Évaluation nationale multicentrique des comptes rendus anatomo-pathologiques des cancers du rectum en France en 2016. Médecine humaine et pathologie. 2018.dumas-02077020

La région anosphinctérienne, contiguë au bas rectum, présente quelques particularités histologiques spécifiques: [20].

- Au niveau muqueux, en regard de la ligne pectinée, la muqueuse glandulaire se poursuit par une muqueuse malpighienne anale, avec dans l'intervalle une muqueuse dite transitionnelle (d'aspect intermédiaire entre épithélium glandulaire et épithélium malpighien).
- En profondeur, les plexus sous-muqueux et myentériques sont physiologiquement absents.
- La couche externe de la musculature s'atrophie tandis que la couche interne s'hypertrophie pour former le sphincter interne (contraction tonique, permanente et involontaire). Le mésorectum disparaît à ce niveau, remplacé par le sphincter externe. Les deux sphincters forment l'appareil sphinctérien, séparés par un espace inter-sphinctérien étroit.
- Le sphincter externe est volontaire, formé de muscle strié organisé en trois couches concentriques. Il comprend trois portions (profonde, superficielle et

sous-cutanée) disposées séquentiellement le long du canal anal. Le faisceau profond participe au tonus de fermeture du canal anal et représente l'effecteur principal de la continence dite urgente ou volontaire.

- Le sphincter anal externe est innervé par des rameaux rectaux inférieurs du nerf pudendal et par des rameaux issus des divisions antérieures de S4.
- La paroi anale renferme des glandes péri-anales qui s'abouchent au niveau des sinus, situées dans une petite dépression juste au-dessus des valvules anales. Ces glandes sont essentiellement localisées dans la sous-muqueuse et le sphincter interne, plus rares dans l'espace inter-sphinctérien ou le sphincter externe.

VI. Classification du cancer du rectum :

VI.1. Classification histologique :

L'examen anatomopathologique des pièces de résection rectale est crucial pour la prise en charge du patient, car il permet de déterminer plusieurs facteurs pronostiques essentiels pour établir le plan thérapeutique. Ces facteurs incluent :

- Les aspects macroscopiques et microscopiques,
- Le stade pTNM,
- La qualité de l'exérèse,
- La présence de facteurs pronostiques supplémentaires,
- Et l'évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant.

Afin d'assurer une expertise pathologique de qualité, le pathologiste doit maîtriser l'anatomie rectale et pelvienne, les stratégies médicochirurgicales et les différentes pièces de résection possibles [21].

VI.1.1. Aspects macroscopiques et microscopiques :

Les carcinomes colorectaux présentent une grande variété d'aspects macroscopiques :

- Exophytique : la tumeur fait saillie vers la lumière intestinale
- Endophytique : la tumeur s'étend dans la paroi intestinale sans faire saillie
- Annulaire : la tumeur entoure complètement la lumière intestinale, pouvant entraîner une sténose
- Diffus (linite) : la tumeur infiltre diffusément la paroi intestinale, plus rare

L'aspect le plus fréquent est une ulcération centrale entourée d'un bourrelet exophytique périphérique, donnant un aspect en "lobe d'oreille". À la coupe, ces tumeurs sont généralement

de couleur blanchâtre, plus ou moins friables selon le degré de nécrose. Un aspect gélatineux peut être observé dans les tumeurs mucineuses [21].



Fig 22: Aspect macroscopique caractéristique « en lobe d'oreille » d'un adénocarcinome rectal (fixation au formol tamponné).

Source : Camille Aymond Boutanos. Évaluation nationale multicentrique des comptes rendus anato-mopathologiques des cancers du rectum en France en 2016. Médecine humaine et pathologie. 2018.dumas-02077020

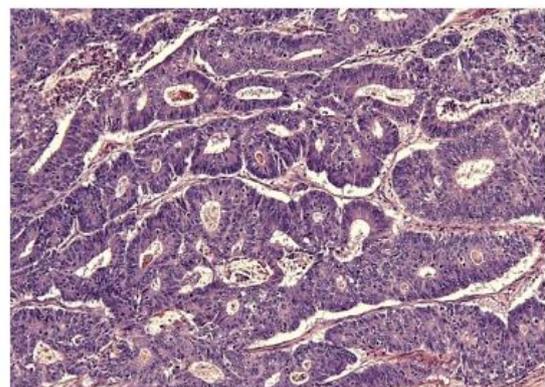
VI.1.1.A Adénocarcinome lieberkühnien :

L'adénocarcinome lieberkühnien (Figure 23) est le type histologique le plus fréquent des cancers colorectaux (CCR), représentant plus de 90% des cas. Il se développe à partir des glandes de Lieberkühn et se caractérise par une prolifération infiltrante de tubes ou de glandes formant souvent des massifs cribriformes.

Le revêtement de ces structures est cylindrique, haut et basophile, avec une pluristratification nucléaire, des atypies cytonucléaires et des mitoses. Ces caractéristiques histologiques permettent de diagnostiquer et de classer ce type de cancer colorectal [21].

Fig 23: Adénocarcinome lieberkühnien (HES, x20).

Source : Camille Aymond Boutanos. Évaluation nationale multicentrique des comptes rendus anato-mopathologiques des cancers du rectum en France en 2016. Médecine humaine et pathologie. 2018.dumas-02077020



L'adénocarcinome lieberkühniien est divisé en deux grades selon le pourcentage de structures glandulaires tumorales (>50% : bas grade ; <50% : haut grade).

En immunohistochimie, la majorité des adénocarcinomes colorectaux exprime la Cytokératine 20 et le CDX2 (facteur de transcription exprimé tôt dans le développement intestinal à marquage nucléaire) alors que la Cytokératine 7 est négative. De rares adénocarcinomes lieberkühniens n'expriment pas la Cytokératine 20. Il s'agit souvent de carcinomes de haut grade ou avec une forte instabilité microsatellitaire (MSI-H) [22].

D'autres variantes histopathologiques, plus rares, sont distinguées (sans spécificité rectale en dehors du cancer basaloïde spécifique à la région anorectale), certaines associées à une anomalie moléculaire spécifique [22].

VI.1.1.B. Adénocarcinome mucineux :

Les adénocarcinomes mucineux (ou colloïdes) (Figure 24) sont un type particulier de cancer colorectal caractérisé par une composition majoritaire (>50%) de flaques de mucine au sein desquelles baignent des structures glandulaires et des cellules tumorales isolées de type « en bague à chaton ».

Ils sont plus fréquemment retrouvés au niveau du côlon droit et leur fréquence diminue au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'anus. C'est le type histologique habituel des cancers héréditaires du syndrome HNPCC. La majorité des adénocarcinomes mucineux sont MSI-H et donc de bas grade. Ceux MSS ou MSI-L se comportent comme des lésions de haut grade [22][23].

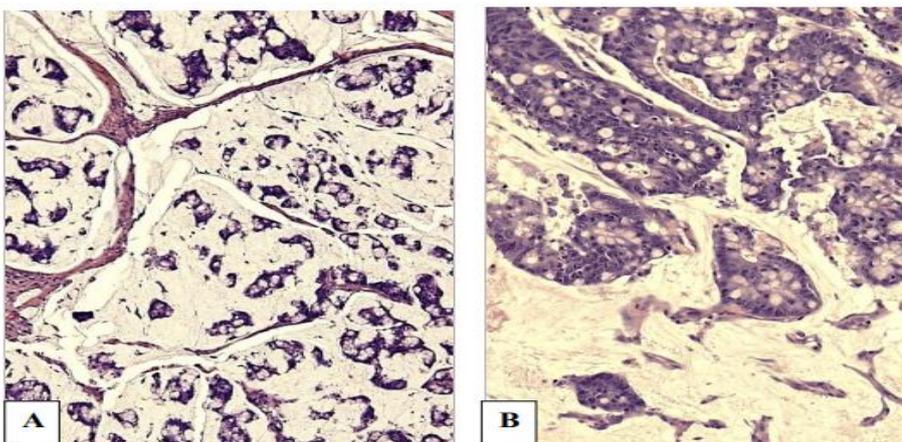


Fig 24 : Adénocarcinome mucineux (A : HES, x20 ; B: HES, x40).

Source : Camille Aymond Boutanos. Évaluation nationale multicentrique des comptes rendus anatomo-pathologiques des cancers du rectum en France en 2016. Médecine humaine et pathologie. 2018.dumas-02077020

VI.1.1.C. Carcinome cellules indépendantes (en bague à chaton) :

Cette variante comprend plus de 50% de cellules indépendantes (Figure 25). Ces cellules tumorales se caractérisent par un cytoplasme clair rempli de mucine repoussant le noyau, chromatique, en périphérie.

Les cellules indépendantes peuvent être observées au sein des flaques de mucine ou au sein d'une stroma-réaction avec peu de mucine extracellulaire (linite). Ce type histologique est par définition de haut grade. Cependant, le statut MSI-H lorsqu'il existe confère à cette tumeur un bon pronostic [23].

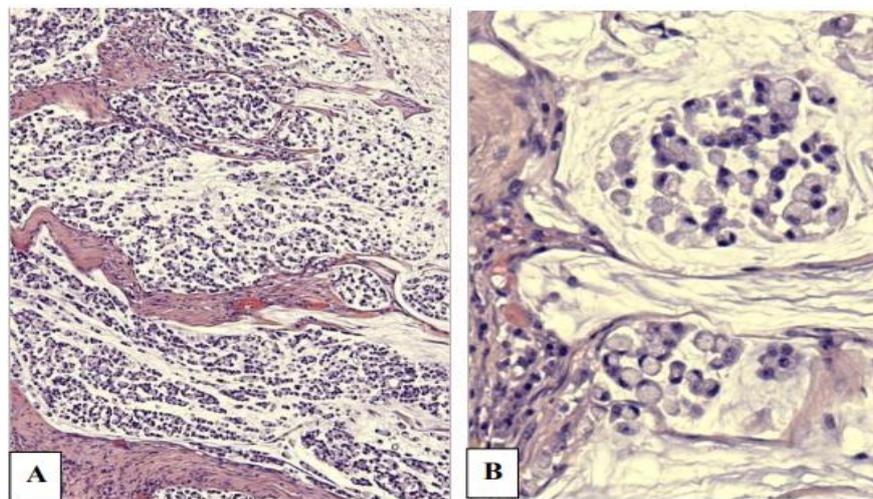


Fig 25 : Carcinome à cellules indépendantes (A : HES, x20 ; B: HES, x40).

Source : Camille Aymond Boutanos. Évaluation nationale multicentrique des comptes rendus anatomo-pathologiques des cancers du rectum en France en 2016. Médecine humaine et pathologie. 2018.dumas-02077020

VI.1.1.D. Carcinome médullaire :

Cette variante est rare et habituellement localisée dans le caecum. Elle est faite de plages cohésives de cellules tumorales à noyau vésiculeux, nucléole proéminent et cytoplasme éosinophile abondant. Il s'y associe une importante lymphocytose intratumorale (Figure 26). Elle est presque toujours MSI-H et donc de bon pronostic.

En revanche, elle pose le problème du diagnostic différentiel avec une métastase de mélanome ou de lymphome [23].

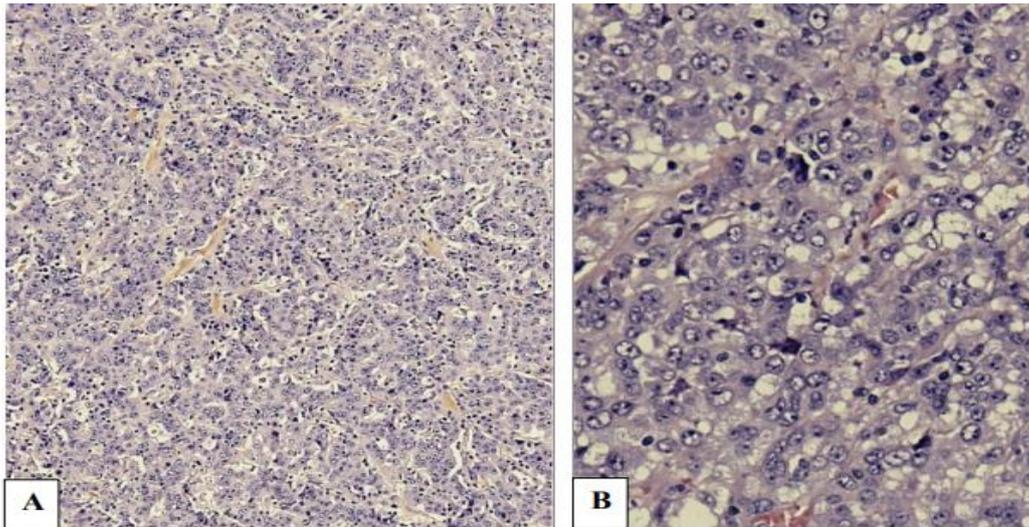


Fig 26: Carcinome médullaire (A : HES, x20 ; B: HES x 40).

Source : Camille Aymond Boutanos. Évaluation nationale multicentrique des comptes rendus anatomo-pathologiques des cancers du rectum en France en 2016. Médecine humaine et pathologie. 2018.dumas-02077020

VI.1.1.E. Adénocarcinome festonné :

Cette variante est également rare et habituellement localisée dans le côlon droit. Elle se caractérise par des glandes tumorales bordées d'un revêtement festonné (de hauteur variable rappelant le contour des timbres postaux), parfois accompagnées de plages mucineuses, massifs cribriformes ou travées.

Le rapport nucléocytoplasmique est en général faible. Ces tumeurs sont majoritairement MSI-H et peuvent présenter des mutations de BRAF et des hyperméthylations des îlots CpG. Celles MSI-L ou MSS sont de plus mauvais pronostic [24].

VI.1.1.F. Adénocarcinome micropapillaire :

Cette variante, rare, se caractérise par la présence des cellules tumorales s'organisant en micropapilles (sans authentique axe conjonctivo-vasculaire). Elle semble de moins bon pronostic [24].

VI.1.1.G. Carcinome adénoquameux :

Cette tumeur inhabituelle associe en proportions variables et plus ou moins mélangées des aspects de carcinome épidermoïde (avec kératinisation éventuelle) et

d'adénocarcinome (architecture glandulaire avec mucosécrétion). Le pronostic est celui d'un adénocarcinome conventionnel [24].

VI.1.1.H. Carcinome à cellules fusiformes :

Il s'agit d'une tumeur biphasique avec une composante fusiforme sarcomatoïde dans laquelle les cellules présentent au moins focalement une positivité pour les Cytokératines [24].

VI.1.1.I. Carcinome indifférencié :

Cette tumeur ne présente pas de différenciation morphologique, immunohistochimique ou moléculaire évidente au-delà de celle d'une tumeur épithéliale. Ce sont des carcinomes de haut grade, en dehors de ceux dont le phénotype MSI-H est associé à bon pronostic [24].

VI.1.1.J. Autres tumeurs :

Spécifiquement à la jonction anorectale sont observés les carcinomes transitionnels (cloagéniques, basaloïdes), faits de larges lobules tumoraux dont les cellules prennent un aspect palissadique en périphérie, et qui ne présentent pas de maturation cornée.

Les autres tumeurs primitives épithéliales retrouvées au niveau du rectum sont les tumeurs et carcinomes neuro-endocrines, et les MANEC (Mixed adenoneuroendocrine carcinoma).

Il existe également des tumeurs primitives mésenchymateuses comme les Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales (GIST ; 4% de toutes les GISTs), et des lymphomes primitifs. Enfin, on retrouve des localisations secondaires de mélanomes et de carcinomes à cellules claires du rein notamment [24].

VI.1.2. Classification TNM :

La classification TNM, qui définit chaque tumeur selon trois paramètres, est une méthode internationalement reconnue et régulièrement révisée.

Elle a été proposée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et a pour origine les classifications historiques de Cuthbert Dukes publiées entre 1929 et 1935. La 8ème édition de cette classification a été publiée en 2017. La 8ème édition a vu le jour courant 2017 (Tableau 1).

La classification TNM définit chaque tumeur selon trois paramètres correspondant aux trois lettres de l'acronyme précédée du préfixe « p » :

- T ou Tumeur : correspondant au niveau d'infiltration pariétale de la tumeur ;
- N ou Node : définit le statut ganglionnaire ;
- M ou Metastasis : décrit l'existence ou non de métastase à distance.

Cette classification sera précédée du préfixe « y » en cas de traitement néoadjuvant, « r » en cas de récurrence et « m » en cas de tumeurs multiples [25]

T	Tx	Tumeur primitive non évaluable
	T0	Pas de tumeur primitive décelable
	Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou intramuqueuse (envahissant la lamina propria)
	T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
	T2	Tumeur envahissant la musculature
	T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péricoliques ou péri-rectaux (zones non péritonéalisées)
N	T4	Tumeur envahissant le péritoine viscéral ou perforée (pT4a) Tumeur envahissant directement des organes ou structures voisines (pT4b)
	Nx	Ganglions lymphatiques régionaux non évaluables
	N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
	N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux • N1a : 1 ganglion métastatique • N1b : 2 à 3 ganglions métastatiques • N1c : Dépôt(s) tumoral (aux) dans la sous-séreuse, ou tissus péricoliques ou péri rectaux sans structure identifiable et sans métastase ganglionnaire lymphatique régionale
M	N2	Métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus • N2a : 4 à 6 ganglions métastatiques • N2b : ≥ 7 ganglions métastatiques
	M0	Pas de métastase à distance
	M1	Métastase(s) à distance • M1a : Métastases limitées à 1 organe (foie, poumon, ovaire, ganglion lymphatique extra régional) • M1b : Métastases dans plus d'un organe • M1c : Métastases dans le péritoine, avec ou sans atteinte d'un autre organe

Tableau 1 : Classification TNM (UICC 8ème édition 2017).

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est essentiel pour évaluer correctement le statut ganglionnaire dans le cancer du rectum. Si ce nombre minimal n'est pas atteint, la pièce doit être réexaminée par l'anatomopathologiste.

Cependant, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, même si le nombre de 12 ganglions habituellement examinés n'est pas atteint, les recommandations du TNM 2017, de l'UICC (2002) et de l'AJCC sont de classer les patients sans ganglion envahi comme N0 et non Nx.

Il est important de noter que le nombre de ganglions peut être réduit après un traitement néoadjuvant, ce qui signifie que le nombre de 12 ganglions requis peut ne pas être atteint malgré une recherche minutieuse [25]

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	tous T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
Stade IIIC	T1, T2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
Stade IVC	T4b	N1, N2	M0
	tous T	tous N	M1a
	tous T	tous N	M1b
Stade IVC	tous T	tous N	M1c

Tableau 2 : stades TNM

Les données du registre SEER aux USA montrent une relation complexe entre degré d'extension dans la paroi et envahissement ganglionnaire. Les lésions pT2N1 ayant une meilleure survie globale à 5 ans (72 %) que les pT3N0 (64 %).

L'examen anatomo-pathologique doit préciser l'état de la marge distale et de la marge circonférentielle (clairance) de la résection, ainsi que le degré d'intégrité macroscopique du mésorectum selon Quirke (2009).

Une marge distale ou circonférentielle < 1 mm est considérée comme envahie (résection R1). Une marge circonférentielle < 2 mm est prédictive de rechute locale. Une résection R1 expose cependant plus à un risque de métastases que de rechute locale. En cas de traitement préopératoire, le stade TNM sur la pièce opératoire sera exprimé en ypTNM [25].

VI.1.3. Classification de Rullier des cancers du bas rectum :

- **Type I** : tumeurs supra-anales >1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec anastomose colo-anales)
- **Type II** : tumeurs juxta-anales < 1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec résection inter sphinctérienne partielle)
- **Type III** : tumeurs intra-anales : atteinte du sphincter interne (traitement conservateur possible avec résection inter sphinctérienne totale)
- **Type IV** : tumeurs trans-anales : atteinte du sphincter externe (pas de traitement conservateur possible, amputation abdomino-périnéale). [25].

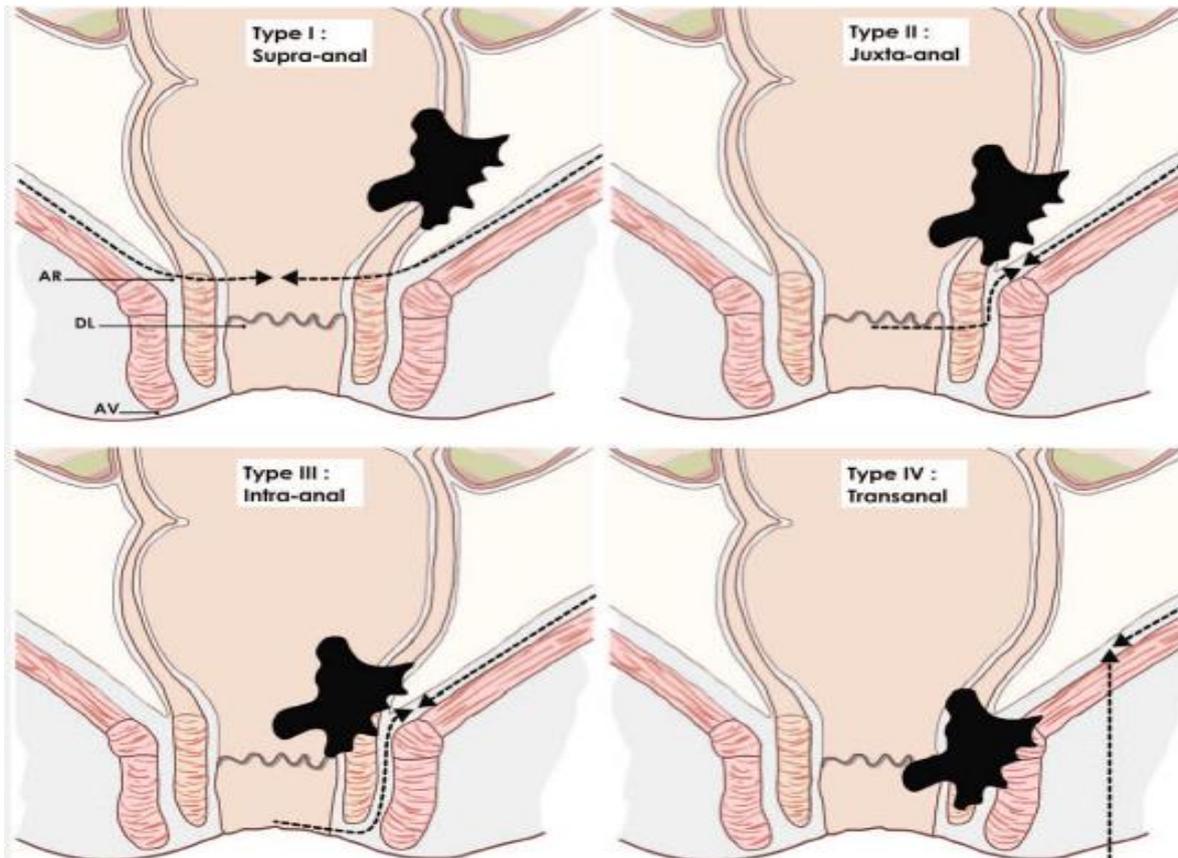


Fig 27: Classification de Rullier des cancers du bas rectum (Rullier 2013)

AR = anal ring (bord supérieur du sphincter),

DL = dentate line (ligne pectinée) ;

AV = anal verge (marge anale).

Les pointillés représentent le plan de dissection chirurgical.

VI.1.4. Le phénotype MSI :

Suite à une analyse clinique et de rentabilité, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommande depuis 2017 de tester tous les cas de CCR au diagnostic, dans le but de détecter un syndrome de Lynch.

En cas de statut MSI+ avec perte de l'expression de la protéine MLH1, se pose la question du diagnostic différentiel entre un syndrome de Lynch (lié à une mutation constitutionnelle du gène MLH1) et une tumeur sporadique (liée à une hyperméthylation acquise du promoteur du gène MLH1) [26].

Il faudra alors rechercher une mutation du gène BRAF V600E et/ou une hyperméthylation du promoteur de MLH1 afin de distinguer les cancers sporadiques des CCR d'un syndrome de Lynch [27].

VI.1.5. Réponse histologique au traitement néoadjuvant :

La régression tumorale est un phénomène observé après un traitement néoadjuvant. Elle se caractérise par la destruction des cellules tumorales par le traitement, résultant en une diminution de la taille de la tumeur et une fibrose du tissu tumoral [28].

L'évaluation de la régression tumorale est différente de la stadification ypTNM qui évalue l'extension de la maladie résiduelle après traitement. La régression tumorale s'évalue de façon semi-quantitative en appréciant le pourcentage de cellules tumorales viables restantes et le pourcentage de fibrose ou de dépôts colloïdes résultant de la destruction de la tumeur.

Plusieurs classifications existent pour évaluer la régression tumorale, comme celle de Dworak qui comporte 5 grades allant d'une réponse complète (grade 4) à une absence de réponse (grade 0). Une réponse histologique complète, définie par l'absence de cellules tumorales viables résiduelles, est associée à un très bon pronostic. Il est recommandé de préciser le degré de régression tumorale en plus du stade ypTNM et des marges chirurgicales [29].

Dans l'essai ACCORD 12 sur le cancer du rectum, une version modifiée de la classification de Dworak en 4 grades a été utilisée, avec un grade 4 pour une absence complète de cellules tumorales viables. Les classifications actuelles ne prennent pas en compte les régressions ganglionnaires qui peuvent aussi être observées après traitement néoadjuvant.

Des réponses particulières comme la réponse colloïde, avec des flaques de mucine contenant ou non des cellules tumorales, peuvent aussi s'observer dans environ 30% des cas et sont considérées par certains comme une réponse histologique complète [25].

VI.2. Classifications moléculaires :

VI.2.1. Biologie moléculaire :

Les altérations génétiques ou chromosomiques du cancer colorectal permettent de distinguer deux grandes familles [29]:

- Les tumeurs avec instabilité chromosomique (CIN+) (85% des CCR). Elles sont caractérisées par la perte d'un morceau de chromosome (Loss Of Heterozygosity, LOH) : le plus souvent au niveau du bras long du chromosome 5 (LOH 5q) ou des chromosomes 2p, 17p, 18q. On y trouve les mutations et perte

d'APC (comme dans la PAF), la plupart des 30 mutations de RAS, p53 et peu de mutations de BRAF. Ces tumeurs se développent préférentiellement chez l'homme et dans le côlon gauche.

- Les tumeurs avec instabilité génétique (15% des CCR). Ces tumeurs présentent une instabilité des microsatellites (MSI+ ou High) caractérisée par la présence de mutations sur les gènes MMR impliqués dans la réparation des erreurs de réplication de l'ADN. Tous les cancers colorectaux héréditaires du syndrome HNPCC appartiennent à ce groupe. Ils représentent 30 % de l'ensemble des tumeurs MSI+.

Certains cancers sporadiques présentent également une instabilité des microsatellites. Cependant, contrairement à ce qui est observé dans les formes héréditaires, cette instabilité n'est pas due à une mutation d'un gène MMR, mais à une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1.

Ce phénotype confère un excellent pronostic avec peu d'évolution métastatique. C'est ce qui justifie en partie l'absence d'indication de la chimiothérapie adjuvante en cas de cancer stade II. Les tumeurs MSI+ se développent le plus souvent chez la femme au niveau du côlon droit [30] [31].

Leur profil biologique associe diverses mutations acquises tout au long de la carcinogénèse: hyperméthylation du promoteur de MLH1 (formes sporadiques), mutations de BAX, βcaténine, TGFβ et BRAF [32].

Enfin, c'est dans ce groupe de tumeurs instables génétiquement que l'on retrouve le plus de tumeurs avec hyperméthylation des îlots CpG (CpG Island Methylator Phenotype, CIMP-H).

Elles se caractérisent par des séquences nucléotidiques de la région promotrice de gènes présentant une répétition du motif Cytosine-Guanine (CpG). La méthylation des cytosines est responsable d'un défaut d'expression des gènes correspondants. Elles représentent environ 20% de l'ensemble des cancers colorectaux et près de 2/3 des tumeurs MSI+. Elles sont le plus souvent associées à une mutation de BRAF [25] [32].

VI.2.2. Consensus Molecular Subtype classification :

Un consortium international d'experts a récemment proposé une classification des cancers colorectaux en 4 sous-types (Consensus Molecular Subtype ou CMS) (Tableau 3).

Elle s'appuie sur des données moléculaires, biologiques et cliniques et permet de classer 79% des cancers colorectaux (le reste ne rentrant dans aucun des sous-types).

CMS1	CMS2	CMS3	MS4
MSI-Immune	Canonique	Métabolique	Mésenchymateux
13%	35%	11%	20%
MSI, CIMP-H, hypermutés	SNCA-H	Mixed MSI, SNCA-L, CIMP-L	SNCA-H
Mutations BRAF		Mutations KRAS	
Infiltrat immunitaire activé	Activation des voies WNT et MYC	Dérégulation métabolique	Infiltration stromale, activation TGF β angiogenèse
Survie courte après rechute			Survie sans récurrence et globale courte

Tableau 3 : Classification moléculaire CMS des CCR

VI.3. Impact pronostique et thérapeutique :

Les mutations RAS (50% des CCR) contre-indiquent l'utilisation des anti-EGFRs (cétuximab, panitumumab) dont l'action devient délétère. Les mutations RAS ne sont pas à considérer comme un facteur pronostique [31].

Le statut MSI+ (15% des CCR) confère un bon pronostic aux cancers colorectaux non métastatiques. Les récurrences locales et métastatiques sont rares.

Les tumeurs MSI+ sont résistantes au 5-Fluorouracile (5-FU) en adjuvant. Pour cette raison, la chimiothérapie adjuvante est contre-indiquée dans les tumeurs de stade II MSI+ réséquées chirurgicalement y compris en cas de facteurs de mauvais pronostic. En cas de récurrence, le pronostic est défavorable. Dans ce contexte et du fait du caractère hypermuté de ces tumeurs, ce sont d'excellentes candidates à l'immunothérapie. Les premiers résultats des essais de phase II sont encourageants [31].

La mutation BRAF (5 % des CCR) est mutuellement exclusive de la mutation RAS. Elle est associée à un phénotype MSI+ dans 50% des cas.

En situation non métastatique, cette mutation n'a pas d'impact pronostique pour les CCR MSI+ (pas de différence de survie entre MSI+/BRAF Wild Type (WT) et MSI+/BRAF muté). En revanche, en situation métastatique, elle confère à la tumeur un très mauvais pronostic [25]. [32].

L'utilisation de la classification CMS n'est pas faisable en routine car elle nécessite d'analyser plus de 80 gènes. Cependant, cette classification a une valeur pronostique indiscutable. En cas de cancer colorectal non métastatique, le pronostic est favorable pour les tumeurs CMS-1 et dans une moindre mesure CMS-2.

À l'inverse, les tumeurs CMS-4 ont un mauvais pronostic. En situation métastatique c'est le sous type CMS-1 qui est de plus mauvais pronostic [32].

Explorations pré thérapeutiques

VII. Explorations préthérapeutiques :

Il est important de prendre en compte, à l'interrogatoire, les antécédents familiaux potentiels qui pourraient indiquer un syndrome de Lynch. Ce syndrome est caractérisé par une augmentation du risque de développer des cancers du spectre, notamment du côlon, de l'endomètre, de l'ovaire, du duodénum, du grêle ou des voies urinaires excrétrices. Il est donc essentiel de demander des informations sur les antécédents familiaux de cancer colorectal, ainsi que sur les cancers associés à ce spectre.

En cas de suspicion de syndrome de Lynch, il est recommandé de procéder à un test MSI+ associé à l'absence de mutation BRAF ou de consulter un onco généticien si le patient est âgé de moins de 40 ans ou si la famille a déjà trois cas de cancer colorectal dont au moins un avant 50 ans, quel que soit le statut MSI [33]

En plus de ces recommandations, il est important de proposer une consultation onco gériatrique pour les patients de plus de 75 ans avec un score G8 inférieur ou égal à 14.

Il est également recommandé de proposer une consultation pour préservation de la fertilité à tout patient en âge de procréer.

Il est également important de prendre en compte les facteurs de risque tels que le diabète, l'obésité, le tabagisme, l'artérite, etc., lors de l'évaluation du patient avant chirurgie ou chimiothérapie [25] [33].

En ce qui concerne les examens cliniques, le toucher rectal (TR) est un examen clé pour évaluer la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale (pôle supérieur du canal anal), la taille de la tumeur mesurée en cm ; si possible on mesure les 2 plus grands diamètres, l'aspect macroscopique polypoïde sessile, parfois pédiculé, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou purement infiltrant.

Réalisé si possible sur un rectum vide, en décubitus dorsal, cuisses fléchies ou en décubitus latéral gauche ou en position genu-pectorale, le TR apprécie la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds, une fixation pariétale (parois pelviennes ou organes pelviens antérieurs) évoquant un risque de résection R2, l'extension circonférentielle, les tumeurs circonférentielles ayant un pronostic plus défavorable, la consistance de la tumeur molle, ferme ou indurée.

Le TR peut également détecter l'existence de nodules indurés secondaires dans le mésorectum classés cN1. Il est enfin un examen clé pour apprécier la réponse clinique et notamment une réponse clinique complète

Le poids et la taille du patient doivent être renseignés, ainsi que son état général selon l'échelle OMS. [33]

Les examens complémentaires :

Les examens complémentaires indispensables sont la coloscopie, l'IRM rectale et le TDM TAP :

- **La coloscopie** sous anesthésie générale, est généralement le 1er examen réalisé pour le diagnostic étiologique de rectorragies. Elle peut 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.

Pour les tumeurs d'allure superficielle, une analyse endoscopique fine avec chromo endoscopie classique (à l'indigo carmin) ou virtuelle (par exemple : système NBI ...) est désormais incontournable pour prédire l'histologie et le degré d'invasion tumorale et également pour réaliser l'ensemble de la coloscopie si l'on suspecte un syndrome de Lynch, en vue de mieux détecter les adénomes plans. Pour les lésions non résécables endoscopiquement uniquement, des biopsies seront faites en nombre suffisant (au moins 9) afin de disposer, pour la suite de l'évolution, de tissu non nécrotique accessible pour les études de biologie moléculaire.

La coloscopie totale permet de rechercher des lésions néoplasiques coliques susjacentes et d'en intégrer le traitement dans la stratégie thérapeutique [25].

- **L'IRM pelvienne** est recommandée systématiquement sauf contre-indication, car elle conditionne le choix du traitement néoadjuvant.

Elle se base principalement sur des séquences pondérées en T2, avec des coupes dans les 3 plans de l'espace. Les coupes axiales perpendiculaires à l'axe de la tumeur et dans l'axe du canal anal sont particulièrement importantes pour les tumeurs du bas rectum.

Les séquences de diffusion sont indispensables lors du bilan de réévaluation tumorale après chimioradiothérapie néoadjuvante ; cependant, l'IRM surestime considérablement l'invasion profonde des tumeurs superficielles T1.

Lorsque l'échoendoscopie prédit une lésion superficielle, l'IRM ne doit pas être prise en compte pour prédire l'invasion pariétale.

Le compte rendu de l'IRM doit comporter au moins les éléments suivants [25] :

- La localisation du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la marge anale, au bord supérieur du sphincter interne, du bord supérieur du muscle puborectal et à la ligne de réflexion péritonéale.
- La dimension de la tumeur et sa position dans le pelvis par rapport aux pièces sacrées et aux organes de voisinage.
- Le staging T et N
- Pour les tumeurs T3, l'extension extramurale en mm permettant la classification mrT3a/b/c/d :
 - T3a-b : graisse du mésorectum infiltrée sur 5 mm ou moins
 - T3c-d : localement avancée infiltrant la graisse sur plus de 5 mm ou avec extension au contact du fascia recti.
- La marge circonférentielle : distance la plus courte en mm du bord externe de la tumeur ou d'une adénopathie/nodule tumoral/embole vasculaire extramural et le fascia recti.
- L'extension ou non au fascia recti
- Pour les tumeurs haut situées, l'envahissement de la ligne de réflexion péritonéale par la tumeur
- La présence ou absence d'invasion vasculaire extra-murale, un important facteur pronostique
- Rapport entre la tumeur et les muscles releveurs de l'anus, le muscle puborectal et les sphincters externe/interne pour les tumeurs basses pour lesquelles une résection intersphinctérienne est envisageable.

La hauteur de l'envahissement potentiel du sphincter interne est également à préciser dans le cadre d'une possibilité de résection intersphinctérienne. La présence d'adénopathies extramésorectales, en particulier adénopathies latérales.

En pratique, les adénopathies périrectales métastatiques sont difficiles à détecter de manière fiable par les examens d'imagerie seuls, la concordance radio-histologique est au mieux de 60%.

Les ganglions lymphatiques régionaux sont généralement considérés comme potentiellement métastatiques s'ils présentent au moins une des caractéristiques suivantes en IRM [34] :

- Un plus petit diamètre supérieur à 9 mm
- Un plus petit diamètre entre 5 et 9 mm associé à au moins deux critères morphologiques anormaux (bordures irrégulières, signal hétérogène, forme ronde).
- **TDM thoraco-abdominale** avec injection de produit de contraste ou, en cas d'insuffisance rénale, par scanner thoracique sans injection associé à une IRM hépatique est recommandée pour rechercher des métastases hépatique et pulmonaire.
- **Recherche d'un déficit en DPD** par phénotypage (dosage de l'uracilémie) est une étape cruciale dans le traitement des patients nécessitant l'administration du 5FU et capécitabine. Cela permet de détecter les déficits en DPD partiel ou complet et d'ajuster les doses de médicaments ou de choisir d'autres options de traitement pour éviter les complications

Ce bilan minimum associant IRM rectale et TDM TAP doit être renouvelé après le traitement néoadjuvant et avant la chirurgie (au plus près de la chirurgie) pour évaluer la réponse locale au traitement néoadjuvant et s'assurer de l'absence d'évolution métastatique durant le traitement néoadjuvant [35].

*Critères d'opérabilité, de
résécabilité et traitements*

VIII. Critères d'opérabilité et de resecabilité :

VIII.1. Opérabilité :

- **L'âge :** L'âge physiologique est plus important que l'âge chronologique. Une évaluation gériatrique est souvent nécessaire pour prendre en compte l'âge et les comorbidités du patient.

La grille Oncodage G8 peut aider à sélectionner les patients nécessitant une évaluation oncogériatrique spécialisée.

Au-delà de 85 ans, le traumatisme chirurgical doit être limité au maximum pour éviter les complications liées à l'âge [36].

- **Le sexe et la morphologie du patient :** Le sexe et la morphologie du patient peuvent influencer l'opérabilité. Par exemple, l'abord chirurgical du rectum peut être difficile chez l'homme en raison de l'étroitesse du pelvis.

Une surcharge pondérale peut également être source de difficultés opératoires [36].

- **Les comorbidités :** Les comorbidités sont évaluées en collaboration avec l'anesthésiste et l'oncogériatre pour les patients âgés.

La classification ASA est recommandée pour évaluer le bilan préanesthésique [36].

- **Les fonctionnalités :** Le bilan clinique évalue la fonction sphinctérienne anorectale, notamment le degré de continence et la sexualité chez la femme et l'homme. Les dysfonctions érectiles chez l'homme sont également évaluées [36].

- **Stratégies alternatives à la chirurgie radicale :** Si l'opérabilité est compromise, des stratégies alternatives à la chirurgie radicale doivent être discutées en RCP. Cela peut inclure des traitements palliatifs ou des interventions non chirurgicales [36].

VIII.2. Résécabilité :

En préopératoire :

La non résecabilité d'une tumeur est évaluée en fonction de plusieurs critères. Une tumeur est considérée comme non résecable cliniquement ou à risque de résection R1 si elle est fixée à un organe ou une structure de voisinage au toucher rectal et radiologiquement si la marge circonférentielle est inférieure à 1 mm en IRM [37].

La non résecabilité de type R1 (résidu microscopique probable) ou R2 (résidu macroscopique probable) est temporaire ou définitive en fonction de la réponse au traitement néoadjuvant et de l'avis chirurgical [37].

Il est essentiel que le chirurgien examine le patient avant le début du traitement néoadjuvant pour évaluer ultérieurement la réponse tumorale, généralement 6 à 8 semaines après la fin de la radiothérapie (RT).

L'examen clinique est crucial pour évaluer la réponse tumorale et la résecabilité de la tumeur.

La réponse clinique complète est définie comme l'absence de tumeur visible, une paroi rectale souple ou discrète cicatrice ou ulcération résiduelles, évaluée par rectoscopie rigide et IRM.

La réponse clinique complète est corrélée avec la stérilisation de la pièce opératoire, l'absence de rechute locale et la survie sans événement. Cependant, cette réponse clinique complète est rare pour les tumeurs de plus de 4 cm de diamètre.

Dans certains cas, des stratégies de surveillance sans chirurgie ou avec exérèse locale transanale peuvent être envisagées, notamment dans le cadre d'essais thérapeutiques ou dans des situations particulières en centre expert, notamment chez des personnes âgées ou fragiles ou refusant une amputation abdomino-perineale.

L'IRM est utile pour évaluer la réponse tumorale, permettant de quantifier la réponse selon le score TRG. Un score ymrTRG1 ou 2 témoigne d'une réponse complète ou quasi complète à l'IRM de contrôle après traitement néoadjuvant [38].

En peropératoire :

L'exploration chirurgicale peut mettre en évidence une extension imprévue aux organes de voisinage, interdisant la résection complète de la tumeur. Dans ce cas, plusieurs options sont envisageables [39] :

- Si le patient n'a pas eu de traitement préopératoire, il est conseillé d'interrompre l'acte chirurgical en vue d'un traitement néo-adjuvant, éventuellement sous couvert d'une colostomie.
- Chez un patient ayant reçu un traitement préopératoire et en cas d'extension pelvienne résiduelle, une exérèse macroscopiquement incomplète (R2) ne doit pas être envisagée. Les conditions doivent alors être réunies pour qu'un geste d'exérèse élargie à visée curative (exérèse monobloc) puisse être réalisé.

Ces conditions comprennent :

- Une information complète du patient sur les risques et bénéfices attendus
- La préparation de l'équipe chirurgicale à ce type de geste complexe (dans un centre de recours spécialisé)
- Le repérage d'un site de stomie urinaire et digestive éventuelle.

IX. Traitements :

IX.1. Méthodes :

IX.1.1. Chirurgie ou endoscopie :

IX.1.1.A. Règles d'exérèse carcinologique chirurgicale du cancer du rectum non superficiel

La proctectomie est réalisée après un examen complet de la cavité abdominale. Une biopsie de toutes les lésions est recommandée pour orienter le traitement ultérieur.

La détection d'une carcinose péritonéale doit nécessiter l'arrêt de l'intervention chirurgicale et l'orientation du cas vers le centre de cancérologie après description détaillée des lésions (lésions métastatiques et indice de sucre du carcinome de Sukarbaker (ICP)) [40].

L'exérèse extrafasciale du mesorectum, développée par Heald en 1986, a été démontrée réduire significativement les récidives locorégionales et limiter les séquelles urinaires et sexuelles des résections rectales en respectant l'innervation pelvienne. La préservation des nerfs autonomes pelviens permet également une amélioration des résultats génito-urinaires [40].

Il est recommandé de réséquer la totalité du mesorectum des tumeurs des tiers moyen et inférieur. Le caractère complet et sans effraction de l'exérèse du mesorectum doit être mentionné dans le compte-rendu opératoire et anatomopathologique standardisé.

Une photographie de la pièce opératoire est réalisée de principe [41].

Les marges de résection sont essentielles pour définir le caractère complet de la résection et ont un rôle pronostique. La marge de sécurité distale doit être ≥ 1 cm, mesurée sur une pièce non fixée et sans traction. Une marge < 1 cm, après traitement néoadjuvant, pourrait cependant être compatible avec un bon contrôle local.

