



HAL
open science

Déterminants de la conservation sphinctérienne dans la prise en charge du cancer du rectum : impact sur les séquelles fonctionnelles et la qualité de vie

Yassine Eid

► To cite this version:

Yassine Eid. Déterminants de la conservation sphinctérienne dans la prise en charge du cancer du rectum : impact sur les séquelles fonctionnelles et la qualité de vie. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMC412 . tel-03399030

HAL Id: tel-03399030

<https://theses.hal.science/tel-03399030>

Submitted on 23 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Déterminants de la conservation sphinctérienne dans la prise en charge du cancer du rectum. Impact sur les séquelles fonctionnelles et la qualité de vie

**Présentée et soutenue par
YASSINE EID**

**Thèse soutenue le 01/10/2021
devant le jury composé de**

MME ASTRID LIEVRE	Professeur des universités, Université Rennes 1	Rapporteur du jury
M. CHARLES SABBAGH	Professeur des universités, CHU Amiens-Picardie	Rapporteur du jury
MME VALERIE BRIDOUX	Professeur des universités, Université Rouen Normandie	Membre du jury
MME NIKI CHRISTOU	Professeur des universités PraticienHosp, CHU de Limoges	Membre du jury
M. MEHDI OUAISSI	Professeur des universités PraticienHosp, CHU de Tours	Membre du jury
MME ANNE-MARIE LEROI	Professeur des universités, CHU de ROUEN	Président du jury
M. ARNAUD ALVES	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. OLIVIER DEJARDIN	Ingénieur de recherche, Université Caen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par ARNAUD ALVES et OLIVIER DEJARDIN, Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normande de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



Sommaire

Remerciements	3
Liste des publications issues de la thèse	5
Liste des communications orales et prix	6
Liste des figures	7
Liste des abréviations et des anglicismes	8

<u>Chapitre 1 : Introduction générale</u>	10
Avant-propos épidémiologique	10
1. Prise en charge du cancer du rectum sous-péritonéal en 2021	13
2. Anatomie du rectum	13
3. Explorations pré-thérapeutiques	16
3.1. La clinique et l'endoscopie digestive	
3.2. L'écho-endoscopie endorectale (EER)	
3.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	
4. Traitement néo-adjuvant	21
5. Réévaluation après un traitement néoadjuvant	25
6. Options chirurgicales	27
6.1. Cancer superficiel du rectum	
6.2. Cancer invasif	
7. Rôle du pathologiste dans la Prise en charge thérapeutique	33
8. Inégalités socio-territoriales de santé	36
9. Inégalités en cancérologie digestive	39
10. Conclusions	41
11. Objectifs de la thèse	42

<u>Chapitre 2 : Impact des recommandations de prise en charge des cancers du rectum pour la pratique clinique</u>	43
1. Impact des recommandations pour la pratique clinique	43
2. Méthodes	44
2.1. Population	
2.2. Déclaration de la base de données	
2.3. Analyses statistiques	
2.3.1. Modèle de Régression logistique	
2.3.2. Modèle de Cox	
3. Résultats	48
4. Discussion et perspectives	58

Chapitre 3 : Déterminants cliniques / non cliniques de la Conservation sphinctérienne.61

1. Concept de déterminisme	61
2. Méthodes	63
2.1. Registre des tumeurs digestives du Calvados	
2.2. Index de déprivation socio-économique (EDI)	
2.3. Calcul des temps de trajet	
2.4. Analyses statistiques	
3. Résultats	69
4. Discussion	84

Chapitre 4 : Une conservation sphinctérienne non sans conséquences sur la qualité de vie en raison de séquelles fonctionnelles 87 |

1. Impact de la conservation sphinctérienne sur les séquelles fonctionnelles et la qualité de vie	87
2. Une multitude de scores	87
3. Méthodes	88
3.1. Séquelles digestives	
3.2. Séquelles génito-urinaires	
3.3. Qualité de vie	
3.4. Méthodologie générale et considérations éthiques	
3.5 Analyses statistiques	
4. Résultats	93
5. Discussion	102

Chapitre 5 : Vers une validation en langue française d'un score de séquelles fonctionnelles digestives : le LARS Score 105 |

1. Rationnel de l'étude	105
2. Protocole de validation du LARS score en langue française	106
2.1. Inclusion	
2.2. Traduction en langue française	
2.3. Validité et reproductibilité	
2.4. Analyses statistiques	
2.5 Accord de comité d'éthique	
3. Résultats	109
4. Discussion	116

Chapitre 6 : Discussion générale et conclusions 119 |

Bibliographie 130 |

Résumé 159 |

Remerciements

Je tiens à remercier avant tout ma famille qui m'a toujours soutenu dans ce travail comme dans tout ce qui a été entrepris dans ma vie. Je dédie donc ce travail à ma femme Julie qui me soutient au quotidien et illumine ma vie, à mes parents Jocelyne et Ahmed qui m'ont élevé, aimé et n'ont eu cesse d'œuvrer pour le bonheur et la réussite de leurs enfants et enfin à mes 3 frères Nadi, Waël et Marwan pour l'amour fraternel et le soutien indéfectible dont ils ont toujours su faire preuve.

Au Professeur Arnaud Alves, pour m'avoir accompagné au quotidien depuis plus de 7 ans, pour m'avoir formé en chirurgie digestive, pour m'avoir montré le chemin de la rigueur et de l'exigence avec soi-même mais aussi celui de l'humanité et tout particulièrement dans cette relation délicate et complexe qu'est la relation médecin/patient. Je ne te remercierai jamais assez pour ton accompagnement, ton soutien et pour tout ce que tu m'as appris.

Au Docteur Olivier Dejardin, pour avoir dirigé cette thèse, pour ton impressionnante puissance de travail, ta rigueur scientifique et tes conseils avisés et précieux. Tu es devenu un ami cher.

Aux Professeurs Astrid Lièvre, Anne Marie Leroi, Valérie Bridoux, Niki Christou, Charles Sabbagh et Mehdi Ouaiissi pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Au Professeur Jérémie Théaux, au Dr Suzanne Goursaud, à Mme Morgane Mounier pour avoir fait partie de mon Comité de suivi individuel de thèse de sciences.

A toute l'équipe de l'Inserm "Anticipe" pour m'avoir accueilli depuis le master 2 puis pour la thèse de sciences avec une mention spéciale pour le Dr Véronique Bouvier et le Pr Guy Launoy.

A ma grand-mère, à jamais dans mon coeur.

A ma famille, cousines, cousins, oncles et tantes, belle-soeur de France et d'Egypte ainsi qu' à mes deux nièces Mona et Amal.

A mon ami de toujours et quatrième frère Frédéric Seita.

A mes collègues et amies : Julie, Barbara et Christelle qui n'ont pas hésité à m'accueillir au sein de leur équipe et qui m'ont toujours aidées dans cette autre aventure qu'est l'installation en libéral.

Au Dr Mehdi Benyahia pour avoir partagé mon quotidien lexovien, en particulier pour sa bonne humeur, sa sympathie au bloc opératoire, sa spécialisation en statistiques et sa propension à endormir les patients ASA 4/5.

Au Dr Feras Dalati pour son enseignement chirurgical complémentaire en particulier pour la chirurgie bariatrique et pour son amour de la belle dissection coelioscopique ("the holy plane is on the yellow side of the white").

A mes amis de médecine et d'ailleurs : Morgane F et Edouard B, Mathieu B, François C, Axel P, Léopold G, Roman S, , Diafara D, Omar A, Walid S, Dellil K, David P, Mamadou T, Alexandre U, Yassine A (mon homonyme), Florian B, Serdar K, Alexandre F.

A mes amis et coachs de MMA de l'adrénaline fight team : Robin Daeder et Davy "Le Normand" Gallon qui ira sans doute décrocher la ceinture des lightweights au bellator.

A mes co-internes qui ont rendu cet internat légendaire : Alexandre T, Hugo M, Mathilde B, Martin M, Antoine V, Ludovic L, Adrien LB, Jihane K, Benjamin G, Flavie T, Hélène R....

Aux chirurgiens m'ayant initié à l'art exigeant de la chirurgie digestive (adulte comme pédiatrique), à sa complexité, à ses bonnes et ses mauvaises surprises : Les docteurs Yannick Le Roux (repose en paix), Amar Abdelli, Nicolas Contival, Julie Francoual, Thomas Gautier, Gil Lebreton, Julie Lequet, Jean Lubrano, Yoann Marion, Andréa Mulliri, Thierry Petit, Laurent Perrot, Philippe Ravasse, Julien Rod et Thomas Sarcher.

Liste des publications issues de la thèse

2019

Eid Y, Menahem B, Bouvier V *et al.* Has adherence to treatment guidelines for mid/low rectal cancer affected the management of patients? A monocentric study of 604 consecutive patients. *Journal of Visceral Surgery* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2019.01.001>

Eid Y, Bouvier V, Menahem B *et al.* Digestive and genitourinary sequelae in rectal cancer survivors and their impact on health-related quality of life: Outcome of a high-resolution population-based study. *Surgery* 2019; 166: 327–35.

Dolet N, Bouvier V, **Eid Y** *et al.* Influence of social deprivation and remoteness on the likelihood of sphincter amputation for rectal cancer: a high-resolution population-based study. *Int J Colorectal Dis.* 2019; 34: 927e931.

2020

Eid Y, Bouvier V, Dejardin O *et al.* ‘French LARS score’: validation of the French version of the low anterior resection syndrome (LARS) score for measuring bowel dysfunction after sphincter-preserving surgery among rectal cancer patients: a study protocol. *BMJ Open* 2020;0:e034251.

2021

Thomas F, Bouvier AM, Cariou M, Bouvier V, Jooste V, Pouchucq C, Gardy J, Queneherve L, Launoy G, Alves A, **Eid Y**, Dejardin O. Influence of non-clinical factors on restorative rectal cancer surgery: An analysis of four specialized population-based digestive cancer registries in France. *Dig Liver Dis.* 2021 Jul 20:S1590-8658(21)00364-9.

Liste des communications orales et prix

Lauréat du prix de la meilleure thèse 2017 décerné par la faculté de médecine de Caen pour le travail concernant l'impact des recommandations sur la prise en charge du cancer du rectum.

2 posters présentés aux JFHOD 2017 (journées francophones d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive) :

Impact des recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge du cancer du rectum. Expérience monocentrique à partir de 669 patients. Eid Y, Menahem B, Lebreton G, Fohlen A, Galais MP, Bazille C, Dupont B, Alves A, Morello R, Lubrano J.

Impact de l'exérèse locale première pour cancer superficiel du rectum sur les suites opératoires de la proctectomie de rattrapage. Résultats d'une étude cas-témoin chez patients. Eid Y, Menahem B, Lebreton G, Galais MP, Bazille C, Dupont B, Alves A, Lubrano J.

Poster présenté à la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) 2018 :

Séquelles digestives et génito-urinaires chez les survivants à long terme d'un cancer du rectum et évaluation de leur impact sur la qualité de vie : résultats d'une étude de registre. Yassine Eid, Véronique Bouvier, Benjamin Menahem, Alexandre Thobie, Nathan Dolet, Morgane Finochi, Marine Renier, Joséphine Gardy, Guy Launoy, Dejardin O, Rémy Morello, Arnaud Alves et groupe RECTQOL.

Séquelles digestives et génito-urinaires chez les survivants à long terme d'un cancer du rectum et évaluation de leur impact sur la qualité de vie : résultats d'une étude de registre

Yassine Eid^{1,2}, Véronique Bouvier^{1,2}, Benjamin Menahem^{1,2,3,4}, Alexandre Thobie^{1,2}, Nathan Dolet^{1,2}, Morgane Finochi^{1,2}, Marine Renier^{1,2}, Joséphine Gardy^{1,2}, Guy Launoy^{1,2,3,4}, Dejardin O^{1,2,3,4}, Rémy Morello^{1,2}, Arnaud Alves^{1,2,3,4} et groupe RECTQOL

CHU Caen Anticépice

Introduction

L'évaluation des techniques chirurgicales chez les patients atteints d'un cancer du rectum (CR) a été largement basée sur les recommandations des sociétés de gastroentérologie et de chirurgie oncologique (SGO, SFCD) en matière de chirurgie. Cependant, ces recommandations peuvent affecter la qualité de vie (QoV). Cette étude de registre vise à évaluer l'impact des séquelles digestives et génito-urinaires chez une population de survivants à long terme d'un CR.

Méthode

Cette étude transversale a été menée au CHU de Caen (ID: 1927) entre le 01/01/2007 et le 30/01/2015, avec un questionnaire rétrospectif et un examen clinique à domicile. Les patients ont été inclus si leur cancer du rectum était diagnostiqué entre 2007 et 2015, avec un traitement chirurgical et/ou médicamenteux, et s'ils étaient âgés de plus de 18 ans au moment de l'étude. Les données ont été analysées à l'aide de logiciels statistiques (SPSS, R).

Résultats

Le taux de réponse était de 47,3% (N=325) patients sur 687. Les séquelles les plus fréquentes étaient les troubles digestifs (78,8%), les troubles urinaires (65,2%), les troubles sexuels (58,9%) et les troubles de la qualité de vie (58,9%). Les troubles digestifs étaient les plus fréquents, suivis des troubles urinaires, des troubles sexuels et des troubles de la qualité de vie. Les troubles digestifs étaient les plus fréquents, suivis des troubles urinaires, des troubles sexuels et des troubles de la qualité de vie.

Conclusion

Cette étude suggère que près de 50% des survivants à long terme d'un CR souffrent de séquelles digestives et génito-urinaires. Les troubles digestifs et urinaires sont les plus fréquents, suivis des troubles sexuels et des troubles de la qualité de vie. Ces résultats soulignent l'importance de l'évaluation de la qualité de vie des patients à long terme d'un cancer du rectum.

Objectifs de la recherche, Définitions et Analyse, et Cadre d'Analyse

Tableaux

Caractéristique	Nombre (n)	Proportion (%)
Sexe		
Homme	151	46,5
Femme	174	53,5
Localisation		
Rectum	151	46,5
Sigmoides	174	53,5
Stade		
I	151	46,5
II	174	53,5
III	151	46,5
IV	174	53,5
V	151	46,5
VI	174	53,5
VII	151	46,5
VIII	174	53,5
IX	151	46,5
X	174	53,5
XI	151	46,5
XII	174	53,5
XIII	151	46,5
XIV	174	53,5
XV	151	46,5
XVI	174	53,5
XVII	151	46,5
XVIII	174	53,5
XIX	151	46,5
XX	174	53,5
XXI	151	46,5
XXII	174	53,5
XXIII	151	46,5
XXIV	174	53,5
XXV	151	46,5
XXVI	174	53,5
XXVII	151	46,5
XXVIII	174	53,5
XXIX	151	46,5
XXX	174	53,5
XXXI	151	46,5
XXXII	174	53,5
XXXIII	151	46,5
XXXIV	174	53,5
XXXV	151	46,5
XXXVI	174	53,5
XXXVII	151	46,5
XXXVIII	174	53,5
XXXIX	151	46,5
XL	174	53,5
XLI	151	46,5
XLII	174	53,5
XLIII	151	46,5
XLIV	174	53,5
XLV	151	46,5
XLVI	174	53,5
XLVII	151	46,5
XLVIII	174	53,5
XLIX	151	46,5
L	174	53,5
LI	151	46,5
LII	174	53,5
LIII	151	46,5
LIV	174	53,5
LV	151	46,5
LVI	174	53,5
LVII	151	46,5
LVIII	174	53,5
LVIX	151	46,5
LX	174	53,5
LXI	151	46,5
LXII	174	53,5
LXIII	151	46,5
LXIV	174	53,5
LXV	151	46,5
LXVI	174	53,5
LXVII	151	46,5
LXVIII	174	53,5
LXIX	151	46,5
LXX	174	53,5
LXXI	151	46,5
LXXII	174	53,5
LXXIII	151	46,5
LXXIV	174	53,5
LXXV	151	46,5
LXXVI	174	53,5
LXXVII	151	46,5
LXXVIII	174	53,5
LXXIX	151	46,5
LXXX	174	53,5
LXXXI	151	46,5
LXXXII	174	53,5
LXXXIII	151	46,5
LXXXIV	174	53,5
LXXXV	151	46,5
LXXXVI	174	53,5
LXXXVII	151	46,5
LXXXVIII	174	53,5
LXXXIX	151	46,5
LXXXX	174	53,5
LXXXXI	151	46,5
LXXXXII	174	53,5
LXXXXIII	151	46,5
LXXXXIV	174	53,5
LXXXXV	151	46,5
LXXXXVI	174	53,5
LXXXXVII	151	46,5
LXXXXVIII	174	53,5
LXXXXIX	151	46,5
LXXXXX	174	53,5
LXXXXXI	151	46,5
LXXXXXII	174	53,5
LXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXV	151	46,5
LXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXX	174	53,5
LXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXII	174	53,5
LXXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXXV	151	46,5
LXXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXXX	174	53,5
LXXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXXII	174	53,5
LXXXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXXXV	151	46,5
LXXXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXXXI	174	53,5
LXXXXXXXII	151	46,5
LXXXXXXXIII	174	53,5
LXXXXXXXIV	151	46,5
LXXXXXXXV	174	53,5
LXXXXXXXVI	151	46,5
LXXXXXXXVII	174	53,5
LXXXXXXXVIII	151	46,5
LXXXXXXXIX	174	53,5
LXXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXXII	174	53,5
LXXXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXXXV	151	46,5
LXXXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXXXI	174	53,5
LXXXXXXXII	151	46,5
LXXXXXXXIII	174	53,5
LXXXXXXXIV	151	46,5
LXXXXXXXV	174	53,5
LXXXXXXXVI	151	46,5
LXXXXXXXVII	174	53,5
LXXXXXXXVIII	151	46,5
LXXXXXXXIX	174	53,5
LXXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXXII	174	53,5
LXXXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXXXV	151	46,5
LXXXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXXXI	174	53,5
LXXXXXXXII	151	46,5
LXXXXXXXIII	174	53,5
LXXXXXXXIV	151	46,5
LXXXXXXXV	174	53,5
LXXXXXXXVI	151	46,5
LXXXXXXXVII	174	53,5
LXXXXXXXVIII	151	46,5
LXXXXXXXIX	174	53,5
LXXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXXII	174	53,5
LXXXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXXXV	151	46,5
LXXXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXXXI	174	53,5
LXXXXXXXII	151	46,5
LXXXXXXXIII	174	53,5
LXXXXXXXIV	151	46,5
LXXXXXXXV	174	53,5
LXXXXXXXVI	151	46,5
LXXXXXXXVII	174	53,5
LXXXXXXXVIII	151	46,5
LXXXXXXXIX	174	53,5
LXXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXXII	174	53,5
LXXXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXXXV	151	46,5
LXXXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXXXI	174	53,5
LXXXXXXXII	151	46,5
LXXXXXXXIII	174	53,5
LXXXXXXXIV	151	46,5
LXXXXXXXV	174	53,5
LXXXXXXXVI	151	46,5
LXXXXXXXVII	174	53,5
LXXXXXXXVIII	151	46,5
LXXXXXXXIX	174	53,5
LXXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXXII	174	53,5
LXXXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXXXV	151	46,5
LXXXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXXXI	174	53,5
LXXXXXXXII	151	46,5
LXXXXXXXIII	174	53,5
LXXXXXXXIV	151	46,5
LXXXXXXXV	174	53,5
LXXXXXXXVI	151	46,5
LXXXXXXXVII	174	53,5
LXXXXXXXVIII	151	46,5
LXXXXXXXIX	174	53,5
LXXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXXII	174	53,5
LXXXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXXXV	151	46,5
LXXXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXXXI	174	53,5
LXXXXXXXII	151	46,5
LXXXXXXXIII	174	53,5
LXXXXXXXIV	151	46,5
LXXXXXXXV	174	53,5
LXXXXXXXVI	151	46,5
LXXXXXXXVII	174	53,5
LXXXXXXXVIII	151	46,5
LXXXXXXXIX	174	53,5
LXXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXXII	174	53,5
LXXXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXXXV	151	46,5
LXXXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXXXI	174	53,5
LXXXXXXXII	151	46,5
LXXXXXXXIII	174	53,5
LXXXXXXXIV	151	46,5
LXXXXXXXV	174	53,5
LXXXXXXXVI	151	46,5
LXXXXXXXVII	174	53,5
LXXXXXXXVIII	151	46,5
LXXXXXXXIX	174	53,5
LXXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXXII	174	53,5
LXXXXXXXIII	151	46,5
LXXXXXXXIV	174	53,5
LXXXXXXXV	151	46,5
LXXXXXXXVI	174	53,5
LXXXXXXXVII	151	46,5
LXXXXXXXVIII	174	53,5
LXXXXXXXIX	151	46,5
LXXXXXXXI	174	53,5
LXXXXXXXII	151	46,5
LXXXXXXXIII	174	53,5
LXXXXXXXIV	151	46,5
LXXXXXXXV	174	53,5
LXXXXXXXVI	151	46,5
LXXXXXXXVII	174	53,5
LXXXXXXXVIII	151	46,5
LXXXXXXXIX	174	53,5
LXXXXXXXI	151	46,5
LXXXXXXXII	174	

Liste des figures

- Figure 1 Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer colorectal en France métropolitaine
- Figure 2 Anatomie du rectum
- Figure 3 Séquence IRM axiale en pondération T2 montrant une tumeur T3 avec une extension de 3mm dans la graisse mésorectale
- Figure 4 Séquence IRM sagittale en pondération T2 montrant des ganglions suspects
- Figure 5 Plan de l'exérèse du mésorectum
- Figure 6 Techniques de réservoirs coliques pour reconstruction rectale
- Figure 7 Mesure de la marge circonférentielle externe en microscopie optique
- Figure 8 Diagramme de Dahlgren et Whitehead
- Figure 9 Modèle explicatif des inégalités sociale d'après le modèle des déterminants sociaux de la santé de l'OMS
- Figure 10 Démarche réglementaire d'un projet de recherche : loi Jardé du 05 mars 2012 décrite dans l'article 1121-1 du Code de la Santé publique
- Figure 11 Carte de France des registres FRANCIM qualifiés
- Figure 12 EDI dans le département du Calvados basé sur le recensement de la population de 1999

Liste des abréviations

AAP : Amputation Abdomino-Périnéale

CCR : Cancer colo-rectal

CLERS : Comité Local d’Ethique en Recherche de Santé

Cm : Centimètre

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CR : Cancer du rectum

CS : Conservation Sphinctérienne

CT : Chimiothérapie

DIM : Département d'Information Médicale

DMS : Durée Moyenne de Séjour

EDI : European Deprivation Index

EER : Echo-Endoscopie Rectale

EORTC : European Organization for Research and treatment of Cancer

ETM: Exérèse Totale du Mésorectum

FRANCIM : FRANce Cancer Incidence et Mortalité

FSFI : Female Sexual Function Index

GRECCAR : Groupe de Recherche Chirurgicale sur le Cancer du Rectum

HAS : Haute Autorité de Santé

HNPPC : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer ou Cancer colorectal héréditaire sans polypose

HR : Hazard Ratio

IIEF : International Index of Erectile Function

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCA : Institut National du Cancer

IPSS : « International Prostate Symptom Score »

IRIS : Îlots Regroupés pour l’Information Statistique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISS : Inégalités de Situation Socio-économiques

LARS : Low Anterior Rectal Resection Syndrome

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l’Intestin

MRC : Marge de Résection Circonférentielle

NR : Non Reporté
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
PAF : Polypose Adénomateuse Familiale
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
QDV : Qualité de Vie
RCP : Réunion de Cancérologie Pluridisciplinaire
RIS : Résection inter-sphinctérienne
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RCT : Radio-chimiothérapie
RNI : Recherche Non Interventionnelle
RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique
RT : Radiothérapie
RPC : Références pour la Pratique Clinique
SNFCP : Société Nationale Française de Colo-Proctologie
SNM : Neuromodulation Sacrée
SRA : Syndrome de Résection Antérieure
TDM : Tomodensitométrie
TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TNT : Thérapie Néoadjuvante Totale
USP : Urinary Symptom Profile

Chapitre 1 - Introduction générale

Avant-propos épidémiologique

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde ; le cancer du rectum (CR) représentant environ un tiers de ces cas. À titre d'exemple, on comptait aux États-Unis 140 250 nouveaux cas de CCR en 2018, dont 43 030 nouveaux cas de CR. En 2020, on estime dans ce même pays à 104 610 et à 43 340 le nombre de nouveaux cas respectifs de cas de cancer du côlon et du rectum et à 53 200 le nombre de décès dus au CCR [1].

Toutefois, il existe une grande disparité géographique dans l'incidence et la mortalité des CCR selon les pays du monde. Ainsi l'incidence du CCR serait 6 fois plus élevée dans les pays développés. Une revue récente de la littérature ayant identifié 40 études dans 12 pays des cinq continents a évalué les tendances temporelles de l'incidence et de la prévalence du CCR. Dans l'ensemble, les auteurs ont observé une augmentation de l'incidence du CCR avec une incidence cumulée mondiale de +1,33 (IC 95%, 0,97 à 1,68 ; $p < 0,0001$), en grande partie en raison de l'augmentation de l'incidence aux États-Unis. L'Australie et le Canada ont enregistré une hausse globale de l'incidence cumulée à +7,9 (IC 95%, 1,1 à 15,1) [2] et une augmentation de près de 30% de l'incidence sur 20 ans. Ces résultats n'ont pas été observés dans les études d'Europe, d'Asie et d'Afrique. Cette étude montre que les tendances à l'augmentation du risque de CCR semblent être dues à l'augmentation de l'incidence du CR estimée à + 4,03 ($p < 0,001$) [2].

Bien que le CCR ait longtemps été considéré comme une maladie des adultes âgés [3], des données récentes suggèrent une incidence croissante du CRC chez les jeunes (< 50 ans). Selon l'Institut National du Cancer aux États-Unis, le nombre de cas de CCR a augmenté d'environ 51% chez les jeunes (<50 ans) depuis 1994. [4] Depuis le début des années 1990,

les taux d'incidence ont augmenté chez les adultes jeunes de 8,6 pour 100 000 en 1992 à 12,5 pour 100 000 en 2015, soit une augmentation globale de 45%. Ainsi, les patients nés vers 1990 ont un risque 4 fois plus élevé de développer un CR par rapport aux personnes nées en 1950, avec un taux d'incidence de 4,3 (IC à 95 % : 2,2-8,5) [4]. On s'attend d'ici 2030 aux États-Unis à une augmentation de 124,2% chez les 20 à 34 ans ; des tendances similaires étant attendues en Europe [2,5].

On dispose d'une étude de cohorte récente ayant analysé chez plus de 20 000 jeunes patients atteints d'un CR, les tendances des disparités d'incidence et de résultats avec le temps. [6] Alors que l'incidence globale du CR chez les patients jeunes est en augmentation, cette analyse démontrait que cette augmentation était principalement observée chez les jeunes patients caucasiens (+3% par an). En outre, les auteurs observaient une augmentation de la proportion des stades évolués (III et IV) chez les sujets jeunes caucasiens avec respectivement 5,4 % et 3,8 % d'augmentation par an. L'étude actuelle vient s'ajouter à la masse croissante de la littérature démontrant une augmentation alarmante de l'incidence du CR chez les jeunes patients [4,6].

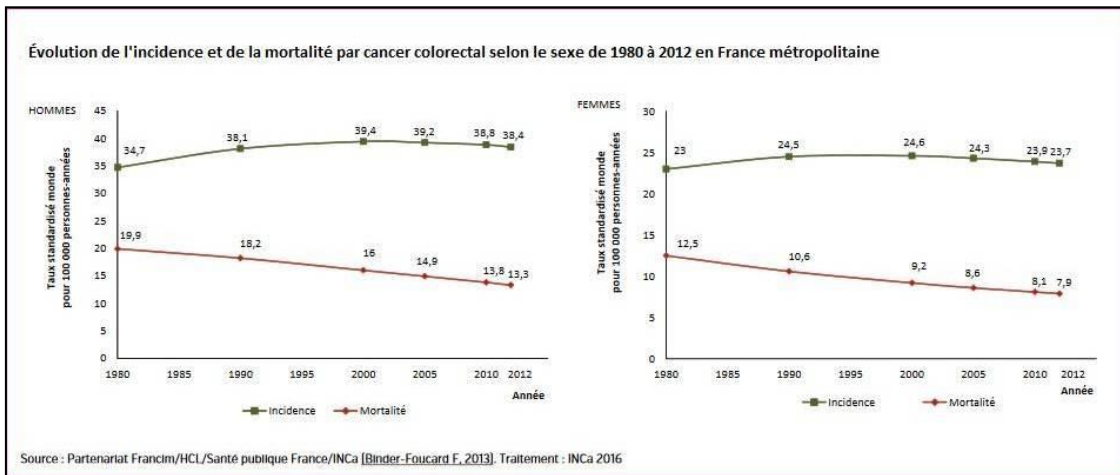


Figure 1 - Évolution de l'incidence et de la mortalité par CCR en France métropolitaine

Source : <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancerfacts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.

1. Prise en charge du cancer du rectum sous-péritonéal en 2021

Comparée au cancer du côlon, la prise en charge du CR nécessite une approche multidisciplinaire impliquant l'expertise de médecins, d'oncologues, de radiologues, de radiothérapeutes et de chirurgiens colorectaux. La prise en charge multidisciplinaire du CR a bénéficié d'avancées thérapeutiques majeures au cours des 3 dernières décennies [7,8]. L'avènement de traitements néoadjuvants validés, grâce à un bilan d'imagerie exhaustif et de qualité, associé à une redécouverte du plan de dissection carcinologique du rectum (exérèse extra-fasciale du mésorectum selon Heald ont permis d'améliorer significativement la survie globale (55% à 5 ans tout stades confondus), tout en diminuant le risque de récurrence locale à moins de 10% [9]. Compte tenu de la complexité de la prise en charge, le CR a fait l'objet de deux recommandations pour la pratique clinique (RPC) respectivement en 2005 et 2016 [7,10]. Nous aborderons dans cette introduction les grandes lignes de la prise en charge multidisciplinaire du CR en l'étayant d'éléments récents.

2. Anatomie du rectum

Il existe un certain nombre de définitions anatomiques différentes dans la littérature qui peuvent être utilisées pour différencier le côlon du rectum et le rectum de l'anus. La précision de cette définition est importante car les modalités de traitement recommandées pour les cancers localisés du côlon, du rectum et de l'anus diffèrent considérablement. Plus précisément, il peut être particulièrement difficile de différencier avec précision les tumeurs du haut et du moyen rectum. Comme la radiothérapie (RT) est rarement recommandée pour les tumeurs localisées du côlon sigmoïde et du haut rectum, l'identification correcte d'une tumeur comme provenant du recto-sigmoïde de celles du rectum sous-péritonéal peut avoir un impact considérable sur les décisions de traitement. Une directive publiée en 2000 a défini le rectum comme le segment du tube digestif situé à 12 cm de la marge anale déterminée par

rectoscopie rigide [11]. Cette définition était basée sur une étude montrant des différences dans les taux de récurrence locale des lésions situées à 12 cm de la marge anale (9,6%) par rapport à celles situées dans le moyen ou le bas du rectum (30,1% et 30,7%, respectivement) [12]. Bien que cette définition ait été couramment utilisée dans la communauté médicale, elle est fondamentalement imprécise dans la mesure où elle ne tient pas compte des morphologies corporelles différentes (par exemple, une distance mesurée de 12 cm de la marge anale donnerait des caractéristiques anatomiques très différentes chez un patient de 1,5 m de haut par rapport à un patient de 2,5 m de haut). En outre, le groupe d'experts considère que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un outil supérieur à la rectoscopie rigide pour déterminer les repères anatomiques qui distinguent réellement le côlon du rectum [13].

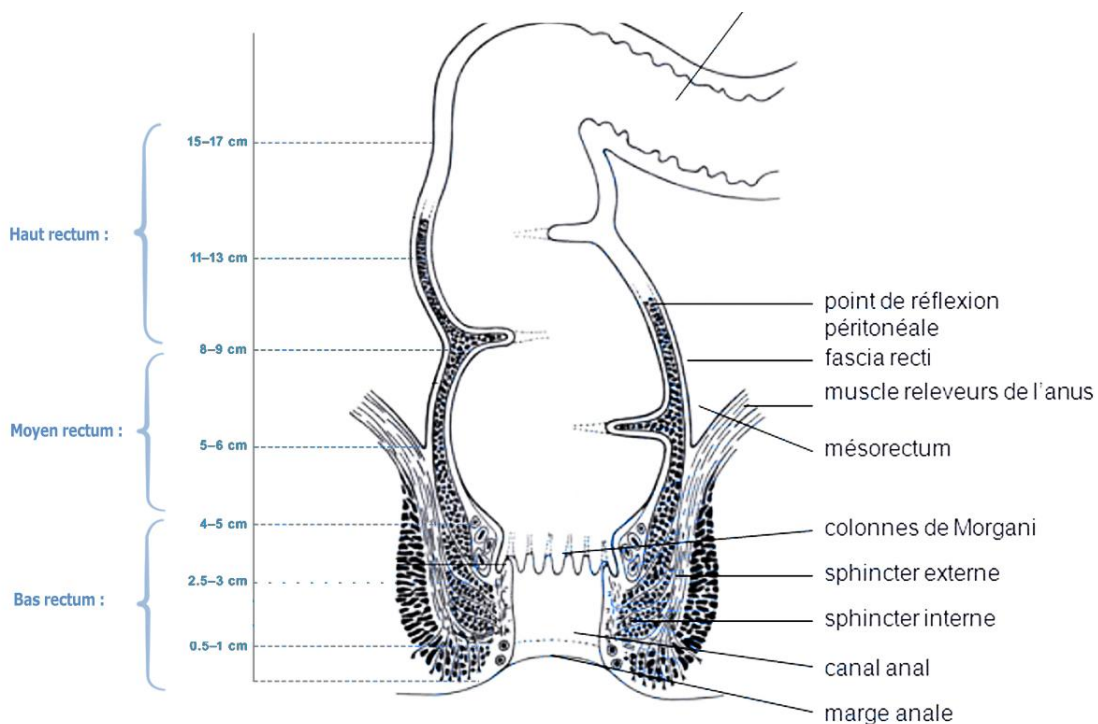


Figure 2 - Anatomie du rectum

Source : <http://thesesante.ups-tlse.fr/1057/>

Sur la base de ces discussions, les directives ont défini le rectum comme étant situé sous une ligne virtuelle allant du promontoire sacré au bord supérieur de la symphyse pubienne. Le rectum se termine au bord supérieur du canal anal fonctionnel, appelé aussi bord supérieur palpable du sphincter anal et des muscles pubo-rectal de l'anneau anorectal. Le rectum peut être divisé en trois parties : supérieure, moyenne et inférieure, en fonction de l'emplacement du reflet péritonéal antérieur déterminé par IRM. Le haut rectum se situe au-dessus du reflet péritonéal antérieur, le moyen rectum au niveau du reflet péritonéal antérieur et le bas rectum en dessous. Comme les aspects antérieur et postérieur de la réflexion péritonéale ne sont souvent pas au même niveau, cette définition du rectum clarifie sa relation avec la cavité péritonéale [14- 16].

3. Explorations pré-thérapeutiques

3.1. La clinique et l'endoscopie digestive

Le thesaurus national de cancérologie digestive (TNCD) dans sa version de mars 2019, actualisée en mai 2021, recommande comme premier examen clinique, le toucher rectal qui permet d'avoir accès aux tumeurs du bas et du moyen rectum [17]. Cette évaluation clinique effectuée par un chirurgien colorectal est essentielle pour déterminer le plan de traitement, notamment en notant l'emplacement, la mobilité, la proximité du sphincter et l'état du plancher pelvien. En cas la tumeur non accessible au toucher rectal, il est recommandé de mesurer par rectoscopie rigide la distance du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la marge anale et la partie supérieure du sphincter. Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, il est recommandé de faire une coloscopie totale à la recherche de lésions synchrones et un bilan morphologique (TDM thoraco-abdomino-pelvien) à la recherche de lésions secondaires dont la constatation modifie la prise en charge thérapeutique et le pronostic [17].

3.2. L'écho-endoscopie endorectale (EER)

Selon les recommandations pour la pratique clinique de l'HAS en 2005 puis de la SFNCP et du GRECCAR en 2016, l'EER est un examen précis pour apprécier le degré d'infiltration pariétale de la tumeur dans la paroi rectale, notamment en cas de tumeur envahissant la muqueuse, la sous-muqueuse (stade T1) et la musculuse (stade T2) [7,10]. Ainsi dans la méta-analyse publiée par Puli et al [18], ayant inclus 42 études, la sensibilité combinée et la spécificité combinée de l'EER pour les stades T étaient respectivement de plus 80 % et de plus de 90 %. La sensibilité et la spécificité regroupées de l'EER pour diagnostiquer un CR précoce au stade T1 étaient respectivement de 87,8 % (IC à 95 % 85,3-90,0) et 98,3 % (IC à 95 % 97,8-98,7).). Compte tenu de sa résolution spatiale détaillée, l'EER est particulièrement utile pour différencier les tumeurs T2 des stades T3 (envahissement de la graisse mésorectale), qui peuvent être difficiles à distinguer à l'IRM [18]. Toutefois, l'EER a des

limites : il s'agit d'un examen opérateur dépendant, non réalisable en cas de tumeur sténosante et son champ de vision limité ne peut analyser tous les relais ganglionnaires [19].

3.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM a pris une place incontournable dans la stratégie thérapeutique du CR invasif que ce soit pour déterminer et préciser la place d'un traitement néoadjuvant mais également pour apprécier le degré de réponse à ce traitement avant toute décision chirurgicale [20].

L'IRM fournit une excellente évaluation des tissus mous, notamment en évaluant la muscularis propria, le mésorectum et le fascia mésorectal, qui contribue à déterminer la marge circonférentielle de résection (MRC), principal facteur prédictif de récurrence locale. L'IRM est performante pour le bilan d'extension locorégionale des tumeurs évoluées (T3-T4), en précisant l'invasion des structures environnantes, telles que la paroi pelvienne, le vagin, la prostate, la vessie ou les vésicules séminales, comme on le voit dans les tumeurs T4b. En cas d'envahissement du mésorectum (T3), l'IRM permet une subdivision (a, b, c) selon la profondeur d'envahissement du mésorectum en raison d'une hétérogénéité du pronostic de ces stades [21,22].

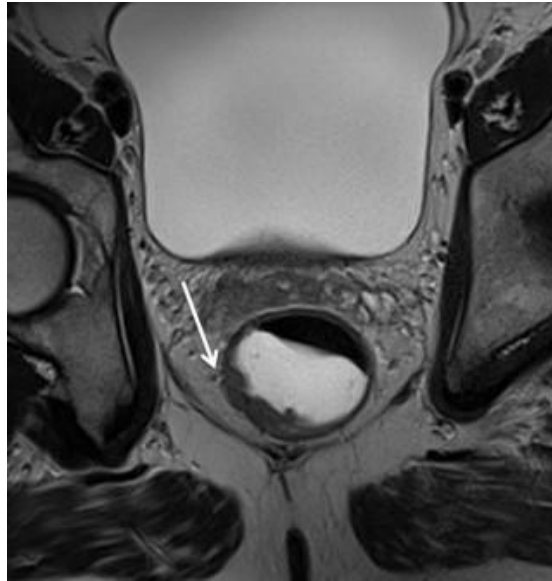


Figure 3 - Séquence IRM axiale en pondération T2 montrant une tumeur T3 avec une extension de 3mm dans la graisse mésorectale (flèche)

Source : <https://cerf.radiologie.fr/sites/cerf.radiologie.fr/files/files/enseignement/pdf/2.2%20FP%20Radio%20anatomie%20du%20rectum.pdf>

Toutefois la surestimation des stades précoces en raison des difficultés à différencier la muqueuse de la sous-muqueuse limite les performances de l'IRM dans les CR précoces (T1 et petit T2). De même, l'IRM peut surestimer une tumeur T2 en tumeur T3 limitée (cT3a). Les deux stades (T2 et T3a) constituent généralement de bonnes indications à l'exérèse totale du mésorectum (ETM) seule. Il est toutefois indispensable de vérifier l'absence de facteurs de mauvais pronostic tels que l'envahissement ganglionnaire, l'invasion intraveineuse extramurale, ou que les patients ne soient pas éligibles à une conservation sphinctérienne par choix ou par inclusion dans un protocole de surveillance (stratégie thérapeutique dénommée « watch and wait »). En effet, la survie globale à 5 ans après une ETM pour cancers du rectum T3a et T2 est comparable (91,2% versus 93,6%, respectivement) selon des données récentes [23]. En revanche, les tumeurs T2 semblent se comporter différemment des tumeurs T3 (y compris cT3a) en cas de radio-chimiothérapie (RCT) néoadjuvante. En cas de réponse clinique

complète après une RCT, un stade cT croissant serait significativement associé à une augmentation de la repousse tumorale rectale (31% vs 19% à 2 ans) [24] et une diminution de la survie sans récurrence, un an après la fin de la RCT (69% vs 96%) [25].

L'IRM permet d'identifier des adénopathies dans le mésorectum comme l'EER, mais également à distance dans la cavité pelvienne et le long des gros vaisseaux en précisant la taille, la morphologie et l'intensité du signal des ganglions. Si des caractéristiques telles que l'hétérogénéité du signal peuvent prédire le caractère métastatique de l'adénopathie [26], sa sensibilité et sa spécificité demeurent encore décevantes, l'importance des adénopathies mésorectales étant souvent surévaluée. Les ganglions infracentimétriques ne peuvent pas être bien caractérisés à l'IRM et il faut éviter tout surtraitement ce qui n'est pas le cas en cas de stade N2 (≥ 4 métastases ganglionnaires régionales). Si certains centres proposent systématiquement une RCT néoadjuvante aux patients atteints de la maladie N1 avec un risque de surtraitement en cas de faux positifs, un essai récent (MRC-CR07) a montré qu'en cas d'ETM, il y avait peu d'avantages pour le traitement néoadjuvant de la maladie ganglionnaire seule [27]. Les auteurs proposaient alors en cas de confirmation N+ une chimiothérapie (CT) adjuvante pour limiter le risque de récurrence de la maladie à distance [28].



