

Adénocarcinome du rectum : Etude pronostique d'une série de 154 cas

Rectal adenocarcinoma: 154 cases prognosis study

Zeineb Mzoughi¹, Rached Bayar¹, Dhouha Bacha², Ghofrane Talbi², Ezzedine Laghmani³, Lassaad Gharbi¹, Mohamed Taher Khalfallah¹

1-Service de chirurgie viscérale- CHU Mongi Slim, La Marsa, Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis,

2-Service d'anatomopathologie -CHU Mongi Slim, La Marsa, Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

3-Service de chirurgie viscérale, Hôpital régional de Gabès / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

R É S U M É

Introduction : L'adénocarcinome du rectum a connu beaucoup d'avancées thérapeutiques au cours de ce siècle. La survie reste, cependant, variable et inhérente à plusieurs facteurs liés au patient, à la nature de la tumeur ou au type de chirurgie.

Objectif : Le but de notre étude est de rapporter la survie et les facteurs pronostiques chez les patients pris en charge pour un adénocarcinome du rectum.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, colligeant 154 malades pris en charge pour un adénocarcinome du rectum. L'analyse statistique était réalisée au moyen du logiciel SPSS version 19.0. L'étude descriptive avait permis de calculer des moyennes, des médianes et des pourcentages. L'étude de la survie était réalisée selon la méthode de Kaplan Meier. En étude univariée, la recherche des facteurs de risques était effectuée en calculant l'Odds ratio. L'étude multivariée était réalisée en utilisant le modèle de Cox. La signification était fixée à 0.05.

Résultat : La survie globale de l'ensemble de nos patients était de 52.4 % à trois ans et de 42.4 % à cinq ans. La survie sans récurrence était de 76% à 3 ans et 69.15% à 5 ans. En analyse univariée, les facteurs influençant la survie de manière significative étaient l'âge >70 ans, le taux d'ACE, la perforation de la tumeur, le stade TNM, la différenciation de la tumeur, la transfusion per opératoire et la récurrence. Après analyse multivariée, il ressort que l'âge > 70 ans, la récurrence locale et le stade T étaient des facteurs indépendants influençant la survie.

Conclusion : Une meilleure connaissance des facteurs influençant la survie permettrait une meilleure prise en charge thérapeutique moyennant une intensification des traitements adjuvants et une surveillance plus rapprochée.

M o t s - c l é s

cancer du rectum-survie-pronostic-facteurs prédictifs

S U M M A R Y

Background: during this century, therapeutic management of rectal cancer has known a lot of advances. Survival is still depending on factors related to the patient, the tumor or the surgeon.

Aim: The aim of our study is to report survival and prognosis factors of our patients managed for a rectal cancer.

Methods: We report an descriptive retrospective study about 154 patients. SPSS 19.0 version was used for the statistical analysis. Descriptive study was done using means, and pourcentage. Survival was analysed using Kaplan meier curve. In univariate analysis, we calculated the odd ratio in order to evaluate risk factors. Multivariate analysis used Cox model. Significancy was 0.05.

Results: Global survival was 52.4% at 3 years and 42.4% at 5 years. Free recurrence survival was 76% at 3 years and 69.15% at 5 years.

In univariate analysis, factors significantly influencing survival were age>70 years, CAE level, tumor perforation, TNM, tumor differentiation, peroperative blood transfusion, and recurrence. In multivariate analysis, only age > 70 years, T and local recurrence were independants factors influencing survival.

Conclusion: A better knowledge of prognosis factors ead to a better management of this cancer with more adjuvant treatment indications and closer monitoring.

Key - words

Rectal cancer-survival-prognosis-predictif factor

La prise en charge thérapeutique de l'adénocarcinome (ADK) du rectum a connu beaucoup d'avancées au cours de ce siècle. La survie est en nette progression grâce au développement des traitements neoadjuvants, à la notion d'exérèse totale du méso rectum et aux techniques de conservation sphinctérienne [1]. Elle reste, cependant inhérente à plusieurs facteurs liés au malade, à la tumeur ou au chirurgien. La détermination de ces facteurs est primordiale afin d'optimiser la prise en charge et la surveillance de ce cancer.