La valeur de la marge circonférentielle est un facteur pronostique indépendant en termes de récurrence et de survie après chirurgie optimale avec ou sans chimio radiothérapie néoadjuvante [42].

Le curage ganglionnaire mésentérique inférieur est justifié sans lier l'artère mésentérique inférieure au ras de l'aorte. Une ligature à 1 cm de l'aorte donne des résultats carcinologiques comparables et épargne les nerfs destinés pelviens qui cheminent à ce niveau. La section de l'artère mésentérique inférieure haute ou basse par rapport à l'aorte ne modifie pas le taux de fistules, le nombre de ganglions prélevés, et le taux de survie à 5 ans [43].

L'exérèse rectale par laparoscopie peut être recommandée pour les tumeurs T1, T2 et T3 faibles, car elle assure un résultat oncologique au moins équivalent à l'exérèse par laparotomie.

Cet abord apporte également un bénéfice en termes de durée d'hospitalisation et de pertes sanguines, bien qu'il nécessite une durée opératoire plus longue. Cependant, il est important de noter que cette technique doit être réservée à des centres experts, comme le montrent les études randomisées récentes ACOZOG et ALACART.

Il est important de souligner que l'exérèse rectale par laparoscopie est contre-indiquée dans le stade T4, en raison du risque accru de perforation rectale et de conversion.

De plus, l'abord robotique donne des résultats équivalents à l'abord coelioscopique en termes de risques de complications post-opératoires, de séquelles nerveuses, de qualité de la pièce opératoire et de qualité de vie.

L'exérèse rectale associée à l'exérèse totale du mesorectum par laparoscopie (LapTME) peut être difficile chez les patients présentant des caractéristiques défavorables, tels que des tumeurs du bas rectum, une anatomie pelvienne étroite, le sexe masculin ou l'obésité.

Une visualisation difficile de l'anatomie pelvienne ainsi que la limitation des instruments laparoscopiques rigides peuvent affecter la qualité des marges de resection, augmenter les risques de lésions neurovasculaires pendant la chirurgie et augmenter le risque de conversion en laparotomie [43].

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

Dans le but de limiter ces difficultés liées à LapTME, un concept nouveau d'exérèse totale du mesorectum par voie transanale « down to up » (TaTME) a été proposé par plusieurs auteurs.

Les résultats de ces études non randomisées montrent que les taux de complications, la qualité d'exérèse du mesorectum et des marges carcinologiques sont équivalents à la laparoscopie avec une diminution de la durée opératoire. Cette nouvelle technique reste en cours d'évaluation dans plusieurs études randomisées. Des doutes subsistent sur un sur-risque de récurrence locale après cette approche par TaTME si bien que la Norvège a imposé un moratoire sur cette technique tant que des études bien conduites n'ont pas démontré l'équivalence oncologique par rapport aux techniques de références [42].

IX.1.1.B. Indications des types d'exérèse chirurgicale des cancers du rectum non superficiel

Cancers du moyen rectum [44] :

- ✓ Exérèse complète du mésorectum
- ✓ Rétablissement de la continuité par anastomose colo-anale protégée
- ✓ Adjonction recommandée d'un réservoir colique en J de 5 à 6 cm de longueur
- ✓ Si impossible, anastomose latéro-terminale recommandée

Cancers du bas rectum [44]

- ✓ Exérèse complète du rectum et du mésorectum
- ✓ Si marge distale macroscopique ≥ 1 cm et marge latérale supramicrométrique obtenues d'emblée ou après dissection intersphinctérienne (centres expérimentés) : anastomose colo-anale protégée avec réservoir colique
- ✓ Si envahissement du muscle strié (sphincter externe ou releveur) ou marge supramicrométrique avec les muscles striés non obtenue : amputation abdomino-périnéale

Une classification des tumeurs du bas rectum doit être utilisée pour évaluer les possibilités de préservation sphinctérienne [45].

IX.1.1.C. Resection du rectum avec retablissement de continuité :

Une dérivation temporaire du flux fécal est recommandée en cas d'anastomose sous-douglassienne. L'iléostomie semble préférable à la colostomie.

La fermeture de la stomie par voie élective se fait au 2ème-3ème mois postopératoire, après contrôle radiologique et/ou rectoscopique de l'anastomose.

En cas d'incontinence anale préopératoire non liée à la taille de la tumeur, notamment chez les personnes âgées, une anastomose colo-anale n'est pas recommandée. L'opération de Hartmann peut être une alternative à l'amputation abdomino-périnéale [46].

IX.1.1.D. Exérèse locale :

Pour les tumeurs rectales à risque de contenir un cancer superficiel, une exérèse locale endoscopique (ESD) ou chirurgicale (TEM) doit être privilégiée car elle peut être curative tout en préservant l'organe. L'étude MUCEM a comparé la TEM et l'ESD pour les tumeurs précoces du rectum (215 ESD vs 119 TEM) [47] :

- ✓ Taux R0 comparable mais exérèse monobloc > ESD (99 vs 91%)
- ✓ Morbidité comparable
- ✓ Durée de séjour < pour ESD
- ✓ Survie sans récurrence à 3 ans > pour ESD (90% vs 79%)
- ✓ Qualité de vie digestive de M1 à M36 > ESD

IX.1.1.E. Amputation abdomino-périnéale :

En cas d'amputation abdomino-périnéale (AAP), il est essentiel d'éviter une dissection en cône qui sépare la tumeur des muscles releveurs, car cela augmente le risque de

perforation rectale et de marge circonférentielle envahie, comme le montre l'essai hollandais.

L'exérèse extralevatorienne est donc recommandée pour certains cas, bien que les données de la littérature ne soient pas suffisantes pour émettre des recommandations précises sur le type d'AAP à réaliser.

La morbidité périnéale après AAP, en particulier après AAP extra-levatorienne, est élevée et peut être augmentée par les traitements neoadjuvants.

Pour réduire ce risque, la fermeture première du périnée avec drainage est la technique de référence.

Il est également important de prévenir et de préparer le patient à une colostomie définitive, dont le site aura été localisé en préopératoire [48].

IX.1.2. Radiothérapie (RT) et chimio radiothérapie (CRT) :

La radiothérapie (RT) et la chimioradiothérapie (CRT) sont des traitements importants pour les adénocarcinomes rectaux, qui sont modérément radiosensibles. Les études sur l'escalade des doses de radiothérapie au-delà de 35 puis 45 Gy montrent deux phénomènes clairs [49] :

- ✓ L'escalade de dose améliore la réponse tumorale clinique et histopathologique, ainsi que le contrôle local. Cependant, les adénocarcinomes rectaux sont relativement radio-résistants, nécessitant une dose élevée de 92 Gy pour stériliser les tumeurs T3 dans 50 % des cas.
- ✓ L'irradiation de grands volumes pelviens (> 1 500 cm³) augmente la toxicité précoce et tardive. Les progrès futurs reposent sur des irradiations plus précises, dans des volumes réduits et à des doses plus élevées en fonction du contexte clinique.

La radiothérapie ou la chimioradiothérapie préopératoire est préférée à la radiothérapie postopératoire en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité sur le contrôle local.

La radiothérapie préopératoire réduit la fréquence des récurrences locales, même en cas d'exérèse optimale du mésorectum.

La supériorité de la chimioradiothérapie concomitante par rapport à la radiothérapie préopératoire seule a été démontrée par des essais multicentriques de phase III, montrant une augmentation du taux de réponse histologique et une réduction de moitié du taux de récurrence locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (8% vs 16%), malgré une augmentation de la toxicité [50][51].

L'association d'une irradiation préopératoire et d'une chimiothérapie concomitante est recommandée.

L'essai CRO7 montre que le schéma court 25 Gy/5 fractions (25/5) en préopératoire est plus efficace qu'une CRT postopératoire de nécessité en cas de marge envahie et réduit le taux de rechute locale, même pour les tumeurs T2 et celles du haut rectum. Avec les techniques de radiothérapie moderne, la CRT postopératoire présente une toxicité acceptable [86].

IX.1.2.1. Indication de la radiothérapie ou de la chimio radiothérapie préopératoire :

L'indication de la radiothérapie ou de la chimio radiothérapie préopératoire pour les cancers du rectum dépend de plusieurs facteurs, notamment le stade de la tumeur, sa localisation, et son caractère resecable ou non [52].

L'essai hollandais qui comportait une chirurgie de type TME a inclus des cancers des trois tiers du rectum et de stade I à III. L'analyse rétrospective de ces sous-groupes a suggéré l'inutilité de la radiothérapie pour les tumeurs du haut rectum (Kapiteijn, 2001). A l'inverse, l'essai CR07 montre une diminution significative des rechutes locales après radiothérapie courte préopératoire (25 Gy/5 fractions) pour tous les cancers du rectum, y compris ceux situés dans le haut rectum (SebagMontefiore, 2009). La CRT est recommandée en cas de tumeur non résecable du haut rectum. Elle peut rendre résecables des tumeurs qui ne l'étaient pas initialement (Braendengen, 2008) (recommandation : grade B). [53].

Une chimioradiothérapie préopératoire est recommandée pour les cancers T3-T4 et/ou N+ du moyen et bas rectum ou pour toutes les tumeurs qui à l'IRM sont à 1 mm ou moins du fascia recti quel qu'en soit le siège et le stade. Elle doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (recommandation : grade A). [53].

IX.1.2.2. Choix du type de radiothérapie ou de chimio radiothérapie préopératoire :

o Quelle chimio radiothérapie ?

Les derniers essais randomisés ont apporté des constatations importantes concernant la chimio radiothérapie pour les cancers rectaux [54]:

- L'association de l'oxaliplatine avec la capecitabine ou le 5-FU, en concomitance avec une radiothérapie normofractionnée, augmente la toxicité précoce de grade 3 ou plus sans améliorer la stérilisation des pièces opératoires ni le contrôle local. Ainsi, la chimio radiothérapie ne doit pas inclure d'oxaliplatine en même temps que la radiothérapie, sauf en cas de maladie métastatique.

- La capecitabine présente des résultats équivalents à ceux du 5-FU dans ce contexte.
- Une dose de 45 Gy (1,8 Gy par fraction) semble donner des taux de stérilisation tumorale (ypCR) inférieurs à ceux obtenus avec une dose de 50 Gy (2 Gy par fraction). Il est proposé de réduire les volumes d'irradiation après 44 Gy pour n'inclure que la ou les tumeurs macroscopiques. Pour les patients de plus de 75 ans, la dose de radiothérapie peut éventuellement être réduite à 45 Gy (1,8 Gy/F).
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est une option de traitement envisageable pour les patients, avec des schémas posologiques spécifiques tels que 45 Gy sur le pelvis (1,8 Gy par fraction) et 50 Gy sur le volume réduit (2 Gy par fraction).

Les avantages dosimétriques de la RCMI ont été démontrés, notamment une réduction de la dose d'irradiation aux têtes fémorales, à l'intestin grêle, et à la vessie. De plus, une diminution des doses au bulbe pénien et à l'appareil génital féminin est envisageable avec cette technique. Des études rétrospectives ont montré des résultats encourageants à court/moyen terme, avec un avantage clinique démontré sur la RC3D en termes de toxicités aiguës digestive et urinaire. L'utilisation de la RCMI pourrait permettre d'augmenter la dose d'irradiation à la tumeur, améliorant ainsi les chances de stérilisation tumorale.

De plus, la RCMI permet l'utilisation d'un boost intégré, limitant le nombre de fractions par patient et améliorant la protection des tissus sains par rapport à une RCMI simple.

Cependant, il est important de noter que la RCMI pourrait augmenter le risque de lymphopénie en raison de la multiplication des angulations de faisceaux, ce qui pourrait entraîner une diminution de la réponse immunitaire anti-tumorale.

Des données comparatives prospectives seraient nécessaires pour évaluer plus précisément ces nouvelles techniques et leur impact sur les résultats cliniques à long terme [55].

○ **Quels volumes ?**

Un consensus récent international a été établi pour décrire les indications d'irradiation des différents volumes ganglionnaires et para rectaux

L'irradiation inguinale et iliaque externe n'est indiquée que dans de rares cas d'envahissement du sphincter externe ou de tumeur T4 antérieure avec envahissement massif de la prostate ou du vagin. Les techniques modernes permettent d'irradier ces aires ganglionnaires sans augmenter excessivement la dose aux tissus sains environnants [56].

○ **Chimio radiothérapie ou radiothérapie seule accélérée ?**

Le choix entre la chimioradiothérapie longue et la radiothérapie courte 25/5 pour le traitement des cancers rectaux n'est pas clairement tranché. Des essais cliniques ont montré des résultats contrastés [57] :

- ✓ Un essai polonais n'a pas montré de différence significative mais a rapporté un taux inhabituel de récurrence locale de 16 % avec la chimioradiothérapie longue.
- ✓ Un essai australien, avec une cohorte de 326 patients, n'a pas montré de différence significative en termes de tolérance immédiate et de taux de rechute locale à 3 ans entre la radiothérapie courte 25/5 et la chimioradiothérapie (50,4 Gy / 25 fr) avec 5-FU. Cependant, pour les tumeurs distales, le taux de rechute locale a été plus élevé avec la radiothérapie courte 25/5.
- ✓ Des données suggèrent que la chimioradiothérapie pourrait offrir un meilleur contrôle local, notamment pour les patients avec de petites tumeurs cT1-2N0M0 ou cT2/T3N0M0 < 4 cm.
- ✓ Une étude randomisée a montré des taux de rechute locale et de survie globale inférieurs après la radiothérapie courte 25/5 par rapport au traitement long, mais des résultats contradictoires ont été observés dans d'autres études.

Le standard français pour le traitement reste la chimioradiothérapie longue, cependant, le schéma court 5x5 peut être envisagé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), notamment dans certaines situations spécifiques :

- ✓ Pour les patients âgés : L'étude NACRE a comparé la radiothérapie courte 5x5 à la chimio radiothérapie CAP50 chez les sujets de plus de 75 ans, PS 0-2, présentant un cancer du rectum T3-T4 (<12 cm de la marge anale) ou T2 du très bas rectum. Les résultats ont montré que le schéma court était associé à une meilleure tolérance, compliance, survie globale et spécifique par rapport au schéma long, sans différence significative dans le taux de résection R0 ou de downstaging, bien que le nombre de patients analysés ait été limité en raison d'un recrutement insuffisant.
- ✓ Pour les patients métastatiques : Le schéma court peut être envisagé pour limiter la durée sans chimiothérapie efficace sur la maladie métastatique, offrant ainsi une option thérapeutique adaptée à cette population spécifique.

IX.1.3. Chimiothérapie (CT) :

IX.1.3.A. Chimiothérapie néoadjuvante :

Une chimiothérapie première par Capecitabine et Oxaliplatine ne réduit pas l'efficacité d'une chimio radiothérapie seconde et améliore l'observance par rapport à une chimiothérapie adjuvante. Par contre, elle n'augmente pas le taux de réponse complète histologique et ne réduit pas le taux d'évolutions métastatiques [58].

D'autres études de phase II randomisées ont confirmé l'absence d'augmentation du taux de réponse complète histologique avec des chimiothérapies de type Capox ou Folfox.

L'étude randomisée PRODIGE 23 a évalué l'intérêt d'un traitement néoadjuvant total (TNT : chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX puis chimio radiothérapie CAP50) pour les ADK du rectum T3-4Nx, <15 cm de la marge anale [59].

Dans cette étude, 231 patients recevant ce TNT ont été comparés à 230 patients recevant le traitement standard par chimio radiothérapie CAP50.

Dans les 2 bras, les patients recevaient obligatoirement un traitement adjuvant après la chirurgie par 6 cycles de mFOLFOX6 (ou 4 cycles de Capecitabine) pour le bras expérimental et 12 cycles de mFOLFOX6 (ou 8 cycles de Capecitabine) pour le bras standard.

Les patients étaient opérés à 7 semaines de la fin de leur traitement néoadjuvant.

Le TNT s'est avéré un traitement sûr avec des toxicités gérables. Il n'affecte ni la faisabilité de l'ensemble du traitement ni sa tolérance, ni la qualité de vie globale qui est plutôt en faveur du bras traitement néoadjuvant total (mais non significatif, $p=0.076$). La chimiothérapie adjuvante était mieux tolérée dans le groupe TNT (toxicité grade 3-4 :

44,4 % vs 74,1, $p<0,001$; neuropathie périphérique 11,7 % vs 20,7 %, $p=0,033$), et la dose cumulée médiane d'Oxaliplatine administrée était supérieure dans le groupe TNT (808 mg/m² vs 745 mg/m², $p=0,009$).

Il y avait plus de chirurgies non thérapeutiques (découverte peropératoire de métastases multiples ou tumeur non-resecable ou resection R2) dans le groupe standard (3,7 % vs 0 %, $p=0,007$).

Les résultats anatomopathologiques montraient des taux de réponses complètes (ypT0N0) nettement supérieurs dans le groupe TNT (27,8 % vs 12,1 %, $p<0,001$).

Les résultats oncologiques a 3 ans étaient en faveur du groupe TNT avec une amélioration de la survie sans maladie (75,7 % vs 68,5 %, HR=0,69 [0,49-0,97], p=0,034) et une amélioration de la survie sans métastase (78,8 % vs 71,7 %, HR=0,64, p=0,017).

Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de récurrence locale (4,3 % vs 5,7 %) ni sur la survie globale a 3 ans (bien que proche de la significativité : 90,8 % pour le groupe TNT vs 87,7, HR 0,65 [0,40-1,05], p=0,077).

Le traitement neoadjuvant total peut donc être considéré comme une option thérapeutique pour les ADK du rectum T3-T4Nx.

L'essai RAPIDO a également évalué l'intérêt d'un TNT. Dans cet essai randomisé, étaient inclus les patients considérés à haut risque de récurrence : ADK <16 cm de la marge anale avec au minimum 1 facteur de risque sur l'IRM pelvienne initiale parmi les facteurs suivants [60] :

- ✓ cT4, envahissement veineux extramural [61],
- ✓ cN2,
- ✓ CRM≤1mm,
- ✓ envahissement ganglionnaire pelvien latéral.

Les patients étaient randomisés entre le bras expérimental TNT (radiothérapie courte 5x5 Gy suivi d'une chimiothérapie neoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 puis chirurgie 2 à 4 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie, pas de chimiothérapie adjuvante) et le bras contrôle (chimio radiothérapie CAP50 suivi d'une chirurgie après 6 à 10 semaines d'attente puis chimiothérapie optionnelle selon les centres par 8 cycles de CAPOX ou 12 cycles de FOLFOX4) [62].

La tolérance globale des traitements semble similaire puisque 85 % des patients ont reçu l'ensemble des chimiothérapies dans le groupe TNT contre 90% dans le groupe contrôle mais dans le groupe contrôle seulement 187/441 patients (42,4 %) ont reçu une chimiothérapie adjuvante qui a dû être interrompue pour des problèmes de tolérance chez 69 patients (37%).

Ceci pose la question de la comparabilité des bras. Le critère principal d'évaluation était l'échec du traitement lié à la maladie définie par la survenue d'un des événements suivants :

- ✓ Récurrence locorégionale,
- ✓ Métastase à distance,
- ✓ Nouveau cancer colorectal,
- ✓ Décès lié au traitement.

La probabilité cumulée à 3 ans d'échec du traitement lie à la maladie était significativement abaissée dans le groupe TNT (23,7 % vs 30,4 %, HR=0,75 [0,60-0,95], p=0,019). Ceci était principalement lie à une diminution du risque cumule a 3 ans d'apparition de métastases à distance dans le groupe TNT (20,0 % vs 26,8 %, HR=0,69 [0,54-0,90]; p=0,0048).

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes sur le taux de récurrences locales (8, % pour le groupe TNT vs 6 %, p=0,12). On notait également un taux de réponse complète anatomopathologique plus important dans groupe TNT (28 % vs 14 %, p<0,0001) [63]

La survie globale a 3 ans n'était pas impactée par le bras de traitement (89,1 % pour le groupe TNT vs 88,8 % pour le groupe contrôle, HR=0,92[0,67-1,25], p=0,59).

Ces résultats doivent être interprétés avec précautions du fait de certaines limitations de cette étude :

- ✓ Changement de critère d'évaluation et d'hypothèses statistiques en cours d'étude,
- ✓ Absence de relecture centralisée des IRM à l'inclusion,
- ✓ Bras de référence sans chimiothérapie adjuvante dans la majorité des centres.

Les résultats de cet essai montrent toutefois que cette stratégie de TNT est également intéressante et peut être considérée comme une option

Une chimiothérapie d'induction (FOLFOX 6m ou XELOX ou FOLFIRINOX) peut être discutée pour les tumeurs non résectables.

Une étude chinoise ne montre pas de supériorité de la chimio radiothérapie avec Oxaliplatine, avec poursuite du FOLFOX en post-opératoire, sur une chimiothérapie peri-opératoire par FOLFOX, qui peut donc être proposée aux patients ayant un antécédent d'irradiation pelvienne ou une autre contre-indication à la radiothérapie [64].

IX.1.3.B. Chimiothérapie adjuvante :

Actuellement, malgré la diminution du risque de récurrence locale, le risque de récurrence métastatique après exérèse d'un cancer du rectum reste de l'ordre de 20 % à 60 % en fonction du stade TNM initial. Dans les essais thérapeutiques récents ce risque pour les cancers du rectum T3 ou T4 restait de 32 à 38 %. [65]

Problématique et objectifs

X. Problématique et Objectifs

X.1 Problématiques :

X.1.1 Impact du traitement néo adjuvant sur la réponse histologique du cancer du moyen et du bas rectum :

Les premières publications rapportent qu'initialement devant un cancer du rectum un protocole de radiothérapie courte sur 5 jours qui a été proposé (5 × 5 Gy en 5 jours pour un total de 25 Gy) suivi d'un traitement chirurgical dans les 10 jours qui suivent la fin des rayons [4].

Par la suite, dans le but d'améliorer sa tolérance, une radiothérapie prolongée a été proposée à raison d'une dose totale de 45-50 Gy administrée sur une période de 5 semaines.

Ce protocole s'est imposé comme un standard dans la plupart des centres qui prennent en charge le cancer du rectum.

Depuis cette validation, pour les lésions avancées (T3T4 +/- N+) la radiothérapie préopératoire est devenue le standard auquel est comparée toute autre approche thérapeutique.

Parallèlement, au cours des années 90, les progrès de la technique chirurgicale et notamment la description du plan du mésorectum ont permis l'amélioration du pronostic locorégional de cette maladie.

Il s'en est suivie une attitude joignant une chimiothérapie (à base de 5FU) à la radiothérapie ayant permis d'améliorer davantage les résultats carcinologiques notamment les récurrences [4][5].

Compte tenu d'une bonne tolérance de la chimiothérapie (5-FU), cette approche a rapidement été adoptée.

Les travaux de l'ASCO 2020 qui ont eu pour but l'intensification du traitement néo adjuvant avec l'avènement de la notion de traitement néo adjuvant total ont profondément modifié la prise en charge de ces tumeurs évoluées.

Actuellement le TNT gagne de la place face à la classique attitude de radiochimiothérapie et de radiothérapie comme traitement standard qui ont aujourd'hui toujours les faveurs de la plupart des recommandations. Néanmoins la radiochimiothérapie et la radiothérapie néo adjuvante seule gardent encore une place prépondérante et sont encore prônées par plusieurs auteurs.

Dans l'état actuel des connaissances résultant de ces publications majeures, le bénéfice du traitement néo-adjuvant est validé pour les cancers rectaux invasifs ou lésions évoluées classées (T3/ T4) car il améliore le contrôle local de la maladie.

Pour les patients N+ dans le bilan préopératoire, cette approche combinée radiothérapie et chimiothérapie est également validée pour les mêmes raisons [5].

Concernant les tumeurs moins invasives (T2) les avis dans la littérature sont plus partagés. Plusieurs études ont inclus des tumeurs T2 dans des protocoles de radio-chimiothérapie préopératoire.

Il semble que ces tumeurs offrent une réponse histologique complète plus fréquemment que les tumeurs évoluées [6]. Néanmoins, en l'état actuel des connaissances, le TNCD recommande une approche chirurgicale première radicale dans les situations T2N0, car les résultats d'une chirurgie optimale sont excellents.

De ces constats émergeront trois problématiques principales :

- ✓ La première portant sur l'impact du traitement néo adjuvant total sur la réponse complète comparé à celui de la radio chimiothérapie concomitante ou de la radiothérapie seule.
- ✓ Notre population d'étude comportera des patients ayant reçu une radiothérapie néoadjuvante et des patients ayant reçu une radio chimiothérapie néoadjuvante selon les schémas conventionnels ainsi que des patients ayant reçu un traitement néo adjuvant total, de ce fait quelle attitude néoadjuvante pourrait avoir un impact plus important sur la réponse histologique?
- ✓ Un second élément important : le délai de la chirurgie. Il a été établi qu'un délai plus prolongé séparant l'acte chirurgical de la radiothérapie néoadjuvante potentialiserait l'effet de celle-ci. D'où la question qui se pose, ce délai a-t-il un impact favorable sur la réponse histologique ?
- ✓ Les avis de la littérature divergent concernant l'indication du traitement néoadjuvant pour des cancers moins invasifs T2N0, néanmoins comme en témoigne l'expérience brésilienne, ce sont les patients présentant des tumeurs non invasives qui ont le mieux répondu avec un pourcentage de stérilisation complète. Faut-il proposer une radiothérapie néo adjuvante à cette catégorie de patients dans le but de potentialiser la réponse histologique ?

X.1.2 Morbimortalité et séquelles fonctionnelles de la chirurgie du rectum

Actuellement, d'après les publications des essais récents, la mortalité post-opératoire de la chirurgie rectale est évaluée entre 2 et 3 % ; la morbidité postopératoire entre 20 et 30 % tous stades confondus de la classification Dindo Clavien [7][66].

Si les progrès de la chirurgie ont été significatifs, il persiste encore des séquelles qui prennent une place croissante dans les plaintes des patients.

Après résection rectale totale emportant le réservoir, le transit intestinal, le rythme des exonérations ainsi que la continence sont altérés, selon le niveau où l'anastomose est effectuée (sa hauteur par rapport à l'appareil sphinctérien) et le recours à des procédés de reconstructions mis au point pour recréer un néo-réservoir (anastomose latéroterminale, réservoir colique et J et coloplastie) [3].

Jusqu'à une période très récente, on ne disposait pas d'outils pour évaluer objectivement la qualité de vie des patients après traitement d'un cancer du moyen et du bas rectum.

Une publication récente [67] a validé un score basé sur les symptômes du syndrome de résection antérieure : la fragmentation des selles, l'incontinence et les urgences.

Le LARS (Low anterior resection syndrome) : score appliqué aux patients a montré que la moitié des opérés (tous stades confondus) ont un LARS score élevé témoignant d'une atteinte sévère du confort digestif et de la fonction d'exonération.

Ce score est corrélé à la qualité de vie des patients.

Des études montrent que le traitement néoadjuvant est un facteur altérant de façon significative et indépendante les résultats fonctionnels et qu'il augmentait la morbidité opératoire ; on sait aujourd'hui qu'il augmente les séquelles digestives et de façon significative [1] [68].

Dans l'étude néerlandaise qui a utilisé ce score après un suivi moyen des patients de près de 15 ans, la moitié des patients souffrait d'un LARS score sévère.

La radiothérapie multipliait par 3 le risque d'avoir un score élevé [69]. Les séquelles sont plus importantes chez des patients qui ont subi une résection ultra-basse, avec résection partielle du sphincter interne, en particulier sur la continence.

Ce point de vue fonctionnel est important, car les progrès récents en termes oncologiques ont permis d'augmenter le taux de rétablissement de continuité de façon importante et le contrôle local de la maladie, mais au prix d'un résultat fonctionnel moyen, en particulier pour les patients ayant des tumeurs très basses.

Parallèlement aux séquelles digestives, il existe des séquelles urinaires et sexuelles.

Selon les données de la littérature, on estime que 30 à 40 % des patient(e)s auront des troubles de vidange vésicale se manifestant par des pollakiuries et des mictions nocturnes 5ans après la chirurgie [70]

Sur le plan sexuel, si les progrès de la technique opératoire ont permis de limiter les blessures nerveuses, les séquelles sexuelles restent fréquentes. Ainsi, la présence d'un syndrome de résection important, avec des séquelles digestives, est corrélée à un inconfort urinaire et sexuel accru [70].

De ce fait l'amélioration de la qualité de vie devient un challenge primordial dans la prise en charge du cancer du rectum ; constat duquel naît la réflexion profonde qui tend à changer les dogmes et proposer une chirurgie moins invasive voire une conservation d'organe (attitude du wait and Watch)

Pour appuyer cette réflexion qui se base principalement sur la réponse clinique au traitement néo adjuvant qu'il n'est possible de confirmer actuellement que sur pièce de proctectomie du fait de l'absence de données suffisantes et de conduite pratique visant à confirmer cette réponse de façon non invasive ou faisant le parallèle entre une réponse clinique et une réponse histologique complète.

Quels seraient donc les paramètres non invasifs qui pourraient aider à évaluer cette réponse clinique et en faire le parallèle- de façon objective et sure - avec la réponse histologique ?

X.1.3 Réponse histologique :

La régression tumorale correspond à la destruction des cellules tumorales par le traitement

Néoadjuvant. Elle est différente de l'évaluation du stade ypTNM.

Elle s'évalue de façon semi quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes résultant de la destruction de la tumeur.

Elle s'appuie sur différentes classifications de reproductibilité variable, dont la plus ancienne est celle de Dworak [71].

Ces classifications comportent 3 à 5 grades et vont des réponses complètes à l'absence de réponse. Elles fournissent un bon témoin de radiosensibilité et de chimio sensibilité de la tumeur.

Il est recommandé de prélever au minimum 5 blocs au site tumoral et pour les tumeurs mesurant moins de 3 cm, ou en cas d'absence de tumeur résiduelle, d'inclure la totalité de la lésion ou de la cicatrice.

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, bien que ce paramètre à forte valeur pronostique ne puisse être actuellement considéré comme un critère de substitution [71].

Ces dix dernières années, les traitements d'induction ont fait émerger des facteurs pronostiques importants.

Pour le cancer du rectum, la réponse au traitement est observée au mieux par l'anatomopathologiste qui peut l'apprécier en suivant une classification (Dworak-Tumor Régression Grade : TRG).

On évalue alors le pourcentage de cellules malignes résiduelles et de régression (fibrose, plages colloïdes acellulaires) au sein du tissu tumoral [72].

Plus la réponse histologique est marquée plus le pronostic associé est bon [73].

Actuellement la réponse complète à la radio chimio thérapie se voit chez 10 à 15 % des patients :

Dans une méta-analyse récente, Martin et al. [74] ont montré que les patients en réponse complète après radio-chimiothérapie suivie par une chirurgie radicale avaient un contrôle local de la maladie et une survie excellente, proche des tumeurs de stade 1.

Les auteurs ont recensé dans leur méta-analyse 3 363 patients avec un suivi de 55 mois en moyenne. Les résultats indiquent une survie globale de 90 %, sans récurrence de 88,7%. Un taux de récurrence locale moyen est de 0,7 % et une évolution métastatique de 8,7%.

D'autres publications ont rapporté des résultats aussi encourageants [75].

Face à ces résultats prometteurs les chances de survie augmentent même chez des patients présentant des tumeurs évoluées néanmoins le pronostic rejoint rapidement celui du stade initial de la maladie quand il persiste un résidu tumoral.

Un autre problème soulevé et évalué dans la littérature est la corrélation entre réponse histologique de la tumeur primitive et le risque d'envahissement ganglionnaire.

Dans une revue de plus de 600 cas de cancers du rectum, Read et al. [76] ont montré qu'il existait une corrélation entre le stade T sur l'examen anatomopathologique de la

pièce opératoire après radio-chimiothérapie (ypT) et l'envahissement ganglionnaire : 2 % ypT0 / 4 % ypT1 / 23 % ypT2 / 47 % ypT3.

S'il est très réduit, le taux d'envahissement ganglionnaire n'est pourtant pas nul en cas de réponse pathologique complète.

Dans la perspective de ne pas avoir recours à une proctectomie en cas de disparition de la tumeur primitive, il faut tenir compte du risque d'un envahissement ganglionnaire.

Dans une revue récente, Rullier et al. [77] ont recensé les patients ypT0 et ypT1 avec un taux d'envahissement ganglionnaire de 7 %.

Pour apprécier la réponse tumorale sans l'examen anatomopathologique de la pièce de proctectomie il existe des méthodes d'évaluation non invasives de l'extension d'un cancer du rectum après traitement néo-adjuvant :

- ✓ Les données de l'examen clinique (toucher rectal et rectoscopie avec biopsies) ;
- ✓ Le dosage de l'ACE ;
- ✓ Les examens morphologiques complémentaires (écho-endoscopie et IRM rectale).

On parle alors d'une réponse clinique complète si ces examens sont négatifs.

Au toucher rectal la réponse tumorale peut être faussement appréciée car le reliquat tumoral pourrait être surévalué

Dans une étude récente [78] le toucher rectal avait « repéré » 3 réponses complètes sur les 14 patients après radio-chimiothérapie.

Les auteurs pensent que la réaction inflammatoire liée au traitement est susceptible de fausser le résultat du toucher rectal.

La rectoscopie avec biopsies permet d'être plus précise. Néanmoins, les biopsies sont également prises en défaut.

Dans une étude prospective portant sur 46 patients, la concordance entre les biopsies et l'examen anatomopathologique final n'était que de 59 %. Les biopsies étaient négatives chez 11 des 16 patients pour lesquels un reliquat tumoral était retrouvé sur la pièce opératoire [79].

Concernant les examens complémentaires, PET-scan et scanner abdominopelvien ne permettent pas d'évaluer la réponse avec précision, en raison de l'inflammation locale.

Ceci vaut autant pour l'appréciation de la tumeur primitive que l'envahissement ganglionnaire [80].

L'IRM et l'écho endoscopie sont la référence dans la réévaluation de la tumeur primitive et en particulier pour la recherche de l'envahissement ganglionnaire.

L'évaluation du staging ganglionnaire est un élément pronostic majeur duquel dépendra la prise en charge thérapeutique.

Dans une méta-analyse récente [81], la sensibilité de l'IRM pour apprécier le stade tumoral était de 50 %, sa spécificité 91 %.

Concernant la détection des adénopathies, la sensibilité était de 77 %, la spécificité de 66 % en pré-thérapeutique. Après radio-chimiothérapie, la valeur prédictive négative de l'IRM atteignait 80 %.

Concernant l'IRM, de nombreuses publications évaluent des techniques récentes d'imagerie telles que l'IRM de diffusion [82], les produits de contrastes ferriques [83].

Ces approches d'imagerie innovantes sont prometteuses, mais encore en évaluation.

Une alternative pour apprécier la réponse complète est de proposer une résection systématique de la cicatrice tumorale.

Elle permet ainsi d'analyser de façon précise et exhaustive de la zone tumorale. Cette stratégie a gagné en popularité avec le développement des dispositifs de chirurgie endoscopique par voie transanale, au cours des années 2000, la TEM (Transanal Endoscopic Microsurgery) a permis de repousser les limites de la chirurgie transanale, pour les tumeurs bénignes d'une part, pour les petits cancers du rectum (T1 sm1) d'autre part.

Parallèlement, les techniques de résection endoscopiques par dissection sous-muqueuse ont également fait avancer les possibilités de résection transanale.

Ces approches mini-invasives ont été proposées pour une réévaluation systématique de la réponse à la radio chimiothérapie en effectuant une macro-biopsie de la zone tumorale en réponse supposée.

Cette attitude se heurte à plusieurs limites :

- ✓ Elle ne permet qu'une exploration de la tumeur primitive. Or l'envahissement ganglionnaire est une donnée aussi importante que l'envahissement de la tumeur primitive.
- ✓ Ce geste expose à une morbidité importante.

- ✓ La cicatrisation de la plaie pourrait être localement plus difficile, plus longue et douloureuse. Ce point négatif est d'autant plus important que la tumeur est située bas sur le rectum et que la résection de la cicatrice se trouve à proximité du canal anal en zone sensible [84].
- ✓ Les complications des résections locales peuvent mettre en péril la chirurgie carcinologique de rattrapage [85].

Il est difficile aujourd'hui de conclure formellement sur la place de la résection locale après radio-chimiothérapie. Elle reste donc très débattue.

De cette analyse découlent quelques problématiques que l'on situe parfaitement dans la même optique de notre étude à savoir :

Otre le traitement néo adjuvant - principal inducteur de réponse histologique - quels seraient les autres facteurs qui pourraient avoir un effet potentiel sur la réponse tumorale histologique ?

Quels seraient ces facteurs liés aux patients et à la tumeur que l'on devra exploiter à l'avenir dans la perspective d'avoir un pourcentage égal ou supérieur à celui des données de la littérature en matière de réponse histologique ?

Par ailleurs, par quels moyens non invasifs est-il possible d'apprécier la réponse clinique ? et est-il possible d'établir un parallèle entre celle-ci et la réponse histologique que l'on appréciera -bien évidemment dans le cadre de notre étude- sur pièce d'exérèse chirurgicale ?

De ce fait, l'appréciation clinique non invasive de la réponse complète demeure la meilleure alternative, il en découle donc la nécessité d'établir une base de données plus riche et plus précise pour appréciation plus effective et plus objective de la réponse tumorale à la radio chimio thérapie.

X.1.4 Les facteurs prédictifs :

La réponse histologique complète constitue désormais un objectif majeur dans la prise en charge thérapeutique du cancer du rectum, l'obtenir devient une quasi nécessité dans un but carcinologique et fonctionnel.

Pour cela les moyens nécessaires devraient être mis en œuvre pour la potentialiser.

Le taux de cette réponse dans la littérature est faible, ce qui est du principalement à des populations hétérogènes non sélectionnées.

Les résultats dont nous disposons dans la littérature montrent une difficulté

é d'évaluation de cette réponse en pré opératoire, ce qui a motivé plusieurs équipes à se pencher sur des facteurs plus ou moins communs aux sujets « favorablement répondeurs » afin d'en tirer les éléments prédictifs permettant de sélectionner les populations à traiter voire de modifier en intensifiant la thérapeutique néo adjuvante pour potentialiser la réponse histologique.

A l'instar de ces études récentes, nous nous attacherons à analyser ces facteurs et à les récolter afin de constituer une base de données suffisante à une sélection objective des patients.

Facteurs en rapports avec la thérapeutique néo adjuvante :

Radiothérapie (schéma court) VS radio chimiothérapie (schéma long) VS traitement néo adjuvant total

Certaines études récentes prônent le schéma long associant radio thérapie et chimiothérapie [86]; l'ajout de fluorouracile à la radiothérapie ou de la capécitabine a augmenté de manière significative le taux de réponse complète par rapport à la radiothérapie seule selon certains auteurs [87].

Mais les données demeurent insuffisantes pour conclure à la non infériorité de l'une à l'autre comme élément indépendant inducteur de réponse complète histologique.

Délai de la chirurgie après traitement néo adjuvant :

Dans une étude rétrospective récente [87], il a été établi que le délai entre traitement néo adjuvant et la chirurgie n'est pas associé de façon significative à la Réponse complète, néanmoins un délai de 8 semaines avait une légère supériorité[88].

Par contre, dans une autre étude multicentrique randomisée récente 2019 [89][90] un délai prolongé au-delà de 12 semaines est susceptible d'optimiser la réponse tumorale.

Il a été rapporté que dans les cancers rectaux fixes, perfusion continue de 5- FU et une dose de rayonnement préopératoire de 50 Gy ou plus élevé pourrait atteindre un taux de réponse histologique complète de 44% [90] mais l'association de l'oxaliplatine au 5FU n'est pas supérieure au 5FU seul.

Il serait donc intéressant de mettre en exergue cette relation entre le protocole de chimio thérapie concomitante et le potentiel d'induire une réponse histologique mais aussi de rechercher la supériorité d'une molécule par rapport à une autre quant au potentiel inducteur de cette réponse.

La composante mucineuse :

Il a été constaté sur plusieurs études et méta analyses récentes [86] [90] [91] que la présence d'un contingent tumoral mucineux constituait un facteur défavorable à une réponse histologique.

Contrairement aux adénocarcinomes typiques qui ont un meilleur potentiel de réponse histologique favorable. Exception faite aux adénocarcinomes à cellules en bagues à chaton qui rejoignent le potentiel des tumeurs à composante mucineuse.

Il a été tout de même mentionné que la présence de ces facteurs-là pourrait faire discuter une intensification de la thérapeutique néo adjuvante ou de la réadapter [91].

Le taux plasmatique d'ACE

Il a été constaté par plusieurs études que le taux plasmatique d'ACE a une influence significative sur la réponse histologique [87] [90] [91] [93] : une réponse tumorale complète a été obtenue dans 33% des cas chez des patients présentant un taux normal d'ACE plasmatiques contre seulement 16% de réponse complètes quand le taux d'ACE était à 2,5 ng/ml

Ceci mérite donc d'approfondir l'analyse concernant cette donnée biologique et l'introduire dans l'approche prédictive de réponse histologique.

Le taux d'ACE plasmatique présente une corrélation avec certains facteurs [90] [94] tels l'âge, le score ASA, l'index de masse corporelle et le tabagisme : une relation inversement proportionnelle qu'il faudra également exploiter.

Le degré d'invasion du méso rectum :

Le degré d'invasion du méso rectum est corrélé de manière statistiquement significative avec le taux de réponse histologique complète ; plus le degré d'invasion de la tumeur T3 est bas, plus le taux de réponse complète est élevé.

La probabilité d'atteindre La réponse complète chez les patients atteints d'un cancer du rectum a été réduite de 35% pour chaque millimètre d'invasion d'une tumeur T3 ; de plus, la chance de survie globale a été réduite avec chaque millimètre d'invasion T3 [95].

La profondeur de l'invasion constitue un facteur prédictif clé du devenir des patients.

La taille tumorale T, le statut ganglionnaire N, la distance tumorale par rapport à la marge anale, l'étendue en circonférence, la fixité tumorale :

Un statut ganglionnaire positif a été impliqué comme un fort prédicteur de récurrence et a également été identifié comme un facteur prédictif indépendant de la réponse histologique [87].

De plus, il existe un effet combiné des variables prédictives qui ont été déterminées individuellement pour influencer la réponse tumorale histologique.

Le degré de différenciation d'un adénocarcinome et le statut ganglionnaire négatif constituent une combinaison favorable à l'obtention d'une réponse histologique complètes dans 31,3%. [87] [90].

La distance de la tumeur par rapport à la marge anale pourrait prédire de la réponse tumorale, il a été évoqué dans quelques études [90] qu'une tumeur se rapprochant de la marge anale aurait un moins bon potentiel de réponse tumorale. Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour conclure, nous tiendrons à analyser cette notion dans notre travail.

Nous nous attacherons à étudier ces facteurs comme facteurs indépendants prédictifs de réponse histologique, mais aussi à analyser les éventuelles combinaisons pouvant potentialiser cette réponse.

Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/ dl serait un élément de bon pronostic aidant à obtenir une meilleure réponse histologique à la radiochimio thérapie [90].

Ceci suscite un intérêt qu'on devra porter aux données biologiques pré thérapeutiques du patient afin de mieux mettre en évidence un éventuel rôle dans la survenue de réponse complète. Il en est de même pour le taux de lymphocytes, du rapport neutrophiles/ éosinophiles dont le rôle a été évoqué par certains auteurs [90][96].

En somme, notre travail s'attachera à récolter ces données et à établir de façon objective leur implication dans la réponse tumorale histologique.

Nous essaierons également de récolter d'éventuelles données communes à notre population d'étude qui pourraient correspondre à cet objectif d'étude.

Cela dans la perspective de conforter les données de la littérature et aussi d'agrandir la base de données afin de potentialiser la réponse histologique au traitement néo adjuvant en exploitant ces facteurs hétérogènes.

