

Facteurs prédictifs de la réponse histologique au traitement néo-adjuvant dans les cancers du rectum

Predictive factors for histological response to neo-adjuvant treatment in rectal cancers

Dhouha Bacha¹, Ghofrane Talbi², Sana Ben Slama¹, Ahlem Lahmar¹, Lassad Gharbi², Saadia Bouraoui¹

1-Service d'anatomie pathologique, Hôpital Mongi Slim, La Marsa / Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis,

2-Service de chirurgie générale, Hôpital Mongi Slim, La Marsa / Tunis El Manar, faculté de Médecine de Tunis,

RÉSUMÉ

Introduction: La réponse histologique complète représente l'objectif du traitement néo-adjuvant du cancer du rectum localement avancé. Cet objectif est un véritable challenge qui nécessite la recherche de facteurs prédictifs de cette réponse, dans la perspective de stratégies thérapeutiques à la carte. Les résultats des différentes études focalisées sur ces facteurs prédictifs sont discordants.

Objectif: Chercher une corrélation entre 7 facteurs pronostiques testés en pré-thérapeutique et la réponse histologique au traitement néo-adjuvant.

Méthodes: Etude rétrospective ayant intéressé 44 patients porteurs d'adénocarcinomes du rectum localement avancés, ayant eu un traitement néo-adjuvant par radiothérapie ou par radio-chimiothérapie. Les 7 facteurs pronostiques étudiés étaient cliniques (âge et sexe), radiologiques (taille tumorale et invasion pariétale) et histologiques (grade histologique, invasion vasculaire et péri-nerveuse). La réponse histologique complète était définie par un grade tumoral m-RCRG 1 selon la classification de Bateman et une absence de métastases ganglionnaires.

Résultats: Une réponse histologique complète était observée chez 25% des cas (n=11). En analyse multi-variée, l'âge>60 ans (OR : 1,14 et p= 0,028), le sexe masculin (OR : 21 et p = 0,045) et l'invasion pariétale radiologique dépassant la sous séreuse (OR : 11,5 et p= 0,008) étaient significativement associés à la réponse histologique. En revanche, aucun des 3 facteurs histologiques testés n'a été corrélé à l'intensité de cette réponse.

Conclusion : L'âge, le sexe et le degrés d'invasion pariétale pré-thérapeutique pourraient être utilisés pour sélectionner les « bons » et les « mauvais » répondeurs au traitement néo-adjuvant dans les cancers du rectum localement avancés.

Mots-clés

Cancer du rectum, Adénocarcinome, Pronostic, Grade, Régression tumorale, Radio- chimiothérapie néo-adjuvante.

SUMMARY

Introduction : The complete histological response represents the goal of neo-adjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. This objective is a real challenge requiring the research of predictive factors for this response, from the perspective of targeted therapeutic strategies. The results of the various studies focused on these predictive factors are discordant.

Aim : To seek a correlation between 7 prognostic factors tested in pre-therapy and the histological response to neo-adjuvant treatment.

Methods: A retrospective study involving 44 patients with locally advanced rectal adenocarcinoma who received neo-adjuvant radiotherapy or radiochemotherapy. The 7 prognostic factors studied were clinical (age and sex), radiological (tumor size and parietal invasion) and histological (histological grade, vascular and nerve invasion) features. The complete histological response was defined by Bateman's tumor grade m-RCRG 1 and the absence of lymph node metastases.

Results: A complete histological response was observed in 25% of cases (n = 11). In multivariate analysis, age> 60 years (OR: 1.14 and p = 0.028), male sex (OR: 21 and p = 0.045) and radiological wall invasion exceeding the subserosa (OR: 11, 5 and p = 0.008) were significantly associated with the histological response. In contrast, none of the 3 histological factors tested were correlated with this response's intensity.

Conclusion: Age, gender, and pre-therapeutic parietal invasion could be used to select «good» and «poor» responders to neo-adjuvant treatment in locally advanced rectal cancers.