BUT

Rapporter la survie globale et sans récidive et d'étudier les facteurs influençant la survie globale chez les patients pris en charge pour un ADK du rectum.

MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée de janvier 2000 à décembre 2009 colligeant 154 malades pris en charge pour un ADK du rectum. Nous avons inclus tous les ADK du rectum opérés ou non y compris dans un contexte d'urgence ou avec une résection palliative.

Nous avons exclu les adénocarcinomes de la charnière recto-sigmoïdienne, Les tumeurs rectales autres que l'ADK et les malades dont le dossier était incomplet. Tous les patients étaient convoqués ou contactés par téléphone pour actualiser les observations. Les malades au stade terminal de leur maladie et perdus de vue, étaient considérés comme décédés à la date de la dernière consultation.

Pour chaque patient, nous avons précisé les données cliniques, des examens complémentaires, les traitements adjuvants, le traitement chirurgical, les données de l'examen anatomopathologique ainsi que l'évolution. Nous avons précisé la durée de survie et la durée de survie sans récidive par rapport à la date de point. La date de point était fixée au 31 décembre 2009

L'analyse statistique était réalisée au moyen du logiciel SPSS version 19.0. Pour la partie descriptive, nous avons utilisé les moyennes, les médianes et les pourcentages. L'étude de la survie était réalisée selon la méthode de Kaplan Meier. Nous avons réalisé une étude univariée des facteurs de survie. L'étude multivariée en régression logistique était réalisée en utilisant le modèle de Cox. Le seuil de signification était fixé à 0.05.

RÉSULTATS

Population étudiée :

La médiane d'âge de nos patients était de 63,5 ans. Le sex-ratio était de 0.9. La tumeur du rectum était palpée au TR dans 70.1% (108 cas). La localisation la plus fréquente de la tumeur rectale était au niveau du bas rectum dans 38.3% des cas, suivie par le moyen rectum (31.8%) puis le haut rectum (29.8%) [Tableau I]. Le bilan d'extension à distance (radiographie du thorax, échographie abdominale, tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne) avait objectivé des métastases à distance dans 26.6% des cas soit 33 patients [Tableau 1]. Il s'agissait de métastases hépatiques isolées dans 12 cas et de métastases pulmonaires dans 8 cas. Des métastases hépatiques et pulmonaires étaient retrouvées dans 7 cas. Des métastases hépatiques et cérébrales étaient retrouvées dans un cas. Des métastases cérébrales isolées étaient présentes dans un cas.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

CARACTERISTIQUES	Valeur	c
Médiane d'âge	63,5 ans	-
Sex-ratio	0.9	-
Tumeur retrouvé au TR	108 cas	70,10%
Localisation de la tumeur		
Haut rectum	46 cas	29,80%
Moyen rectum	49 cas	31,80%
Bas rectum	59 cas	38,30%
Métastases à distance	33 cas	26,60%
ACE pré-opératoire >5	29/61 cas	19%
Traitement		
Radiothérapie	40 cas	37%
Radiochimiothérapie	33 cas	30,50%
Chirurgie	139 cas	90,25%
Transfusion per-opératoire	7/131 cas	4,5%
Curative	131 cas	85,06%
AAP	24 cas	18,30%
Hartmann	91 cas	69,40%
Exentération	5 cas	3,80%
Résection endoanale	3 cas	2,30%
Coloproctectomie totale	8 cas	6,10%
Palliative	8 cas	5,91%
Laparoscopie	37 cas	26,60%
Anatomopathologie		
Perforation tumorale	6 cas	4,3%
T4	25 cas	19%
N+	72/131 cas	54,96%
Embol vasculaires	32/131 cas	24,4%
Differentiation	32/131 cas	24,4%
Récidive locale	14/128 cas	11%