Figure 4 - Séquence IRM sagittale en pondération T2 montrant des ganglions suspects (flèches)

Source : <https://cerf.radiologie.fr/sites/cerf.radiologie.fr/files/files/enseignement/pdf/2.2%20FP%20Radio%20anatomie%20du%20rectum.pdf>

Un des facteurs déterminants afin d'évaluer le risque de récurrence locale et la nécessité d'un traitement néoadjuvant est la mesure de la MRC. Que ce soit la tumeur elle-même, un dépôt tumoral mésorectal ou un ganglion lymphatique métastatique, une MRC ≤ 1 mm représente un facteur de risque indépendant de récurrence locale [29]. Par conséquent, l'identification d'une MRC ≤ 1 mm est une indication de RCT néoadjuvante si une résection curative est prévue [8]. Enfin, il a été récemment suggéré que l'IRM avait la capacité de mettre en évidence une invasion vasculaire extra-murale, indicateur de mauvais pronostic [30]. Ce marqueur était significativement corrélé à une réduction de la survie sans récurrence et un risque accru de récurrence locale [31].

4. Traitement néoadjuvant

Une fois la décision prise de traiter un patient atteint d'un CR par un traitement néoadjuvant, trois approches fondées sur des données probantes de la littérature sont actuellement soutenues : la RCT de longue durée, la CT d'induction suivie d'une RCT de longue durée (TNT) et la RT de courte durée. Actuellement, on observe un accroissement des schémas thérapeutiques dans lesquels toute la CT est administrée en amont (traitement néoadjuvant total, TNT) ainsi qu'aux approches de consolidation (administration de la CT après la fin de la RCT et avant l'intervention chirurgicale) [28, 32, 33]. Le choix du traitement dépend du pronostic de la tumeur, des préférences régionales, de l'aptitude du patient. La RCT de longue durée permet d'administrer 45-50 Gy de RT à faisceau externe et à intensité modulée sur 25 à 28 fractions quotidiennes, avec une CT concomitante à base de fluoropyrimidine et sensibilisant aux radiations, comme la capécitabine orale, le 5-fluorouracile en perfusion continue ou le 5-fluorouracile en bolus avec leucovorine. L'intervention chirurgicale est habituellement réalisée dans les 6 à 8 semaines après la fin de la RCT. La RT de courte durée vise à stériliser la graisse méso-rectale avant l'opération et le régime ne comprend pas de CT. Les patients reçoivent 5Gy par jour pendant 5 jours au total, l'intervention chirurgicale est réalisée dans un délai de 1 à 2 semaines. Il a été démontré que la RT de courte durée n'est pas inférieure à la RCT traditionnelle de longue durée en ce qui concerne les récurrences locales au cours des dernières années, les récurrences à distance, la survie sans récurrence, la survie globale ou la toxicité tardive dans l'adénocarcinome rectal T3N0-2M0 situé à moins de 12 cm de la marge anale [34].

L'approche de la TNT, dans laquelle toutes les CT et RT sont administrées avant l'opération, a été un domaine de recherche actif ces dernières années. La TNT consiste en l'ajout d'une CT d'induction ou de consolidation avant ou après une RCT néoadjuvante, suivie d'une intervention chirurgicale. Ces deux techniques présentent plusieurs avantages potentiels,

notamment une meilleure tolérance et une meilleure observance du traitement, un traitement précoce des micro-métastases et un taux plus élevé de réponse complète de la tumeur, ce qui permet de surmonter certaines des limites de la CT adjuvante. D'autre part, cela peut être réalisé au risque d'une toxicité accrue et d'un surtraitement pour le patient. Seuls quelques essais cliniques randomisés ont correctement évalué le rôle de cette stratégie par rapport à la RCT néoadjuvante [35].

Toutefois, la succession optimale des stratégies d'administration des traitements multimodaux fait encore l'objet de débats [36]. La stratégie la plus largement adoptée consiste en une RCT avec fluoropyrimidines concomitantes, suivie de la chirurgie et de la CT. Cependant, le bénéfice de la CT adjuvante n'a pas été définitivement prouvé et l'observance du traitement dans ce contexte est plutôt faible [37]. En effet, un essai clinique randomisé français a montré qu'environ 25 % des patients inclus afin de recevoir une CT adjuvante n'avaient jamais débuté le traitement et seulement la moitié des patients recevaient la dose prévue [37].

Pour aider à élucider le rôle de la TNT dans ce contexte, deux revues systématiques de la littérature avec méta-analyse ont été publiées. La première ayant inclus 7 études (2416 patients) [38] a suggéré que la TNT comparée à la RCT standard était significativement associée à une réponse histologique complète plus fréquente 29,9 % v 14,9 % (odds ratio [OR], 2,44 ; 95 % IC, 1,99-2,98). En revanche aucune différence n'était observée quant à la probabilité de conservation sphinctérienne (CS) (OR, 1,06 ; 95% CI, 0,73-1,54) ou d'iléostomie (OR, 1,05 ; 95% CI, 0,76-1,46). En revanche, l'effet réel de la TNT sur la survie globale et sans récurrence n'était pas clair. La seconde méta-analyse n'a inclus que des essais randomisés [39] soient 8 essais randomisés avec 2301 patients. La TNT a amélioré de manière significative le taux de réponse histologique complète (OR = 1,99, intervalle de confiance (IC) à 95% 1,59-2,49 ; $p < 0,001$), la survie sans progression à 3 ans (HR = 0,82, 95%CI 0,71-0,95 ; $p = 0,01$) et la survie globale à 3 ans (Hazard ratio (HR) = 0,81, $p = 0,04$). La toxicité

de grade 3-4 n'était pas significativement différente dans les deux stratégies (OR = 1,58 ; p = 0,14). Une amélioration de la réponse histologique complète était observée, quel que soit le type de RT administrée (RCT standard ou RT courte). Cette méta-analyse suggère que la TNT pourrait devenir un nouveau standard de soins dans le CR sous-péritonéal localement évolué, bien qu'un suivi plus long soit nécessaire pour évaluer son réel impact à long terme sur la survie. Ces résultats ont été confirmés récemment par ceux de l'étude RAPIDO [40]. Dans cette étude, les patients traités par RT de courte durée suivie de 18 semaines de CT systémique néoadjuvante avaient une probabilité significativement plus faible d'échec thérapeutique lié à la maladie à 3 ans après la randomisation que les patients traités par RCT néoadjuvante standard suivie d'une CT adjuvante facultative postopératoire. En outre, avec le traitement expérimental, le taux de réponse histologique complète était deux fois plus élevé que dans le groupe de soins standard. Étant donné la tendance accrue à s'abstenir de toute chirurgie chez les patients ayant une réponse clinique complète après le traitement préopératoire, ce traitement expérimental pourrait offrir une possibilité accrue aux patients de préservation d'organe en cas de réponse clinique complète. En résumé, chez les patients présentant un CR localement avancé, l'essai RAPIDO montre qu'une RT de courte durée suivie d'une CT de 18 semaines avant l'intervention chirurgicale diminue la probabilité d'échec du traitement lié à la maladie par rapport à la RCT standard avec ou sans CT adjuvante, principalement en réduisant la probabilité de métastases à distance. En outre, le taux élevé de réponse complète histologique dans le groupe expérimental peut potentiellement contribuer à une augmentation de la préservation d'organe. Les recherches futures pourraient se concentrer sur l'évaluation de la réponse tumorale au traitement préopératoire à un stade précoce et sur l'amélioration de l'efficacité de la thérapie systémique dans le but de réduire encore davantage les métastases à distance.

Toutefois, les avantages de la TNT doivent également être mis en balance avec une sur-administration de la thérapie cytotoxique et des complications toxiques à long terme chez les patients présentant une maladie à faible risque. Les études futures doivent également concevoir des biomarqueurs pour identifier la cohorte de patients la plus susceptible de bénéficier de la TNT. La RCT préopératoire s'est avérée principalement efficace dans le contrôle local de la maladie, mais n'est pas aussi efficace pour prévenir les métastases à distance, qui sont devenues le principal mode de récurrence du cancer du rectum. À la lumière de cette découverte, l'administration précoce d'une CT systémique pourrait potentiellement permettre de contrôler la maladie à long terme et d'obtenir un effet pronostique positif.

5. Réévaluation après un traitement néoadjuvant.

Dans les années 1990, la RT et la CT préopératoires étaient administrées dans les tumeurs localement évoluées (T3/T4N0 et/ou N+ quel que soit le T) afin de réduire le volume tumoral afin d'améliorer la résecabilité chirurgicale. La classification de Mandard, mise au point sur le modèle du cancer de l'œsophage évaluant la réponse histologique après traitement néoadjuvant, pour décrire l'équilibre entre la fibrose résiduelle et la tumeur viable résiduelle, a été extrapolée au CR. Avec l'importance croissante du traitement néoadjuvant du CR, il existe un besoin urgent de biomarqueurs pertinents qui prédisent la réponse au traitement et, plus important encore, la récurrence de la maladie. Pour l'instant, ces marqueurs font défaut. La catégorisation de la réponse repose principalement sur deux stratégies différentes : la réduction de la tumeur (« downsizing ») et le degré de régression tumorale (« downstaging »), pouvant aller jusqu'à la réponse histologique complète (stérilisation). Toutefois, le downstaging ne suffit pas à affirmer la réponse histologique en raison de l'hétérogénéité de la réponse tumorale. Ainsi, la présence de métastases ganglionnaires résiduelles malgré une réponse complète de la tumeur primitive illustre cette hétérogénéité. Plusieurs études ont suggéré une corrélation significative entre le degré de réponse histopathologique sur la pièce opératoire après le traitement néoadjuvant et le pronostic carcinologique [41-43].

À l'heure actuelle, l'évaluation de la réponse tumorale et de la réaction à une thérapie systémique ou localisée spécifique, effectuée dans les semaines qui suivent la fin du traitement néoadjuvant avant la chirurgie, est réalisée à l'aide de l'IRM (grade de régression tumorale, cartographie de l'architecture de la tumeur [44]). Une forte concordance entre les prévisions radiologiques et les résultats pathologiques a conduit à l'utilisation généralisée de l'IRM à haute résolution dans l'évaluation préopératoire du CR [45].

Les résultats d'essais prospectifs ont montré que la réponse clinique complète ou le downstaging après RCT standard était un biomarqueur prédictif de résultats oncologiques plus

favorables dans les tumeurs du rectum [46, 47]. L'examen histologique demeure néanmoins la référence pour apprécier et quantifier la réponse au traitement. En effet, l'IRM ne peut pas distinguer de manière fiable une réponse complète d'une réponse quasi-complète avec une fibrose résiduelle importante après le traitement [45].

6. Options chirurgicales

La prise en charge chirurgicale dépend du patient (choix, comorbidités,...), des caractéristiques de la tumeur (localisation, stade ...), d'un éventuel traitement néoadjuvant ainsi que de l'opérateur et de la structure de soins.

6.1 Cancer superficiel du rectum

Il est actuellement admis qu'un cancer superficiel du rectum sous-péritonéal de moins de 3 cm de diamètre, bien différencié, à moins de 8 cm de l'appareil sphinctérien en avant, 10 cm latéralement et 12 cm en arrière, classé μ Tis-T1N0 à l'EER est une indication à une exérèse trans-anale endoscopique microchirurgicale [48]. En cas de facteurs histopathologiques de mauvais pronostic (T1sm3, voire T2, N+, embols lymphatiques et/ou engainements périnerveux, budding, tumeur faiblement différenciée, marge de résection < 1mm) une exérèse chirurgicale du rectum complémentaire est proposée en RCP. En cas de refus du patient et/ou de comorbidités contre-indiquant cette ETM, une RCT est une alternative thérapeutique. Ces deux stratégies font l'objet d'un essai randomisé néerlandais en cours de réalisation (étude enregistrée sur la plateforme "clinical trials" : NCT02371304) En effet une méta-analyse a suggéré que l'ETM complémentaire était significativement associée à une surmortalité. De plus, moins d'un tiers des patients avaient sur la pièce d'ETM un résidu tumoral et/ou des adénopathies dans le mésorectum [49].

6.2 Cancer invasif

L'intégration de nouvelles modalités de traitement a accru la complexité de la prise en charge du CR invasif sous péritonéal. Bien que l'ETM soit la norme chirurgicale pour le CR classé T1sm3, T2N0, voire T3aN0, des progrès ont été réalisés dans la technique chirurgicale et l'intérêt pour les différentes approches de l'excision méso-rectale totale s'est accru. Parmi celles-ci figurent l'ETM par laparoscopie, robot-assistée et par voie trans-anale.

L'objectif premier de la chirurgie du CR est d'obtenir une excision complète de la tumeur et du mésorectum environnant avec une MRC > 1 mm, appelée résection R0. L'envahissement de la MRC (≤ 1 mm) représente le facteur prédictif indépendant le plus important de récurrence locale et de survie globale [27].

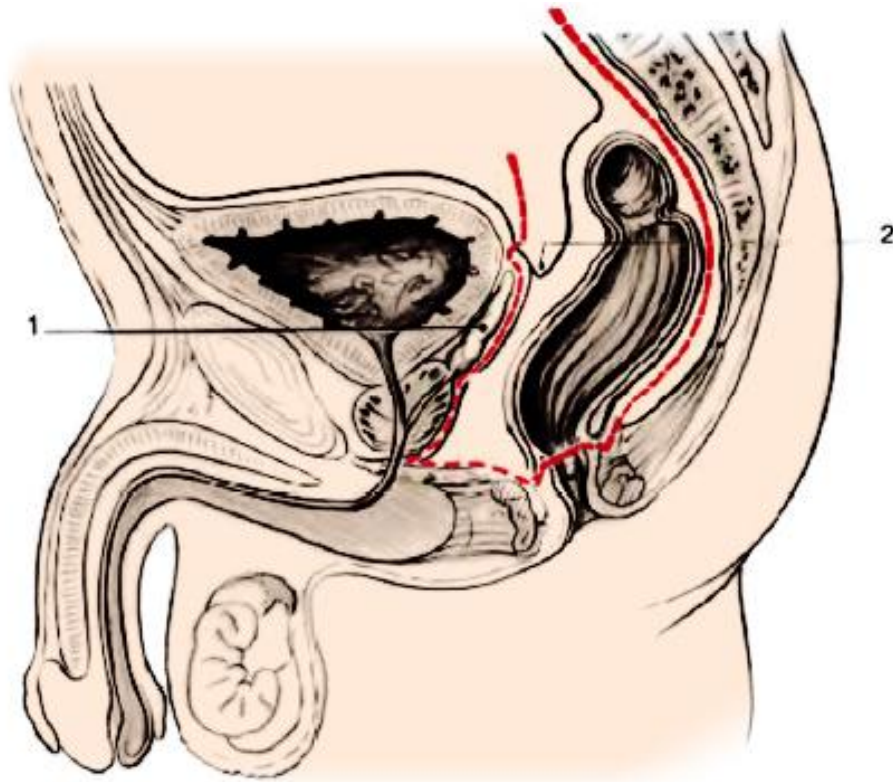


Figure 5 - Plan de l'exérèse du mésorectum (en rouge)

Source : <http://thesesante.ups-tlse.fr/1057>

L'ETM, dans laquelle la tumeur primaire est réséquée le long des plans fasciaux embryologiques avec tous les lymphatiques associés, reste la référence en matière de résection curative, en diminuant les taux de récurrence locale et en améliorant la survie [50]. L'évolution des techniques chirurgicales et une meilleure connaissance de l'histoire naturelle du CR sous-péritonéal ont permis également de repousser les limites de la CS tout en améliorant le pronostic carcinologique [51-53].

Ainsi, il est actuellement admis que la marge distale suffisante sous le pôle inférieur de la tumeur est de 1 cm [7]. Les techniques de rétablissement de la continuité digestive varient en fonction de la hauteur de la lésion par rapport à l'appareil sphinctérien. Une tumeur du haut rectum siégeant en pratique au-delà de 10 cm imposera une résection rectale antérieure associée à une exérèse partielle du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion et une anastomose colorectale [7]. Une tumeur du moyen rectum nécessite une ETM suivie d'une anastomose colorectale basse et une tumeur du bas rectum, une anastomose colo-anale [7]. L'envahissement de l'appareil sphinctérien et/ou l'impossibilité d'obtenir une marge distale de 1 cm, requièrent une amputation abdomino-périnéale (AAP) avec colostomie définitive [51,53]. Toutefois, certaines équipes expérimentées ont proposé dans ces situations, avec ou sans atteinte limitée du sphincter interne, mais sans atteinte du sphincter externe, une alternative à l'AAP : la résection inter-sphinctérienne avec confection d'une anastomose colo-anale [51,53].

Il existe différentes façons de rétablir la continuité digestive secondairement à la résection dont la technique la plus simple est la réalisation d'une anastomose colo-anale directe. Il s'agit d'une anastomose termino-terminale, sans artifice technique visant à reproduire le rôle de réservoir rectal.

Les trois principales techniques visant à recréer un réservoir rectal sont : le réservoir colique en J, l'anastomose latéro-terminale et la coloplastie transverse.

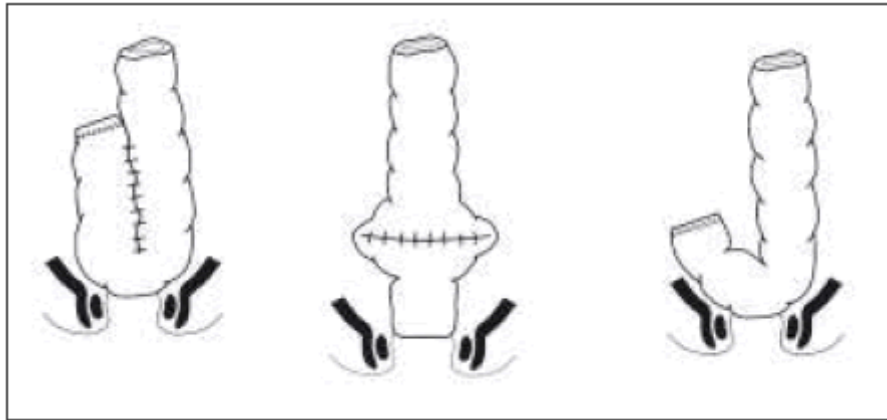


Figure 6 - Techniques de réservoirs coliques pour reconstruction rectale

De gauche à droite : Réservoir en J, Coloplastie transverse et anastomose latéro-terminale.

Source : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2006-paris/chirurgie-du-cancer-du-bas-rectum-vers-une-conservation-du-sphincter>

Plusieurs options sont disponibles pour la résection, y compris les approches ouvertes, laparoscopiques, robotisées et/ou trans-anales. La chirurgie laparoscopique a été introduite au début des années 1990 et, malgré les premières inquiétudes, des résultats équivalents en termes de morbi-mortalité et résultats oncologiques ont été mis en évidence dans plusieurs essais randomisés [54 – 56]. Toutefois, cet enthousiasme a été quelque peu modéré par les résultats préliminaires de deux nouveaux essais de non-infériorité (ACOSOG Z6051 et ALaCaRT) [57,58]. Malgré des résultats à long terme équivalents [59,60], la laparoscopie présente des limites anatomiques, techniques et visuelles. En particulier plusieurs équipes ont suggéré l'impact négatif de la conversion en laparotomie sur les résultats chirurgicaux et carcinologiques [61,62].

Pour ces raisons, la chirurgie assistée par robotique a été introduite pour remédier à ces limitations. Dans un essai multicentrique randomisé et contrôlé ayant inclus 466 patients, il n'existait aucune différence en termes de résultats oncologiques entre l'approche robotisée et

l'approche laparoscopique. Ces résultats ont ainsi suggéré des résultats oncologiques comparables, mais avec des temps opératoires plus longs et des coûts plus élevés [63]. Néanmoins, il convient de confirmer cette non-supériorité et d'autres résultats sont attendus en termes d'étude médico-économique et résultats fonctionnels. L'approche trans-anale mini-invasive est l'approche la plus récente, combinant une ETM abdominale mini-invasive et une résection endoscopique trans-anale du mésorectum [64]. Sous visualisation endoscopique, le rectum est mobilisé de manière circonférentielle de bas en haut et la dissection se poursuit de manière proximale dans le plan de l'ETM avasculaire vers la réflexion péritonéale, rejoignant la mobilisation abdominale. Depuis son lancement en 2010, cette approche dite de « bas-en-haut » dans laquelle la résection intègre des procédures par une approche abdominale et trans-anale, s'est avérée sûre et réalisable, avec des avantages théoriques d'accès et de visualisation dans la partie la plus difficile d'une proctectomie (à savoir la dissection du bas rectum dans un bassin étroit, chez un homme ou une volumineuse tumeur T3 antérieure ou circonférentielle). Si de nombreuses publications ont démontré son innocuité, sa faisabilité et son acceptabilité oncologique à court terme [65,66], les résultats récents en Norvège et aux Pays-Bas ont rapporté des taux non négligeables de complications post-opératoires et de récurrence locale tendant à remettre en question l'apprentissage de cette technique [67, 69].

Des essais randomisés sont en cours pour préciser la place ou non de l'approche trans-anale. [71]. Parallèlement aux progrès techniques chirurgicaux, les stratégies de préservation des organes pour le traitement du CR ont connu ces dix dernières années, une popularité croissante. Les principales raisons d'éviter une ETM sont sa morbi-mortalité post-opératoire élevée [72], les séquelles fonctionnelles (dysfonctionnement urinaire, sexuelle et fécale), l'altération de la qualité de vie [73- 75] et enfin la nécessité de stomies temporaires ou permanentes contraintes par la chirurgie. Pour certains patients présentant des signes de réponse tumorale clinique complète, des approches alternatives chirurgicales et même non

chirurgicales ont été proposées afin d'atténuer la morbidité et la mortalité potentielles. L'observation selon laquelle les CR peuvent développer une régression tumorale avec une réduction de la taille de la tumeur primaire (downsizing), de la profondeur de pénétration de la tumeur, et même une éventuelle stérilisation nodale (downstaging) ouvre la voie à des alternatives de préservation des organes, y compris l'excision locale de petites tumeurs résiduelles et superficielles. Pour un sous-ensemble de ces patients, la disparition complète de la tumeur primitive est déjà cliniquement détectée avant la résection chirurgicale et appelée réponse clinique complète. Les patients présentant une régression tumorale complète de leur CR en réponse à la RCT néoadjuvante sont les patients idéaux pour les stratégies de préservation des organes, y compris l'absence de résection chirurgicale immédiate de la zone abritant le cancer d'origine. Pour envisager ces approches, les chirurgiens colorectaux doivent prendre en compte plusieurs aspects de la maladie, des patients et des modalités de traitement qui peuvent être pertinents lors de la prise de décision clinique [76,77].

7. Le rôle du pathologiste dans la prise en charge thérapeutique

Le pathologiste est un membre essentiel pour la prise en charge thérapeutique des cancers.

L'analyse de la pièce opératoire permet d'évaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale, le stade de la lésion tumorale et la réponse histologique au traitement néoadjuvant.

À l'état frais, avant la fixation en formol, le pathologiste évalue la qualité de l'exérèse du mésorectum. L'évaluation du plan de résection chirurgical est classée comme suit : mésorectum complet et intact ; presque complet : petites irrégularités dans le mésorectum sans exposition de la muscularis propria et mésorectum incomplet : défauts jusqu'à la muscularis propria et/ou marge circonférentielle très irrégulière. À partir de cette évaluation, le pathologiste vérifie si la chirurgie a été réalisée de manière optimale sur le plan oncologique et si les principes de l'ETM ont été respectés [78,80]. L'intégrité du mésorectum est directement liée au plan de résection chirurgical dans lequel le rectum et le mésorectum ont été réséqués ; cette intégrité est essentielle pour prévenir les récurrences locales et distales [27]. Avant la fixation, le pathologiste mesure également la marge distale de la lésion, celle-ci pouvant diminuer avec la fixation formolée de la pièce.

Après 48h de fixation, la pièce est débitée en tranche après encrage des limites circonférentielles. Des prélèvements sont réalisés sur la zone tumorale résiduelle ou très largement sur la cicatrice en l'absence de résidu. Les prélèvements sont inclus en paraffine, déposés sur une lame de verre et colorés à l'HES (hémalun, éosine, safran) pour l'analyse histologique. À l'examen microscopique, le pathologiste recherche le reliquat tumoral et confirme le diagnostic d'adénocarcinome. Il évalue la différenciation tumorale, la présence d'embolies lymphatiques ou veineux et le niveau d'infiltration en profondeur de la tumeur dans la paroi définissant le T de la classification pTNM. La MRC est mesurée au microscope en mesurant la plus petite distance entre la lésion tumorale et la marge périphérique encrée (figure 6). Une MRC \leq 1mm est considérée comme envahie (résection R1). Plusieurs

publications ont démontré que la MRC est l'un des facteurs les plus importants qui influencent la récurrence locale et à distance [81,82].



Marge circonférentielle externe : distance entre la cellule tumorale la plus profonde (A) et la limite chirurgicale du mésorectum (encre noire) (B). La MCE est mesurée ici à 3 mm.

Figure 7 – Mesure de la marge circonférentielle externe en microscopie optique

Source : Service d'anatomo-pathologie du CHU de Caen - Dr Céline Bazille

L'évaluation de la réponse histologique au traitement adjuvant s'appuie sur différentes classifications dont la plus ancienne est celle de Dworak [42]. Ces classifications comportent 3 à 5 grades. La régression tumorale s'évalue de manière semi-quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes liés au traitement néoadjuvant. La réponse histologique selon l'OMS est définie comme telle : aucune cellule tumorale résiduelle identifiée : grade 0 (ou réponse histologique complète) ;

réponse modérée, maladie résiduelle minimale : grade 1 ; réponse minimale : grade 2 ; et aucune réponse : grade 3.

Enfin, l'examen d'au moins 12 ganglions du mésorectum permet d'évaluer le statut ganglionnaire, N du stade pTNM. Le nombre de ganglions lymphatiques sur la pièce opératoire est depuis longtemps reconnu comme affectant le pronostic, mais il est important de souligner que de nombreux patients atteints d'un CR reçoivent une RT préopératoire, dont il a été démontré qu'elle diminue le rendement des ganglions lymphatiques des spécimens chirurgicaux [83,84]. Quelques études ont suggéré qu'une diminution du nombre de ganglions prélevés après la RT pourrait en fait laisser présager une issue défavorable.

Au total, l'examen anatomopathologique se doit de préciser les informations sur le stade de la tumeur et des ganglions ainsi que sur les caractéristiques histologiques qui peuvent affecter le pronostic, telles que l'invasion vasculaire, les embolies lymphatiques, le degré de réponse histo-pathologique, la qualité d'exérèse du mésorectum et l'état des marges de résection, en particulier la MRC. Un compte rendu standardisé a été établi en France dès 2005 lors des recommandations pour la pratique clinique sous l'égide de l'HAS [10].

8. Inégalités socio-territoriales de santé

Des disparités socio-territoriales apparaissent dès lors que l'état de santé d'un individu est en relation avec son appartenance à un groupe social ou un territoire. Depuis les travaux précurseurs de L.R Villermé [85] au début du 19^{ème} siècle qui analysa les disparités en termes de mortalité dans les différents arrondissements de Paris, l'influence des déterminants non cliniques sur les indicateurs de santé ont été régulièrement mis en lumière. Malheureusement, il faudra attendre la parution du Black Report en Angleterre en 1980 pour voir cette problématique émerger à nouveau dans le débat public. Malgré la mise en place d'un système de santé universel dès 1945, la France est l'un des pays d'Europe de l'Ouest où les inégalités sociales de mortalité sont les plus fortes [86]. Les déterminants de l'état de santé d'un patient sont multiples et dépendants à la fois de facteurs concernant l'état de santé du patient lui-même, mais également d'un ensemble de facteurs qui dépendent de ses conditions de vie [87]. Le célèbre diagramme de Whitehead et Dahlgren (figure 8) résume parfaitement cette situation.

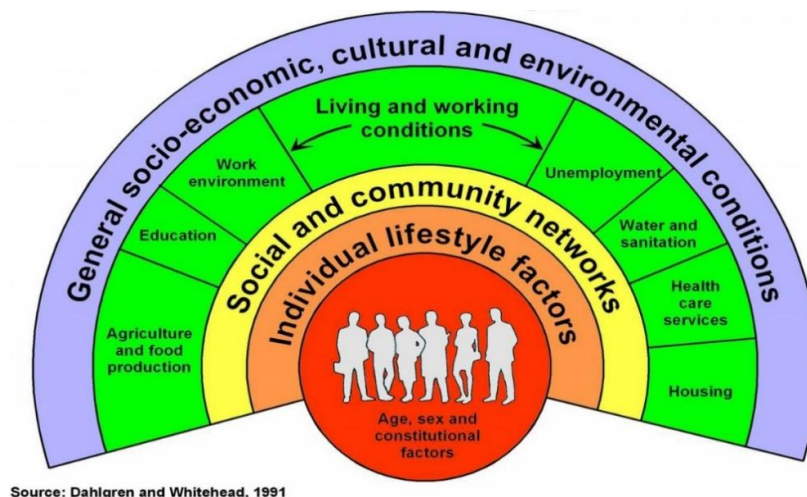


Figure 8 - Diagramme de Dahlgren et Whitehead

Source : Dahlgren, G, Whitehead M. European strategies for tackling social inequities in health [Internet]. World Health Organization Regional Office for Europe.; p. 31.

Disponible à : http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/103824/E89384.pdf?ua=1

Les enseignements que l'on peut tirer de cette approche sont multiples, le principal étant que les déterminants de l'état de santé d'un patient sont totalement multidimensionnels et ne relèvent pas de la seule performance du système de soins. L'état de santé d'un individu dépend bien entendu de facteurs individuels (cliniques et comportementaux), mais cet état de santé est également la résultante d'interactions complexes entre déterminants individuels, contexte de vie et contexte macro-économique. En conséquence, l'amélioration de l'état de santé d'une population doit relever de la mobilisation de l'ensemble des composantes de la société à l'image de ce qui a été entrepris dans les pays nordiques pour lutter contre les inégalités sociales de santé [88]. D'autres types de modèle ont ensuite été proposés au cours des années. Si le principe de l'interdépendance entre les différentes strates a été conservé, l'apport principal des modèles récents est la prise en compte de l'aspect dynamique des inégalités. Ainsi, des conditions de vie défavorables dans l'enfance vont entraîner des difficultés à l'âge adulte soit par effet de sélection soit par des liens de causalité directe.

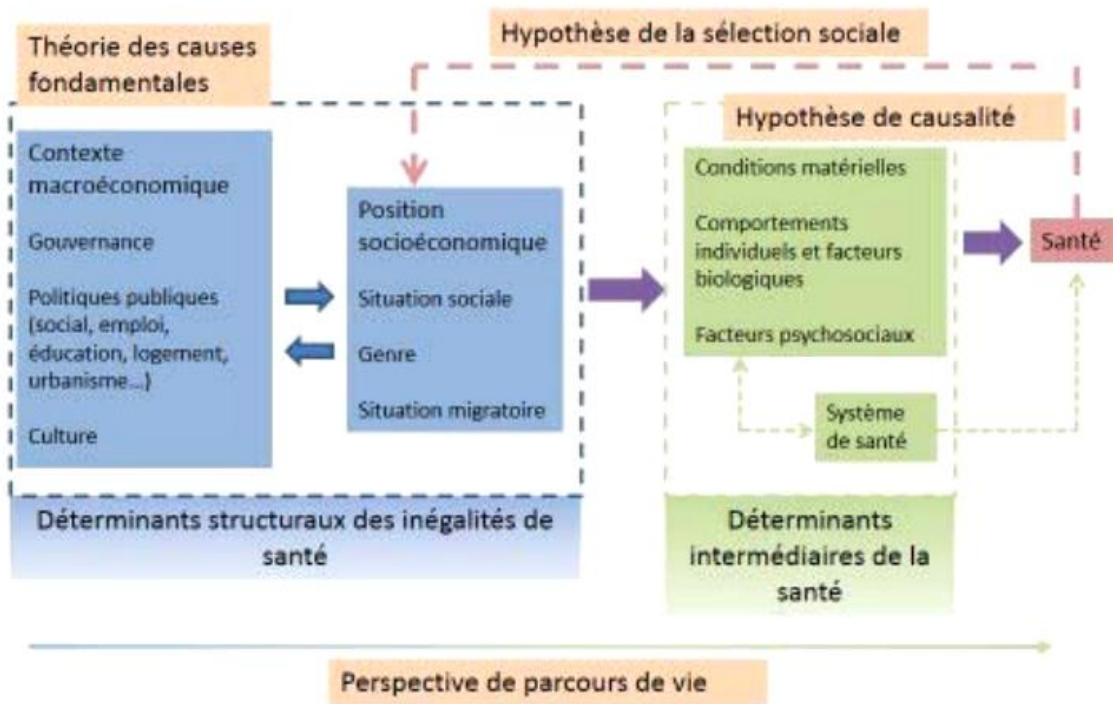


Figure 9 - Modèle explicatif des inégalités sociales d'après le modèle des déterminants sociaux de la santé de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Source : https://www.cnle.gouv.fr/IMG/pdf/IGAS_les_inegalites_sociales_de_sante_2011.pdf

9. Inégalités en cancérologie digestive

En cancérologie, comme pour d'autres maladies chroniques graves, les disparités sociales concernant la mortalité peuvent se décomposer en termes d'incidence et/ou en termes de survie. Une mortalité plus élevée dans une sous-population résulte soit d'une sur-incidence dans cette sous-population, soit d'une survie plus faible dans cette même population ou encore d'une combinaison de ces deux facteurs. Des disparités de prise en charge sont aujourd'hui documentées pour la quasi-totalité des pathologies (cancers, maladies neurodégénératives, SIDA...). Les facteurs identifiés comme influençant la prise en charge des patients sont variés et concernent le patient (âge, sexe, statut marital, défaveur sociale) ou son environnement (niveau de défavorisation sociale du lieu de résidence, accessibilité des structures de soins).

Concernant les inégalités dans l'incidence des pathologies cancéreuses, une étude récente portant sur l'ensemble des cas de cancers enregistrés dans les registres de cancer en France a ainsi montré que si certains cancers étaient plus fréquents dans les populations défavorisées d'autres étaient plus fréquents chez les patients favorisés [89]. Néanmoins, les localisations pour lesquelles le gradient social était en défaveur des populations les plus défavorisées étaient le plus souvent des localisations dépistables (mélanome, sein, prostate, colorectal). Ce résultat est donc à mettre en relation avec les inégalités de participation au dépistage organisé ou non.

En revanche, concernant la survie, les patients défavorisés ont systématiquement un pronostic moins bon que les patients favorisés [90]. Une étude récente conduite sur l'ensemble des cas de cancer enregistrés par le réseau Francim a montré par exemple que l'écart de survie entre les plus défavorisés et les plus favorisés à 5 ans pouvait atteindre 6.4% (3.3%-9.5%) de la survie attendue pour les cancers CCR [90].

Les facteurs explicatifs des inégalités d'incidence et de survie sont notoirement différents. Concernant les disparités sociales en termes d'incidence, les auteurs s'accordent à penser que l'exposition aux facteurs de risque, socialement stratifiée, explique une grande partie des disparités constatées. Néanmoins, concernant les cancers des voies aérodigestives supérieures, une étude française a montré qu'après prise en compte du niveau socioéconomique individuel, le niveau de défavorisation social du lieu de résidence du patient avait toujours une influence sur la probabilité de développer ce type de cancer [91 - 92]. Ainsi, une exposition socialement stratifiée aux facteurs de risque ne peut expliquer à elle seule les inégalités sociales d'incidence.

Concernant les facteurs explicatifs des inégalités de survie, il convient de noter que les déterminants de ces inégalités sont variables d'un pays à l'autre. Sans surprise, le stade au diagnostic est un élément fondamental permettant d'expliquer en partie les inégalités sociales de survie. Bien que la relation ne soit pas universelle, la majorité des études s'accordent à penser les patients les plus défavorisés présentent plus de risque de se présenter à un stade tardif [93]. Néanmoins, à stade de diagnostic identique, de nombreuses études soulignent l'existence d'inégalités sociales de survie.

Concernant les inégalités territoriales de survie, l'organisation du système de soins peut être à l'origine de disparités de prise en charge des patients qui peuvent conduire à d'importantes pertes de chance, les patients les plus éloignés d'une structure de soins ayant un recours moindre à cette structure. Les conséquences en termes de résultats oncologiques de ce défaut d'accès sont encore mal connues [93]. Ainsi, si le temps de trajet pour se rendre à l'hôpital spécialisé le plus proche est un élément pronostic de la survie des cancers colorectaux en France, ce même paramètre n'est pas associé à la survie en Angleterre [92].

10. Conclusions

La prise en charge du CR demeure complexe en 2021 et s'oriente de plus en plus vers un traitement personnalisé. Les facteurs liés à la prise en charge sont dépendants du patient, du praticien, de la structure de soins, mais aussi de l'interaction entre ces trois acteurs.

Des recommandations datant de 10 ans sont actuellement remises en cause comme la RCT néoadjuvante standard pour les tumeurs localement évoluées, la proctectomie systématique après traitement néoadjuvant. Des études randomisées sont en cours pour évaluer la CT néoadjuvante avec ou sans RT, la conservation d'organes chez les bons répondeurs y compris en cas de tumeurs localement évoluées. Si la supériorité des études randomisées n'est plus à démontrer pour montrer la supériorité d'une technique, les études observationnelles sont indispensables afin de mesurer l'implémentation de ces techniques dans la pratique routinière. Ces réflexions sur la place du traitement personnalisé sont issues de constatations de séquelles fonctionnelles et d'altération de la qualité de vie majeures chez les survivants sans récives de plus en plus nombreux. Ces séquelles ont pourtant été longtemps considérées comme inhérentes au traitement néoadjuvant et au caractère carcinologique de l'exérèse et donc difficilement évitables [73,74]. Toutefois, avec l'augmentation croissante du nombre de patients survivants à long terme, l'évaluation des séquelles fonctionnelles est devenue une préoccupation non seulement pour le praticien, mais surtout pour les patients. Parallèlement, l'évaluation de la qualité de vie (QdV) s'est imposée comme un critère de jugement dans les essais randomisés et représente à l'heure actuelle un enjeu majeur, comme le souligne l'axe n°2 du plan cancer 2014-2019 : « préserver la continuité et la qualité de vie ».

11. Objectifs de la thèse

Divisé en deux axes d'étude, le premier axe de ce travail est centré sur la CS avec pour buts :

- d'analyser l'impact des recommandations pour la pratique clinique dès 2006 dans une série hospitalière monocentrique à chaque étape de la prise en charge d'un CR sous-péritonéal invasif.

- de rechercher des déterminants cliniques et non cliniques de CS chez des patients opérés d'un CR invasif en utilisant le registre spécialisé des tumeurs digestives.

Le deuxième axe portant sur les séquelles fonctionnelles et la QdV en cas de CS avait pour buts :

- d'évaluer les séquelles fonctionnelles digestives et génito-urinaires et la QdV chez des patients survivants à long-terme sans récurrence après ETM d'un CR sous-péritonéal avec CS.

- de valider en langue française un questionnaire spécifique de la fonction digestive (syndrome de résection antérieure) après exérèse rectale et CS.

Chapitre 2 : Impact des recommandations dans la prise en charge du CR

1. Impact des recommandations de prise en charge des CR pour la pratique clinique

Depuis 30 ans, la prise en charge du CR a connu de profonds changements, raisons pour lesquelles ont été diffusées auprès des praticiens au cours de l'année 2006 des RPC portant sur les choix des thérapeutiques du CR sous l'égide de la Haute Autorité de Santé (HAS) [10]. Ces RPC ont permis de préciser la place respective des explorations préopératoires (TDM, EER et IRM), des traitements néoadjuvants (RT seule, RCT standard) selon l'extension locorégionale, les critères attendus de qualité de l'exérèse chirurgicale (ETM) et de l'examen anatomopathologique (qualité du mésorectum, MRC) [94-95]. Dix ans plus tard, ces RPC ont été actualisées sous l'égide du groupe de recherche chirurgicale sur le cancer du rectum (GRECCAR) et de la Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNCP), permettant d'augmenter le niveau de preuves de ces guidelines 2016 [7].

Ces RCP en 2005 devaient permettre de standardiser sur le plan national la prise en charge du CR sous-péritonéal compte tenu de sa complexité et de l'implication de plusieurs acteurs de santé lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). Alors que l'impact des référentiels sur l'harmonisation des pratiques cliniques et sur le pronostic des patients n'est plus à démontrer [96-97], l'analyse de la littérature montre une adhésion hétérogène en termes d'exhaustivité à l'adhésion aux RCP et peu d'étude en France à notre connaissance ont évalué leurs pratiques professionnelles dans le CR sous-péritonéal. [97-100]. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'adhésion aux RPC dans notre centre sur la prise en charge et la survie globale et sans récurrence des patients atteints d'un CR sous-péritonéal opérés à visée curative. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact de l'application de ces RPC sur les résultats opératoires et oncologiques.

2. Méthodes

2.1. Population

Le premier temps de ce travail a consisté en la constitution d'une base de données cliniques concernant tous les patients opérés à visée curative d'un adénocarcinome du rectum sous péritonéal (≤ 10 cm de la marge anale). Étaient exclus, les patients avec un cancer du haut rectum (traités comme un cancer du côlon), un CR superficiel traité avec une exérèse locale seule, un CR traité à visée palliative (ie, tumeur du rectum non résécable et/ou patient avec métastases hépatiques non résécables ou carcinose péritonéale), atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou d'une polypose adénomateuse familiale, ainsi que ceux ayant une tumeur du rectum non adénocarcinomeuse.