Key-words

Rectal cancer, Adenocarcinoma, Prognosis, Grade, Tumor regression, Neo-adjuvant radio- chemotherapy

INTRODUCTION

La prise en charge des cancers du moyen et du bas rectum, localement avancés (stade T3 ou T4 avec ou sans métastases ganglionnaires) se base sur un traitement néo-adjuvant (radiothérapie RT ou radio-chimiothérapie RCT) suivi de l'exérèse chirurgicale emportant la totalité du méso-rectum et les reliquats carcinomateux ou le lit tumoral en cas de réponse complète (1). Cette stratégie permet de diminuer le taux de récidives locales et de faciliter l'exérèse chirurgicale (2). Cependant, les patients ne répondent pas au traitement néo-adjuvant avec la même efficacité, et malgré le développement des stratégies thérapeutiques actuelles, certains d'entre eux présentent encore une évolution métastatique. De ce fait, et depuis plusieurs années, des études se sont focalisées sur la recherche de facteurs anatomo-cliniques, biologiques, histologiques et moléculaires, permettant de prédire la réponse au traitement néo-adjuvant, s'inscrivant dans une stratégie de traitement à la carte (3–15). Aucun de ces facteurs n'est actuellement validé.

L'objectif de cette étude était de chercher des facteurs prédictifs de la réponse histologique (RH) au traitement néo-adjuvant du cancer du rectum localement avancé, parmi 7 facteurs pronostiques pré-thérapeutiques.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, transversale et pronostique réalisée durant une période de 5 ans, allant de Janvier 2008 à Décembre 2012.

Patients :

L'étude avait inclus 44 patients porteurs d'adénocarcinome (ADK) du rectum, opérés au service de chirurgie viscérale de notre institution et diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique de la même institution. Les ADK étaient localement avancés et situés au niveau du bas ou du moyen rectum. Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement néo-adjuvant à base de RT ou RCT. L'étude avait exclu les patients porteurs d'ADK mucineux, d'ADK des organes de voisinage ayant infiltré par contiguïté le bas rectum (utérus, prostate) et les patients n'ayant pas eu d'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdomino-pelvienne pré-opératoire.

Recueil des données :

Recueil des données cliniques et endoscopiques:

Les informations étaient recueillies à partir des dossiers

des patients et concernaient l'âge et le sexe, le motif de la consultation en chirurgie viscérale, les données des examens cliniques, radiologiques et endoscopiques, et le geste chirurgical réalisé. Les informations intéressaient également la nature du traitement néo-adjuvant et les données relatives au suivi des patients.

Recueil des données de l'imagerie:

Il s'est basé sur les comptes rendus de l'IRM pré-thérapeutique qui avait permis de relever la taille tumorale pré-thérapeutique, le degré d'infiltration de la paroi rectale et le statut ganglionnaire. Pour l'invasion pariétale, l'étude de corrélation était étudiée par rapport à une invasion dépassant la sous séreuse (> T3).

Recueil des données anatomo-pathologiques:

Il s'est basé sur les comptes rendus en ce qui concernait l'examen macroscopique des pièces de résection rectale. Pour l'examen microscopique, il s'est basé sur la relecture des lames colorées à l'Hématoxyline Eosine (HE) des prélèvements tumoraux et des curages ganglionnaires et la relecture de toutes les biopsies pré-thérapeutiques. La relecture de ces biopsies avait permis de relever le grade de différenciation de l'ADK selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2010 des tumeurs colo-rectales et la présence ou l'absence d'invasions vasculaires et péri-nerveuses (16).

Sur les pièces de résection rectale, s'ajoute le stade ypTN, l'état des limites longitudinales et circonférentielles et la RH cellulaire au niveau de la tumeur et des ganglions. Le stade pTNM 2017 des tumeurs colo-rectales a été adopté (17). Il n'a pas été réalisé d'étude immuno-histochimique (IHC) pour la différenciation tumorale ni pour la recherche de micro-métastases ganglionnaires occultes.