Concernant la prise en charge thérapeutique, parmi les 108 patients qui avaient un cancer du bas (59 patients) ou du moyen rectum (49 patients), 37% (40 patients) avaient eu une radiothérapie néo adjuvante. Trente-trois malades (30,5%) avaient eu une radio chimiothérapie néo-adjuvante. Quinze de nos patients n'ont pas été opérés. Douze patients jugés métastatiques non résécables avec des tumeurs rectales asymptomatiques, avaient reçus une chimiothérapie palliative. Trois patients n'ont reçu aucun traitement (2 étaient jugés au-dessus de toutes ressources thérapeutique et un patient a refusé le traitement). Parmi les 139 malades opérés, une exérèse curative de la tumeur était réalisée chez 131 patients [tableau I]. Dans huit cas, la chirurgie était palliative. Il s'agissait d'une iléostomie pour carcinose dans 5 cas et d'une colostomie de décharge pour occlusion, non suivie d'exérèse, dans 3 cas. La coelioscopie était pratiquée dans 26.6% soit chez 37 patients, combinée à une voie périnéale chez deux patients. Une conversion était nécessaire chez 12 malades, soit un taux de conversion de 32.4%. Les gestes curatifs réalisés étaient une amputation abdomino périnéale dans 18.3%, une résection-Hartmann dans 69.4%, une exentération pelvienne 3.8%, une résection transanale dans 2.3% et une coloproctectomie totale dans 6,1%.

À l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, la forme macroscopique la plus fréquente était la forme ulcero-bourgeonnante rencontrée dans 95% des cas. Le type histologique le plus fréquent

était l'adénocarcinome Liberkhünien qui représentait 82.5% des tumeurs. L'ADK colloïde muqueux était retrouvé dans 11.4% des cas. Un ADK à cellules en bagues à chaton était présent dans 6.1%. La tumeur était bien différenciée dans 71% des cas (93 cas). Des Emboles vasculaires étaient présents dans 24.4% et un engainement péri-nerveux dans 24.4% également.

L'étude des ganglions prélevés avait objectivé un envahissement ganglionnaire chez 72 patients. Le nombre moyen de ganglions prélevés était de 13 ganglions. Il était de type N1 dans 53 cas et N2 dans 19 cas. Chez trois patients, ce caractère n'était pas étudié vu qu'il s'agissait d'une exérèse trans-anale (Nx). La tumeur était peu évoluée (T1, T2, T3) dans 78.6% soit chez 103 patients et localement avancée (T4) dans 19% des cas soit 25 patients. Dans 2.3% (3 patients), la pièce était stérilisée.

Mortalité

La mortalité post opératoire (30 jours) était de 10.8% (15 malades). Elle était de cause médicale dans 5% (7 patients). Il s'agissait d'une pneumopathie sévère dans 4 cas, d'une embolie pulmonaire dans deux cas et d'un accident vasculaire cérébral hémorragique dans un cas. Elle était de cause chirurgicale dans 5.8% des cas.

Survie globale et survie sans récurrence

La survie globale (SG) de l'ensemble de nos patients était de 52.4 % à trois ans et de 42.4 % à cinq ans (Figure n°1). La médiane de survie était de 48 mois. La survie sans récurrence était calculée après exclusion des malades opérés à visée palliative et les malades décédés immédiatement en post opératoire. La moyenne de survie était de 73 mois. La survie sans récurrence (SSR) était de 76% à 3 ans et 69.15% 5 ans (Figure n°1).

Facteurs pronostiques

En analyse univariée, les facteurs étudiés et pouvant influencer la survie sont résumés dans le tableau 2. La survie globale à 5 ans était diminuée de manière significative chez les sujets d'âge supérieur ou égal à 70 ans ($p=0.002$). Elle était à 66.6% chez les patients ayant un taux d'ACE préopératoire < 5 Vs 29.9% chez les patients ayant un taux >5 ($p=0,05$).

Tableau 2 : Les facteurs influençant la survie globale (SG) en étude univariée

Facteurs		Survie 5 ans	P
Age	<70	53.3 %	0.0002
	>70	20.2 %	
Sexe	Homme	41.7%	0.32
	Femme	43.6%	
ACE	<5	66.6 %	0.05
	>5	29.7 %	
Transfusion per opératoire	Non	47.8%	0.01
	Oui	20.2 %	
Perforation tumorale per opératoire	Non	54.7 %	0.006
	Oui	23.8 %	
T	T1-T2	81.2 %	0.01
	T3-T4	41 %	
	T1-T2	82.1 %	
	T3	48.2 %	
N	T4	18.1 %	<0.001
	N0	60.5 %	
	N1-N2	37.1%	
	N0	60.5 %	
Ratio ganglions envahis/ganglions prélevés	N1	39.2 %	0.014
	N2	27.5 %	
	<15 %	54 %	
	>15%	35 %	
Embole vasculaire	Non	51.2%	0.015
	Oui	37 %	
Différenciation	Bonne	53.6 %	0.026
	Moyenne ou indifférenciée	28.6 %	
Récidive locale	Non	60%	<0.001
	Oui	23 %	