X.1.5. Conservation d'organe : perspective d'avenir !

Le centre qui concentre dans ce domaine la principale expérience est Sao Paulo avec l'équipe d'Angelita Habr-Gama.

Dès 2004, cette équipe rapporte l'idée d'une attitude conservatrice « watch and wait » pour les patients en réponse complète après radio-chimio thérapie [97][98].

Le Dr Habr-Gama rapporte les résultats d'une cohorte de 361 patients avec des cancers du bas rectum jugés résécables (T2-4N0/N+) traités par un protocole de radio chimiothérapie comportant 50,4 Gy associés à une bithérapie Leucovorine/ 5FU administrés 3 jours de suite dans les premiers et derniers jours du traitement.

Après 8 semaines, tous les patients ont eu une réévaluation comprenant un examen clinique, une endoscopie avec biopsies pour définir la réponse complète en cas de disparition tumorale et de biopsies négatives sur la cicatrice.

En cas d'ulcère résiduel et/ou biopsies positives, le patient était considéré en réponse incomplète et pris en charge pour une chirurgie radicale.

En revanche, les patients qui avaient une réponse jugée complète étaient inclus dans un protocole strict de suivi mensuel avec examen clinique, dosage de l'ACE, rectoscopie avec biopsies sur la moindre lésion suspecte, l'échoendoscopie était réalisée selon la disponibilité mais pas de façon systématique, scanner et IRM étaient réalisés chez tous les patients.

En suivant ce protocole très rigoureux, un total de 99 patients a évité la chirurgie. Avec un suivi de 60 mois, cette cohorte a développé 13 récurrences (13 % des cas). Les récurrences étaient endo-rectales pour 5 cas (5 %) ; systémique pour 7 patients (7 %) et mixte pour 1 cas. Les 5 patients avec une récurrence locale endo-rectale ont été « rattrapés » par une chirurgie radicale. Le taux de survie à 5 ans et de survie sans récurrence sont respectivement de 93 et 85 % [85].

Ces résultats ont induit des questions dans le monde chirurgical et oncologique du cancer du rectum.

Ces publications ont valu à son auteur principal une notoriété internationale et à sa suite d'autres équipes se sont lancées dans cette approche, mais avec des résultats pas toujours aussi bons.

Une équipe néerlandaise a proposé un protocole proche de celui des Brésiliens : entre 2004 et 2010, 192 patients (cT1-3N0-2) ont reçu une radio chimiothérapie (50,4 Gy en 28 fractions avec Capecitabine). Après un délai de 6 à 8 semaines, une réévaluation clinique et IRM était effectuée.

En cas d'absence de reliquat tumoral, une endoscopie était réalisée pour tenter d'améliorer la détection luminale. Les patients étaient estimés en réponse clinique complète en cas de négativité de tous les examens sus-décrits. Le suivi était standardisé avec une IRM, endoscopie avec biopsies, scanner et dosage d'ACE tous les 3 mois puis

6 mois. Après 2 ans, le taux de survie sans récurrence est de 89 % et la survie globale à 100 %. Ce bon résultat témoigne à la fois du pronostic de la réponse complète, mais surtout d'un suivi très rigoureux des patients.

En comparaison, une cohorte de patients contrôlés opérés dans la même situation dans leur centre a une survie sans récurrence de 93 % et une survie globale de 91 %, ce qui est équivalent au groupe surveillé [98].

Sur le plan fonctionnel, les résultats étaient meilleurs dans le groupe surveillé qu'opéré.

La 3e série publiée provient du Mémorial SloanKettering cancer center de New York. Les auteurs rapportent initialement les résultats du suivi de 32 patients en réponse Clinique complète inclus dans un protocole de surveillance rapprochée entre janvier 2006 et août 2010. Dans une mise à jour de leurs résultats sur une période plus étendue (2006-2013), parmi 442 patients pris en charge pour un cancer localement avancé, 73 (16,5 %) ont rempli les critères de réponse complète sur la pièce de proctectomie. Au cours de la même période, 72 patients (16,2 %) ont été suivis après réponse complète évaluée sur une excision de la cicatrice sans proctectomie.

Après un suivi moyen de 19 mois, 19 patients (1/3 de l'effectif) ont présenté une récurrence locale ; 16 récurrences lumineuses isolées et 3 avec envahissement ganglionnaire. Tous ces patients ont été opérés, 2 par résection locale et 7 par résection rectale avec curage [99]. Finalement, le taux de survie sans récurrence et de survie globale reste bon et comparable à la population de référence opérée initialement de proctectomie et le résultat fonctionnel est meilleur.

L'analyse de ces études notamment l'expérience brésilienne nous amène à constater que ces populations ayant présenté une réponse histologique complète avec une évolution favorable sous le protocole de surveillance présentent en commun des critères qui les rendent très sélectives et donc probablement facteurs inducteurs de cette bonne réponse.

Ces résultats très prometteurs nous amènent à mettre en exergue les différents facteurs communs chez cette population avec réponse tumorale complète et établir une base de données de facteurs prédictifs de réponse tumorale voire éléments qui potentialiseraient cette même réponse dans la perspective d'avenir de proposer un traitement moins invasif que l'approche thérapeutique actuelle.

X.2 Objectifs :

X.2.1 Objectif principal :

Recueillir les éléments liés au patient, au traitement ou à la lésion qu'on va exploiter pour potentialiser la réponse tumorale au traitement néo adjuvant qui vont constituer nos facteurs prédictifs de la réponse histologique.

X.2.2 Objectifs secondaires :

S'articuleront principalement autour des éléments inducteurs et favorisant la réponse histologique du cancer du rectum au traitement néoadjuvant :

- ✓ Définir l'impact du traitement néo adjuvant dans la réponse histologique : nous nous attacherons à comparer l'impact des thérapeutiques néo adjuvantes conventionnelles pour en définir le meilleur ; et aussi à analyser l'impact du délai de la chirurgie sur cette même réponse
- ✓ Recueillir les facteurs communs aux sujets « répondeurs » et les analyser de façon à établir une base de données clinique biologique et épidémiologique liées aux patients et à la tumeur afin de les exploiter pour potentialiser cette réponse tumorale.
- ✓ Etablir une approche clinique non invasive pour l'appréciation objective de la réponse tumorale (réponse clinique) et définir une stratégie d'évaluation plus précise et plus objective.
- ✓ Comparer les données de la réponse clinique aux données de la réponse histologique et vérifier la fiabilité de la concordance entre les deux réponses
- ✓ Pouvoir dans une perspective d'avenir proposer une approche chirurgicale non invasive voire une attitude conservatrice pour un meilleur confort fonctionnel sans sacrifice carcinologique.

Protocole d'étude

XI. Protocole d'étude :

XI.1 Matériel d'étude :

XI.1.1 La population à étudier :

Tous les patients présentant un cancer du moyen ou du bas rectum type adénocarcinome.

Les patients seront recrutés par le biais de la réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie digestive de l'hôpital (RCP) et par le biais de la consultation de chirurgie générale, ou venant du service de Gastroentérologie

Cette étude portera sur tous les patients remplissant les critères d'inclusion sur une période de 36 mois.

Concernant le calcul du nombre de sujets nécessaires à l'étude (N), il existe une formule pour cela qui est la suivante : $N = \frac{\epsilon^2 pq}{i^2}$

Si le i (indice de confiance ou de précision) est prédéfini avant l'étude et varie en général entre 1-10%, le(ε) ou écart réduit est également prédéfini avant l'étude et il est en général de 1,96 ce qui correspond à une marge d'erreur de 5%.

Cette formule nécessite la prévalence (p) des cancers du moyen et du bas rectum

C'est pour cette raison, que nous avons fait le choix de réaliser une étude ouverte descriptive qui portera sur 60 patients traités dans notre service et répondant aux critères d'inclusion sur une période de 36 mois.

En nous basant sur le nombre de patients opérés dans notre service dans les années précédentes pour la même pathologie, nous sommes en mesure d'affirmer que notre échantillon sera satisfaisant.

XI.1.2 Lieux d'étude :

L'étude sera menée dans le service de chirurgie générale du CHU Bejaia. Service constitué d'une unité de consultation, une unité d'urgences médico-chirurgicales, deux unités d'hospitalisations Hommes et Femmes et une unité bloc opératoire.

Nos patients seront pris en charge chirurgicalement au niveau du bloc opératoire et du service de chirurgie générale du CHU Khelil Amrane de Bejaia.

La prise en charge comprend le diagnostic, le traitement et le suivi postopératoire.

L'étude des pièces opératoires se fera au niveau du service d'anatomopathologie du CHU Khellil Amrane de Bejaia.

La radiothérapie sera réalisée au niveau du CAC de Sétif service de radiothérapie du Pr Boudaoud.

XI.1.3 Critères d'inclusion :

Tous les patients présentant un adénocarcinome du bas ou moyen rectum classés T3 ou T4 +/- N+ ainsi que les tumeurs classées T2 N+ sans métastases à distance

Tous les patients vont bénéficier d'un traitement néoadjuvant à type de Radiothérapie ou radio chimiothérapie ou traitement néo adjuvant total selon les schémas conventionnels suivi d'une résection chirurgicale carcinologique (proctectomie +TME + lymphadenectomie) avec ou sans rétablissement de la continuité digestive. Les différentes interventions qui seront réalisées en fonction du siège de la tumeur sont : résection antérieure avec anastomose colo rectale immédiate ou différée, mécanique ou manuelle, low Hartman ou amputation abdominopérinéale

XI.1.4 Critères d'exclusion :

Ne seront pas inclus dans notre étude les patients présentant un cancer rectal au stade de métastases à distance ainsi que les malades n'ayant pas reçu de traitement néo adjuvant radio ou radio chimiothérapie ou ayant interrompu leur traitement néo adjuvant

XI.2 Méthodes :

XI.2.1 Type d'étude :

Notre étude est une étude prospective mono centrique descriptive et analytique

XI.2.2 Déontologie et éthique :

L'étude étant descriptive et sans intervention modifiant la procédure de soins, elle ne nécessite donc pas des déclarations ou d'autorisations particulières de la part du comité d'éthique. Cependant le consentement éclairé des patients à bénéficier d'un geste chirurgical sera obtenu après explication orale et l'obtention d'un accord signé par le patient. Cette étude ne présente pas de conflit d'intérêts avec les laboratoires pharmaceutiques ou de matériel médical.

XI.2.3 Le protocole de prise en charge :

Les pièces de résection chirurgicale seront soumises à un examen histologique, et la réponse histologique sera définie conformément à la classification Dworak

XI.2.3.1 Modalités du recrutement :

Le recrutement des patients se fait à partir des établissements de santé publique et privés de plusieurs régions du pays où ces patientes vont consulter.

Elle se fait également au niveau des unités de consultation du CHU Khelil Amrane

XI.2.4 Déroulement de l'étude :

Notre étude implique une multiplicité d'acteurs et de protocoles, Les dossiers médicaux et les entretiens téléphoniques seront utilisés pour définir l'état clinique du patient. Elle se déroule sur plusieurs étapes

Première étape :

Commence en premier lieu par l'information des différents collègues du projet et de ses objectifs, ces derniers ayant pris conscience de la problématique seront un acteur principal dans l'orientation et le recrutement des patients. Patients qui seront reçus et pris en charge au niveau de notre service

La deuxième étape :

Elle se déroule dans notre service où les patientes seront reçues.

Les données à préciser en premier lieu dans notre étude sont d'ordre clinique et morphologique.

Les patientes seront interrogées sur les circonstances du diagnostic et nous demanderons :

- ✓ Données anamnestiques générale
- ✓ Evaluation clinique biologique et morphologique de la tumeur.
- ✓ Evaluation des facteurs prédictifs de la réponse histologique

La troisième étape :

- ✓ Adresser les patients pour un traitement néo adjuvant

La quatrième étape :

- ✓ Réévaluation des facteurs prédictifs après traitement néo adjuvant
- ✓ Décider du délai de l'intervention en fonction de la réponse clinique
- ✓ Délai retardé si bonne réponse
- ✓ Délai raccourci si mauvaise réponse

La cinquième étape :

Résection chirurgicale carcinologique (proctectomie + TME + lymphadenectomie) avec ou sans rétablissement de la continuité digestive. Les différentes interventions qui seront réalisées en fonction du siège de la tumeur sont : résection antérieure avec anastomose colo rectale immédiate ou différée, low Hartman ou amputation abdomino périnéale

La sixième étape

Réalisation d'une étude histologique permettant d'évaluer la réponse histologique au traitement néo adjuvant.

XI.3 Techniques statistiques employées :

Pour l'enquête épidémiologique les données seront recueillies manuellement pour chaque patient sur la base de la fiche technique qui a été élaborée.

Les différentes techniques de la statistique descriptive qui vont être utilisées : chiffres absolus pourcentage, fréquence cumulée, moyenne, \pm écart-type, médiane et ce en fonction de leur utilité.

Une analyse univariée va être utilisée pour déterminer l'apport du traitement néo adjuvant sur la réponse histologique. Puis une analyse multivariée incluant d'autres facteurs prédictifs.

Les résultats retrouvés lors de cette étude seront saisis sur un logiciel informatique Epi info.

Résultats

XII. Résultats :

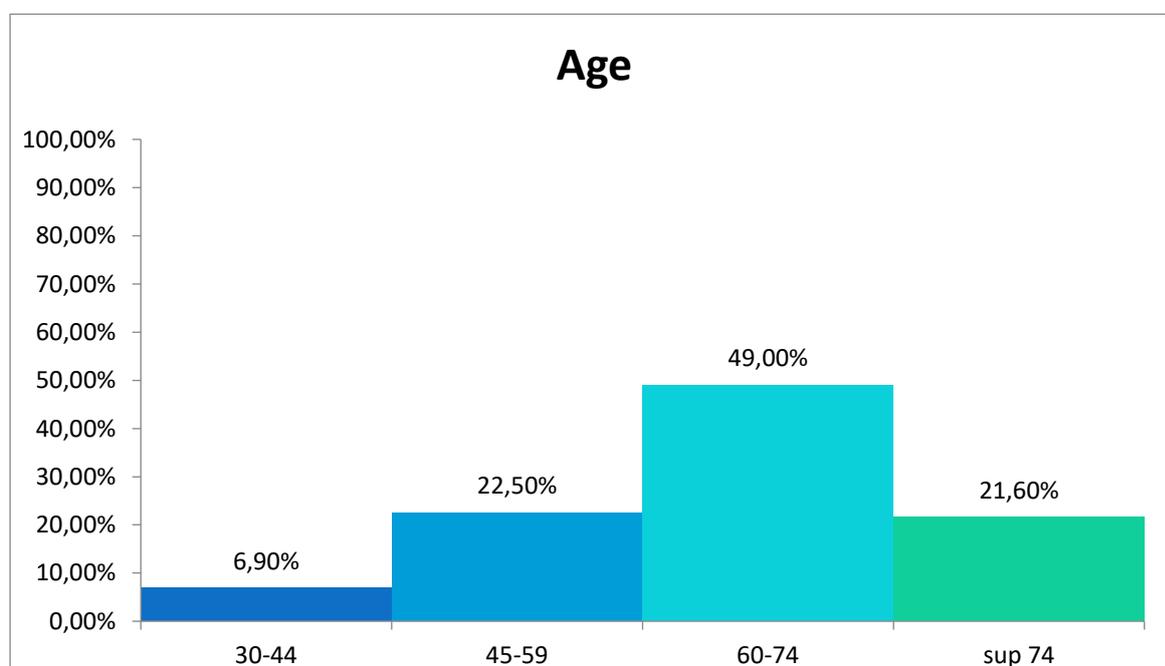
Nous avons mené une étude descriptive et analytique longitudinale incluant 103 patients hospitalisés au service de chirurgie générale du CHU Bejaia sur une période de 04 ans allant de 2021 à 2024

XII.1 Résultats globaux :

XII.1.1. Caractéristiques générales des patients :

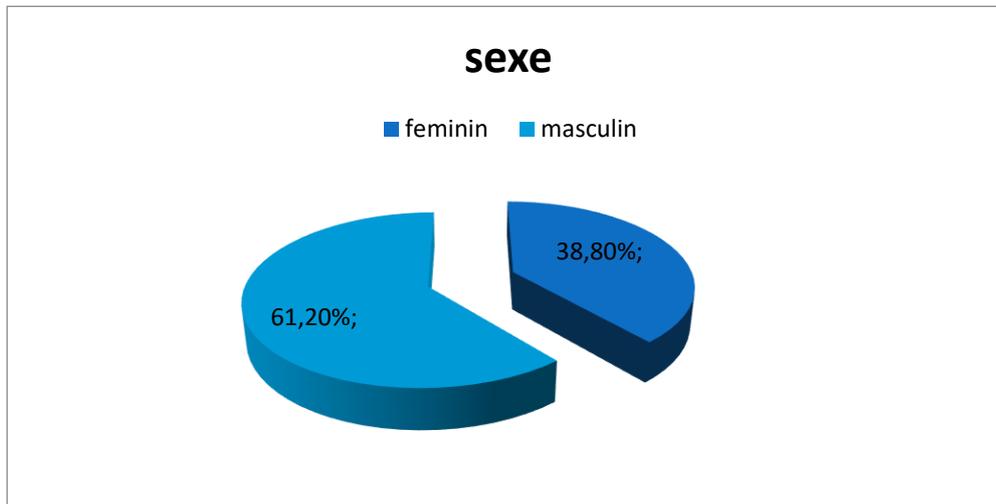
XII.1.1.A. Age :

Figure 28 : Répartition des patients étudiés selon les tranches d'âge

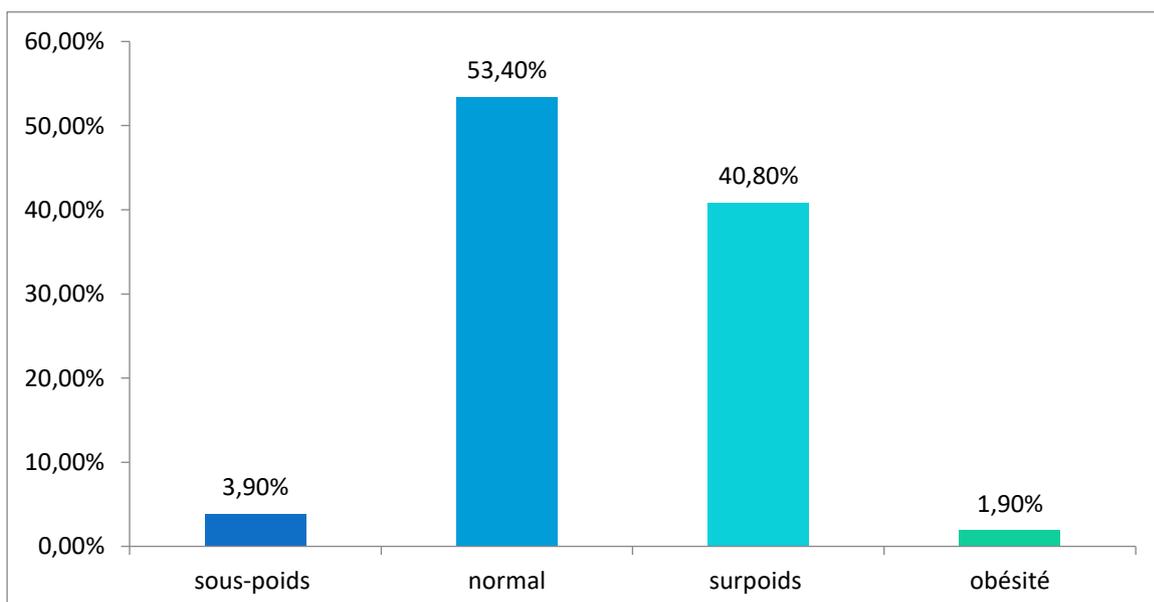


La moyenne d'âge des patients est de $64,61 \pm 11,91$ ans avec des valeurs allant de 34 à 88 ans. Le graphique montre que près de 49 % des patients ont entre 60 et 75 ans, représentant le groupe le plus important. Environ 70 % des patients se trouvent dans la tranche d'âge 45 à 75 ans.

Cette distribution suggère une concentration significative des patients dans une tranche d'âge élevée (60-74), ce qui peut indiquer que cette population est plus sujette à la maladie.

XII.1.1.B. Sexe :**Figure 29** : Répartition des patients selon le sexe.

Dans l'échantillon analysé, on observe une nette prédominance masculine, avec 61,2 % d'hommes contre 38,8 % de femmes. Cela représente 63 hommes et 40 femmes, ce qui se traduit par un sexe ratio de 1,5 homme pour chaque femme. Cette disproportion suggère une possible prévalence plus élevée du cancer du rectum chez les hommes, ou une plus grande représentation masculine dans le groupe cible. Ce déséquilibre entre les sexes pourrait être pertinent dans l'analyse des facteurs de risque entre les deux sexes.

XII.1.1.C. Indice de masse corporelle (IMC):**Figure 30** : Répartition des patients selon l'IMC.

La répartition des patients montre que 40,8 % d'entre eux sont en situation de surpoids, tandis que 1,9 % sont classés comme obèses. La moyenne de l'IMC pour l'ensemble de la population étudiée est de $28,41 \pm 5,07$, ce qui indique que la majorité des patients se situent dans la catégorie du surpoids.

L'écart-type ($\pm 5,07$) montre également une variabilité dans les poids, suggérant des différences notables dans les profils de santé des patients.

XII.1.1.D. Classification de la Société Américaine d'Anesthésie (ASA) :

Tableau 4 : répartition des patients selon la classification ASA

	Effectifs	Pourcentage
ASA 1	57	55.3
ASA 2	34	33.0
ASA 3	12	11.7
Total	103	100.0

Le tableau présente la classification des patients selon le score ASA (American Society of Anesthesiologists), qui évalue le risque anesthésique :

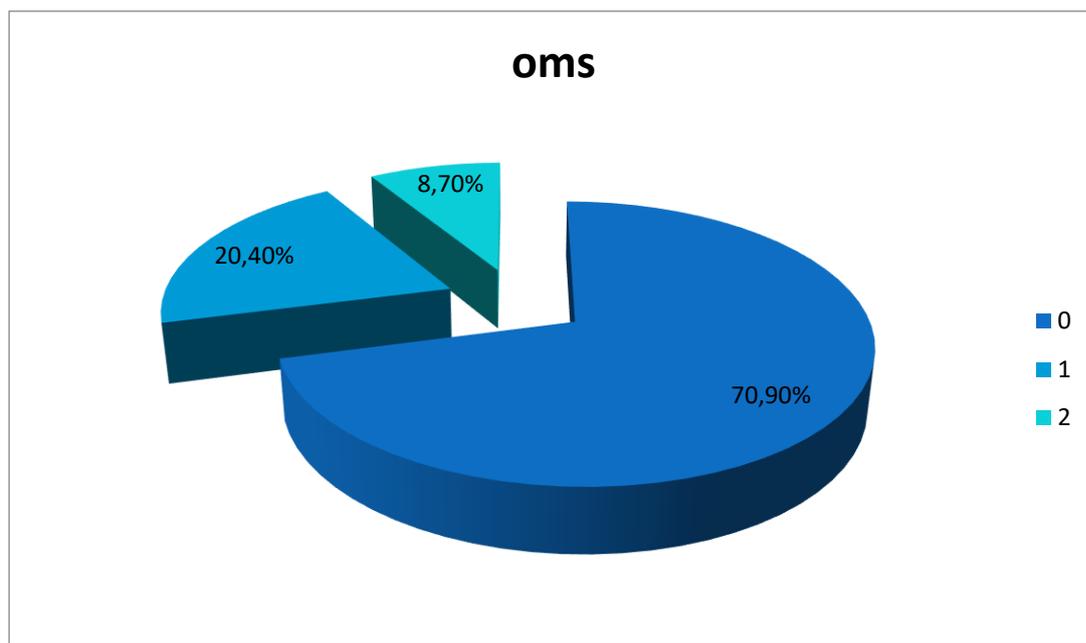
- 55,3 % des patients (soit 57 individus) sont classés ASA 1, indiquant une bonne santé générale.
- 33 % (34 individus) sont en ASA 2, ce qui correspond à un risque modéré.
- 11,7 % (12 patients) appartiennent à la catégorie ASA 3, représentant un risque anesthésique plus élevé.

Cette distribution montre que la majorité des patients sont en bonne santé avec un faible risque opératoire.

XII.1.1.E. Score de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

Tableau 5 : répartition des patients selon le score OMS

	Effectifs	Pourcentage
0	73	70.9
1	21	20.4
2	9	8.7
Total	103	100.0

Figure 31 : Répartition des malades selon l'état général (OMS)

L'examen général des patients a révélé que 94 d'entre eux étaient en bon état général, ce qui représente 90 % de l'ensemble des patients examinés.

Parmi ces 94 patients, ceux ayant un score OMS inférieur ou égal à 1 ont été identifiés, indiquant qu'ils sont majoritairement dans un état relativement stable ou moins grave. Plus précisément, 73 patients, soit 70 % du total, ont obtenu un score OMS de zéro, ce qui suggère qu'ils se trouvent dans la meilleure condition générale possible selon les critères de l'OMS.

En outre, 21 patients, représentant 20 % du total, ont un score OMS de un, ce qui indique un état légèrement moins favorable mais encore considéré comme relativement bon. Cette répartition des scores OMS souligne que la grande majorité des patients examinés se trouvent dans une situation de santé relativement favorable, avec une proportion significative ayant un score optimal de zéro.

XII.1.1.F. Score de Karnofsky:

Tableau 6 : répartition des patients selon le score de Karnofsky

	Effectifs	Pourcentage
70%	1	1.0
80%	10	9.7
90%	19	18.4
100%	73	70.9
Total	103	100.0

L'analyse des scores de Karnofsky chez nos patients montre une répartition intéressante des pourcentages. Parmi les 103 patients évalués, un patient, soit 1 % du total, a obtenu un score de 70 %.

Ce score relativement bas est suivi par 10 patients, représentant 9,7 %, ayant atteint un score de 80 %. Un groupe plus significatif, composé de 19 patients, soit 18,4 %, a obtenu un score de 90 %.

Cependant, la majorité prédominante des patients, soit 73 individus, ce qui correspond à 70,9 % du total, a obtenu un score parfait de 100 %.

XII.1.1.G. Antécédents :

Plus que la moitié des patients (soit 51.5 %, N =53) avaient une comorbidités associées dont 62.3% (33/53) étaient diabétique , et 54.7% hypertendu

10 patientent avaient un cancer dans la famille

- Antécédents personnels médicaux :

Tableau 7 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

	Effectifs	Pourcentage
HTA	29	28.1
Diabète	33	32%
Cardiopathies	9	6.9%
IRC	1	0.9%
Goitre	2	1.9%
BPCO	4	3.8%

L'analyse des antécédents médicaux de nos patients révèle la présence de diverses conditions de santé au sein de l'échantillon. Parmi les 103 patients examinés, 29 d'entre eux, soit 28,1 %, souffrent d'hypertension artérielle (HTA). Cette condition est la plus fréquente dans notre échantillon,

Le diabète est également une condition courante, affectant 33 patients, ce qui représente 32 % de l'échantillon

Les cardiopathies sont présentes chez 9 patients, soit 6,9 %. Bien que ce pourcentage soit plus faible

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est observée chez 1 patient, représentant 0,9 % de l'échantillon.

Le goitre, est diagnostiqué chez 2 patients, soit 1,9 %.

Enfin, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) concerne 4 patients, soit 3,8 %.

En somme, les antécédents médicaux des patients montrent une prévalence variée des conditions de santé, avec une prédominance d'HTA et de diabète, tandis que d'autres conditions comme l'IRC, le goitre, et la BPCO sont moins fréquentes.

○ **Antécédents personnels chirurgicaux:**

Tableau 8 : Répartition des patients selon les antécédents chirurgicaux

	Effectifs	Pourcentage
thyroïdectomie	9	8.7
OIA	5	4.8
Polype adénomateux colique réséqué	4	2.9
tumeur gastrique opérée	2	1.9
hernie	3	2.9
cholécystectomie	8	7.8
hémorroïdes	2	1.9
Appendectomie	3	2.9

L'analyse des antécédents chirurgicaux de nos patients révèle une diversité dans les types d'interventions subies. Parmi les 103 patients examinés, 9 ont subi une thyroïdectomie, représentant 8,7 % de l'échantillon.

Les patients ayant subi une opération pour une occlusion intestinale aiguë (OIA) sont au nombre de 5, soit 4,8 % de l'échantillon.

Les polypes ont été retirés chez 4 patients, ce qui représente 2,9 % de l'échantillon. Ce pourcentage est similaire à celui des patients ayant eu une hernie, également à 2,9 %, montrant une prévalence équivalente pour ces conditions.

Deux patients, soit 1,9 %, ont eu une tumeur gastrique opérée,

La cholécystectomie, l'ablation de la vésicule biliaire, a concerné 8 patients, soit 7,8 % de l'échantillon.

Enfin, l'appendicectomie a été réalisée chez 3 patients, représentant 2,9 %, un pourcentage similaire à celui des polypes et des hernies.

En résumé, les antécédents chirurgicaux des patients montrent une variété d'interventions, avec une prévalence notable pour la thyroïdectomie et la cholécystectomie. Les autres interventions, telles que l'OIA, les polypes, les hernies, les tumeurs gastriques opérées, les hémorroïdes et l'appendicectomie, sont présentes à des pourcentages plus faibles mais demeurent significatives dans le profil des antécédents chirurgicaux de ces patients.

○ **Antécédents familiaux de cancers :**

Tableau 9 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de cancer

	Effectifs	Pourcentage
Colon	6	5.8
Prostate	1	0.9%
Sein	1	0.9%
Rectum	1	0.9%
Tumeur cérébrale	1	0.9%
Estomac	1	0.9%

L'analyse des antécédents familiaux de cancers parmi nos patients révèle des informations importantes sur les antécédents oncologiques dans les familles. Parmi les 103 patients examinés, 6 ont des antécédents familiaux de cancer du côlon, représentant 5,8 % de l'échantillon. Cela indique une prévalence notable de ce type de cancer dans les familles des patients.

Les autres types de cancers mentionnés sont moins fréquents. Un patient, soit 0,9 % de l'échantillon, a des antécédents familiaux de cancer de la prostate, du sein, du rectum, d'une tumeur cérébrale, et de l'estomac. Ces pourcentages indiquent que ces cancers sont présents mais à des niveaux beaucoup plus faibles parmi les antécédents familiaux des patients.

En résumé, les antécédents familiaux de cancers montrent que le cancer du côlon est le plus courant parmi les patients, tandis que les autres types de cancers sont beaucoup moins fréquemment rapportés, chacun apparaissant dans seulement 0,9 % des cas.

XII.1.1.H. Biologie :○ **Hémoglobine :****Tableau 10 :** Répartition des patients selon leur taux d'hémoglobine

	Effectifs	Pourcentage
Inférieur à 12 g/dl	44	42.7
Supérieur à 12 g/dl	59	57.3
Total	103	100.0

L'analyse des taux d'hémoglobine chez nos patients révèle une répartition notable. Sur les 103 patients étudiés, 44 d'entre eux, soit 42,7 %, présentent un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl, ce qui peut indiquer une légère anémie ou un déficit en hémoglobine dans une partie significative de l'échantillon.

En revanche, 59 patients, représentant 57,3 % du total, ont un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl, ce qui suggère que la majorité des patients se situent dans des niveaux d'hémoglobine plus normaux.

La moyenne globale du taux d'hémoglobine chez nos patients est de 12,15 g/dl avec un écart-type de 1,33 g/dl, ce qui montre une variabilité modérée des résultats. Les taux d'hémoglobine observés vont de 9,2 g/dl à 15,45 g/dl, indiquant une dispersion importante des valeurs

○ **ACE :****Tableau 11 :** Répartition des patients selon leur taux d'ACE

	Effectifs	Pourcentage
Inférieur à 5 µg/l	48	46.6
Supérieur à 5µg/l	55	53.4
Total	103	100.0

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) a été mesuré chez l'ensemble des 103 patients étudiés afin d'évaluer leur profil en termes de marqueurs tumoraux.

L'analyse a révélé que 48 patients, soit 46,6 % du total, présentaient un taux d'ACE inférieur à 5 µg/l, ce qui est généralement considéré comme étant dans la plage normale pour ce marqueur.

En revanche, 55 patients, soit 53,4 %, présentaient un taux d'ACE supérieur à 5 µg/l, ce qui peut être indicatif de la présence d'une pathologie tumorale sous-jacente

L'ACE moyen mesuré dans cet échantillon était de 10,85 µg/l, avec un écart-type de 11,76 µg/l, ce qui montre une variabilité notable entre les patients. Les taux observés allaient de 0,5 µg/l à un maximum de 65 µg/l, soulignant une large dispersion des valeurs.

XII.1.2. Caractéristiques de la tumeur :

XII.1.2.A. Clinique :

Le Toucher rectal a permis de préciser le siège de la tumeur, sa distance par rapport à la marge anale (MA), sa localisation sur la paroi rectale, la mobilité du rectum par rapport aux organes de voisinage ainsi que son extension circonférentielle.

○ Siège :

Tableau 12 : Répartition des patients selon le siège de la tumeur

	Effectifs	Pourcentage
bas	28	27.2
moyen	75	72.8
Total	103	100.0

L'analyse de la localisation des tumeurs chez les patients révèle une prévalence marquée au niveau du rectum moyen.

Sur les 103 patients étudiés, 75 d'entre eux, soit 72,8 %, avaient des tumeurs situées dans cette région, ce qui en fait le siège tumoral le plus fréquent dans cette population.

En comparaison, 28 patients, soit 27,2 % du total, présentaient des tumeurs dans une autre région, notamment le rectum bas.

Ce pourcentage plus faible montre que les tumeurs du rectum bas sont moins courantes, mais restent néanmoins significatives dans le contexte global des cancers colorectaux

- **Distance :**

Tableau 13 : Répartition des patients selon la distance tumorale par rapport à la marge anale

	Effectifs	Pourcentage
0 - 3 cm	21	20.4
4 - 7 cm	76	73.8
8 - 11 cm	6	5.8
Total	103	100.0

L'analyse de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale chez nos patients montre une répartition variée, avec une distance moyenne mesurée à 5,51 cm, accompagnée d'un écart-type de 1,89 cm.

Cette distance varie de 1 à 9 cm, reflétant une diversité importante dans la localisation des tumeurs par rapport à la marge anale.

Dans l'échantillon de 103 patients, 21 d'entre eux, soit 20,4 %, présentaient une distance comprise entre 0 et 3 cm.

La majorité des patients, soit 76 individus (73,8 %), avaient une distance tumorale située entre 4 et 7 cm de la marge anale. Cette plage de distances représente la localisation la plus fréquente des tumeurs,

Enfin, 6 patients, soit 5,8 %, avaient une distance comprise entre 8 et 11 cm, indiquant que les tumeurs situées à une distance plus éloignée de la marge anale sont relativement rares dans cet échantillon.

- **Fixité :**

Tableau 14 : Répartition des patients selon la fixité tumorale

	Effectifs	Pourcentage
fixe	20	28.2
mobile	50	70.4
Total	70	100.0

La fixité de la tumeur a pu être étudiée chez 70 patients, et les résultats révèlent que la majorité des tumeurs, soit 70,4 % (50 patients), étaient mobiles.

Cela signifie que ces tumeurs pouvaient être déplacées lors de l'examen clinique, suggérant une invasion locale limitée aux tissus environnants.

En revanche, chez 20 patients, soit 28,2 % du total, les tumeurs étaient fixées.

○ **Étendue en circonférence :**

Tableau 15 : Répartition des patients selon l'étendue tumorale en circonférence

	Effectifs	Pourcentage
circonférenciel	54	52.4
3/4 circonférence	18	17.4
Hemi circonférenciel	26	25.3
1/4 circonférence	5	4.9
Total	103	100.0

L'analyse de la taille et de l'étendue des tumeurs montre que dans plus de la moitié des cas, soit 52,4 % (54 patients), la tumeur était circonférentielle,

Environ 17,4 % des patients (18 individus) présentaient une tumeur qui occupait les trois quarts de la circonférence

Les tumeurs hémicirconférentielles, affectant seulement la moitié de la circonférence, ont été observées chez 26 patients, représentant 25,3 % de l'échantillon.

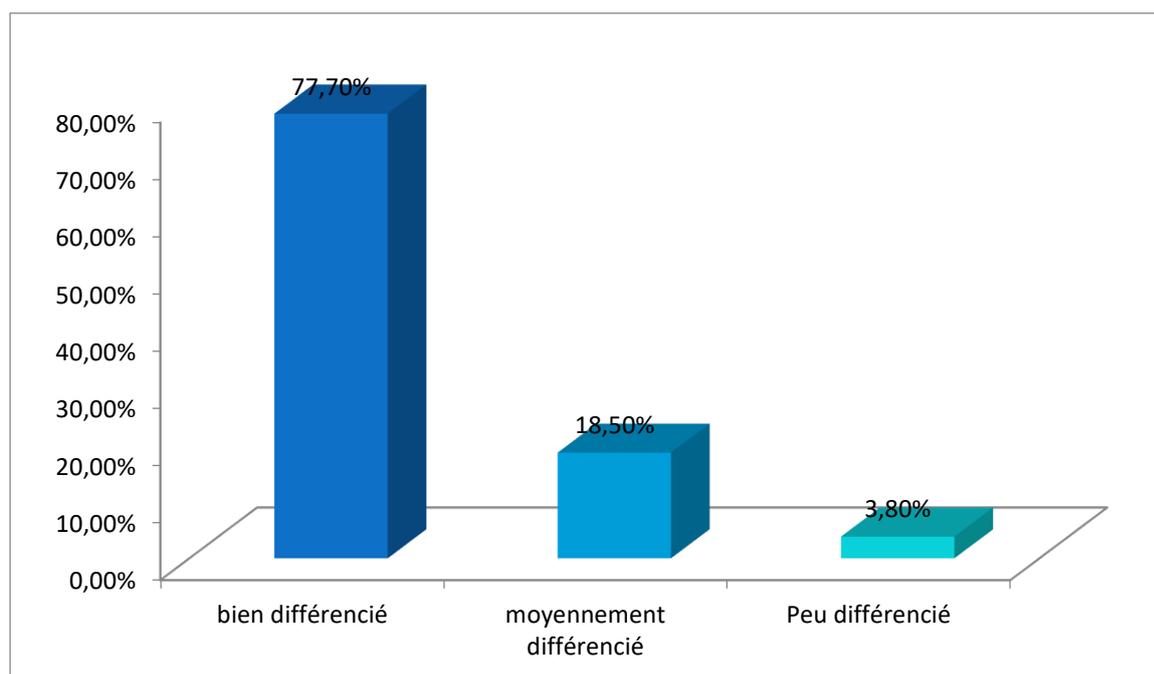
Enfin, 5 patients, soit 4,9 %, avaient une tumeur couvrant un quart de la circonférence. Ces tumeurs, les plus localisées en termes d'étendue.

XII.1.2.B. Histologie :

○ **Degré de différenciation**

Tableau 16 : Répartition des patients selon le degré de différenciation tumorale

	Effectifs	Pourcentage
bien différencié	80	77.7
Moyennement différencié	19	18.5
Peu différencié	4	3.8
Total	103	100.0

Figure 32 : Répartition des patients selon le degré de différenciation tumorale

L'étude histologique des biopsies effectuées chez nos 103 patients a permis de confirmer sans équivoque le diagnostic de cancer du rectum pour l'ensemble de l'échantillon. Le type anatomopathologique prédominant était l'adénocarcinome

Parmi les patients, 77,7 % (n = 80) présentaient un adénocarcinome bien différencié.

En revanche, 18,5 % des patients (n = 19) avaient un adénocarcinome moyennement différencié.

Enfin, 3,8 % des patients (n = 4) présentaient un adénocarcinome peu différencié.

○ **Composante mucineuse :**

Tableau 17 : Répartition des patients selon la composante tumorale mucineuse

	Effectifs	Pourcentage
non	72	69.9
oui	31	30.1
Total	103	100.0

L'analyse histologique des tumeurs a révélé que dans deux tiers des cas, soit 72 patients (69,9 %), la tumeur ne présentait pas de composante mucineuse,

En revanche, une composante mucineuse a été détectée chez 31 patients, représentant 30,1 % de l'échantillon

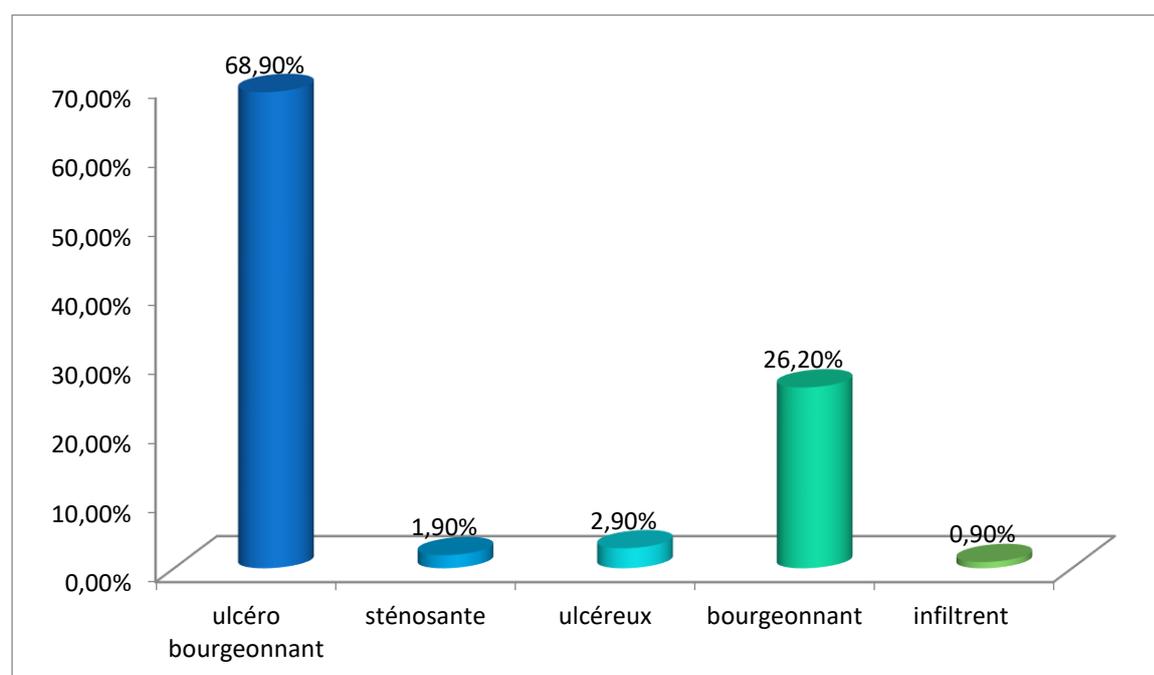
XII.1.2.C. Morphologie :

- Rectoscopie
 - Aspect :

Tableau 18 : Répartition des patients selon l'aspect de la tumeur à la rectoscopie

	Effectifs	Pourcentage
ulcéro bourgeonnant	71	68.9
sténosante	2	1.9
ulcéreux	3	2.9
bourgeonnant	27	26.21
Total	103	100.0

Figure 33 : Répartition des patients selon l'aspect de la tumeur à la rectoscopie



L'analyse des résultats de la rectoscopie chez les 103 patients étudiés révèle une prédominance de l'aspect ulcéro-bourgeonnant des tumeurs. En effet, près des deux tiers des patients, soit 68,9 % (71 patients), présentaient une tumeur de ce type.

D'autre part, 27 patients (26,2 %) présentaient un aspect bourgeonnant de la tumeur, sans ulcération notable.