Evaluation de la RH au traitement néo-adjuvant:

La RH était de 2 types:

-Type pariétal (différence entre le stade T et/ou N avant le traitement, et le stade ypTN évalué par le pathologiste), se basant sur la classification ypTNM (17)

-Type cellulaire (proportion de cellules tumorales résiduelles par rapport aux remaniements post-thérapeutiques, quelle que soit leur situation dans la paroi rectale), se basant sur la classification de Bateman (18). Celle-ci est constituée de 3 catégories: m-RCRG (modified Rectal Cancer Regression Grading), allant de

m-RCRG 1 (Cellules tumorales dispersées sur moins de 5% de la zone lésionnelle), à m-RCRG 3 (absence de réponse ou reliquat tumoral touchant plus de 50% de la zone lésionnelle) (Figure 1). Le grade m-RCRG 2 correspond à un reliquat tumoral entre 5 et 50 % de la zone lésionnelle (Figure 2). Les patients étaient groupés en 2 groupes: RH complète (m-RCRG 1) et RH partielle ou absente (m-RCRG 2 et 3). Pour les métastases, la RH était classée en: complète, partielle et absente. Une RH complète était définie par un grade m-RCRG 1 et une absence de métastases ganglionnaires, soit initialement ou après traitement (réponse ganglionnaire complète).

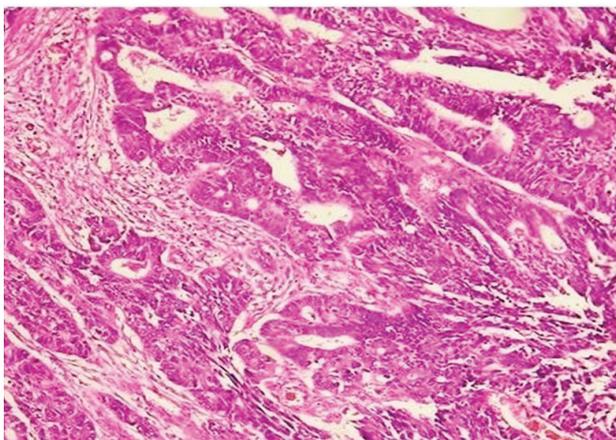


Figure 1: Adénocarcinome rectal m-RCRG 3: Absence de signes de réponse histologique au traitement néo-adjuvant) (HEX 200)

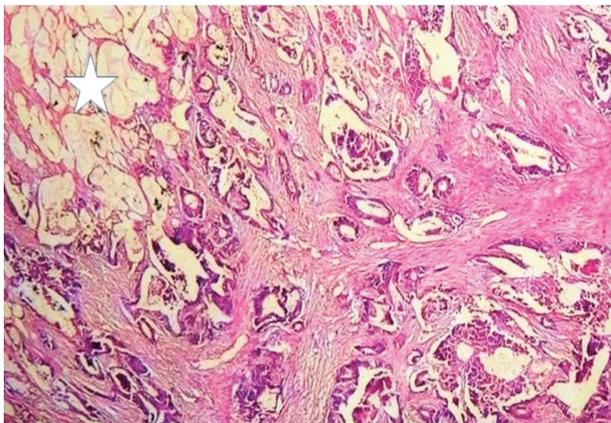


Figure 2: Adénocarcinome rectal m-RCRG 2 : Résidu tumoral au sein d'une matrice polymorphe associant des foyers fibreux, nécrotiques et colloïde (Etoile) (HEX 100)

Analyse statistique:

Les variables quantitatives continues étaient présentées par la moyenne et l'écart-type et les variables qualitatives par un pourcentage. La comparaison des moyennes a été effectuée en utilisant le test de Student. En cas d'effectif inférieur à 5, une correction par le test de Fisher a été effectuée. La recherche d'une association entre la RH et les facteurs pronostiques a été effectuée en analyse univariée (facteur par facteur), en utilisant le test de Khi-2 de Pearson.

Ces facteurs étaient: l'âge > 60 ans, le sexe masculin, la taille tumorale > 3 cm, le grade peu différencié, la présence d'invasions vasculaires et péri-nerveuses et l'invasion pariétale dépassant T3 à l'IRM.