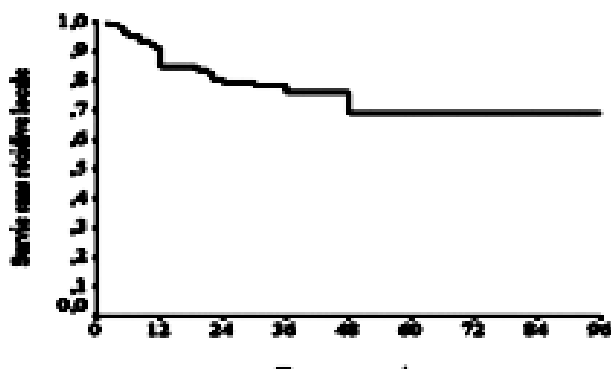
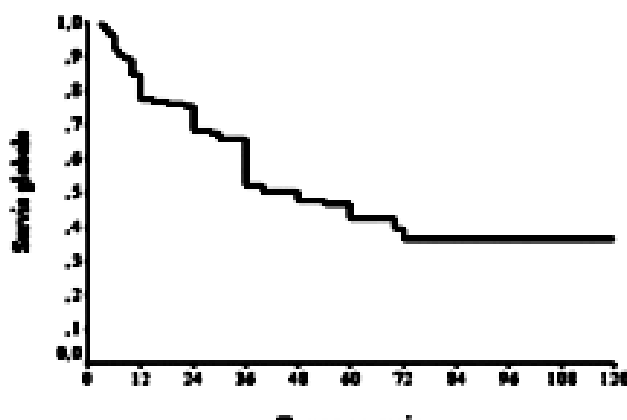


Figure 1 : Courbes de survie globale (a) et survie sans récurrence(b)

L'atteinte ganglionnaire altérait la survie globale de manière significative dans les différentes analyses réalisées. En effet, on avait comparé deux groupes de patients selon le ratio ganglions (gg) envahis /gg prélevés. La survie globale était diminuée de façon significative dans le groupe gg envahis/gg prélevés>15% (p=0,01). Dans une deuxième analyse, nous avons comparé deux groupes de patients selon un nombre de ganglions envahis < ou > à 2. La différence était significative avec un p=0.02. Nous avons également étudié le stade N, en comparant en premier, trois groupes de patients (N0, N1, N2) puis deux groupes (N0 et N1-N2). Dans les deux cas, le stade N1 et N2 avaient réduit significativement la survie globale. Les stades T3 et T4 étaient également des facteurs influençant significativement la survie.

La différenciation de la tumeur (moyennement différenciées ou indifférenciées) ainsi que la présence d'embolies vasculaires étaient des facteurs diminuant significativement la survie. La perforation de la tumeur en per opératoire était associée de façon significative à une survie diminuée (p=0.0006). La survie à 5 ans chez les patients transfusés en per opératoire était à 20.2% Vs 47.8% chez les patients non transfusés (p=0.01). La récurrence locale avait altéré significativement la SG.

En analyse multivariée, les facteurs indépendants influant la survie étaient l'âge > 70 ans, la récurrence locale et le stade T (Tableau 3).

Tableau 3 : Facteurs prédictifs de SG en étude multivariée ; OR1=Odds ratio ; IC2= intervalle de confiance

Variable	P	OR1	IC2
Age>70	0.004	3.19	[1.03-9.85]
Récurrence locale +	<0.001	7.16	[2.38-21.51]
Stade T 3- T4	0.01	2.97	[1.26-7.01]

DISCUSSION

La survie globale dans les adénocarcinomes du rectum varie de 50 à 80 % selon les pays et le protocole thérapeutique [1]. Conformément aux données de la littérature notre survie à 5 ans était de 42,4%. Cependant la mortalité post-opératoire était relativement élevée (10,8%) et l'analyse de la survie comportait 24 patients perdus de vue comptabilisés comme décédés. Notre étude bien que rétrospective, a analysé la plupart des facteurs pronostiques discutés dans la littérature.