Un petit nombre de patients présentaient des formes plus rares de la maladie. Deux patients (1,9 %) avaient des tumeurs sténosantes,

Enfin, 3 patients (2,9 %) avaient un aspect ulcéreux de la tumeur, caractérisé par une lésion ulcérée sans bourgeonnement important.

- **Siege :**

Tableau 19 : Répartition des patients selon le siège de la tumeur à la rectoscopie

	Effectifs	Pourcentage
2 cm la MA	6	5.8
3 cm la MA	14	13.6
3.5 cm la MA	1	1.0
4 cm la MA	6	5.8
5 cm la MA	11	10.7
5.5 cm la MA	1	1.0
6 cm la MA	17	16.5
7 cm la MA	33	32.0
8 cm la MA	11	10.7
9 cm la MA	2	1.9
envahissant la MA	1	1.0
Total	103	100.0

L'analyse de la localisation tumorale par rapport à la marge anale montre une distribution variée chez les 103 patients étudiés. Dans plus de 70 % des cas, la tumeur était située entre 5 et 8 cm de la marge anale.

Le siège le plus fréquent de la tumeur se situait à 7 cm de la marge anale, avec 32 % des patients (33 cas) présentant une tumeur à cette distance.

Les autres distances les plus représentées incluent 6 cm de la marge anale, observée chez 16,5 % des patients (17 cas), et 5 cm chez 10,7 % des patients (11 cas).

Dans une proportion plus faible de cas, 13,6 % des patients (14 cas) avaient une tumeur située à 3 cm de la marge anale, et 5,8 % des patients (6 cas) à 2 cm ou à 4 cm.

Enfin, un petit nombre de patients présentaient des tumeurs à des distances variées de la marge anale, avec 1 à 2 % des cas situés à 3,5 cm, 5,5 cm, 9 cm, ou directement envahissant la marge anale, ce dernier cas ayant été observé chez un patient.

En somme, la majorité des tumeurs étudiées étaient situées à une distance de 5 à 8 cm de la marge anale, avec une prédilection pour 7 cm.

- **Taille :**

Tableau 20 : Répartition des patients selon la taille tumorale à la rectoscopie

	Effectifs	Pourcentage
0 - 2 cm	1	1.0
3 - 5 cm	41	39.8
6 - 8 cm	38	36.9
9 - 11 cm	16	15.5
12 - 14 cm	4	3.9
15 - 17 cm	3	2.9
Total	103	100.0

L'analyse des tailles des tumeurs observées par endoscopie révèle une diversité importante dans les dimensions des lésions parmi les 103 patients étudiés. La taille moyenne des tumeurs était de 6,81 cm, avec un écart-type de 2,74 cm, les dimensions variant de 2,5 à 16 cm.

En termes de répartition, 39,8 % des patients (41 cas) avaient des tumeurs mesurant entre 3 et 5 cm.

Un nombre presque équivalent de patients, soit 36,9 % (38 cas), présentait des tumeurs mesurant entre 6 et 8 cm.

Les tumeurs de taille plus grande étaient moins fréquentes, mais néanmoins notables. Ainsi, 15,5 % des patients (16 cas) avaient des tumeurs mesurant entre 9 et 11 cm.

Les tumeurs les plus volumineuses étaient observées moins fréquemment, avec seulement 3,9 % des patients (4 cas) présentant des tumeurs mesurant entre 12 et 14 cm, et 2,9 % des patients (3 cas) ayant des tumeurs dont la taille variait de 15 à 17 cm.

En résumé, la taille des tumeurs chez les patients étudiés varie considérablement, avec une majorité présentant des lésions mesurant plus de 5 cm, reflétant une prévalence de tumeurs plus volumineuses dans cette cohorte.

- IRM
 - Classification TNM :

Tableau 21 : Répartition des patients selon le statu T de la classification TNM

		Effectifs	Pourcentage
T2		1	1.0
T3	T3a	23	22.3
	T3b	19	11.5
	T3c	20	19.4
	T3d	10	9.7
T4	T4a	21	20.4
	T4b	9	8.8
Total		103	100.0

L'évaluation des stades tumoraux par classification TNM, basée sur les résultats de l'IRM pelvienne effectuée avant le début de la thérapie néoadjuvante, fournit une vue détaillée de l'extension de la maladie chez les 103 patients étudiés.

Parmi les patients examinés, un cas (1,0 %) a montré une invasion tumorale limitée à la musculuse, correspondant au stade T2.

Un nombre significatif de patients, soit 69,9 % (72 cas), présentait une invasion tumorale atteignant la graisse péri-rectale, correspondant aux stades T3a, T3b, T3c, et T3d. Les différentes sous-catégories de T3 illustrent la progression graduelle de l'invasion, depuis la graisse péri-rectale environnante jusqu'aux structures plus profondes.

Plus précisément, 22,3 % des patients (23 cas) avaient une invasion de type T3a, 11,5 % (19 cas) étaient au stade T3b, 19,4 % (20 cas) au stade T3c, et 9,7 % (10 cas) au stade T3d.

Enfin, 29,1 % des patients (30 cas) présentaient une invasion tumorale d'un organe adjacent, correspondant au stade T4.

- **Clearance :**

La mesure de la clearance circonférentielle, a révélé une moyenne de 7,19 mm avec un écart-type de 9,00 mm parmi les patients étudiés. Cette mesure varie considérablement, allant de 0 mm à 20 mm.

En outre, la valeur médiane de la clearance circonférentielle était de 3 mm. La médiane, étant le point central des données, suggère que 50 % des patients avaient une clearance circonférentielle inférieure ou égale à 3 mm, tandis que l'autre moitié avait une mesure supérieure à cette valeur.

- **Ganglions :**

Tableau 22 : Répartition des patients selon le statu N de classification TNM

		Effectifs	Pourcentage
0		33	32.0
1	1	7	6.8
	1a	17	16.5
	1b	12	11.7
	1c	6	5.8
2	2	13	12.6
	2a	8	7.8
	2b	7	6.8
Total		103	100.0

L'envahissement ganglionnaire était suspecté chez 70 patients, représentant 68 % de l'ensemble de la cohorte.

L'analyse histologique a permis de classer les patients en fonction de la classification TNM, fournissant une évaluation détaillée du stade de la maladie. Parmi les patients dont l'envahissement ganglionnaire a été confirmé, 32 % (33 patients) étaient au stade II.

La majorité des patients, soit 68 % (70 patients), étaient au stade III.

XII.1.3. Traitement neo adjuvant :○ **Schéma :****Tableau 23 :** Répartition des patients selon le schéma thérapeutique

	Effectifs	Pourcentage
prodige 23	29	28.2
CAP 50	55	53.4
RT 25	17	16.5
Rapido	2	1.9
Total	103	100.0

L'analyse des schémas de traitement néoadjuvant administrés aux 103 patients révèle une répartition variée des protocoles utilisés.

Le schéma de traitement le plus fréquemment utilisé était le protocole CAP 50, administré à 53,4 % des patients (55 cas).

Le deuxième schéma le plus courant était le traitement prodige 23, appliqué chez 28,2 % des patients (29 cas).

D'autres protocoles ont été utilisés de manière moins fréquente. Le schéma RT, représenté par 16,5 % des patients (17 cas),

Enfin, le protocole Rapido a été utilisé chez 1,9 % des patients (2 cas).

○ **Durée :****Tableau 24 :** Répartition des patients selon la durée du traitement néo adjuvant

	Effectifs	Pourcentage
5 jours	17	23.6
40 jours	1	1.4
45 jours	54	75.0
Total	72	100.0

L'analyse de la durée du traitement néoadjuvant administré aux 72 patients révèle une variété dans les durées de traitement,

Les données montrent que la durée du traitement variait considérablement, allant de 5 jours à 45 jours, selon le schéma prescrit

La majorité des patients, soit 75 % (54 cas), ont suivi un traitement dont la durée était de 45 jours.

Un groupe plus restreint de patients, représentant 23,6 % (17 cas), a reçu un traitement d'une durée de 5 jours.

Un cas isolé, correspondant à 1,4 % des patients (1 cas), a bénéficié d'un traitement de 40 jours.

○ **Délai de la chirurgie :**

Tableau 25 : Répartition des patients selon le délai de la chirurgie

	Effectifs	Pourcentage
8 - 11 semaines	46	44.7
12 - 15 semaines	56	54.4
16 - 19 semaines	1	1.0
Total	103	100.0

L'analyse des délais entre la fin du traitement neo-adjuvant et la réalisation de la chirurgie pour les 103 patients montre une répartition des délais variée

Les données indiquent que le délai avant la chirurgie se situe majoritairement entre 12 et 15 semaines pour 54,4 % des patients (56 cas).

Un groupe important de patients, soit 44,7 % (46 cas), a subi la chirurgie dans un délai plus court, entre 8 et 11 semaines après la fin du traitement préopératoire

Un cas isolé, représentant 1 % des patients (1 cas), a eu un délai de 16 à 19 semaines avant la chirurgie.

En moyenne, le délai écoulé entre la fin du traitement néo adjuvant et la réalisation de la chirurgie était de 11,06 semaines, avec un écart-type de 1,80 semaines. Les délais variaient entre 8 semaines et 18 semaines,

En résumé, les délais avant la chirurgie montrent une tendance générale vers des interventions dans les 8 à 15 semaines suivant le traitement préopératoire, avec une moyenne de 11 semaines.

○ **Incident :**

6 patients ont eu un incident, dont 5 avaient une rectite et une prostatite.

XII.1.4. Evaluation post thérapeutique :

Un examen clinique a été réalisé chez tous les malades à la fin du traitement afin d'évaluer la réponse au traitement néo-adjuvant.

Perte de Poids : 21.4% des patients avaient une perte de poids .

XII.1.4.A. Biologie :

○ **Hémoglobine :**

Tableau 26 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine post traitement

	Effectifs	Pourcentage
Inférieur à 12g/dl	59	57.3
Supérieur à 12g/dl	44	42.7
Total	103	100.0

Après la fin du traitement néoadjuvant, l'évaluation des niveaux d'hémoglobine chez les 103 patients

Les données montrent que 57,3 % des patients (59 cas) avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL, indiquant une prévalence notable d'anémie post-traitement.

En revanche, 42,7 % des patients (44 cas) avaient un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL,

En moyenne, le taux d'hémoglobine chez les patients était de 11,80 g/dL avec un écart-type de 1,38 g/dL, les valeurs allant de 7,2 à 15,15 g/dL.

De plus, 22,3 % des patients ont montré une diminution notable de l'hémoglobine après le traitement, ce qui peut être un indicateur de l'impact plus prononcé du traitement sur certains individus.

En résumé, les niveaux d'hémoglobine après traitement néoadjuvant montrent une prévalence significative d'anémie chez plus de la moitié des patients, avec une moyenne de 11,80 g/dL et des variations marquées entre les individus.

○ ACE :

Tableau 27 : Répartition des patients selon le taux d'ACE post traitement

	Effectifs	Pourcentage
Inférieur à 5 µg/l	67	65.0
Supérieur à 5µg/l	36	35.0
Total	103	100.0

Après le traitement néoadjuvant, les niveaux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) ont été évalués pour tous les 103 patients, fournissant des informations sur la réponse tumorale au traitement. Les données montrent que 65,0 % des patients (67 cas) avaient un taux d'ACE inférieur à 5 µg/L.

En revanche, 35,0 % des patients (36 cas) ont présenté un taux d'ACE supérieur à 5 µg/L après le traitement.

XII.1.4.B. Clinique :

○ Cicatrice :

Tableau 28 : réponse clinique au traitement néo adjuvant

	Effectifs	Pourcentage
Oui	26	25.2
Non	77	74.8
Total	103	100.0

25.2% des patients avaient une réponse sous forme d'une cicatrice dont la taille est inférieure à 2cm.

○ **Tonicité sphinctérienne :**

Tableau 29 : tonicité sphinctérienne après traitement néo adjuvant

	Effectifs	Pourcentage
Normotonie	94	91.3
Hyper tonie	2	1.9
Tonicité diminuée	4	3.9
Incontinent	3	2.9
Total	103	100.0

L'évaluation de la tonicité sphinctérienne après le traitement a révélé que, pour la majorité des patients, le tonus sphinctérien est resté stable. En effet, 91,3 % des patients (94 cas) un sphincter normotonique

Cependant, une diminution de la tonicité sphinctérienne a été observée chez 4 patients, soit environ 3,9 % de la cohorte.

En outre, 2,9 % des patients (3 cas) ont présenté une incontinence.

○ **Fixité :**

L'exploration pré thérapeutique a permis une évaluation de la tumeur chez 70 patients (n=70).

Tableau 30 : fixité tumorale après traitement néo adjuvant

	Effectifs	Pourcentage
Fixe	3	4.28%
Mobile	67	95.71%
Total	70	100.0

L'exploration pré-thérapeutique a permis d'évaluer la fixité de la tumeur chez 70 patients. Les résultats montrent que, initialement, 70.4 % des patients (50 cas) avaient une tumeur mobile, tandis que 28,2 % des patients (20 cas) avaient une tumeur fixe. Cette répartition initiale reflète une prédominance de tumeurs mobiles avant le début du traitement.

Au cours du traitement, des changements dans la fixité de la tumeur ont été observés. La tumeur est devenue mobile chez 17 patients qui avaient initialement une tumeur fixe.

En parallèle, la tumeur est restée mobile chez les 50 patients qui avaient déjà une tumeur mobile au début de l'évaluation.

XII.1.4.C. Morphologie :

○ Rectoscopie :

Tableau 31 : réponse tumorale à la rectoscopie après traitement néo adjuvant

	Effectifs	Pourcentage
Régression de la taille	50	48.5
Cicatrice	26	25.3
Pas de réponse	17	16.5
RC	10	9.7
Total	103	100.0

Les résultats de la rectoscopie montrent les différentes réponses observées chez les patients concernant l'évolution de leur tumeur après traitement.

Régression de la taille : Chez 50 patients (48,5 %), une diminution significative de la taille de la tumeur a été constatée. Cela indique que près de la moitié des patients ont bénéficié d'une réduction tumorale notable.

Cicatrice : Pour 26 patients (25,3 %), une cicatrice a été observée à l'emplacement de la tumeur, suggérant que la tumeur initiale a disparu et a laissé une marque. Ces cicatrices reflètent souvent une réponse partielle ou complète au traitement.

Pas de réponse : Dans 17 cas (16,5 %), il n'y a eu aucune réponse visible au traitement, signifiant que la taille de la tumeur n'a pas diminué.

Réponse complète : Enfin, 10 patients (9,7 %) ont présenté une réponse complète, avec une disparition totale de la tumeur, sans cicatrice visible.

Au total, cette étude comprend 103 patients. Parmi eux, une réponse endoscopique complète a été constatée chez 36 patients (35 %), répartis comme suite : 26 cas où une

cicatrice était visible à l'endroit de la tumeur et 10 cas où la tumeur avait complètement disparu, sans laisser de trace.

Ces résultats soulignent l'efficacité du traitement chez une proportion importante de patients.

- IRM :
- Down staging :

Tableau 32 : stade tumoral après traitement néo adjuvant

	Effectifs	Pourcentage
non	38	36.9
oui	65	63.1
Total	103	100.0

L'évaluation du down staging, qui reflète une réduction du stade tumoral après le traitement néoadjuvant, a été réalisée pour tous les 103 patients. Les résultats montrent que 63,1 % des patients (65 cas) ont bénéficié d'un down staging, indiquant que leur stade tumoral a été réduit après le traitement.

En revanche, 36,9 % des patients (38 cas) n'ont pas présenté de down staging, ce qui signifie que leur stade tumoral est resté inchangé

- Down sizing :

Tableau 33 : taille tumorale après traitement néo adjuvant

	Effectifs	Pourcentage
non	16	15.5
oui	87	84.5
Total	103	100.0

Réduction de la taille (Downsizing) : Chez 87 patients, représentant 84,5 % des cas, une réduction notable de la taille de la tumeur a été constatée après le traitement néoadjuvant.

Pas de changement de taille : Dans 16 cas (soit 15,5 % des patients), la taille de la tumeur est restée inchangée après le traitement.

XII.1.5. Réponse clinique :

Tableau 34 : taux de réponse clinique après traitement néo adjuvant

	Effectifs	Pourcentage
Bonne réponse	6	5.8
Réponse Partielle	50	48.5
Pas de réponse	17	16.5
RC	30	29.1
Total	103	100.0

Bonne réponse : Seuls 6 patients, représentant 5,8 % des cas, ont montré une bonne réponse au traitement, suggérant une réduction notable de la maladie sans atteindre une réponse complète.

Réponse partielle : La majorité des patients, soit 50 individus (48,5 %), ont présenté une réponse partielle au traitement. Cela signifie que la tumeur a diminué mais n'a pas totalement disparu.

Pas de réponse : Dans 17 cas (16,5 %), aucune réponse au traitement n'a été constatée. Ces patients n'ont pas montré de réduction de la tumeur après le traitement.

Réponse complète (RC) : Enfin, une réponse clinique complète (RC) a été observée chez 30 patients, représentant 29,1 % des cas.

En résumé, parmi les 103 patients évalués, une réponse clinique complète tous stades confondus a été constatée chez 29 % des patients, tandis que les réponses partielles dominent avec 48,5 %.

XII.1.6. Réponse histologique :

- **Type histologique :**

Tableau 35 : effectifs des réponses histologiques au traitement néo adjuvant

TRG	Effectifs	Pourcentage
1	29	28.2
2	8	7.8
3	17	16.5
4	33	32.0
5	16	15.5
Total	103	100.0

TRG 1 : Chez 29 patients (28,2 %), une régression tumorale complète a été observée, indiquant une absence quasi-totale de cellules tumorales résiduelles.

TRG 2 : 8 patients (7,8 %) ont présenté une régression tumorale importante, avec seulement quelques cellules tumorales résiduelles.

TRG 3 : 17 patients (16,5 %) ont montré une régression modérée, où une partie notable de la tumeur reste encore visible

TRG 4 : Chez 33 patients (32,0 %), une faible régression tumorale a été constatée, indiquant que la tumeur a peu diminué après le traitement.

TRG 5 : Enfin, 16 patients (15,5 %) n'ont montré pratiquement aucune régression de la tumeur.

Sur l'ensemble des 103 patients évalués, la répartition montre que les réponses varient fortement, avec une proportion significative de patients présentant soit une régression complète (TRG 1), soit une faible régression (TRG 4).

- **Composante mucineuse :**

Tableau 36 : composante mucineuse après traitement néo adjuvant

Composante mucineuse	Effectifs	Pourcentage
oui	19	18.4
non	84	81.6
Total	103	100.0

Présence de composante mucineuse : Chez 19 patients, soit 18,4 % des cas, une composante mucineuse a été identifiée dans la tumeur.

Absence de composante mucineuse : La majorité des patients, soit 84 individus (81,6 %), n'ont pas de composante mucineuse.

- **Statu MSI :**

Dans notre série, un seul patient a été identifié avec un statut MSI+

- **Engainement péri nerveux :**

Tableau 37 : Engainement péri nerveux après traitement néo adjuvant

engainement péri nerveux	Effectifs	Pourcentage
oui	35	34.0
non	68	66.0
Total	103	100.0

Présence d'engainement péri-nerveux : Chez 35 patients, soit 34,0 % des cas, un engainement péri-nerveux a été identifié

Absence d'engainement péri-nerveux : La majorité des patients, soit 68 individus (66,0 %), ne présentent pas d'engainement péri-nerveux,

- **Emboles vasculaires :**

Tableau 38 : Emboles vasculaires après traitement néo adjuvant

emboles vasculaires	Effectifs	Pourcentage
oui	42	40.8
non	61	59.2
Total	103	100.0

Présence d'emboles vasculaires : Dans 42 cas, soit 40,8 % des patients, des emboles vasculaires ont été identifiés.

Absence d'emboles vasculaires : Chez 61 patients (59,2 %), aucune embolie vasculaire n'a été observée,

XII.2. Evaluation de la réponse histologique par rapport aux facteurs prédictifs :

XII.2.1. Réponse histologique par rapport aux caractéristiques générales des patients :

- **Taux de réponse histologique par tranche d'âge :**

Tableau 39 : Taux de réponse histologique complète par tranche d'âge

	N %
30 - 44 ans	1{3.4}
45 - 59 ans	7{24.1}
60 - 74 ans	19{65.5}
75 - 89 ans	2{6.9}
Total	29{100.0}

28.2 % soit 29 patient avaient une en réponse complète (TRG1) leur moyenne d'âge était de 63.52 ± 8.05 ans allant de 39 à 77 ans.

Tableau 40 : étude des différents types de réponses histologiques par tranche d'âge

	Réponse complète	Réponse partielle	Pas de réponse	P
30 - 44 ans	1{3.4}	4{6.9}	2 (12.5}	0.04
45 - 59 ans	7{24.1}	16{27.6}	1{6.3}	
60 - 74 ans	19{65.5}	25{43.1}	6{37.5}	
75 - 89 ans	2{6.9}	13{22.4}	7{43.8}	
Total	29{100.0}	58{100.0}	16{100.0}	

La proportion de réponses complètes augmente avec l'âge jusqu'à 60-74 ans, où elle atteint un maximum. Cependant, pour les 75-89 ans, cette proportion chute significativement.

- Taux de réponse histologique par rapport au sexe :

Tableau 41 : Taux de réponse histologique complète par rapport au sexe

	N	%
Masculin	17	58.6
féminin	12	41.4
Total	29	100

28.2 % soit 29 patient avaient une en réponse complète (TRG1) , 58.6% (17/29) étaient de sexe masculin sexe ratio (17/12) 1.4

Tableau 42 : étude des différents types de réponses histologiques par rapport au sexe

	Masculin	Féminin	P
Réponse complète	17{27.0}	12{30.0}	0.1
Réponse partielle	33{52.4}	25{62.5}	
Pas de réponse	13{20.6}	3{7.5}	
Total	63{100.0}	40{100.0}	

Le pourcentage de réponses complètes est légèrement plus élevé chez les femmes (30.0%) par rapport aux hommes (27.0%), mais la différence est assez faible.

- **Taux de réponse histologique par rapport à la comorbidité :**

Tableau 43 : Taux de réponse histologique par rapport à la comorbidité :

Antécédent	Réponse complète	Bonne réponse	Réponse partielle	Pas de réponse	P
Oui	15{50.0}	4{66.7}	7{36.8}	27{56.3}	0.4
Non	15{50.0}	2{33.3}	12{63.2}	21{43.8}	

Réponses Complètes : La proportion de réponses complètes est égale entre les deux groupes (50% pour les deux). Cela suggère que la présence d'antécédent n'a pas d'impact apparent sur la probabilité d'obtenir une réponse complète.

La p-value de 0.4 indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition des réponses en fonction de la présence ou de l'absence d'antécédent. Cela signifie que, selon les données disponibles, la présence ou l'absence d'antécédent n'affecte pas de manière significative le type de réponse.

- **Taux de réponse histologique par rapport à l'IMC :**

Tableau 44 : Taux de réponse histologique par rapport à l'IMC

	Réponse complète	Réponse partielle	Pas de réponse	P
Sous-poids	0{0.0}	2{3.4}	2{12.5}	0.3
Normal	16{55.2}	29{50.0}	10{62.5}	
Surpoids	12{41.4}	26{44.8}	4{25.0}	
Obésité	1{3.4}	1{1.7}	0{0.0}	
Total	29{100.0}	58{100.0}	16{100.0}	

La moyenne IMC chez les patients ayant une réponse complète 24.80 ± 2.98 .

Les réponses complètes sont les plus fréquentes chez les personnes ayant un poids normal (55.2%), suivies par celles en surpoids (41.4%). Les personnes en maigreur et obésité ont des proportions beaucoup plus faibles de réponses complètes (0.0% et 3.4%, respectivement).

La p-value de 0.3 indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition des réponses (complètes, partielles, et sans réponse) en fonction du statut de poids. En d'autres termes, le statut de poids ne semble pas avoir un impact significatif sur le type de réponse observée.

- **Taux de réponse histologique par rapport au taux initial d'ACE :**

Tableau 45 : Taux de réponse histologique par rapport au taux initial d'ACE :

	Moyen ace	P
Réponse complète	6.41 ± 6.16	0.4
Bonne réponse	8.77 ± 10.85	
Réponse partielle	10.87 ± 10.28	
Pas de réponse	13.03 ± 14.95	

Réponse complète : Les patients avec une réponse complète ont une moyenne d'ACE de 6.41 avec un écart type de 6.16.

Bonne réponse : Les patients avec une bonne réponse ont une moyenne d'ACE de 8.77 avec un écart type de 10.85.

Réponse partielle : Les patients avec une réponse partielle ont une moyenne d'ACE de 10.87 avec un écart type de 10.28.

Pas de réponse : Les patients sans réponse ont une moyenne d'ACE de 13.03 avec un écart type de 14.95.

La p-value fournie est de 0.4, ce qui est bien au-dessus du seuil de signification de 0.05. Cela indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les niveaux d'ACE dans les différentes catégories de réponse histologique.

XII.2.2. Réponse histologique par rapport aux caractéristiques de la tumeur :

- **Taux de réponse histologique par rapport à la taille de la tumeur en pré thérapeutique :**

Tableau 46 : Taux de réponse histologique par rapport à la taille de la tumeur en pré thérapeutique

	Taille moy	P
Réponse complète	5.55±2.23	0.01
Réponse partielle	7.24±3.10	
Pas de réponse	7.50±1.10	

Les tailles moyennes associées aux réponses complètes, partielles et sans réponse sont respectivement 5.55, 7.24, et 7.50.

Réponses Complètes : Associées à la plus petite taille moyenne (5.55) et une variabilité relativement modérée.

Pas de Réponse : Associés à la taille moyenne la plus élevée (7.50) et à la variabilité la plus faible.

Le p-value est 0.01. Cela indique qu'il y a une différence statistiquement significative dans les tailles moyennes entre les groupes de réponses.

- **Taux de réponse histologique par rapport au caractère macroscopique de la tumeur :**

Tableau 47 : Taux de réponse histologique par rapport au caractère macroscopique de la tumeur

	Réponse complète	Réponse partielle	Pas de réponse	P
ulcéreux	1{3.4}	36{62.1}	11{68.8}	0.4
bourgeonnant	3{10.3}	19{32.8}	4{25.0}	
ulcéro bourgeonnant	24{82.8}	1{1.7}	1{6.3}	
Sténosante	1{3.4}	1{1.7}	0{0.0}	
Infiltrante	0{0.0}	1{1.7}	0{0.0}	
	29{100.0}	58{100.0}	16{100.0}	

Les réponses complètes sont dominées par les tumeurs ulcéro-bourgeonnantes (82.8%), tandis que les autres types de tumeurs montrent des proportions beaucoup plus faibles de réponses complètes, avec une absence totale pour les tumeurs infiltrantes.

Les réponses partielles sont les plus fréquentes pour les tumeurs ulcéreuses (62.1%) et beaucoup moins fréquentes pour les tumeurs ulcéro-bourgeonnantes (1.7%), sténosantes (1.7%) et infiltrantes (1.7%).

La p-value de 0.4 suggère qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition des types de réponse (complètes, partielles, sans réponse) en fonction du type de tumeur.

- **Taux de réponse histologique par rapport à la fixité de la tumeur en pré thérapeutique :**

Tableau 48 : Taux de réponse histologique par rapport à la fixité de la tumeur en pré thérapeutique

		RC	Bonne réponse	Réponse Partielle	Pas de réponse	P
Fixité de la tumeur	Mobile	18{90.0}	5{100.0}	14{100.0}	13{40.6}	0.0003
	Fixe	2{10.0}	0{0.0}	0{0.0}	18{56.3}	

La majorité des tumeurs mobiles ont montré un taux élevé de réponse complète, avec 90.0% de ces tumeurs ayant répondu complètement au traitement.

En revanche, seulement 10.0% des tumeurs fixes ont montré une réponse complète.

La p-value est de 0.0003, ce qui est significativement inférieur au seuil habituel de 0.05. Cela indique que la différence observée entre les taux de réponse des tumeurs mobiles et fixes est statistiquement significative. En d'autres termes, il est très peu probable que cette différence soit due au hasard.

- **Taux de réponse histologique par rapport au siège de la tumeur :**

Tableau 49 : Taux de réponse histologique par rapport au siège de la tumeur (distance moyenne par rapport au sphincter)

	Moyen distance	P
Réponse complète	6.21±1.80	0.7
Réponse partielle	6.41±2.07	
Pas de réponse	6.00±1.71	

Tableau 50 : Taux de réponse histologique par rapport au siège de la tumeur (distance de la marge anale)

	Réponse complète	Réponse partielle	Pas de réponse	P
2 cm la MA	0{0.0}	1{1.7}	0{0.0}	0.7
3 cm la MA	3{10.3}	5{8.6}	2{12.5}	
4 cm la MA	5{17.2}	9{15.5}	2{12.5}	
5 cm la MA	1{3.4}	1{1.7}	1{6.3}	
6 cm la MA	3{10.3}	2{3.4}	3{18.8}	
7 cm la MA	8{27.6}	15{25.9}	5{31.3}	
8 cm la MA	9{31.0}	20{34.5}	3{18.8}	
9 cm la MA	0{0.0}	4{6.9}	0{0.0}	
envahissant la MA	0{0.0}	1{1.7}	0{0.0}	
Total	29{100.0}	58{100.0}	16{100.0}	

Les tumeurs se trouvant à 7 cm et 8 cm de la MA apparaissent comme les plus susceptibles de donner des réponses, affichant un nombre élevé de réponses complètes et partielles.

La p-value de 0.7 indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition des réponses en fonction de la distance à la marge anale.

- **Taux de réponse histologique par rapport à l'étendu en circonférence :**

Tableau 51 : Taux de réponse histologique par rapport à l'étendu en circonférence

	Réponse complète	Réponse partielle	Pas de réponse	P
1/4 circonférence	15{51.7}	3{5.2}	0{0.0}	0.3
Hemi circonférentiel	7{24.1}	17{29.3}	2{12.5}	
3/4 circonférence	5{17.2}	12{20.7}	1{6.3}	
Circonférentiel	2{6.9}	26{44.8}	13{81.3}	
	29{100.0}	58{100.0}	16{100.0}	

Les réponses complètes sont les plus fréquentes pour les tumeurs envahissant 1/4 de la circonférence (51.7%), tandis que les proportions diminuent pour les tumeurs hémicirconférentielles (24.1%), 3/4 de la circonférence (17.2%), et circonférentielles (6.9%).

Le p-value de 0.3 suggère qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition des réponses (complètes, partielles, et sans réponse) en fonction du degré d'envahissement circonférentiel.

- **Taux de réponse histologique par rapport au degré de différenciation :**

Tableau 52 : Taux de réponse histologique par rapport au degré de différenciation

	Réponse complète	Réponse partielle	Pas de réponse	P
Bien différencié	24{82.8}	45{77.6}	11{68.8}	0.01
Peu différencié	0{0.0}	1{1.7}	3{18.8}	
Moyennement différencié	5{17.2}	12{20.7}	2 (12.5)	
	29{100.0}	58{100.0}	16{100.0}	

La majorité des réponses complètes sont associées aux tumeurs bien différenciées (82.8%), tandis que les tumeurs peu différenciées n'ont aucune réponse complète.

Les réponses partielles sont également les plus fréquentes pour les tumeurs bien différenciées (77.6%) et beaucoup moins fréquentes pour les tumeurs peu différenciées (1.7%).

Les réponses sans réponse sont les plus fréquentes pour les tumeurs bien différenciées (68.8%), tandis que les tumeurs moyennement différenciées ont la proportion la plus basse de pas de réponse (12.5%).

La p-value de 0.01 indique une différence significative dans la répartition des types de réponses entre les degrés de différenciation des tumeurs. Cette différence est suffisamment marquée pour être considérée comme statistiquement significative.

Les réponses complètes sont principalement associées aux tumeurs bien différenciées (82.8%). Aucune réponse complète n'est observée pour les tumeurs peu différenciées. Les tumeurs moyennement différenciées ont une proportion beaucoup plus faible de réponses complètes (17.2%).

- **Taux de réponse histologique par rapport à la présence ou non de la composante mucineuse :**

Tableau 53 : Taux de réponse histologique par rapport à la présence ou non de la composante mucineuse

	Réponse complète	Réponse partielle	Pas de réponse	P
Oui	6{20.7}	20{34.5}	5	0.4
Non	23{79.3}	38{65.5}	11	
	29{100.0}	58{100.0}	16{100.0}	

Les tumeurs avec une composante mucineuse ont une proportion beaucoup plus faible de réponses complètes (20.7%) par rapport à celles sans composante mucineuse (79.3%).

La p-value de 0.4 suggère qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition des réponses (complètes, partielles, et sans réponse) en fonction de la présence ou de l'absence de la composante mucineuse.

- **Taux de réponse histologique par rapport au statut MSI :**

Dans notre série, un seul patient a été identifié avec un statut MSI+ (instabilité des microsatellites), et il n'a malheureusement pas répondu au traitement.

- **Taux de réponse histologique par rapport à la classification TNM :**

Tableau 54 : Taux de réponse histologique par rapport à la classification TNM

		RC	Bonne réponse	Réponse Partielle	Pas de réponse	p
T	T2	0{0.0}	0{0.0}	1{5.3}	0{0.0}	0.0002
	T3	26{86.7}	6{100.0}	15{78.9}	25{52.1}	
	T4	4{13.3}	0{0.0}	3{15.8}	23{47.9}	
N	N0	14{46.7}	4{66.7}	10{52.6}	6{12.5}	0.0004
	N1	13{43.3}	1{16.7}	7{36.8}	20{41.7}	
	N2	3{10.0}	1{16.7}	2{10.5}	22{45.8}	

T3 : Les tumeurs T3 montrent un taux élevé de réponses complètes (86.7%) et bonnes réponses (100%). Elles ont aussi un nombre relativement élevé de réponses partielles (78.9%) et de pas de réponse (52.1%). La haute proportion de réponses complètes et bonnes réponses indique que les tumeurs T3 ont généralement mieux répondu histologiquement.

T4 : Les tumeurs T4 montrent un taux beaucoup plus faible de réponses complètes (13.3%) et bonnes réponses (0.0%). Elles ont également un nombre élevé de pas de réponse (47.9%). Cela suggère que les tumeurs T4 ont moins bien répondu histologiquement, avec une proportion plus élevée de pas de réponse.

N0 : 46.7% de réponse complète, 66.7% de bonne réponse, 52.6% de réponse partielle, et 12.5% sans réponse.

N1 : 43.3% de réponse complète, 16.7% de bonne réponse, 36.8% de réponse partielle, et 41.7% sans réponse.

N2 : 10.0% de réponse complète, 16.7% de bonne réponse, 10.5% de réponse partielle, et 45.8% sans réponse.

Le p-value pour les classifications T et N est respectivement 0.0002 et 0.0004, ce qui indique que les différences observées entre les différents groupes de classifications sont statistiquement significatives. Cela suggère une association significative entre les classifications TNM et les taux de réponse histologique complète.

- **Taux de réponse histologique par rapport à la classification TNM :**

Tableau 55 : Taux de réponse histologique par rapport à la classification TNM :

		RC	Bonne réponse	Réponse Partielle	Pas de réponse	p
Stade	2	17{56.7}	4{66.7}	10{52.6}	6{12.5}	0.0006
	3	13{43.3}	2{33.3}	9{47.4}	42{87.5}	

Réponse Complète : Le taux de réponse complète est plus élevé au stade 2 (56.7%) par rapport au stade 3 (43.3%). Cela suggère que les tumeurs au stade 2 répondent généralement mieux au traitement en termes de réponse complète que celles au stade 3.

Bonne Réponse : Le taux de bonne réponse est également plus élevé au stade 2 (66.7%) comparé au stade 3 (33.3%). Les patients au stade 2 ont une probabilité plus élevée de présenter une bonne réponse au traitement que ceux au stade 3.

Réponse Partielle : Les taux de réponse partielle sont similaires entre les deux stades (52.6% pour le stade 2 et 47.4% pour le stade 3), ce qui indique que la proportion de réponses partielles est relativement stable indépendamment du stade.

Pas de Réponse : Le taux de pas de réponse est beaucoup plus élevé au stade 3 (87.5%) comparé au stade 2 (12.5%). Cela montre que les tumeurs au stade 3 ont une probabilité beaucoup plus élevée de ne pas répondre du tout au traitement par rapport aux tumeurs au stade 2.

La p-value est de **0.0006**, ce qui est bien en dessous du seuil habituel de 0.05. Cela indique que les différences observées entre les taux de réponse au stade 2 et au stade 3 sont statistiquement significatives

- **Taux de réponse histologique par rapport à la clearance :**

Tableau 56 : Taux de réponse histologique par rapport à la clearance

	RC	Bonne réponse	Réponse Partielle	Pas de réponse	de p
Clearance	15.50±11.55	10.63±8.59	11.37±9.66	2.35±5.76	>10 ⁻⁵

Les patients avec une **réponse complète** présentent la moyenne la plus élevée de clearance. Cela indique que les patients qui obtiennent une réponse complète ont généralement des niveaux plus élevés de clearance, suggérant une association positive entre clearance élevée et réponse histologique complète.

Les patients avec une bonne réponse ont une clearance moyenne inférieure à celle des patients avec une réponse complète mais supérieure à celle des patients sans réponse. L'écart-type plus faible que pour les réponses complètes suggère une variabilité moins importante dans ce groupe.

Les patients avec aucune réponse ont la clearance la plus basse, avec une moyenne de 2.35. L'écart-type très élevé indique une grande variabilité dans les niveaux de clearance chez ces patients, ce qui pourrait refléter une faible efficacité du traitement chez ce groupe ou une variabilité importante dans les caractéristiques des patients.

P-value < 10⁻⁵ : Cette P-value extrêmement faible indique une différence statistiquement significative dans les niveaux de clearance entre les différentes catégories de réponse histologique. En d'autres termes, les différences observées dans la clearance sont très improbables d'être dues au hasard, et il existe une association significative entre la clearance et la réponse histologique.

XII.2.3. Etude de la réponse histologique par rapport schéma thérapeutique

- **Taux de réponse histologique complète selon le schéma thérapeutique par rapport à la classification TNM :**

Tableau 57 : Taux de réponse histologique complète par rapport à la classification TNM

	N	%
T3a	12	41.4
T3b	8	27.5
T3c	4	13.8
T3d	1	3.4
T4a	4	13.8
Total	29	100.0

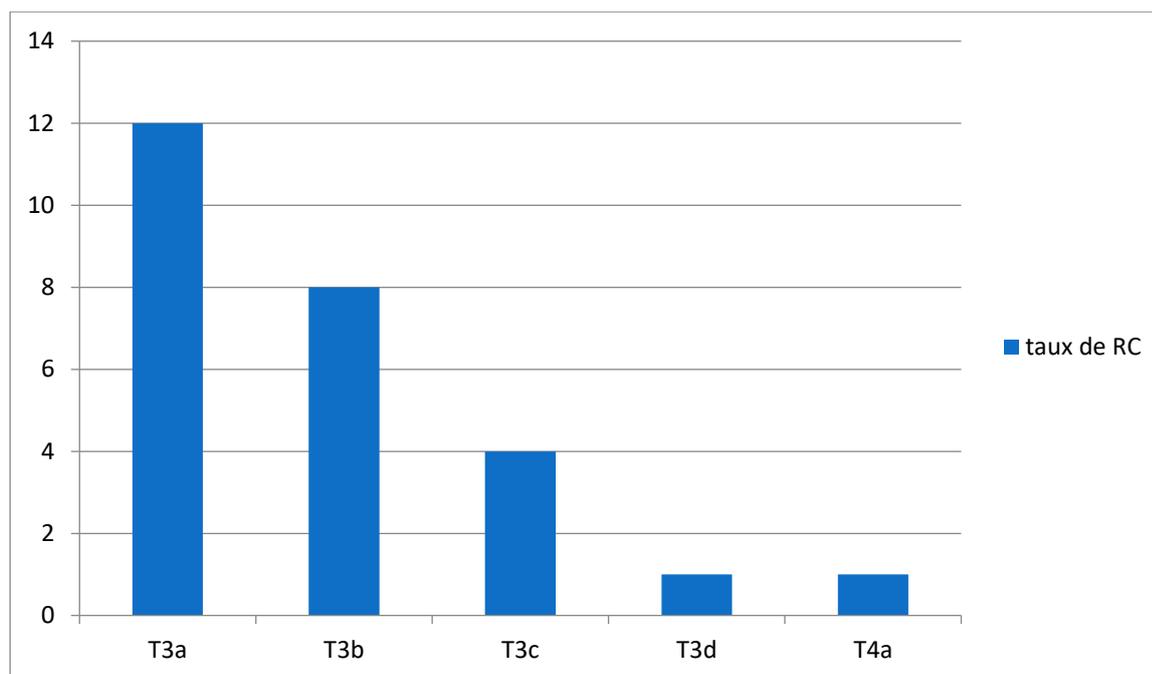


Figure 34 : Taux de réponse histologique complète par rapport à la classification TNM

La classification T3a prédomine avec 41,4% des réponses histologiques complètes, ce qui en fait la catégorie la plus fréquente. Cela indique que les patients classés en T3a réagissent généralement mieux au traitement néo-adjuvant. En seconde position, T3b représente 27,5% des cas, suivie par T3c et T4a, chacune représentant 13,8% des cas. La classification T3d, quant à elle, est très peu représentée, avec seulement 3,4% des cas.

Tableau 58 : Taux de réponse histologique complète selon le schéma thérapeutique par rapport à la classification TNM

	Prodige23	Cap 50	Rapido	Rt25	total	P
T3a	1	10	0	1	12	0.06
T3b	1	7	0	0	8	
T3c	4	0	0	0	4	
T3d	1	0	0	0	1	
T4a	1	3	0	0	4	
Total	8	20	0	1	29	

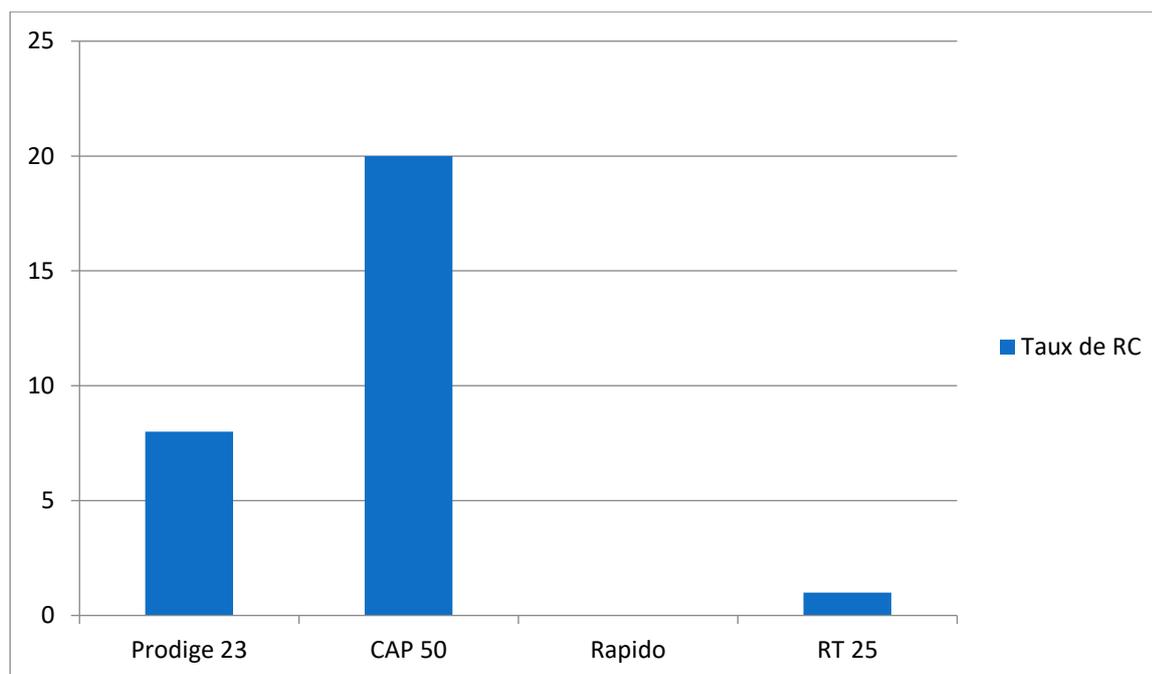


Figure 35 : taux de réponse complète par rapport au schéma thérapeutique

▪ **T3 Faible**

Tableau 59 : taux de réponse selon schéma par rapport au T3 faible

Traitement	Réponses Histologiques Complètes
RT 25	1 patient
Cap 50	17 patients
Rapido	0 patient
Prodige 23	2 patients

▪ **T3 Fort**

Tableau 60 : taux de réponse selon schéma par rapport au T3 fort

Traitement	Réponses Histologiques Complètes
RT 25	0 patient
Cap 50	0 patient
Rapido	0 patient
Prodige 23	5patients

- **T4**

Tableau 61 : taux de réponse selon schéma par rapport au T4

Traitement	Réponses Histologiques Complètes
RT 25	0 patient
Cap 50	3 patients
Rapido	0 patient
Prodige 23	1 patient

P-value = 0.06

1. T3 Faible :

- **Cap 50** : est le traitement avec le taux de réponse histologique complète le plus élevé pour les patients T3 faibles, avec 17 patients répondants, ce qui représente une forte efficacité.
- **RT 25** : suit avec 1 patient répondant.
- **Prodige 23** a 2 patients avec des réponses complètes.
- **Rapido** n'a eu aucune réponse histologique complète pour les patients T3 faibles.