Afin d'identifier les facteurs de risque liés de façon indépendante à la RH, une analyse multivariée en régression de Cox, méthode pas à pas descendante, a été effectuée. Les variables qui ont été introduites dans ce modèle étaient les variables avec un degré de signification $p < 0,2$ en univarié. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives:

L'étude avait porté sur 44 patients porteurs d'ADK du bas ou moyen rectum, localement avancés avec ou sans métastases ganglionnaires.

Les principales caractéristiques anatomo-cliniques et évolutives sont résumées dans le tableau 1. L'âge moyen des patients était de 57 ans avec des extrêmes allant de 33 à 83 ans. A l'endoscopie, la tumeur rectale était d'aspect bourgeonnant dans la majorité des cas ($n=27$). Aucun patient n'avait de double localisation tumorale, rectale ou recto-colique. Une IRM abdomino-pelvienne a été pratiquée chez tous les patients avant le traitement néo-adjuvant et avait montré une taille tumorale moyenne de 4,45 cm avec des extrêmes allant de 1,5 cm à 14 cm. Sur les pièces de résection tumorale, les remaniements post thérapeutiques étaient souvent mixtes, associant des plages de fibrose, de nécrose et des foyers mucineux. Une RH complète telle qu'elle était définie était observée chez 11 patients (25%). Le grade m-RCRG 3 était le plus fréquent (45,4%, $n=20$). La SG était de 77% à 1 an, 43% à 3 ans et 28% à 5 ans. La SG moyenne était de 38,1+/- 5,89 mois.

Variables	Effectifs	Pourcentages
Sexe :		
Masculin	24	54,5%
Féminin	20	45,5%
Age >60 ans	21	47,7%
^a Taille tumorale >3 cm	32	72,7%
Circonstance de découverte		
Rectorragies	38	86,3%
Douleurs abdominopelviennes	21	47,7%
^b Différenciation		
Bien différencié	29	65,9%
Moyennement différencié	4	9,1%
Peu différencié	11	25%
^b Invasion vasculaire	10	22,7%
^b Engainement péri-nerveux	12	27,2%
^a Infiltration pariétale		
T3	30	68%
T4	14	31,8%
Traitement néoadjuvant		
RT seule	8	18,2%
RCT	36	81,8%
Geste chirurgical		
AAP	13	29,5%
RA	31	70,4%
Résection du méso-rectum		
Complète	40	90,9%
Presque complète	4	9,1%
Réponse histologique		
- Cellulaire	11	25%
^c m-RCRG 1	13	29,5%
m-RCRG 2	20	45,4%
m- RCRG 3		
- Pariétale ypT0N0	4	9%
ypT1N0	7	16%
ypT2N1	7	16%
ypT3N0	11	25%
ypT3N2	9	20,4%
ypT4N1	6	13,6%
^a Métastases ganglionnaires :		
Pièce de résection :	9	20,4%
Absence de réponse	12	27,2%
Réponse partielle	9	75%
	3	25%
Evolution		
Décès	16 ^d	36,3%
Récidive locale	5 ^d	11,3%
Métastase secondaire	3 ^d	6,8%
Rémission complète	23 (11* /12 ^d)	52,2 (25* /27,2 ^d %)

a: Données à l'IRM b: Données sur les biopsies pré-thérapeutiques c: Absence totale de reliquat chez 4 patients d: En rémission partielle ou absente e: En rémission complète AAP: amputation abdomino-périnéale RA: Résection antérieure

Corrélations entre la RH et les facteurs cliniques, radiologiques et histologiques:

Analyse univariée:

Les résultats de l'analyse uni-variée sont présentés dans le tableau 2

En analyse univariée, l'âge > 60 ans, le sexe masculin et l'invasion pariétale dépassant T3 à l'IRM était significativement associés à une RH partielle ou absente. Pour les autres paramètres (taille tumorale > 3 cm, le caractère peu différencié de la tumeur, la présence d'invasions vasculaires et péri-nerveuses), il n'existait pas de différences significatives entre une réponse totale et celle partielle ou absente.