Les données de cette base étaient issues initialement d'un travail de Thèse d'exercice avec un mode de recueil rétrospectif de janvier 1995 à décembre 2005 puis prospectif à partir de janvier 2006 (ambispectif) [101].

Les données ont été recueillies à partir du dossier médical papier et informatisé des patients. Les informations recueillies ont été consignées dans une base de données créée à partir d'un tableur dans le logiciel Excel®. Pour chaque patient inclus, une fiche spécifique était créée sous la forme d'une ligne dans le tableur en question. Chaque fiche comporte 217 items articulés autour de 6 sections :

- Caractéristiques des patients (renseignements administratifs)
- Bilan pré thérapeutique et comorbidités cliniques
- Traitement (néoadjuvant, chirurgical et adjuvant)
- Résultats anatomopathologiques
- Morbi-mortalité et suites opératoires
- Suivi carcinologique

2.2. Déclaration de la base de données

La base de données était déclarée à un comité d'éthique local à l'aide d'un protocole de déclaration CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) soumis au CLERS (Comité Local d'Ethique en Recherche de Santé). Notre recherche rentrait en effet dans la réglementation des essais cliniques, étant donné que la question de recherche impliquait la personne humaine. Notre étude se plaçait comme RNI (Recherche Non Interventionnelle) puisque que la pratique clinique routinière de prise en charge du CR était étudiée. Un avis favorable a été rendu par ce comité et la base de données a été enregistrée sous le numéro de déclaration CNIL : 2204611 v 0 autorisant l'analyse des données collectées. De plus, lors de la mise à jour de la base de données concernant la survie des patients, ceux-ci (ou leur famille) étaient joints par téléphone et lors de cet appel, un refus oral de participation du patient à l'étude était systématiquement recherché.

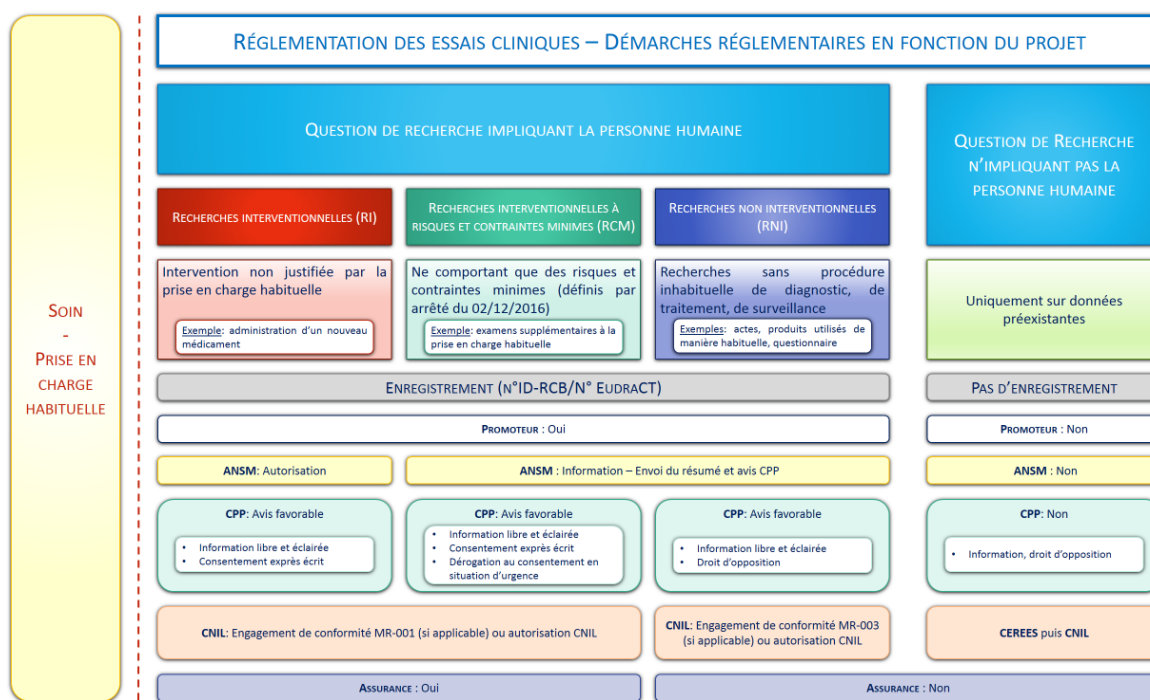


Figure 10 - Démarche réglementaire d'un projet de recherche - Loi Jardé du 05 mars 2012

Source : article 1121-1 du Code de la Santé Publique.

2.3 Analyses statistiques

2.3.1. Modèle de régression logistique

Dans le cadre de l'analyse d'une survenue de complications post-opératoires graves (Dindo 3-5), un modèle de régression logistique uni puis multivarié a été utilisé [102].

L'intérêt de ce modèle est :

- D'estimer la force d'une association entre une variable à expliquer et des variables explicatives.
- De permettre de limiter le biais de confusion (avec d'autres variables).
- De modéliser le paramètre d'intérêt pour pouvoir le prédire à partir d'autres variables.

Si l'on considère un modèle avec plusieurs variables explicatives (X_i) comme c'est souvent le cas en situation clinique, on parle alors de régression logistique multiple.

À chaque variable qualitative X_i est associée un coefficient B_i et donc un Odds Ratio i (OR_i) correspondant à l'exponentielle de ce coefficient et qui mesure l'association entre la variable X_i et la maladie Y en question. Pour chaque variable explicative, ce coefficient est ajusté sur les autres variables explicatives du modèle [103].

2.3.2. Modèle de Cox

Dans notre étude, pour évaluer l'effet de chaque paramètre sur la probabilité instantanée de survie, une analyse de Cox uni et multivariée a été effectuée. Dans le cadre de l'analyse de données censurées, le modèle de Cox est une méthode de régression multivariée qui permet la prise en compte simultanée de plusieurs variables pour expliquer la survenue d'un événement en tout ou rien, sans faire d'hypothèse sur la forme des fonctions de survie. Ce modèle permet l'identification et l'ajustement sur des variables pronostiques lorsque l'on analyse de telles données.

La fonction de risque instantané est décrite en fonction des prédicteurs. La quantité représentée par le rapport des fonctions de risque instantané des individus est dénommée Hazard Ratio (HR).

3. Résultats

Journal of Visceral Surgery (2019) 156, 281–290



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



ORIGINAL ARTICLE

Has adherence to treatment guidelines for mid/low rectal cancer affected the management of patients? A monocentric study of 604 consecutive patients



Y. Eid^{a,b,c,*}, B. Menahem^{a,b,c}, V. Bouvier^{b,d},
G. Lebreton^a, A. Thobie^{a,b,c}, C. Bazille^e,
M. Finochi^{a,c}, A. Fohlen^{f,g}, M.P. Galais^h, B. Dupontⁱ,
J. Lubrano^{a,c}, O. Dejardin^{b,d}, R. Morello^{c,j},
A. Alves^{a,b,c}

^a Service de chirurgie digestive, centre hospitalier universitaire de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14032 Caen cedex, France

^b « ANTICIPE » U1086 Inserm-UCN, équipe « Ligue contre le cancer », centre François-Baclesse, 14032 Caen cedex, France

^c Unité de formation et de recherche de médecine, 14032 Caen cedex, France

^d Registre des tumeurs digestives du Calvados—Pôle recherche, centre hospitalier universitaire de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14032 Caen cedex, France

^e Service d'anatomo-cytopathologie, centre hospitalier universitaire de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14032 Caen cedex, France

^f Service de radiologie, centre hospitalier universitaire de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14032 Caen cedex, France

^g CEA, CNRS, ISTCT/CERVOxy group, université de caen-Normandie, Caen, 14000 Basse-Normandie, France

^h Service de pathologie digestive, centre François-Baclesse, Caen, 14000 Basse-Normandie, France

ⁱ Service d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier universitaire de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14032 Caen cedex, France

^j Unité de biostatistiques et de recherche clinique (UBRC), centre hospitalier universitaire de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14032 Caen cedex, France

Available online 12 March 2019

KEYWORDS

Rectal cancer;
Surgery;
Recommendations for
clinical practice;

Summary

Introduction: In 2006 under the supervision of the French health authorities (HAS), recommendations for clinical practice (RCP) in the management of rectal cancers were first published. The primary objective of this study was to assess the impact of these guidelines on multidisciplinary management in terms of therapeutic strategies based on disease staging and quality indicators for surgical excision. Secondly, we assessed the impact of the RCPs on postoperative and oncological outcomes.

* Corresponding author. Service de chirurgie digestive, CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14032 Caen cedex, France.
E-mail address: eidyassine@hotmail.fr (Y. Eid).

Multidisciplinary
management;
Survival;
Recurrence

Methods: All consecutive patients having undergone curative surgical excision for middle and low (subperitoneal) rectal cancer from 1995 to 2017 in the university hospital of Caen were included in accordance with the relevant French guidelines. They were divided into two groups: before (Gr1) and after (Gr2) 2006. For each group, a chart review was conducted on demographic variables, preoperative rectal tumor features, disease severity variables and quality of surgery variables. Postoperative and oncological outcomes were likewise assessed and compared between the two groups.

Results: Six hundred and four patients were included (Gr1, $n=266$; Gr2, $n=338$). Compliance with French guidelines significantly improved (i) use of magnetic resonance imaging ($P < 0.0001$) and CT-scan ($P < 0.0001$); (ii) organization of multidisciplinary tumor boards ($P < 0.0001$) leading to suitable neo-adjuvant treatment plan classification ($P < 0.0001$). Consequently, compliance improved widespread total mesorectal excision ($P < 0.0001$), sphincter-sparing surgery ($P = 0.0005$), and completeness of curative resection in the specimen ($P < 0.0001$). Although postoperative 90-day mortality was similar, overall postoperative morbidity significantly increased in Gr2 ($P < 0.0001$). Overall ($P = 0.0005$) and disease-free survival ($P = 0.0016$) of patients in Gr2 were significantly prolonged and correlated with a significant reduction in local and distant recurrences.

Conclusion: Compliance with the relevant French guidelines improved the quality of multidisciplinary management of patients undergoing curative surgery for subperitoneal rectal cancer. However, further progress is still needed to render accession to the recommendations more comprehensive.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Over the last three decades, management of subperitoneal rectal cancer has been revolutionized medically (advances in imagery such as endorectal ultra-sonography, magnetic resonance imagery [MRI]; arrival of radiation therapy followed by neo-adjuvant chemoradiotherapy) [1–3] and surgically (validation of total mesorectal excision, extension of sphincter-sparing surgery with a distal margin lower than 2 cm, development of intersphincteric resection), [4–7], thereby substantially improving 5-year cancer survival rates (overall survival > 50% and local recurrence < 10%) [8].

One sign of these deep-seated changes was the 2006 publication, under the aegis of the French national health authority (HAS), of a series of recommendations for clinical practice (RCP) on choices for rectal cancer treatment [9]. These guidelines provide indications of the respective roles of the different preoperative explorations necessary for locoregional staging and neoadjuvant treatments [10,11]. In addition, quality indicators for surgical removal have been defined, and recording of anatomopathological examination of resection specimens (quality of mesorectum, lateral circumferential margin and distal margin) has been standardized. Assessment of functional sequelae and quality of life has likewise been recommended [12,13]. Publication and distribution of these documents was aimed at achieving nationwide standardized management of superficial and invasive rectal cancer. Ten years later, the RCPs were updated under the auspices of the *Groupe de recherche chirurgicale sur le cancer du rectum* (GRECCAR) and the *Société nationale française de coloproctologie* (SNCP), and their level of evidence was substantially improved [14]. Due to its complexity, treatment of subperitoneal rectal cancer calls for multidisciplinary tumor boards, the purpose of which is to propose recommendations in line with the situation of each individual patient. While the impact of

existing benchmarks on harmonization of clinical practices and patient prognosis is no longer a matter of controversy [15,16], evaluation of the literature shows inconsistently complete adherence to the guidelines, including those pertaining to rectal cancer [17–19].

The primary objective of this study was to assess the impact of adherence to the RCP guidelines in our center on the management and overall and disease-free survival of patients having undergone curative surgical excision of subperitoneal rectal tumors. The secondary objective was to assess the impact of RCP application on postoperative and oncological outcomes.

Patients and methods

Patients

All consecutive patients suffering from subperitoneal rectal cancer and having undergone surgery between 1 January 1995 and 31 December 2017 were included in our study. Initial data were derived from preparation of a thesis involving retrospective collection of items from January 1995 through December 2005 and prospective collection from January 2006. The data base was declared to the local ethics committee (CNIL declaration number: 2204611 v 0) authorizing analysis of the different data. Given the date of RCP publication (2006), patients were divided into two groups: Gr 1 (≤ 2006) et Gr 2 (> 2006):

- were included in the study: all patients having undergone curative surgical excision of a subperitoneal (≤ 10 cm from the anal margin) rectal adenocarcinoma;
- were not included: patients with high rectal cancer (treated as colon cancer) and those having undergone narrow local excision of superficial rectal cancer [10] (Fig. 1);

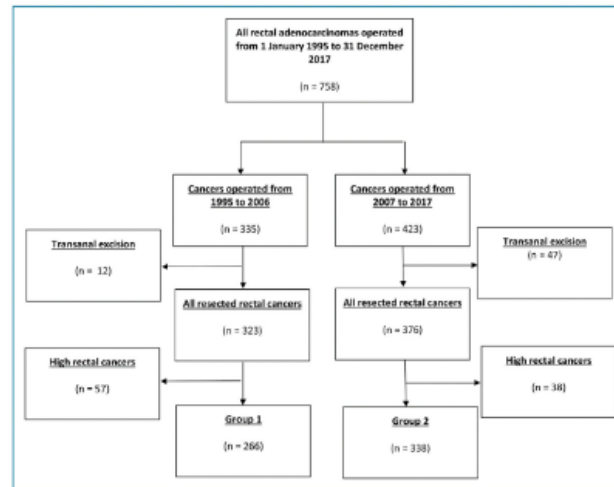


Figure 1. Flow diagram for the study.

- were also excluded: patients having undergone palliative treatment for rectal cancer (i.e. unresectable rectal cancer and/or patients with unresectable hepatic metastases or peritoneal carcinoma), patients with chronic inflammatory bowel disease or familial adenomatous polyposis, as well as those with non-adenocarcinomic rectal cancer.

Data collection

Patient data corresponded to the RCP methodology document entitled "*Choix des thérapeutiques du cancer du rectum*" [9]. Following presentation of the thesis by Dr J. Chautard and publication of the RCPs in 2006, implementation of the guidelines was multidisciplinary and took place in conjunction with the François-Baclesse center (indications for neo-adjuvant treatment) (MPG) and with the radiology (AF), gastroenterology (BD) surgical (GL followed by AA) and anatomopathological (CB) units.

Preoperative data

The characteristics of each patient (i.e., age, gender, body mass index, American Society of Anesthesiologists [ASA] score, medical comorbidities) and of each rectal tumor (localization, distance lower pole-anal margin); modalities of the locoregional and distant staging (thoracic-abdominal-pelvic scan, endorectal ultrasound and/or pelvic magnetic resonance imagery) determining the pre-therapeutic stage; presentation or non-presentation in a multidisciplinary tumor board and neo-adjuvant treatment modalities (radiotherapy alone or chemoradiotherapy for tumors classified as T3–T4 and/or N+) [9].

Perioperative data

Perioperative data included surgical approach (laparotomy, laparoscopy, laparoscopic conversion), the resection type (partial mesorectal excision up to 5 cm below the lower pole tumor or total mesorectal excision), the operation performed (abdomino-perineal amputation, low Hartmann's procedure, Low anterior resection), the type of anastomosis (low colorectal, colo-supra-anal, colo-anal with or without

mechanical or manual sphincter resection), production or non-production of a colonic J-pouch or a terminal-lateral anastomosis, production or non-production of a temporary stoma, operation duration and possible need for blood transfusion. Rectal cancer management was "seniorized" in late 2008 with the arrival of a new colorectal surgeon (AA), leading to the creation in 2010 of a unit dedicated to colorectal surgery. As of late 2008, colorectal and, more particularly, carcinological surgical interventions were consequently supervised by two senior surgeons (GL and AA). In addition, perioperative treatment of rectal cancer has benefited not only from development as early as 2008 of the laparoscopic approach, but also from the application of common SFCD-SFAR RCPs on early rehabilitation. One of the surgeons in the unit (AA) was a member of the relevant task forces [20].

In cases of mid-rectal cancer in an elderly subject and/or in the event of poor sphincter tone, it was up to the surgeon to decide on performing either Hartmann's procedure or abdominoperineal amputation. Analysis of the anatomopathological report permitted evaluation and/or measurement of its overall exhaustiveness and, more specifically, of resection completeness (R0), the circumferential and distal margins, the number of lymph nodes found on the piece, and the presence of vascular boluses and/or perineural sheath. As regards tumor staging, we applied the 4-stage UICC 2009 classification (7th edition) on the basis of the preoperative assessment (cTNM or uTNM), and data from preoperative local and distant staging as well as operative data and the results of anatomopathological examination of the resected specimen (pTNM) [21].

Mortality and postoperative complications

Mortality and postoperative complications were listed up until D+90 and categorized according to the Dindo-Clavien classification [22]. They comprised prevalence of medical and surgical complications, "redo" operations and length of hospital stay. Surgical site infections (SSI) included peritonitis, anastomotic fistulas, pelvic abscesses and perineal disunions.

In order to update follow-up, patients were contacted by telephone or seen in consultation by 1 August 2018 (end of study) and their status was determined: alive or not, alive with or without recurrence. Survival was defined as the time difference between date of the event of interest (death or recurrence) and date of the cancer diagnosis. These items enabled us to calculate overall survival, disease-free survival and prevalence of local and/or distant recurrence.

Evaluation criteria

For each group, the primary endpoints of the study were: analysis of the different pretherapeutic explorations (scanner, endorectal ultrasound and magnetic resonance imagery), frequency of presentation in multidisciplinary tumor board, prevalence of neoadjuvant treatment in accordance with the pretherapeutic stage, assessment of the quality of surgical resection (extrafascial excision of the mesorectum, sphincter conservation, completeness of surgical removal as viewed during the anatomopathological examination, and measurement of the different margins). For each group, the secondary endpoints of the study were: morbi-mortality prevalence at 90 days, long-term oncological outcomes, and survival analysis.

Statistical analysis

Qualitative and quantitative variables were compared using the Chi² or Student's tests respectively (Mann-Whitney and Fisher's exact test when the conditions for validity of the Student's and Chi² tests were not verified). Identification of risk factors for severe complications (> Dindo 2) was carried out using a model of univariate and multivariate logistic

regression. The variables associated with the variable to be explained in univariate analysis or those with clinical relevance were introduced in the multivariate model. In order to evaluate the effect of each parameter on survival, univariate and multivariate Cox analysis was carried out. Survival was analyzed using the Kaplan-Meier curve. Statistical difference was considered significant at $P < 0.05$. All statistical analyses were performed on SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Patients

From 1995 to 2017, 604 consecutive patients (Gr1, $n=266$ and Gr2, $n=338$) underwent curative surgical excision for subperitoneal rectal cancer (Fig. 1). The groups were comparable in terms of age, comorbidities and ASA score (Table 1). On the other hand, women were significantly more numerous in Gr 2 (42% vs 33%, $P=0.03$), and BMI was significantly more elevated (26 ± 5 vs 25 ± 4 kg/m², $P < 0.0001$). While distribution between middle and low rectum was comparable between the "before" and "after" groups, RCP adherence significantly increased frequency of practice:

- of exhaustive staging, whether general (abdominal and pelvic CT: 95% vs 59%, $P < 0.0001$) or locoregional (MRI 59.8% vs 2.2%, $P < 0.0001$);
- of pretherapeutic presentation in a multidisciplinary tumor board (94.4% vs 41%, $P < 0.0001$);
- when necessary, prescription of a neoadjuvant treatment as indicated during the pretherapeutic phase (72.2% vs

Table 1 Population characteristics.

Characteristics	Gr 1 $n=266$ (%)	Gr 2 $n=338$ (%)	<i>P</i> value
Gender Male/Female	178/88	196/142	0.03
Average age in years [\pm standard deviation]	67.5 [± 12.0]	65.7 [± 11.0]	0.05
ASA score			
≤ 2	206 (77.4%)	271 (80.2%)	0.42
> 2	60 (22.6%)	67 (19.8%)	
Presence of comorbidities	104 (39.1%)	162 (47.9%)	0.15
Body mass index in kg/m ² [\pm standard deviation]	25.1 [± 4.0]	26.1 [± 5.3]	< 0.0001
Localization			
Mid rectum	153 (57.5%)	195 (57.7%)	1
Low rectum	113 (42.5%)	143 (42.3%)	
Disease staging			
Endo-rectal ultrasound	108 (40.6%)	108 (40.6%)	0.36
Pelvic MRI	6 (2.2%)	202 (59.8%)	< 0.0001
Thoracic-abdominal-pelvic TDM	157 (59.0%)	321 (95.0%)	< 0.0001
Presentation in MCU	109 (41.0%)	319 (94.4%)	< 0.0001
Pre-therapeutic stage			
I/II/III/IV	63/83/60/35	78/95/128/37	< 0.0001
Unknown	25 (9.4%)	18 (5.3%)	0.06
T3/T4 and/or N+	178 (66.9%)	260 (76.9%)	0.006
Neoadjuvant therapy			
Short-course radiotherapy	50	16	
Neoadjuvant radio chemotherapy	82	217	< 0.0001
Chemotherapy	0	7	

ASA: American Society of Anesthesiologists; MRI: Magnetic resonance imagery; TDM: Tomodensitometry; MCU: Multidisciplinary Consultation Unit.

Table 2 Perioperative outcomes.

Data	Gr 1 n = 266 (%)	Gr 2 n = 338 (%)	P value
Type of operation			
Hartmann	29 (10.9%)	9 (2.7%)	< 0.0001
APA	48 (18.0%)	49 (14.5%)	0.26
Sphincter-sparing	189 (71.8%)	280 (82.8%)	0.0005
Pouch	76 (28.6%)	153 (45.2%)	< 0.0001
Intersphincteric excision	26 (9.8%)	92 (27.2%)	< 0.0001
Total mesorectal excision	209 (78.6%)	319 (94.4%)	< 0.0001
Temporary stoma	119 (44.7%)	273 (80.7%)	< 0.0001
Surgical approach			
Laparotomy	250 (94.0%)	141 (41.7%)	< 0.0001
Laparoscopy	9 (3.4%)	146 (43.2%)	< 0.0001
Laparoscopic conversion	6 (2.3%)	51 (15.1%)	< 0.0001
Mean operating time in min [\pm standard deviation]	210 [\pm 70.5]	217 [\pm 72.1]	0.25
Perioperative transfusion	38 (14.3%)	15 (4.4%)	< 0.0001
90-day mortality	10 (3.8%)	11 (3.3%)	0.82
Overall 90-day postoperative morbidity	92 (34.6%)	192 (56.8%)	< 0.0001
Dindo-Clavien			
≤ 2	204 (76.7%)	252 (74.6%)	0.54
> 2	62 (23.3%)	86 (25.4%)	
Medical complications	66 (24.8%)	92 (27.2%)	0.45
Surgical complications	90 (33.8%)	151 (44.7%)	0.01
Reoperation	25 (9.4%)	28 (8.3%)	0.63
Surgical site infection	47 (17.7%)	60 (17.8%)	0.98
Mean length of hospital stay in days [\pm standard deviation]	17.4 [\pm 12.2]	14.1 [\pm 9.6]	< 0.0001

APA: Abdomino-Perineal Amputation; SSI: surgical site infection.

48.1%, $P < 0.0001$). While exhaustive staging reduced by nearly 50% the percentage of unknown stage, the difference was not significant (5.3% vs 9.4%, $P = 0.06$).

Operative results and outcomes

RCP adherence was associated with significant quality improvement in terms of:

- extrafascial excision of the mesorectum (94.4% vs 78.6%, $P < 0.0001$);
- sphincter conservation (82.8% versus 71.8%, $P = 0.0005$);
- development of a pouch in case of low anastomosis (45.2% versus 28.6%, $P < 0.0001$);
- a protective stoma (80.7% vs 44.7%, $P < 0.0001$).

While operating time in the two groups was comparable, perioperative blood transfusion was reduced threefold (Table 2). As regards 90-day mortality, the two groups of patients were comparable. On the other hand, following RCP application overall mortality increased significantly (Table 2). In terms of the Dindo-Clavien classification [22], no significant difference was found between the two study periods (Table 2).

While medical complications were comparable, there were significantly more surgical complications in G2 (44.7% vs 33.8%, $P = 0.01$), even though the prevalence of surgical site infections and "redo" operations was not statistically different. In multivariate analysis, male gender and non-conservation of the sphincter were two independent risk factors for major morbidity (Table 3). Lastly, RCP adherence was associated with significant reduction in length of hospital stay [14.0 (\pm 9.6) vs 17.4 (\pm 12.2) days $P < 0.0001$].

Oncological outcomes

RCP adherence doubled the exhaustiveness of the anatomicopathological report (58.6% vs 25.6%, $P = 0.02$) and was associated with significant improvement in surgical resection quality in terms of complete macroscopic exeresis (R0) (93.8% vs 80%, $P < 0.0001$), invaded circumferential margin (5.6% vs 12.8%, $P < 0.0001$) and number of ganglions analyzed (Table 4).

Survival

On the final date covered by the study (1 August 2018), 272 patients (45.1%) were still alive, 292 (48.3%) had died and 40 (6.6%) were lost to follow-up. Even though median follow-up was significantly longer in Gr 1 (75.9 vs 43.1 months, $P < 0.0001$), RCP adherence was significantly associated with increased median survival, whether overall (117.8 vs 82.1 months, $P = 0.0005$) or disease-free (107.6 vs 50.7 months, $P = 0.0016$) (Figs. 2 and 3).

In Gr 2, significant reduction in the prevalence of local recurrence (7.4% vs 12.8%, $P = 0.03$) and/or distant recurrence was observed (21% vs 33%, $P = 0.0008$).

The factors associated with improved overall survival in multivariate analysis were:

- tumor stage lower than 3 (HR = 0.69; CI95%: 0.54–0.89; $P = 0.004$);
- age lower than 70 years (HR = 0.56; CI 95%: 0.44–0.72; $P < 0.0001$);
- ASA score lower than 3 (HR = 0.52; CI95%: 0.40–0.68; $P < 0.0001$);

Table 3 Univariate and multivariate analysis of risk factors for severe postoperative complications (Dindo-Clavien 3–5).

	OR	CI 95%	P	ORa	CI 95%	P
	Univariate model			Multivariate model ^a		
Male	1.93	[1.28–1.90]	0.002	2.22	[1.40–3.53]	0.0007
Age (> 70 years / < 70 years)	1.30	[0.90–1.90]	0.16	1.20	[0.76–1.88]	0.43
Period (Gr2/Gr1)	0.89	[0.61–1.30]	0.54	0.66	[0.39–1.10]	0.11
ASA score (> 2 / < 2)	1.36	[0.88–2.10]	0.17	1.18	[0.71–1.96]	0.52
Preoperative radiotherapy	1.35	[0.92–1.99]	0.13	1.47	[0.89–2.43]	0.14
Surgical approach: laparotomy	1.38	[0.92–2.06]	0.12	1.60	[0.94–2.72]	0.085
Non-conserved sphincter	2.41	[1.55–3.75]	< 0.0001	2.68	[1.66–4.33]	< 0.0001
Tumor stage (> 2 / < 2)	1.25	[0.84–1.84]	0.27	1.02	[0.65–1.59]	0.94

OR: Odds Ratio; ORa: Adjusted Odds Ratio; Gr1: Group 1; Gr2: Group 2; ASA: American Society of Anesthesiologists, CI: Confidence interval.

^a All of the variables in the univariate model were retained in the final multivariate model.

Table 4 Anatomopathological and oncological outcomes.

Data	Gr 1 n = 266 (%)	Gr 2 n = 338 (%)	P value
Anatomo-pathology (%)			
Incomplete record	198 (74.4%)	140 (41.4%)	0.02
Tumor spillage	25 (9.4%)	12 (3.6%)	0.003
R0	213 (80.0%)	317 (93.8%)	< 0.0001
Positive CRM	34 (12.8%)	19 (5.6%)	0.02
Positive distal margin	19 (7.1%)	2 (0.6%)	< 0.0001
Number of ganglions [± standard deviation]	11.4 (± 6.7)	12.7 (± 8.2)	
Adjuvant chemotherapy	76 (28.6%)	122 (36.1%)	0.05
Median follow-up (months)	75.9	43.1	< 0.0001
Median overall survival (months)	82.1	117.8	0.0005 ^a
Median disease-free survival (months)	50.7	107.6	0.0016 ^a
Local recurrence only	34 (12.8%)	25 (7.4%)	0.03
Local and distant recurrence	88 (33.1%)	71 (21.0%)	0.0008
Overall sites of recurrence			
Liver	29	33	
Lung	21	17	
Peritoneum (carcinosis)	3	3	0.12
Bone	3	0	
Brain	1	4	
Multi-site	6	3	
Unknown	25	11	

CRM: Circumferential resection margin.

^a Log-Rank test.

- postoperative complications classified as Dindo-Clavien 1–2 (HR = 0.72; CI95%: 0.56–0.93; P = 0.01) (Table 5).

A period effect with reduced overall survival in Gr1 was found not only in univariate analysis (HR = 1.57; CI95%: 1.22–2.03; P = 0.0005) but also after adjustment in multivariate analysis (HR = 1.35; CI95%: 1.02–1.78; P = 0.035) (Table 5). As regards disease-free survival, in multivariate analysis (Table 6) favorable prognostic factors were age lower than 70 years (HR = 0.60; CI95%: 0.48–0.77; P < 0.0001), ASA score lower than 3 (HR = 0.61; CI95%: 0.47–0.79; P = 0.03), postoperative complications classified as Dindo-Clavien 1–2 (HR = 0.76; CI95%: 0.56–0.93; P = 0.03) and complete exeresis R0 (HR = 0.44; CI95%: 0.33–0.59; P < 0.0001). No period effect for disease-free survival

was observed in multivariate analysis (HR = 1.21; CI95%: 0.95–1.55; P = 0.12).

Discussion

The results of this study suggest that RCP adherence has significantly improved multidisciplinary management of patients with subperitoneal cancer; this has been the case for (1) exhaustive preoperative staging, (2) pretherapeutic discussion in multidisciplinary tumor boards and (3) prescription of neoadjuvant treatment consistent with the pretherapeutic assessment. From a surgical and anatomopathological standpoint, RCP application has been

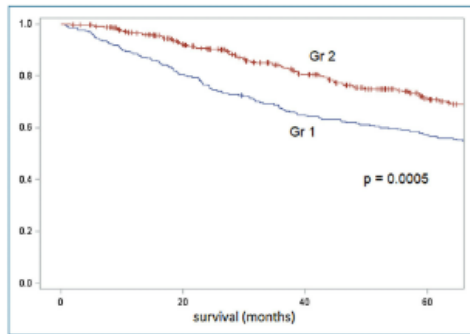


Figure 2. Overall survival according to group (Log-Rank test). Kaplan-Meier overall survival curves comparing Group 1 (Gr1) and Group 2 (Gr2).

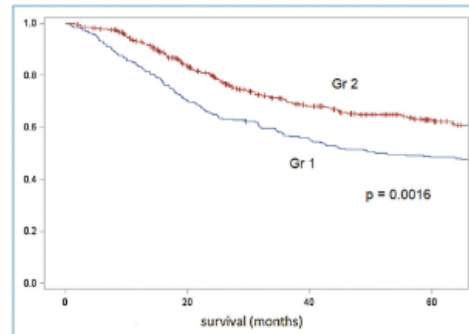


Figure 3. Disease-free survival according to group (Log-Rank test). Kaplan-Meier disease-free survival curves comparing Group 1 (Gr1) and Group 2 (Gr2).

characterized by significant improvement in quality of surgical resection and long-term outcomes.

According to the recent recommendations of GRECCAR and SNCFP [14], one of today’s fundamental issues consists in precisely determining locoregional staging in rectal cancer. While nodal status is determined with equivalent accuracy by endoscopic ultrasound and MRI, locoregional staging of invasive cancer is determined by MRI only [23].

The emergence of MRI and its increasing availability explain why, as was previously observed in a Danish study [24], its prescription in our center has been multiplied by 30. That much said, MRI is still insufficiently widespread; in four out of ten patients in our center, it does not take place. That said, pre-therapeutic measurement of the circumferential margin in the pT3N0 stages has facilitated

Table 5 Univariate and multivariate analysis of the risk factors for overall survival.

	HR	CI 95%	P	HRa	CI 95%	P
	Univariate model			Multivariate model ^a		
Tumor stage < 3	0.67	[0.52–0.85]	0.001	0.69	[0.54–0.89]	0.004
Age < 70 years	0.44	[0.35–0.56]	< 0.0001	0.56	[0.44–0.72]	< 0.0001
Period (Gr 1)	1.57	[1.22–2.03]	0.0005	1.35	[1.02–1.78]	0.035
ASA score < 3	0.39	[0.30–0.50]	< 0.0001	0.52	[0.40–0.68]	< 0.0001
Dindo-Clavien < 3	0.66	[0.51–0.85]	0.001	0.72	[0.56–0.93]	0.01
Male gender	1.13	[0.89–1.44]	0.32	0.99	[0.76–1.30]	0.97
Preoperative radiotherapy	1.19	[0.94–1.50]	0.15	–	–	–
Complete exeresis (R0)	1.04	[0.74–1.46]	0.82	–	–	–

HR: Hazard Ratio; HRa: Adjusted Hazard Ratio; Gr1: Group 1; ASA: American Society of Anesthesiologists; CI: Confidence interval.

^a Only the significant variables in the univariate model were retained in the final multivariate model (except for the Gender variable, which was forced).

Table 6 Univariate and multivariate analysis of the risk factors for disease-free survival.

	HR	CI 95%	P	HRa	CI 95%	P
	Univariate model			Multivariate model ^a		
Tumor stage < 3	0.67	[0.53–0.85]	0.0009	0.84	[0.67–1.05]	0.12
Age < 70 years	0.55	[0.44–0.68]	< 0.0001	0.60	[0.48–0.77]	< 0.0001
Period (Gr 1)	1.35	[1.07–1.72]	0.01	1.21	[0.95–1.55]	0.12
ASA score < 3	0.50	[0.39–0.64]	< 0.0001	0.61	[0.47–0.79]	0.03
Dindo-Clavien < 3	0.65	[0.51–0.83]	0.0005	0.76	[0.56–0.93]	0.03
Complete exeresis (R0)	0.40	[0.30–0.54]	< 0.0001	0.44	[0.33–0.59]	< 0.0001
Male gender	1.18	[0.93–1.49]	0.17	1.12	[0.88–1.42]	0.35
Preoperative radiotherapy	1.09	[0.87–1.36]	0.44	–	–	–

HR: Hazard Ratio; HRa: Adjusted Hazard Ratio; Gr1: Group 1; ASA: American Society of Anesthesiologists; CI: Confidence interval.

^a Only the significant variables in the univariate model were retained in the final multivariate model (except for the Gender variable, which was forced).

selection of patients who would undergo neoadjuvant treatment [25,26]. In this respect as well, our practices have undergone considerable modification; the medical records presented in multidisciplinary tumor boards have doubled, and the number of records with "unknown" stage has been halved. Indeed, multidisciplinary has helped to optimize therapeutic choices and to significantly increase indications for neoadjuvant treatment (according to pre-therapeutic stage) and for adjuvant chemotherapy. Our observations corroborate the results reported in two recent series in the literature [27,28], which showed that in 26 to 29% of cases, medical record rereading has modified treatment and management strategies, especially preoperatively. Changed practices have also proven conducive to more precise definitions of indications and to progress in determination, in accordance with the official recommendations, of the role of local treatment in cases of superficial cancer [14,28].

RCP adherence has also been reflected in significant strides toward fulfilling the quality requirements for surgical resection, particularly instrumentalized extrafascial excision of the middle rectum, now carried out in nearly 95% of patients, as well as sphincter-sparing surgery, which occurs in 4 cases out of 5. Subsequent to the RCPs published in 2006, multidisciplinary management at the Caen CHU of sub-peritoneal rectal cancer has progressed considerably, with close cooperation not only within the establishment but also in conjunction with the François-Baclesse center (*Centre Anti Cancer*). In the digestive surgery unit, (1) supervision of cancer surgery activities by two senior physicians, (2) laparoscopy development and (3) RCP implementation in early rehabilitation have improved perioperative outcomes. And in compliance with the recent recommendations of the GRECCAR and SNFCP societies [14], the prevalence of pouches, intersphincteric resection and protective stomas has been significantly correlated with the extended scope of sphincter conservation, as was previously reported in Swedish and Norwegian population studies [29,30]. Moreover, extrafascial excision of the mesorectum, supervised since 2010 by two senior physicians, has significantly increased the prevalence of microscopic total resection (R0) and led to a threefold decrease in the frequency of tumor spillage, as was highlighted in two recent series [31,32]. RCP adherence has also increased the exhaustiveness of anatomopathological reports, of which, subsequent to circulation of a simplified report form, the number has all but doubled, [12]. That much said, and notwithstanding the prognostic value of this type of analysis, for close to one out of four patients, this report was incomplete [33,34].

As concerns our secondary endpoints, RCP adherence has not yielded reduced morbi-mortality. Our clinical outcomes in terms of 90-day mortality (close to 3%) are similar to those reported in a French study that included more than 45500 patients having undergone operations for rectal cancer [35]. In addition, we observed significantly more elevated prevalence of surgical complications, and overall morbidity was significantly higher in G2. Several factors help to explain the significant increase in morbidity: prospective collection since 2006 has rendered complication records more exhaustive; neoadjuvant treatments are significantly more prevalent, as is sphincter conservation; surgical schemes (colonic pouch, intersphincteric resection) have grown more and more complex. Taken together and as reported in a recent review of the literature, these factors have led to increased postoperative morbidity [36]. In addition, two risk factors independent of major morbidity were found in our study: male gender and absence of

sphincter conservation. As examples of the complexity of surgery complicated by pelvic narrowness or tumor volume, the importance of the above-mentioned factors was recently underlined in a study including close to 9000 patients having undergone surgery for rectal cancer [37]. On another score, the ongoing development of laparoscopy and instrumentalization of extrafascial mesorectal excision supervised by two senior surgeons probably explains the significant diminution of perioperative transfusion. And to a greater extent than application of RCPs *per se*, enhanced perioperative patient care (improved anesthetist-surgeon coordination, implementation of the SFCD-SFAR RCPs and the development of multimodal SFCD-SFAR rehabilitation programs) have significantly reduced length of hospital stay.

In the long term, RCP adherence helps to explain a significant decrease in local and distant recurrence (Table 4), which generates a significant increase in overall and disease-free survival, as was observed by Palmer et al. in their population study [32]. That much said, these results should be viewed with caution due to the fact that the patients on group 1 were monitored over a significantly longer time period than those in group 2.

The limits of our study stem from its being monocentric, from its heterogeneous data collection methods (retrospective until 2005, and then prospective from 2006), from its lengthy inclusion period and from the number of patients per year and per period (22 prior to 2006 and more than 30 after 2006). In point of fact, recent works have reported the influence of operative volume not only on RCP implementation, but also on operative results [35,38].

That much said, to our knowledge this is one of the first studies in France aimed at assessing our professional practices, specifically by attempting to measure the impact of RCP implementation on treatment and management of sub-peritoneal rectal cancer. Analysis of our data suggests that RCP adherence in the framework of multidisciplinary management has shown effectiveness at three levels:

- improved exhaustiveness of locoregional and distant staging;
- improved matching of neoadjuvant treatment with the pretherapeutic stage in multidisciplinary tumor boards;
- improved observance of quality standards in surgical excision and anatomopathological examination.

What we do not know is whether these changes will have an impact on digestive and genitourinary sequels, which often remain little known and poorly assessed [39,40].

Conclusions

RCP adherence substantially enhanced the quality of multidisciplinary management of patients undergoing curative surgery for subperitoneal rectal cancer. However, further progress is still needed to enhance the comprehensiveness of accession to recommendations. And as regards patients' cancer prognosis, other intervening factors such as the volume of patients operated in each center, the individual expertise of surgeons and the cumulative expertise of centers underline the complexity of relevant and effective management.

Funding

None.