2. T3 Fort :

- **Prodige 23** est le traitement le plus efficace pour les patients T3 forts, avec 5 patients répondants, tandis que les autres traitements (RT 25, Cap 45, Rapido) n'ont eu aucune réponse complète.
- L'absence de réponses histologiques complètes pour les traitements RT 25, Cap 45 et Rapido chez les patients T3 forts suggère que ces traitements ne sont pas efficaces pour ce groupe spécifique.

3. T4 :

- **Cap 50** montre un nombre modéré de réponses histologiques complètes avec 3 patients.
- **Prodige 23** a 1 patient avec une réponse complète.

- Les traitements RT 25 et Rapido n'ont eu aucune réponse complète chez les patients T4.

La P-value de 0.06 indique une tendance à une différence significative entre les traitements, mais elle n'atteint pas le seuil traditionnel pour une signification statistique.

Cela suggère que bien que les résultats montrent des variations notables, ils ne sont pas suffisamment robustes pour conclure de manière statistique que certains traitements sont significativement meilleurs que d'autres.

- Taux de réponse histologique par rapport au délai de la chirurgie :

Tableau 62 : Taux de réponse histologique par rapport au délai de la chirurgie

	Délai moy de la chirurgie	Mediane	Min -max	p
Réponse complète	11.69±1.37	12	9-14	0.06
Réponse partielle	10.72 ±1.97	10	8-18	
Pas de réponse	11.13 ±1.59	12	8-14	

Les patients avec une **réponse complète** ont un délai moyen de chirurgie de 11.69 semaines avec une médiane légèrement supérieure à ce délai moyen (12 semaines). La plage des délais va de 9 à 14 semaines.

Les patients avec une **réponse partielle** ont un délai moyen de chirurgie de 10.72 semaines, ce qui est inférieur à celui des patients avec une réponse complète. La plage des délais est plus large, allant de 8 à 18 semaines, et l'écart-type est plus élevé, ce qui indique une plus grande variabilité dans les délais de chirurgie pour ce groupe.

Les patients avec **aucune réponse** ont un délai moyen de 11.13 semaines, avec une médiane égale à celle des patients avec une réponse complète (12 semaines).

La plage des délais est similaire à celle des patients avec une réponse complète (8 à 14 semaines).

La P-value de 0.06 indique une tendance vers une différence significative dans les délais de chirurgie entre les différentes catégories de réponse histologique, mais elle n'atteint pas le seuil traditionnel pour la signification statistique.

Cela suggère qu'il pourrait y avoir une différence dans les délais de chirurgie en fonction du type de réponse, mais que cette différence n'est pas suffisamment robuste pour être considérée comme statistiquement significative avec un niveau de confiance habituel.

XII.2.4. Etude de la réponse histologique par rapport aux données biologiques post thérapeutiques :

- **Taux de réponse histologique par rapport à l'augmentation ou diminution du taux d'hémoglobine en post thérapeutique :**

Tableau 63 : Taux de réponse histologique par rapport à l'augmentation ou diminution du taux d'hémoglobine en post thérapeutique

	Réponse complète	Réponse partielle	Pas de réponse	P
Augmentation d hg	8{27.6}	17{29.3}	7{43.8}	0.3
Diminution d hg	21{72.4}	41{70.7}	9{56.3}	
Total	29{100.0}	58{100.0}	16{100.0}	

Les personnes ayant constaté une diminution d'Hg ont une proportion significativement plus élevée de réponses complètes (72.4%) par rapport à celles ayant constaté une augmentation d'Hg (27.6%).

La p-value de 0.3 suggère qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition des réponses (complètes, partielles, et sans réponse) en fonction de l'augmentation ou la diminution du taux de l'hémoglobine.

- **Taux de réponse histologique par rapport à la diminution du taux d'ACE en post thérapeutique :**

Tableau 64 : Taux de réponse histologique par rapport à la diminution du taux d'ACE en post thérapeutique

	Moyen ace	P
Réponse complète	2.77±4.28	0.002
Réponse partielle	6.97±7.03	
Pas de réponse	9.18±.40	

Les réponses complètes ont la moyenne la plus basse (2.77) et une variabilité relativement élevée (± 4.28)

La valeur P est de 0.002 pour les réponses complètes ce qui indique qu'il y a une différence significative entre les réponses complètes et les autres catégories.

- **Taux de réponse histologique par rapport à la fixité de la tumeur en post thérapeutique :**

Tableau 65 : Taux de réponse histologique par rapport à la fixité de la tumeur en post thérapeutique

	Réponse complète	Réponse partielle	Pas de réponse	P
Mobile	29{100.0}	43{74.1}	8{50.0}	0.04
Fixe	0{0.0}	15{25.9}	8{50.0}	
total	29{100.0}	58{100.0}	16{100.0}	

Toutes les réponses complètes (29) après traitement néo adjuvant sont associées au caractère mobile de la tumeur, tandis que le caractère fixe n'a reçu aucune réponse complète.

La p-value de 0.04 indique une différence statistiquement significative dans la répartition des réponses entre les caractères "Mobile" et "Fixe" des tumeurs.

- **Taux de réponse histologique par rapport à la taille de la tumeur en post thérapeutique :**

Tableau 66 : Taux de réponse histologique par rapport à la taille de la tumeur en post thérapeutique

	Taille moy	P
Réponse complète	1.14 \pm 0.407	0.00000001
Réponse partielle	5.34 \pm 2.78	
Pas de réponse	7.25 \pm 1.24	

Les patients avec une **réponse complète** ont des tumeurs significativement plus petites, avec une taille moyenne de 1.14 cm. Cela suggère que les tumeurs plus petites sont plus susceptibles de répondre complètement au traitement.

Les patients avec une **réponse partielle** ont des tumeurs plus grandes, avec une taille moyenne de 5.34 cm. Cela indique que les tumeurs de taille moyenne ont tendance à donner une réponse partielle au traitement.

Les patients avec **aucune réponse** ont des tumeurs encore plus grandes, avec une taille moyenne de 7.25 cm. Les plus grandes tailles de tumeurs sont associées à l'absence de réponse au traitement.

La P-value extrêmement faible indique une différence statistiquement significative dans la taille des tumeurs entre les différentes catégories de réponse histologique. Cela signifie que les variations observées dans les tailles de tumeurs sont très probablement liées aux différences dans les réponses au traitement.

XII.3. Tableaux récapitulatifs :

Tableau 67 : Tableau récapitulatif de la réponse histologique par rapport aux caractéristiques générales des patients

		RC	Bonne réponse	Réponse Partielle	Pas de réponse	p
Moyenne d'âge		63.73±8.00	56.17±10.72	61.42±12.38	67.53±13.26	0.05
sexe	Masculin	18{60.0}	4{66.7}	11{57.9}	29{61.7}	0.9
	Féminin	12{40.0}	2{33.3}	8{42.1}	18{38.3}	
Antécédent	Oui	15{50.0}	4{66.7}	7{36.8}	27{56.3}	0.4
	Non	15{50.0}	2{33.3}	12{63.2}	21{43.8}	
IMC	Maigre	0{0.0}	0{0.0}	2{7.8}	2{12.5}	0.3
	Normal	16{55.2}	20{62.5}	11{42.3}	10{62.5}	
	Surpoids	12{41.4}	11{34.4}	7{26.9}	4{25.0}	
	Obésité	1{3.4}	1{3.1}	6{23}	0{0.0}	

Tableau 68 : tableau récapitulatif de la réponse histologique par rapport aux caractéristiques cliniques et histologiques de la tumeur

Histologie, clinique		RC	Bonne réponse	Réponse Partielle	Pas de réponse	p
Fixité de la tumeur	Mobile	18{90.0}	5{100.0}	14{100.0}	13{40.6}	0.0003
	Fixe	2{10.0}	0{0.0}	0{0.0}	18{56.3}	
étendue en circonférence	1/4 circonference	2{6.7}	2{33.3}	1{5.3}	0{0.0}	0.0001
	Hemi circonférentiel	8{26.7}	2{33.3}	11{57.9}	5{10.4}	
	3/4 circonference	5{16.7}	2{33.3}	2{10.5}	9{18.8}	
	Circonférence 1	15{50.0}	0{0.0}	34{70.8}	5{26.3}	
Degré de différenciation	bien différencié	25{83.3}	4{66.7}	17{89.5}	34{70.8}	0.3
	moyennement différencié	0{0.0}	0{0.0}	0{0.0}	4{8.3}	
	Peu différencié	5{16.7}	2{33.3}	2{10.5}	10{20.8}	
composante mucineuse	oui	6{20.0}	0{0.0}	4{21.1}	21{43.8}	0.02
	Non	24{80.0}	6{100.0}	15{78.9}	27{56.3}	
Taille de la tumeur		5.53 ± 2.19	4.00 ± 1.38	5.55 ± 2.02	8.45 ± 2.49	>10 ⁻⁵
Aspect de la tumeur	ulcéro bourgeonnant	25{83.3}	7{36.8}	4{66.7}	35{72.9}	0.1
	Sténosante	3{10.0}	2{33.3}	10{52.6}	11{22.9}	
	Ulcéreux	1{3.3}	0{0.0}	1{5.3}	1{2.1}	
	Bourgeonnant	1{3.3}	0{0.0}	0{0.0}	1{2.1}	

Tableau 69 : Tableau récapitulatif de la réponse histologique par rapport aux caractéristiques morphologiques de la tumeur

T	T2	0{0.0}	0{0.0}	1{5.3}	0{0.0}	0.0002
	T3	26{86.7}	6{100.0}	15{78.9}	25{52.1}	
	T4	4{13.3}	0{0.0}	3{15.8}	23{47.9}	
N	N0	13{43.3}	4{66.7}	10{52.6}	6{12.5}	0.0004
	N1	14{46.7}	1{16.7}	7{36.8}	20{41.7}	
	N2	3{10.0}	1{16.7}	2{10.5}	22{45.8}	
Stade	2	17{56.7}	4{66.7}	10{52.6}	6{12.5}	0.0006
	3	13{43.3}	2{33.3}	9{47.4}	42{87.5}	
Clearance		10.63 ± 8.59	15.50 ± 11.55	11.37 ± 9.66	2.35 ± 5.76	>10 ⁻⁵

Discussion

XIII. Discussion :

Au cours de la dernière décennie, la prise en charge du cancer du rectum localement avancé a considérablement évolué, reposant aujourd'hui sur une approche multimodale combinant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie. Le choix et la séquence des traitements sont guidés par les caractéristiques initiales du patient et de la tumeur, ainsi que par la réponse tumorale observée. La réponse complète pathologique (pCR), définie par l'absence de cellules tumorales viables après traitement néoadjuvant, constitue un facteur pronostique majeur, associé à de meilleurs résultats en termes de survie globale et sans récurrence. Toutefois, les taux de pCR et les facteurs prédictifs varient selon les études, soulignant la nécessité d'identifier des déterminants robustes, notamment cliniques, biologiques et thérapeutiques.

Notre étude vise à identifier les facteurs prédictifs de la réponse histologique au traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum, en intégrant des éléments liés au patient, au traitement et aux caractéristiques de la lésion. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact des différents traitements néoadjuvants conventionnels sur la réponse histologique et d'analyser l'effet du délai entre traitement et chirurgie afin d'identifier la meilleure approche. L'étude cherche également à établir une base de données regroupant les caractéristiques cliniques, biologiques et épidémiologiques communes aux patients répondeurs pour exploiter ces facteurs et maximiser la réponse tumorale. En parallèle, elle vise à développer une approche clinique non invasive permettant une évaluation objective de la réponse tumorale, avec des méthodes plus précises et fiables. La concordance entre réponse clinique et histologique sera également vérifiée pour garantir la fiabilité des évaluations. Enfin, dans une perspective d'avenir, il sera envisagé des options de traitement chirurgical non invasif, voire conservateur, pour améliorer le confort fonctionnel sans compromettre la prise en charge oncologique.

XIII.1. Discussion des résultats globaux :

XIII.1.1. Caractéristiques générales des patients

XIII.1.1.A. Age :

L'analyse de la distribution des âges dans une population atteinte de cancer du rectum est cruciale pour comprendre les caractéristiques démographiques et adapter les stratégies de dépistage et de traitement.

Dans cette étude, la moyenne d'âge des patients était de 64,61 ans, avec un écart-type de 11,91 ans, indiquant une large variabilité dans l'âge des patients, qui s'étend de 34 à 88 ans. Une concentration notable de patients se situe dans la tranche d'âge de 60 à 75 ans, représentant près de 49 % des cas.

De plus, environ 70 % des patients sont âgés de 45 à 75 ans, ce qui est en accord avec les tendances observées dans plusieurs études internationales sur le cancer colorectal.

Les données de cette étude s'alignent avec d'autres recherches. Par exemple, une étude menée en Tunisie par Hadjer et al. a révélé une moyenne d'âge de 56,4 ans chez les patients atteints de cancer colorectal, avec un pic d'incidence entre 50 et 70 ans [100]. En France, l'âge médian au diagnostic a été rapporté à 68 ans, avec une majorité de patients âgés de 60 à 80 ans [101].

Aux États-Unis, les données du SEER montrent également un âge médian de 68 ans au diagnostic du cancer rectal, avec une incidence accrue chez les patients âgés de 50 à 84 ans [100][102][103].

Tea-Hoon Lee et al. dans une étude rétrospective Coréenne a révélé que 29,7 % des patients atteints de cancer colorectal avaient entre 60 et 69 ans, suivis de ceux âgés de 50 à 59 ans (24,5 %) et de 70 à 79 ans (23,9 %) [104].

Bien que les moyennes d'âge varient légèrement d'une étude à l'autre, toutes s'accordent à dire que le cancer colorectal est particulièrement fréquent chez les personnes âgées de 50 à 80 ans, avec un pic dans la tranche des 60 à 75 ans.

Par exemple, une étude a révélé que 29,7 % des patients atteints de cancer colorectal avaient entre 60 et 69 ans, suivis de ceux âgés de 50 à 59 ans (24,5 %) et de 70 à 79 ans (23,9 %) [105].

La moyenne d'âge de 64,61 ans observée dans notre étude indique que la majorité des patients sont des personnes âgées, ce qui est conforme aux données globales sur le cancer colorectal.

L'écart-type élevé suggère une diversité importante au sein de la population étudiée, ce qui est essentiel pour la personnalisation des stratégies de traitement. La concentration de cas dans les tranches d'âge plus élevées souligne également la nécessité d'adapter les programmes de dépistage et de traitement pour mieux répondre aux besoins de cette population vieillissante.

En conclusion, l'analyse de l'âge dans la population atteinte de cancer du rectum met en évidence des tendances qui sont cohérentes avec les données internationales. Cela souligne l'importance d'une approche ciblée pour le dépistage et le traitement du cancer colorectal, en tenant compte des caractéristiques démographiques spécifiques des patients [106].

XIII.1.1.B. Sexe :

L'analyse de la répartition par sexe dans notre étude sur le cancer du rectum révèle une prédominance masculine significative. Parmi les 103 patients inclus, 63 sont des hommes (61,2 %) et 40 sont des femmes (38,8 %), ce qui donne un sexe ratio de 1,5 homme pour 1 femme.

Cette tendance est en accord avec les données épidémiologiques disponibles sur le cancer colorectal, qui montrent une prévalence plus élevée chez les hommes.

La littérature indique que le cancer colorectal est souvent plus fréquent chez les hommes. Hadjer et al. dans une étude menée en Tunisie a rapporté une prévalence de cancer colorectal de 51.4% chez les hommes et de 48.6% chez les femmes [107], tandis qu'une analyse des données SEER aux États-Unis a montré que les hommes avaient un risque légèrement plus élevé de développer cette maladie. Une méta-analyse récente a confirmé cette tendance, établissant un risque relatif de 1,25 chez les hommes par rapport aux femmes pour le cancer colorectal [108][109].

Des études, comme celle de O'connell et al. (2019), montrent également peu de différence entre les sexes en termes de réponse aux traitements, bien que certains travaux suggèrent que les femmes pourraient être légèrement avantagées en raison des différences hormonales et métaboliques qui influencent la réponse [110].

Les raisons de cette prédominance masculine peuvent être attribuées à divers facteurs, notamment hormonaux, environnementaux et comportementaux. Les hommes sont souvent plus exposés à des comportements à risque, tels que la consommation excessive d'alcool et une alimentation riche en graisses et pauvre en fibres, qui sont tous deux des facteurs de risque connus pour le cancer colorectal [108][111]. De plus, des études ont montré que les hommes développent souvent des tumeurs rectales, tandis que les femmes sont plus susceptibles de développer des tumeurs du côlon droit [110].

La prédominance masculine observée dans notre étude souligne l'importance de considérer le sexe comme un facteur influent dans la gestion du cancer du rectum. Les programmes de dépistage et de prévention devraient cibler plus intensivement les hommes, en les encourageant à participer aux programmes de dépistage et en les sensibilisant aux facteurs de risque modifiables.

En conclusion, la prédominance masculine observée dans notre étude sur le cancer du rectum est en accord avec les données épidémiologiques internationales. Cela souligne la nécessité d'une approche différenciée selon le sexe pour optimiser la prévention, le dépistage et la prise en charge de cette pathologie. Une meilleure compréhension des

mécanismes biologiques et des facteurs de risque spécifiques aux hommes est nécessaire pour améliorer les résultats cliniques et la qualité des soins.

XIII.1.1.C. IMC OMS ASA KARNOFSKY :

L'évaluation de l'indice de masse corporelle (IMC) et des scores ASA, OMS et Karnofsky chez les patients atteints de cancer du rectum offre des perspectives importantes sur leur état de santé général et leur capacité à tolérer les traitements.

- I'IMC :

Dans la population étudiée, 40,8 % des patients présentent un surpoids, tandis que 1,9 % sont classés comme obèses. La moyenne de l'IMC est de $28,41 \pm 5,07$, ce qui indique une tendance vers le surpoids dans cette population. Ces résultats sont en accord avec les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui souligne que le surpoids et l'obésité sont des problèmes de santé croissants à l'échelle mondiale. En 2022, environ 43 % des adultes étaient en surpoids, et 16 % étaient obèses [110] [112].

Ces résultats sont similaires aux conclusions d'études telles que celle de Gong et al. (2019), qui montrent que l'obésité est associée à une moindre efficacité des traitements en raison de la résistance à l'insuline, l'inflammation chronique et l'altération de la pharmacocinétique des agents anticancéreux.

En revanche, un IMC trop bas (maigre) peut également être associé à une moins bonne réponse à cause de la fragilité générale du patient et d'un métabolisme altéré.

L'IMC est un indicateur important car il est associé à divers risques de santé, notamment les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2. L'augmentation de l'IMC est souvent corrélée à une augmentation des complications postopératoires, ce qui pourrait avoir des implications pour la gestion des patients en oncologie [113][114].

- Classification ASA :

La classification ASA (American Society of Anesthesiologists) montre que 55,3 % des patients sont classés ASA 1, indiquant une bonne santé générale sans comorbidités significatives. 33 % des patients sont classés ASA 2, présentant des comorbidités mineures, tandis que 11,7 % sont classés ASA 3, ce qui signifie qu'ils ont des maladies systémiques sévères.

Ces résultats sont similaires à ceux d'autres études, qui montrent une prévalence élevée de patients en bon état général parmi ceux atteints de cancer colorectal, ce qui peut influencer positivement les résultats des traitements [115].

- **État général selon l'OMS**

Concernant l'état général des patients, 90 % d'entre eux ont un score OMS inférieur ou égal à 1, ce qui indique qu'ils sont en bon état général. 70,9 % des patients ont un score OMS de 0, ce qui signifie qu'ils sont totalement asymptomatiques.

Ces résultats corroborent les observations d'autres études qui montrent que la majorité des patients atteints de cancer colorectal conservent un bon état général au moment du diagnostic, ce qui est un facteur favorable pour le traitement et le pronostic [116].

- **Score de Karnofsky**

Le score de Karnofsky, qui évalue la capacité fonctionnelle des patients, montre que 70,9 % des patients ont un score de 100 %, indiquant qu'ils sont capables de mener des activités normales sans restrictions. La moyenne du score est de $95,92 \pm 7,06$, ce qui reflète un bon niveau de performance fonctionnelle. Une bonne performance fonctionnelle est souvent associée à de meilleurs résultats cliniques et à une meilleure tolérance aux traitements [117].

Les résultats de cette étude soulignent l'importance de l'évaluation du statut nutritionnel et de l'état général des patients atteints de cancer du rectum. La prévalence élevée de surpoids et d'obésité, associée à un bon score ASA et OMS, indique que, bien que les patients puissent avoir des défis liés à leur poids, ils conservent généralement une bonne capacité fonctionnelle.

Ces informations peuvent aider à orienter les décisions cliniques concernant le traitement et la gestion des patients, en tenant compte de leur état de santé global et de leurs comorbidités [118][119].

XIII.1.1.D. Antécédents :

Dans notre étude, 51,5 % des patients présentaient des comorbidités, avec une prévalence élevée de diabétiques (62,3 %) et d'hypertendus (54,7 %). Ces résultats sont conformes à la littérature qui montre une forte occurrence du diabète et de l'hypertension chez les patients atteints de cancer du rectum [120][122].

Les comorbidités, telles que le diabète et l'hypertension, peuvent influencer la réponse au traitement. Des recherches indiquent que les patients diabétiques peuvent avoir une réponse moins favorable aux traitements néo-adjuvants, en raison de l'impact du diabète sur la cicatrisation et la réponse immunitaire. Par exemple, une étude a révélé que le diabète était associé à une augmentation des complications post-chirurgicales et à une réponse histologique moins favorable après chimiothérapie et radiothérapie [121][123].

D'autres antécédents médicaux notables incluent la cardiopathie (6,9 %), la BPCO (3,8 %) et le goitre (1,9 %). Bien que ces affections puissent influencer la gestion et le pronostic, leur impact spécifique sur la réponse histologique au traitement néo-adjuvant reste à explorer.

Dix patients (18,9 %) présentaient des antécédents familiaux de cancer, dont 6 cas de cancer colorectal (5,8 %). La présence de cancers dans la famille, en particulier de cancers colorectaux, constitue un facteur de risque bien connu [122][124].

Les patients ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal peuvent présenter des tumeurs plus agressives et une réponse au traitement différente, soulignant ainsi l'importance de l'évaluation génétique et des antécédents familiaux dans la prise en charge des patients atteints de cancer du rectum.

Ces résultats sont en ligne avec des études comme celle de Charlson et al. (2017), qui montre que bien que les comorbidités puissent compliquer la prise en charge globale, elles n'altèrent pas systématiquement la réponse aux traitements anticancéreux si ces comorbidités sont bien contrôlées. [125][126].

Par ailleurs, une étude récente anglaise publiée dans le lancet sur l'utilisation du Dostarlimab (anti-PD1) dans les cancers du rectum de stade II et III a montré une réponse complète chez 100 % des patients présentant une déficience en réparation des mésappariements (dMMR) [120]. Ce résultat est remarquable, surtout en comparaison avec la réponse généralement attendue dans notre série, où la réponse histologique complète après traitement néo-adjuvant se situe entre 15 et 30 % [121] [127].

Cela souligne l'importance de la biologie tumorale dans la prédiction de la réponse aux traitements.

XIII.1.2. Caractéristiques biologiques :

Hémoglobine (Hb) :

Dans notre cohorte, la moyenne du taux d'hémoglobine était de 12.15 ± 1.33 g/dl, et 42,7% des patients avaient un taux d'Hb inférieur à 12 g/dl, indiquant une anémie modérée. L'anémie est fréquemment observée chez les patients atteints de cancer, notamment en raison des saignements tumoraux et des effets secondaires du traitement, notamment la chimiothérapie et la radiothérapie.

Selon Adam et al. un taux d'hémoglobine bas est associé à une moindre réponse au traitement néo-adjuvant et à une survie globale réduite chez les patients atteints de cancer colorectal [128].

Des études montrent que l'anémie avant traitement peut réduire l'efficacité de la radiothérapie en diminuant l'oxygénation des tissus tumoraux, ce qui rend les cellules cancéreuses plus résistantes au traitement.

- **Antigène carcinoembryonnaire (ACE)**

Notre étude révèle qu'un taux d'ACE supérieur à 5 ng/ml était présent chez 53.4% des patients. L'ACE est un biomarqueur tumoral fréquemment utilisé dans le suivi des patients atteints de cancer colorectal. Une élévation de l'ACE est généralement corrélée à une charge tumorale importante et à un pronostic défavorable.

Plusieurs études, comme celle de Park et al., ont confirmé que des niveaux élevés d'ACE avant le traitement néo-adjuvant sont associés à une mauvaise réponse thérapeutique et à un risque plus élevé de récurrence[129].

Le dosage préopératoire de l'ACE permet d'évaluer le pronostic des patients. Par exemple, Madiha Ali Khan et al. indiquent que 70% des patients atteints de cancer colorectal présentant des taux d'ACE supérieur à la normale est souvent corrélé à des tumeurs plus agressives et à un risque accru de récurrence ce qui souligne l'importance de ce marqueur dans l'évaluation initiale et le suivi des patients [130].

XIII.1.3 Caractéristiques de la tumeur :

XIII.1.2.1. Cliniques :

- **Siège de la tumeur :**

Dans notre étude, 72.8% des tumeurs se situaient dans le rectum moyen, tandis que 27.2% étaient localisées dans le rectum bas.

Les tumeurs du rectum moyen sont souvent plus accessibles à la chirurgie que celles situées dans le rectum bas. Selon Minsky et al, la localisation tumorale influe directement sur le pronostic et le traitement, les tumeurs plus distales étant souvent associées à des taux plus élevés de récurrence locale, ainsi qu'à une réponse plus faible au traitement néo-adjuvant [131].

Une méta-analyse de Smith et al. (2019) a révélé que les tumeurs du rectum bas peuvent nécessiter des approches chirurgicales plus complexes et sont parfois plus résistantes à la radiochimiothérapie. Le taux élevé de tumeurs dans le rectum moyen dans notre série est favorable pour un meilleur accès chirurgical et, potentiellement, une meilleure réponse au traitement.

Sebag-Montefiore et al. (2009) ont montré que les tumeurs du bas rectum ont une réponse moins favorable au traitement néo-adjuvant en raison de leur proximité avec l'anus et des contraintes anatomiques qui limitent une excision chirurgicale complète [132].

Les tumeurs du rectum moyen sont souvent mieux accessibles à la chirurgie, et les résultats post-traitement sont plus optimaux.

- **Distance entre la tumeur et la marge anale**

La distance moyenne entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale était de 5.51 ± 1.89 cm, avec une majorité des patients (73.8%) ayant une tumeur située entre 4 et 7 cm de la marge anale.

Des études comme celle de Beets-Tan et al. (2013) [133]. montrent que la distance entre la tumeur et la marge anale est cruciale pour déterminer le type de chirurgie. Les tumeurs plus proches de la marge anale (inférieures à 3 cm) peuvent nécessiter des résections plus radicales, avec un risque accru de stomie définitive.

De plus, la distance est un facteur important dans la planification de la radiothérapie, car les tumeurs situées plus près de la marge anale peuvent présenter un risque plus élevé d'envahissement sphinctérien.

- **Fixité de la tumeur**

Dans notre série, 70.4% des tumeurs étaient mobiles, tandis que 28.2% étaient fixées aux organes de voisinage. La fixité de la tumeur est un facteur clé influençant la résécabilité et la réponse au traitement.

Dans notre étude, 90,0% des tumeurs mobiles ont montré une réponse complète au traitement, tandis que seulement 10,0% des tumeurs fixes ont atteint une réponse complète. La p-value de 0,0003, indique que cette différence est statistiquement significative. Cela suggère que la mobilité tumorale est un facteur important dans la prédiction de la réponse complète au traitement

Nagtegaal et al. (2012) ont démontré que la mobilité de la tumeur est un facteur pronostique favorable. Les tumeurs mobiles ont tendance à être à un stade plus précoce et répondent mieux à la radiochimiothérapie [136].

À l'inverse, les tumeurs fixées, souvent associées à une extension locorégionale plus importante, sont moins susceptibles de répondre de manière satisfaisante au traitement néo-adjuvant. Elles sont également associées à des taux plus élevés d'envahissement ganglionnaire et à des marges chirurgicales positives.

Dans notre étude, le taux de tumeurs mobiles est relativement élevé, ce qui pourrait refléter une bonne sélection des patients pour un traitement néo-adjuvant.

- **Étendue circonférentielle de la tumeur :**

Plus de la moitié des patients (52.4%) avaient une tumeur circonférentielle, tandis que 25.3% présentaient une atteinte hémi circonférentielle.

Les tumeurs circonférentielles sont souvent associées à une plus grande difficulté de résécabilité et à un risque accru de marges chirurgicales positives, selon les études de Sauer et al. (2004). Ce type de tumeur, lorsqu'il est associé à une réponse insuffisante au traitement néo-adjuvant, peut conduire à un risque accru de récurrence locale [134].

Cependant, des études comme celle de Glynne-Jones et al. (2018) montrent que les patients avec des tumeurs circonférentielles peuvent bénéficier de schémas prolongés de radiochimiothérapie, ce qui améliore le taux de résection complète (R0).

Notre taux de tumeurs circonférentielles élevé (52.4%) pourrait indiquer des stades tumoraux plus avancés, nécessitant une planification chirurgicale et thérapeutique plus agressive.

XIII.1.3.2. Morphologique :

- Aspect :

La majorité des tumeurs (68.9%) présentaient un aspect ulcéro-bourgeonnant, suivi par un aspect bourgeonnant dans 26.2% des cas. Les aspects sténosants et ulcéreux étaient moins fréquents.

L'aspect ulcéro-bourgeonnant est typique des tumeurs localement avancées, souvent associées à une réponse variable au traitement néo-adjuvant. Dorrance et al. ont démontré que cet aspect est fréquemment lié à des stades avancés (T3-T4), ce qui pourrait expliquer la distribution élevée de stades avancés dans votre série [135].

Les aspects bourgeonnants et sténosants peuvent être des indicateurs d'un envahissement circonférentiel plus important, ce qui, selon Nagtegaal et al., peut entraîner une réponse sous-optimale au traitement néo-adjuvant [136].

- **Siège de la tumeur par rapport à la marge anale :**

La majorité des tumeurs étaient situées entre 5 et 8 cm de la marge anale, avec un pic de fréquence à 7 cm (32% des cas).

Le siège de la tumeur a un impact direct sur le type de chirurgie (conservatrice ou radicale) après traitement néo-adjuvant. Selon Sauer et al., les tumeurs situées entre 5 et 8 cm de la marge anale peuvent bénéficier d'une résection basse antérieure avec préservation du sphincter, bien que leur proximité à la marge anale reste un facteur de risque de récurrence [134].

Les tumeurs proches de la marge anale (≤ 5 cm), observées dans 36.9% des cas de votre série, sont associées à des difficultés chirurgicales accrues et à un taux de récurrence local plus élevé, comme le montre Kim et al..

- **Taille de la tumeur :**

La taille moyenne de la tumeur était de 6.81 cm, avec plus de la moitié des tumeurs mesurant plus de 5 cm.

La taille tumorale est un facteur prédictif important de la réponse au traitement néo-adjuvant. Rödel et al. ont montré que les tumeurs de grande taille (>5 cm) ont une réponse histologique moins complète au traitement néo-adjuvant. Dans votre série, 59.2% des tumeurs mesuraient plus de 5 cm, ce qui pourrait affecter le taux de réponse complète au traitement [138].

Les petites tumeurs (<5 cm), observées dans 40.8% des cas, sont associées à de meilleures chances de réponse complète, comme le confirme une étude de Smith et al..

- **Classification TNM (IRM pré-thérapie)**

La majorité des patients (69.9%) étaient au stade T3, et 29.1% au stade T4.

Les tumeurs au stade T3, envahissant la graisse péri-rectale, représentent un défi thérapeutique. Quirke et al. ont démontré que le stade T3b et au-delà est souvent associé à un risque plus élevé de marges chirurgicales positives et de récurrence locale après traitement néo-adjuvant. Dans votre série, 72 patients étaient classés T3, ce qui pourrait expliquer le besoin d'un suivi étroit post-thérapie. [140].

Les patients au stade T4 (29.1%) nécessitent une prise en charge multimodale plus agressive, avec une possibilité de résection non complète et des taux plus faibles de réponse complète au traitement néo-adjuvant, comme l'indiquent Kapiteijn et al. [139].

- **Clearance circonférentielle et envahissement ganglionnaire :**

Clearance circonférentielle : La clearance circonférentielle moyenne était de 7.19 mm, avec une médiane à 3 mm.

Une clearance circonférentielle inférieure à 1 mm est considérée comme un facteur de risque de récurrence locale. Selon Nagtegaal et al., une clearance inférieure à 2 mm augmente le risque de marges positives, ce qui pourrait justifier des stratégies chirurgicales plus agressives pour ces patients [37].

Envahissement ganglionnaire : Dans notre série, un envahissement ganglionnaire était suspecté chez 68% des patients.

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique majeur. Roh et al. ont démontré que la présence de ganglions positifs (stade N1 ou N2) réduit la probabilité de réponse complète au traitement néo-adjuvant et augmente le risque de récurrence, ce qui est concordant avec les résultats de notre série où la majorité des patients étaient au stade N1 ou N2 [141].

XIII.1.3.3 Histologique :

- Degré de différenciation :

Les résultats de notre étude montrent une nette prédominance des adénocarcinomes bien différenciés, représentant près de 80% des cas. Les tumeurs moyennement différenciées sont moins fréquentes (18,5%), tandis que les tumeurs peu différenciées sont relativement rares (3,8%).

Les degrés de différenciation tumorale sont un facteur pronostic clé dans le cancer du rectum. En général, les tumeurs bien différenciées sont associées à un meilleur pronostic, car elles conservent une architecture cellulaire plus proche des cellules normales, tandis que les tumeurs peu différenciées, souvent plus agressives, tendent à présenter un comportement biologique plus imprévisible.

Dans la littérature, les proportions des différents degrés de différenciation peuvent varier selon les cohortes étudiées :

Adénocarcinome bien différencié : Plusieurs études rapportent des taux d'adénocarcinomes bien différenciés proches de ceux de votre étude. Une étude de Benedix et al. montre que les tumeurs bien différenciées représentent entre 60% et 80% des cas, un résultat qui s'aligne avec le pourcentage de 77,7% trouvé dans notre étude. Ces tumeurs sont généralement associées à un meilleur pronostic et à une plus faible tendance à métastaser [150].

Adénocarcinome moyennement différencié : D'après les mêmes sources, les tumeurs moyennement différenciées représentent environ 15% à 30% des adénocarcinomes du rectum, ce qui est également en accord avec nos résultats (18,5%). Ces tumeurs se

situent entre les formes bien et peu différenciées en termes de comportement et de pronostic [150].

Adénocarcinome peu différencié : Les tumeurs peu différenciées constituent entre 5% et 10% des adénocarcinomes rectaux selon certaines études. Dans notre étude, elles ne représentent que 3,8%, ce qui pourrait s'expliquer par des différences dans les critères diagnostiques ou par la taille de l'échantillon étudié [150]. [151]. [152].

- **Composante mucineuse :**

Concernant la composante mucineuse, 69,9% des cas étaient non mucineux, tandis que 30,1% des tumeurs présentaient cette composante. La présence de mucine est un autre facteur important à prendre en compte dans l'évaluation pronostique. Les tumeurs mucineuses, qui représentent environ 10% à 15% des adénocarcinomes colorectaux selon la littérature, tendent à avoir un comportement plus agressif avec un risque accru de récurrence locale et de métastases, notamment au niveau péritonéal. [153].

Dans notre étude, la proportion de tumeurs mucineuses (30,1%) est relativement élevée comparée à la littérature. Cette différence pourrait être liée à des variations géographiques ou à la méthodologie de l'étude.

Les résultats de notre étude concernant le degré de différenciation et la composante mucineuse sont globalement en accord avec la littérature. L'adénocarcinome bien différencié est le type le plus fréquent, associé à un meilleur pronostic, tandis que les tumeurs mucineuses, présentes dans 30,1% des cas, sont connues pour avoir un pronostic plus défavorable, ce qui pourrait affecter la réponse au traitement et la survie à long terme.

XIII.1.4. Discussion des résultats par rapport au traitement :

Le schéma CAP 50 est le plus utilisé, suivi par Prodigé 23, alors que RT 25 et Rapido sont moins fréquents.

Le schéma CAP 50 est le plus fréquent avec 53.4% des patients dans notre série. Ce protocole associe une radiothérapie conventionnelle à 45 Gy avec une chimiothérapie à base de capécitabine.

Le CAP 50 est largement utilisé pour le traitement des cancers rectaux localement avancés (T3-T4, N+). Le schéma améliore le contrôle local de la maladie avec des taux de récurrence locale réduits à environ 5-9% à 5 ans.

Cependant, le taux de réponse pathologique complète est limité à environ 15% , et le taux de récurrence métastatique reste élevé à environ 30% . Ce schéma est donc souvent

utilisé lorsque l'objectif principal est le contrôle local, mais il a des limites en termes de prévention des métastases à distance [142].

Le Prodigé 23 a été utilisé chez 28.2% des patients. Ce protocole combine une chimiothérapie FOLFIRINOX (5-FU, oxaliplatine, irinotécan) avant la chimioradiothérapie [143].

L'essai PRODIGE 23 a démontré que ce schéma améliore la réponse tumorale, avec un taux de réponse pathologique complète supérieur à 27%. Il réduit également les récurrences métastatiques et améliore la survie sans récurrence comparé à la chimioradiothérapie seule. Le traitement préopératoire permet de commencer les thérapies systémiques plus tôt, ce qui est particulièrement utile pour réduire les risques de métastases .

Cependant, ce schéma est plus toxique que CAP 50, ce qui peut expliquer sa moindre utilisation dans notre série [143].

Le schéma RT 25 est utilisé chez 16.5% des patients. Il consiste en une radiothérapie courte (25 Gy en 5 fractions) suivie soit d'une chirurgie immédiate, soit d'une chimiothérapie de consolidation [134].

Ce schéma est une alternative plus rapide à la radiothérapie longue. Les essais ont montré une équivalence en termes de contrôle local par rapport à CAP 50, mais l'essai TROG (2012) a révélé un taux plus élevé de récurrences locales avec la radiothérapie courte, trois fois plus que la chimioradiothérapie . Cependant, la radiothérapie courte est souvent utilisée chez les patients présentant des tumeurs moins avancées ou pour des raisons pratiques (temps de traitement réduit) [145].

Le schéma Rapido a été utilisé dans 1.9% des cas.

L'essai RAPIDO a proposé une nouvelle stratégie en combinant une radiothérapie courte (25 Gy) suivie de chimiothérapie préopératoire (CAPOX ou FOLFOX) . L'essai a montré que cette approche réduit significativement le risque de métastases à distance et améliore la survie sans récurrence. Malgré ses avantages, ce protocole est encore peu répandu, d'où sa faible utilisation dans votre série [146].

Dans le contexte des stratégies modernes de traitement néo-adjuvant, deux approches principales se dessinent :

Chimioradiothérapie classique (CAP 50) avec comme avantages un contrôle local efficace, large adoption dans la pratique clinique et une toxicité modérée. Et comme inconvénients un taux de réponse pathologique complète limité (~15%) et persistance d'un taux élevé de récurrences métastatiques (~30%)[35] .

Traitement néo-adjuvant total (Total Neoadjuvant Therapy - TNT) avec comme avantages un début plus précoce des traitements systémiques et des résultats améliorés en termes de réponse tumorale et de survie sans récurrence. Le schéma Prodigé 23 améliore significativement les réponses complètes (27%) et réduit les métastases et comme inconvénients une toxicité plus importante, limitant son utilisation chez certains patients [148].

L'essai OPRA a également montré que ces traitements néo-adjuvants totaux permettent une réduction des risques de récurrences métastatiques. Ainsi, bien que le CAP 50 reste la référence dans notre série, les schémas comme Prodigé 23 ou Rapido gagnent du terrain dans des contextes où la prévention des métastases à distance est prioritaire [149].

Dans notre série, l'utilisation majoritaire de CAP 50 reflète l'approche standard pour le traitement des cancers rectaux localement avancés. Toutefois, l'émergence de nouvelles stratégies comme Prodigé 23 et Rapido illustre une tendance vers des traitements néo-adjuvants totaux, visant à améliorer le contrôle des métastases et à augmenter les réponses pathologiques complètes, bien que leur toxicité limite encore leur adoption généralisée.

XIII.1.2. Etude de la réponse histologique :

XIII.1.2.1 Etude de la réponse histologique par rapport aux caractéristiques générales des patients :

- **Taux de réponse histologique par tranche d'âge :**

Les résultats de notre étude montrent que le taux de réponse histologique complète (TRG1) varie de manière significative avec l'âge. Le taux de réponse maximale est observé chez les patients âgés de 60 à 74 ans, avec 65,5 % de réponses complètes. Cette proportion diminue nettement chez les patients plus jeunes (3,4 % pour les 30-44 ans) et ceux plus âgés (6,9 % pour les 75-89 ans).

La réponse complète au traitement néo-adjuvant semble atteindre un pic entre 60 et 74 ans. Chez les plus jeunes, la réponse est plus faible, probablement en raison de tumeurs plus agressives ou de facteurs biologiques différents. Chez les patients plus âgés, la diminution de la réponse peut s'expliquer par une tolérance réduite aux traitements, ainsi qu'une altération de la fonction immunitaire et des comorbidités fréquentes dans cette tranche d'âge.

Ces résultats sont cohérents avec les études internationales. Par exemple, une étude de Köhler et al. (2015) montre que les patients âgés de 70 ans et plus ont une réponse plus faible en raison de la baisse de tolérance aux traitements et de l'accumulation de

comorbidités [154]. Une étude menée par Hadjer et al. en Tunisie révèle une incidence accrue du cancer colorectal entre 50 et 70 ans, ce qui correspond à la tranche d'âge avec le plus haut taux de réponse dans cette étude [155].

- **Taux de réponse histologique par sexe :**

Les résultats montrent un taux de réponse complète légèrement plus élevé chez les femmes (30,0 %) par rapport aux hommes (27,0 %), bien que la différence ne soit pas significative.