Analyse multi-variée:

En analyse multivariée, l'âge > 60 ans, le sexe masculin et l'invasion pariétale dépassant T3 à l'IRM étaient significativement associés à la RH (Tableau 3).

Tableau 2 : Analyse univariée : Effectifs et pourcentages des patients en fonction des paramètres pronostiques, selon le grade de la RH

Variables	m-RCRG 1	m-RCRG (2+3)	p
Age > 60 ans	3 (14,3%)	18 (85,7%)	0,005
Sexe masculin	8 (33,4%)	16 (66,6%)	0,01
^a Taille tumorale > 3 cm	6 (18,7%)	26 (81,3%)	0,24
^a Invasion pariétale > cT3	3 (10,3%)	26 (89,7%)	0,003
^b Adénocarcinome peu différencié	4 (36,3%)	7 (63,7%)	0,24
^b Invasion vasculaire (+)	9 (90%)	1 (10%)	0,4
^b Engainements péri-nerveux (+)	2 (16,6%)	10 (83,4%)	0,69

a: Données à l'IRM b: Données sur les biopsies pré-thérapeutiques

Tableau 3: Analyse multi-variée : Paramètres significativement associés à la réponse histologique avec leurs degrés de signification

Variables	p	OR	IC à 95%
Age> 60 ans	0,028	1,143	1-1,28
Sexe masculin	0,045	21,022	1,07- 41,2
^a Invasion pariétale > cT3	0,008	11,5	5,4-15,5

a: Données à l'IRM

DISCUSSION

La recherche de facteurs prédictifs de la RH au traitement néo-adjuvant dans les cancers du rectum localement avancés constitue un véritable challenge, impliquant de multiples spécialités (gastro-entérologie, chirurgie, anatomo-pathologie, radiothérapie et oncologie médicale).

Dans notre série, nous avons trouvé qu'en analyse multivariée, l'âge > 60 ans (OR : 1,14 et $p = 0,028$), le sexe masculin (OR : 21 et $p = 0,045$) et l'invasion pariétale dépassant T3 à l'IRM (OR : 11,5 et $p = 0,008$) étaient significativement associés à la RH. En revanche, aucun des 3 facteurs histologiques testés (grade histologique, invasions vasculaires et péri-nerveuses) n'a été corrélé à l'intensité de la RH. Notre étude présente certaines limites. Il s'agit d'une étude rétrospective et de faible effectif.

La relecture des lames s'est faite de manière "prospective" pour évaluer les 3 facteurs histologiques utilisés dans l'étude de corrélation. Le faible effectif est justifié par l'inclusion des patients ayant eu une IRM abdomino-pelvienne initiale pour l'évaluation plus précise de l'extension loco-régionale de la tumeur. Cette technique est difficilement accessible dans notre institution et est souvent remplacée par le scanner, moins performant pour cette indication (19). Pour optimiser l'étude statistique, nous avons groupé les effectifs des grades de réponse m-RCRG 2 et 3. Concernant le traitement néo-adjuvant, nous remarquons qu'il avait agi de manière relativement peu efficace, puisque plus de la moitié des patients était classée en ypT3-T4 (59%) et trois quart d'entre eux en m-RCRG 2 et 3. La réponse était complète dans 25% des cas, ce qui concordait avec les taux retrouvés dans la littérature (10-30%) (3). Cette réponse complète serait à l'origine d'un meilleur comportement biologique de la tumeur avec moins de risques de récidives locales et à distance et une meilleure survie (13). La recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement permet idéalement de sélectionner les "bons" et les "mauvais" répondeurs afin d'ajuster la conduite thérapeutique ultérieure. Elle permet d'épargner à certains patients un traitement sans bénéfices, avec une morbidité péri-opératoire ajoutée, un coût élevé et une perte de temps inutile. Ces patients pourraient bénéficier dès le début d'une stratégie thérapeutique alternative ou d'un traitement plus agressif. Elle a également l'avantage de rechercher des outils moléculaires de réponse ou