Acknowledgments

We wish to thank Dr Julien Chautard and Dr Laurent Perrot for their participation in data collection for this study.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Ahmed S, Eng C. Role of chemotherapy in the neoadjuvant/adjunct setting for patients with rectal adenocarcinoma undergoing chemoradiotherapy and surgery or radiotherapy and surgery. *Curr Oncol Rep* 2018;20(1) [Internet, cité 13 sept 2018].
- [2] Lutz MP, Zalcberg JR, Glynne-Jones R, et al. Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. *Eur J Cancer* 2016;63:11–24.
- [3] Smith CA, Kachnic LA. Evolving role of radiotherapy in the management of rectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2017;26(3):455–66.
- [4] Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69(10):613–6.
- [5] Heald RJ, MacFarlane JK, Ryall RD. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas: a multivariate analysis of clinicopathologic features. *Cancer* 1993;72(5):1806.
- [6] Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg* 2005;241(3):465–9.
- [7] Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(5):603–12.
- [8] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017: Colorectal Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(3):177–93.
- [9] AFC-HAS. (Service des Recommandations Professionnelles) Recommandations pour la Pratique Clinique. Choix des thérapeutiques du cancer du rectum; 2005.
- [10] Bretagnol F. Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. What role should local treatment play in rectal cancer? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31 Spec No 1, 1563–74, 1597–100.
- [11] Portier G. Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. How should neoadjuvant therapies be chosen? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31 Spec No 1, 1523–33, 1589–91.
- [12] Rullier A, Laurent C. Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. What quality criteria are important for surgical excision of rectal cancer? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31 Spec No 1, 1534–51, 1591–95.
- [13] Alves A. Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. How can we reduce therapeutic sequelae and preserve quality of life? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31 Spec No 1, 1552–62, 1595–97.
- [14] Lakkis Z, Manseau G, Bridoux V, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis* 2017;19(2):115–22.
- [15] Boland GM, Chang GD, Haynes AB, et al. Association between adherence to National Comprehensive Cancer Network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer: guideline treatment improves survival. *Cancer* 2013;119(8):1593–601.
- [16] Heins MJ, de Jong JD, Spronk I, Ho VKY, Brink M, Korevaar JC. Adherence to cancer treatment guidelines: influence of general and cancer-specific guideline characteristics. *Eur J Public Health* 2016, ckw234.
- [17] Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282(15):1458–65.
- [18] Charlton ME, Mattingly-Wells LR, Marcet JE, McMahon Waldschmidt BC, Cromwell JW. Association between surgeon characteristics and their preferences for guideline-concordant staging and treatment for rectal cancer. *Am J Surg* 2014;208(5):817–23.
- [19] Abdelsattar ZM, Reames BN, Regenbogen SE, Hendren S, Wong SL. Critical evaluation of the scientific content in clinical practice guidelines: variation in guideline quality & content. *Cancer* 2015;121(5):783–9.
- [20] Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron J-L, Fletcher D. Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33(5):370–84.
- [21] In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumors of the Digestive System Lyon: IARC; 2010.
- [22] Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13.
- [23] Engin G, Sharifov R. Magnetic resonance imaging for diagnosis and neoadjuvant treatment evaluation in locally advanced rectal cancer: A pictorial review. *World J Clin Oncol* 2017;8(3):214.
- [24] Wille-Jørgensen P, Sparre P, Glenthøj A, et al. Result of the implementation of multidisciplinary teams in rectal cancer: multidisciplinary teams in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15(4):410–3.
- [25] Breugom AJ, Bastiaaannet E, Boelens PG, et al. Oncologic treatment strategies and relative survival of patients with stage I–III rectal cancer - A EURECCA international comparison between the Netherlands, Belgium, Denmark, Sweden, England, Ireland, Spain, and Lithuania. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1338–43.
- [26] Gietelink L, Wouters MWJM, Marijnen CAM, et al. Changes in nationwide use of preoperative radiotherapy for rectal cancer after revision of the national colorectal cancer guideline. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1297–303.
- [27] Karagkounis G, Stocchi L, Lavery IC, et al. Multidisciplinary conference and clinical management of rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2018;226(5):874–80.
- [28] Vaughan-Shaw PG, Wheeler JMD, Borley NR. The impact of a dedicated multidisciplinary team on the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2015;17(8):704–9.
- [29] Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet Lond Engl* 2000;356(9224):93–6.
- [30] Wibe A, Møller B, Norstein J, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer—implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002;45(7):857–66.
- [31] Richardson B, Preskitt J, Lichliter W, et al. The effect of multidisciplinary teams for rectal cancer on delivery of care and patient outcome: has the use of multidisciplinary teams for rectal cancer affected the utilization of available resources, proportion of patients meeting the standard of care, and does this translate into changes in patient outcome? *Am J Surg* 2016;211(1):46–52.
- [32] Palmer G, Martling A, Cedemark B, Holm T. Preoperative tumour staging with multidisciplinary team assessment improves the outcome in locally advanced primary rectal cancer: Preoperative tumour staging. *Colorectal Dis* 2011;13(12):1361–9.

- [33] Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum* 2013;56(5):560–7.
- [34] Bibeau F, Rullier A, Jourdan M-F, et al. Locally advanced rectal cancer management: which role for the pathologist in 2011? *Ann Pathol* 2011;31(6):433–41.
- [35] El Amrani M, Clement G, Lenne X, et al. The impact of hospital volume and Charlson score on postoperative mortality of proctectomy for rectal cancer: a nationwide study of 45,569 patients. *Ann Surg* 2018;1.
- [36] Pommergaard H-C, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglund E, Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014;16(9):662–71.
- [37] Sutton E, Miyagaki H, Bellini G, et al. Risk factors for superficial surgical site infection after elective rectal cancer resection: a multivariate analysis of 8880 patients from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Surg Res* 2017;207:205–14.
- [38] Brännström F, Bjerregaard JK, Winbladh A, et al. Multidisciplinary team conferences promote treatment according to guidelines in rectal cancer. *Acta Oncol* 2015;54(4):447–53.
- [39] Abdelli A, Tillou X, Alves A, Menahem B. Genito-urinary sequelae after carcinological rectal resection: what to tell patients in 2017. *J Visc Surg* 2017;154(2):93–104.
- [40] Sarcher T, Dupont B, Alves A, Menahem B. Anterior resection syndrome: what should we tell practitioners and patients in 2018? *J Visc Surg* 2018;155(5):383–91.

4. Discussion et perspectives

Notre étude rétrospective suggère que l'application des RPC de l'HAS publiée en 2006 aurait permis, dans notre centre, d'améliorer significativement l'exhaustivité : de la qualité et de la quantité des explorations pré-thérapeutiques du bilan d'extension ; du nombre de dossiers présentés en RCP ; de la prescription d'un traitement néoadjuvant adapté. Conjointement à la création d'une unité dédiée à la chirurgie colorectale dès 2008 dans le service de chirurgie digestive, cette adhésion aux RPC de l'HAS a conduit à observer de meilleurs critères de qualité d'exérèse oncologique et anatomopathologiques.

Au cours des 40 dernières années, la gestion du CR est passée d'une stratégie dominée par la chirurgie invasive à une stratégie incluant un dépistage, une évaluation morphologique, un traitement et une surveillance, coordonnés par une prise en charge multidisciplinaire, fondée sur des preuves. L'équipe multidisciplinaire moderne pour le CR est un processus actif dans lequel des disciplines interconnectées prennent en compte toutes les informations relatives au patient, au diagnostic de la tumeur et à la stadification pour formuler la meilleure stratégie de traitement pour le patient. Ces recommandations concertées d'experts de toutes les disciplines qui s'occupent du patient ont permis grâce aux respects des directives consensuelles d'améliorer la qualité de la chirurgie et les résultats oncologiques [104]. Toutefois, ces résultats sont très variables et spécifiques dans la vraie vie, selon les chirurgiens et les centres [105]. La littérature suggère en effet que les résultats optimaux sont observés dans les centres qui traitent le plus grand volume de patients, ce qui renforce les appels à la centralisation de l'expertise [106].

Dans notre expérience ayant inclus plus de 600 CR sous péritonéal en 20 ans, l'adhésion aux recommandations d'expert a changé radicalement nos pratiques ; le nombre de dossiers présentés en RCP étant multiplié par 2 (94,4 % vs 41 %, $p < 0,0001$) et le pourcentage de stade pré-thérapeutique inconnu chutant de près de 50% (5,3 % vs 9,4 %, $p = 0,06$). De la

même manière, la réalisation d'une ETM selon Heald [9] a augmenté significativement de 20% tout comme la prévalence de la CS de 15%. Les constatations anatomopathologiques validaient ces changements de pratiques avec une exérèse macroscopiquement complète R0 de plus de 17% et une diminution par plus de 2 du risque d'envahissement de la MRC (5,6 % vs 12,8 %, $p < 0,0001$) [101].

Si la prise en charge multidisciplinaire et la présentation en RCP permet de respecter les recommandations, cette notion est encore controversée dans la littérature [107]. Plusieurs études ont jusqu'à présent soutenu l'amélioration de la coordination des soins, de la stadification clinique préopératoire, du traitement multimodal, de la stadification pathologique et des aspects techniques de la chirurgie après la mise en œuvre de telles structures pour le CR [108]. Une analyse de 49 registres de cancers dans 18 pays européens a montré que les résultats spécifiques au CR correspondent maintenant aux résultats du cancer du côlon, voire les dépassent [109]. Cependant, malgré l'acceptation générale d'une approche collaborative et organisée de la gestion du CR, il existe peu de preuves directes que de telles réunions améliorent de manière significative les résultats. Wille-Jørgensen et al., ont examiné les résultats de près de 800 patients avant et après l'introduction d'une RCP officielle dans deux hôpitaux au Danemark [110]. Bien qu'ils aient trouvé davantage d'informations sur la stadification, l'utilisation de l'IRM préopératoire et l'amélioration du rendement des ganglions lymphatiques, des taux de récurrence locale et de la survie globale n'ont montré aucune différence significative. Une étude similaire menée en Écosse a montré des résultats légèrement différents sur la mise en œuvre d'une RCP pour le CCR, dans laquelle on a constaté une amélioration de la survie spécifique à la cause pour tous les patients (63,1 % avec une RCP contre 48,2 % sans RCP ; $P < 0.0001$), mais l'analyse des sous-groupes a montré que le bénéfice du processus était largement limité aux patients atteints d'une maladie

avancée (HR ajusté (précoce) : 1,32, 95 % IC 0,69-2,49, P = 0,401 ; HR ajusté (avancé) : 0,65, 95 % IC 0,45-0,96, P=0,031) [111].

Dans notre expérience, l'adhésion aux RPC était significativement associée à une survie médiane augmentée, qu'elle soit globale (117,8 vs 82,1 mois, p = 0,0005) ou sans récurrence (107,6 vs 50,7 mois, p = 0,0016) ainsi qu'une réduction significative de la prévalence des récurrences locales (7,4 % vs 12,8 %, p = 0,03) et/ou à distance (21 % vs 33 %, p = 0,0008). En analyse multivariée, un effet période n'était observé que dans l'analyse de la survie globale (HR = 1,35 ; IC95 % : 1,02—1,78 ; p = 0,035). Toutefois, ces résultats sont à nuancer en raison du suivi significativement plus long chez les patients opérés avant l'application des RPC (75,9 vs 43,1 mois, p < 0,0001).

Nos résultats sont toutefois à nuancer compte tenu des limites de cette étude liées au caractère rétrospectif de l'analyse, de la longue période d'inclusion et du caractère hétérogène de l'exhaustivité de certaines données. De plus, les résultats de cette étude se fondent sur une série monocentrique d'un centre expert. Une étude intégrant un plus grand nombre de centres permettrait de conforter les résultats de notre étude.

Toutefois, à notre connaissance, il s'agit d'une des premières études en France ayant pour but d'évaluer nos pratiques professionnelles, en particulier en mesurant l'impact de l'application des RPC sur la prise en charge du CR sous péritonéal. Reste à savoir si ces changements auront ou ont un impact sur les séquelles digestives et génito-urinaires, si souvent méconnues et mal évaluées [73-74].

Chapitre 3 : Déterminants cliniques / non cliniques de la CS

1. Concept de déterminant

La complexité et la nature multidisciplinaire de la prise en charge des CR pourraient amplifier les disparités socio-économiques et territoriales observées dans d'autres modèles de cancers [112-114]. Des déterminants cliniques individuels et des déterminants non-cliniques plus contextuels (défavorisation socio-économique, type de structure de soins de santé, accessibilité des structures de soins) peuvent apparaître tout au long du parcours de soins depuis le dépistage jusqu'au suivi du patient.

Selon une méta-analyse récente, la survie globale après résection chirurgicale d'un CR serait positivement corrélée à l'ethnie blanche, à un revenu plus élevé, à un niveau d'éducation plus élevé et une assurance privée, ainsi qu'à la réalisation du traitement dans un cadre hospitalo-universitaire, dans un hôpital à haut volume. Bien que limitée par l'absence de données sur le stade de la maladie, la réalisation ou non d'un traitement néoadjuvant qui peuvent influencer la survie globale, cette étude a le mérite de souligner les nombreuses disparités raciales et socio-économiques existantes dans le domaine du CR [115]. Les résultats issus des registres américains sont difficilement transposables en Europe en raison de l'absence de système de protection sociale pour tous et du rôle complexe des origines ethniques prépondérantes.

Le risque de mortalité spécifique au cancer serait multiplié par 3,1 en Europe chez les patients les plus défavorisés [116]. Les inégalités sociales seraient significativement corrélées à un stade au diagnostic plus avancé, à un moindre accès au traitement néoadjuvant et adjuvant ainsi qu'à la chirurgie d'exérèse à visée curative [117-119]. Dans une étude danoise, les patients de plus de 65 ans, mariés, propriétaires et/ou à fort revenu avaient significativement moins de risque d'avoir un CR diagnostiqué au stade métastatique [120]. Dans le registre

suédois, les patients célibataires et/ou à faible revenu avaient significativement moins accès à la RT néoadjuvante ainsi qu'au traitement chirurgical à visée curative. Plus intéressant, la possibilité d'une CS était significativement corrélée au revenu, au niveau d'étude ainsi qu'au statut matrimonial [121]. Ainsi, plus le patient était pauvre, célibataire, et/ou peu diplômé, plus le risque de stomie définitive était élevé.

Dans le domaine des inégalités sociales en cancérologie, les choix de la filière de soins et du type de traitement peuvent être en France fortement associés à la distance géographique à l'offre de soins, et notamment aux centres de soins de référence [89,91]. Si la composante sociale des inégalités a été étudiée abondamment, la dimension géographique a reçu beaucoup moins d'attention. Or, il paraît indispensable d'associer l'étude des inégalités sociales à celles des inégalités territoriales. C'est la raison pour laquelle, il nous paraît essentiel d'évaluer l'impact de l'environnement social et territorial des patients pris en charge pour un CR à visée curative, en termes de qualité de la prise en charge, de mise en place d'un traitement et des chances de succès.

Utilisant des données représentatives de l'ensemble des pratiques des différents territoires considérés, l'objectif général de cette partie de ce travail était de mesurer l'influence de l'environnement socio-territoriale sur la probabilité de recevoir une CS. Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude plutôt exploratoire limitée au seul département du Calvados. Puis, dans un second temps, nous avons conduit une étude multi-registres afin d'explorer plus en profondeur nos résultats.

2. Méthodes

Dans une première approche, nous avons donc choisi d'utiliser comme source de données, le registre spécialisé des tumeurs digestives du Calvados afin d'évaluer l'impact des inégalités socio-territoriales sur la prise en charge des CR opérés à visée curative. Dans un deuxième temps et afin de prendre en compte les limites de notre première étude, nous avons intégré l'ensemble des registres spécialisés en cancérologie digestive. Dans ce type d'approche, l'intégration de plusieurs registres permet d'intégrer des territoires avec des situations sociales hétérogènes et surtout d'étudier l'existence d' « effet centre ». En effet, dans une étude limitée à un seul département, il n'était pas possible d'étudier correctement l'influence du centre de soins en raison d'un nombre de centres trop faible.

2.1. Registres des tumeurs digestives

Un registre est défini comme un recueil **continu** et **exhaustif** de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une **population géographiquement définie** à des fins de **recherche** et de **santé publique** par une équipe ayant les **compétences appropriées**» [*Journal Officiel du 6 novembre 1995, consolidé le 8 novembre 2006*] .

Confidentialité des données, sécurité des données et information des personnes concernées en sont les principes de base. Concernant son cadre réglementaire et législatif, son autorisation de fonctionnement et son financement national sont régis par le Comité Consultatif pour le Traitement de l'information dans la Recherche en Santé (CCTIRS), la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL), un Comité d'évaluation des Registres et des évaluations quinquennales. Le réseau FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité) a pour objectif de coordonner des travaux utilisant les données collectées par ses registres.

Les registres FRANCIM qualifiés

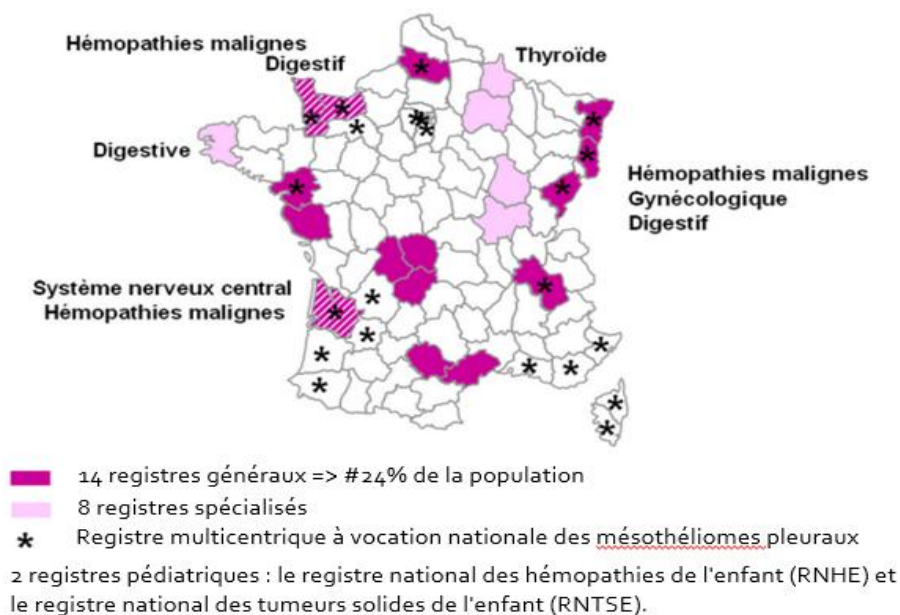


Figure 11 - Carte de France des registres FRANCIM qualifiés

Source : <https://www.registre-cancers-44-85.fr/qui-sommes-nous/le-reseau-francim/>

Le registre des tumeurs digestives du Calvados a été créé en 1978 dans un contexte local dominé par le cancer de l'œsophage. Les données sont obtenues à partir du croisement des données anatomo-pathologiques ET du Département d'information médicale des établissements publics et privés du département. Ce registre a été utilisé dans le cadre de notre première étude. Dans le cadre de la seconde étude, afin d'étendre l'emprise géographique, l'ensemble des quatre départements (Calvados, Côte d'Or, Finistère et Saône et Loire) couverts par un registre spécialisé en cancérologie digestive a été inclus. Dans le cadre d'un registre spécialisé, des informations importantes, non disponible en routine dans un registre général, sont collectées : stade de la maladie, prise en charge néoadjuvant, chirurgical et/ou adjuvante, comorbidité...

2.2. Index de déprivation socio-économique (European Deprivation Index - EDI)

L'absence de données sociales dans le dossier médical du patient et l'importance de considérer également le contexte de vie des patients (effet propre du lieu de vie sur l'état de santé), nous a conduits à utiliser un indice écologique afin de mesurer le niveau de défavorisation sociale des patients. La mesure du niveau de vie d'un patient à partir de sa zone de résidence est fréquemment utilisée grâce aux indices écologiques composites de défavorisation. Dans ce cadre, chaque patient se voit attribuer un score de défavorisation en fonction de son adresse de résidence. Si plusieurs indices de défavorisation existent en France, nous avons utilisé l'EDI qui est un indice écologique de défavorisation à vocation européenne et fondé sur le concept sociologique de défavorisation relative contrairement aux autres indices qui privilégient une approche plus statistique.

Ces indices sont disponibles à différentes échelles géographiques. Afin d'approximer le niveau social d'un patient, il est préférable d'utiliser ces indices au niveau géographique le plus fin possible.

On utilise les IRIS (ou Îlots Regroupés pour l'Information Statistique) qui sont les plus petites unités géographiques pour laquelle les données du recensement français sont disponibles. Chaque IRIS inclut donc environ 2000 personnes avec une relative homogénéité vis à vis de leurs caractéristiques sociales.

L'EDI est disponible sur l'ensemble du territoire de la France métropolitaine à l'échelle de l'IRIS. Son utilisation permet une diminution du biais de classement écologique par rapport à des indices utilisant comme niveau géographique de référence : la commune. La population de l'étude est ainsi divisée en quintiles (selon la distribution nationale) de déprivation socio-économique (du plus favorisé au plus défavorisé).

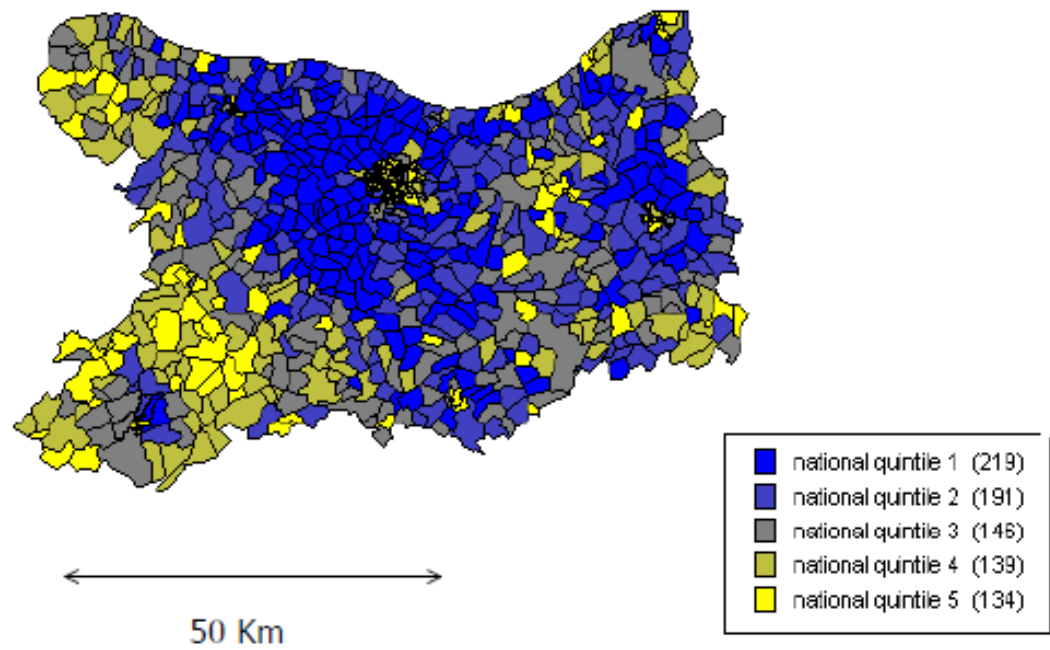


Figure 12 - EDI dans le département du Calvados basé sur le recensement de la population de 1999

Source : http://www.jms-insee.fr/2012/S22_1_PRESENTATION_PORNET_JMS2012.PDF

2.3. Calcul des distances

Pour chaque patient de l'étude, le temps de trajet par la route séparant le domicile du patient et l'hôpital de référence (CHU / CRLCC) le plus proche a été calculé. Grâce à l'utilisation d'un système d'information géographique (ArcGIS 10.5) couplé à une base de données routière (Navstreet), il est possible de connaître le temps de trajet le plus court utilisant le réseau routier selon les vitesses légales en vigueur. Ce calcul a été effectué par la plateforme MapInMed de l'unité INSERM 1086.

Dans le cadre de la première étude sur le département du Calvados, seul le temps de trajet à l'hôpital de référence le plus proche a été utilisé. Pour l'étude multi-registre, différents temps de trajet ont été utilisés, le temps de trajet à l'hôpital le plus proche, temps de trajet à l'hôpital ayant effectivement opéré le patient et temps de trajet au centre de référence le plus proche.

2.4. Analyses statistiques

Comme évoqué précédemment (voir 2.3.1), la probabilité d'avoir reçu une conservation sphinctérienne (OUI VS NON) a été modélisée à l'aide d'un modèle logistique. Comportant relativement peu de centres, un modèle logistique « classique » a été utilisé dans l'étude portant uniquement dans le Calvados.

Dans la seconde étude, afin de prendre en compte l'organisation hiérarchique des données (patient niveau 1 ; centre de soins niveau 2), un modèle logistique à effet mixte a été utilisé. L'intérêt principal de ce modèle par rapport à un modèle « classique » est qu'il permet de décomposer la variance totale du modèle en deux composantes : la variance entre les individus et la variance entre les centres.

Les modèles à effet mixte permettent l'estimation, d'une part des résidus au niveau des individus et, d'autre part, des résidus au niveau des groupes (ie, les centres de soins). Les

deux types de résidus sont supposés être normalement distribués, indépendants entre eux et de moyenne nulle.

De plus, la variance totale pour chaque patient est constante et elle est composée par la variance de chaque niveau.

Le coefficient de corrélation intra-classe, exprimant la proportion de la variance qui est due aux effets liés aux centres (de niveau 2), est défini par la formule ci-dessous :

$$\rho(Y_{ij}, Y_{i'j}) = \frac{\text{variance - groupe}}{\text{variance - totale}} = \frac{\sigma_{u0}^2}{\sigma_{u0}^2 + \sigma_e^2} = \frac{V2}{V2 + V1}$$

Avec V2 : variance de niveau 2 et V1 variance de niveau 1

Ce coefficient est également qualifié de VPC (« variation partition coefficient »). D'un point de vue clinique, cette information est utile car elle permet mettre en rapport l'influence des déterminants individuels et l'influence des déterminants liés aux centres de soins. L'évolution de ce coefficient entre les différents modèles permet de quantifier l'apport d'une variable sur la réduction de l'hétérogénéité entre les centres.

3. Résultats

3.1. Étude à partir des données du Calvados

International Journal of Colorectal Disease
https://doi.org/10.1007/s00384-019-03272-8

SHORT COMMUNICATION



Influence of social deprivation and remoteness on the likelihood of sphincter amputation for rectal cancer: a high-resolution population-based study

N. Dolet^{1,2,3} · V. Bouvier^{1,2,4} · Y. Eid^{1,2,5} · A. Thobie^{1,2,5} · A. Boyer^{1,2} · A. Haffreingue^{1,3} · M. Renier² · G. Launoy^{1,2,4} · A. Alves^{1,2,5} · O. Dejardin^{1,2}

Accepted: 28 February 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Background Medical care in rectal cancer is subject to social inequality. According to the last French guidelines, a 1-cm distal margin below the lower pole of the rectal tumor is now considered sufficient. This extends the limits of the current sphincter preservation gold standard. Like for other innovative technics, the dissemination of such technics is often subject to social and geographical inequalities. The objective was to analyze whether sphincter preservation in rectal cancer is subject to social or geographical inequality.

Methods The odds of sphincter preservation was modeled by logistic regression among the 1453 patients in the Calvados digestive cancer registry between 1 January 1997 and 31 December 2015 by examining some of the variables that could influence it: social inequalities and geographical remoteness, sex, age, and stage.

Results A total of 69.4% of the population received sphincter preservation. Patients in the more deprived quintiles had a significantly higher probability of having sphincter amputation (odds ratio (OR) = 1.469 (1.046–2.064)). This result was no longer significant after adjustment on stage and travel time. There was a dose-effect pattern of geographical remoteness on likelihood of sphincter preservation with a progressive increase in OR between patients living the nearest and the furthest from the reference center (p-trend = 0.0178).

Conclusion This study shows that the probability of receiving sphincter preservation is influenced by the social environment and strongly influenced by remoteness. Although management guidelines have had a huge impact on the rates of sphincter preservation, they have not reduced the influence of the social and geographical environment on sphincter preservation.

Keywords Health care accessibility · Rectal cancer · Surgery · Sphincter amputation · Deprivation · Social environment

The manuscript has not been published previously.

✉ O. Dejardin
olivier.dejardin@unicaen.fr

¹ Department of Research, Caen University Hospital, Caen, France

² “ANTICIPE” U1086 INSERM-UCN, TEAM “Ligue Contre le Cancer”, François Baclesse Cancer Center, Caen, France

³ Department of Pediatric Surgery, Caen University Hospital, Caen, France

⁴ Calvados Digestive Cancer Registry, Caen, France

⁵ Department of Digestive Surgery, Caen University Hospital, Caen, France

Introduction

Outcomes of rectal cancer patients have improved considerably thanks to optimal surgery by total mesorectal excision (TME) in conjunction with multidisciplinary team management and selective multimodal therapy (i.e., neo-adjuvant chemoradiotherapy). Surgical techniques have extended the limits of sphincter preservation without impairing the oncological prognosis [1]. This progress has resulted in more patients receiving sphincter-preserving surgery (SPS) [2]. This improved coverage has allowed up to 80% of patients with rectal cancer to receive SPS.

Like for other innovative technics, the dissemination of such technics is often subject to social and geographical inequalities.

Published online: 15 March 2019

Springer

Most studies dealing with social inequalities and in the surgical management of lower-tract digestive cancer have mainly focused on colon cancer [3]. Even if rectal cancer was less deeply studied, some studies found a correlation between variables representative of social status and sphincter amputation [4, 5].

Concerning geographical remoteness, evidences are weak and highly depend on health care system organization. Remoteness was reported as highly associated with disparities in management and survival for patients diagnosed with cancer in the USA or France [6, 7] while this association was not significant in England [8]. To date, the geographical inequality in rectal cancer care has received little attention.

This study explored the relative influence of social and geographical inequalities on the outcome of rectal cancer to determine whether socioeconomic deprivation and/or geographical remoteness are independent predictors of non-restorative rectal cancer surgery.

Methods

Population

Calvados is a French department in Normandy with an estimated population of 694,660 in 2016. Calvados has one teaching hospital and 12 other public and private centers. All patients with a rectal adenocarcinoma diagnosed in Calvados registered in the Calvados digestive cancer registry between 1 January 1997 and 31 December 2015 (C20 8140/3 in International Classification of Diseases for Oncology 3) and treated by curative surgery were included in the present study ($N = 1463$) (Table 1).

Treatment procedures

The following data were extracted from the medical records of each patient in the registry: age at diagnosis, gender, timing and type of neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy, sphincter-preserving surgery with or without stoma, abdominoperineal excision, Hartmann's procedure, and tumor, node, and/or metastasis stage by pathology report. When the procedure was not clear for sphincter status, we checked the report of the operation. Sphincter preservation was evaluated after the first surgery. Since reasons for no reestablishment were unknown, patients with stoma protection who did not have a reestablishment were classified as sphincter preservation. In the different models, risk of sphincter amputation was modeled. Since sphincter preservation is the gold standard, this class was chosen as the reference class.

Socioeconomic status

The European Deprivation Index (EDI) was used to assess the socioeconomic environment of each patient [9] and takes the

French socioeconomic situation into account. Patients are assigned to an IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique) according to their address. The IRIS is the smallest geographical area for which there is a statistical evaluation to estimate social deprivation. Once the patient was attached to an IRIS, their EDI could be established. We used the national quintile of distribution of this EDI, quintile 1 representing patients who live in the most privileged areas.

Travel time to reference care center

Travel time was estimated with the patient's address and defined as the shortest time to travel by car to the reference care center (regardless of where the patient received care), i.e., Caen University Hospital. A Geographical Information System (ArcGIS 10.5@—Esri France) associated with a roadmap database (Navstreets@, provided by HERE and Esri France) was used to estimate the travel time between the patient's residence and the reference care center. Travel time was estimated in minutes and divided into classes of 15 min.

Variables

Classification of stage was based on the TNM edition 7. The stage without metastasis and invaded lymph node (stage 0, stage I, and stage II) was gathered. Stage III represents invaded lymph node (N+) and stage IV metastasis (M+). Lymph node status was evaluated by pathology report. Metastasis was evaluated by radiological assessment before management. New recommendations on the management of rectal cancer were published by the French health authority on 1 February 2006 and include radiological assessment, neoadjuvant treatment, surgery, follow-up, and therapeutic advice for the surgical management of the sphincter. The change in care in this population became effective after 1 year so the reference data was 1 January 2007 to analyze the impact of the new recommendations.

Statistics

The results were obtained with a logistic regression model. All variables were analyzed with a univariate model (Table 1, model 0). Four models were then established: model 1 with age and gender, model 2 with stage added to model 1, model 3 with the new recommendations added to model 2, and model 4 with geographical deprivation added to model 3. Sex and age variables were forced into the multivariate models despite a non-significant p value since we decided that they should be considered based on the literature and for clinical reasons.

Since only few missing values (reported in Table 1) were present, we have used the listwise deletion method.

Table 1 Influence of clinical and demographic variables on the probability of sphincter amputation for patients diagnosed in Calvados between 1997 and 2015 after successive adjustments (logistic regressions)

	SP*		Univariate analysis			M1: M0 + sex and age			M2: M1 + stage			M3: M2 + period			M4: M3 + travel time			
	N	No SP*	OR	IC	P	OR	IC	P	OR	IC	P	OR	IC	P	OR	IC	P	
EDI																		
Quintile 1	50	157	1		0.027	1		0.048	1		0.077	1		0.080	1		0.181	
Quintile2 + 3 + 4 + 5	394	842	1.47	1.05	2.06	1.41	1.00	1.99	1.37	0.97	1.94	1.37	0.96	1.95	1.28	0.89	1.83	
Unknown	4	16																
Age																		
< 60 years	109	264	1		0.012	1		0.021	1		0.017	1		0.024	1		0.028	
60–69 years	97	300	0.76	0.55	1.05	0.76	0.55	1.04	0.80	0.57	1.11	0.83	0.60	1.17	0.83	0.60	1.16	
70–79 years	162	305	1.28	0.95	1.72	1.26	0.93	1.69	1.27	0.94	1.72	1.20	0.88	1.64	1.21	0.89	1.65	
> 80 years	80	146	1.30	0.91	1.85	1.29	0.90	1.84	1.35	0.94	1.94	1.40	0.97	2.03	1.38	0.95	2.00	
Gender																		
Men	275	622	1		0.9702	1		0.449	1		0.593	1		0.649	1		0.675	
Women	173	393	1.00	0.79	1.25	0.91	0.72	1.16	0.94	0.74	1.19	0.95	0.74	1.21	0.95	0.74	1.21	
Stage																		
1 + 2	241	581	1		0.172	1			1		0.175	1		0.318	1		0.347	
3 vs 1 + 2	120	236	1.23	0.94	1.60	1.23	0.94	1.61	1.23	0.94	1.61	1.19	0.90	1.56	1.18	0.90	1.55	
4 vs 1 + 2	71	134	1.28	0.92	1.77	1.28	0.92	1.78	1.28	0.92	1.78	1.22	0.88	1.71	1.21	0.87	1.70	
Unknown	16	64																
Period																		
Before recommendation	293	479	1		<0.0001	1			1		<0.0001	1		<0.0001	1		<0.0001	
After recommendation	155	536	0.47	0.38	0.60	0.47	0.38	0.60	0.47	0.37	0.59	0.47	0.37	0.59	0.47	0.37	0.59	
Travel time																		
< 15 min	139	376	1		0.003	1			1		0.003	1		0.018	1		0.018	
15–29 min	130	310	1.13	0.86	1.51	1.13	0.86	1.51	1.13	0.86	1.51	1.07	0.80	1.45	1.07	0.80	1.45	
30–44 min	133	253	1.42	1.07	1.89	1.42	1.07	1.89	1.42	1.07	1.89	1.38	1.02	1.87	1.38	1.02	1.87	
≥ 45 min	46	76	1.64	1.08	2.48	1.64	1.08	2.48	1.64	1.08	2.48	1.46	0.94	2.28	1.46	0.94	2.28	
Unknown	1	16																

Sp. sphincter preservation

Results

Influence of deprivation on the likelihood of sphincter amputation

In the univariate model (Table 1, model 0), sphincter amputation was associated with deprivation. Patients in the more deprived quintiles had a significantly higher probability of having sphincter amputation than (OR = 1.469 (1.046–2.064); p value 0.0266) compared to the other patients. After adjustment on age and sex, the association between deprivation and the likelihood of sphincter amputation was still significant (adjusted odds ratio: ORa = 1.413 (1.003–1.992); p = 0.048; Table 1, model M1). After adjustment on stage, deprived patients had a greater likelihood of having a sphincter amputation but, even if the magnitude of the effect remained stable, the p value was no longer significant for this last model (ORa = 1.368 (0.967–1.936), p = 0.076, Table 1 model M2). The adjustment on recommendation period had no effect on the association (Table 1, Model M3). Finally, after adjustment on travel time, deprivation was not associated with the likelihood of sphincter amputation (ORa = 1.276 (0.892–1.825), p = 0.181, Table 1, model M4). Travel times to reference care center was the variable that had the greatest impact in the successive models with a net loss of significance of the p value and a decrease in the effect.

Influence of remoteness on the likelihood of sphincter amputation

In univariate analysis, patients with a travel time to the reference center greater than 30 min had significantly more sphincter amputation than those who lived within 15 min of it. Patient with a travel time between 30 and 44 min had an OR = 1.422 (IC 95% [1.068–1.893]) and those who lived more than 45 min away had an OR = 1.637 (IC95% [1.082–2.479]). Travel time was linearly significantly associated with sphincter amputation (Table 1, model 0).

The multivariate model investigating geographic deprivation did not find any variable that fully explained the effect observed in the univariate model (Table 1, model 4). There was a dose-effect pattern of geographical remoteness on likelihood of sphincter preservation with a progressive increase in OR between patients living the nearest and the furthest from the reference center (respectively OR = 1.06 (0.80–1.45), OR = 1.36 (1.02–1.87), and OR = 1.46 (0.94–1.48) for each 15 min increase of travel times, p -trend = 0.0178).

Discussion

The main finding of our study is that deprived patients and those living further from the center had less access to sphincter

preservation, the current gold standard for the curative management of rectal cancer. Our study also highlighted that, although management guidelines have had a huge impact on the rates of sphincter preservation, they have not reduced the influence of the social and geographical environment on sphincter preservation.

Concerning the influence of material deprivation, our results showed that the influence of material deprivation is partly explained by stage at presentation. However, the influence of stage on the likelihood of having a sphincter amputation could not fully explain the influence of deprivation. The influence of travel times seems to be crucial in the explanation of the relationship between deprivation and the likelihood of having a sphincter amputation.

Since neither clinical variables nor treatment variables nor deprivation could explain the influence of remoteness on sphincter amputation; geographical remoteness seems to be an independent prognostic factor of the likelihood of receiving sphincter preservation. The “dose-effect” pattern between sphincter amputation and travel time is a striking fact, even in an area for which the reference care center is located in the centroid of the area. Consequently, the influence of remoteness might be more important in more rural department.

It was not possible to obtain information on the surgeon who had performed the surgery, so we could not assess the influence of surgical volume on sphincter preservation. Indeed, since patients are treated in the closer hospital [10] for numerous reasons (e.g., mean age at diagnosis, proximity to family, health care pathways), the explanation of our results by lower use of sphincter preservation in non-specialized hospitals is attractive. Future studies should take this variable into account in order to reveal the effect of surgeon and hospital.

Data regarding the impact of socioeconomic status on rectal cancer are, to date, scarce. European data mainly come from the National Bowel Cancer Project study [5] and from the Swedish rectal cancer registry. The British administrative database initially suggested an association between socioeconomic deprivation and abdominoperineal excision for rectal cancer. However, given the lack of data on demographic factors and tumor characteristics, it was not possible to demonstrate an independent relation between socioeconomic deprivation and non-restorative rectal cancer surgery [5]. Results from Swedish rectal cancer registry, based on 7433 patients suggested an association with socioeconomic factors [11].

A systematic literature review showed a negative impact of stoma on quality of life in colorectal cancer [12]. Even if it is less clear in rectal cancer due to the complications after surgery with sphincter preservation, the latter remains the gold standard when feasible. In conclusion, our study demonstrates that the probability of receiving sphincter preservation is highly influenced by the patient’s social and geographical environment. Therefore, health care in France requires a new form of organization, where high-volume surgeons should practice

surgery in low-volume hospitals to reduce the geographical gap in management and survival. The impact of this recommendation should be monitored over the coming years.

Acknowledgements We thank the Mapinmed and the Ligue Nationale Contre le Cancer for their help.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, de Chaisemartin C, Lefevre JH, Panis Y, on behalf of the French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR) and the French National Society of Coloproctology (SNFCP) (2017) Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Color Dis* 19:115–122. <https://doi.org/10.1111/codi.13550>
- Chau A, Maggiori L, Debove C, Kanso F, Hennequin C, Panis Y (2014) Toward the end of abdominoperineal resection for rectal cancer? An 8-year experience in 189 consecutive patients with low rectal cancer. *Ann Surg* 260:801–806. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000979>
- Aarts MJ, Lemmens VEPP, Willem J et al Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer* 15. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.04.026>
- Tilney H, Lovegrove RE, Smith JJ, Thompson MR, Tekkis PP, Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (2009) The National Bowel Cancer Project: social deprivation is an independent predictor of nonrestorative rectal cancer surgery. *Dis Colon rectum* 52:1046–1053. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013c3181a65f41>
- Smith JJ, Tilney HS, Heriot AG, Darzi AW, Forbes H, Thompson MR, Stamatakis JD, Tekkis PP, on behalf of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (2006) Social deprivation and outcomes in colorectal cancer. *Br J Surg* 93:1123–1131. <https://doi.org/10.1002/bjs.5357>
- Dejardin O, Jones AP, Racht B, Morris E, Bouvier V, Jooste V, Coombes E, Forman D, Bouvier AM, Launoy G (2014) The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: evidence from France and England. *Health Place* 30C:36–44. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2014.08.002>
- Henry KA, Niu XL, Boscoe FP (2009) Geographic disparities in colorectal cancer survival. *Int J Health Geogr* 8(13):48. <https://doi.org/10.1186/1476-072x-8-48>
- Jones AP, Haynes R, Sauerzapf V, Crawford SM, Zhao H, Forman D (2008) Travel times to health care and survival from cancers in northern England. *Eur J Cancer* 44:269–274
- Guillaume E, Pomet C, Dejardin O, Launay L, Lillini R, Vercelli M, Mari-Dell'Olmo M, Fernández Fontelo A, Borrell C, Ribeiro AI, Pina MF, Mayer A, Delpierre C, Racht B, Launoy G (2016) Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *J Epidemiol Community Health* 70:493–499. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-205729>
- Dejardin O, Bouvier AM, Herbert C, Velten M, Buemi A, Delafosse P, Maarouf N, Boutreux S, Launoy G (2005) Social and geographic disparities in access to reference care site for patients with colorectal cancer in France. *Br J Cancer* 92:1842–1845. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602571>
- Olsson LI, Granström F, Pählman L (2010) Sphincter preservation in rectal cancer is associated with patients' socioeconomic status. *Br J Surg* 97:1572–1581. <https://doi.org/10.1002/bjs.7157>
- Vonk-Klaassen SM, de Vocht HM, den Ouden MEM, Eddes EH, Schuurmans MJ (2016) Ostomy-related problems and their impact on quality of life of colorectal cancer ostomates: a systematic review. *Qual Life Res* 25:125–133. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1050-3>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3.2. Étude multicentrique conduite à partir de l'ensemble des registres digestifs français



Oncology

Influence of non-clinical factors on restorative rectal cancer surgery: An analysis of four specialized population-based digestive cancer registries in France

Flavie Thomas^{a,b}, Anne-Marie Bouvier^{c,d}, Mélanie Cariou^{e,f}, Véronique Bouvier^{b,g,h}, Valérie Jooste^{c,d}, Camille Pouchucq^{a,b}, Joséphine Gardy^{b,h}, Lucille Queneherve^{e,f,i}, Guy Launoy^{b,g,h}, Arnaud Alves^{a,b,h}, Yassine Eid^{a,b}, Olivier Dejjardin^{b,g,*}

^a Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, Caen, France

^b UMR INSERM U1086 Anticipe, Centre François Baclesse, Caen, France

^c Digestive Cancers Registry of Burgundy, University Hospital Dijon, France

^d INSERM UMR 1231, University of Burgundy, Dijon, France

^e Finistère Digestive Cancer Registry, University Hospital of Brest, France

^f EA7479 SPURBO, University of Western Brittany, Brest, France

^g Department of Research: Epidemiology Research and Evaluation Unit, University Hospital of Caen, Caen, France

^h Calvados Digestive Cancer Registry, Epidemiology Research and Evaluation Unit, University Hospital of Caen, Caen, France

ⁱ Gastroenterology Department, University Hospital, Brest, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 May 2021

Accepted 24 June 2021

Available online xxx

Keywords:

Rectal neoplasm/surgery
Sphincter-preserving surgery
Health facility size
Socioeconomic factors
Health care disparities
Statistics and numerical data

ABSTRACT

Background: This study aims to measure the association between deprivation, health care accessibility and health care system with the likelihood of receiving non-restorative rectal cancer surgery (NRRCS).