Bien que les différences soient faibles, certains facteurs hormonaux et immunologiques pourraient expliquer cette légère supériorité chez les femmes. Les différences dans la pharmacocinétique des médicaments entre hommes et femmes peuvent également jouer un rôle dans la réponse au traitement.

Les études, telles que celle d'O'Connell et al. (2016), montrent peu de différences significatives entre les sexes dans la réponse aux traitements, bien que certaines études aient suggéré un léger avantage pour les femmes en raison des différences hormonales et métaboliques [156].

- **Taux de réponse histologique par rapport aux comorbidités :**

Le taux de réponse complète est identique (50 %) chez les patients avec ou sans comorbidités, et il n'y a pas de différence statistiquement significative.

La présence de comorbidités ne semble pas affecter la réponse histologique. Cela peut s'expliquer par le fait que ces comorbidités sont souvent bien gérées, permettant aux patients de tolérer le traitement néoadjuvant aussi bien que ceux sans comorbidité. Cependant, les comorbidités peuvent compliquer la prise en charge globale, même si elles n'affectent pas directement la réponse aux traitements anticancéreux.

Des études comme celle de Charlson et al. (2017) ont montré des résultats similaires. Bien que les comorbidités puissent compliquer le traitement, elles n'affectent pas systématiquement l'efficacité du traitement si elles sont bien contrôlées [157].

- **Taux de réponse histologique par rapport à l'IMC :**

Nos résultats montrent que les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) normal ont le taux de réponse complète le plus élevé (55,2 %), suivi de ceux en surpoids (41,4 %). Les personnes obèses ou en maigreur ont un taux de réponse significativement plus bas.

L'obésité est connue pour être associée à une réponse moindre aux traitements anticancéreux en raison de l'inflammation chronique, de la résistance à l'insuline et de l'altération de la pharmacocinétique des médicaments. À l'inverse, un IMC trop bas pourrait indiquer une fragilité générale du patient, ce qui pourrait également limiter l'efficacité du traitement.

Ces résultats sont en ligne avec les études de Gong et al. (2019), qui montrent que l'obésité est liée à une réponse moins efficace aux traitements en raison de divers facteurs métaboliques. Un IMC normal est souvent associé à une meilleure réponse et à une meilleure tolérance aux traitements [158].

Cette étude montre que la réponse histologique complète au traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum varie selon plusieurs facteurs, notamment l'âge et l'IMC, tandis que le sexe et la comorbidité n'ont pas un impact statistiquement significatif.

L'âge est un facteur clé, avec les patients de 60 à 74 ans montrant la meilleure réponse. Des ajustements du traitement chez les plus jeunes et les plus âgés pourraient être nécessaires.

Le statut de poids (IMC) est également déterminant, soulignant l'importance d'une gestion attentive du poids des patients pour optimiser la réponse au traitement.

Ces résultats concordent largement avec la littérature internationale, soulignant les défis et les opportunités d'améliorer la prise en charge du cancer du rectum en fonction des caractéristiques individuelles des patients.

XIII.2.2. Etude de la réponse histologique par rapport aux facteurs biologiques :

Tableau 70 : Etude de la réponse histologique par rapport au taux d'ACE

	Réponse complète	Bonne réponse	Réponse partielle	Pas de réponse	P
Moy ACE	6.41±6.16	8.77±10.85	10.87±10.28	13.03±14.95	0.4

Les résultats montrent une tendance où les patients avec des niveaux d'ACE plus bas ont une meilleure réponse histologique, mais la **p-value** de 0,4 indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes.

Tableau 71 : Etude de la réponse histologique par rapport au taux d'hémoglobine

Paramètres	Variations	Réponse complète	Réponse partielle	Pas de réponse	P
hémoglobine	Augmentation	8{27.6}	17{29.3}	7{43.8}	0.3
	Diminution	21{72.4}	41{70.7}	9{56.3}	
Moyen ACE	Diminution	2.77±4.28	6.97±7.03	9.18±4.40	0.02

Les données montrent que la majorité des patients avec une diminution du taux d'hémoglobine ont une réponse complète (72,4 %), tandis que ceux avec une augmentation d'hémoglobine sont moins nombreux à avoir une réponse complète (27,6 %).

Cependant, la p-value de 0,3 montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes.

Les patients avec une réponse complète ont les niveaux d'ACE post-thérapeutique les plus bas ($2,77 \pm 4,28$), et la p-value de 0,02 suggère une différence statistiquement significative entre les réponses complètes et les autres catégories, indiquant que la diminution de l'ACE post-thérapeutique est fortement associée à une réponse complète.

Les résultats de notre étude peuvent être comparés aux données disponibles dans la littérature.

Thirunavukarasu et al. (2011) ont montré qu'un niveau préopératoire d'ACE plus élevé (≥ 5 ng/ml) était associé à un risque accru de mortalité et à une migration des stades AJCC. Dans notre série, bien que la tendance soit similaire, la différence des niveaux d'ACE par rapport à la réponse histologique n'est pas statistiquement significative pour le taux initial d'ACE ($p = 0,4$) [159].

Park et al. (2016) ont identifié que les niveaux d'ACE post-opératoires influençaient la survie sans maladie et la survie globale. Dans notre série, une diminution du taux d'ACE post-thérapeutique est associée à une réponse complète ($p = 0,002$), renforçant l'idée que l'ACE post-thérapeutique est un bon indicateur pronostique [160].

Destri et al. (2011) ont également montré que des niveaux d'ACE plus élevés augmentaient le risque de récurrence, une observation cohérente avec nos résultats où une diminution significative de l'ACE post-traitement correspond à de meilleures réponses histologiques [161].

Tableau 72 : Réponse histologique par rapport au taux d'ACE dans la littérature

Auteur	Année	Effectif (N)	ACE	P
Ali Riaz Baqar (Australie)	2019	623	< 2.5	0.023
Rebekah M. Enge (Allemagne)	2020	354	1.9	0.03
F.LATAIEF (Tunisie)	2017	64	< 5	0.01
Yang Liu (Chine)	2021	82	< 3	0.037
Y.Bozkaya (Turquie)	2017	203	< 5	0.008
J.Park (Corée du sud)	2016	352	< 5	0.002
Zeng	2015	323	< 5	0.007
Notre série	2024	103	2.77	0.002

Notre série présente une valeur de $P = 0,002$, indiquant une forte signification statistique de l'association entre le niveau d'ACE et la réponse histologique. Ce résultat est cohérent avec plusieurs études :

- J. Park (2016) : $P = 0,002$ [160].
- Rebekah M. Enge(2020) : $P= 0,03$ [217].
- Y. Bozkaya (2017) : $P = 0,008$ [163]

Ces études montrent également que l'ACE est un facteur prédictif significatif dans différentes populations. Notre série s'inscrit ainsi dans une tendance confirmée, ce qui renforce la validité de nos résultats.

Notre étude confirme l'importance de l'ACE comme facteur prédictif de la réponse histologique au traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum, en cohérence avec les données de la littérature. Toutefois, la légère élévation de notre seuil d'ACE moyen (2,77 ng/mL) par rapport aux autres études invite à explorer :

- Les caractéristiques biologiques spécifiques de notre population.
- Les différences dans les protocoles diagnostiques et thérapeutiques.
- L'impact potentiel des facteurs confondants (ex. : inflammation, stades tumoraux avancés).

En conclusion, notre série enrichit les connaissances actuelles en démontrant que l'ACE, même à des niveaux légèrement supérieurs à certains seuils, reste un paramètre prédictif robuste. Ces résultats pourraient avoir des implications pour l'ajustement des stratégies de traitement néoadjuvant.

XIII.2.3. Etude de la réponse histologique par rapport aux caractéristiques de la tumeur :

XIII.2.3.A. Clinique :

- **Taille :**

Dans notre étude, la taille moyenne de la tumeur était significativement associée aux réponses histologiques ($p = 0,01$). Les patients avec une réponse complète avaient une taille tumorale moyenne de $5,55 \pm 2,23$ cm, tandis que ceux sans réponse avaient la plus grande taille tumorale ($7,50 \pm 1,10$ cm).

Ces résultats montrent qu'une plus petite taille de tumeur est associée à une meilleure réponse au traitement.

De Felice et al. et Bozkaya et al. ont également observé que les tumeurs de petite taille (≤ 5 cm) étaient associées à un taux plus élevé de réponse pathologique complète (pCR) avec des valeurs p respectives de 0,035 et 0,03. [162] [163]

Ces résultats sont en accord avec notre observation selon laquelle des tumeurs plus petites sont plus susceptibles de montrer une meilleure réponse.

Bitterman et al. ont rapporté que les tumeurs ≥ 3 cm étaient associées à une mauvaise réponse au traitement néoadjuvant ($p = 0,023$). Bien que leur seuil soit plus bas que celui observé dans notre étude, cela confirme la tendance générale selon laquelle des tumeurs plus grandes sont liées à une moins bonne réponse, ce qui est cohérent avec notre constat que les patients avec une réponse partielle ou pas de réponse avaient une taille tumorale supérieure à celle des patients avec une réponse complète [164].

Hadjer et al. une taille de tumeur ≥ 6 cm était associée à une mauvaise réponse tumorale dans l'analyse univariée ($p = 0,017$) [155].

Ce résultat est également en ligne avec notre constat que des tailles tumorales plus grandes sont corrélées à une réponse réduite, bien que notre seuil de 7,50 cm soit légèrement supérieur à celui rapporté dans cette étude.

Tableau 73 : Réponse histologique par rapport à la taille tumorale dans la littérature

Auteur	Année	Effectif (N)	Taille	P
Yeqian Huang BMed (Australie)	2020	1186	< 5 cm	< 0.0001
F.De Felice (Italie)	2016	99	≤ 5 cm	0.035
Y.Bozkaya (Turquie)	2017	203	≤ 5 cm	0.03
J. HAJER (Tunisie)	2020	70	<6 cm	0,017
Notre série	2024	103	5.55 cm	0.01

- **Fixité :**

Tableau 74 : Réponse histologique par rapport à la fixité tumorale dans la littérature

Auteur	Année	Effectif (N)	Fixité	P
J. HAJER (Tunisie)	2020	70	mobile	0.047
Rebekah M. Enge (Allemagne)	2020	354	mobile	0.038
J.Park (Corée du sud)	2016	352	mobile	0,024
Notre série	2024	103	mobile	0.0003

Dans notre étude, 90,0% des tumeurs mobiles ont montré une réponse complète au traitement, tandis que seulement 10,0% des tumeurs fixes ont atteint une réponse complète.

La p-value de 0,0003, bien inférieure au seuil conventionnel de 0,05, indique que cette différence est statistiquement significative. Cela suggère que la mobilité tumorale est un facteur important dans la prédiction de la réponse complète au traitement.

Ces résultats sont en accord avec l'étude tunisienne de Hadjer et al., qui a également identifié la mobilité tumorale comme un prédicteur de réponse pathologique complète (pCR) dans une analyse multivariée ($P = 0,047$) [155]. Une conclusion similaire a été rapportée dans une étude rétrospective de Park et al., et Rebekah M. Enge où la mobilité tumorale était associée à une meilleure réponse au traitement avec respectivement une P value de 0,024 et 0.038. [161]. [217].

XIII.2.3.B. Endoscopique :

- Distance de la marge anale :

Dans notre série, les tumeurs situées à 7 et 8 cm de la marge anale présentent le taux le plus élevé de réponses complètes et partielles, sans différence statistiquement significative ($p = 0,7$) dans la répartition des réponses en fonction de la distance à la marge anale.

Selon une étude rétrospective, une distance entre la tumeur et la marge anale > 3 cm était prédictive de la pCR ($p = 0,014$) [164]. Une autre étude a trouvé qu'une distance > 5 cm était associée à une mauvaise réponse tumorale ($p = 0,01$) [137].

Contrairement à cela, notre étude ne montre pas de relation statistiquement significative entre la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et la réponse histologique, ce qui concorde avec plusieurs autres études qui n'ont pas trouvé de corrélation directe.

- Etendue en circonférence :

Dans notre étude, les tumeurs envahissant 1/4 de la circonférence ont montré un taux élevé de réponses complètes (51.7%), tandis que les tumeurs circonférentielles présentent un taux de réponse complète plus faible (6.9%). Le p-value de 0.3 indique l'absence de signification statistique.

L'étude de Das et al. a montré qu'une extension tumorale circonférentielle > 60 % était associée à un faible taux de pCR ($p = 0,033$) [147]. Jayanand et al. ont trouvé que le caractère non circonférentiel de la tumeur était un prédicteur de pCR ($p = 0,016$) [144]. notre étude soutient ces résultats, avec une tendance similaire indiquant que les tumeurs envahissant une plus petite proportion de la circonférence répondent mieux au traitement.

Cependant, l'absence de signification statistique ($p = 0,3$) dans notre étude suggère une relation moins claire dans notre échantillon.

- **Caractère macroscopique de la tumeur :**

Les tumeurs ulcéro-bourgeonnantes ont montré le taux le plus élevé de réponses complètes (82.8%), tandis que les tumeurs ulcéreuses ont surtout montré des réponses partielles (62.1%). Le p-value de 0.4 montre qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les types de tumeurs et les réponses obtenues.

Plusieurs études dans la littérature examinent la relation entre le caractère macroscopique des tumeurs et la réponse à la chimiothérapie ou à la radiochimiothérapie, bien que peu se concentrent directement sur le caractère ulcéreux ou ulcéro-bourgeonnant.

L'étude de Das et al. (2020) a analysé plusieurs facteurs prédictifs de la réponse tumorale complète, notamment la forme macroscopique des tumeurs [165].

Ils ont constaté que les tumeurs à caractéristiques plus agressives, telles que les formes bourgeonnantes ou infiltrantes, avaient tendance à moins bien répondre aux traitements néoadjuvants, bien que ces résultats ne soient pas toujours statistiquement significatifs ($P > 0,05$), ce qui concorde avec l'absence de significativité statistique dans vos résultats. De même.

Luna-Pérez et al. (2003) ont observé que les tumeurs à aspect ulcéré étaient principalement associées à des réponses partielles après une chimiothérapie ou une radiothérapie néoadjuvante, en raison d'une nécrose tumorale plus marquée [166], un constat similaire à nos résultats pour les tumeurs ulcéreuses.

Par ailleurs, Borschitz et al. (2008) ont examiné la relation entre le caractère macroscopique des tumeurs du rectum et leur réponse au traitement, montrant que les tumeurs infiltrantes présentaient un taux de réponse complète plus faible, tandis que les tumeurs bourgeonnantes avaient un taux de réponse partielle plus élevé [167], ce qui rejoint nos observations sur les tumeurs ulcéro-bourgeonnantes, qui ont montré un taux de réponse complète supérieur.

Les résultats de notre étude, indiquant que les tumeurs ulcéro-bourgeonnantes ont un meilleur taux de réponse complète, sont cohérents avec certaines observations de la littérature, en particulier en ce qui concerne les tumeurs ayant des caractéristiques plus nécrotiques ou agressives. Cependant, comme dans notre étude, ces observations sont souvent rapportées sans significativité statistique claire, comme le montre la p-value de 0.4 dans notre étude, ce qui suggère que d'autres facteurs pourraient influencer les résultats cliniques.

XIII.2.3.C. Morphologique :

- Statu TNM:

Tableau 75: Réponse histologique par rapport à la classification TNM (statu T) dans la littérature

Auteur	Année	Effectif (N)	T	P
Ali Riaz Baqar (Australie)	2019	623	<T3b	0.001
F.LATAIEF (Tunisie)	2017	64	<T3	0.031
S.WILKINS (Australie)	2016	118	T3	0.001
J. HAJER	2020	70	T2	0.001
Notre série	2024	103	T3	0.0002

Notre série rapporte une forte significativité statistique ($P = 0,0002$) pour la réponse histologique après traitement néoadjuvant chez les patients présentant un statut T3 selon la classification TNM. Ce résultat est comparable aux études de S. Wilkins (2016) et de J. Hajer (2020), qui ont également observé des associations significatives ($P = 0,001$) avec des stades similaires (T3 et T2, respectivement) [220], [155].

Cependant, Notre étude se distingue par une précision accrue (P-value plus faible), malgré un effectif modéré (103 patients). Par ailleurs, elle rejoint les observations d'Ali Riaz Baqar (2019) [218] et de F. Lataief (2017) [169], qui confirment également une forte association entre des stades inférieurs à T3b/T3 et la réponse au traitement ($P = 0,001$ et $P = 0,031$, respectivement).

La cohérence des résultats entre les différentes études souligne l'importance du stade tumoral initial comme facteur prédictif de réponse au traitement néoadjuvant, avec des valeurs plus significatives dans les cohortes plus grandes, mais une robustesse notable dans notre série.

Tableau 76: Réponse histologique par rapport à la classification TNM (statu N) dans la littérature

Auteur	Année	Effectif (N)	N	P
Ali Riaz Baqar (Australie)	2019	623	0	0.008
Yeqian Huang BMed (Australie)	2020	1186	0	<0.00001
S.M. Yoon (Corée)	2020	351	0	0.044
F.LATAIEF (Tunisie)	2017	64	0	0.021
J. HAJER (Tunisie)	2020	70	0	<0.001
Notre série	2024	103	0	0.0002

Avec un effectif de 103 patients et une valeur significative de $P = 0,0002$, notre série souligne l'importance du statut ganglionnaire N comme facteur prédictif de la réponse histologique au traitement néoadjuvant.

Comparée à d'autres études, notre travail est aligné sur les résultats de cohortes similaires, comme celles de F. Lataief (2017) ($P = 0,021$) [169], et J. Hajer (2020) ($P < 0,001$) [155], qui confirment également une association significative dans des populations plus petites. [169].

Cependant, notre étude présente une signification statistique plus forte que celles ayant des cohortes beaucoup plus importantes, telles que Ali Riaz Baqar (2019) [218], S.M. Yoon (2020) et Yeqian Huang (2020), avec respectivement $P = 0,008$, $P = 0,044$ et $P < 0,00001$. Cela, même avec une taille d'échantillon modérée, renforce l'idée que l'absence de métastases ganglionnaires (N0) reste un facteur déterminant de la réponse au traitement. [168],

Tableau 77: Réponse histologique par rapport au stade de la tumeur dans la littérature

Auteur	Année	Effectif (N)	stade	P
Ali Riaz Baqar (Australie)	2019	623	2	0.007
N. McCawley (Irlande)	2016	1724	2	<0.0001
Notre série	2024	103	2	0.0006

Notre série rapporte une significativité statistique notable ($P = 0,0006$) pour la réponse histologique au traitement néoadjuvant chez les patients atteints d'un cancer du rectum de stade 2. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'Ali Riaz Baqar (2019) [218]. et de N. McCawley (2016) [219], qui observent également une forte association entre le stade tumoral et la réponse au traitement, avec des P-values de 0,007 et 0,0001, respectivement.

Bien que notre effectif (103 patients) soit modeste par rapport aux grandes cohortes de McCawley (1724 patients) et de Baqar (623 patients), la puissance statistique de notre série demeure solide. Ces observations confirment l'importance du stade 2 comme facteur prédictif clé, notre étude s'alignant sur les données internationales tout en apportant une confirmation supplémentaire dans une population plus restreinte.

- **Clearance:**

Tableau 78: Réponse histologique par rapport a la clearance de dans la littérature

Auteur	Année	Effectif (N)	Clearance	P
Yilmaz (USA)	2024	119	> 1 mm	0.01
Yang Liu (Chine)	2021	82	> 1 mm	0.015
J.Park (Corée du sud)	2016	352	> 1 mm	0.024
Notre série	2024	103	3 mm	<10 ⁻⁵

Notre étude, avec une taille d'échantillon de 103 patients et une valeur hautement significative ($P < 10^{-5}$), met en avant l'importance de la marge de clearance tumorale comme facteur prédictif de la réponse histologique au traitement néoadjuvant.

En comparaison, les études précédentes comme celles de Yilmaz (2024) ($P = 0,01$) et Yang Liu (2021) ($P = 0,015$) ont également démontré une association significative, mais avec des seuils de clearance de (> 1 mm). Notre série, avec une marge de 3 mm, propose un seuil plus strict qui pourrait refléter une stratégie chirurgicale optimisée ou des critères d'évaluation différents.

De même, par rapport à l'étude de J. Park (2016) sur une cohorte plus grande ($N = 352$, $P = 0,024$) [160], nos résultats confirment que des clearances plus importantes améliorent considérablement les réponses histologiques.

XIII.2.3.D. Histologique :

- Degrés de différenciation

Tableau 79: Réponse histologique par rapport au degré de différenciation dans la littérature

Auteur	Année	Effectif (N)	Degré de différenciation	P
Y.Bozkaya (Turquie)	2017	203	Bien différencié	0,002
F.LATAIEF (Tunisie)	2017	64	Bien différencié	0.001
Ali Riaz Baqar (Australie)	2019	623	Bien différencié	0.002
Notre série	2024	103	bien différencié	0.01

Notre étude, avec un effectif de 103 patients et une valeur de $P = 0,01$, souligne l'importance du degré de différenciation tumorale comme facteur prédictif de la réponse histologique au traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum. Les résultats de notre série confirment une tendance déjà observée dans des travaux antérieurs, tels que ceux de Y. Bozkaya (2017) ($P = 0,002$) [163] et Ali Riaz Baqar (2019) ($P = 0,002$) [218], qui démontrent que les tumeurs bien différenciées répondent significativement mieux au traitement.

Bien que la valeur de P dans notre étude soit légèrement moins significative que celle rapportée par F. Lataief (2017) ($P = 0,001$) [169], elle reste statistiquement pertinente et cohérente avec ces observations. Ces résultats renforcent l'idée que la différenciation tumorale joue un rôle crucial dans la prédiction de la réponse au traitement, offrant une perspective précieuse pour la personnalisation des approches thérapeutiques.

- **Composante mucineuse** :

Dans notre étude, les tumeurs avec une composante mucineuse montrent un taux de réponse complète de 20,7%, ce qui est significativement plus bas par rapport aux tumeurs sans composante mucineuse, où le taux de réponse complète atteint 79,3%. Cependant, la p-value de 0.4 dans notre série suggère qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la répartition des réponses complètes, partielles, ou sans réponse en fonction de la présence ou de l'absence de la composante mucineuse.

Une méta-analyse irlandaise a révélé que l'adénocarcinome rectal mucineux est associé à une faible réponse à la chimioradiothérapie néoadjuvante. Huit études comparatives, portant sur 1 724 patients, ont été analysées, dont 241 (14 %) présentaient des tumeurs mucineuses. Les résultats montrent que les tumeurs mucineuses ont un taux réduit de réponse pathologique complète ($p = 0,002$) et de diminution de stade tumoral ($p < 0,001$) après le traitement néoadjuvant par chimiothérapie et radiothérapie [186].

Dans l'étude de Bitterman et al., aucun des dix patients atteints de carcinome mucoïde n'a obtenu de réponse pathologique complète (pCR) après traitement néo-adjuvant. Bien que l'étude n'ait pas pu démontrer une association statistique significative entre le type histologique mucoïde et la réponse au traitement, les résultats suggèrent une réactivité limitée des tumeurs mucineuses au traitement néo-adjuvant [164].

Les résultats de notre série et ceux de Bitterman et al. suggèrent tous deux que les tumeurs mucineuses ont une réponse limitée au traitement néo-adjuvant, ce qui pourrait indiquer une résistance intrinsèque au traitement chez ce type de tumeur.

Toutefois, dans les deux études, l'absence de significativité statistique met en évidence le besoin de données supplémentaires et d'études avec des échantillons plus larges pour confirmer ces tendances et comprendre pleinement l'impact du type histologique mucineux sur la réponse au traitement néo-adjuvant.

Ainsi, bien que les tumeurs mucineuses montrent une réponse complète plus faible, il serait prématuré de tirer des conclusions définitives sans analyses supplémentaires. Ces résultats justifient une surveillance accrue des patients avec des tumeurs mucineuses et pourraient potentiellement orienter des stratégies de traitement personnalisées à l'avenir.

XIII.2.4. Etude de la réponse histologique par rapport au traitement

La prise en charge du cancer du rectum a connu une avancée importante avec l'apparition en 2021 du traitement néo-adjuvant total [170], [171].

Initialement, le traitement des cancers rectaux localement avancés ou à risque élevé de résection R1, soit principalement les tumeurs classées T3-4 et/ou N+, reposait sur une radiothérapie préopératoire de 50 Gy en cinq semaines [172], [173], associée à une chimiothérapie concomitante par capécitabine suivie, six à huit semaines après, d'une exérèse totale du mésorectum.

Ce schéma de chimioradiothérapie préopératoire était associé à un taux de réponse pathologique complète d'environ 15 % et une amélioration du contrôle local avec un taux de récurrence locale à cinq ans de 5-9 % [174], [175].

Cependant le taux de récurrence métastatique n'était pas amélioré, persistant aux alentours de 30 %. Une alternative possible était la réalisation d'une radiothérapie courte de type 5 × 5 Gy, plusieurs études montrant l'équivalence de ces deux schémas en termes de contrôle local, de survie sans rechute métastatique et de survie globale [176], [177], Dans l'essai TROG publié en 2012 on retrouvait cependant que le schéma radiothérapie courte donnait trois fois plus de rechutes locales que la chimioradiothérapie [178].

Les essais de phase 3 évaluant la chimiothérapie adjuvante n'ont pas montré de bénéfice significatif en survie globale ou sur la récurrence métastatique, potentiellement en rapport avec la complexité du schéma des études posant souvent plusieurs questions, et à une compliance sub-optimale au traitement postopératoire [179], [180], [181].

On peut cependant noter que des analyses en sous-groupe semblent montrer un bénéfice en survie sans progression de la chimiothérapie adjuvante sur les tumeurs du haut rectum uniquement, soulevant l'hypothèse d'une différence (caractère intra péritonéal, microbiote, profil moléculaire...) avec celles du bas et moyen rectum [182], [183].

Les stratégies de traitement néoadjuvant total, dont le nom est tiré de l'essai OPRA [184], poursuivent l'objectif de maintenir l'efficacité sur le contrôle local tout en améliorant le contrôle à distance et la survie globale en débutant plus précocement les thérapies systémiques.

Les schémas thérapeutiques des deux essais de phase III PRODIGE-23 et RAPIDO reposent sur deux stratégies différentes. Ils illustrent la question de la position de la

chimiothérapie dans le schéma : en induction avant la chimioradiothérapie ou en consolidation après une radiothérapie courte.

Les publications princeps des essais RAPIDO et PRODIGE-23 en 2021 rapportaient une amélioration significative de la survie sans progression et du taux de réponse pathologique complète, amenant à l'intégration de ces schémas de traitements dans les algorithmes thérapeutiques des recommandations nationales et internationales.

Néanmoins, l'actualisation des données de survie à cinq ans de l'essai RAPIDO met en évidence un sur-risque de rechute locorégionale dans le bras expérimental [187].

Au contraire, la mise à jour des données de survie de l'essai PRODIGE-23 conforte l'intérêt de ce schéma de traitement à long terme.

L'objectif de cette revue de la littérature est d'une part d'effectuer une synthèse des données récentes concernant le traitement néoadjuvant des cancers du rectum, et d'autre part d'apporter des éléments d'explication aux résultats à long terme des essais RAPIDO et PRODIGE-23, ainsi qu'une mise en perspective tenant compte des avancées en cours sur les stratégies de désescalade.

Le tableau de notre série statistique montre que 41,4% des patients classés T3a présentent une réponse histologique complète, ce qui est la proportion la plus élevée. Ensuite, les patients T3b représentent 27,5% des réponses complètes, suivis des T3c (13,8%) et des T4a (13,8%). Les T3d ne représentent que 3,4% des réponses. (annexe 10)

L'étude discute également des essais RAPIDO et PRODIGE-23 sur les réponses pathologiques complètes, où le schéma PRODIGE-23 montre de meilleurs résultats en termes de survie sans métastase et de survie globale avec un taux de réponse pathologique complète de 28 % contre 12 % dans les groupes standard.

Cela pourrait s'expliquer par l'utilisation de la chimiothérapie d'induction dans PRODIGE-23. Nos résultats corroborent l'efficacité de ce schéma, en particulier chez les patients T3a et T3b.

Dans notre série, pour les patients T3 faibles, le schéma Cap 45 montre le taux de réponse le plus élevé avec 17 patients ayant une réponse histologique complète, suivi de PRODIGE-23 avec 2 patients, et RT 25 avec 1 patient. RAPIDO n'a montré aucune réponse complète pour ces patients.

Pour les patients T3 forts, seul PRODIGE-23 a donné une réponse histologique complète avec 5 patients.

L'étude confirme également que PRODIGE-23 est plus efficace, notamment pour les patients à haut risque de récurrence locorégionale ou métastatique, et améliore la réponse pathologique complète chez les patients T3/T4 comparativement à RAPIDO.

La P-value de 0,06 dans notre série indique une différence notable, mais non statistiquement significative, entre les traitements, ce qui est en ligne avec les résultats de RAPIDO.

En revanche, PRODIGE-23 atteint une significativité statistique pour la survie globale. Les données convergent vers la supériorité de PRODIGE-23, en particulier pour les patients T3 et T4, confirmant que les patients T3a répondent mieux aux traitements néo-adjuvants, notamment ceux basés sur la chimiothérapie d'induction.

XIII.2.5. Comparaison entre réponse clinique et réponse histologique :

Tableau 80 : Comparaison entre réponse clinique et réponse histologique

TRG	RC	Bonne réponse	Réponse partielle	Pas de réponse	Total	P
1	29	0	0	0	29	10 ⁻⁵
2	1	6	0	1	8	
3	0	0	16	1	17	
4	0	0	3	30	33	
5	0	0	0	16	16	
Total	30	6	19	48	103	

Ce tableau présente une analyse comparative entre la réponse clinique complète et la réponse histologique après traitement néo-adjuvant dans le cancer du rectum.

Parmi les 30 patients inclus dans notre étude, 29 ont montré à la fois une réponse clinique et histologique complète, suggérant une forte corrélation entre ces deux types de réponses. Un patient a présenté une réponse clinique sans réponse histologique complète (TRG 1).

Une valeur P de 10⁻⁵ indique une association statistiquement significative entre la réponse clinique et la réponse histologique, renforçant l'hypothèse que la réponse clinique peut être un indicateur fiable de l'efficacité du traitement néo-adjuvant.

L'évaluation de la réponse tumorale repose sur un examen clinique, une imagerie par résonance magnétique (IRM) et un bilan endoscopique. L'IRM, utilisant une séquence pondérée T2 et une séquence de diffusion, offre une bonne précision diagnostique pour détecter une réponse complète ou subcomplète. Les critères d'Amsterdam/Maastricht sont considérés comme les plus adaptés pour évaluer ces réponses [187] [188].

Une réponse clinique complète se caractérise par l'absence de tumeur palpable ou de matériel tumoral résiduel lors du toucher rectal et de la rectoscopie, avec la présence possible d'une cicatrice blanchâtre accompagnée de petites télangiectasies.

À l'IRM, on observe une réduction de la taille de la lésion, avec uniquement de la fibrose résiduelle (signal limité sur la séquence de diffusion), parfois associée à un épaississement de la paroi dû à l'œdème, et aucun ganglion lymphatique suspect (TRG1).

Une biopsie endoscopique est déconseillée si les critères cliniques, endoscopiques et radiologiques sont remplis.

La réponse clinique subcomplète se manifeste par la présence de petites irrégularités souples, d'ulcères résiduels, de petits nodules muqueux ou d'une surélévation de la muqueuse, accompagnés d'un érythème persistant, détectés lors du toucher rectal et de la rectoscopie.

L'IRM montre une fibrose résiduelle avec un signal hétérogène ou irrégulier (TRG 2) et une régression des ganglions. La biopsie endoscopique n'est pas nécessaire pour définir une réponse subcomplète.

Dans ce cas, la morphologie des ganglions lymphatiques, caractérisée par des bordures irrégulières, un signal hétérogène et un diamètre de ≥ 5 mm, est un facteur clé pour orienter les décisions thérapeutiques.

L'exérèse locale (EL) peut être envisagée à des fins diagnostiques ou thérapeutiques [189] [190], bien que cela puisse augmenter le risque de morbidité si une exérèse mésorectale complémentaire est nécessaire [191] [192].

Nos résultats mettent en évidence une forte association entre la réponse clinique et la réponse histologique complète au traitement néo-adjuvant dans le cancer du rectum, soutenant l'idée que la réponse clinique pourrait servir de marqueur fiable de l'efficacité du traitement.

Cependant, le cas d'un patient présentant une réponse clinique sans réponse histologique complète souligne l'importance d'une évaluation multimodale pour une prise en charge optimale.

L'utilisation de l'IRM, combinant la séquence T2 et la diffusion, semble indispensable pour améliorer la précision diagnostique, notamment dans les cas de réponse subcomplète. Ces résultats sont particulièrement intéressants dans le contexte des stratégies de préservation d'organes, où la réponse clinique et l'imagerie peuvent orienter vers une approche non invasive.

Cependant, les limites de l'imagerie fonctionnelle par 18F-FDG PET-TDM pour identifier les patients en réponse complète demeurent, et cette méthode semble plus utile pour identifier les non-répondeurs [193] [194].

En conclusion, nos données montrent que la réponse clinique, appuyée par des examens complémentaires tels que l'IRM, est un outil prometteur pour prédire la réponse histologique complète. L'approfondissement de ces observations dans des études plus larges pourrait aider à mieux individualiser les stratégies thérapeutiques et à affiner la prise de décision, notamment pour les patients avec une réponse subcomplète ou ceux envisageant une préservation d'organe.

XIII.3. Facteurs prédictifs :

XIII.3.1. Facteurs prédictifs biologiques :

L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est un marqueur tumoral couramment utilisé dans la gestion du cancer colorectal. Il est particulièrement utile en postopératoire pour surveiller la maladie, et des niveaux élevés d'ACE avant la chirurgie ont été identifiés comme un prédicteur indépendant de la survie globale et de la survie sans maladie.

De plus, les patients présentant un cancer du côlon à un stade précoce sans atteinte ganglionnaire, mais avec des niveaux élevés d'ACE préopératoire, peuvent avoir un pronostic similaire à celui des patients avec une atteinte ganglionnaire. Cela pourrait être dû à une reclassification de la maladie, et ces patients pourraient donc être des candidats pour une chimiothérapie adjuvante.

Le niveau d'ACE avant traitement est le principal facteur biologique étudié, bien que d'autres marqueurs aient été analysés en lien avec la réponse histologique.

De nombreuses études ont établi une association entre des niveaux élevés d'ACE avant traitement néoadjuvant et une moins bonne réponse tumorale.

Par exemple, dans une étude portant sur 18 113 patients atteints de cancer rectal localement avancé, Probst et al. ont démontré qu'un taux élevé d'ACE avant traitement était significativement associé à une diminution du taux de réponse pathologique complète (pCR) ($P < 0,001$), à un recul tumoral plus faible ($P = 0,001$), et à une survie globale réduite ($P < 0,001$). [208]

Toutefois, l'étude tunisienne de Hadjer et al. n'a pas observé cette association, car un nombre limité de patients présentaient un taux élevé de ACE avant traitement néoadjuvant. [155]

En plus de l'ACE, d'autres marqueurs biologiques ont été explorés pour identifier les profils biologiques associés à une bonne ou mauvaise réponse à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

Parmi ces marqueurs, on retrouve le taux d'hémoglobine, le ratio lymphocytes/globules blancs, le ratio neutrophiles/lymphocytes, et le niveau d'albumine sérique.

Par exemple, Yoon et al. ont rapporté qu'un taux d'hémoglobine supérieur à 12,5 g/dl était prédictif du recul tumoral ($P = 0,045$), tandis que Kim et al. ont montré qu'un ratio neutrophiles/lymphocytes supérieur ou égal à 3 était significativement associé à une mauvaise réponse histologique ($P = 0,04$). [

168] [209]

Krauthamer et al. ont observé qu'un ratio neutrophiles/lymphocytes inférieur à 5 prédisait une réponse pathologique complète, et que des niveaux d'albumine sérique supérieurs à 3,5 g/dl étaient prédictifs d'une pCR ($P = 0,048$). [210]

Kitayama et al. ont trouvé qu'un ratio lymphocytes/globules blancs supérieur à 25,7 % était associé à une meilleure réponse tumorale ($P = 0,032$). Toutefois, dans notre étude, seul le marqueur ACE a été pris en compte. [211]

Dans notre analyse, les patients ayant obtenu une réponse complète présentaient les niveaux d'ACE post-thérapeutiques les plus bas ($2,77 \pm 4,28$). Une p-value de 0,002 révèle une différence statistiquement significative entre les patients avec une réponse complète et les autres catégories, indiquant que la baisse des niveaux d'ACE après traitement est fortement associée à une réponse complète.

XIII.3.2. Facteurs prédictifs clinique et histologique:

Les principaux facteurs prédictifs étudiés dans la littérature qui influencent la pCR sont : la taille de la tumeur, l'extension circonférentielle, le stade clinique T et N pré-

thérapeutique, la clearance, la fixité de la tumeur, le degré de différenciation et la composante mucineuse.

Certaines études ont rapporté que la taille de la tumeur avant traitement était un facteur prédictif de l'atteinte de la pCR. Dans les études menées par De Felice et al. et Bozkaya et al., il a été indiqué qu'une taille de tumeur ≤ 5 cm était associée à un taux de pCR plus élevé ($P = 0,035$; $P = 0,03$ respectivement) [162,163].

En revanche, dans l'étude de Bitterman et al., une taille de tumeur ≥ 3 cm était prédictive d'une mauvaise réponse à la nCRT ($P = 0,023$) [164].

Il est également mentionné dans l'étude de Hadjer et al. qu'une taille de tumeur ≥ 6 cm était associée à une mauvaise réponse tumorale dans l'analyse univariée ($P = 0,017$) [155].

Dans notre étude la taille moyenne de la tumeur était significativement associée aux réponses histologiques ($p = 0,01$). Les patients avec une réponse complète avaient une taille tumorale moyenne de $5,55 \pm 2,23$ cm, tandis que ceux sans réponse avaient la plus grande taille tumorale ($7,50 \pm 1,10$ cm). Ces résultats montrent qu'une plus petite taille de tumeur est associée à une meilleure réponse au traitement

Une extension circonférentielle limitée était plus fréquemment observée chez les patients avec pCR. Das et al. [137] ont rapporté un faible taux de pCR chez les patients ayant une extension tumorale circonférentielle > 60 % ($P = 0,033$). En revanche,

Jayanand et al. ont trouvé que le caractère non circonférentiel de la tumeur était un prédicteur de pCR ($P = 0,016$) [144].

Dans l'étude tunisienne de Hadjer et al., une atteinte circonférentielle limitée à la paroi ou à l'hémicirconférence était un prédicteur de pCR dans l'analyse univariée ($P = 0,001$) [155].

Dans notre étude, les tumeurs envahissant $1/4$ de la circonférence ont montré un taux élevé de réponses complètes (51.7%), tandis que les tumeurs circonférentielles présentent un taux de réponse complète plus faible (6.9%). Le p-value de 0.3 indique l'absence de signification statistique.

Le stade T et l'envahissement des ganglions lymphatiques ont été étudiés comme facteurs prédictifs de la pCR dans des études précédentes.

Plusieurs études ont trouvé que l'absence d'envahissement des ganglions lymphatiques lors de l'évaluation initiale était prédictive de la pCR.

L'étude de Yoon et al. [168], ayant inclus 351 patients, a trouvé qu'une classification cN0 avant traitement était un prédicteur de bonne régression tumorale. ($P = 0,044$).

Dans l'étude de Hadjer et al. la classification T2 et le statut des ganglions lymphatiques cN0 étaient des prédicteurs indépendants de la pCR dans l'analyse multivariée ($P = 0,00$; $P = 0,001$ respectivement). [155]

Cette caractéristique de la tumeur est également apparue comme un prédicteur de pCR dans la série tunisienne de Letaief et al. [169] dans l'analyse univariée ($P = 0,032$).

Dans notre étude, les tumeurs classées T3 montrent un taux plus élevé de réponses complètes (86,7 %) et de bonnes réponses (100 %) par rapport aux tumeurs T4, qui ont un taux de réponses complètes beaucoup plus faible (13,3 %) et une proportion élevée de pas de réponse (47,9 %).

Cette différence statistiquement significative ($p = 0,0002$). nos résultats où les patients N0 présentent une proportion plus élevée de réponse complète (46,7 %) que les patients N2 (10,0 %), avec une p-value de 0,0004.

Dans l'étude de Hadjer et al., la mobilité tumorale est également apparue comme un prédicteur de pCR dans une analyse variée ($P = 0,047$) [155], la même observation ayant été rapportée dans une étude rétrospective de Park et al. ($P = 0,024$) [161].

Dans notre étude la majorité des tumeurs mobiles ont montré un taux élevé de réponse complète, avec 90.0% de ces tumeurs ayant répondu complètement au traitement. En revanche, seulement 10.0% des tumeurs fixes ont montré une réponse complète.

La p-value est de 0.0003, ce qui indique que la différence observée entre les taux de réponse des tumeurs mobiles et fixes est statistiquement significative.

Le type histologique de la tumeur rectale a été rarement impliqué dans la réponse histologique au traitement néoadjuvant en raison de la faible représentativité des types autres que l'adénocarcinome de Lieberkuhn.

Cependant, Bitterman et al. ont noté dans leur étude qu'aucun des dix patients atteints de carcinome mucoïde n'avait obtenu une pCR sans pouvoir démontrer une association statistique entre ces deux éléments [164].

De plus, Jayanand et al. ont trouvé que le carcinome avec des cellules en bague à chat était prédictif d'une réponse pathologique complète ($P = 0,001$) [144]. Une tumeur bien différenciée serait plus favorable à la stérilisation tumorale selon l'étude de Bozkaya et al. ($P = 0,002$) [163].

Cette association n'était pas significative pour la plupart des auteurs dans la littérature. Dans l'étude de Hadjer et al., ni le type histologique ni la différenciation tumorale n'étaient statistiquement liés à la régression tumorale [155].

Dans notre étude, les réponses complètes sont principalement associées aux tumeurs bien différenciées (82.8%). Aucune réponse complète n'est observée pour les tumeurs peu différenciées. Les tumeurs moyennement différenciées ont une proportion beaucoup plus faible de réponses complètes (17.2%), avec une p-value de 0.01, ce indique une différence significative dans la répartition des types de réponses entre les degrés de différenciation des tumeurs.

XIII.3.3. Facteurs prédictifs morphologique :

Notre étude révèle plusieurs éléments pertinents en termes de facteurs prédictifs de réponse complète à la radiothérapie néoadjuvante pour le cancer du rectum, et ces résultats sont cohérents avec certaines études existantes tout en présentant des divergences par rapport à d'autres travaux. L'invasion de la graisse mésorectale se révèle être le facteur prédictif le plus fiable dans notre analyse, avec un seuil de 4 mm, légèrement inférieur aux résultats de Tong et al. (5,6 mm, $p = 0,03$) et Brandt et al. (5 mm, $p = 0,02$) [200] [201]. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que notre étude a inclus toutes les tumeurs, indépendamment du stade, tandis que l'étude de Tong se concentrait uniquement sur des tumeurs T3 et n'a pas utilisé d'analyse multivariée. L'approche plus complète de notre étude semble donc apporter une précision supplémentaire, en particulier pour les tumeurs de plus faible stade, soulignant l'importance d'une analyse multivariée et d'une cohorte plus diversifiée..

Notre étude identifie également la taille tumorale (< 55 mm) comme un facteur prédictif important, contrairement à Yu et al. [202], qui n'ont pas trouvé de relation entre la taille tumorale et le downstaging ($p = 0,39$). Cette différence pourrait être due au fait que Yu a concentré son étude sur les bons répondeurs et non sur les répondeurs complets, tandis que notre analyse est plus inclusive. Cela souligne l'importance de distinguer les types de répondeurs pour affiner les prédictions et adapter les traitements en conséquence.