Il devient primordial de reconnaître les facteurs de mauvais pronostic influençant la survie. Dans notre série, En analyse univariée, les facteurs influençant la survie de manière significative étaient l'âge >70 ans, le taux d'ACE, la perforation de la tumeur, le stade TNM, la différenciation de la tumeur, la transfusion per opératoire et la récurrence. En analyse multivariée, nous avons réussi à identifier les facteurs suivants : l'âge > 70 ans, la récurrence locale et le stade T. Plusieurs facteurs pronostiques sont rapportés par les différentes études sur le sujet. Ces facteurs peuvent être schématiquement classés en trois catégories : les facteurs liés à la tumeur, les facteurs liés au malade et enfin ceux liés au chirurgien.

Facteurs liés à la tumeur

Le stade T est un facteur indépendant de pronostic altérant la survie. Dans l'étude de Burton [2], sur 401 tumeurs colo rectales, les stades

T4 avaient une survie à 3 ans significativement diminuée par rapport aux T3, (36,29% Vs 70,23%). Dans notre étude, les stades T3 et T4 influençaient la survie de façon péjorative comparés aux stades T1 et T2. L'envahissement ganglionnaire a toujours été considéré comme un facteur pronostique important. Dans les études récentes [3,4], l'accent est mis sur le ratio ganglionnaire (gg envahis/gg prélevés). Dans l'étude de Atallah et al [5], la SG à 2 ans chez les patients ayant une valeur de LNR< à 15% était de 95.2% et elle était à 67.6% chez ceux ayant une valeur LNR > à 15% (p=0.02). Dans notre série, le ratio ganglionnaire est retrouvé en étude univariée comme un facteur influençant de manière significative la survie. La survie est de 54% quand ce ratio est inférieur à 15% Vs 34% quand il est supérieur à 15% (p<0,01). Le degré de différenciation cellulaire est un facteur pronostique reconnu. La majorité des études avaient séparé l'ADK bien et moyennement différencié ayant un bon pronostic de l'ADK peu différencié ayant un mauvais pronostic. La présence d'embolies vasculaires et d'engainement périnerveux est considérée comme la première étape d'un processus de dissémination métastatique et altèrent de façon significative la survie globale. Concernant la valeur pronostique de l'ACE chez les malades opérés d'un ADK du rectum, plusieurs études ont montré que les malades ayant une concentration pré-opératoire de l'ACE > 5 ng/L avaient un moins bon pronostic [6,7]. Cependant, l'élévation de l'ACE n'est pas toujours indépendante du stade tumoral, en particulier de l'extension pariétale [7]. Dans notre série, la SG avait chuté de 66.6% pour un taux d'ACE inférieur à 5 ng/ml à 29.7% pour un taux supérieur à 5 ng/ml (P=0.05).

Tous les facteurs sus-cités liés à la tumeur altéraient la survie globale en étude univariée, dans notre série. La localisation de la tumeur au niveau du rectum n'a pas été étudiée. En analyse multivariée, le stade tumoral T3, T4 était un facteur indépendant altérant la survie globale de manière significative.

Considérant le génome de la cellule tumorale, la Surexpression du K ras est un facteur de mauvais pronostic. Récemment, plusieurs études ont montré que l'expression de la b caténine serait un facteur de mauvais pronostic particulièrement dans les stades avancés [8]. Cette notion reste sujette à controverses [8].

Facteurs liés au malade

L'âge est un facteur de mauvais pronostic [9]. Dans notre étude, l'âge> 70 ans est retrouvé comme un facteur altérant la survie globale aussi bien en étude univariée que multivariée. Le mauvais pronostic chez le sujet âgé peut être expliqué par le stade évolué de la tumeur découverte tardivement et la fréquence de l'abstention thérapeutique. Le sexe féminin semblerait être un facteur de bon pronostic [10]. Dans notre série, la différence de survie entre les femmes et les hommes n'était pas significative.