Methods: All adult patients who had rectal resection for invasive adenocarcinoma diagnosed between 2007 and 2016 in four French specialised cancer registries were included. A multilevel logistic regression with random effect was used to assess the link between patient and health care structure characteristics on the probability of NRRCS.

Results: 2997 patients underwent rectal cancer resection in 68 health care structures: 708 (23.63%) had NRRCS. The likelihood of receiving NRRCS was associated with patients' characteristics (97%): age, sub peritoneal rectal tumors, neoadjuvant therapy, residual tumour and stage III. There was no impact of European Deprivation Index or remoteness on NRRCS. Inter-health care structure variability was modest (3%), of which 50% was explained by the high group volume of colorectal procedures and the type of health care structure which were associated with less NRRCS ($p < 0.01$).

Conclusion: There is an influence of operating volume and type of structure on the probability of NRRCS, but it has truly little importance in explaining differences in performances. The probability of NRRCS is mainly affected by clinical determinant.

© 2021 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The number of new rectal cancer cases was approximately 700,000 worldwide in 2018. [1] In France, this number was 13,744, 60% of which were in men [2]. Therefore, despite screening, rectal cancer remains a major health issue in France.

Although multidisciplinary management of rectal cancer is complex, it has benefited from advances in imaging (endorectal ultrasonography, magnetic resonance imaging), oncology (advent of neoadjuvant chemoradiation), and surgery (validation of extrafascial mesorectal excision) [3]. Consequently, the 5-year survival has increased to 50% and local recurrence has decreased to below 10% [3–5]. At the same time, evolution of surgical techniques (laparoscopic approach, intersphincteric resection) has extended the limits of sphincter preservation without impairing the oncological prognosis [6,7]. Nowadays, up to

* Corresponding author at: UMR INSERM U1086 Anticipe, Centre François Baclesse, Caen, France.

E-mail address: olivier.dejjardin@unicaen.fr (O. Dejjardin).

<https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.06.029>

1590-8658/© 2021 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article as: F. Thomas, A.-M. Bouvier, M. Cariou et al., Influence of non-clinical factors on restorative rectal cancer surgery: An analysis of four specialized population-based digestive cancer registries in France, *Digestive and Liver Disease*, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.06.029>

80% of patients with rectal cancer undergo sphincter-preserving surgery [7].

While sphincter-preserving surgery should be considered as a marker for quality of care in rectal cancer, there are inconsistencies regarding its rate in the literature [8–10]. This disparity could be influenced by known clinical determinants, such as older patient age, tumour features (low rectal and/or locally advanced), anal incontinence, and a high risk of severe low anterior resection syndrome [11]. Several non-clinical determinants have recently been investigated as causes for this disparity, including adherence to rectal cancer treatment guidelines [12] access to a high-quality centre with experienced surgeons, influence of social and geographical environment, and hospital volume separately [13–17].

Rectal surgery is a complex procedure, and recent studies using hospital databases have reported a link between hospital volume and postoperative mortality after digestive or rectal surgery for cancer [18–20]. Unlike hospital series (even when multicentre), population-based registries are the only high-resolution databases that can provide information on management regardless of hospital size or academic status. Two population-based studies [13,14] suggested that disparity in the reports on restorative rectal cancer surgery is a function of the degree of social deprivation. First, using the nationwide Swedish quality registry for rectal cancer and socioeconomic indicators, Olsson et al. [14] found that unmarried patients and those with a lower income were more likely to undergo abdominoperineal resection and their better educated counterparts to have an anterior resection. Unfortunately, this study is now outdated and does not take into account the change in practice regarding TME or variation in surgical volumes between hospitals. Likewise, a study by Dolet et al. [13], which was conducted in France and used only one departmental rectal cancer registry with the European Deprivation Index (EDI) but provided no information on hospital volume or tumour height, found that deprived patients and those living in remote locations in particular were less likely to undergo sphincter-preserving surgery.

This study investigated the association between non-clinical determinants of management and the likelihood of receiving non-restorative rectal cancer surgery (NRRCS) using representative data from four population-based digestive cancer registries.

2. Methods

2.1. Study population

All adult patients with a diagnosis of invasive rectal adenocarcinoma from 2007 to 2016 living in the four administrative geographic areas (Calvados, Côte d'Or, Finistère and Saône et Loire) covered by the digestive cancer registries in France were included. Rectal cancer (C20.9) was defined as a tumour located 0–15 cm from the anal verge (thus, excluding epidermoid of anal canal).

Patients with local transanal or endoscopic resection, intestinal stoma, exploratory surgery were excluded (Fig. 1), as were those for whom the place of surgery was unknown.

Digestive cancer registries have worked together for many years and use identical standardised data collection, recording, and validation procedures. The resident population of these well-defined administrative areas was 2,690,164 inhabitants in 2016, representing around 4% of the total population of France. Multiple information sources ensure exhaustive collection of study variables (information on treatments and, exhaustively, on stage). All the cancer registries databases are declared to the National Commission on Information Technology and Civil Liberties (CNIL - declaration number : 998,024 for Côte d'Or and Saône et Loire, 998,018 for Calvados, 908,270 for Finistère), and are part of the French network of cancer registries. The quality of the data collected is evaluated every 4 years by INSERM (Institut National de la Santé et de la

Recherche Médicale), Santé Publique France, and INCa (Institut National du Cancer). French authorities do not require supplementary authorisation for studies based on cancer registries.

2.2. Clinical variables

Clinical and demographic variables were routinely collected by each registry from medical records, including age at diagnosis, sex and the Charlson comorbidity score [21], which was stratified into three groups (0, 1, and ≥ 2). Rectal tumour features, including localisation (distance from the lower pole to the anal verge), modalities used for locoregional and distant staging (endorectal ultrasound, and/or pelvic magnetic resonance imaging, thoracic-abdominal-pelvic scan), presentation or not in a multidisciplinary team meeting, and neoadjuvant treatment modality (chemo and/or radiotherapy) were recorded. Sublocation was classified as high or middle and low rectal cancer.

Surgical procedures as described in the operating reports were used to determine whether or not the patients underwent sphincter-preserving surgery (SPS).

Tumour status (*T*) and lymph node invasion (*N*) were recorded separately based on the surgical pathology report. A staging system was created from these data by following the TNM classification [22].

2.3. Deprivation, distance to referral centre, and health care structure volume

The registries provided the address of each patient at the time of diagnosis, which allowed us to assess the effect of deprivation and health care accessibility on the likelihood of NRRCS.

Each address was geolocated using Geographic Information Systems (ArcGIS 10.5, ESRI, Redlands, CA, USA) and assigned to an IRIS (a geographical area defined by the 'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques') which includes approximately 2000 individuals with relatively homogeneous social characteristics. The French version of the EDI, an aggregate index of deprivation based on the 2011 national census, was used to assign a deprivation score to each IRIS. [23,24] Each patient was assigned an EDI score based on their IRIS, and this continuous variable was categorised into national quintiles.

Using the same method of geolocation, we calculated the shortest travel time by road between address of residence and the nearest health care referral centre.

We also used a health accessibility index to estimate the accessibility to health care structure for each patient (the scale index). [25] This multiscalar index, based on the Permanent Facilities Database (BPE IGN), highlights areas with cumulative health care disadvantages. Generally, for each residential area (3 million on the French mainland), a sum of eleven indicators (distances to general practitioner, nurse, and pharmacist...) representing access to primary care (are weighted by the availability of each resource. This multiscalar index is available for different geographic scales and can be downloaded from <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/accessibilite-aux-soins-de-premier-recours-en-france-metropolitaine/>).

Each health care structure's volume of colorectal procedures was searched for each study year (2007–2017) in the "scansanté" website (https://www.scansante.fr/applications/casemix_ghm_cmd). The codes researched were 06C0031 to 06C0034 for "level 1 to 4 rectal resections", 06C041 to 06C044 for "level 1 to 4 major interventions on the bowel gut and colon", and 06C0141 for "level 1 interventions on the rectum and anus other than rectal resection". The corresponding volume was attributed for each patient and year of surgery. The volume groups were separated into tertiles. In this website, numbers of surgery under 11 are

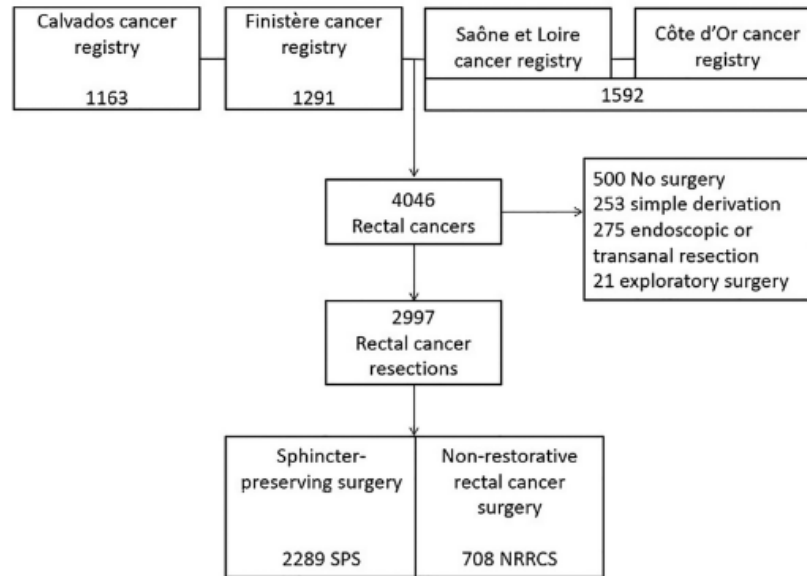


Fig. 1. Population flow chart: rectal cancers diagnosed from 2007 to 2016 in four registries.

hidden (because of confidentiality), so those health care structures were assigned the number 11 and allocated to the first tertile.

2.4. Statistical analysis

Qualitative variables were compared using the chi-square test. Given the low amount of missing data and the fact that no crucial variables were significantly associated with the probability of being missing (for example, an unknown Charlson comorbidity index was not significantly associated with sex, stage, or tumour height), we hypothesised that they were missing completely at random and therefore did not bias estimation of the parameters. Consequently, a complete case analysis was performed.

As proposed by Roussel et al. [26] the surgical volume thresholds affecting the likelihood of non-restorative rectal cancer surgery were determined using a restricted cubic spline with three nodes. Thus, we created three tertiles that corresponded well with those thresholds. Due to the hierarchical structure of the data (patients, level 1; into health care structure, level 2), a mixed logistic model with random intercept was fitted. Several models were used: an empty multilevel model for testing the statistical significance of the hierarchical structure, followed by univariate analysis; variables that were significant in univariate analysis were then entered into a multivariate model by successive integration of level 1 variables and then level 2 variables. The statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and STATA 13 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). A p-value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Description

In total, 2997 patients who had undergone resection of rectal cancer were included in the study: 2289 (76.37%) underwent SPS and 708 (23.63%) had NRRCS (Fig. 1).

Patients who underwent NRRCS were older, had more comorbidities, and had low or middle rectal cancer (Table 1).

There was a between-group difference in pathological stage after surgery. The distribution of patients who did and did not undergo SPS was similar between the different administrative geographic areas. However, the patient's travel time to the reference centre was longer in the NRRCS group; there was no between-group difference in the social deprivation index.

The distribution of group volume in the tertiles was justified by the spline (see Fig. S-1, Supplemental digital content). There was a significant association between volume of colorectal procedures performed and NRRCS over 240 procedures.

Sixty-eight health care structures were identified in our study sample (Table 2). The volume of colorectal procedures per year ranged from 11 to 5986. Several health care structure could be present in several tertile groups depending on the volumes of surgery per year. Most patients who attended a high-volume centre were operated on in a university hospital or a large clinic whereas most of those attending a low-volume centre underwent surgery in a cancer centre or a small clinic and were older. SPS was more frequent in high-volume centres.

3.2. Effect of centre

As explained in the Methods, due to the hierarchical structure of the data (patients into health care structures), the level 2 variance was tested in an empty model. The level 2 variance was 0.10 with an intraclass correlation coefficient of 2.91%, which was significant compared to a model without a hierarchical structure (simple logistics); therefore, there was a centre effect and confirmed that a mixed logistic model with random intercepts was required (results not shown). Given that the intra-class correlation coefficient for variance attributable to the health care structure level was approximately 3% of the total variance, the individual variables accounted for 97% of the total variance.

Table 1
Patient characteristics.

		SPS		NRRCS		P-values *
		N	Percentage	N	Percentage	
LEVEL 1: PATIENT						
Sex	Men	1448	76.45	446	23.55	0.89
	Women	841	76.25	262	23.75	
Age (Years old)	<60	584	79.56	150	20.44	
	60–69	718	80.22	177	19.78	<0.01
	70–79	639	75.62	206	24.38	
	>80	348	66.54	175	33.46	
Charlson class	0	918	78.39	253	21.61	0.05
	1	395	77.30	116	22.70	
	≥2	838	74.16	292	25.84	
	md	138	74.59	47	25.41	
tumor height	high	1011	94.49	59	5.51	<0.01
	Low and middle	1200	65.57	630	34.43	
	MD	78	80.41	19	19.59	
Multidisciplinary Team meeting	Yes	2033	75.63	655	24.37	0.05
	No	123	82.55	26	17.45	
	MD	133	83.13	27	16.88	
Neoadjuvant therapy	Yes	1405	71.83	551	28.17	<0.01
	No	882	84.89	157	15.11	
	MD	2	100	0	0	
Stage TNM	0 **	185	85.25	32	14.75	<0.01
	I	703	79.52	181	20.48	
	II	534	75.74	171	24.26	
	III	538	71.26	217	28.74	
	IV	296	74.75	100	25.25	
	md	33	82.50	7	17.50	
tumor residue	0	2119	77.62	611	22.38	<0.01
	≥=1	167	63.98	94	36.02	
	MD	3	50	3	50	
Administrative geographic areas	Calvados	603	76.91	181	23.09	0.21
	Finistère	859	75.28	282	24.72	
	Saône et Loire	480	75.24	158	24.76	
	Côte d'Or	347	79.95	87	20.05	
Year of surgery	2007–2010	852	75.40	278	24.60	0.38
	2011–2013	681	75.58	220	24.42	
	2014–2017	754	78.30	209	21.70	
	MD	2	66.67	1	33.33	
Travel time to Reference centre – Quintile	<15min	466	79.39	121	20.61	0.07
	15–30 min	455	77.51	132	22.49	
	31–48 min	452	77.00	135	23.00	
	48–66 min	431	73.42	156	26.58	
	>66 min	433	73.76	154	26.24	
	MD	52	83.87	10	16.13	
EDI score 2011 – Quintile	1	509	78.19	142	21.81	0.21
	2	566	77.01	169	22.99	
	3	426	76.62	130	23.38	
	4	390	72.49	148	27.51	
	5	346	76.04	109	23.96	
	MD	52	83.87	10	16.13	
Scale index – Tertile	1	1613	76.30	501	23.70	0.87
	2	345	75.16	114	24.84	
	3	247	76.00	78	24.00	
	MD	84	84.85	15	15.15	

*without MD = without missing data.

** complete tumour response after neoadjuvant treatment.

A Caterpillar plot of the distribution of level 2 tailings estimates for 68 health care structures and their 95% confidence intervals in an empty model is shown in Fig. 2.

Even if there was an effect of level 2 variables on probability of NRRCS, there were few differences between health care structures.

3.3. Univariate analysis

In univariate multi-level analysis (Table 3), NRRCS was significantly associated with older age (OR_{70–79/60–69} = 1.29 [1.02–1.63] and OR_{≥80/60–69} = 2.06 [1.61–2.65], $p < 0.01$); a higher Charlson classification (OR_{≥2/0} = 1.33 [1.06–1.67], $p = 0.01$); a low or middle rectal tumour (OR 9.18 [6.92–12.19], $p < 0.01$); neoadjuvant therapy (OR 2.22 [1.81–2.71], $p < 0.01$); residual tu-

mour (OR 1.96 [1.49–2.58] $p < 0.01$); and stage III (OR_{stage III/stage I} = 1.54 [1.22–1.94], $p < 0.01$). There was a difference in the likelihood of receiving NRRCS between the different administrative geographic areas but there was no influence of year of surgery or distance from a referral centre. No significant difference was found between the EDI quintile or scale index tertile and the probability of NRRCS ($p = 0.11$ and $p = 0.97$, respectively). Concerning level 2 variables, there were significant associations of the highest group volume of colorectal procedures with SPS (OR for NRRCS: OR_{group volume 3/1} = 0.63 [0.46–0.86], $p < 0.01$) as well as university hospitals and private clinics, but not for cancer centre (OR_{university hospital/public hospital} = 0.63 [0.44–0.91] and OR_{private clinic/public hospital} = 0.65 [0.50–0.85]; OR_{cancer centre/public hospital} = 1.14 [0.71–1.83] respectively, $p < 0.01$). Pa-

Table 2
Characteristics of health care structures where patients have been operated on (N = 68).

		Group volume 1		Group volume 2		Group volume 3		P values *
		N	Percentage	N	Percentage	N	Percentage	
LEVEL 2: HEALTH CARE STRUCTURE								
Number of patients		1073	35.8	961	32.1	963	32.1	
Number of health care structures **	68	41		39		22		
Number of stays	min-max	11–104		106–238		243–5986		
Distribution of patients in the 68 health care structures	University hospital	1	0.19	48	9.20	473	90.61	<0.01
	Cancer Centre	191	98.96	1	0.52	1	0.52	
	Public Hospital	327	46.25	319	45.12	61	8.63	
	Private Clinic	554	35.17	593	37.65	428	27.17	
Age (Years old)	<60	248	33.79	202	27.52	284	38.69	<0.01
	60–69	311	34.75	302	33.74	282	31.51	
	70–79	288	34.08	286	33.85	271	32.07	
	≥80	226	43.21	171	32.70	126	24.09	
Sex	Men	682	36.01	600	31.68	612	32.31	0.83
	Women	391	35.45	361	32.73	351	31.82	
Surgery	SPS	775	73.81	729	75.54	785	79.94	<0.01
	NRRCS	275	26.19	236	24.46	197	20.06	

*Without missing data.

**Several health care structures may be present in several groups depending on the volumes per year of surgery that change over time.

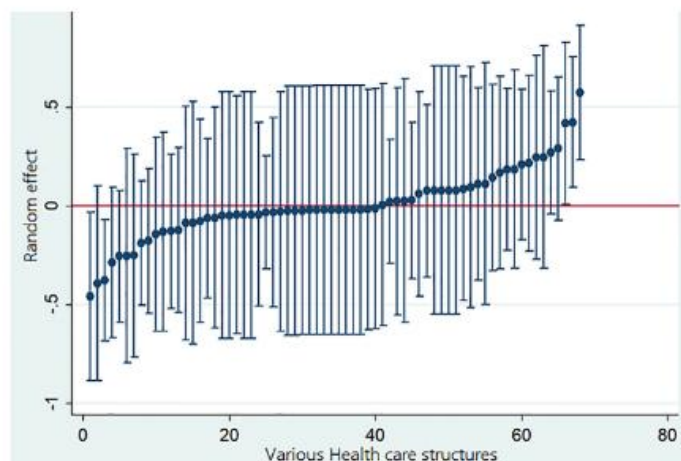


Fig. 2. Catterpillar plot: Distribution of level 2 tailings estimates and their confidence interval to 95% of the 68 empty-model health care structures.

tient sex, multidisciplinary team meeting, year of surgery, travel time to a referral centre, EDI score, and scale index were not associated with NRRCS.

3.4. Multivariate analysis

In multivariate multi-level analysis (Table 4), after adjustment, the highest Charlson class and administrative geographic areas were no longer associated with the probability of NRRCS (Table 4, model 1). The inclusion of level 1 variables reduced the level 2 variance by 14.51%. When group volume was introduced (Table 4, model 2), there was an association between higher group volume and SPS (p trend <0.01). When type of health care structure was included in the model (Table 4, model 3), there was always an association with volume group (p trend <0.01) and private clinics seemed to be associated with more SPS (OR for NRRCS = 0.64 [0.48–0.85], p <0.01). At the end of this multi-level analysis, 49.52% of the level 2 variance was explained by level 2 variables: group

volume and type of health care structures. Patients who underwent NRRCS were more likely to be older (OR $\geq 80 / 60-69$ = 2.51 [1.87–3.36], p <0.01), have middle and low rectal tumours (OR 9.38 [6.96–12.64] p <0.01), have a stage III (OR $_{\text{stage III/I}}$ = 1.38 [1.07–1.79], p <0.01), have received neoadjuvant therapy (OR 1.65 [1.29–2.10], p <0.01) and to have residual disease (OR 1.99 [1.40–2.83] p <0.01) (Table 4, model 3).

3.5. Subgroup analysis of middle and low rectal cancers

When the same multivariate analysis was performed with removal of high rectal tumours and unknown tumour height (i.e. on 1830 patients), the results were almost the same. Variables associated with NRRCS were age ≥ 80 years (OR $\geq 80 / 60-69$ = 3.05 [2.21–4.21] p <0.01), neoadjuvant therapy (OR 1.81 [1.37–2.38] p <0.01), stage III (OR 1.16 [1.06–1.28], p trend <0.01), residual disease (OR 2.31 [1.57–3.42] p <0.01), group volume (OR $_{\text{group volume III/I}}$ = 0.68 [0.48–0.96], p trend 0.01) (results not shown).

Table 3Multi-level modelling of the probability of non-restorative rectal cancer surgery (NRRCS): **univariate analysis** (*p trend, **complete tumour response after neoadjuvant treatment).

		OR	L OR	U OR	P values
LEVEL 1: PATIENT					
Sex	Men	1 (Ref.)			0.86
	Women	1.01	0.85	1.21	
Age (Years old)	<60	1.04	0.81	1.33	<0.01 *
	60–69	1 (Ref.)			
	70–79	1.29	1.02	1.63	
	>80	2.06	1.61	2.65	
Charlson class	0	1 (Ref.)			0.01 *
	1	1.06	0.82	1.37	
	≥2	1.33	1.06	1.67	
tumor height	high	1 (ref.)			<0.01
	Low & middle	9.18	6.92	12.19	
Multidisciplinary Team meeting	No	1 (Ref.)			0.08
	Yes	1.48	0.95	2.31	
Neoadjuvant therapy	No	1 (Ref.)			<0.01
	Yes	2.22	1.81	2.71	
Stage TNM	0 **	0.64	0.42	0.97	<0.01 *
	I	1 (Ref.)			
	II	1.22	0.96	1.56	
	III	1.54	1.22	1.94	
	iv	1.27	0.96	1.70	
tumor residue	0	1 (ref.)			<0.01
	≥1	1.96	1.49	2.58	
Administrative Geographic areas	Calvados	1 (Ref.)			<0.01
	Côte d'Or	0.97	0.62	1.51	
	Finistère	1.25	0.87	1.78	
	Saône et Loire	1.13	0.78	1.64	
Year of surgery	2007–2010	1 (Ref.)			0.12 *
	2011–2013	0.98	0.79	1.20	
	2014–2017	0.84	0.68	1.04	
Travel time –15 min	<15min	1 (Ref.)			0.19 *
	15–30 min	1.06	0.80	1.42	
- quintiles					
	31–48 min	1.05	0.77	1.43	
	48–66 min	1.27	0.93	1.76	
	>66 min	1.19	0.85	1.66	
EDI Score 2011	1	0.96	0.73	1.27	0.11 *
	2	0.98	0.75	1.28	
- quintiles					
	3	1 (Ref.)			
	4	1.29	0.79	1.44	
	5	1.06	0.79	1.44	
Scale index	1	1 (Ref.)			0.97 *
	2	1.02	0.80	1.29	
- tertiles					
	3	0.99	0.74	1.31	
LEVEL 2: HEALTH CARE STRUCTURE					
Group volume	1	1 (Ref.)			< 0.01 *
	2	0.90	0.70	1.17	
	3	0.63	0.46	0.86	
Type of health care structure	University hospital	0.63	0.44	0.91	<0.01 *
	Cancer Centre	1.14	0.71	1.83	
	Public Hospital	1 (Ref.)			
	Private Clinic	0.65	0.50	0.85	

4. Discussion

This survey of four high-resolution population-based cancer registries suggests that 76% of patients receive SPS. A low-volume of procedures, type of health care structure, patient age over 80 years, neoadjuvant therapy, stage III, and residual disease were independent risk factors for NRRCS. In contrast, neither socio-economic deprivation nor health accessibility index or travel time to a referral centre significantly impacted these procedures.

Our study also has two findings that should be contextualised. Firstly, for a given patient, the likelihood of receiving SPS is unsurprisingly explained mainly by individual factors compared to health care structure variables (less than 3% of total variance). Even if inter-health care structure variability is modest, it must be considered. Secondly, differences in performance across health care structures are explained by the case-mix (individual factors, 14.51%) and health care structure characteristics (49.52%). In other words, the case-mix does not explain most of the inter-health care structure variability. There is an influence of operative volume on

Table 4 Multi-level modelling of the probability of non-restorative rectal cancer surgery (NRCS): **multivariate analysis** (*p trend, **complete tumour response after neoadjuvant treatment).

	M1=M0 + level 1 variables			M2=M1 + group volume			M3=M2+ type of health care structure		
	OR	LOR	P values	OR	LOR	P values	OR	LOR	P values
LEVEL 1: PATIENT									
Sex									
Men	REF		0.67	REF		0.89	REF		0.97
Women	0.95	0.77	1.18	0.98	0.80	1.20	0.99	0.81	1.20
<60	0.99	0.74	1.33	0.97	0.74	1.27	0.97	0.74	1.27
60-69	REF		<0.01 *	REF		<0.01 *	REF		<0.01 *
70-79	1.22	0.93	1.60	1.25	0.97	1.62	1.25	0.97	1.62
>80	2.50	1.83	3.41	2.54	1.90	3.40	2.51	1.87	3.36
0	REF		0.52 *	REF			REF		
Charlson class									
1	1.00	0.74	1.34	ref			ref		
>=2	1.21	0.89	1.64	9.27	6.88	12.50	9.38	6.96	12.64
high	ref		<0.01	ref		<0.01	ref		<0.01
Low & middle	10.70	7.69	14.91						
tumor height									
No	REF		0.14	REF			REF		
Yes	1.51	0.86	2.65	1.51	0.86	2.65	1.51	0.86	2.65
Multidisciplinary Team meeting									
No	REF		<0.01	REF		<0.01	REF		<0.01
Yes	1.57	1.20	2.05	1.65	1.29	2.10	1.64	1.28	2.09
Neoadjuvant Therapy									
0 **	0.46	0.29	0.74	0.48	0.31	0.75	0.48	0.31	0.75
Stage TNM									
I	REF		<0.01 *	REF		<0.01 *	REF		<0.01 *
II	1.24	0.93	1.64	1.21	0.93	1.59	1.20	0.92	1.57
III	1.38	1.06	1.81	1.38	1.07	1.79	1.38	1.07	1.79
IV	1.13	0.77	1.66	1.15	0.80	1.65	1.16	0.81	1.66
0	ref		<0.01	ref		<0.01	ref		<0.01
tumor residue									
>=1	1.86	1.27	2.70	1.99	1.40	2.83	1.99	1.40	2.83
Year of surgery									
2007-2010	REF		0.25 *	REF			REF		
2011-2013	1.05	0.82	1.35	1.05	0.82	1.35	1.05	0.82	1.35
2014-2017	0.91	0.71	1.17	0.91	0.71	1.17	0.91	0.71	1.17
Administrative Geographic areas									
Calvados	REF		0.17	REF			REF		
Côte d'Or	1.52	0.94	2.46	1.52	0.94	2.46	1.52	0.94	2.46
Finistère	1.16	0.76	1.77	1.16	0.76	1.77	1.16	0.76	1.77
Saône et Loire	1.48	1.00	2.20	1.48	1.00	2.20	1.48	1.00	2.20
LEVEL 2: HEALTH CARE STRUCTURE									
Group volume									
1	REF		<0.01 *	REF		<0.01 *	REF		<0.01 *
2	0.98	0.74	1.30	0.98	0.74	1.30	1.00	0.76	1.32
3	0.62	0.45	0.85	0.62	0.45	0.85	0.71	0.49	1.03
Type of health care structure									
University H. Cancer Centre	REF			REF			REF		
Public Hospital	0.71	0.44	1.14	0.71	0.44	1.14	0.71	0.44	1.14
Private Clinic	0.87	0.52	1.44	0.87	0.52	1.44	0.87	0.52	1.44
Level 2 variance: Variance reduction coefficient%									
ICC%	0.085			0.078			0.039		
	14.51			7.96			49.52		
	2.46			2.27			1.16		

the probability of SPS, but it is really of little importance in explaining performance between health care structures.

Use of four digestive cancer registries is the main strength of our study. Cancer registries are the only databases that ensure exhaustive case collection and therefore are representative of surgical practice in the study areas. Even though administrative databases (e.g., hospital discharge data) are useful tools for providing health information, they are not designed to provide epidemiological information. In contrast, we have access to an exhaustive database for an entire territory with variables that are controlled by multiple sources. The complexity of the multidisciplinary management of rectal cancer required use of data from specialised cancer digestive registries to have adequate precision. Most studies that have examined the relationship between treatment factors and SPS have used administrative databases, so are constrained by the lack of detailed patient and tumour data and are unable to adjust for these factors [8,18,27–29].

We did not find any statistically significant associations of social deprivation, accessibility to health care, or distance to a referral centre with the likelihood of NRRCS. In a previous study, [13] remote-dwelling patients had a lower likelihood of receiving restorative surgery. However, that study was limited by use of only one registry database and did not account for the hierarchical structure of the data. Our present study found the same association (data not shown) when simple regression analysis of data from four registries was performed. However, when we used a multilevel statistical model, as required by the hierarchical structure of the data, the influence of remoteness was no more significant. Consequently, such association probably merely reflect by the effect of centre.

However, this survey has several limitations, stemming mainly from the fact that included only a small proportion of the French population. Three of the four specialised digestive tumour registries are in administrative geographic areas with a regional capital of medium importance that has a university centre and a cancer centre but also has decentralised cancer management. Thus, two-thirds of our study population underwent surgery in a centre that performed fewer than 240 colorectal surgeries per year. Digestive cancer registries are the only source of detailed clinical data (tumour height, stage, neoand/or adjuvant treatments, place of surgery...) for rectal cancer in France. Unfortunately, digestive cancer registries covered only 4% of the metropolitan area which limits the reproducibility of our results. Another limitation is the choice of volume of colorectal procedures rather than only rectal procedures as a proxy of surgical expertise. This is underpinned by the number of procedures in the "scansanté" website and also by the fact that "outcomes after a specific procedure are better in health care structures with high volume of other procedures" [20,30]. Moreover, cancer registries data were only gathered from medical files, thus some surgical features (surgical approaches (open/laparoscopic/robotic, conversion into laparotomy, morbidity and mortality rate) were not available.

Although studies have described an increase in the rate of SPS performed over time, there has been significant variability since the advent of TME. Specialist colorectal teams have reported rates of SPS of 70%–90% [6,7,31]. However, the prevalence is lower in population-based studies and varies from country to country. Several population-based studies from Europe and Australia have reported rates of SPS of 76–84% [10,32–35], while in the US the rates vary between 48% [8,36] and 77% [18,37,38]. In our survey, nearly 4 in 5 patients had SPS, which is comparable with published figures. We found no significant difference in the prevalence of SPS between the four population-based cancer registries. This finding suggests the homogeneity of management of rectal cancer in France. Eid et al. [12] demonstrated that the French guide-

lines published in 2006 [39] improved the quality of multidisciplinary management of patients undergoing curative surgery for sub-peritoneal rectal cancer in terms of an increase in exhaustive preoperative staging, neoadjuvant therapy, and quality of surgical resection.

Simunovic et al. [40] found no difference in hospital volume or teaching status with respect to stoma rates or survival in a study that used the Ontario Cancer Registry. Moreover, in the study by Richardson et al. [36] there was no relationship between surgeon or hospital procedure volume and placement of a permanent stoma after treatment for rectal cancer, but patients operated in low or middle volume hospitals were more likely to receive a potentially inappropriate colostomy. Nevertheless, both studies used classical statistical regression methods that could introduce a degree of bias. Indeed, Lapar et al. [41] demonstrated that the observations shared by all individuals in a group will have a particular structure and a robust method of hierarchical general linear models and splines is needed and advised against use of hospital volume as a measure of surgical quality. By contrast, with random effects multilevel regression, some recent studies, like ours, found a link between higher rates of SPS and higher hospital volume [18,28,42]. Dodgion et al. [28] investigated patients over 65 years of age who were diagnosed before 2005 and found that patient characteristics explained 73% of resection rates without sphincter preservation between hospitals and that the hospital explained 33% of the choice of procedure. This is higher than in our study, but there is a lack of information in that study about the distance of the tumour from the anal verge. Similarly, in the study of Jorgensen et al. [42] the distance of the tumour from the anal verge was not reported and abdominoperineal resection and neoadjuvant therapy was used as a proxy for the number of low rectal cancers with no mention of hospital volume. However, their total variability in abdominoperineal resection rates attributable to hospitals was 8% (with 50% explained by level 2 variables). Even if the rates are more concordant than those of Dodgion et al. [28], the intraclass correlation coefficient was 3% in our study. Therefore, we can conclude that there is more homogeneity of practice in France than in Australia. In this country-continent where the distances to be covered are not on the same scale, in multivariate analysis, they found that remoteness was an independent factor of abdominoperineal resection [42].

We have chosen to study sphincter-preserving surgery as the gold standard. However, in view of the functional risks involved, it should not be considered an ultimate goal for all patients [43,44]. A further study is needed to evaluate the influence of non-clinical determinants on functional outcomes after SPS of rectal cancers [45]. Our article highlights that the hierarchical structure has to be taken into account. Consequently, further survival analysis should integrate the hierarchical structure (patient within hospital) using a flexible survival model such as the one recently developed by Charvat et al. [46]. Our study findings will be re-evaluated in the near future to assess the impact of creation of the territorial hospital groupings provided for in the 2016 Health Law.

Declaration of Competing Interest

None declared

Funding

This study was found by INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) and University of Caen Normandy

Acknowledgements

The authors thank the "MapInMed" platform and Ludivine Lounay for their contribution to this study. We also thank "Editage" for English language editing.

Authors and their contribution

• Calvados registry and Inserm's management team within the framework of this work:

Flavie Thomas: data management, analysis and interpretation of data, drafting the article

Véronique Bouvier: conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article and revising it critically for important intellectual content

Joséphine Gardy: acquisition of data, revising the article critically for important intellectual content

Camille Pouchucq: analysis and interpretation of data, revising the article critically for important intellectual content

Guy Launoy: analysis and interpretation of data, revising the article critically for important intellectual content

Arnaud Alves: conception and design, drafting the article and revising it critically for important intellectual content

Yassine Eid: analysis and interpretation of data, revising the article critically for important intellectual content

Olivier Dejardin: conception and design, analysis and interpretation of data, drafting the article and revising it critically for important intellectual content

• Burgundy registry:
Anne-Marie Bouvier and Valérie Jooste: acquisition of data, revising the article critically for important intellectual content

• Finistère registry:
Mélanie Cariou and Lucille Queneherve: acquisition of data, revising the article critically for important intellectual content

All authors give final approval of the version to be published.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.dld.2021.06.029.

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. doi:10.3322/caac.21492.
- Defossez G., Le Guyader-Peyrou S., Uhry Z., et al. Rapport technique. Saint-Maurice: santé publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides 2019:372. accessible online at : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
- Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis* 2017;19:115–22. doi:10.1111/codi.13550.
- Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Turet E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv22–40. doi:10.1093/annonc/mdx224.
- Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:177–93. doi:10.3322/caac.21395.
- Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum* 2013;56:560–7. doi:10.1097/DCR.0b013e31827c4a8c.
- Chau A, Maggiori L, Deboue C, Kanso F, Hennequin C, Panis Y. Toward the end of abdominoperineal resection for rectal cancer? An 8-year experience in 189 consecutive patients with low rectal cancer. *Ann Surg* 2014;260:801–5 ; discussion 805–806. doi:10.1097/SLA.0000000000000979.
- Ricciardi R, Vrmig BA, Madoff RD, Rothenberger DA, Baxter NN. The status of radical proctectomy and sphincter-sparing surgery in the United

- States. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1119–27 discussion 1126–1127. doi:10.1007/s10350-007-0250-5.
- Abdelsattar ZM, Wong SL, Birkmeyer NJ, Cleary RK, Times ML, Figg RE, et al. Multi-institutional assessment of sphincter preservation for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:4075–80. doi:10.1245/s10434-014-3882-4.
- Engel AF, Oomen JLT, Eijsbouts Q AJ, Cuesta MA, van de Velde CJH. Nationwide decline in annual numbers of abdomino-perineal resections: effect of a successful national trial? *Colorectal Dis* 2003;5:180–4. doi:10.1046/j.1463-1318.2003.00454.x.
- Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ, Juul T, Glynn-Jones R, Branagan G, et al. Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score. *Gut* 2018;67:688–96. doi:10.1136/gutjnl-2016-312695.
- Eid Y, Menahem B, Bouvier V, Lebreton C, Thobie A, Bazille C, Finochi M, Fohlen A, Galais MP, Dupont B, Lubrano J, Dejardin O, Morello R, Alves A. Has adherence to treatment guidelines for mid/low rectal cancer affected the management of patients? A monocentric study of 604 consecutive patients. *J Visc Surg*. 2019 Sep;156(4):281–290. doi:10.1016/j.jviscsurg.2019.01.001. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30876923.
- Dolet N, Bouvier V, Eid Y, Thobie A, Boyer A, Haffreingue A, et al. Influence of social deprivation and remoteness on the likelihood of sphincter amputation for rectal cancer: a high-resolution population-based study. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:927–31. doi:10.1007/s00384-019-03272-8.
- Olsson LJ, Granström F, Pahlman L. Sphincter preservation in rectal cancer is associated with patients' socioeconomic status. *Br J Surg* 2010;97:1572–81. doi:10.1002/bjs.7157.
- Sjöström O, Dahlin AM, Silander G, Syk I, Melin B, Hellquist BN. Travel time to care does not affect survival for patients with colorectal cancer in northern Sweden: a data linkage study from the risk North database. *PLoS ONE* 2020;15:e0236799. doi:10.1371/journal.pone.0236799.
- Jansen L, Behrens G, Finke I, Maier W, Gerken M, Pritzkuleit R, et al. Area-based socioeconomic inequalities in colorectal cancer survival in germany: investigation based on population-based clinical cancer registration. *Front Oncol* 2020;10:857. doi:10.3389/fonc.2020.00857.
- Sheetz KH, Chhabra KR, Smith ME, Dimick JB, Nathan H. Association of discretionary hospital volume standards for high-risk cancer surgery with patient outcomes and access, 2005–2016. *JAMA Surg* 2019;154:1005. doi:10.1001/jamasurg.2019.3017.
- Aquina CT, Probst CP, Becerra AZ, Iannuzzi JC, Kelly KN, Hensley BJ, et al. High volume improves outcomes: the argument for centralization of rectal cancer surgery. *Surgery* 2016;159:736–48. doi:10.1016/j.surg.2015.09.021.
- El Amrani M, Clement G, Lenne X, Rogosnitzky M, Theis D, Pruvot FR, et al. The impact of hospital volume and charlson score on postoperative mortality of proctectomy for rectal cancer: a nationwide study of 45,569 patients. *Ann Surg* 2018;268:854–60. doi:10.1097/SLA.0000000000002898.
- El Amrani M, Lenne X, Clement G, Delperro JR, Theis D, Pruvot FR, et al. Specificity of procedure volume and its association with postoperative mortality in digestive cancer surgery: a nationwide study of 225,752 patients. *Ann Surg* 2019;270:775–82. doi:10.1097/SLA.0000000000000352.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 7th Ed.; 2011. ISBN : 978-1-444-35896-4 Août 2011 Wiley-Blackwell.
- Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:982–9. doi:10.1136/jech-2011-200311.
- Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launay G, et al. Socioeconomic status and site-specific cancer incidence, a Bayesian approach in a French cancer registries network study. *Eur J Cancer Prev* 2018;27:391–8. doi:10.1097/CEJ.0000000000000326.
- Launay L, Guillot F, Gaillard D, Medjkane M, Saint-Gérard T, Launay G, et al. Methodology for building a geographical accessibility health index throughout metropolitan France. *PLoS ONE* 2019;14. doi:10.1371/journal.pone.0221417.
- Roussel E, Clément G, Lenne X, Pruvot FR, Schwarz L, Theis D, et al. Is centralization needed for patients undergoing distal pancreatectomy? A nationwide study of 3314 patients. *Pancreas* 2019;48:1188–94. doi:10.1097/MPA.0000000000001410.
- Mohammed S, Daniel AA, Samir SA, Daniel A, David HB, Awo A. Sphincter preservation rates after radical resection for rectal cancer in the United States Veteran population: opportunity for improvement in early disease. *Ann Surg Oncol* 2015;22. doi:10.1245/s10434-014-4101-z.
- Dodgion C, Bridget AN, Stuart RL, Deborah S, Elizabeth B, Michael JZ, et al. Hospital variation in sphincter preservation for elderly rectal cancer patients. *J Surg Res* 2014;191. doi:10.1016/j.jss.2014.03.047.
- Arsoniadis E, Yunhua F, Jarosek S, Gaertner WB, Melton GB, Madoff RD, et al. Decreased use of sphincter-preserving procedures among African Americans with rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25. doi:10.1245/s10434-017-6306-4.
- Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, Bowman HM, Choti MA, Kaufman HS, et al. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg* 1999;230. doi:10.1097/0000658-199909000-00013.