de résistance au traitement, qui pourraient être intégrés dans des essais de phase II pour de nouveaux agents thérapeutiques. Plusieurs études avaient étudié l'impact de différents facteurs cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et moléculaires sur la RH, avec des résultats discordants (3-15). Contrairement à nos résultats, ceux de Garland, avaient montré que l'âge, le sexe et le stade T pré-thérapeutique, n'influençaient pas la RH, tout comme l'origine ethnique, le grade tumoral et le type de la RCT utilisée (4). Selon cette même étude, la taille tumorale (endoscopique) et le statut ganglionnaire étaient des facteurs prédictifs de la RH complète (4). Dans notre série, nous n'avons pas intégré le stade ganglionnaire pré-thérapeutique dans l'étude de corrélation. Ceci est dû à la faible sensibilité de l'IRM abdomino-pelvienne standard pour la détection des métastases ganglionnaires, contrairement à l'IRM de haute résolution, non disponible dans notre institution (20). En effet, dans notre série, 3 faux négatifs à l'IRM standard ont été relevés (Tableau 1). D'autres études avaient montré que le taux d'antigène carcino-embryonnaire, la hauteur tumorale, le caractère non circonférentiel de la tumeur et le type histologique en « bague à chaton », étaient prédictifs d'une RH complète (5,11).

Selon Runau, une distance tumeur/ limite distale élevée, un taux d'hémoglobine et un rapport sanguin (polynucléaires neutrophiles / lymphocytes) élevé étaient prédictifs d'une RH complète (12).

De nombreux biomarqueurs, ont été également testés sur les biopsies pré-thérapeutiques utilisant dans la majorité des cas l'IHC et rarement d'autres techniques comme le séquençage de gènes (8,21). Selon Reerink et Kuremsky, il n'existe pas de relation entre l'expression de p53, bcl-2 ou Ki-67 sur les biopsies pré-thérapeutiques et la réponse au traitement (3,21). Rodel avait montré le résultat contraire (9). Selon Edden, l'expression de APAF-1, Cox-2 et de VEGF pourrait être prédictive de la RH pariétale et cellulaire, contrairement aux marqueurs apoptotiques Bax, Bcl-2, p21, p27 et p53 (8). Une forte activité proliférative, déterminée par l'expression IHC de l'antigène nucléaire de la prolifération cellulaire (proliferating cell nuclear antigen PCNA) sur les micro-biopsies, serait prédictive de la réponse à la RCT (10). Dans notre série, nous n'avons pas testé des biomarqueurs mais plutôt des facteurs cliniques, histologiques et des données radiologiques.

La disparité des résultats trouvés dans les différentes études pourrait en partie être expliquée par les différences

dans les techniques ou les seuils d'interprétation pour un même facteur. En effet, pour la taille tumorale, certains auteurs utilisent la taille endoscopique (4,6), d'autres utilisent la taille au toucher rectal ou à l'imagerie, comme dans notre cas (7). Les seuils varient également, entre 3,5 et 7 cm selon Garland et 4 cm selon Park (4,7). Dans notre série, nous avons utilisé un seuil à 5 cm comme dans l'étude de De Felice (6). Ce seuil est utilisé dans différents cancers, comme celui du sein, avec un impact pronostique. L'évaluation de l'infiltration pariétale a été réalisée par échoendoscopie rectale dans la série de Wallin (non associée à la RH) alors qu'elle était déterminée par l'IRM abdomino-pelvienne dans notre série (23) Un autre facteur pourrait expliquer la disparité des résultats, concerne la définition de la RH complète qui diffère selon les séries. Selon De Felice, elle correspondait à l'absence totale de reliquat carcinomateux, aussi bien dans la tumeur primitive que dans les ganglions régionaux (ypT0N0) (6). Dans notre série, le grade m-RCRG 1, qui définissait la RH complète, incluait les reliquats carcinomateux jusqu'à 5% de la zone lésionnelle. Les protocoles de RCT utilisés diffèrent également entre les études, ce qui rend difficile la validation d'une démarche thérapeutique adaptée selon les facteurs prédictifs. Malgré l'absence de corrélations entre les facteurs histologiques testés dans notre série et la réponse tumorale, la place du pathologiste reste fondamentale dans la prise en charge des cancers du rectum localement avancés.