L'influence du volume tumoral pré-RCT sur la rémission complète reste débattue. Dans notre étude, des volumes tumoraux inférieurs à 20 cm³ sont associés à de meilleurs résultats, mais ces données sont plus nuancées dans la littérature. Kim et al. [203] ont trouvé une différence significative entre le volume tumoral pré-RCT chez les patients ayant un downstaging T ($p = 0,01$), tandis que Pomerri et al. [204] ont également rapporté une différence significative ($p = 0,03$). À l'inverse, Xiao et al. [205] n'ont pas trouvé d'association significative entre le volume tumoral et le downstaging ($p = 0,77$). Dans notre analyse, l'absence de relation significative entre la rémission

complète et le volume tumoral pourrait indiquer la nécessité de considérer plusieurs autres facteurs dans l'analyse, au-delà du seul volume.

Concernant l'extension circonférentielle, Das et al. [204], ont montré une corrélation entre une extension supérieure à 60 % et la réponse complète à la RCT, tant dans l'analyse univariée ($p = 0,016$) que multivariée ($p = 0,01$). Bien que cet aspect n'ait pas été directement analysé dans notre étude, il serait utile d'intégrer ce paramètre dans de futures analyses, en particulier pour les patients candidats à une résection locale ou ceux suivant des protocoles "watch and wait", afin d'affiner davantage les prédictions de réponse complète.

Les résultats de notre étude montrent que les tumeurs T3 ont un taux plus élevé de réponses complètes (86,7 %) par rapport aux tumeurs T4, qui ont un taux beaucoup plus faible de réponses complètes (13,3 %), avec une différence statistiquement significative ($p = 0,0002$). Ces résultats concordent avec les études de Brandt et al. [201], qui ont également trouvé une corrélation entre le staging et la réponse au traitement. Cette distinction claire entre les stades T3 et T4 renforce l'idée que le staging reste un indicateur clé à prendre en compte dans la prédiction de la réponse au traitement.

Notre étude apporte également un élément innovant en analysant la clearance tumorale, avec une forte association entre une clearance élevée et une réponse complète, avec une p-value extrêmement significative ($p < 10^{-5}$). Cette corrélation, non mentionnée dans les études précédentes, pourrait constituer une nouvelle piste de recherche pour prédire la réponse à la radiothérapie et optimiser les protocoles thérapeutiques.

Toutefois, notre étude présente certaines limites, similaires à celles des études précédentes comme celle de Pomerrri et al. [204], notamment un échantillon restreint et un cadre monocentrique. Ces limitations peuvent expliquer certaines divergences avec la littérature, et soulignent la nécessité de mener des études multicentriques avec des cohortes plus larges. De plus, l'absence de séquences pondérées en diffusion dans notre protocole limite peut-être la capacité à prédire la rémission complète, comme le suggèrent Curvo-Semedo et al. ($p = 0,46$) [207].

En conclusion, nos résultats corroborent largement les données existantes, tout en apportant des nuances importantes, notamment sur le rôle prédictif de l'invasion de la graisse mésorectale ($p = 0,03$) et de la clearance tumorale ($p < 10^{-5}$). Ces facteurs, combinés à d'autres paramètres comme le volume tumoral et le staging, devraient être intégrés dans les futurs protocoles thérapeutiques, en particulier dans des approches conservatrices telles que "watch and wait."

XIII.3.4. Facteurs prédictifs liés au traitement :

En janvier 2023, les résultats actualisés à cinq ans de l'essai RAPIDO ont confirmé que le critère de jugement principal demeure significatif [96], avec un hazard ratio (HR) de 0,79 (IC 95 % : 0,63-1,00 ; $p = 0,048$).

Le risque de métastases à distance est significativement réduit dans le groupe expérimental (HR 0,73 ; IC 95 % : 0,57-0,93 ; $p = 0,011$), mais il n'y a pas d'amélioration de la survie globale, avec des taux similaires dans les deux groupes (81,7 % contre 80,2 %, HR 0,91 ; IC 95 % : 0,70-1,19 ; $p = 0,50$).

Par ailleurs, le suivi médian de 5,6 ans a révélé un sur-risque de rechute locorégionale dans le groupe RAPIDO, principalement après une résection R0/R1 (10 % contre 6 %, $p = 0,027$), même si cette différence n'atteint pas la signification statistique pour les rechutes locorégionales globales ($p = 0,07$).

En parallèle, l'essai de phase III PRODIGE-23 a également montré des résultats positifs à long terme [196] [197].

Les données à cinq et sept ans, présentées à l'ASCO 2023, ont confirmé l'efficacité de ce schéma néoadjuvant total (TNT).

À sept ans, le taux de rechute locale est significativement plus bas dans le groupe TNT (5,3 % contre 8,1 %), et la survie sans récurrence est supérieure (HR 5,73 [0,05-11,41], $p = 0,048$).

De plus, la survie sans métastase à sept ans atteint 73,6 % dans le groupe TNT, contre 65,4 % dans le groupe contrôle ($p = 0,011$), tandis que la survie globale est améliorée avec 81 % de survie dans le groupe TNT contre 77 % dans le groupe contrôle ($p = 0,033$).

Fait notable, le traitement néoadjuvant dans PRODIGE-23 n'a pas montré d'effet ATRESS (diminution de la survie après rechute métastatique), contrairement aux résultats actualisés de RAPIDO.

Dans notre série, le schéma CAP 50 est le plus couramment utilisé (53,4 % des cas), combinant une radiothérapie conventionnelle de 50 Gy et une chimiothérapie à base de capécitabine.

Ce protocole est efficace pour le contrôle local de la maladie avec des taux de récurrence locale réduits (5-9 % à cinq ans), mais il présente des limites en termes de prévention des métastases à distance, avec un taux de réponse pathologique complète de

seulement 15 % et un risque de récurrence métastatique d'environ 30 %. Ce schéma reste donc principalement utilisé pour les patients où le contrôle local est la priorité.

Le schéma PRODIGE-23, utilisé chez 28,2 % des patients, associe la chimiothérapie FOLFIRINOX à la chimioradiothérapie, et a montré des résultats supérieurs avec un taux de réponse pathologique complète de 27 %. Il permet de débiter plus tôt les traitements systémiques, réduisant ainsi les récurrences métastatiques. Toutefois, la toxicité plus importante de ce protocole limite son utilisation à certains patients.

Le schéma RAPIDO, utilisé dans 1,9 % des cas, se caractérise par une radiothérapie courte (25 Gy) suivie d'une chimiothérapie préopératoire.

Cette approche, bien que moins répandue, réduit significativement le risque de métastases à distance et améliore la survie sans récurrence, mais elle entraîne également un risque accru de rechutes locorégionales.

Enfin, le schéma RT 25 (16,5 % des cas), avec une radiothérapie courte suivie d'une chirurgie immédiate ou d'une chimiothérapie de consolidation, présente une efficacité similaire au CAP 50 pour le contrôle local mais avec un risque de récurrences locales plus élevé, comme observé dans l'essai TROG.

Ainsi, bien que CAP 50 soit encore majoritaire dans notre série en raison de sa large adoption clinique et de sa toxicité modérée, les traitements néoadjuvants totaux (TNT) comme PRODIGE-23 ou RAPIDO, qui visent à améliorer les réponses complètes et à réduire les métastases, commencent à s'imposer.

Toutefois, leur toxicité plus importante et leur moindre adoption généralisée restent des obstacles à leur large utilisation. Le passage à des stratégies plus conservatrices, notamment via des approches TNT, reflète une évolution vers une prise en charge personnalisée et plus ciblée des cancers rectaux localement avancés.

Perspectives et recommandations

XIV. Perspectives :

Au cours des trois dernières décennies, la prise en charge des cancers du rectum a largement évolué vers une approche multimodale, impliquant non seulement des chirurgiens, mais aussi des gastroentérologues, radiologues, oncoradiothérapeutes et oncologues. Cette approche intégrée est désormais considérée comme essentielle pour une gestion optimale de la maladie.

Notre étude a mis en lumière des facteurs clés influençant la capacité d'un patient à atteindre une réponse pathologique complète (pCR) après traitement. Ces éléments sont cruciaux pour la sélection prospective de patients qui pourraient bénéficier d'une gestion non chirurgicale de leur cancer. Il est désormais impératif, pour les années à venir, de déterminer quels patients nécessitent un traitement néoadjuvant complet pour viser une guérison sans récurrence locale ou à distance, tout en identifiant ceux pour lesquels une désescalade thérapeutique est envisageable.

La préservation d'organe représente un changement de paradigme dans la gestion des cancers du rectum. En effet, bien que les améliorations des résultats oncologiques aient été marquées, elles ont été obtenues au prix d'une morbidité élevée et d'une détérioration significative de la qualité de vie des patients, souvent liée au syndrome de résection rectale. Aujourd'hui, l'accent se déplace de l'amélioration des résultats oncologiques vers la réduction de la morbidité chirurgicale et des séquelles fonctionnelles. La qualité de vie post-traitement devient ainsi une préoccupation centrale. La validation récente des protocoles de Traitement Néoadjuvant Total (TNT) et l'amélioration des techniques d'évaluation de la réponse tumorale sont des facteurs clés dans l'évolution de la préservation d'organe pour le cancer du rectum [212]

Le nombre d'essais cliniques évaluant les stratégies de préservation d'organe, telles que la prise en charge non opératoire de type "Watch and Wait" (WW) ou l'exérèse locale (EL) après chimioradiothérapie (CRT) ou TNT, est en constante augmentation. Dès les années 2000, Habr-Gama et son équipe ont été pionniers dans l'application d'une approche opportuniste, sélectionnant les patients uniquement en fonction de leur réponse tumorale, sans tenir compte du statut tumoral initial, et ont inclus une stratégie de type WW pour les patients avec des réponses cliniques complètes après CRT. Cependant, les essais randomisés AGOSOG et GRECCAR 2, ayant validé la préservation d'organe pour le cancer du rectum, se sont basés sur une approche sélective. Ils ont présélectionné les candidats selon le statut initial de la tumeur, puis évalué la réponse, en incluant une stratégie d'exérèse locale. Les approches opportunistes et sélectives, ainsi que les stratégies WW et EL, ont jusqu'à présent été opposées, bien qu'un continuum entre ces modalités pourrait offrir une approche plus flexible et adaptée à la conservation d'organe [213].

Des publications récentes montrent des résultats prometteurs pour les stratégies WW et EL, avec un faible risque oncologique. Toutefois, des défis importants restent à relever avant une adoption généralisée de la préservation rectale dans la pratique clinique, notamment l'amélioration de la sélection des patients et des méthodes d'évaluation de la réponse tumorale [213].

Perspectives de désescalade avec une stratégie de chimiothérapie d'induction

Bien que l'élimination de la chirurgie soit un objectif majeur, d'autres études explorent la possibilité de simplifier le traitement en omettant la radiothérapie. L'étude PROSPECT, une étude de phase III présentée à l'ASCO en 2023, a examiné la non-infériorité d'un traitement par six cycles de FOLFOX néo-adjuvant, suivi uniquement d'une chimiothérapie en l'absence de réponse radiologique après la chimiothérapie néoadjuvante. Cette étude, incluant des patients avec des cancers du haut et du moyen rectum, a démontré que le traitement était non inférieur à la chimioradiothérapie standard. Les résultats ont montré des taux de survie sans progression et de récurrence locale similaires, avec une préservation rectale obtenue chez 90 % des patients. Ce traitement pourrait être particulièrement bénéfique pour les patients âgés ou fragiles [214].

Vers une désescalade chirurgicale

Outre les avantages en termes de rechutes à distance et de survie globale, le traitement néoadjuvant total permet de considérer la préservation d'organe en fonction de la réponse clinique. L'essai OPRA, par exemple, a démontré la possibilité de débiter une surveillance de type "watch and wait" (W&W) en cas de réponse clinique complète. De nombreuses autres études explorent également la désescalade chirurgicale. L'essai européen OPERA, publié en avril 2023, a comparé l'efficacité d'un boost par radiothérapie de contact à 90 Gy en trois fractions versus un boost externe, pour la conservation rectale après une chimioradiothérapie néo-adjuvante. Il a révélé que la contact-thérapie permettait d'atteindre un taux de conservation rectale de 81 % à trois ans, avec des résultats particulièrement favorables pour les lésions de moins de 3 cm [215].

L'essai TRESOR en cours évalue l'impact de la contact-thérapie associée à la chimiothérapie néoadjuvante, comparée à un traitement standard, pour la conservation d'organe et l'exérèse locale en cas de résidu tumoral. L'essai GRECCAR 12 examine l'effet d'une intensification de la chimiothérapie par 4 FOLFIRINOX avant la chimioradiothérapie préopératoire et propose une exérèse locale aux bons répondeurs. Les essais TREC et STAR TREC ont étudié l'exérèse locale après traitement néoadjuvant chez les patients avec de petites tumeurs, montrant une préservation rectale élevée avec une moindre morbidité [216].

Recommandations pour l'Optimisation de la Réponse Tumorale

Pour optimiser la réponse tumorale dans la gestion du cancer du rectum, plusieurs stratégies peuvent être envisagées. Celles-ci incluent l'augmentation de l'intervalle entre la radiothérapie et la chirurgie, l'intensification des doses de radiothérapie, ainsi que l'ajustement des protocoles de chimiothérapie en termes de type et de séquence d'administration.

Les recherches récentes suggèrent que l'augmentation de la dose de radiothérapie, combinée à l'introduction de la chimiothérapie de consolidation, peut améliorer significativement les taux de réponse tumorale complète. Ces schémas thérapeutiques augmentent les chances d'atteindre une réponse pathologique complète, optimisant ainsi les résultats à long terme pour les patients. De plus, les patients présentant une réponse tumorale favorable, comme une diminution significative de la taille de la tumeur et des marqueurs tumoraux, sont des candidats idéaux pour des stratégies de préservation d'organe, avec des perspectives positives pour une gestion non chirurgicale [198].

Des données récentes indiquent que 90 % des patients qui ont reçu une réévaluation après une réponse subcomplète à une chimioradiothérapie (CRT) ont bénéficié d'une réponse complète, en évitant une chirurgie radicale immédiate. Ce constat suggère qu'une période d'attente et une réévaluation dans un intervalle de 6 à 8 semaines peuvent être bénéfiques pour les patients dont les examens cliniques, endoscopiques ou radiologiques montrent des irrégularités mineures mais une excellente réponse radiologique (par exemple, une évaluation d'ypTRG1-2). Une approche de surveillance prolongée n'a pas montré de résultats oncologiques défavorables, ce qui renforce l'idée que les patients avec une réponse clinique favorable peuvent éviter une intervention chirurgicale immédiate sans compromettre leurs chances de guérison.

En accord avec ce concept, une équipe brésilienne pionnière dans la préservation d'organe pour le cancer du rectum recommande un délai de 6 mois après la chimioradiothérapie pour évaluer la réponse complète en fonction des évaluations précoces. Les patients sont suivis toutes les 6 à 8 semaines pour des réévaluations afin de déterminer leur éligibilité à une stratégie de préservation d'organe [199].

Le Point de Vue des Patients

Bien que la préservation d'organe après une chimioradiothérapie soit un sujet majeur dans la gestion du cancer du rectum, la perspective des patients a été relativement peu étudié. Il est essentiel que les patients comprennent bien les implications de l'intensification des protocoles de chimioradiothérapie et de chimiothérapie, ainsi que

la nécessité d'exams de suivi fréquents. L'acceptation des risques potentiels, tels que les taux de récurrence locale, doit être clairement expliquée.

Pour les patients qui envisagent une stratégie de préservation d'organe, il est crucial qu'ils soient informés des résultats oncologiques possibles, des risques de récurrence tumorale, et des exigences d'un protocole de surveillance intensif. Une compréhension claire de ces aspects est nécessaire pour une prise de décision éclairée.

Une équipe pluridisciplinaire dédiée est essentielle pour l'appréciation de la réponse tumorale. Cette équipe doit effectuer des évaluations cliniques, endoscopiques et radiologiques approfondies. En cas de bonne réponse initiale au traitement, il est recommandé de répéter ces évaluations toutes les 6 à 8 semaines, et ce, jusqu'à 16 à 24 semaines. Ce suivi rigoureux permet d'optimiser les taux de réponse complète et subcomplète, offrant ainsi la meilleure chance de succès pour la préservation d'organe et la gestion non chirurgicale du cancer du rectum.

Conclusion

XV. Conclusion

Notre analyse met en lumière les facteurs déterminants influençant la probabilité d'atteindre une réponse pathologique complète (pCR) chez les patients atteints de cancer du rectum, tels que le taux d'ACE, la taille tumorale, l'extension circonférentielle, le stade tumoral, le statut T et N préthérapeutique, la clearance, la fixité et le degré de différenciation. Ces éléments jouent un rôle central dans la sélection prospective des patients éligibles à des stratégies conservatrices. Ces résultats soulignent l'importance croissante d'une approche thérapeutique personnalisée, particulièrement dans le contexte d'un intérêt accru pour la préservation des organes.

L'optimisation de la chimio radiothérapie néoadjuvante, par exemple, est une priorité pour améliorer les chances de succès thérapeutique. Une chimio radiothérapie plus précise et mieux ciblée permettrait de réduire la taille tumorale et d'augmenter les chances de réponse complète, tout en minimisant les effets secondaires. Par ailleurs, une évaluation adéquate de la réponse tumorale est essentielle pour ajuster le traitement en fonction des résultats observés. Cela pourrait inclure l'utilisation de méthodes d'imagerie plus précises ou la mise en œuvre de biomarqueurs permettant de suivre en temps réel l'évolution de la tumeur sous traitement.

La standardisation des rapports de pathologie est un autre point clé. Un système de reporting harmonisé permettrait non seulement d'améliorer la communication entre les équipes soignantes, mais aussi de garantir une meilleure comparabilité des résultats entre différentes institutions. En parallèle, l'adoption d'un score de régression tumorale commun (tel que le score de Mandard ou le TRG - Tumor Regression Grade) pourrait faciliter l'évaluation de la réponse au traitement, standardisant ainsi les critères de réponse complète ou partielle.

Le rôle d'une collaboration interdisciplinaire entre radiothérapeutes, oncologues médicaux, et chirurgiens est également primordial. Une coordination étroite à chaque étape du parcours de soins permet de réajuster la stratégie thérapeutique en fonction de l'évolution clinique, avec la flexibilité nécessaire pour s'adapter aux particularités de chaque patient. Une telle synergie est essentielle pour définir les moments opportuns pour intensifier ou moduler le traitement, voire envisager une approche chirurgicale plus tardive ou conservatrice.

L'accent mis sur les traitements conservateurs, comme la préservation d'organes, s'aligne avec les nouvelles tendances qui favorisent des approches moins invasives. Plusieurs études en cours cherchent à intensifier les régimes de traitement néoadjuvant pour maximiser la réponse tumorale avant d'envisager une chirurgie, voire d'y renoncer chez les patients qui présentent une rémission complète. Cela met en lumière l'importance d'identifier des facteurs prédictifs précis de réponse histologique, afin de

permettre une stratification des patients selon leur potentiel à bénéficier de ces approches conservatrices.

Le traitement du cancer du rectum tend vers des stratégies de plus en plus individualisées et conservatrices. Cette évolution repose sur une évaluation continue des données émergentes et sur une collaboration interdisciplinaire étroite, essentielle pour optimiser les résultats cliniques. L'intégration de technologies innovantes, la personnalisation des traitements et une approche flexible dans les décisions thérapeutiques constituent des éléments clés pour améliorer la qualité de vie des patients tout en maximisant leurs chances de guérison.

Bibliographie

XVI. Bibliographie

- [1]. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
- [2]. G. LAUNOY *Epidemiologie du cancer colorectal EMC* 12 05 2018
- [3]. F. J. Hüttner^{1,2}, S. Tenckhoff², K. Jensen³, et al. Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer *Br J Surg* 2015;102:735-45.
- [4]. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer *N Engl J Med*. 2001 Aug 30; 345(9):638-46
- [5]. Gérard 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 Oct 1;24(28):4620-5.
- [6]. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1537-46.
- [7]. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009 Mar 7;373(9666):811-20.
- [8]. Global Cancer Statistics 2022 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for colorectal cancer
- [9]. Registre des tumeurs Alger 2020
- [10]. Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2009; 124(10):2406-15.
- [11]. Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A, et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer* 2007;121(9):2065-72.

- [12]. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:10.
- [13]. Miller PE, Lesko SM, Muscat JE, Lazarus P, Hartman TJ. Dietary Patterns and Colorectal Adenoma and Cancer Risk: A Review of the Epidemiological Evidence. *Nutrition and Cancer* 2010;62(4):413-24.
- [14]. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997;112:1096-1102.
- [15]. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod. Pathol.* 2007;20:843.
- [16]. Sanjay Kakar, Chanjuan Shi MD, Mariana E, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. June 2017. Available at:
<http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-colon-17protocol-4001.pdf>. Accessed August 28, 2018.
- [17]. Lefèvre JH. Génétique et expression phénotypique des polyposes liées à APC et MUTYH. *La Lettre de l'Hépto-gastroentérologue* 2013. Volume XVI, n°5.
- [18]. Les fondamentaux de la pathologie digestive. CDU-HGE. / Editions Elsevier-Masson octobre 2014
- [19]. Grey's anatomie pour les étudiants, Richard Drake (traduit de Drake, Vogl, mitchell, Grey's anatomy for students, 2-ed. 978044306952) Elsevier-Masson 2-edition 2011
- [20]. Camille Aymond Boutanos. Évaluation nationale multicentrique des comptes rendus anatomo-pathologiques des cancers du rectum en France en 2016. *Médecine humaine et pathologie.* 2018.<dumas-02077020>
- [21]. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, 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. doi:10.1200/JCO.2002.07.010.
- [22]. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours* (7th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.

- [23]. Young J, Simms LA, Biden KG, Wynter C, Whitehall V, Karamatic R, et al. Features of Colorectal Cancers with High-Level Microsatellite Instability Occurring in Familial and Sporadic Settings. *The American Journal of Pathology* 2001;159(6): 2107-16.
- [24]. Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007;50(1):131-50.
- [25]. Cotte E, Artru P, Bachet JB, Benhaim L, Bibeau F, Christou N, Conroy T, Doyen J, Fabre J, Hoeffel C, Léonard D, Meillan N, Mirabel X, Pioche M, Rivin Del Campo E, Vendrely V, Huguet F, Bouché O. « Cancer du rectum ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, septembre 2023, [En ligne] [<http://www.tncd.org>].
- [26]. TNCd chapitre 20.5. Evaluation du statut MMR tumoral <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Evaluation-du-statut-MMR-tumoral-synthese-2021>
- [27]. Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA 2014. Dataset for colorectal cancer histopathology reports (3rd edition) July 2014.
- [28]. Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, Bosset JF, Cadiot G, Bouché O, Bedenne L. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. 2017 Apr;49(4):359-367.
- [29]. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int. J. Colorectal Dis*. 1997;12:19-23.
- [30]. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(5):663-71.
- [31]. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(31):4697-705.
- [32]. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2017;18(9):1182-91.

- [33]. TNCD chapitre 20.6. Indications tests moléculaires des adénocarcinomes colorectaux
https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/SNFGE/TNCD/recommandationsinca_patients_atteints_dun_adenocarcinome_colorectal_-_indications_des_tests_moleculaires_en_vue_de_la_prescription_de_traitements_de_precision.pdf
- [34]. Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Montazeri NSM, Hompes R, Barresi V, Ichimasa K, Kawachi H, Machado I, Masaki T, Sheng W, Tanaka S, Togashi K, Yasue C, Fockens P, Moons LMG, Dekker E. Deep Submucosal Invasion Is Not an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 Jul;163(1):174-189.
- [35]. Williamson JS, Quyn AJ, Sagar PM. Rectal cancer lateral pelvic sidewall lymph nodes: a review of controversies and management. *Br J Surg*. nov 2020;107(12):1562-9.
- [36]. Vuong T, Devic S, Podgorsak E. High dose rate endorectal brachytherapy as a neoadjuvant treatment for patients with resectable rectal cancer. *Clin Oncol* 2007;19:701-705.
- [37]. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):385-94.
- [38]. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K, Sano Y. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. *Dig Endosc Off Jpn Gastroenterol Endosc Soc* 2011;23 Suppl 1:112-5. doi:10.1111/j.1443-1661.2011.01118.x.
- [39]. Tilly C, Lefèvre JH, Svrcek M, Shields C, Fléjou JF, Tiret E, Parc Y. R1 rectal resection: look up and don't look down. *Ann Surg*. 2014 Nov;260(5):794-9.
- [40]. Ortenzi M, Ghiselli R, Paolucci A, Guerrieri M, the feasibility of laparoscopic rectal resection in patients undergoing reoperation after transanal endoscopic microsurgery ; *Surg Endosc* 2018 Apr, 32(4) :2020-2025
- [41]. Peacock O, Chang GJ. The Landmark Series: Management of Lateral Lymph Nodes in Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. août 2020;27(8):2723-31.
- [42]. Patenotte A, Yzet C, Wallenhorst T, Subtil F, Leblanc S, Schaefer M, Walter T, Lambin T, Fenouil T, Lafeuille P, Chevaux JB, Legros R, Rostain F, Rivory J, Jacques J, Lépilliez V, Pioche M. Diagnostic endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions with suspected deep invasion. *Endoscopy*. 2023 Feb;55(2):192-197.

- [43]. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, Moran B, Hanna GB, Mortensen NJ, Tekkis PP; TaTME Registry Collaborative. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Ann Surg.* 2017 Jul;266(1):111-117.
- [44]. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg.* 2009 ; 96: 982-989.
- [45]. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez S, Hernández-Pacheco F, Gutiérrez De La Barrera M, Fernández R, Labastida S. Anal sphincter preservation in locally advanced low rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy and coloanal anastomosis. *J Surg Oncol.* 2003 Jan;82(1):3-9.
- [46]. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, Peters WR Jr, Maun D, Chang G, Herline A, Fichera A, Mutch M, Wexner S, Whiteford M, Marks J, Birnbaum E, Margolin D, Larson D, Marcello P, Posner M, Read T, Monson J, Wren SM, Pisters PW, Nelson H. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Oct 6;314(13):1346-55. doi: 10.1001/jama.2015.10529.
- [47]. Morino M, Risio M, Bach S, Beets-Tan R, Bujko K, Panis Y, Quirke P, Rembacken B, Rullier E, Saito Y, Young-Fadok T, Allaix ME; European Association for Endoscopic Surgery; European Society of Coloproctology. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc.* 2015 Apr;29(4):755-73.
- [48]. Morino M, Allaix ME, Arolfo S, Arezzo A. Previous transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer represents a risk factor for an increased abdominoperineal resection rate. *Surg Endo.* 2013; 27:3315-21
- [49]. Shia J, McManus M, Guillem JG, Leibold T, Zhou Q, Tang LH, Riedel ER, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash G, Kolosov K, Minsky BD, Wong WD, Klimstra DS. Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(1):127-34.
- [50]. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. *Lancet.* 2009 ;373 (9666):811-20.
- [51]. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, 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;11:835-44.

- [52]. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4633-40
- [53]. Cotte E, Artru P, Bachet JB, Bibeau F, Christou N, Conroy T, Doyen J, Fabre J, Huguet F, Legoux JL, Hoeffel C, Léonard D, Meillan N, Mirabel X, Paix A, Pioche M, Rivin Del Campo E, Vendrely V. « Cancer du rectum ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Mai 2021, [En ligne] [<http://www.tncd.org>]
- [54]. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jul 27;389(4):322-334.
- [55]. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercek A, ReidyLagunes DL, Gollub MJ, Shia J, Guillem JG, Temple LK, Paty PB, Saltz LB. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):513-8.
- [56]. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *Lancet Oncol* 2021
- [57]. Conroy T, Etienne P-L., Rio E, Evesque L, Mesgouez-Nebout N, Vendrely V, Artignan X, Bouché O, Boilève A, Delaye M, Gargot D, Boige V, Bonichon-Lamichhane N, Louvet C, de la Fouchardièrre C, Morand C, Pezzella V, Rullier E, Castan F, Borg C. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 6-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 2023 ;41, Suppl, abstr 3504.
- [58]. 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: first results of the PETACC-6 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014: abstract 3501.
- [59]. Bachet JB, Lucidarme O, Levache CB, Barbier E, Raoul JL, Lecomte T, Desauw C, Brocard F, Pernet S, Breysacher G, Lagasse JP, Di Fiore F, Etienne PL, Dupuis OJM, Aleba A, Lepage C, Taieb J; for FFCD 1102 investigators. FOLFIRINOX as induction treatment in rectal cancer patients with synchronous metastases: Results of the FFCD 1102 phase II trial. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;104:108-116
- [60]. Maroussia Medioni, Baptiste Cervantes, Florence Huguet, Jean-Baptiste Bachet, Yann Parc, Thierry André, Jérémie H. Lefèvre, Romain Cohen. Actualisation des données sur le traitement néoadjuvant total de l'adénocarcinome du rectum. *Bull Cancer* 2024; 111: 483-495 en ligne sur / on line on www.em-consulte.com/revue/bulcan www.sciencedirect.com.

- [61]. Bahadoer RR, Hospers GAP, Marijnen CAM, Peeters KCMJ, Putter H, Dijkstra EA, Kranenbarg EM, Roodvoets AGH, van Etten B, Nilsson PJ, Glimelius B, van de Velde CJH; collaborative investigators. Risk and location of distant metastases in patients with locally advanced rectal cancer after total neoadjuvant treatment or chemoradiotherapy in the RAPIDO trial. *Eur J Cancer*. 2023;185:139-149.
- [62]. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):29-42..
- [63]. Bahadoer R, Dijkstra E. Patterns of locoregional failure and distant metastases in patients treated for locally advanced rectal cancer in the RAPIDO trial. *Eur J Surg Oncol* 2022 ; 48 (2), E34. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.12.439>
- [64]. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G 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 Jul 10;29(20):2773-80
- [65]. Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E, Price T, Hofheinz RD, Nordlinger B, Daisne JF, Janssens J, Brenner B, Reinel H, Hollerbach S, Caca K, Fauth F, Hannig CV, Zalcborg J, Niall Tebbutt N, Murielle E. Mauer, Marreaud S, Lutz MP, and Karin TNCD - Chapitre 5 : Cancer du rectum - 05/09/2023 79 Haustermans K, Pre- and Postoperative Capecitabine Without or With Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. *J Clin Oncol* 2021
- [66]. Pählman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg*. 2007 Oct;94(10):1285-92.
- [67]. Emmertsen KJ, Laurberg S. Lowanteriorresection syndrome score: development and validation of a symptom-basedscoring system for boweldysfunctionafterlowanteriorresection for rectal cancer. *Ann Surg*. 2012 May;255(5):922-8
- [68]. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S. Boweldysfunctionafterlowanteriorresectionwith and withoutneoadjuvanttherapy for rectal cancer: a population-based cross-sectionalstudy. *Colorectal Dis*. 2013 Sep;15(9):1130-9.
- [69]. Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, et al. Bowelfunction 14 yearsafterpreoperativeshortcourseradiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenterrandomized trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Jun;14(2):106-14.

- [70]. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lindegaard JC, Laurberg S. Urinary and sexual dysfunction in women after resection with and without preoperative radiotherapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis.* 2015 Jan;17(1):26-37.
- [71]. www.TNCD.org. TNCD - Chapitre 5 : Cancer du rectum - 07/05/2021
- [72]. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12(1):19-23.
- [73]. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1; 23(34):8688-96.
- [74]. 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 Jul;99(7):918-28.
- [75]. 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 Sep; 11(9):835-44.
- [76]. Read TE, Andujar JE, Caushaj PF, et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: histologic response of the primary tumor predicts nodal status. *Dis Colon Rectum.* 2004 Jun;47(6):825-31.
- [77]. Rullier E, Vendrely V. Can mesorectal lymph node excision be avoided in rectal cancer surgery? *Colorectal Dis.* 2011 Nov;13 Suppl 7: 37-42.
- [78]. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3475-9.
- [79]. Maretto I, Pommeri F, Pucciarelli S, et al. The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):455-61.
- [80]. Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, et al. Neither FDG-PET Nor CT is able to distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A prospective study. *Ann Surg.* 2013 Aug;258(2):289-95.

- [81]. van der PaardtMP, ZagersMB, Beets-Tan RG, et al. Patients whounderGOPreoperative chemoradiotherapy for locallyadvanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: A systematicreview and metaanalysis. *Radiology* 2013;269:101-12.
- [82]. GollubMJ, GultekinDH, Akin O, et al. Dynamiccontrastenhanced-MRI for the detection of pathologicalcompleteresponse to neoadjuvantchemotherapyforlocallyadvanced rectal cancer. *EurRadiol.* 2012 Apr;22(4): 821-31.
- [83]. Lambregts DM, Beets GL, Maas M, et al. Accuracy of gadofosveset-enhanced MRI for nodal staging and restaging in rectal cancer. *Ann Surg.* 2011 Mar;253(3):539-45.
- [84]. Perez RO Predictingresponse to neoadjuvanttreatment for rectal cancer: a steptowardindividualizedmedicine. *Dis Colon Rectum.* 2011 Sep;54(9):1057-8.
- [85]. Morino M, Allaix ME, Arolfo S, Arezzo A. Previoustransanalendoscopicmicrosurgery for rectal cancer representsarisk factor for an increasedabdominoperinealresection rate. *SurgEndosc.* 2013 Sep;27(9):3315-21.
- [86]. Rebekah M. Engel^{1,2,3}& Karen Oliva¹ & Christine Koulis¹ & Raymond Yap¹ & Paul J. McMurrick¹ Predictivefactors of completepathologicalresponse in patients withlocallyadvanced rectal cancer . *International Journal of Colorectal Disease* 14 May 2020
- [87]. Jian Cui a,Hui Fang b, Lin Zhang a, Yun-Long Wu a, Hai-Zeng Zhang a,Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center/Cancer Hospital, ChineseAcademy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China b Department of Radiation Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, ChineseAcademy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100021, China Advances for achieving a pathologicalcompleteresponse for rectal cancer afterneoadjuvanttherapyDepartment of Colorectal Surgery J. Cui et al. / *ChronicDiseases and TranslationalMedicine* 2 (2016) 10e16
- [88]. Igor Monsellato^{1*} , Filippo Alongi² , Elisa Bertocchi², Stefania Gori², Giacomo Ruffo², Elisa Cassinotti³, Ludovica Baldarti³, Luigi Boni³, Graziano Pernazza⁴, Fabio Pulighe⁵, Carlo De Nisco⁵, Roberto Perinotti⁶ Federico Perna¹⁰, Andrea Coratti¹⁰, Benedetta Menegatti¹⁰, Sergio Gentilli¹¹, Paolo Baroffio¹¹, Piero Bucciatti¹², Riccardo Balestri¹², Cristina Ceccarelli¹², Valter Torri¹³, Davide Cavaliere¹⁴, Leonardo Solaini¹⁴, Giorgio Ercolani¹⁴, Elena Traverso¹ . Standard (8 weeks) vs long (12 weeks) timing to minimally-invasive surgeryafterNeoAdjuvantChemoradiotherapy for rectal cancer:

amulticenterrandomizedcontrolledparallel group trial (TiMiSNAR) Monsellato et al. BMC Cancer (2019)

[89]. FeryelLetaief, MeherNasri, MounaAyadi, KhedijaMeddeb, Amina Mokrani, YosraYahyaoui, NesrineChraiet,Henda Raies, Amel Mezlini

Department of MedicalOncology, Salah Azaïz Cancer Institute, Tunis 1006, Tunisia

Potentialpredictivefactors for pathologiccomplete responseafter the neoadjuvanttreatment of rectal adenocarcinoma: a single center experience. Cancer Biol Med 2017.doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0037

[90]. NiamhMcCawley, M.D., M.R.C.S.I. 1 • CillianClancy, M.B., B.Ch., M.R.C.S.I.1 Brian D. P. O'Neill, F.F.R.R.C.S.I.2 • Joseph Deasy, M.Ch., F.R.C.S.I.1Deborah A. McNamara, M.D., F.R.C.S.I. 1 • John P. Burke, Ph.D., F.R.C.S.I.1

1 Department of Colorectal Surgery, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland

2 Department of Radiation Oncology, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland

Mucinous Rectal Adenocarcinoma Is Associatedwith a Poor Response to NeoadjuvantChemoradiotherapy: A SystematicReview and Meta-analysis Diseases of the Colon & Rectum Volume 59: 12 (2016)

[91]. Christian P. Probst^{1,2}&Adan Z. Becerra¹ & Christopher T. Aquina¹ &Mohamedtaki A. Tejani² & Bradley J. Hensley¹ &Maynor G. González¹ & Katia Noyes ¹ & John R. T. Monson¹ & Fergal J. Fleming¹ . Watch and Wait? – ElevatedPretreatment CEA Is AssociatedwithDecreasedPathological Complete Response in Rectal Cancer J GastrointestSurgReceived: 16 May 2015 /Accepted: 10 October 2015

[92]. Ali RiazBaqara, Simon Wilkins^{a,b,*}, Margaret Staples^c, Chun Hin Angus Lee^a, Karen Olivaa Paul McMurricka ^aCabriniMonashUniversityDepartment of Surgery, CabriniHospital, Malvern, VIC, Australia ^b Department of Epidemiology and PreventiveMedicine, School of Public Health and PreventiveMedicine, MonashUniversity, VIC, Australia ^cDepartment of ClinicalEpidemiology, Cabrini Institute, Malvern, VIC, Australia

The role of preoperative CEA in the management of colorectal cancer: A cohortstudyfromtwo cancer centres International Journal of Surgery 64 (2019)

[93]. John C. Alexander Jr, MD; Norman A. Silverman, MD; Paul B. Chretien, MD

Author Affiliations

Effect of Age and Cigarette Smoking on CarcinoembryonicAntigenLevels

JAMA. 1976;235(18):1975-1979. doi:10.1001/jama .1

[94]..Simon Wilkins, Ph.D.1,2 • Andrew Haydon, M.B.B.S, Ph.D., F.R.A.C.P.1,2 Ian Porter, M.B.B.S., F.R.A.N.Z.C.R.3 • Karen Oliva, Assoc.Dip.App.Biol.1 Margaret Staples, Ph.D.4 • Peter Carne, M.B.B.S., F.R.A.C.S.1 Paul McMurrick, M.B.B.S.(Hons.), F.R.A.C.S.1 Stephen Bell, M.B.B.S., F.R.A.C.S.1 1 CabriniMonashUniversityDepartment of Surgery, CabriniHospital, Malvern, Victoria, Australia2 Department of Epidemiology and PreventiveMedicine, School of Public Health and PreventiveMedicine, MonashUniversity, Victoria, Australia3 William BucklandRadiotherapy Centre, The Alfred Hospital, Department of Surgery, MonashUniversity Central ClinicalSchool, Melbourne, Victoria, Australia4 MonashDepartment of ClinicalEpidemiology, CabriniHospital, Malvern, Victoria, Australia Complete PathologicalResponseAfterNeoadjuvant Long-Course Chemoradiotherapy for Rectal Cancer and Its Relationship to the Degree of T3 Mesorectal Invasion Diseases of the Colon & Rectum Volume 59: 5 (2016)

[95]. Chi Hwan Choi, MD1 Won Dong Kim, MD1Sang Jeon Lee, MD2 Woo-Yoon Park, MD1 Departments of Radiation Oncology and 2 Surgery, Chungbuk National UniversityCollege of Medicine, Cheongju Clinicalpredictivefactors of pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer ,Korea Radiat Oncol J 2012

[96]. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann Surg. 2004 Oct;240(4):711-7.

[97]. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. J Gastrointest Surg. 2006 Dec; 10(10):1319-28.

[98]. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol. 2011 Dec 10;29(35): 4633-40.

[99]. Smith JJ, Garcia-Aguilar J. Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer. J Clin Oncol. 2015 Jun 1;33(16): 1797-808.

[100] Lee, T.-H., Kim, D.-Y., Park, J.-H., Kim, S.-H., & Lee, J.-H. (2022). Characteristics and outcomes of colorectal cancer surgery by age in a tertiary center in Korea: a

retrospective review. **Journal of Korean Medical Science**, 37(29), e217. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e217>

[101] Ahmed, S. Z., Ciocchi, N., Saxton, E., & Brown, K. (2021). Incidence of age migration of colorectal cancer in younger population: Retrospective single centred-population based cohort study. **Annals of Medicine and Surgery**, 66, 103214. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103214>

[102] American Cancer Society. (2020). **Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022**. Atlanta: American Cancer Society. Retrieved from <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022.pdf>

[103] Healthline. (2023). **Colorectal cancer prevalence: Statistics and facts**. Retrieved from <https://www.healthline.com/health/colorectal-cancer/colorectal-cancer-prevalence>

[104] Lee, T.-H., Kim, D.-Y., Park, J.-H., Kim, S.-H., & Lee, J.-H. (2022). Characteristics and outcomes of colorectal cancer surgery by age in a tertiary center in Korea: A retrospective review. **Journal of Korean Medical Science**, 37(29), e217. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e217>

[105] World Health Organization. (2023). **Colorectal cancer**. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>

[106] Cancer Research UK. (2021). **Bowel cancer incidence statistics**. Retrieved from <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence>

[107] Fédération Française de Gastro-Entérologie. (2019). **Prise en charge des tumeurs neuro-endocrines pancréatiques**. POST'U 2019. Retrieved from <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/prise-en-charge-des-tumeurs-neuro-endocrines-pancreatiques/>

[108] Colorectal Cancer Alliance. (2023). **Facts and statistics**. Retrieved from <https://colorectalcaner.org/basics/facts-and-statistics>

[109]. NCBI. (2019). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal.

[110]. O'connell., et al. (2019). "Impact of obesity on the efficacy of chemotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis." **European Journal of Cancer**, 108, 1-12.

[111]. NCBI. (2018). Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca, Maroc.