- [31] Heald R, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1. doi:10.1016/s0140-6736(86)91510-2.
- [32] Marwan K, Staples MP, Thursfield V, Bell SW. The rate of abdominoperineal resections for rectal cancer in the State of Victoria, Australia: a population-based study. *Dis Colon Rectum* 2010;53. doi:10.1007/DCR.0b013e3181f46485.
- [33] Morris E, Quirke P, Thomas JD, Fairley L, Cottier B, Forman D. Unacceptable variation in abdominoperineal excision rates for rectal cancer: time to intervene? *Gut* 2008;57. doi:10.1136/gut.2007.137877.
- [34] Penninckx F, Fieus S, Beirens K, Demetter P, Ceelen W, Kartheuser A, et al. Risk adjusted benchmarking of abdominoperineal excision for rectal adenocarcinoma in the context of the Belgian PROCARE improvement project. *Gut* 2013;62. doi:10.1136/gutjnl-2011-301941.
- [35] Tilney H, Heriot A, Purkayastha S, Antoniou A, Aylin P, Darzi A, et al. A national perspective on the decline of abdominoperineal resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2008;247. doi:10.1097/SLA.0b013e31816076c3.
- [36] Richardson DP, Porter GA, Johnson PM. Population-based use of sphincter-preserving surgery in patients with rectal cancer: is there room for improvement? *Dis Colon Rectum* 2013;56:704–10. doi:10.1097/DCR.0b013e3182758c2b.
- [37] Shahjehan F, Kasi PM, Habermann E, Day CN, Colibaseanu DT, Mathis KL, et al. Trends and outcomes of sphincter-preserving surgery for rectal cancer: a national cancer database study. *Int J Colorectal Dis* 2019;34. doi:10.1007/s00384-018-3171-y.
- [38] Temple L, Romanus D, Niland J, Veer AT, Weiser MR, Skibber J, et al. Factors associated with sphincter-preserving surgery for rectal cancer at national comprehensive cancer network centers. *Ann Surg* 2009;250. doi:10.1097/SLA.0b013e3181ae330e.
- [39] Rullier A, Laurent C. Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. What quality criteria are important for surgical excision of rectal cancer? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31 Spec No 1:1534-51, 1591-95. French. PMID: 17569476.
- [40] Simunovic M, Teresa T, Baxter N, Balshem A, Ross E, Cohen Z, et al. Hospital procedure volume and teaching status do not influence treatment and outcome measures of rectal cancer surgery in a large general population. *J Gastrointest Surg* 2000;4. doi:10.1016/s1091-255x(00)80083-9.
- [41] LaPar D, Kron IL, Jones DR, Stukenborg GJ, Kozower BD. Hospital procedure volume should not be used as a measure of surgical quality. *Ann Surg* 2012;256. doi:10.1097/SLA.0b013e31826b4b6e.
- [42] Jorgensen M, Young JM, Dobbins TA, Solomon MJ. Assessment of abdominoperineal resection rate as a surrogate marker of hospital quality in rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2013;100. doi:10.1002/bjs.9293.
- [43] Russell M, Ganz PA, Lopa S, Yothers G, Ko CY, Arora A, et al. Comparative effectiveness of sphincter-sparing surgery versus abdominoperineal resection in rectal cancer: patient-reported outcomes in national surgical adjuvant breast and bowel project randomized trial R-04. *Ann Surg* 2015;261. doi:10.1097/SLA.0000000000000594.
- [44] Emmertsen K, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2012;255. doi:10.1097/SLA.0b013e31824f1c21.
- [45] Eid Y, Bouvier V, Menahem B, Thobie A, Dolet N, Finochi M, et al. Digestive and genitourinary sequelae in rectal cancer survivors and their impact on health-related quality of life: outcome of a high-resolution population-based study. *Surgery* 2019;166:327–35. doi:10.1016/j.surg.2019.04.007.
- [46] Charvat H, Remontet L, Bossard N, Roche L, Dejardin O, Rachet B, et al. A multilevel excess hazard model to estimate net survival on hierarchical data allowing for non-linear and non-proportional effects of covariates. *Stat Med* 2016;35:3066–84. doi:10.1002/sim.6881.

4. Discussion et Perspectives

Notre première étude basée sur le registre spécialisé des cancers du Calvados a suggéré une influence négative de la défavorisation socio-économique sur la probabilité d'une CS, cette influence étant largement expliquée par le stade au diagnostic et par le temps de trajet. Concernant, l'accessibilité géographique, l'étude sur le registre du Calvados montrait une diminution forte et linéairement significative de la probabilité de recevoir une CS avec l'augmentation du temps de trajet.

Ainsi, pour confirmer ce résultat sur un territoire plus étendu et en tenant compte des éventuels « effet-centre », nous avons étendu notre étude à l'ensemble des registres digestifs spécialisés en France. Cette extension a permis de mieux comprendre l'effet des déterminants non-cliniques sur la CS.

Premièrement, dans les deux études, nos résultats suggèrent que les déterminants socioéconomiques ont peu d'influence sur la probabilité d'une CS. Dans l'étude conduite uniquement dans le Calvados, l'effet des ISS (Inégalités de Situation Socio-économiques) était expliqué par le stade au diagnostic et par le temps de trajet. Dans l'étude multi registre, il n'y avait aucun effet de l'EDI.

Ensuite, concernant l'effet de l'accessibilité géographique, les deux études sont en apparence discordantes. Ainsi, l'étude sur le registre du Calvados montre une association significative alors que l'étude multi-registre n'en retrouve pas. En réalité, cette discordance révèle l'importance de l'« effet centre ». En effet, si l'on retire la structure hiérarchique dans l'étude multi-registre alors qu'on retrouve une association significative entre distance et probabilité de CS (résultats non présentés). Ainsi, on peut raisonnablement penser que l'effet du temps de trajet dans l'étude monocentrique cache en réalité un effet centre important.

Enfin, le dernier résultat qui mérite d'être détaillé concerne justement la quantification de l'« effet-centre ». Le fait de pouvoir étudier la structure hiérarchique nous a permis de décomposer la variance totale du modèle entre les différents niveaux (individuel et lié à l'établissement). Sans surprise, notre modèle montre que 97% de la variance totale du modèle est lié aux caractéristiques cliniques (âge, stade, hauteur de la tumeur...). Ce sont les déterminants absolument essentiels de la probabilité d'avoir une CS. Les 3% restants sont liés aux caractéristiques des structures de soins (type de structure, volume opératoire). Notre étude montre que 50% de ces 3% est expliqué par le volume opératoire. Pour mettre en perspective, ces résultats, il convient de garder à l'esprit que l'apport d'une variable à la variance du modèle est le plus souvent modeste. Ainsi, si à première vue une réduction de 50% des 3% de variance liée au niveau 2 semble peu importante, cette différence est statistiquement significative et il convient de la prendre en compte à l'aide d'un modèle statistique adapté (à effet mixte).

Nos études ont néanmoins plusieurs limites. Les registres de cancer sont des bases de données particulièrement précieuses pour l'étude des ISS, car l'ensemble des cas d'un territoire sont enregistrés, contrairement aux séries hospitalières ou aux essais randomisés qui sont souvent moins représentatifs de la « vie réelle ». Néanmoins, l'emprise géographique des registres de cancer est limitée en France. Ainsi, y compris si l'on considère l'ensemble des registres spécialisés, seulement 3% de la population française est couverte par un registre spécialisé. Ce faible pourcentage réduit la généralisation de nos résultats. Enfin, les données disponibles dans les registres sont limitées aux informations contenues dans les dossiers médicaux. Dans le cadre de ces deux études, les comptes rendus opératoires ont été relus par des chirurgiens digestifs afin de pouvoir recueillir des informations normalement non disponibles. En dépit de ces limites, nous pensons que l'exhaustivité des cas apporte une richesse aux études des ISS qui est indispensable.

La deuxième limite concerne plus spécifiquement l'étude multi-registre où le volume opératoire a été approximé à partir des données de Scan santé « résection rectale de niveau 1 à 4 » et « intervention majeure sur le rectum ou l'anus autre que résections rectales ». Cette variable est un proxy de l'expérience du centre et ne reflète pas spécifiquement l'expérience du chirurgien. Il est à noter que cette association demeure débattue et n'est pas systématiquement retrouvée dans la littérature [122-123].

Si la CS a été considérée comme le Gold Standard de la prise en charge chirurgicale d'un CR, il n'en demeure pas moins qu'elle n'est pas dénuée de conséquences pour les patients et en particulier sur leur Qdv pouvant être altérée de par les séquelles fonctionnelles qui lui sont inhérentes.

Chapitre 4 : Une conservation sphinctérienne non sans conséquences sur la qualité de vie en raison de séquelles fonctionnelles

1. Impact de la conservation sphinctérienne sur les séquelles fonctionnelles et la qualité de vie

De toutes les exérèses de cancer digestif, la proctectomie pour CR est celle qui comporte le plus de risques de séquelles fonctionnelles et d'altération de la qualité de vie (QdV). La colostomie définitive est l'une des séquelles chirurgicales les plus redoutées des malades [7,124]. Ces séquelles ont longtemps été considérées comme inhérentes au caractère carcinologique de l'exérèse et difficilement évitables. L'évolution des techniques chirurgicales ont permis de repousser les limites de la CS tout en améliorant le pronostic carcinologique, les techniques de rétablissement de la continuité variant en fonction de la hauteur de la lésion par rapport au sphincter anal [7]. En raison de l'amélioration significative du pronostic lié au dépistage et à une meilleure prise en charge multidisciplinaire, la dimension fonctionnelle est devenue désormais indissociable des impératifs carcinologiques [75]. Elle inclut l'évaluation des résultats fonctionnels (fonctions digestive et génito-urinaire) et leur impact sur la QdV, ce qui permet une information claire et éclairée des patients atteints d'un CR.

2. Une multitude de scores

Deux revues de la littérature [125,126] ont évalué les séquelles digestives après proctectomie. Malheureusement ces résultats sont difficilement interprétables en raison de l'hétérogénéité des outils d'évaluation utilisés, que ce soit un simple interrogatoire, des scores propres aux équipes, des scores non validés ; ce chiffre atteignant 65% des 48 études incluses dans la revue de Scheer et coll [126]. Beaucoup d'auteurs ont considéré et considèrent encore

l'incontinence fécale comme la principale séquelle digestive, en sous estimant l'impériosité et les troubles de l'évacuation.

Du coté des séquelles génito-urinaires, il existe également une multitude de scores validés et non validés et nous avons choisi de n'utiliser que des scores validés dans notre étude.

3.1. Méthodes

3.1 Séquelles digestives

Les symptômes du Syndrome de Résection Antérieure (SRA) incluent: une poly-exonération par 24h, un fractionnement des selles c'est-à-dire l'émission répétée de plusieurs selles en quelques heures, imposant parfois au patient d'aller à la selle 4 à 5 fois en une à deux heures de temps, des troubles de la continence avec fuites de gaz ou souillures minimales, pouvant aller jusqu'à une incontinence aux selles très invalidante, une impériosité, c'est-à-dire l'impossibilité de se retenir plus de quinze minutes quand survient la sensation de besoin.

Les séquelles digestives sont évaluées par le LARS score. Ce score inclue 5 items (l'incontinence aux gaz, l'incontinence aux selles liquides, la fréquence des selles, la fragmentation et l'impériosité), et évalue leur impact respectif sur la qualité de vie (jamais, très peu, souvent ou tout le temps). Selon les études les plus récentes qui ont validé ce score en Europe, ces séquelles digestives sont observées dans 50 à 60% des cas et dans une forme sévère chez près d'un tiers des patients, engendrant une altération de leur QdV, qu'elle soit professionnelle, sociale et/ou affective et un changement de leur façon de vivre dans 30 à 60% des cas (10-12). Ce SRA est probablement d'origine multifactorielle et différents facteurs de risque ont été observés [127].

Après proctectomie carcinologique, près d'un malade sur deux va présenter de manière temporaire ou définitive des troubles de la fonction ano-rectale faisant partie du SRA [128].

Selon deux revues de la littérature [125-126], ce SRA est plus sévère et plus fréquent au cours de la première année, puis se stabilise ensuite vers la fin de la 2^{ème} année. Toutefois, un

nombre non négligeable de patients continuent à souffrir de ces séquelles 3 à 5 ans après la chirurgie initiale [73]. Objectivement, ces chiffres sont à nuancer en raison de l'hétérogénéité des outils d'évaluation et/ou de scores validés (Wexner, St Mark's, FSFI, MSKCC-BFI) [127]. Si l'incontinence fécale a longtemps été la préoccupation principale des praticiens, actuellement les patients souffrent surtout de discrimination et impériosité. Actuellement, il est recommandé d'utiliser le score développé au Danemark et validé dans plusieurs pays, appelé LARS (« Low Anterior Rectal Resection Syndrome ») score [129-130] mesurant l'impact sur la QdV de ces séquelles digestives.

3.2. Séquelles génito-urinaires

Si la technique d'exérèse standardisée du rectum a permis de réduire la prévalence des séquelles génito-urinaires [131], il est actuellement difficile de l'évaluer précisément en raison de l'hétérogénéité des études [74], de l'absence d'étude spécifique chez la femme et de la faible utilisation de scores spécifiques. Selon une revue récente de la littérature [74], l'évaluation précise préopératoire à l'aide de scores validés permet de dépister des troubles urinaires dans près de 16 à 23% des cas et des troubles sexuels chez près de 35% des hommes et 50% des femmes. Le score IPSS (l'acronyme du terme anglais « International Prostate Symptom Score ») est un auto-questionnaire structuré et validé, évaluant les troubles urinaires du bas appareil urinaire de manière qualitative et quantitative chez l'homme. Il rapporte dans les 4 précédentes semaines la vidange incomplète de la vessie, la fréquence des mictions, les mictions intermittentes, l'impériosité, le faible jet, les efforts à la miction et la nycturie [74].

Que ce soit chez la femme ou chez l'homme, il existe de très nombreux questionnaires validés et évaluant l'incontinence à l'effort ou par impériosité : Urinary Symptom Profile (USP), International Consultation on Incontinence (ICIQ)... La dysfonction sexuelle est évaluée par un score chez l'homme à l'aide de l'International Index of Erectile Function (IIEF) qui

comprend 15 questions réparties dans 5 domaines : l'érection, l'orgasme, le désir, la satisfaction vis-à-vis du rapport sexuel et la satisfaction globale. Les réponses à chaque question correspondent à l'expérience du patient durant les quatre dernières semaines utilisant une échelle de Likert à 5 points, le score le plus faible indiquant une dysfonction sévère. La focalisation de l'IIEF sur l'érection représente sa principale limite, car ses capacités à évaluer le désir, l'orgasme, et l'éjaculation sont limitées. De plus, il n'évalue pas la souffrance occasionnée par la dysfonction. L'IIEF-5, version simplifiée de l'IIEF est un auto-questionnaire en 5 questions dont la réponse est cotée de 0 à 4 ou 5 par question. L'activité sexuelle de la femme est moins stéréotypée que l'activité sexuelle masculine qui comporte des réponses physiologiques aisément mesurables et observables (érection et éjaculation). Le Female Sexual Function Index (FSFI) est l'instrument le plus largement utilisé depuis une décennie. Il comporte 19 questions qui recouvrent les domaines suivants : le désir, l'excitation, la lubrification, l'orgasme, la satisfaction et la douleur. Un score total de 26.55 a été proposé comme valeur seuil pour le diagnostic de dysfonction sexuelle, le score maximal étant de 36 [74,132].

3.3. Qualité de vie

Plusieurs registres ont publié les résultats de la QDV chez les survivants à plus de 5 ans sans récurrence [133-134]. Les données du registre du National Cancer Institute's à Seattle rapportait que la QDV des patients à plus de 3 ans était à peu près équivalente à celle de la population générale [134]. Ils identifiaient comme facteurs de risque d'altération de la QDV, l'âge, l'obésité, le tabagisme, et les comorbidités. Plus intéressant, ils observaient chez ce sous-groupe de patients avec une QdV altérée, une surmortalité avec un risque relatif de 3.97 en cas de faible score du domaine physique et de 1.98 en cas de faible score du domaine mental [135]. Si l'anxiété, une mauvaise image de soi et des troubles du transit handicapent les jeunes, les plus âgés souffraient surtout des conséquences des séquelles génito-urinaires [135].

Peu d'études ont spécifiquement étudié cette QdV dans le sous-groupe de patients atteints d'un CR. À long terme, issue de l'essai randomisé néerlandais, l'étude longitudinale de la QdV à 2, 5 et 14 ans montrait que l'altération de la QdV survenait principalement au cours des 2 premières années suivant le diagnostic, conséquences des traitements multidisciplinaires [136-137]. Toutefois, que ce soit à 5 ou à 14 ans, les patients étaient surtout handicapés par rapport à la population générale par des séquelles digestives (impériosité, incontinence fécale) et génito-urinaires (troubles de l'érection, de la lubrification vaginale, diminution de l'activité sexuelle) [137]. Si la majorité de ces études a évalué la QdV avec des scores validés de l'EORTC (QLQ-C30, QLQ-CR29, QLQ-CR28), aucune n'évaluait les fonctions digestives et génito-urinaires avec les scores prédictifs précédemment décrits [73-75]. Enfin, concernant les patients avec ou sans stomie définitive, les données concernant la QdV sont discordantes dans la littérature [73]. L'étude suédoise la plus récente, suggère que la QdV des patients stomisés n'est altérée qu'en cas de complications liées spécifiquement à la stomie (prolapsus, éventration) dont la prévalence est proche à long terme de 30% [138].

Le but de notre travail était d'évaluer à partir de la population du registre des tumeurs digestives du Calvados, chez les patients sans stomie, vivant à 5 ans et sans récurrence de leur CR : les séquelles digestives et génito-urinaires à l'aide de scores validés, la QdV des survivants et les facteurs associés aux séquelles et à la QdV.

3.4. Méthodologie générale et considérations éthiques

Notre travail portait sur la QdV et l'évaluation holistique des séquelles fonctionnelles chez des patients identifiés à partir du registre des cancers digestifs du Calvados. Les patients devaient être vivants, sans récurrence et à plus de 2 ans du rétablissement de la continuité digestive suivant la prise en charge curative de leur CR.

L'étude avait été présentée à un comité d'éthique national de type Comité de protection des personnes et l'accord avait été obtenu en amont de l'inclusion des patients. Une fois cet

accord obtenu, un enregistrement sur le site [clinical.trials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ID: NCT03459235) avait ensuite été réalisé pour l'étude baptisée "Rectqol".

3.5. Analyses statistiques

Un modèle de régression linéaire simple puis multiple a été utilisé afin d'évaluer l'impact des différentes séquelles fonctionnelles (digestives, génitales et urinaires) sur la Qdv et ainsi d'évaluer la force de l'association spécifique entre les différentes séquelles et l'altération de la Qdv. L'utilisation d'un tel modèle était rendue possible par le fait que les échelles de mesure de score employées (LARS score, QLQC30...) étaient des échelles numériques. L'utilisation d'un modèle de régression logistique aurait imposé la création de groupes (classes) de variables et aurait conduit à une perte d'information dans la recherche d'une association entre séquelles et altération de la Qdv.

4. Résultats

4.1. Etude Rectqol (RECTal Quality Of Life)

Surgery 166 (2019) 327–335



Contents lists available at ScienceDirect

Surgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/surg



Colon/Rectum

Digestive and genitourinary sequelae in rectal cancer survivors and their impact on health-related quality of life: Outcome of a high-resolution population-based study



Yassine Eid, MD, MSc^{a,b,c,*}, Véronique Bouvier, MD, MSc^{b,d}, Benjamin Menahem, MD, PhD^{a,b,c}, Alexandre Thobie, MD, MSc^{a,b,c}, Nathan Dolet, MD, MSc^{b,c}, Morgane Finochi, MD^{a,c}, Marine Renier, MSc^b, Joséphine Gardy, MSc^{b,d}, Guy Launoy, MD, PhD^{b,c,d}, Olivier Dejardin, PhD^{b,c}, Rémy Morello, MD^{c,e}, Arnaud Alves, MD, PhD^{a,b,c}, the Rectqol Group¹

^a Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, Avenue de la Côte de Nacre, Caen Cedex, France

^b "ANTICIPE" U1086 INSERM-University of Caen Normandy, Team Ligue contre le Cancer, Centre François Baclesses, Caen, France

^c Department of research, University Hospital of Caen, Normandy, France

^d University Hospital of Caen, Caen cedex, France; Digestive Cancer Registry of Calvados

^e Department of Biostatistics and Clinical Research, University Hospital of Caen, Caen Cedex, France

ARTICLE INFO

Article history:
Accepted 29 March 2019
Available online 14 June 2019

ABSTRACT

Background: With the rising number of rectal cancer survivors, more patients with sphincter-preserving surgery are having to live with a potentially impaired quality of life. The survey aimed to assess bowel and genitourinary sequelae and their impact on quality of life in an unselected registry-based population of rectal cancer survivors.

Methods: This cross-sectional cohort survey (registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); ID: NCT03459235) included patients with rectal cancer who underwent curative surgery with sphincter-preserving surgery from January 1, 2007 to January 31, 2015. Patients with recurrent disease, intestinal stoma, or cognitive disorders were excluded. Validated scoring system included the Urinary Symptom Profile in women and the International Prostate Symptom Score in men for urinary function, International Index for Erectile Function 5 in men and Female Sexual Function Index in women for sexual function, and Core 30/ Colo Rectal 29 questionnaires for quality of life and Low Anterior Resection Syndrome score for bowel function. The impact of functional sequelae on global quality of life was evaluated by multiple linear regression.

Results: Responders (45.3%, 92/203 patients) and nonresponders were comparable according to sex, age, tumor stage, and neoadjuvant chemoradiation. With a mean follow-up of 6.5 years, 65.2% of the rectal cancer survivors had bowel dysfunction, of whom 41.3% experienced major Low Anterior Resection Syndrome and 80% of rectal cancer survivors experienced genitourinary dysfunction. In multiple linear regression, poor bowel function was a significant predictor of global quality of life in men ($P = .04$) and women ($P = .0003$).

Conclusion: This survey highlights the importance of sexual and bowel dysfunction in rectal cancer survivors and the strong correlation between high Low Anterior Resection Syndrome score and inferior quality of life. Further studies are needed to improve knowledge on how to predict bowel dysfunction and how to best support patients with bowel dysfunction.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

* Reprint requests: Yassine Eid, MD, MSc, Department of Digestive Surgery, University Hospital of Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14000 Caen cedex, France.
E-mail address: eidyassine@hotmail.fr (Y. Eid).

¹ The Rectqol Group includes Dr Amar Abdelli, Dr Marie-Vincent Ahkong, Dr Barbara Alkofer, Dr Bernard Apoil, Dr Louis Paul Argouarch, Dr Philippe Armand, Dr Dominique Arsène, Dr Sylvain Auvray, Dr Richard Barthélémy, Dr Céline Bazille, Dr Anne Laure Bignon, Dr Cécile Bonnamy, Dr Karine Bouhier-Leporrier, Dr Eric Borotto, Dr Jean-Louis Brefour, Dr Jaroslaw Chomontovski, Dr Daniel Cohen, Dr Michel Cojocaru, Dr Thierry Collet, Dr Patrick Congard, Dr Stéphane Corbinais, Dr Marc Couque, Dr Eric Degoutte, Dr Jean-Pierre Desfachelles, Dr Benoit Dupont, Dr Samouh Elfadel, Dr Marie-Pierre Galais, Dr Frédéric Genuist, Dr Nicolas Girard, Dr

Romain Gloro, Dr Antoine Granveau, Dr Jean-Marc Guilloit, Dr Sophie Hervé, Dr Mehdi Hessissen, Dr Jacques Jacob, Dr Eric Kalinski, Dr Demetrios Koutsomanis, Dr Laurent Lagriffoul, Dr Christelle Lartigau, Dr Laurent Lechevallier, Dr Gil Lebreton, Dr Anne-Charlotte Lefebvre, Dr Denis Lefrançois, Dr Claudine Lepoittevin, Dr Julien Leporrier, Dr Yannick Le Roux, Dr André L'Hirondel, Dr Christian L'Hirondel, Dr Laurent Lion, Dr Ammar Makki, Dr Patrice Marchand, Dr Yoann Marion, Dr Denis Mauger, Dr Laurent Mosquet, Dr Denis No Mura, Dr Jean Michel Ollivier, Dr Aurélie Parzy, Dr Emmanuel Polycarpe, Dr Florence Polycarpe, Dr Didier Rejjasse, Dr Catherine Renet, Dr Cyprien Rodriguez, Dr Lakhdar Saadi, Dr Guy Samama, Dr Mihaela Saplacan, Dr Farouk Sieman, Dr Franck Sinsier, Dr Jacques Souffron, Dr Yves Teste, Dr Laurent-Eric Tiengou, and Dr Jean-Pierre Toudic.

<https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.04.007>
0039-6060/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

In recent years, progress in the multimodal treatments of rectal cancer (RC) has improved local disease control and increased the survival rate ($\leq 50\%$ survival at 5 years).^{1,2} At the same time, the evolution of surgical techniques and the achievement of a 1-cm distal margin below the tumor have pushed back the limits of sphincter-preserving surgery (SPS) without impairing oncologic prognosis.^{3,4} Assessment of RC outcome has traditionally focused on morbidity rate, tumor recurrence, and survival, whereas functional sequelae (ie, bowel or genitourinary) have long been regarded as inherent to the nature of oncologic treatments.⁵ However, with improved oncologic outcomes, we and others have observed a rising number of RC survivors who live with numerous potential side-effects and an eventually impaired quality of life (QoL).^{6–9} Therefore, QoL has become an increasingly important focus of care.¹⁰

Most patients will experience significant side-effects of RC treatment.^{6,7} After low anterior resection with SPS, it is widely accepted 50% to 90% of patients will experience a change in bowel habit^{6,11,12} that is termed “low anterior resection syndrome” (LARS). LARS can severely affect QoL.¹³ However, the ways in which bowel dysfunction is measured and reported vary considerably,¹⁴ so estimates of adverse events may be unreliable. First used in Denmark in 2012, the “LARS score” is to date the best questionnaire for capturing postoperative bowel function among a number of instruments.^{15,16} Furthermore, there may be considerable discrepancy between the clinician’s judgement of patient perception and the patient’s actual belief or experience.¹⁷

Furthermore, genitourinary problems are common, multifactorial, and inadequately explored.⁷ De novo urinary sequelae (in $\approx 33\%$ of patients) may occur after RC surgery, including de novo urinary incontinence in one-third of patients and voiding dysfunction in one-fourth.⁷ Likewise, sexual sequelae occur in three-quarters of men (erectile and ejaculation dysfunction) and in two-thirds of women (dyspareunia or vaginal shrinkage), leading to de novo loss of sexual activity in 28% of men and 18% of women.⁷ However, most studies are retrospective, have small samples, short-term follow-up, and use nonvalidated instruments.^{7,18}

In addition, considerable variations in information provision regarding the pros and cons of treatments have been reported.¹⁹ RC patients receive insufficient information regarding the potential side-effects of treatment,¹⁹ yet they need precise details about the risk of developing such disturbances. Although recent studies have focused on various issues such as bowel and genitourinary function and health-related QoL,^{8,20} very few studies to our knowledge have provided clinicians with a complete picture of overall functions.^{21,22} Furthermore, there is little consensus regarding the use of specific instruments or validated scores.^{6,7} This study therefore used well-validated instruments to assess functional outcomes in a holistic manner in an unselected general population of RC survivors. In addition, we investigated whether there is a strong relation between functional outcome and impaired QoL.

Methods

This study was carried out according to the terms of the Declaration of Helsinki, approved by the local ethics committee (ID-RCB: 2017-A02645-48), and registered at ClinicalTrials.gov (ID: NCT03459235).

Design and participants

In this cross-sectional population-based study, patients eligible for inclusion were identified by the digestive cancer registry of

Calvados, which records all incident cases in Calvados, a French department located in Northwest of France. The population of Calvados was estimated at 694,660 people in 2016. Unlike a general cancer registry, a digestive cancer registry records high-resolution data on all diagnosed digestive cancers (updated follow-up, high-resolution data on treatment, detailed surgical data, adjuvant therapy, and ongoing monitoring). Data quality and completeness of the registry were assessed by the Registries Evaluation Committee and the International Agency for Research on Cancer (IARC). The database has been declared to the National Commission on Information Technology and Civil Liberties (CNIL, n°998018).

Data from all patients with a rectal adenocarcinoma diagnosed in Calvados between January 1, 2017, and January 31, 2015 (C20, 8140/3 in International Classification of Diseases for Oncology 3), were extracted ($N = 931$; Fig 1). Inclusion criteria were age >18 years and <80 years at inclusion, curative total or partial mesorectal excision (total mesorectal excision [TME] or partial mesorectal excision [PME]) for RC since 2007. Each RC was located between 0 and 15 cm from the anal verge. Low RC were defined as a tumor ≤ 6 cm from the anal verge. PME was performed on selected upper rectal tumors that mobilized sufficiently for the mesorectum to be transected at least 5 cm below the tumor.⁴ The exclusion criteria were no resection or palliative cancer resection, the presence of known disseminated or recurrent disease, intestinal stoma, or patients whose bowel continuity had been restored for less than 24 months. Mental dementia, cognitive disorders, or the inability to read and understand the French language were also exclusion criteria.

Finally, 402 patients were eligible for crosschecking data with paper or computerized medical files (Fig 1). Medical data were updated and patients with exclusion criteria or who had died were excluded. Consequently, survivors were defined as follows: alive patients assessed for eligibility on February 1, 2018 ($n = 255$; Fig 1). Additional information regarding mental state, linguistic abilities, and postal addresses was obtained by checking medical records. Thus, 52 alive patients were excluded owing to local or distant recurrence and redo surgery for stoma. Consequently, 203 letters containing the questionnaires were sent and 150 dunning letters were resent (in the event of no response after 30 days). Patients who left their phone number on the questionnaire were reminded in the event of missing answers. Patients who had not responded to the questionnaires after 3 months were considered as nonresponders.

Questionnaires

Seven validated questionnaires were used. QoL was evaluated with the generic European Organization for Treatment and Research of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)²³ and the specific colorectal module (EORTC QLQ-CR29).²⁴ The scores were summed and converted to a 0 to 100 scale according to the EORTC scoring manual.²⁵

Bowel function assessment included a translated French version of the LARS score to evaluate digestive sequelae.²⁶ The French version of the LARS score is currently being validated and supported by the French Research Group for Rectal Cancer Surgery. The LARS score is a patient-reported outcome measure to evaluate the severity of bowel dysfunction after rectal surgery by scoring the 5 major symptoms of LARS¹⁵: incontinence (flatus and liquid stool), frequent bowel movements, fragmentation and clustering of stools, and urge. The score ranges from 0 to 42 and defined no LARS (LARS score from 0 to 20), minor LARS (score from 21 to 29), and major LARS (score from 30 to 42).¹⁵

To evaluate urinary function in men, we used the International Prostate Symptom Score (IPSS), which is a structured and validated

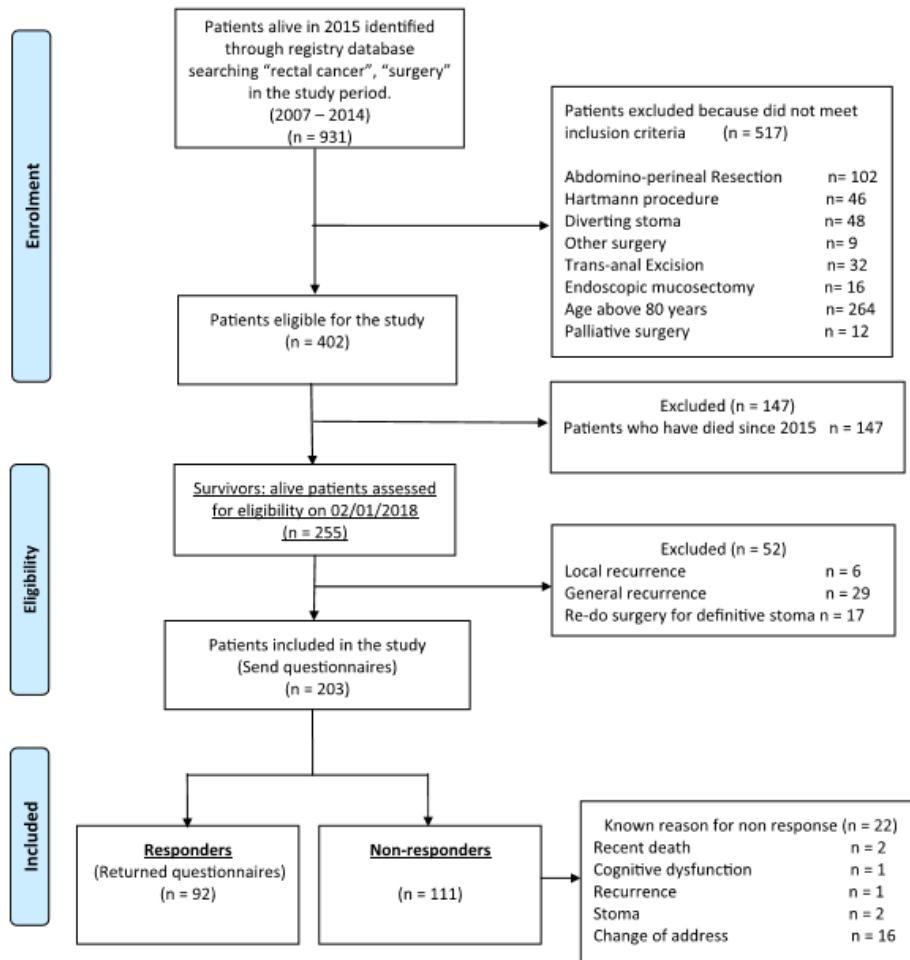


Fig 1. Flow diagram of the study population.

self-questionnaire evaluating lower urinary dysfunction.⁷ The IPSS questionnaire includes a QoL assessment according to urinary symptoms from 0 (best) to 6 (worst). It is based on 7 items (incomplete bladder emptying, micturition frequency, intermittent micturition, urgency, strength of the stream, straining, and nocturia) during the preceding 4 weeks. Each item is scored from 0 (best) to 5 (worst). Urinary function was graded in 3 subgroups: normal function (0–7 points), moderate dysfunction (8–19 points), and severe dysfunction (20–35 points).

In women, we used the Urinary Symptom Profile (USP), which is a self-report instrument including a 13-item questionnaire developed and validated in French by Haab et al.²⁷ The instrument explores 3 dimensions: stress urinary incontinence, overactive bladder, and urinary obstruction symptoms. Dimensions 1 and 3 are scored from 0 to 9, and dimension 2 is scored from 0 to 21. A score of 0 represents absence of symptoms and 9 or 21 maximal severity symptoms. The USP has no cutoff score.

Male sexual function was assessed by the International Index of Erectile Function questionnaire (IIEF 5), which is composed of 5 questions divided into 5 domains: erection, orgasm, desire, satisfaction with sexual intercourse, and overall satisfaction.⁷ The answers to each question indicate the experience of the patient during the preceding 4 weeks on a 5-point Likert scale. The IIEF-5 score was calculated by adding the score for each item and ranged from 5 to 25. Erectile function in patients with sexual inactivity (0–4 points) was not analyzed. A total score ≥ 21 was considered "normal."

In women, we used the Female Sexual Function Index (FSFI), which is the most widely used scale consisting in 19 items and evaluating female sexual dysfunction. The index consists of 6 individual domains: desire, excitation, lubrication, orgasm, satisfaction, and pain. Each item is scored between 0 or 1 and 5 points. The lowest score is 2 and the highest score is 36. A high score indicates better function. According to the authors, functional condition is

good if FSFI score is >30, moderate if between 23–29, and poor if <23. A score <26.55 was classified as Female Sexual Disorder (FSD).²⁸

Statistical analysis

T tests were used to assess score differences between groups. Clinical significance of the score differences on each scale was determined using a validated minimal clinically important difference study of the EORTC questionnaire. The questionnaires EORTC QLQ-C30 and QLQ-CR29 were scored according to the methods recommended by the developers. Missing data were handled as instructed in the scoring manuals. For the other questionnaires, missing data were handled in complete case analysis. Data are presented in univariate analysis according to the predictive factors known to affect or impair functional outcomes (sex, age at surgery, neoadjuvant radiation therapy, extent of mesorectal excision PME or TME) and the kind of colorectal anastomosis (straight versus colonic reservoir). Linear regression and multiple linear regression (with backward selection) were performed in order to analyze the impact of the functional sequelae on global QoL. Statistical analyses were performed using SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Two hundred and three patients were included in the study (questionnaires sent). In summary, 92 patients (45.3% of included patients) returned the questionnaires and were considered as responders. The other 111 patients (54.7%) were considered as nonresponders (Fig 1). The average response time was 24.3 days (SD 17.3 days) ranging from 5 to 78 days. The completeness level of the various questionnaires was at least 94% except for the subscale “satisfaction” of the FSFI among women (28.6% missing answers).

Patient demographics

Both groups (responders and nonresponders) were comparable according to age, sex, tumor stage, neoadjuvant and adjuvant therapy, surgical approach, type of rectal resection, and type of intestinal reconstruction (ie, colon-J-pouch or side-to-end versus straight colorectal anastomosis).

The mean follow-up from the operation to the time of questionnaire completion for the responders was 6.5 years (range 3.01–10.86 years, Table I). The mean age of responders at the time of operation was 60.7 years (range 29.2–76.1 years) and 64 were men (69.6%). Most RC were located in the low- and mid-rectum (66.3%). Half of the responders underwent neoadjuvant radiotherapy and 59 (64.1%) did not have any adjuvant treatment. The most frequent surgical approach was the open approach (67.4%), followed by laparoscopy (23.9%), and by conversion to open surgery (7.6%). Colonic reservoir was the procedure in 66 responders (61.0%) and a temporary ostomy was performed in 53 patients (57.6%).

Health-related QoL and functional outcomes

Bowel function

Median LARS score in responders was 27 and the mean was 24.2 (SD 12.5) ranging from 0 to 39.

Almost two-thirds (65.2%) of the population had a LARS (score >20), including 41.3% with a major LARS. Data were missing for one of the 92 patients of the survey, as shown in Table II. Neoadjuvant radiation therapy ($P < .001$) and TME ($P = .006$) were significantly associated with the severity of LARS score.

Urinary function

In men, median IPSS score in responders was 5 and the mean was 6.0 (SD 5.4), ranging from 0 to 28. Most patients (98.4%) had mild or moderate dysfunction. Data were missing for 2 of the 64 male patients (Table III). In women, median USP score in responders was 4 and the mean was 5.0 (SD 4.6), ranging from 0 to 19. The 3 dimensions explored by the USP score are shown in Table IV. There was no missing data. For both men and women, IPSS category and USP scores were independent of neoadjuvant radiation therapy, extent of mesorectal excision, and type of colorectal anastomosis.

Sexual function

In men, median IIEF score was 7 and the mean was 8.75 (SD 7.8). Only 6 men (9.4%) did not have erectile dysfunction (Table V), and severe erectile dysfunction was observed in 59.3% of men. In women, median FSFI score was 5.7 and the mean was 12.4 (SD 12.0). Only 6 women (21.4%) did not have an Female Sexual Disorder (defined as a total FSFI score above 26.55). Data were missing for 4 women (14%) on the desire and arousal domains and for 8 women (29%) on the satisfaction domain (Table VI). For both men and women, IIEF5 categories and FSFI domains were independent of neoadjuvant radiation therapy, extent of mesorectal excision, and type of colorectal anastomosis.