Le bilan nutritionnel évalué sur le BMI, l'albuminémie et la préalbumine est un facteur influençant les suites opératoires et donc la survie globale. Une méta analyse incluant les études prospectives concernant le cancer du rectum a révélé que l'obésité était un facteur de mauvais pronostic chez l'homme et non chez la femme [11]. La pratique d'une activité physique diminue non seulement le risque de cancers mais augmente la survie après résection d'un cancer du rectum [12]. Dans notre série, nous n'avons pas analysé le statut nutritionnel et son impact sur la survie vu que ces données étaient incomplètes surtout concernant le bilan nutritionnel biologique.

Facteurs liés au chirurgien

La qualification du chirurgien apparait comme un facteur pronostique au même titre que le nombre de résections qu'il effectue. En effet, les patients opérés par un chirurgien spécialisé (ou ayant réalisé plus de 20 actes) semblent avoir une meilleure survie globale (67%) comparés à ceux opérés par un chirurgien non spécialisé (39%) [13]. L'étude de McArdle avait montré que la spécialisation était un facteur pronostique supérieur à l'activité [14]. La voie d'abord laparoscopique ne semble pas altérer la survie globale à moyen terme. Ce dernier facteur n'a pas été évalué dans notre série.

CONCLUSION

La prise en charge post-opératoire du cancer du rectum doit prendre en considération les facteurs de mauvais pronostic. La surveillance des patients âgés de plus de 70 ans devrait être intensifiée. Le traitement adjuvant devrait être revu dans l'adénocarcinome du rectum devant des tumeurs T3, T4. La surveillance post-opératoire devrait probablement être plus rapprochée devant la présence de ces facteurs. La récurrence locale est un facteur de mauvais pronostic dont les facteurs prédictifs propres devraient être reconnus. La recherche génétique et moléculaire nous permettra d'indiquer spécifiquement à chaque patient un pronostic précis avec des mesures adjuvantes et de surveillance précises. Un score de survie établi à partir des particularités de la cellule tumorale pourrait, à terme, être établi.

Références

1. Akhavan A, Binesh F, Soltani A. Survival of rectal cancer in Yazd, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(12):4857-60.
2. Burton S, Norman AR, Brown G, M Abulafi A, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;15(2):71-8
3. Peng J, Xu Y, Guan Z, Zhu J, Wang M, Cai G et al. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3118-23.
4. Liang J, Wei Y, Zhao C, Hong Cl. Metastatic lymph node ratio and outcome of surgical patients with stage III colorectal cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*.2012 ;32(11) :1663-6.
5. Attaallah W, Gunal O, Manukyan M, Ozden G, Yegen C. Prognostic Impact of the Metastatic Lymph Node Ratio on Survival in Rectal Cancer. *Ann Coloproctol* 2013;29(3):100-105.
6. Sun LC, Chu KS, Cheng SC, Lu CY, Kuo CH, Hsieh JS et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* 2009;9:288-96.
7. Nazato DM, Matos LL, Weisberg DR, Souza Jr, Martins LC, Weisberg J. Prognostic value of carcinoembryonic antigen distribution in tumor tissue of colorectal carcinoma. *Arg Gastroenterol* 2009;46(1):26-31.
8. Bozkurt O, INANC M, Turkmen E, Karaca H, Berk V, DURAN AO et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of patients according to recurrence time after curative resection for colorectal cancer. *Asian pac j cancer prev* 2014;15(21):9277-81.
9. Larsen SG, Wiig JN, Dueland S, Giercksky KE. Prognostic factors after preoperative irradiation and surgery for locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34 (4):410-7.
10. Fernando Cabanillas, Viviana Freire, Mariely Nieves-Plaza, Gerardo Quevedo, Ignacio A. Echenique. Rectal Adenocarcinoma: Proposal for a Model Based on Pretreatment Prognostic Factors *P R Health Sci J* 2012 ; 31(2): 52–58.
11. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):556–565.
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. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3527-34.
13. Porter GA, O'Keefe GE, Yakimets WW. Inadvertent perforation of the rectum during abdominoperineal resection. *Am J Surg* 1996;172(4):324-7