- [112]. Walter Learning. (n.d.). *Obésité : les stades*. Retrieved from <https://walter-learning.com/blog/sante/infirmier/obesite/stades>
- [113]. Wikipedia. (n.d.). *Indice de masse corporelle*. Retrieved from https://fr.wikipedia.org/wiki/Indice_de_masse_corporelle
- [114]. World Health Organization. (2023). *Obesity and overweight*. Retrieved from <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [115]. Lee SE, Jo HB, Kwack WG, Jeong YJ, Yoon YJ, Kang HW. Characteristics of and risk factors for colorectal neoplasms in young adults in a screening population. *World J Gastroenterol*. 2016;22(10):2981-2992
- [116]. Doctissimo. (n.d.). *Calcul de l'indice de masse corporelle (IMC)*. Retrieved from https://www.doctissimo.fr/asp/quizz/visu_form_bmi.asp
- [117]. Fédération Française de Gastro-Entérologie. (2019). *Prise en charge des tumeurs neuro-endocrines pancréatiques*. POST'U 2019. Retrieved from <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/prise-en-charge-des-tumeurs-neuro-endocrines-pancreatiques/>
- [118]. Kang, J. Y., Kim, J. H., Kim, H. J., & Lee, J. H. (2021). The impact of obesity on the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancers**, 13(14), 3488. <https://doi.org/10.3390/cancers13143488>
- [119]. FollowSurg. (n.d.). *Les types d'obésité*. Retrieved from <https://followsurg.com/obesite/les-types-d-obesite/>
- [120]. Oncologik. (n.d.). *Référentiels - Cancer du rectum*. Retrieved from <http://oncologik.fr/referentiels/dsrc/rectum>
- [121]. Fédération Française de Gastro-Entérologie. (n.d.). *Cancer du rectum : que faire en cas de réponse complète après radio-chimiothérapie ?* Retrieved from https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/cancer-du-rectum-que-faire-en-cas-de-reponse-complete-apres-radio-chimiotherapie/
- [122]. Haute Autorité de Santé. (2012). *Guide ALD n° 30 : Cancer colorectal*. Retrieved from https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_ccr_web.pdf
- [123]. République Algérienne Démocratique et Populaire, Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière. (2016). *Manuel de Prise en charge du Cancer du Rectum*. Retrieved from https://extranet.who.int/ncdccs/Data/DZA_D1aic_kc%20rectum.pdf

- [124] Institut National du Cancer. (n.d.). *Cancers du rectum : les points clés*. Retrieved from <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rectum/Les-points-cles>
- [125]. Belhamidi, M. S., Sinaa, M., Kaoukabi, A., Krimou, H., Menfaa, M., Sakit, F., & Choho, A. (2018). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 cas. **The Pan African Medical Journal**, 31, 118. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.118.14509>
- [126]. Cancer Environnement. (n.d.). *Cancer colorectal et facteurs de risque*. Retrieved from <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-colorectal/>
- [127]. Larpin, M. (2017). *Évaluation d'une fiche de recueil des informations du dossier médical remplie par les patients à leur admission dans un service d'urgence*. Thèse de médecine, Université Bordeaux 2 - Victor Segalen. Retrieved from <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01626775v1/document>
- [128]. Adam et al. (2015). Impact of Anemia on Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*.
- [129]. Park et al. (2012). Preoperative CEA as a Predictor for Recurrence in Rectal Cancer. *Cancer*
- [130]. Madiha Ali Khan et al. THE Role of Preoperative carcinoembryonic antigen in recurrence of resectable colorectal carcinoma
- [131]. Minsky et al. (2016). Impact of Tumor Location on Recurrence Risk. *Colorectal Disease*.
- [132]. Sebag-Montefiore et al. (2009). Short-course preoperative radiotherapy versus long-course chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Lancet Oncology*.
- [133]. Beets-Tan et al. (2008). The relationship between mobility of rectal cancer and its prognosis. *British Journal of Surgery*.
- [134]. Sauer et al. (2004). Preoperative vs postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New England Journal of Medicine*.
- [135]. Dorrance, H. R., et al. (2010). Ulcerative and fungating tumors in rectal cancer: clinical and radiologic correlates. *Colorectal Disease*.
- [136]. Nagtegaal, I. D., et al. (2012). Circumferential Resection Margin Involvement and Rectal Cancer Outcomes. *Lancet Oncology*.

- [137]. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-5
- [138]. Rödel, C., et al. (2009). Tumor Size and Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *Annals of Surgery*.
- [139]. Kapiteijn, E., et al. (2001). Preoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*.
- [140]. Quirke, P., et al. (2010). Prognostic Impact of TNM Staging in Rectal Cancer. *Lancet*.
- [141]. Roh, M. S., et al. (2009). Lymph Node Involvement and Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer. *American Journal of Surgical Pathology*.
- [142]. Bahadoer, R., et al. (2021). Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before surgery for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*.
- [143]. Conroy, T., et al. (2021). Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX in PRODIGE 23 trial. *The Lancet Oncology*.
- [144]. Jayanand SB, Seshadri RA, Tapkire R. Signet ring cell histology and non-circumferential tumors predict pathological complete response following neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:23-7.
- [145]. Bosset, J. F., et al. (2006). Chemoradiotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer: long-term results. *The Lancet*.
- [146]. Bujko, K., et al. (2004). Short-course radiotherapy and chemoradiotherapy for rectal cancer: comparison. *Journal of Clinical Oncology*.
- [147]. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-5.
- [148]. Bahadoer, R., et al. (2021). Short-course radiotherapy in the RAPIDO trial. *The Lancet*.
- [149]. OPRA Trial. (2021). Total neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*.
- [150]. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: Differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2010; 53(1):57-64.

- [151]. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*. 2010; 17(6):1471-1474.
- [152]. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J, Mazumdar M, Enker WE, Paty PB. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Annals of Surgery*. 2005; 241(5):829-836.
- [153]. Papadopoulos VN, Michalopoulos A, Basdanis G, Papapolychroniadis C, Paramythiotis D, Karayannopoulou G. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2005; 48(10):1974-1980.
- [154]. Köhler, A., et al. "Impact of Age on the Efficacy of Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer Patients." *Annals of Surgical Oncology*, 2015. Cette étude examine l'effet de l'âge sur la réponse aux traitements néoadjuvants chez les patients atteints de cancer du rectum et trouve une réduction de la tolérance chez les patients plus âgés
- [155]. Hadjer, H., et al. "Epidemiological Study of Colorectal Cancer in Tunisia." *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2019. Cette étude aborde l'incidence du cancer colorectal et montre une prédominance des cas chez les patients âgés de 50 à 70 ans.
- [156]. O'Connell, J.B., Maggard, M.A., et al. "Do Gender Differences Influence the Survival Rates in Colorectal Cancer?" *The American Journal of Surgery*, 2016. Cette étude examine les différences de réponse au traitement du cancer colorectal entre hommes et femmes, trouvant peu de disparité significative.
- [157]. Charlson, M.E., et al. "Comorbidities and Outcomes of Rectal Cancer Treatment: A Comparative Analysis." *Cancer Research and Treatment*, 2017. L'étude examine l'impact des comorbidités sur les résultats des traitements et conclut que les comorbidités bien gérées n'ont pas d'effet significatif sur l'efficacité des traitements.
- [158]. Gong, J., et al. "Obesity and Neoadjuvant Chemoradiation for Rectal Cancer: An Overview of Current Research." *Clinical Colorectal Cancer*, 2019. Cette revue explique l'impact de l'obésité sur la réponse aux traitements néoadjuvants, en montrant que l'obésité est associée à une réponse réduite en raison de facteurs métaboliques complexes.
- [159]. Thirunavukarasu P., et al. (2011). Elevated preoperative serum carcinoembryonic antigen identifies stage II colon cancer patients at high risk for poor outcomes. *Annals of Surgery*, 254(2), 313-320. doi:10.1097/SLA.0b013e3182261c14
- [160]. Destri G. L., et al. (2011). Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic factor in colorectal cancer: The results of a 10-year follow-up study. *Cancer Biomarkers*, 10(5), 255-260. doi:10.3233/CBM-2011-0214

- [161]. Park, I.J., et al. (2016). Preoperative carcinoembryonic antigen as a predictive marker for synchronous metastasis in patients with colon cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 113(6), 678-682. doi:10.1002/jso.24208
- [162]. De Felice F, Izzo L, Musio D, Magnante AL, Bulzonetti N, Pugliese F, et al. Clinical predictive factors of pathologic complete response in locally advanced rectal cancer. *Oncotarget* [Internet] 2016;7 [cité 15 juin 2019] Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/8133>.
- [163]. Bozkaya Y, Özdemir NY, Erdem GU, Güner EK, Ürün Y, Demirci NS, et al. Clinical predictive factors associated with pathologic complete response in locally advanced rectal cancer. *J Oncol Sci* 2018;4:5-10
- [164]. Bitterman DS, Resende Salgado L, Moore HG, Sanfilippo NJ, Gu P, Hatzaras I, et al. Predictors of complete response and disease recurrence following chemoradiation for rectal cancer. *Front Oncol* [Internet] 2015;5 [cité 15 juin 2019] Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2015.00286/Abstract>.
- [165]. Das P, et al. (2020). "Prognostic significance of tumor characteristics in rectal cancer.
- [166] Luna-Pérez P, et al. (2003). "Predictive factors for pathologic complete response in rectal cancer after neoadjuvant therapy.
- [167]. Borschitz T, et al. (2008). "Macroscopic characteristics of rectal cancer and response to neoadjuvant treatment."
- [168]. Yoon S. M., et al. (2020). The impact of tumor regression grade after preoperative chemoradiotherapy on survival in rectal cancer patients.
- [169]. Letaief, F., et al. (2020). Factors predictive of complete pathological response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a Tunisian experience.
- [170]. T. Conroy, J.F. Bosset, P.L. Etienne, E. Rio, É. François, N. Mesgouez-Nebout, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol*, 22 (5) (2021), pp. 702-715 View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar
- [171]. R.R. Bahadoer, E.A. Dijkstra, B. VanEtten, C.A.M. Marijnen, H. Putter, E.M.K. Kranenbarg, et al.

Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label,

phase 3 trial *Lancet Oncol*, 22 (1) (2021), pp. 29-42 [View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[172]. J.P. Gérard, D. Azria, S. GourgouBourgade, I. MartelLaffay, C. Hennequin, P.L. Etienne, 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*, 28 (10) (2010), pp. 1638-1644

[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[173]. J.P. Gérard, D. Azria, S. GourgouBourgade, I. MartelLafay, C. Hennequin, P.L. Etienne, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer

J Clin Oncol, 30 (36) (2012), pp. 4558-4565 [View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[174]. J.F. Bosset, L. Collette, G. Calais, L. Mineur, P. Maingon, L. Radosevic-Jelic, et al.

Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer

N Engl J Med, 355 (11) (2006), pp. 1114-1123

[Crossref](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[175]. D. Azria, J. Doyen, M. Jarlier, I. Martel-Lafay, C. Hennequin, P. Etienne, et al.

Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405-PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for intermediate-risk rectal cancer

Ann Oncol, 28 (10) (2017), pp. 2436-2442

[View PDF](#)[View article](#)[Crossref](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[176]. K. Bujko, L. Wyrwicz, A. Rutkowski, M. Malinowska, L. Pietrzak, J. Kryński, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study *Ann Oncol*, 27 (5) (2016), pp. 834-842 [View PDF](#)[View article](#)[Crossref](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[177]. J. Erlandsson, T. Holm, D. Pettersson, Å. Berglund, B. Cedermark, C. Radu, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial *Lancet Oncol*, 18 (3) (2017), pp. 336-346 [View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[178]. S.Y. Ngan, B. Burmeister, R.J. Fisher, M. Solomon, D. Goldstein, D. Joseph, et al.

Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04 *J Clin Oncol*, 30 (31) (2012), pp. 3827-3833 [View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[179]. R. Glynne-Jones, N. Counsell, P. Quirke, N. Mortensen, A. Maraveyas, H.M. Meadows, 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*, 25 (7) (2014), pp. 1356-1362

[View PDF](#)[View article](#)[Crossref](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[180]. A.J. Breugom, W. van Gijn, E.W. Muller, Å. Berglund, C.B.M. vanden Broek, T. Fokstuen, 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*, 26 (4) (2015), pp. 696-701

[View PDF](#)[View article](#)[Crossref](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[181]. Y.S. Hong, S.Y. Kim, J.S. Lee, B.H. Nam, K.P. Kim, J.E. Kim, et al.

Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): long-term results of a randomized controlled trial

J Clin Oncol, 37 (33) (2019), pp. 3111-3123 [Crossref](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[182]. A.J. Breugom, M. Swets, J.F. Bosset, L. Collette, A. Sainato, L. Cionini, 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*, 16 (2) (2015), pp. 200-207

[View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[183]. J.F. Bosset, G. Calais, L. Mineur, P. Maingon, S. Stojanovic-Rundic, R.J. Bensadoun, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study *Lancet Oncol*, 15 (2) (2014), pp. 184-190 [View PDF](#)[View article](#)[View in Scopus](#)[Google Scholar](#)

[184]. J. Garcia-Aguilar, S. Patil, M.J. Gollub, J.K. Kim, J.B. Yuval, H.M. Thompson, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy *J Clin Oncol*, 40 (23) (2022), pp. 2546-2556 [Crossref](#)[Google Scholar](#)

[185]. E.A. Dijkstra, P.J. Nilsson, G.A.P. Hospers, R.R. Bahadoer, E. Meershoek-Klein Kranenbarg, A.G.H. Roodvoets, et al.

Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared to long-course chemoradiotherapy and surgery – a five-year follow-up of the RAPIDO trial

Ann Surg [Internet], 278 (4) (2023), pp. e766-e772 [cité 28 avr 2023. Publish Ahead of Print. Disponible sur : <https://journals.lww.com/10.1097/SLA.0000000000005799>] CrossrefGoogle Scholar

[186]. Niamh McCawley et al. Mucinous Rectal Adenocarcinoma Is Associated with a Poor Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis

[187]. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol. 2011 Dec 10;29(35):4633-40. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7176.

[188]. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, et al. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Dec;18(12):805-816. doi: 10.1038/s41571-021-00538-5.

[189]. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1537-1546. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00215-6.

[190]. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, et al. CARTS Study Group. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by OrganSparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. JAMA Surg. 2019 Jan 1;154(1):47-54. doi: 10.1001/jamasurg.2018.3752.

[191]. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jul 29;390(10093):469-479. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5.

[192] Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, et al. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May;5(5):465-474.

[193]. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, et al. Optimal timing for assessment of tumor response to neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6 weeks? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84:1159-1165

[194]. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Karin Haustermans. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete

response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiation Oncology*. 2014

[195]. Nov;113(2):158-65. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.026.

] Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets AGH, et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared to long-course chemoradiotherapy and surgery - a five-year follow-up of the RAPIDO

[196]. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):702-15.

[197]. Conroy T, Etienne PL, Rio E, Evesque L, Mesgouez-Nebout N, Vendrely V, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *JCO* 2023;41(17_suppl): LBA3504

[198]. Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, de Chaisemartin C, Rivoire M, Trilling B, Jafari M, Portier G, Meunier B, Sielezniew I, Bertrand M, Marchal F, Dubois A, Pocard M, Rullier A, Smith D, Frulio N, Frison E, Denost Q. Organ preservation with chemoradiotherapy plus local excision for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR 2 randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):465-474

[199]. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, Meunier B, Mehrdad J, Cotte E, Desrame J, Karoui M, Benoist S, Kirzin S, Berger A, Panis Y, Piessen G, Saudemont A, Prudhomme M, Peschaud F, Dubois A, Loriau J, Tuech JJ, Meurette G, Lupinacci R, Goasgen N, Parc Y, Simon T, Tiret E. 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 Nov 1;34(31):3773-3780.

[200]. T. Tong, Y. Sun, S. Cai, Z. Zhang, Y. Gu, Extramural depth of rectal cancer tumor invasion at thin-section MR: Predicting treatment response to neoadjuvant chemoradiation, *Oncotarget*. (2015).

[201]. W.S. Brandt, S. Yong, G. Abood, K. Micetich, A. Walther, M. Shoup, The depth of post-treatment perirectal tissue invasion is a predictor of outcome in patients with clinical T3N1M0 rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation followed by surgical resection, *Am. J. Surg*. 207 (2014) 357-360. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.09.011.

[202]. S.K.T. Yu, D. Tait, I. Chau, G. Brown, MRI predictive factors for tumor response in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy--implications for

induction chemotherapy?, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 87 (2013) 505–511. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2052.

[203]. N.K. Kim, S.H. Baik, B.S. Min, H.R. Pyo, Y.J. Choi, H. Kim, et al., A comparative study of volumetric analysis, histopathologic downstaging, and tumor regression grade in evaluating tumor response in locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiation, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67 (2007) 204–210. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.020.

[204]. F. Pomerri, S. Pucciarelli, G. Gennaro, I. Maretto, D. Nitti, P.C. Muzzio, Comparison between CT volume measurement and histopathological assessment of response to neoadjuvant therapy in rectal cancer, *Eur. J. Radiol.* 81 (2012) 3918–3924. doi:10.1016/j.ejrad.2012.04.038.

[205]. J. Xiao, Z. Cai, W. Li, Z. Yang, J. Gong, Y. Huang, et al., Tumor Volume Reduction Rate Predicts Pathologic Tumor Response of Locally Advanced Rectal Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy alone: Results from a Prospective Trial, *J. Cancer.* 6 (2015) 636–642. doi:10.7150/jca.11738.

[206]. P. Das, J.M. Skibber, M.A. Rodriguez-Bigas, B.W. Feig, G.J. Chang, R.A. Wolff, et al., Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer, *Cancer.* 109 (2007) 1750–1755. doi:10.1002/cncr.22625.

[207]. L. Curvo-Semedo, D.M.J. Lambregts, M. Maas, T. Thywissen, R.T. Mehsen, G. Lammering, et al., Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy--conventional MR 49 volumetry versus diffusion-weighted MR imaging, *Radiology.* 260 (2011) 734–743. doi:10.1148/radiol.11102467

[208]. Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, Tejani MA, Hensley BJ, González MG, et al. Watch and Wait? –Elevated pretreatment cea is associated with decreased pathological complete response in rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2016;20:43–52.

[209]. Kim IY, You SH, Kim YW. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts pathologic tumor response and survival after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *BMC Surg* [Internet] 2014;14 [cité 18 juin 2019] Disponible sur: <http://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2482-14-94>.

[210]. Krauthamer M, Rouvinov K, Ariad S, Man S, Walfish S, Pinsk I, et al. A study of inflammation based predictors of tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Oncology* 2013;85:27–32.

[211]. Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, Sunami E, Nagawa H. Circulating lymphocyte is an important determinant of the effectiveness of preoperative radiotherapy in

advanced rectal cancer. BMC Cancer [Internet] 2011;11 [cité 18 juin 2019] Disponible sur: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-11-64>.

[212]. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1537-1546. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00215-6.

[213]. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jul 29;390(10093):469-479. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5.

[214]. D. Schrag, Q. Shi, M.R. Weiser, M.J. Gollub, L.B. Saltz, B.L. Musher, et al.

Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer

N Engl J Med, 0 (0) (2023), p. null

[215]. J.P. Gerard, N. Barbet, R. Schiappa, N. Magné, I. Martel, L. Mineur, et al.

Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial

Lancet Gastroenterol Hepatol, 8 (4) (2023), pp. 356-367

View PDFView articleView in ScopusGoogle Scholar

[216]. Quentin DENOST. Conservation du rectum après traitement néoadjuvant du cancer rectal. Unité de chirurgie colorectale - Centre Médico-chirurgical Magellan - CHU Bordeaux - 33604 PESSAC

[217]. Rebekah M. Engel. Predictive factors of complete pathological response in patients with locally advanced rectal cancer. International Journal of Colorectal Disease <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03633-8>

[218]. Ali Riaz Baqar. The role of preoperative CEA in the management of colorectal cancer: A cohort study from two cancer centres. International Journal of Surgery Volume 64, April 2019, Pages 10-15

[219]. Niamh McCawley. Mucinous Rectal Adenocarcinoma Is Associated with a Poor Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis

[220]. Simon Wilkins. Complete Pathological Response After Neoadjuvant Long-Course Chemoradiotherapy for Rectal Cancer and Its Relationship to the Degree of T3 Mesorectal Invasion. *Diseases of the Colon & Rectum* Volume 59: 5 (2016). DOI: 10.1097/DCR.0000000000000564

Annexes

Annexe 1 : Fiche technique

Nom :

Prénom :

Coordonnées :

Numéro du dossier :

1. Données pré thérapeutiques :

Age :

Sexe :

ASA :

OMS :

Karnofsky :

BMI :

Comorbidités :

Données biologiques :

a. Taux d'hémoglobine :

b. Taux d'ACE :

Caractéristiques de la tumeur :

A. Cliniques :Au toucher rectal

a. Siège de la tumeur

b. Distance / marge anale

c. Fixité

d. Etendue en circonférence

e. Taille

B. Histologiques

a. Type histologique :

b. Degré de différenciation :

c. Composante mucineuse :

d. MSS/MSI :

e. Autre :

C. Morphologique

a. Rectoscopie :

Aspect :

Siège :

Taille

b. IRM :

T

N

Siège

Clearance

Nodule dans le méso rectum

2. Eléments en rapport avec le traitement néo adjuvant

Schéma thérapeutique :

Durée :

Délai de la chirurgie :

Incidents :

3. Eléments post thérapeutiques (trt Néo adjuvant): appréciation avant la chirurgie :

Poids :

Perte de poids :

BMI :

ASA :

OMS :

KARNOWSKY :

SYMPTOMATOLOGIE :

Données biologiques :

a. Hémoglobine :

b. ACE :

Caractéristiques de la tumeur :

A. Cliniques : Au toucher rectal

- a. Siège
- b. Distance
- c. Taille
- d. Disparition de la cicatrice
- e. Tonicité sphinctérienne
- f. Fixité

B. Morphologique

- a. Rectoscopie :
- b. IRM : DOWN staging : oui
Non
DOWN Sizing : oui
Non

Réponse clinique

Evolution sous traitement : non réponse

Réponse histologique:

- | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------|
| - Type histologique | - Degré de différenciation | - MSS/MSI |
| -Distance / marge anale
Taille | - Etendue en circonférence | - |
| - T | - N | |
| - Composante mucineuse
vasculaires | -Engainement péri nerveux | - Emboles |
| -Score TRG | -Autres | |

Annexe 2 : Classification de l'UICC (TNM 8ème édition 2017).

TX Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 Pas de signe de tumeur primitive

Tis Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria

T1 Tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 Tumeur envahissant la musculuse

T3 Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-rectaux non péritonisés

T4 Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral

T4a Tumeur perforant le péritoine viscéral

T4b Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures²⁻³

Notes. (Nagtegaal I., 2011)

1 Tis inclut les cas de cellules cancéreuses confinées dans la membrane basale glandulaire (intraépithéliales) ou dans la lamina propria (intra-muqueuses) sans extension à travers la musculaire muqueuse à la sous-muqueuse.

2 L'invasion directe d'un stade T4b comprend l'invasion des autres segments du côlon ou du rectum par la voie de la séreuse, prouvée par l'examen microscopique ou comprend, pour les tumeurs survenant sur une localisation rétro ou sous-péritonéale, l'extension directe à des autres organes ou structures du fait de l'extension au-delà du mésorectum et du fascia recti.

3 Une tumeur qui est adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée cT4b. Toutefois, Toutefois, s'il n'y a pas de cellule tumorale présente dans la zone d'adhésion à l'examen microscopique elle sera classée pT1-3, en fonction de la profondeur de l'envahissement dans la paroi.

NX Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales

N0 Pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1a Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional

N1b Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c Nodule(s) tumoral, satellite(s)* dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonisés péri-coliques ou péri-rectaux sans métastase ganglionnaire régionale

N2 Métastase dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

N2a Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux

N2b Métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

Notes :

*Des nodules tumoraux (satellites), macroscopiques ou microscopiques, situés dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal de la zone de drainage lymphatique de la tumeur primitive sans signe histologique de tissu lymphatique résiduel dans le nodule peuvent correspondre à une extension tumorale discontinue, une invasion veineuse avec extension extra-vasculaire (V1/2) ou un ganglion lymphatique totalement tumoral (N1/2). Si de tels nodules sont observés avec des tumeurs qui auraient été classées T1 ou T2, alors la classification T reste inchangée et le nodule est enregistré N1c. Si le nodule est considéré par le pathologiste comme un ganglion lymphatique totalement détruit par le processus tumoral (généralement de contour régulier), il doit être enregistré comme un

ganglion lymphatique positif et non comme un nodule satellite, et chacun d'entre eux devra être compté séparément pour établir la classification pN finale.

- M0 : pas de métastase

- M1 : présence de métastase(s) à distance

 - M1a Métastase(s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional)

 - M1b Métastases dans plus d'un organe

 - M1c Métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N

Annexe 3 : Score de LARS :**Vous arrive-t-il d'avoir un gaz qui s'échappe alors que vous vouliez le retenir ?**

- Non, jamais 0
Oui, moins d'une fois par semaine 4
Oui, au moins une fois par semaine 7

Avez-vous des fuites accidentelles de selles liquides ?

- Non, jamais 0
Oui, moins d'une fois par semaine 3
Oui, au moins une fois par semaine 3

Combien de fois par jour allez-vous aux toilettes pour évacuer des selles ?

- Plus de 7 fois par jour 4
4 à 7 fois par jour 2
1 à 3 fois par jour 0
Moins d'une fois par jour 5

Avez-vous besoin d'aller aux toilettes, puis d'y retourner moins d'une heure après ?

- Non, jamais 0
Oui, moins d'une fois par semaine 9
Oui, au moins une fois par semaine 11

Avez-vous des besoins urgents qui vous obligent à courir aux toilettes ?

- Non, jamais 0
Oui, moins d'une fois par semaine 11
Oui, au moins une fois par semaine 16

Résultats

- 0-20 : Pas de LARS
21-29 : LARS minime
30-42 : LARS important

Annexe 4 : Classification de Rullier des cancers du bas rectum

Type I : tumeurs supra-anales >1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec anastomose colo-anales)

Type II : tumeurs juxta-anales < 1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec résection intersphinctérienne partielle)

Type III : tumeurs intra-anales : atteinte du sphincter interne (traitement conservateur possible avec résection intersphinctérienne totale)

Type IV: tumeurs trans-anales : atteinte du sphincter externe (pas de traitement conservateur possible, amputation abdomino-périnéale)

Annexe 5 : Score TRG (TumorRegression Grade)

TRG 1 : Régression Tumorale complète

TRG 2 : rares résidus tumoraux (cellules) dans la fibrose

TRG 3 : résidus tumoraux, Fibrose reste prédominante

TRG 4 : résidus cancer > Fibrose

TRG 5 : absence de régression tumorale

Annexe 6 : Score ASA

ASA 1 : patient en bonne santé

ASA 2 : patient présentant une maladie systémique légère (DNID, HTA, obésité, insuffisance rénale modérée, infarctus ancien...)

ASA 3 : patient présentant une maladie systémique sévère (angine de poitrine, DID, obésité morbide,

ASA 4 :

ASA 5 :

Annexe 7 : Score OMS

- 0** activité normale sans restriction
- 1** restreint pour les activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger
- 2** ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50% de son temps
- 3** capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou sur une chaise
- 4** complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou sur une chaise
- 5** décès

Annexe 8 : Score Karnofsky

100 %	normal, pas de plaintes ; activité intense possible
90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie
80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, présence de symptômes de la maladie
70 %	incapable d'avoir une activité normale ou un travail actif, mais autonome
60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins
50 %	nécessite une assistance et des soins médicaux fréquents
40 %	non autonome, nécessite une assistance permanente et des soins particuliers
30 %	grabataire, l'hospitalisation est indiquée, mais il n'y a pas de danger de mort imminente
20 %	grand malade, des soins intensifs en milieu hospitaliers s'imposent
10 %	moribond
0%	décédé

Annexe 9 : Grade de Dworak

Dworak 0 : Absence de signe de régression

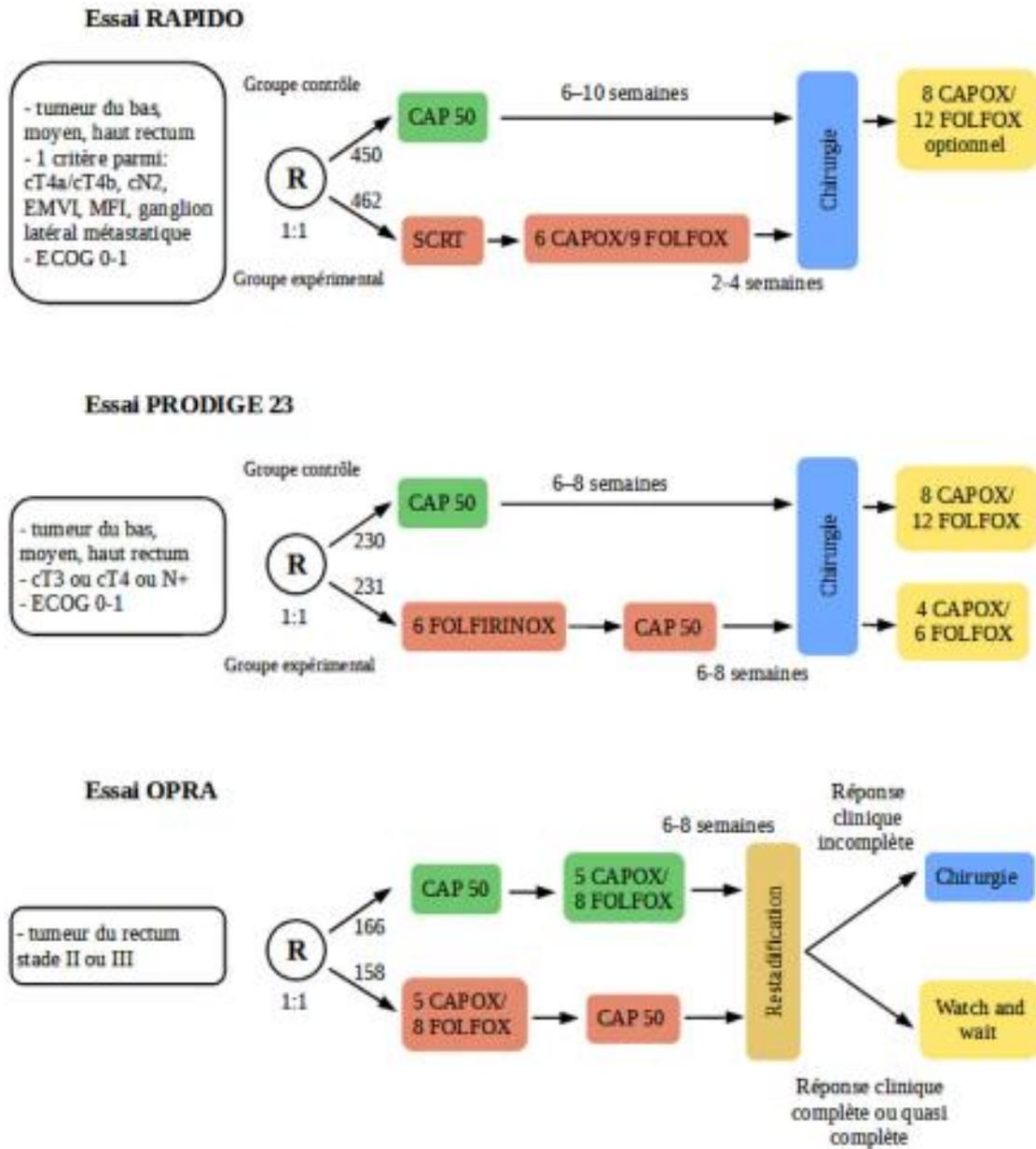
Dworak 1 : Tumeur majoritaire avec fibrose et/ou mucine

Dworak 2 : Fibrose ou mucine majoritaire, quelques cellules ou structures tumorales

Dworak 3 : Très rares cellules tumorales avec fibrose et/ou mucine majoritaire

Dworak 4 : Réponse complète : absence de cellules tumorales, fibrose et/ou mucine uniquement

Annexe 10 : Schémas thérapeutiques des essais RAPIDO, PRODIGE-23 et OPRA



Résumés

Abstract

Introduction : Colorectal cancer represents a major global health issue, with 1.9 million new cases and nearly 904,000 deaths each year. In Algeria, 4,082 new cases are reported among men (13.9% of cancers) and 3,665 cases among women (10.4% of cancers). Mortality rates are also high, with 2,330 deaths among men (12.4%) and 2,050 deaths among women (12.1%). In recent decades, significant progress has been made in the management of mid and low rectal cancer, particularly through a better understanding of rectal anatomy and advances in neoadjuvant treatments. The management of locally advanced rectal cancer now relies on a multimodal approach including chemotherapy, radiotherapy, and surgery. The choice of treatments is guided by prognostic factors and tumor response. This study aimed to develop a predictive model for pathological response in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). By analyzing clinical, endoscopic, biological, and morphological data, the objective was to predict therapeutic effects as accurately as possible before treatment.

Materials and Methods : We conducted a prospective, monocentric study on patients with locally advanced, non-metastatic rectal cancer, all of whom underwent neoadjuvant therapy followed by curative surgery. Clinical, biological, morphological, and histological factors were evaluated to identify predictive elements of complete pathological response (pCR).

Results : We analyzed data from 103 patients. Univariate analysis revealed that several clinical factors were associated with a complete tumor response: age ($p = 0.05$), tumor mobility ($p = 0.0003$), and tumor size ($p < 10^{-5}$). Biologically, a low pre-treatment CEA level and its reduction post-treatment ($p = 0.02$) were also significant. Morphologically, the absence of nodal involvement ($p = 0.0004$), tumor stage, and T3a and T3b statuses in the TNM classification ($p = 0.0006$ and $p = 0.0002$) were linked to a complete response. Conversely, T4 stages and endoscopic tumor sizes larger than 6 cm were not associated with treatment response. Additionally, a surgical delay of more than 12 weeks ($p = 0.001$) and a well-differentiated tumor on histology ($p = 0.02$) were identified as predictive factors for complete response.

Conclusion : These results allow us to establish a predictive model of clinical and histological complete response. This similarity enables us to select patients for whom surgical de-escalation (organ preservation) or therapeutic de-escalation is feasible.

Keywords: Rectal cancer, predictive factors, clinical response, histological response.

Résumé

Introduction : Le cancer colorectal représente un problème de santé majeur à l'échelle mondiale, avec 1,9 million de nouveaux cas et près de 904 000 décès chaque année. En Algérie, on enregistre 4 082 nouveaux cas chez les hommes (13,9 % des cancers) et 3 665 cas chez les femmes (10,4 % des cancers). La mortalité est également élevée, avec 2 330 décès chez les hommes (12,4 %) et 2 050 décès chez les femmes (12,1 %). Ces dernières décennies, des progrès notables ont été réalisés dans la prise en charge du cancer du moyen et bas rectum, notamment grâce à une meilleure compréhension de l'anatomie et à l'avancée des traitements néoadjuvants. La gestion du cancer rectal localement avancé repose désormais sur une approche multimodale incluant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie. Le choix des traitements est guidé par des facteurs pronostiques et la réponse tumorale. Cette étude visait à développer un modèle prédictif de la réponse pathologique chez les patients atteints de cancer rectal localement avancé (LARC). En analysant des données cliniques, endoscopiques, biologiques et morphologiques, l'objectif était de prédire aussi précisément que possible les effets thérapeutiques avant le traitement.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique sur des patients atteints de cancer du rectum localement avancé non métastatiques ayant tous bénéficié d'un traitement néo adjuvant suivis d'une chirurgie curatrice. Les facteurs cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques ont été évalués pour identifier les éléments prédictifs de la RPC.

Résultats : Nous avons analysé les données de 103 patients. L'analyse unifactorielle a révélé que plusieurs facteurs cliniques étaient associés à une réponse tumorale complète : l'âge ($p = 0,05$), la mobilité de la tumeur ($p = 0,0003$) et la taille tumorale ($p < 10^{-5}$). Sur le plan biologique, un faible taux d'ACE avant traitement et sa diminution après traitement ($p = 0,02$) étaient également significatifs. D'un point de vue morphologique, l'absence d'envahissement ganglionnaire ($p = 0,0004$), le stade tumoral, ainsi que les statuts T3a et T3b dans la classification TNM ($p = 0,0006$ et $p = 0,0002$) étaient liés à une réponse complète. En revanche, les stades T4 et les tumeurs endoscopiques de plus de 6 cm n'étaient pas associés à une réponse au traitement. De plus, un retard chirurgical de plus de 12 semaines ($p = 0,001$) et une tumeur bien différenciée à l'histologie ($p = 0,02$) ont été identifiés comme facteurs prédictifs d'une réponse complète.

Conclusion : Ces résultats permettent d'établir un modèle prédictif de réponse clinique et histologique complète qui sont similaires chose qui va nous permettre de sélectionner des patients pour lesquels une désescalade chirurgicale (conservation d'organe) ou désescalade thérapeutique est envisageable.

Mots clés : Cancer du rectum. Facteurs prédictifs. Réponse clinique. Réponse histologique

ملخص

مقدمة: يُعتبر سرطان القولون والمستقيم مشكلة صحية عالمية كبيرة، حيث يتم تسجيل 1.9 مليون حالة جديدة وما يقارب 904,000 حالة وفاة سنوياً. في الجزائر، يتم تسجيل 4,082 حالة جديدة بين الرجال (13.9% من السرطانات) و3,665 حالة بين النساء (10.4% من السرطانات). كما أن معدل الوفيات مرتفع أيضاً، حيث يسجل 2,330 حالة وفاة بين الرجال (12.4%) و2,050 حالة وفاة بين النساء (12.1%). على مدى العقود الأخيرة، تم إحراز تقدم كبير في علاج سرطان المستقيم المتوسط والمنخفض، خاصة من خلال فهم أفضل للتشريح المستقيم والتقدم في العلاجات المساعدة الجديدة (العلاج النيوآدجوفانت). يعتمد علاج سرطان المستقيم المتقدم محلياً الآن على نهج متعدد الوسائط يشمل العلاج الكيميائي والإشعاعي والجراحة. يتم توجيه اختيار العلاجات بناءً على العوامل التنبؤية واستجابة الورم. هدفت هذه الدراسة إلى تطوير نموذج تنبؤي للاستجابة المرضية لدى المرضى المصابين بسرطان المستقيم المتقدم محلياً. من خلال تحليل البيانات السريرية والتنظيرية والبيولوجية والمورفولوجية، كان الهدف هو التنبؤ بآثار العلاج بدقة قدر الإمكان قبل العلاج.

المواد والأساليب: أجرينا دراسة استباقية أحادية المركز على مرضى مصابين بسرطان المستقيم المتقدم محلياً غير النقائلي، وقد استفاد جميع المرضى من علاج نيوآدجوفانت (مساعد جديد) تلاه جراحة شافية. تم تقييم العوامل السريرية والبيولوجية والمورفولوجية والنسجية لتحديد العناصر التنبؤية للاستجابة الكاملة المرضية (pCR).

النتائج: قمنا بتحليل بيانات 103 مرضى. كشفت التحليل أحادي المتغير أن العديد من العوامل السريرية كانت مرتبطة باستجابة كاملة للورم: العمر ($p = 0.05$)، حركة الورم ($p = 0.0003$) وحجم الورم ($p < 10^{-5}$) من الناحية البيولوجية، كان هناك ارتباط ذو دلالة إحصائية بين مستوى منخفض لمؤشر CEA قبل العلاج وانخفاضه بعد العلاج ($p = 0.02$) من الناحية المورفولوجية، كان غياب تورط العقد الليمفاوية ($p = 0.0004$)، مرحلة الورم، والحالات T3a و T3b في تصنيف TNM ($p = 0.0006$) و ($p = 0.0002$) مرتبطين باستجابة كاملة. على النقيض من ذلك، لم تكن الحالات T4 وأحجام الأورام التنظيرية التي تزيد عن 6 سم مرتبطة باستجابة للعلاج. بالإضافة إلى ذلك، كان التأخير الجراحي لأكثر من 12 أسبوعاً ($p = 0.001$) ووجود ورم متميز في الفحص النسجي ($p = 0.02$) من العوامل التنبؤية للاستجابة الكاملة.

خاتمة: تتيح لنا هذه النتائج وضع نموذج تنبؤي للاستجابة السريرية والنسجية الكاملة، وهو ما يمكننا من اختيار المرضى الذين يمكنهم الاستفادة من تقليل التدخل الجراحي (الحفاظ على العضو) أو تقليل العلاج.

الكلمات المفتاحية سرطان المستقيم، العوامل التنبؤية، الاستجابة السريرية، الاستجابة النسيجية.

Abstract

Introduction : Colorectal cancer represents a major global health issue, with 1.9 million new cases and nearly 904,000 deaths each year. In Algeria, 4,082 new cases are reported among men (13.9% of cancers) and 3,665 cases among women (10.4% of cancers). Mortality rates are also high, with 2,330 deaths among men (12.4%) and 2,050 deaths among women (12.1%). In recent decades, significant progress has been made in the management of mid and low rectal cancer, particularly through a better understanding of rectal anatomy and advances in neoadjuvant treatments. The management of locally advanced rectal cancer now relies on a multimodal approach including chemotherapy, radiotherapy, and surgery. The choice of treatments is guided by prognostic factors and tumor response. This study aimed to develop a predictive model for pathological response in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). By analyzing clinical, endoscopic, biological, and morphological data, the objective was to predict therapeutic effects as accurately as possible before treatment.

Materials and Methods : We conducted a prospective, monocentric study on patients with locally advanced, non-metastatic rectal cancer, all of whom underwent neoadjuvant therapy followed by curative surgery. Clinical, biological, morphological, and histological factors were evaluated to identify predictive elements of complete pathological response (pCR).

Results : We analyzed data from 103 patients. Univariate analysis revealed that several clinical factors were associated with a complete tumor response: age ($p = 0.05$), tumor mobility ($p = 0.0003$), and tumor size ($p < 10^{-5}$). Biologically, a low pre-treatment CEA level and its reduction post-treatment ($p = 0.02$) were also significant. Morphologically, the absence of nodal involvement ($p = 0.0004$), tumor stage, and T3a and T3b statuses in the TNM classification ($p = 0.0006$ and $p = 0.0002$) were linked to a complete response. Conversely, T4 stages and endoscopic tumor sizes larger than 6 cm were not associated with treatment response. Additionally, a surgical delay of more than 12 weeks ($p = 0.001$) and a well-differentiated tumor on histology ($p = 0.02$) were identified as predictive factors for complete response.

Conclusion : These results allow us to establish a predictive model of clinical and histological complete response. This similarity enables us to select patients for whom surgical de-escalation (organ preservation) or therapeutic de-escalation is feasible.

Keywords: Rectal cancer, predictive factors, clinical response, histological response.

Résumé

Introduction : Le cancer colorectal représente un problème de santé majeur à l'échelle mondiale, avec 1,9 million de nouveaux cas et près de 904 000 décès chaque année. En Algérie, on enregistre 4 082 nouveaux cas chez les hommes (13,9 % des cancers) et 3 665 cas chez les femmes (10,4 % des cancers). La mortalité est également élevée, avec 2 330 décès chez les hommes (12,4 %) et 2 050 décès chez les femmes (12,1 %). Ces dernières décennies, des progrès notables ont été réalisés dans la prise en charge du cancer du moyen et bas rectum, notamment grâce à une meilleure compréhension de l'anatomie et à l'avancée des traitements néoadjuvants. La gestion du cancer rectal localement avancé repose désormais sur une approche multimodale incluant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie. Le choix des traitements est guidé par des facteurs pronostiques et la réponse tumorale. Cette étude visait à développer un modèle prédictif de la réponse pathologique chez les patients atteints de cancer rectal localement avancé (LARC). En analysant des données cliniques, endoscopiques, biologiques et morphologiques, l'objectif était de prédire aussi précisément que possible les effets thérapeutiques avant le traitement.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique sur des patients atteints de cancer du rectum localement avancé non métastatiques ayant tous bénéficié d'un traitement néo adjuvant suivis d'une chirurgie curatrice. Les facteurs cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques ont été évalués pour identifier les éléments prédictifs de la RPC.

Résultats : Nous avons analysé les données de 103 patients. L'analyse unifactorielle a révélé que plusieurs facteurs cliniques étaient associés à une réponse tumorale complète : l'âge ($p = 0,05$), la mobilité de la tumeur ($p = 0,0003$) et la taille tumorale ($p < 10^{-5}$). Sur le plan biologique, un faible taux d'ACE avant traitement et sa diminution après traitement ($p = 0,02$) étaient également significatifs. D'un point de vue morphologique, l'absence d'envahissement ganglionnaire ($p = 0,0004$), le stade tumoral, ainsi que les statuts T3a et T3b dans la classification TNM ($p = 0,0006$ et $p = 0,0002$) étaient liés à une réponse complète. En revanche, les stades T4 et les tumeurs endoscopiques de plus de 6 cm n'étaient pas associés à une réponse au traitement. De plus, un retard chirurgical de plus de 12 semaines ($p = 0,001$) et une tumeur bien différenciée à l'histologie ($p = 0,02$) ont été identifiés comme facteurs prédictifs d'une réponse complète.

Conclusion : Ces résultats permettent d'établir un modèle prédictif de réponse clinique et histologique complète qui sont similaires chose qui va nous permettre de sélectionner des patients pour lesquels une désescalade chirurgicale (conservation d'organe) ou désescalade thérapeutique est envisageable.

Mots clés : Cancer du rectum. Facteurs prédictifs. Réponse clinique. Réponse histologique