Health-related quality of life

Results of the EORTC QLQ-C30 and CR29 are shown in Supplementary Tables 1 and 2 (supplementary material). The global QoL score was similar among men and women, as were role, emotional, cognitive, and social functions. In univariate analysis of the QLQ C-30, worse social functioning was significantly associated with TME (77.8 vs 92.2 $P = .008$) and use of neoadjuvant radiation therapy (77.4 vs 87.8 $P = .04$). Neoadjuvant radiation therapy was significantly associated with worse diarrhea (34.0 vs 18.8, $P = .01$). Otherwise, no significant differences were found. When CR29 was considered, patient's body image perception was significantly worse after neoadjuvant radiation therapy ($P = .003$) and TME ($P = .02$). Fecal incontinence was significantly worsened by TME ($P = .008$) and neoadjuvant radiation therapy ($P = .001$). Furthermore, neoadjuvant radiation therapy was significantly associated with increased stool frequency ($P < .001$), buttock pain ($P = .04$), flatulence ($P = .001$), sore skin ($P = .001$), and embarrassment ($P = .001$). Men seemed to have more blood and mucus in stools than women ($P = .05$).

Multiple linear regression

In univariate analysis, urinary function and bowel function were significantly associated to QoL for men, and the bowel function was the only predictor of QoL for women. In multiple linear regression using a backward selection, poor bowel function impaired global QoL significantly in men (coefficient estimate at -0.39 with $P = .04$) and in women (-1.22 with $P = .0003$), as shown in Table VII. In women, age was associated with QoL (coefficient estimate at 0.57 with $P = .03$).

Discussion

The results of this survey highlight the notable functional consequences reported by RC survivors after SPS. Based on validated instruments, 40% of RC survivors had a major LARS that significantly impaired their quality of life. More interestingly, bowel dysfunction was the only predictor of QoL for such patients after

Table I
Comparison between responders and nonresponders patients according to their characteristics

	Responders n = 92 [%]	Nonresponders n = 111 [%]	P value
Age at surgery (mean, [SD]), y	60.7 (11.3)	62.5 (8.2)	.23
Age at test (mean, [SD]), y	67.2 (10.2)	69.0 (7.8)	.16
Sex			
Male	64 [69.6]	70 [63.1]	.33
Female	28 [30.4]	41 [36.9]	
Tumor location			
High	31 [33.7]	35 [31.5]	.95
Mid	45 [49.0]	56 [50.5]	
Low	16 [17.3]	20 [18.0]	
Pathologic T-staging			
pT0 – pT2	54 [58.7]	67 [60.4]	.81
pT3 – pT4	38 [41.3]	44 [39.6]	
Pathologic N-staging			
pN0	63 [68.5]	86 [77.5]	.15
pN1-2	29 [31.5]	25 [22.5]	
Pathologic TNM staging			
Stage 1	43 [46.7]	58 [52.3]	.35
Stage 2	20 [21.7]	28 [25.2]	
Stage 3	29 [31.5]	25 [22.5]	
Stage 4	0	0	
Type of surgery			
TME	62 [67.4]	76 [68.5]	.87
PME	30 [32.6]	35 [31.5]	
Neoadjuvant therapy			
Chemoradiation	46 [50.0]	56 [50.5]	.95
Short-course radiotherapy	0	0	
None	46 [50.0]	55 [49.5]	
Surgical approach			
Open	62 [67.4]	57 [51.3]	.10
Laparoscopy	22 [23.9]	41 [36.9]	
Conversion in open surgery	7 [7.6]	12 [10.8]	
Robotic	1 [1.1]	1 [0.9]	
Intersphincteric resection	27 [29.3]	21 [18.9]	.08
Anastomosis construction			
Straight anastomosis (end-to-end)	36 [39.0]	61 [54.9]	.06
Colonic Reservoir:			
side-to-end anastomosis	44 [48.0]	36 [32.5]	
Colonic J-pouch	12 [13.0]	14 [12.6]	
Anastomosis type			
Handsewn CAA	22 [23.9]	22 [19.8]	.48
Stapled CRA	70 [76.1]	89 [80.2]	
Stoma type			
Temporary ostomy	53 [57.6]	72 [64.9]	.29
None	39 [42.4]	34 [35.1]	
Adjuvant treatment			
None	59 [64.1]	84 [75.7]	.20
Chemotherapy	31 [33.7]	25 [22.5]	
Chemoradiotherapy	2 [2.2]	2 [1.8]	
Time since surgery (mean, [SD]), y	6.5 (3.9)	6.5 (2.2)	.89

CAA, coloanal anastomosis; CRA, colorectal anastomosis.

Table II
Results of bowel function (LARS score) for responder patients who underwent curative rectal resection

Overall population	No LARS (0–20) [%]	Minor LARS (21–29) [%]	Major LARS (30–42) [%]	P value	Missing data [%]	Total [%]
Whole population	31 [33.7]	22 [23.9]	38 [41.3]	NA	1 [1.1]	92 [100]
Sex						
Male	22 [34.4]	14 [21.9]	28 [43.7]	.71	0 [0]	64 [69.6]
Female	9 [32.1]	8 [28.6]	10 [35.7]		1 [3.6]	28 [30.4]
Mesorectal excision						
TME	14 [22.6]	17 [27.4]	30 [48.4]	.006	1 [1.6]	62 [67.4]
PME	17 [27.4]	5 [16.7]	8 [26.6]		0 [0]	30 [32.6]
Chemoradiation						
Chemoradiation	10 [21.7]	8 [17.4]	28 [60.9]	<.001	0 [0]	46 [50.0]
No chemoradiation	21 [45.7]	14 [30.4]	10 [21.7]		1 [2.2]	46 [50.0]
Anastomosis construction						
Straight anastomosis	13 [36.1]	10 [27.8]	13 [36.1]	.65	0 [0]	36 [39.1]
Colonic reservoir	18 [32.2]	12 [21.4]	25 [44.6]		1 [1.8]	56 [60.9]

NA, not applicable.

Table III
Results of urinary function (IPSS score for men) for responder patients who underwent curative rectal resection

IPSS score	Mild (1–7) [%]	Moderate (21–29) [%]	Severe (30–42) [%]	P value	Missing data [%]	Total [%]
Male population	46 [71.8]	15 [23.4]	1 [1.6]	NA	2 [3.2]	64 [100]
Mesorectal excision						
TME	28 [68.3]	10 [24.5]	1 [2.4]	.68	2 [4.8]	41 [64]
PME	18 [78.3]	5 [21.7]	0 [0]		0 [0]	23 [36]
Chemoradiation						
Chemoradiation	25 [73.5]	7 [20.1]	1 [2.9]	.56	1 [1.6]	34 [53.1]
No chemoradiation	21 [70.0]	8 [26.7]	0 [0]		1 [1.6]	30 [46.9]
Anastomosis construction						
Straight anastomosis	23 [76.7]	6 [20.0]	0 [0]	.66	1 [3.3]	30 [46.9]
Colonic reservoir	23 [71.9]	9 [28.1]	1 [3.1]		1 [3.1]	34 [53.1]

NA, not applicable.

Table IV
Results of urinary function (USP score for women) for responder patients who underwent curative rectal resection

USP score	Stress urinary incontinence mean score (SD)	Overactive Bladder mean score (SD)	Low stream mean score (SD)	Total score mean score (SD)	Missing data [%]	Total [%]
Female population	0.86 (1.6)	4.2 (3.4)	0.3 (0.7)	5.0 (4.6)	0 [0]	28 [100]
Mesorectal excision						
TME	0.9 (1.8)	4.1 (3.7)	0.4 (0.8)	5 (5.1)	0 [0]	21 [75.0]
PME	0.7 (1.1)	4.4 (2.4)	0.1 (0.4)	5.1 (3.1)		7 [25.0]
P value	.79	.83	.46	.95		
Chemoradiation						
No Chemoradiation	0.9 (1.7)	5.0 (3.5)	0.3 (0.6)	5.6 (4.9)	0 [0]	16 [57.1]
Chemoradiation	0.8 (1.6)	3.1 (3.2)	0.3 (0.9)	4.3 (4.3)		12 [42.9]
P value	.95	.15	.94	.49		
Anastomosis construction						
Straight anastomosis	0.2 (0.4)	3.7 (1.6)	0.2 (0.4)	3.8 (1.8)	0 [0]	6 [21.4]
Colonic reservoir	1 (1.8)	4.3 (2.6)	0.4 (0.8)	5.4 (5.1)		22 [78.6]
P value	.25	.69	.56	.48		

Table V
Results of sexual function (IIEF score for men) for responder patients who underwent curative rectal resection

IIEF score	Severe erectile dysfunction (5–10) [%]	Moderate erectile dysfunction (11–15) [%]	Mild erectile dysfunction (16–20) [%]	No erectile dysfunction (21–25) [%]	NA (1–4) [%]	P value	Missing data [%]	Total [%]
Male population	13 [20.3]	8 [12.5]	8 [12.5]	6 [9.4]	25 [39.0]	NA	4 [6.3]	64 [100]
Mesorectal excision								
TME	10 [24.3]	5 [12.2]	4 [9.7]	4 [9.7]	16 [39.0]	.80	2 [4.8]	41 [64.0]
PME	3 [13.0]	3 [13.0]	4 [17.4]	2 [8.7]	9 [39.2]		2 [8.7]	23 [36.0]
Chemoradiation								
No chemoradiation	5 [16.6]	4 [13.3]	2 [6.7]	3 [10.0]	14 [46.7]	.59	2 [6.7]	30 [46.9]
Chemoradiation	8 [23.5]	4 [11.8]	6 [17.7]	3 [8.8]	11 [32.3]		2 [5.9]	34 [53.1]
Anastomosis construction								
Straight anastomosis	5 [16.6]	5 [16.6]	4 [13.3]	4 [13.3]	9 [30.2]	.52	3 [10.0]	30 [46.9]
Colonic reservoir	8 [23.5]	3 [8.8]	4 [11.8]	2 [5.9]	16 [47.1]		1 [2.9]	34 [53.1]

NA, not applicable.

adjustment on age and different parts of QoL (urinary and sexual function).

Although numerous studies have explored the impact of RC treatments on QoL,¹⁰ they have often been limited by the duration of follow-up. However, a large proportion of the increasing number of RC survivors have to date been living >5 years after treatment. In contrast to many studies including RC survivors,¹⁰ we used specific validated questionnaires for both bowel and genitourinary functions. In our study, 40% of RC survivors experienced major LARS. Three studies have previously used the LARS score to evaluate bowel function in RC survivors with a long-term follow-up. Bregendahl et al found that 41% of patients experienced major LARS after a median of 54 months.²⁹ Based on the outcome of a randomized multicenter trial, Chen et al reported that 46% of patients had major LARS at 14 years.³⁰ Consistent with previous studies, we

found a strong relationship between neoadjuvant radiation therapy and major LARS, and between TME and major LARS.^{6,29,30}

We also found a strong association in multivariable analysis between severe bowel dysfunction and QoL, especially regarding global health status. Our study is not the first to demonstrate an association between LARS score and QoL,³¹ but it is the first to evaluate all functional sequelae (bowel and genito-urinary) and QoL (global and specific) at the same time and in a high-resolution, population-based study.³² This strong association is even more important in that the prevalence of major LARS does not change over time.³³ QoL was significantly impaired by severe bowel dysfunction (LARS score ≥ 30) instead of sexual or urinary dysfunction, based on the 7 validated questionnaires used. Consequently, it will be relevant to predict early bowel dysfunction severity, based on predictive factors identified in the literature,

Table VI
Results of sexual function (FSFI score for women) for responder patients who underwent curative rectal resection

FSFI score	FSFI	Desire	Arousal	Lubrication	Orgasm	Satisfaction	Pain	Total [%]
Female population	12.4(12.0)	2.5(1.2)	2.0(2.0)	2.2(2.5)	2.3(2.5)	2.1(0.8)	2(2.5)	28 [100]
Missing data [%]	4 [14]	4 [14]	4 [14]	3 [11]	3 [11]	8 [29]	3 [11]	NA
Mesorectal excision								
TME	13.5 (13.1)	2.4 (1.3)	1.8 (2.2)	2.2 (2.7)	2.2 (2.7)	3.6 (2.3)	1.9 (2.6)	17 [70.8]
PME	16 (9.6)	2.8 (0.9)	2.3 (1.8)	2.3 (2.0)	2.5 (2.0)	3.7 (1.9)	2.3 (2.1)	7 [29.2]
P value	.65	.45	.60	.91	.81	.91	.67	
Chemoradiation								
Chemoradiation	13.5 (13.6)	2.6 (1.2)	1.9 (1.9)	2.3 (2.4)	2.3 (2.4)	3.9 (2.1)	2.2 (2.5)	9 [37.5]
No chemoradiation	14.7 (11.4)	2.5 (1.3)	2.0 (2.3)	2.1 (2.7)	2.1 (2.7)	3.3 (2.2)	1.7 (2.5)	15 [62.5]
P value	.82	.86	.90	.82	.86	.51	.61	
Anastomosis construction								
Straight anastomosis	13.9 (10.3)	2.6 (1.0)	1.3 (1.6)	2.6 (2.8)	2.3 (2.3)	3.5 (2.4)	2.0 (2.7)	5 [20.8]
Colonic reservoir	14.3 (12.7)	2.5 (1.3)	2.1 (2.1)	2.1 (2.5)	2.2 (2.6)	3.7 (2.1)	2.0 (2.5)	19 [79.2]
P value	.95	.97	.47	.72	.95	.89	1	

dysf., dysfunction; NA, not applicable.

Table VII
Results of simple and multiple linear regression (using backward selection) showing global quality of life score based on functional sequelae scores in men and women

	Men				Women			
	Simple linear regression		Multiple linear regression		Simple linear regression		Multiple linear regression	
	Coefficient estimate	P Value	Coefficient estimate	P Value	Coefficient estimate	P Value	Coefficient estimate	P Value
Age	0.14	.62	—	—	0.42	.18	0.57	.03
Bowel function	−0.39	.04	−0.39	.04	−1.09	.0006	−1.22	.0003
Urinary function	−0.84	.05	—	—	−0.51	.57	—	—
Sexual function	0.42	.17	—	—	0.44	.24	—	—

such as the POLARS score.³⁴ Furthermore, this individualized strategy may help us to guide our treatment decision, by avoiding neoadjuvant radiotherapy in high rectal lesions or in middle rectal lesions staged T3a/b³⁵ or by performing abdominoperineal excision with permanent stoma instead of sphincter-sparing surgery with intersphincteric resection in older patients who have ultralow rectal lesions. However, the POLARS score has not been validated in a French population, and there are several important factors that it does not control, such as socioeconomic status and comorbidities. We have recently reported that the prevalence of sphincter-sparing surgery might be influenced by socioeconomic deprivation.³⁶ In addition, better preoperative patient education and counselling might reduce symptoms and improve QoL.^{37,38} A detailed algorithm has been suggested for managing anterior resection syndrome based on a review of the literature.⁵

An alternative strategy for high-risk patients is the “watch-and-wait” policy, which causes fewer functional problems than rectal resection. However, one-third of the patients included in this strategy still report major LARS symptoms.³⁹ Although there is to date insufficient evidence to draw firm conclusions about the oncologic safety of this approach, this “watch-and-wait” strategy will be part of the future management of patients with rectal cancer.

In addition, the strong correlation between major LARS and poor QoL may lead to a definitive stoma. According to several studies, a definitive stoma will be required in = 1 patient out of 5 at 10 years owing to perianastomotic septic complications, fecal incontinence, and local recurrence.^{40,41} The responders with major LARS are managed to date according to our decisional algorithm.⁵ Thus, surgery and permanent stoma are indicated as a last resort, but only after ruling out a local recurrence. Most of our RC survivors experienced genitourinary sequelae, a finding in keeping with other studies using validated scoring systems.^{7,18,32,42}

The major strength of this study is the consistency of the design. This was a high-resolution registry study based on a general

population regardless of the medical center with an exhaustiveness close to 100%. To avoid any potential bias on QoL or dysfunctions, only patients treated with curative intention and free of cancer disease were included. Moreover, a minimum 2-year follow-up period after stoma reversal was used as an inclusion criterion in order for patients to experience the potential functional improvements that may be observed in this period, as described by several authors.^{29,31} Another strength is that QoL, bowel, and genitourinary functions were studied with well-known and internationally validated questionnaires and scores. In a recent review, the EORTC questionnaires were shown to be the best health-related QoL tools for colorectal cancer patients.⁴³

However, there are also some limitations. First, this survey was cross-sectional and not longitudinal. Nevertheless, cross-sectional mapping of sequelae and QoL is a necessary step before making a longitudinal assessment on a large scale. However, our results were based on a population-based cancer registry and may be generalizable to all patients undergoing rectal cancer surgery. On the other hand, the longitudinal prospective studies with both pre- and posttreatment scores were derived from a “convenience cohort” of surviving rectal cancer treated in a single dedicated center.^{42,44,45} Recent findings highlight the difficulty of conducting these prospective studies, which were closed before reaching the target sample size.

Second, the high incidence of sexual dysfunction reported in our survey may be attributed not only to the use of validated instruments to assess dysfunction, but also to the inclusion of patients with probable preexisting sexual dysfunction before the rectal cancer treatment. However, we have recently reported that de novo urinary dysfunction was observed in nearly 33% of patients and sexually dysfunction resulted in de novo cessation of sexual activity in 28% of men and 18% of women.⁷

Third, the response rate was quite low, which might bias the results. This low response rate may be explained by both the strict inclusion criteria and the high number of validated questionnaires

used. Moreover, questionnaires on sexuality may be very intrusive for patients, especially for women. Even if the comparison between responders and nonresponders did not show any significant difference, we cannot definitively rule out that nonresponders were more satisfied than responders. This may limit the determination of the effect of the treatment on genitor-urinary functioning. Regarding our responders, more than two-thirds were male with a mean age of 61 years at surgery. According to statistics, 52% of elderly men may have varying degrees of sexual dysfunction.⁴⁶ This rate may partially explain our high incidence of sexual dysfunction. Moreover, rectal replacement with straight colorectal anastomosis was more frequent in the nonresponders. However, it seems to date that the formation of a neo-rectal pouch (ie, colonic J pouch or side-to-end anastomosis) provides advantages compared with a straight colorectal anastomosis only in the first year after surgery, as suggested by both a recent meta-analysis and a prospective randomized controlled trial.^{47,48} In our survey, bowel continuity was restored in included patients for more than 24 months to avoid a bias. It was essential that responders and nonresponders were comparable in our survey according to predictive factors for a high LARS score (ie, age, sex, tumor location, preoperative radiotherapy and TME compared with PME).³⁴

Finally, the QoL scores of RC patients were not compared with those of the general population in France. Unfortunately, our population-based study was not designed to evaluate the pretherapeutic QOL or LARS score. Theoretically, normative data from the general population may be useful and can serve as proxy baseline data. To our knowledge, very few normative data about QOL or LARS score are available in the literature. According to a recent study, $\leq 19\%$ of females and 10% of males without a rectal cancer experienced a major LARS score.⁴⁹ In our population-based cancer registry, we reported LARS scores 2 to 4 times higher than those reported in the general population. In the future, it will be relevant to explore bowel function and QoL using validated instruments in the French population.

In summary, the results of this survey suggest that severe bowel dysfunction occurs in 40% of RC survivors. Despite a high prevalence of sexual dysfunction, poor QoL was mainly correlated with the severity of bowel dysfunction. Although these findings should be interpreted with caution because of several limitations, it is important to inform patients about the potential functional outcome of their surgery in terms of QoL and oncologic prognosis.

Acknowledgement

We would like to thank Therese Juul (Aarhus University Hospital, Department of Surgery, Aarhus, Denmark) for her help and authorization to use a French version of the LARS score.

Conflict of interest

The authors have indicated that they have no conflict of interest regarding the content of this article.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.04.007>.

References

1. Ferlay J, Stellerova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–1403.
2. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017: colorectal Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:177–193.
3. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis*. 2017;19:115–122.
4. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg*. 2005;241:465–469.
5. Alves A. [Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. How can we reduce therapeutic sequelae and preserve quality of life?]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(Spec No 1):1552–62, 1595–97.
6. Sarcher T, Dupont B, Alves A, et al. Anterior resection syndrome: what should we tell practitioners and patients in 2018? *2018;155:383–391*.
7. Abdelli A, Tillou X, Alves A, et al. Genito-urinary sequelae after carcinological rectal resection: what to tell patients in 2017. *J Visc Surg*. 2017;154:93–104.
8. Wiltink LM, Marijnen CAM, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. A comprehensive longitudinal overview of health-related quality of life and symptoms after treatment for rectal cancer in the TME trial. *Acta Oncologica*. 2016;55:502–508.
9. Krouse RS, Wendel CS, Garcia DO, et al. Physical activity, bowel function, and quality of life among rectal cancer survivors. *Qual Life Res*. 2017;26:313–342.
10. Giandomenico F, Gavaruzzi T, Lotto L, et al. Quality of life after surgery for rectal cancer: a systematic review of comparisons with the general population. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:1227–1242.
11. Lai X, Wong FKY, Ching SSY. Review of bowel dysfunction of rectal cancer patients during the first five years after sphincter-preserving surgery: a population in need of nursing attention. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17:681–692.
12. Bryant CL, Lunniss PJ, Knowles CH, et al. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol*. 2012;13:e403–e408.
13. Emmertsen KJ, Laurberg S, the Rectal Cancer Function Study Group. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer: quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100:1377–1387.
14. Chapman SJ, Bolton WS, Corrigan N, et al. A cross-sectional review of reporting variation in postoperative bowel dysfunction after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:240–247.
15. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*. 2012;255:922–928.
16. Chen TY-T, Emmertsen KJ, Laurberg S. What are the best questionnaires to capture anorectal function after surgery in rectal cancer? *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2015;11:37–43.
17. Chen TY-T, Emmertsen KJ, Laurberg S. Bowel dysfunction after rectal cancer treatment: a study comparing the specialist's versus patient's perspective. *BMJ Open*. 2014;4:e003374.
18. Celentano V, Cohen R, Warusavitarne J, et al. Sexual dysfunction following rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32:1523–1530.
19. Walming S, Asplund D, Block M, et al. Patients with rectal cancer are satisfied with in-hospital communication despite insufficient information regarding treatment alternatives and potential side-effects. *Acta Oncologica*. 2018;1–7.
20. Sun V, Grant M, Wendel CS, et al. Sexual function and health-related quality of life in long-term rectal cancer survivors. *J Sex Med*. 2016;13:1071–1079.
21. Wallner C, Lange MM, Bonsing BA, et al. Causes of fecal and urinary incontinence after total mesorectal excision for rectal cancer based on cadaveric surgery: a study from the cooperative clinical investigators of the dutch total mesorectal excision trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:4466–4472.
22. Böhm G, Kirschner-Hermanns R, Decius A, et al. Anorectal, bladder, and sexual function in females following colorectal surgery for carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:893–900.
23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365–376.
24. Whistance RN, Conroy T, Chie W, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45:3017–3026.
25. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
26. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. International validation of the low anterior resection syndrome score. *Ann Surg*. 2014;259:728–734.
27. Haab F, Richard F, Amarenco G, et al. Comprehensive evaluation of bladder and urethral dysfunction symptoms: development and psychometric validation of the urinary symptom profile (USP) questionnaire. *Urol*. 2008;71:646–656.
28. Rosen C, Brown J, Heiman S, et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26:191–208.
29. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, et al. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis*. 2013;15:1130–1139.
30. Chen TY-T, Wiltink LM, Nout RA, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14:106–114.
31. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:585–591.
32. Kauff DW, Lang H, Kneist W. Risk factor analysis for newly developed urogenital dysfunction after total mesorectal excision and impact of pelvic

- intraoperative neuromonitoring—a prospective 2-year follow-up study. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:1038–1047.
33. Pieniewski EHA, Palmer GJ, Juul T, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life after sphincter-sparing rectal cancer surgery: a long-term longitudinal follow-up. *Dis Col Rect*. 2019;62:14–20.
 34. Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ, et al. Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score. *Gut*. 2017;67:688–696.
 35. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement_4):iv263–iv263.
 36. Dolet N, Bouvier V, Eid Y, et al. Influence of social deprivation and remoteness on the likelihood of sphincter amputation for rectal cancer: a high-resolution population-based study. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34:927–931.
 37. Fink C, Diener MK, Bruckner T, et al. Impact of preoperative patient education on prevention of postoperative complications after major visceral surgery: study protocol for a randomized controlled trial (PEDUCAT trial). *Trials*. 2013;14:271.
 38. Ward S, Donovan H, Gunnarsdottir S, et al. A randomized trial of a representational intervention to decrease cancer pain (RIDCancerPain). *Health Psychol*. 2008;27:59–67.
 39. Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, et al. Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: watch-and-wait policy versus standard resection—a matched-controlled study. *Dis Col Rect*. 2017;60:1032–1040.
 40. Dinnewitzer A, Jäger T, Nawara C, et al. Cumulative incidence of permanent stoma after sphincter preserving low anterior resection of mid and low rectal cancer. *Dis Col Rect*. 2013;56:1134–1142.
 41. Celerier B, Denost Q, Van Geluwe B, et al. The risk of definitive stoma formation at 10 years after low and ultralow anterior resection for rectal cancer. *Col Dis*. 2016;18:59–66.
 42. Adam J-P, Denost Q, Capdepon M, et al. Prospective and longitudinal study of urogenital dysfunction after proctectomy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:822–830.
 43. Wong CKH, Chen J, Yu CLY, et al. Systematic review recommends the European Organization for Research and Treatment of Cancer colorectal cancer-specific module for measuring quality of life in colorectal cancer patients. *J Clin Epidemiol*. 2015;68:266–278.
 44. Attaallah W, Ertekin SC, Yegen C. Prospective study of sexual dysfunction after proctectomy for rectal cancer. *Asian J Surg*. 2018;41:454–461.
 45. Dulskas A, Samalavicius NE. A prospective study of sexual and urinary function before and after total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:1125–1130.
 46. Chen L, Shi G, Huang D, et al. Male sexual dysfunction: a review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention. *Biomed Pharmacother*. 2019;112:108585.
 47. Hüttner FJ, Tenckhoff S, Jensen K, et al. Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2015;102:735–745.
 48. Marti WR, Curti G, Wehrli H, et al. Clinical outcome after rectal replacement with side-to-end, colon-J-pouch, or straight colorectal anastomosis following total mesorectal excision: a Swiss prospective, randomized, multicenter trial (SAKK 40/04). *Ann Surg*. 2018;269:827–835.
 49. Juul T, Elfeki H, Christensen P, et al. Normative data for the low anterior resection syndrome score (LARS Score). *Ann Surg*. [Epub ahead of print]

5. Discussion

Les résultats de cette étude suggèrent que près de 2/3 des patients avec un CR souffrent de séquelles fonctionnelles digestives et 4/5 de séquelles fonctionnelles génito-urinaires. Le seul facteur prédictif d'altération de la QdV était la présence de séquelles digestives après ajustement sur l'âge et les autres séquelles (urinaire et génitales).

Si plusieurs études ont déjà suggéré une association significative entre un score LARS élevé et une altération de la QdV, cette étude a évalué la prévalence de ces séquelles fonctionnelles (intestinales et génito-urinaires) et la QdV (globale et spécifique) dans une étude de population à haute résolution. Cette association significative entre le LARS score et la QdV est d'autant plus importante que la prévalence de la sévérité du score LARS ne change pas avec le temps [136]. Ainsi, dans notre étude, près de 40% des patients avec un SRA souffraient d'une forme sévère. Une meilleure connaissance de la prévalence et de la sévérité du SRA pourrait permettre à l'avenir une prise en charge précoce et adaptée des patients comme le rapporte une mise au point récente [73]. Les auteurs danois du LARS score ont développé un score prédictif pré-opératoire appelé POLARS score [139]. L'idée est de pouvoir en pré-opératoire prédire la dysfonction digestive du patient, cette stratégie individualisée permettant de mieux informer le patient et de mieux guider la décision thérapeutique partagée [140]. Ainsi on pourrait choisir l'AAP avec stomie définitive plutôt que la résection inter-sphinctérienne chez les patients à très haut risque de score LARS sévère. Une meilleure éducation et communication préopératoire avec les patients pourrait aider à réduire les séquelles fonctionnelles et améliorer la QdV [141-142]. À notre connaissance, le score POLARS n'a pas été validé à ce jour dans la population française.

La plupart des survivants de RC dans notre étude ont présenté des séquelles génito-urinaires, un résultat en accord avec d'autres études utilisant des systèmes de notation validés [74,143]. L'incidence élevée de dysfonctionnement sexuel rapportée dans notre étude peut être attribuée

non seulement à l'utilisation d'instruments validés pour évaluer le dysfonctionnement, mais aussi à l'inclusion de patients ayant probablement un dysfonctionnement sexuel préexistant avant le traitement du CR. Cependant, nous avons récemment rapporté que des dysfonctionnements urinaires de novo étaient observés chez près de 33% des patients et que les dysfonctionnements sexuels entraînaient un arrêt de novo de l'activité sexuelle chez 28% des hommes et 18% des femmes [74].

La force majeure de cette étude est qu'il s'agit d'une étude de registre à haute résolution basée sur une population générale, indépendamment du centre médical, avec une exhaustivité proche de 100 %. Pour éviter tout biais potentiel sur la QdV ou les dysfonctionnements, seuls les patients traités de manière curative et ceux exempts de toute récurrence cancéreuse ont été inclus. De plus, une période minimale de suivi de 2 ans après la fermeture de la stomie était utilisée comme critère d'inclusion afin que les patients puissent bénéficier des améliorations fonctionnelles potentielles qui peuvent être observées au cours de cette période, comme décrit par plusieurs auteurs [136-137]. Un autre point fort est que la QdV, les fonctions intestinales et génito-urinaires ont été étudiées avec des questionnaires et des scores bien connus et validés au niveau international.

Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des limites inhérentes au design de l'étude. Premièrement, cette enquête est transversale et non longitudinale ce qui ne nous a pas permis de voir l'évolution des séquelles et de la QdV évoluer au cours de la vie "post-opératoire" des patients. Néanmoins, la cartographie transversale des séquelles et de la QdV est une étape nécessaire avant de procéder à une évaluation longitudinale à grande échelle qui implique la mise en place de moyens considérables et durables dans le temps.

Deuxièmement, le taux de réponse assez faible dans notre étude pourrait avoir biaisé les résultats. Toutefois, les patients répondeurs et non-répondeurs étaient comparables sur leurs caractéristiques cliniques. Ce faible taux de réponse peut s'expliquer par le nombre élevé de

questionnaires utilisés et, enfin, la thématique abordée pouvant être jugée comme "invasive" par les patients (érection, vie sexuelle..). Ainsi, le questionnaire sur la sexualité pourrait être très intrusif pour les patients, surtout pour les femmes. Nous ne pouvons pas exclure également que les non-répondeurs étaient plus satisfaits que les répondeurs. Troisièmement, les scores de QdV des patients atteints de RC n'ont pas été comparés à ceux de la population générale française. Les données normatives de la population générale sont utiles et peuvent servir de données de référence pour les études sur les patients atteints de cancer du rectum. Malheureusement, notre étude « en population réelle » n'a pas été conçue pour évaluer la QdV pré-thérapeutique ou le score LARS. Il sera pertinent d'explorer les séquelles digestives et la QdV en utilisant des instruments validés dans la population générale française. À notre connaissance, une seule étude (danoise) a présenté pour la première fois des données normatives pour le score LARS. Bien que 19% des femmes et 10% des hommes au sein d'une population danoise présentaient un SRA majeur [144], aucune conclusion ne peut être tirée, car la qualité de vie n'a pas été mesurée dans cette étude.

Enfin, nous avons dû utiliser une traduction française du LARS score bien que celui-ci ne soit pas encore validé en langue française et cela constitue une limite d'ordre méthodologique à notre travail.

En résumé, les résultats de cette enquête suggèrent que des séquelles digestives sévères surviennent chez 40% des survivants de CR. Malgré une prévalence élevée de dysfonctionnement sexuel, la mauvaise QdV était principalement corrélée à la sévérité des séquelles digestives. D'après cette étude il nous apparaît primordial de discuter des résultats fonctionnels avec les patients, et ce, dès la période préopératoire afin de pouvoir proposer une prise en charge holistique et optimale des séquelles survenant à long terme. Cela passe aussi par une amélioration des procédés de dépistage de ces séquelles comme la validation du LARS score en langue française.

Chapitre 5 : Vers une validation en langue française d'un score de séquelles fonctionnelles digestives : le LARS Score

1. Rationnel de l'étude

Avec le développement de la CS, sont apparues des séquelles fonctionnelles anorectales, polymorphes et hétérogènes, regroupées sous le terme du SRA. Considéré initialement comme inhérent aux traitements, le SRA est devenu, de par sa fréquence et sa sévérité, un enjeu thérapeutique majeur [129-130,136]. Sa prévalence et sa sévérité sont imprécises en raison de l'hétérogénéité des outils de mesure, disponibles dans littérature. Depuis 2012, on dispose du LARS score développé et validé au Danemark, qui permet d'appréhender la complexité de ce SRA et de mesurer son impact sur la QdV des patients [130,145]. Il inclue 5 items : l'incontinence aux gaz, l'incontinence aux selles liquides, la fréquence des selles, la fragmentation et l'impériosité. Selon les résultats (score compris entre 0 et 42), le SRA est soit absent (score ≤ 20), soit mineur ($21 < \text{score} < 29$), soit majeur (score ≥ 30). Traduit et validé dans plusieurs langues d'Europe de l'ouest (Anglais, Allemand, Suédois, Espagnol) et dans le monde (Chinois), le « LARS score » n'est actuellement pas validé en langue française [146-147]. Le but de cette étude est de présenter la méthodologie de validation psychométrique du LARS score en langue française. Ce projet a obtenu un financement de l'INCA en 2017 au programme hospitalier de recherche clinique.

2. Protocole de validation du LARS score en langue française

2.1. Inclusion

Sont inclus, les patients majeurs opérés d'un CR entre 2007 et 2015, vivants sans récurrence (locale et à distance), 2 ans après la CS ou la fermeture de stomie. Sont exclus, les patients avec stomie, définitive ou non, au moment de l'inclusion. Les patients éligibles ont été identifiés à l'aide des bases de données des centres participants. Cette étude est actuellement réalisée sous l'égide du GRECCAR qui permet la faisabilité de l'inclusion de nombreux patients.

2.2. Traduction en langue française

Après avoir obtenu l'accord des auteurs danois, l'adaptation culturelle a été effectuée selon la méthode de la traduction-rétro-traduction. Le questionnaire français- LARS a été élaboré en traduisant les questions en français. Cette tâche a été effectuée par deux traducteurs indépendants de langue maternelle française. Les deux traducteurs ont vérifié et discuté les deux traductions uniquement en cas d'incohérence et ont établi une seule version française préliminaire. Par la suite, la version française a été retraduite en anglais par deux traducteurs professionnels indépendants ; tous deux parlant couramment le français et l'anglais et tous deux ayant l'anglais comme langue maternelle. Les deux versions de la rétro-traduction sont comparées entre elles ainsi qu'avec la version initiale. Après quelques ajustements mineurs, une version française finale a été établie et envoyée aux auteurs originaux pour approbation.

2.3. Validité et reproductibilité

Le « LARS score » a fait l'objet d'une validation psychométrique suite à sa traduction en langue française. Le questionnaire ainsi obtenu en langue française, validé au préalable par les auteurs danois, a été envoyé avec une notice explicative par voie postale, à 100 patients représentatifs de l'étude afin de s'assurer de l'absence de difficultés à sa compréhension. La méthode dite du test/re-test va être utilisée afin de vérifier sa reproductibilité. Un nombre de

400 patients recevra et remplira le questionnaire à deux reprises, dans des conditions similaires, à un intervalle de 7 à 14 jours, ce qui permettra de vérifier la similitude des résultats et la stabilité du questionnaire. Tous les patients éligibles seront alors invités à participer à l'étude en recevant par courrier postal, le « LARS score » ainsi que les questionnaires de qualité de vie de EORTC, le général (QLQ-C30) et celui spécifique dédié au cancer colorectal (QLQ-CR29). La convergence interne du « LARS score » sera déterminée à l'aide de tests de corrélation. La valeur discriminante du « LARS score » sera déterminée en comparant les résultats en fonction des facteurs de risque du SRA (sexe, âge, hauteur tumorale, RT, stomie temporaire et délai de suivi). La sensibilité et la spécificité pour un score mineur ou majeur du LARS score seront évaluées.

2.4. Analyses statistiques

La consistance interne est ici calculée sous la forme du coefficient alpha de Cronbach. Il s'agit d'un coefficient de corrélation entre le score vrai et le score issu de l'instrument (c'est-à-dire la mesure).

La sensibilité des items est explorée par la recherche d'un effet plancher ou d'un effet plafond : il s'agit de la tendance d'un ensemble de données à se stabiliser autour d'un score maximum (effet plafond) ou d'un score minimum (effet plancher). On recherche donc la proportion de réponses dans les scores hauts ou bas par appréciation visuelle sur diagramme de distribution.

La validité interne est explorée par des analyses factorielles et des analyses en composante principale. La correspondance des réponses à chacun des items du LARS score pour chacun des patients représente une problématique multivariée dont les données sont difficilement exploitables et concevables sous la forme d'un tableau brut.

L'analyse en composante principale permet d'en extraire de nouvelles dimensions plus accessibles à notre entendement et de faire la synthèse de ces informations sous forme

graphique, avec la plus petite perte d'information possible. Les composantes principales sont de nouvelles variables, indépendantes, combinaisons des variables initiales, possédant une variance maximale. Chaque composante principale peut être décrite par sa direction (vecteur propre) et la longueur (valeur propre).


La sensibilité et la spécificité du french-Lars score dans la détermination de l'impact sur la qualité de vie seront estimées à l'aide d'une courbe ROC (Receiver operating characteristic).

La corrélation entre le score LARS validé et les questionnaires de QdV sera estimée par un coefficient de corrélation de Pearson.

2.5. Accord de comité d'éthique

Cette étude est supportée financièrement par une subvention du ministère de la santé sous la forme de l'acceptation d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC K17- 031) dont le promoteur institutionnel est le CHU de Caen. Secondairement, l'étude a été présentée à un comité d'éthique national de type : Comité de protection des personnes, et l'accord a été obtenu en amont de l'inclusion des patients. Une fois cet accord obtenu, un enregistrement sur le site [clinical.trials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ID: NCT03569488) a ensuite été réalisé.

BMJ Open 'French LARS score': validation of the French version of the low anterior resection syndrome (LARS) score for measuring bowel dysfunction after sphincter-preserving surgery among rectal cancer patients: a study protocol

Yassine Eid ^{1,2,3}, Véronique Bouvier,^{2,4} Olivier Dejardin,^{2,3} Benjamin Menahem,¹ Fabien Chaillot,³ Yannick Chene,³ Jean Jacques Dutheil,³ Therese Juul,⁵ Rémy Morello,^{3,6} Arnaud Alves^{1,2,3}

To cite: Eid Y, Bouvier V, Dejardin O, et al. 'French LARS score': validation of the French version of the low anterior resection syndrome (LARS) score for measuring bowel dysfunction after sphincter-preserving surgery among rectal cancer patients: a study protocol. *BMJ Open* 2020;**10**:e034251. doi:10.1136/bmjopen-2019-034251

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034251>).

Received 12 September 2019
Revised 13 January 2020
Accepted 14 January 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Yassine Eid;
eidyassine@hotmail.fr

ABSTRACT

Introduction Many bowel problems following low anterior resection (LAR) for rectal cancer considerably impair the quality of life (QoL) of patients. The LAR syndrome (LARS) scale is a self-report questionnaire to identify and assess bowel dysfunction after rectal cancer surgery. It has been translated and validated in several languages but not in French (metropolitan French). The primary objective is to adapt the LARS scale to the French language (called French-LARS score) and to assess its psychometric properties. Secondary objectives are to assess both the prevalence and severity of LARS and to measure their impact on QoL.

Methods and analysis A French multicentre observational cohort study has been designed. The validation study will include translation of the LARS scale following the current international recommendations, assessment of its reliability, convergent and discriminant validities, sensitivity, internal consistency, internal validity and confirmatory analyses. One thousand patients will be enrolled for the analyses. The questionnaire will be initially administered to the first 100 patients to verify the adequacy and degree of comprehension of the questions. Then reproducibility will be investigated by a test-retest procedure in the following 400 patients.

An analysis will be conducted to determine the correlation between the LARS score and the Quality of Life Questionnaire (QLQ; European Organization for Treatment and Research of Cancer's QLQ-C30, QLQ-CR29). Risk factors linked to QoL deterioration will be identified and their impact will be measured. This study will meet the need for a validated tool to improve patient care and QoL.

Ethics and dissemination The institutional review board of the University Hospital of Caen and the ethics committee (CPP Nord Ouest I, 25 January 2019) approved the study.

Trial registration number NCT03569488.

Strengths and limitations of this study

- The validation of the French version of the low anterior resection syndrome (LARS) score (the French-LARS score) will allow the use of a scientific instrument to assess both the prevalence and severity of LARS in French language.
- The French-LARS study is a multicentre cohort study of patients with rectal cancer included from 34 units of colorectal surgery in France.
- Limitations include the use of non-probability sampling, which is expected to impose selection bias.

BACKGROUND

Rectal cancer management

In recent years, progress in the multimodal treatments of rectal cancer (RC) has improved local disease control and increased the survival rate (up to 50% survival at 5 years).^{1,2} At the same time, the evolution of surgical techniques and the achievement of a 1 cm distal margin below the tumour have pushed back the limits of sphincter-preserving surgery (SPS) without impairing oncological prognosis.^{3,4} Up to 80% of patients with RC undergo SPS.⁵ The assessment of RC outcome has traditionally focused on morbidity rate, tumour recurrence and survival, while functional sequelae (ie, bowel and/or genitourinary impairment) have long been regarded as inherent to the nature of RC treatments.^{6,7} However, with improved surgical outcomes, we and others have observed a rising number of RC survivors who live with numerous potential side effects and, eventually, an impaired quality of life (QoL).⁶⁻⁹ Therefore,



bowel function, like QoL, has become an increasingly important focus of care.¹⁰

Bowel dysfunction following SPS

It is widely accepted that as many as 50%–90% of patients who undergo SPS will have a subsequent change in bowel habit.^{11 12} The wide spectrum of bowel symptoms after resection with SPS has been termed the ‘low anterior resection syndrome (LARS)’. The prevalence and severity of LARS remain difficult to assess. Several authors still consider faecal incontinence to be the foremost intestinal sequela, underscoring the impact of urgency and impaired evacuation.