CONCLUSION

L'efficacité du traitement néo-adjuvant du cancer du rectum localement avancé se traduit par une RH complète. Dans notre série, ce traitement était relativement peu efficace, puisque plus de la moitié des patients était classée en ypT3-T4 et trois quart d'entre eux en m-RCRG 2 et 3. La réponse était complète dans 25% des cas. Les patients de sexe masculin, d'âge > 60 ans et une invasion pariétale dépassant T3 à l'IRM abdomino-pelvienne, seraient de « mauvais » répondeurs, nécessitant l'adaptation du protocole thérapeutique. Les paramètres histologiques relevés sur les biopsies pré-thérapeutiques n'ont pas d'intérêts en tant que facteurs prédictifs au traitement. Des études multicentriques portant sur des effectifs beaucoup plus larges fourniraient des résultats plus fiables, offrant de nouveaux axes de recherche.

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.
2. Visser O, Bakx R, Zoetmulder F a. N, Levering CC, Meijer S, Slors JFM, et al. The influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam. *J Surg Oncol* 2007;95(6):447-54.
3. Reerink O, Karrenbeld A, Plukker JTM, Verschueren RCJ, Szabó BG, Sluiter WJ, et al. Molecular prognostic factors in locally irresectable rectal cancer treated preoperatively by chemo-radiotherapy. *Anticancer Res* 2004;24(2C):1217-21.
4. Garland ML, Vather R, Bunkley N, Pearse M, Bissett IP. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(3):301-7.
5. 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(1):23-7.
6. 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* 2016;7(22):33374-80.
7. Park CH, Kim HC, Cho YB, Yun SH, Lee WY, Park YS, et al. Predicting tumor response after preoperative chemoradiation using clinical parameters in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17(48):5310-6.
8. Edden Y, Wexner SD, Berho M. The use of molecular markers as a method to predict the response to neoadjuvant therapy for advanced stage rectal adenocarcinoma. *Colorectal Dis* 2012;14(5):555-61.
9. Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Bigalke M, Günther K, Schick C, et al. Apoptosis as a cellular predictor for histopathologic response to neoadjuvant radiochemotherapy in patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):294-303.
10. Díez M, Ramos P, Medrano MJ, Mugüerza JM, Vileta R, Lozano O, et al. Preoperatively irradiated rectal carcinoma: analysis of the histopathologic response and predictive value of proliferating cell nuclear antigen immunostaining. *Oncology* 2003;64(3):213-9.
11. 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(9):1750-5.
12. Runau F, Collins A, Fenech G, Ford E, Dimitriou N, Chaudhri S, et al. A single institution's long-term follow-up of patients with pathological complete response in locally advanced rectal adenocarcinoma following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:341-48.
13. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L-J, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835-44.
14. Qiu H, Sirivongs P, Rothenberger M, Rothenberger DA, García-Aguilar

- J. Molecular prognostic factors in rectal cancer treated by radiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43(4):451-9.
15. Fu CG, Tominaga O, Nagawa H, Nita ME, Masaki T, Ishimaru G, et al. Role of p53 and p21/WAF1 detection in patient selection for preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1998;41(1):68-74.
 16. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, others. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, IARC 2010
 17. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. TNM eighth edition of the UICC classification of malignant tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-what has changed and why? *Virchows Arch* 2018;472(4):519-531
 18. Bateman AC, Jaynes E, Bateman AR. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy: how should the changes be assessed ? *Histopathology* 2009;54:713-21
 19. Jhaveri KS, Sadaf A. Role of MRI for staging of rectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(4):469-81.
 20. Zhang H, Zhang Z, Ye F, Liu Y, Zou S, et al. Chemical shift effect predicting lymph node status in rectal cancer using high-resolution MR imaging with node-for-node matched histopathological validation. *Eur Radiol* 2017;27:3845-55
 21. Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Oncol Biol Phys* 2009;74:673-88