LARS is defined as follows: frequent bowel movements (increased number of stools during the day and/or night); clustering (repeated passage of several stools over a few hours, sometimes requiring the patient to defecate four of five times in 1–2 hours); disorders of continence from minimal gas leaks or staining to debilitating faecal incontinence and faecal urgency and urgency (inability to prevent defecation for >15 min when the need arises).^{11 12} These symptoms usually appear immediately after surgery, become most pronounced during the first few months, improve somewhat thereafter and reach a steady state after approximately 1–2 years.^{11 12} Recently, a pragmatic definition of LARS has been proposed: ‘disordered bowel function after rectal resection, leading to a detriment in quality of life (QoL)’.¹³

Rationale for using the LARS score

Although many questionnaires or instruments have been used to assess the impact of LARS on QoL, a recent systematic review and meta-analysis observed that 65% of the studies included did not use a validated assessment instrument.¹⁴ Furthermore, there is a wide range of assessment tools, including single examinations and different scoring systems, such as the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) score, the bowel function instrument (BFI) and the Wexner, St Marks and Female Sexual Function Index (FSFI) scores. Most of the instruments used to assess bowel function measure faecal incontinence but leave aside other symptoms that have been shown to have a more significant correlation with QoL, such as clustering and urgency.¹⁵ Since 2012, a group of Danish authors has developed and validated a five-item instrument for the evaluation of LARS: the LARS score.¹⁶ The items are incontinence for flatus or for liquid stool, frequency of bowel movements, clustering of stools and urgency. It allows the categorisation of patients into three groups: no LARS (0–20 points), minor LARS (21–29 points) and major LARS (30–42 points).¹⁶ To date, it is the best questionnaire for capturing anorectal postoperative function. When faecal incontinence is the major concern, the Wexner, St Marks or FSFI scores are adequate, the latter being the most sound from a methodological viewpoint. While the MSKCC-BFI is the best questionnaire for evaluating LARS, its use is complex. For this reason, the LARS score is currently used preferentially for

first-line evaluation.¹⁵ Its ability to reflect the impact of bowel dysfunction on QoL was proven in its initial validation and subsequently through its association with the European Organization for Treatment and Research of Cancer (EORTC) QLQ-C30 scale.¹⁷ In clinical settings, its severity categories (no LARS, minor LARS and major LARS) can facilitate rapid identification of patients most in need of treatment. Patients with major LARS reported seriously compromised QoL and significantly worse QoL compared with those with no/minor LARS. Consequently, half of the patients restricted their diet and limited their social activity.¹⁷ In addition to the original Danish version, the LARS score has been translated into English, Dutch, Swedish, Spanish, German and Chinese and can potentially be used widely.^{18–20}

Hypothesis and objectives of the investigations

Both the adoption of a uniform definition of LARS and the consistent use of the same questionnaire allow researchers to pool and compare the results of different studies and institutions. However, a validated French version of the LARS score is not yet available.

The main objective therefore will be to adapt and validate the LARS scale questionnaire to the French language (called French-LARS score) and assess its psychometric properties. Secondary objectives are to assess both the prevalence and severity of LARS and to measure their impact on QoL.

METHODS

Study design

The French-LARS study is an observational, multicentre, cohort study of patients with rectal cancer who have undergone curative sphincter-preserving surgery with partial or total mesorectal excision. Patients are included from 34 units of colorectal surgery in France (see list of participating centres in the Acknowledgements section). The study has been approved by the scientific board of the French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR). This group was created by surgical teams in France who are involved in the management of rectal cancer, with the aim of conducting and publishing multicentre clinical trials on the subject in high-level journals and expanding this surgical specialty to various learned societies. Most of the participating teams in the study are affiliated with the GRECCAR. All investigators will proceed with this study in accordance with the Declaration of Helsinki.

Study population

All patients will provide written informed consent prior to their enrolment for study participation.

The inclusion criteria are as follows: aged between 18 and 80 years (octogenarians were excluded because they suffer from significant comorbidities that exclude them from the majority clinical trials, they experience worse physical functioning compared with younger patients

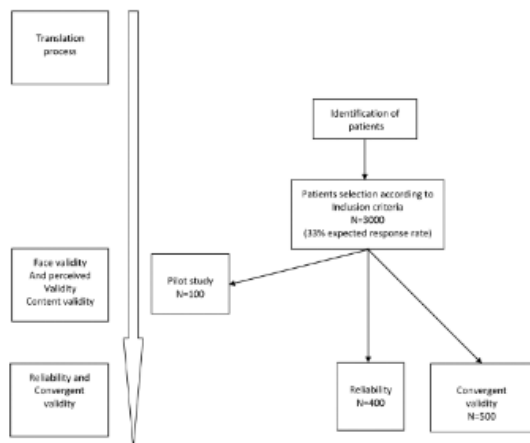


Figure 1 Consort diagram: flow of participants throughout study.

and third very few data are available about bowel function in octogenarians following rectal resection with nerve-sparing); rectal cancer patients who have undergone curative sphincter-preserving surgery with partial or total mesorectal excision; surgery performed between January 2007 and January 2017, with reversal of the defunctioning stoma before January 2017; bowel continuity restored for at least 24 months (including the reversal of the temporary stoma) and voluntary participation in the study. The exclusion criteria are as follows: a palliative rectal cancer resection; presence of stoma; known disseminated or recurrent disease and cognition and/or language issues.

For patients lost to follow-up, an active search will be carried out with general practitioners and, if necessary, with the birth councils to know the vital status. Participants in the validation study will be identified through local databases by the investigators at each of the participating centres. They will be selected randomly from the pool of eligible subjects. Participants will be approached not earlier than 24 months after surgery to allow their bowel function to have regained stability.^{11 12 17}

Data collected

Demographic and clinical information will be obtained from the databases. Patient characteristics will be collected on electronic case report forms (e-CRFs) and include age, sex, body mass index, tumour height (distance from anal verge on MRI or rigid sigmoidoscopy in centimetres), timing and type of neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy, if recommended; time since surgery; type of surgery (partial mesorectal excision or total mesorectal excision); type of anastomosis; defunctioning stoma and postoperative mortality and morbidity such as pelvic abscess, anastomotic leakage and reoperation. Morbidity will be evaluated with the new classification of surgical complications by Dindo *et al.*²¹ which includes five grades. The usual data will be recorded:



Figure 2 Forecasting steps adapted to the study.

distal and circumferential margins, the number of resected and invaded nodes, tumorous differentiation, the presence of vascular emboli (venous or lymphatic, intramural or extramural), perineural invasion and the quality of the mesorectal excision. The resected specimen will be staged according to American Joint Committee on Cancer criteria (seventh version).

Data collection will be performed according to the following procedures: (1) the researchers will identify eligible participants by reviewing the medical records of rectal cancer patients; (2) Eligible patients will be contacted by postal invitation and will be informed about the purpose of the study and (3) the completed questionnaires will be carefully checked by the researchers for any missing information. Eligible patients will be contacted by postal invitation twice if they do not reply. Any unclear item of missing information will be reconfirmed through a phone call. If this is not possible, the questionnaire will be considered invalid.

Study endpoints

The primary objective is to validate a French-language version of the LARS score to adapt the LARS scale questionnaire to the French language (called French-LARS score) and to assess its psychometric properties and factor structure. The secondary objectives are to assess both the prevalence and severity of LARS and to measure their impact on QoL.

Detailed description of implemented techniques

The validation study of the French version of the LARS score is based on face and content validity as well as on the measurement of its psychometric properties, in compliance with the standards published by the American Educational Research Association *et al.*²²

Validation study of French version

The different steps are detailed in figures 1 and 2.

Translation process

After obtaining permission from the original authors,¹⁸¹⁹ we will conduct the forward-translation and back-translation procedures in accordance with the translation guidelines provided by the authors. The French-LARS questionnaire



will be developed by translating the questions into French, a task that will be performed by two independent translators who are native French speakers with a high level of fluency. The two translators will check and discuss the two translations only for inconsistency and will establish a single preliminary French version. Thereafter, the French version will be back translated into English by two independent professional translators; both are fluent in French and with English as their mother tongue, and both are unfamiliar with the background objectives of the study. Both versions of the backward translation will be compared with each other and with the initial version. After minor adjustments, a final French version will be agreed on. The final French version and the whole translation process mentioned above will be sent to the original authors for approval.

Content validity

Content validity will be assessed by a panel of experts during the process, which will lead to the final French version of the scale. Using a 3-point Likert scale (poor, average and good), each expert will judge independently whether the content from the original LARS score is conserved and adapted in the French language (see Acknowledgements).

Face validity and perceived validity

Then, a pilot study will be conducted. The French LARS score will be administered to 100 patients to verify the adequacy and degree of comprehension of the questions (figure 1). These patients will be chosen according to their representativeness based on a wide range of socio-demographic and clinical characteristics. Both male and female patients will complete the questionnaire. They will have primary education levels, secondary education levels and college or higher education levels and tumour stages I, II and III.

Each patient using the French-LARS score will be asked to review the questionnaire by precisely pointing out all the difficulties encountered when using the instrument, including the following: items that are ambiguous or poorly formulated; difficulties or confusion completing the scale. They will then be asked to indicate whether the questionnaire is acceptable and easy to understand.

Reliability

Reproducibility will be investigated by a test-retest procedure. A randomly selected subgroup of participants (n=400) will be sent the French-LARS score questionnaire twice (figure 1). The second test will be sent to the participants 1 or 2 weeks after completion of the first test. Patients will be asked if they have experienced any significant change in bowel function between the first and the second test. Those confirming a change in bowel function will be excluded from the test-retest analysis. Non-responders will be further contacted twice, either via postal invitation or by phone. The test-retest study will be performed by comparing the French-LARS scores

obtained at the two time points. The test-retest reliability of the questionnaire will be assessed by Cohen's Kappa coefficient (no LARS, minor LARS and major LARS scores) or by intraclass correlation coefficient (ICC; quantitative LARS score). Internal consistency will be estimated by the Cronbach's alpha coefficient.

Convergent validity

Convergent validity will be determined by computing the correlations between the French-LARS score and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CR29 domains,²³ which have been globally accepted and widely used as valid instruments for measuring QoL. Thus, eligible patients will receive a postal invitation to complete the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CR29 along with the French-LARS scores. Furthermore, to study the convergent validity between qualitative measures of the LARS scores (no LARS, minor LARS and major LARS) and QoL, the patients will be asked a general question^{16,19}: "Overall, how much does your bowel function affect your quality of life?" Four mutually exclusive responses, 'not at all', 'very little', 'somewhat' or 'a lot' will be proposed.

Discriminant validity

Regarding the scoring instructions for these two instruments, a high score represents a high QoL or a high level of functioning for the global QoL subscale and functional subscale. However, for a symptom subscale/item, the higher the score, the more severe the symptom. The ability to discriminate between patients with different clinical characteristics is necessary for an instrument to be considered valid. To test the tool's discriminant validity, we will use known variables, including gender, age, neoadjuvant radiation therapy, distance of the tumour from the anal verge, the extent of mesorectal excision (partial vs total), prior temporary stoma, length of postoperative period (time since stoma-free rectal resection surgery or reversal surgery from temporary stoma) and postoperative septic complications such as pelvic abscess or anastomotic leakage. These variables are known to affect bowel function after SPS in patients with rectal cancer.^{11-13,24} The following numerical variables will be changed into binary variables: age, distance of the tumour from the anal verge and length of the postoperative period. The median value for each will serve as the cut-off point. Neoadjuvant radiation therapy, the extent of mesorectal excision (partial vs total) and prior temporary stoma will be treated as dichotomous variables: no treatment at all versus treatment. Moreover, interactions with neoadjuvant radiation therapy will be systematically tested. The EORTC will provide us with and authorise our use of the French version of the two questionnaires.

Sensitivity of the items

A systematic search for ceiling or floor effects will be performed.

Internal consistency

Internal consistency will be assessed using Cronbach's alpha coefficient.

Internal validity

A factorial analysis will allow verification of the internal structure of the scale. The statistical method used is described below.

Confirmatory analysis

A confirmatory analysis will be conducted to evaluate the recognised structural validity of the scale with regard to its first edition.

Statistical analysis

Quantitative variables will be expressed as the mean \pm SD, and qualitative variables will be expressed as the number of patients and percentages. The experimental design of the study leads to the same patient being seen several times during their oncology follow-up. However, apart from the subgroup of patients who participate in the study of repeatability, each patient will complete only one questionnaire in the study. Comparisons between the mean scores of the three groups (no LARS, minor LARS or major LARS) will be carried out with the help of an analysis of variance (ANOVA) or a Kruskal-Wallis test, depending on whether the data follow the verified homoscedasticity hypothesis or not. Post hoc comparisons will be performed with the Bonferroni correction or the Nemenyi test.

Factor analysis will be performed with a principal component analysis. The selected factors will correspond to an eigenvalue ≥ 1 .

The repeatability test (test-retest), in which 400 patients will be asked to complete the F-LARSF-LARSF-LARS twice within 15 days, will be Student's t-test for repeated measurements, with the help of the ICC and its 95% CI, will use ANOVA for random effects models. After estimating the various components of the total variance, the ICC will be calculated in the usual manner. A Bland and Altman plot will be used to show the level of agreement of the repeatability test.

The sensitivity and specificity of the French-LARS score in predicting the impact on QoL will be assessed by receiver operating characteristic curves of the score versus groups reporting no/minor or some/major impact on QoL.

The correlation between the LARS validated score and the QLQ questionnaires (EORTC's QLQ-C30, QLQ-CR29) will be estimated with the Pearson correlation coefficient as well as with the Spearman correlation coefficient and its 95% CI.

The inclusion of the data indicating the impact of LARS on QoL will be based on a univariate approach and then a multivariate approach using ad hoc models according to the nature of the dependent variable (binary or multinomial logistic regression or linear regression depending on whether the QoL score is considered qualitative or quantitative). Only variables whose level of significance

in the univariate analysis is $p < 0.15$ will be included in the multivariate model. This approach will enable the identification of the risk factors linked to a deterioration in QoL and an evaluation of their impact.

Confirmatory analysis will use structural equation models that enable the validation of the measurement structure of various concepts.

All the tests will be two sided with a level of significance (p) that equals 0.05. IBM-SPSS V.22.0 and AMOS for Windows software will be used.

Patient and public involvement

Patients were not involved in the design, the recruitment and conduct of the study. The results will be disseminated to study participants by email/paper and to the physicians who included them in the study.

Feasibility

Thirty-four colorectal cancer centres, including both university hospitals and cancer control centres, have given their consent to include between 50 and 100 patients who underwent SPS from 2007 to 2017 (see the list of participating centres in the Acknowledgements section). The availability of patients for study inclusion from each GRECCAR centre has been demonstrated in published randomised studies (25–28). We chose to include patients who underwent SPS between 2007 and 2017 for two reasons. First, the French recommendations for clinical practice and therapeutic choices for rectal cancer were published after 2007, which make the diagnoses and therapeutic strategies homogeneous.¹⁰ Second, participants were approached a minimum of 24 months after surgery to allow their bowel function to have regained stability.^{11 18 19} Finally, eligible participants are usually monitored in each centre at regular intervals to screen for local recurrence and/or distant metastasis. For all these reasons, approximately 3000 patients will be contacted to include more than 1000 patients, expecting a 33% response rate.

Registration

The data will be collected and registered in e-CRFs by a dedicated local technical research team using the Ennov Clinical software.

Study organisation

The lead partner will be the University Hospital of Caen, France. The study will receive financial support from the Program for Hospital Clinical Cancer Research 'INCa-DGOS_12112'.

Duration and timeline

Patients will be included for 12 months. The approval protocol from the ethical committee, financial support and e-CRFs were developed in 2018 and 2019. Recruitment of the patients is planned to continue until the first semester of 2021. The database will be closed in 2021, after which data analysis, manuscript writing and submission for publication will follow (figure 2).



Ethics and dissemination

This study is supported by a grant from the French Ministry of Health (PHRC- K17-031). The institutional promoter is the University Hospital of Caen Department of Clinical Research and Innovation.

Results of this study will be disseminated by publication through peer-reviewed professional and scientific journals. Participant data will be kept confidential and will not be shared with the public. If there are requests for data sharing for appropriate research purposes, this will be considered on an individual basis after trial completion and after the publication of the primary manuscripts.

DISCUSSION

Although the prevalence and severity of LARS remain difficult to assess, the LARS score, which has been developed and validated for 7 years, represents the best questionnaire to capture anorectal postoperative function to date.¹⁵ However, a validated French version of the LARS score is not yet available. This French-LARS score will allow for the development of future research and clinical practice in France. LARS remains a major problem, but it is not well understood among healthcare professionals, and it is frequently underestimated. Furthermore, there is considerable discrepancy between the clinician's judgement of patient perception and the patient's actual view or experience.^{25, 26} For example, specialists tend to overestimate the impact of incontinence and frequent bowel movements, while they underestimate the impact of urgency and clustering.²⁵ Therefore, knowledge of therapeutic options such as transanal irrigation, biofeedback or sacral nerve stimulation for patients with LARS is limited.^{27–29} These recent studies have indicated that there is a need for improved LARS education for clinicians.^{25, 26} There is now evidence that both the distribution of patients within different LARS groups (minor and/or major) and the impact of LARS on QoL do not change over time.³⁰ According to recent studies,³¹ nearly 50% of patients still experience major LARS 13 to 15 years after surgery. Interestingly, only major LARS has an impact on patients' QoL.³²

A 2019 survey highlights the notable functional consequences reported by RC survivors after SPS surgery.³³ Based on validated instruments and recent studies, 40% of RC survivors suffer from major LARS symptoms at long-term follow-up that significantly impairs their QoL. More interestingly, bowel dysfunction was the only predictor of QoL for such patients after adjustment for age and various QoL components (urinary and sexual function).³³

Clinicians will be able to use the validated French LARS score in daily clinical practice to identify patients with elevated LARS scores and to predict bowel dysfunction for prevention and rapid management. It will hopefully lead to improved clinician awareness to improve both the prevention and treatment of bowel dysfunction and the information given to patients. In the future, we will be able to develop a new patient-led follow-up programme

based on symptom burden and health-related QoL. To this end, a recently published nomogram, 'the POLARS score', has been developed to predict bowel dysfunction severity prior to anterior resection.³⁴ Theoretically, it allows clinicians to personalise care during multidisciplinary team meetings, to prepare patients for the consequences of treatment and to guide the treatment decision with patient consent. An alternative strategy for high-risk patients, called the 'watch-and-wait' policy, has been proposed in cases of complete clinical response following chemoradiation therapy. Although it leads to fewer functional problems than rectal resection, major LARS symptoms have been reported in up to one-third of these patients.³⁵ However, there is, to date, insufficient evidence to draw firm conclusions about the oncological safety of this approach.

In summary, the validation of the French-LARS score will allow the use of a scientific instrument to assess both the prevalence and severity of LARS. Together with oncological data, it will also form a basis on which to discuss functional outcomes with patients.

Author affiliations

¹Department of digestive surgery, University Hospital of Caen, Caen, France

²ANTICIPE[®] U1086 INSERM-University of Caen Normandy, Team « Ligue contre le Cancer », Centre François Baclesse, Caen, France

³Department of research, University Hospital of Caen, Normandy, France

⁴Digestive Cancer Registry of Calvados, University Hospital of Caen, Caen cedex, France

⁵Department of Surgery, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

⁶Department of biostatistics and clinical research, University Hospital of Caen, Caen cedex, France

Twitter Fabien Chaillot @Chaillot Fabien

Acknowledgements The authors thank Cathy Gaillard from the Clinical Research Unit of Caen University Hospital for her practical help with the study. The authors also thank the following clinicians from the participating centres: Pr Berdah Stéphane, Dr Beyer-Berjot Laura, Hôpital Nord, Marseille. Pr Paris Yves, Dr Maggiori Leon, Chu Beaujon, Clichy. Dr Dumont Frédéric, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes. Dr Dubois Anne, Chu Estaing, Clermont-Ferrand. Pr Rullier Eric, Dr Denost Quentin, Chu Bordeaux Hôpital Saint André. Pr Tuech Jean-Jacques, Dr Bridoux Valérie, Chu de Rouen. Pr Karoui Mehdi, Dr Manceau Gilles, Chu Pitié-Salpêtrière, Paris. Pr Piessen Guillaume, Chu Lille. Pr Cotte Eddy, Chu Lyon Sud. Dr Jafari Merhad, Dr Oscar Lambret, Lille. Dr Denet Christine, Institut Mutualiste Montsouris, Paris. Dr Pol Bernard, Hôpital Saint Joseph, Marseille. Dr Choillard Elie, CH Poissy et Saint-Germain-en-Laye. Pr Benoist Stéphane, Pr Brouquet Antoine, Chu de Bicêtre. Pr Parc Yann, Pr Lefevre Jérémie, Hôpital Saint-Antoine. Pr Faucheron Jean-Luc, Chu de Grenoble. Pr Rouanet Philippe, Institut Régional du Cancer, Montpellier. Dr Loriau Jérôme, CH Saint-Joseph, Paris. Pr Pocard Marc, Dr Eveno Clarisse, Hôpital Lariboisière, Paris. Dr Desolneux Grégoire Institut Bergonié, Bordeaux. Dr Lakkis Zaher, Chu de Besançon. Pr Prudhomme Michel, Chu de Nîmes. Pr Regimbeau Jean Marc, Pr Sabbagh Charles, Chu d'Amiens. Pr Ouassini Mehdi, Chu de Tours. Pr Slezneff Igor, Dr Mege Diane, Chu Timone, Marseille. Dr Badic Bogdan, Chu de Brest. Pr Bresler Laurent, Pr Chu Brabois Nancy. Dr Benhaim Leonor, Institut Gustave Roussy, Villejuif. Pr Meunier Bernard, Chu Rennes. Pr Rohr Serge, Dr Romain Benoît, Chu Haute-pierre Strasbourg. Dr Marchal Frédéric, Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy. Dr Lelong Bernard, Dr de Chaisemartin Cécile, Institut Paoli Calmette, Marseille. Pr Berger Anne, Hôpital Georges Pompidou, Paris. Dr d'Angelis Nicolas, Hôpital Henri Mondor, Créteil. We would like to thank Frederic Bretagnol, Laurent Siproudhis, François Pigot and Amelie Anota for their help in producing the final French version of the scale.

Contributors Study conception and design: AA, VB, RM, YE. Intervention design: RM, AA, VB, YE, JJD, FC, YC, JJD, BM and YE. Analysis of data will be done by YE, OD and RM. AA drafted the work, which was revised critically for intellectual content by TJ. All authors gave final approval of this version to be published.

Funding The study received financial support from the Program for Hospital Clinical Cancer Research "INCa-DGOS_12112". This study is supported by a grant from the French Ministry of Health (PHRC- K17-031). The institutional promoter is the University Hospital of Caen Department of Clinical Research and Innovation.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID ID

Yassine Eid <http://orcid.org/0000-0002-0369-8454>

REFERENCES

- 1 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
- 2 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:177–93.
- 3 Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis* 2017;19:115–22.
- 4 Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg* 2005;241:465–9.
- 5 Chau A, Maggiori L, Debove C, et al. Toward the end of abdominoperineal resection for rectal cancer? an 8-year experience in 189 consecutive patients with low rectal cancer. *Ann Surg* 2014;260:801–6.
- 6 Sarcher T, Dupont B, Alves A, et al. Anterior resection syndrome: what should we tell practitioners and patients in 2018? *J Visc Surg* 2018;155:383–91.
- 7 Abdelli A, Tillou X, Alves A, et al. Genito-urinary sequelae after carcinological rectal resection: what to tell patients in 2017. *J Visc Surg* 2017;154:93–104.
- 8 Wiltink LM, Marijnen CAM, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. A comprehensive longitudinal overview of health-related quality of life and symptoms after treatment for rectal cancer in the Tme trial. *Acta Oncol* 2016;55:502–8.
- 9 Krouse RS, Wendel CS, Garcia DO, et al. Physical activity, bowel function, and quality of life among rectal cancer survivors. *Qual Life Res* 2017;26:3131–42.
- 10 Alves A. [Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. How can we reduce therapeutic sequelae and preserve quality of life?]. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:1S52–62–1S95–7.
- 11 Bryant CLC, Lunniss PJ, Knowles CH, et al. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol* 2012;13:e403–8.
- 12 Ziv Y, Zbar A, Bar-Shavit Y, et al. Low anterior resection syndrome (LARS): cause and effect and reconstructive considerations. *Tech Coloproctol* 2013;17:151–62.
- 13 Keane C, Wells C, O'Grady G, et al. Defining low anterior resection syndrome: a systematic review of the literature. *Colorectal Dis* 2017;19:713–22.
- 14 Scheer AS, Boushey RP, Liang S, et al. The long-term gastrointestinal functional outcomes following curative anterior resection in adults with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1589–97.
- 15 Chen TY-T, Emmertsen KJ, Laurberg S. What are the best questionnaires to capture anorectal function after surgery in rectal cancer? *Curr Colorectal Cancer Rep* 2015;11:37–43.
- 16 Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2012;255:922–8.
- 17 Emmertsen KJ, Laurberg S. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:1377–87.
- 18 Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. International validation of the low anterior resection syndrome score. *Ann Surg* 2014;259:728–34.
- 19 Juul T, Battersby NJ, Christensen P, et al. Validation of the English translation of the low anterior resection syndrome score. *Colorectal Dis* 2015;17:908–16.
- 20 Hou X-ting, Pang D, Lu Q, et al. Validation of the Chinese version of the low anterior resection syndrome score for measuring bowel dysfunction after sphincter-preserving surgery among rectal cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2015;19:495–501.
- 21 Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
- 22 American Educational Research Association, American Psychological Association, National Council on Measurement in Education. *Joint Committee on Standards for Educational & Psychological Testing (US). Standards for educational and psychological testing*. Washington, DC: American Educational Research Association, 2014.
- 23 Wong CKH, Chen J, Yu CLY, et al. Systematic review recommends the European organization for research and treatment of cancer colorectal cancer-specific module for measuring quality of life in colorectal cancer patients. *J Clin Epidemiol* 2015;68:266–78.
- 24 Hain E, Manceau G, Maggiori L, et al. Bowel dysfunction after anastomotic leakage in laparoscopic sphincter-saving operative intervention for rectal cancer: a case-matched study in 46 patients using the low anterior resection score. *Surgery* 2017;161:1028–39.
- 25 Chen TY-T, Emmertsen KJ, Laurberg S. Bowel dysfunction after rectal cancer treatment: a study comparing the specialist's versus patient's perspective. *BMJ Open* 2014;4:e003374.
- 26 Jimenez-Gomez LM, Espin-Basany E, Marti-Gallostra M, et al. Low anterior resection syndrome: a survey of the members of the American Society of colon and rectal surgeons (ASCRS), the Spanish association of surgeons (AEC), and the Spanish Society of Coloproctology (AACP). *Int J Colorectal Dis* 2016;31:813–23.
- 27 Maris A, Devreese AM, D'Hoore A, et al. Treatment options to improve anorectal function following rectal resection: a systematic review. *Colorectal Dis* 2013;15:e67–78.
- 28 Visser WS, Te Riele WW, Boerma D, et al. Pelvic floor rehabilitation to improve functional outcome after a low anterior resection: a systematic review. *Ann Coloproctol* 2014;30:109–14.
- 29 Ramage L, Qiu S, Kontovounisios C, et al. A systematic review of sacral nerve stimulation for low anterior resection syndrome. *Colorectal Dis* 2015;17:762–71.
- 30 Pleniowski EHA, Palmer GJ, Juul T, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life after sphincter-sparing rectal cancer surgery: a long-term longitudinal follow-up. *Dis Colon Rectum* 2019;62:14–20.
- 31 Chen TY-T, Wiltink LM, Nout RA, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:106–14.
- 32 Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2014;57:585–91.
- 33 Eid Y, Bouvier V, Menahem B, et al. Digestive and genitourinary sequelae in rectal cancer survivors and their impact on health-related quality of life: Outcome of a high-resolution population-based study. *Surgery* 2019;166:327–35.
- 34 Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ, et al. Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score. *Gut* 2018;67:688–96.
- 35 Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, et al. Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: watch-and-wait policy versus standard resection - a matched-controlled study. *Dis Colon Rectum* 2017;60:1032–40.

4. Discussion

Bien que la prévalence et la sévérité du SRA restent difficiles à évaluer en France, le score LARS, développé et validé depuis une dizaine d'année, représente à ce jour le meilleur questionnaire pour appréhender la fonction anorectale postopératoire [148].

La validation psychométrique en langue française du « LARS score » va permettre de disposer d'un score fonctionnel complet et validé, évaluant objectivement la prévalence et la sévérité du SRA et son impact sur la QdV. Une meilleure connaissance de ce SRA permettra le cas échéant de proposer une stratégie thérapeutique multimodale adaptée à la sévérité des troubles et à chaque patient afin d'améliorer la QdV étant donné que seul le LARS majeur a un impact sur la QdV des patients [130].

Le SRA demeure donc un problème majeur, mais il n'est pas bien compris par les professionnels de santé et il est fréquemment sous-estimé. En outre, il existe un écart considérable entre le jugement du clinicien sur la perception du patient et la vision ou l'expérience réelle du patient [149-150]. En effet, l'AAP et l'exérèse complète de l'appareil sphinctérien peut être perçue comme un échec par le chirurgien désirant conserver l'appareil sphinctérien au maximum lors de la résection rectale et pouvant potentiellement négliger l'impact du SRA sur toute la vie post-opératoire du patient. Des études récentes indiquent qu'il est nécessaire d'améliorer la formation des cliniciens sur le SRA [149-150].

Dans une étude du registre du Calvados, 40 % des survivants à long terme souffraient de séquelles digestives majeures selon le LARS score, altérant considérablement leur QdV. En analyse multivariée, les séquelles digestives étaient le seul facteur indépendant prédictif de la QdV de ces patients après ajustement pour l'âge et les différentes composantes de la QdV (fonction urinaire et sexuelle) [151].

L'idéal serait en préopératoire de prédire le risque de SRA et surtout de forme sévère. Les auteurs du LARS score ont développé et validé en interne un nomogramme : le "score

POLARS", permettant de prédire la gravité du SRA. Ce nomogramme repose sur l'âge à la chirurgie, le sexe, la hauteur de la tumeur rectale, la réalisation ou non d'une RT néoadjuvante, d'une stomie et le type de résection (ETM ou non). En théorie, cet outil devrait permettre aux cliniciens de personnaliser les soins lors des RCP, de préparer les patients aux conséquences du traitement et de guider la décision thérapeutique avec le consentement du patient [139]. À notre connaissance, aucune validation externe du score n'a été publiée dans une autre population de patients atteints de CR. Une des perspectives à long terme de notre PHRC est de réaliser une validation externe de ce POLARS score.

Avec l'intensification des thérapies néoadjuvantes et de la réponse tumorale clinique complète, la conservation d'organe ("watch-and-wait") représente à l'heure actuelle une alternative séduisante permettant en théorie de réduire les séquelles fonctionnelles. Dans une étude cas-témoins récente [152], la QdV a été comparée entre la stratégie chirurgicale après RCT néoadjuvante à la stratégie "watch and wait" chez 82 patients à 2 ans sans récurrence locale ni métastatique, appariés selon l'âge, le sexe, la hauteur et la taille tumorale. Bien que les séquelles digestives soient significativement plus fréquentes et sévères dans le groupe chirurgie, plus d'un tiers des patients surveillés, non opérés souffraient d'un SRA [152]. Ces résultats pourraient s'expliquer par la toxicité de la RT responsable de séquelles digestives comme le souligne une mise au point récente [153]. D'autres travaux sont nécessaires afin de valider ces résultats préliminaires et tenter d'identifier des sous-groupes à risque.

Malgré la prise en charge multidisciplinaire de ces séquelles fonctionnelles, l'échec des thérapies associées à une altération de la QdV peut aboutir in fine à la confection d'une stomie définitive [73]. La réalisation d'une stomie définitive ou la non-fermeture d'une stomie provisoire est d'origine multifactorielle. Elle inclut 3 grandes causes : la récurrence locale, les complications péri-anastomotiques et les séquelles fonctionnelles. Selon plusieurs études, en intention de traiter, un patient sur 5 serait porteur à 10 ans de la chirurgie initiale d'une stomie

quelle que soit la cause [154-155]. Dans notre expérience à partir de la série monocentrique hospitalière du CHU de Caen [101] ayant inclus 257 patients opérés d'un cancer du moyen ou bas rectum entre 2007 et 2017, 16,7% des patients (n=43) étaient porteur d'une stomie avec un suivi moyen de 5,1 ans (travail soumis pour publication).

Le SRA est d'origine multifactorielle. Peu de données sont actuellement disponibles concernant l'impact des nouvelles voies d'abord mini-invasives que ce soit la chirurgie laparoscopique de bas en haut et la chirurgie robotique sur les séquelles digestives. À l'inverse, l'approche chirurgicale par TATME semble donner de meilleurs résultats en matière de dysfonctionnement érectile que l'approche laparoscopique pure [156]. D'autres études comparant les résultats érectiles et urologiques ont suggéré de meilleurs résultats fonctionnels sexuels et urologiques chez les hommes et de meilleurs résultats fonctionnels urologiques chez les femmes après une chirurgie robotique par rapport à une chirurgie laparoscopique [157].

De la même manière, l'impact de la fistule anastomotique est controversé et peu d'études ont analysé son influence selon la classification internationale [158]. Les objectifs secondaires de cette validation du LARS score seront d'étudier l'impact de ces paramètres per- et post-opératoires sur la prévalence et la sévérité du LARS score et sur la qualité de vie. La validation du LARS score va nous permettre de mieux mesurer l'impact de la fistule anastomotique sur les séquelles fonctionnelles de même que l'impact de la voie d'abord sur les séquelles intestinales à long terme. En résumé, la validation de la version française du score LARS (le score French-LARS) permettra d'utiliser un instrument scientifique pour évaluer à la fois la prévalence et la sévérité du LARS et va permettre au-delà du paradigme oncologique, une prise en charge holistique intégrant les résultats fonctionnels et la QdV future dans la démarche thérapeutique.

Chapitre 6 - Discussion générale et conclusion

Si la pierre angulaire du traitement du CR est encore aujourd'hui la chirurgie radicale, l'approche multidisciplinaire et l'expertise de chaque praticien en imagerie, oncologie, radiothérapie, chirurgie et anatomopathologie devraient permettre de proposer à chaque patient un traitement personnalisé. En effet, l'approche thérapeutique du CR dépend de multiples facteurs, dont la stadification pré-thérapeutique, la localisation de la tumeur, les facteurs liés au patient et au plateau technique du centre de prise en charge. La publication et la diffusion des RPC sous l'égide de l'HAS dès 2007 avaient pour but d'homogénéiser les pratiques de soins en France ; ces recommandations ayant été actualisées en 2017 sous l'égide de la SNFCP [7]. Le premier travail de cette thèse issue d'une base de données monocentrique a évalué l'impact de ces RPC à l'échelle locale. Nous avons observé une amélioration significative de toutes les étapes de la prise en charge des patients atteints d'un CR sous péritonéal : qualité et exhaustivité des explorations pré-thérapeutiques réalisées ; nombre de dossiers présentés en RCP ; prescription d'un traitement néoadjuvant adapté à la stadification pré-thérapeutique ; meilleure qualité d'exérèse oncologique illustrée par les données de l'examen anatomopathologique. Tous ces éléments ont conduit à observer une augmentation significative de la survie globale et de la survie sans récurrence [101]. Toutefois, ces résultats sont à nuancer en raison des limites inhérentes de cette étude (caractère monocentrique et rétrospectif de l'analyse, longue période d'inclusion et caractère hétérogène de l'exhaustivité). Parallèlement à ces résultats oncologiques, l'évolution des techniques chirurgicales a permis de repousser les limites de la CS, les techniques de rétablissement de la continuité variant en fonction de la hauteur de la lésion par rapport au sphincter anal [51-53]. Dans notre expérience monocentrique, le taux de conservation sphinctérienne est passé de 72% à 83% dans le CR sous-péritonéal. [101] Ces résultats concordent avec ceux de la littérature des 30

dernières années [52]. En effet, la CS est devenue l'un des principaux objectifs chez les patients qui devaient auparavant subir une AAP avec colostomie définitive [159]. La réduction de la marge chirurgicale distale acceptable de 5 à 2 cm et, plus récemment, à 1 cm [160-161] et l'introduction de la résection inter-sphinctérienne ont permis de préserver en théorie le sphincter dans la plupart des tumeurs du bas rectum [51,162]. Toutefois, ces interventions sont l'apanage des centres experts comme en témoigne l'expérience bordelaise des 25 dernières années [163]. En effet, ces résultats oncologiques, en termes de contrôle local et de survie, sont expliqués principalement par la sélection des patients et l'expérience du centre de prise en charge.

Au-delà de ces déterminants cliniques, des disparités peuvent survenir dans tout le continuum des soins du CR depuis la présentation initiale jusqu'au suivi des patients [115]. Des études ont suggéré que l'origine ethnique et la déprivation socioéconomique impactaient négativement la survie globale après une chirurgie du CCR [164]. Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse récente a mis en évidence de nombreuses disparités raciales et socio-économiques existantes dans le CR [115]. De par sa complexité et la nature multidisciplinaire des soins, ces disparités pourraient être amplifiées pour le CR. Cette revue suggère que des déterminants liés aux patients (origine ethnique, niveau plus élevé de revenu et d'éducation, assurance privée) et liés au centre de soins (hôpital universitaire, volume d'activité), sont significativement associés à une meilleure survie globale après une résection chirurgicale pour un CR.

Le volume d'activité minimum pour les opérations carcinologiques à haut risque (pancréas, œsophage, rectum) est à l'heure actuelle un sujet controversé. Les patients seraient plus en sécurité et auraient de meilleures chances de survie à court et à long terme lorsque leur opération serait pratiquée dans des hôpitaux et par des chirurgiens suffisamment expérimentés [165]; la réduction des interventions chirurgicales dans des centres à faible volume améliorant

les résultats [166]. Toutefois, cette réduction d'activité dans certains centres n'est pas sans soulever d'autres problèmes comme l'aiguillage et l'accès des patients aux centres de recours, la formation des jeunes chirurgiens et les finances de l'hôpital [167-168]. Même si la chirurgie du cancer à haut risque est devenue généralement plus sûre au cours de la dernière décennie, y compris dans les centres à faible volume [169]., une étude longitudinale récente de cohorte a notamment rapporté que la mortalité à 30 jours après chirurgie du CR (116 383 procédures) était passée de 3.6% en 2005 à 2.7 % en 2016 [170]. Lorsque les auteurs stratifiaient les hôpitaux sur la base de différences de volume, une plus faible mortalité pour toutes les procédures était observée dans les hôpitaux à volume plus élevé. Ces résultats ont également été observés en France, à partir d'études de la base de données nationale de Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information [106,171]. Ces études, de méthodologie robuste, ont permis de déterminer statistiquement des seuils d'activité en chirurgie carcinologique rectale (40 cas/an) et pancréatique (20 cas/an) suggérant que le seuil de 30 résections annuelles pour toute la chirurgie digestive pour cancer est insuffisant [172].

Toutefois, peu de résultats sont disponibles dans la littérature concernant l'impact de ces déterminants sur les possibilités de CS. Dans la deuxième partie de ce travail nous avons eu l'opportunité de travailler sur les données du registre du Calvados, puis sur les 3 registres spécialisés de cancers digestifs couvrant 4 départements [173-174]. Notre première étude a suggéré une influence négative de la défavorisation socio-économique sur la probabilité d'une CS, cette influence étant largement expliquée par le stade au diagnostic et par le temps de trajet. Concernant, l'accessibilité géographique, l'étude sur le registre du Calvados montrait une diminution forte et linéairement significative de la probabilité de recevoir une CS avec l'augmentation du temps de trajet [173]. Ainsi, pour confirmer ce résultat sur un territoire plus étendu et en tenant compte des éventuels « effet-centre », nous avons étendu notre étude à l'ensemble des registres digestifs spécialisés en France [174]. Cette extension a permis de

mieux comprendre l'effet des déterminants non-cliniques sur la CS. Premièrement, dans les deux études, nos résultats suggèrent que les déterminants socioéconomiques ont peu d'influence sur la probabilité d'une CS. Ensuite, concernant l'effet de l'accessibilité géographique, les deux études sont en apparence discordantes. Ainsi, l'étude sur le registre du Calvados montre une association significative alors que l'étude multi-registre n'en retrouve pas. En réalité, cette discordance révèle l'importance de l'« effet centre ».

Plusieurs études ont suggéré un impact des longues distances et des longs délais de transport vers les centres de soins sur le pronostic de patients atteints de cancer [175-177]. Ces résultats ont été également rapportés dans des pays européens dotés de systèmes nationaux de soins de santé universels, comme la France ou le Royaume-Uni [178-179]. Des obstacles à l'accès aux soins (retard de diagnostic et/ou de traitement) ont été avancés pour expliquer l'impact négatif de l'isolement géographique [178-180]. Cependant, il n'est pas clair si les associations entre une plus grande distance aux soins et une faible survie au CCR reflètent l'accès aux soins ou reflètent plus simplement des facteurs de confusion tels que les facteurs socio-économiques et la comorbidité. Ainsi, les véritables obstacles liés à la distance, qui ne sont pas confondus par les différences socio-économiques du patient, sont probablement aussi présents et importants dans les pays où les soins de santé sont universels. Ces problèmes se rajoutent à ceux de la centralisation de la chirurgie digestive carcinologique. En effet, les données de la littérature laissent suggérer que la centralisation de la chirurgie carcinologique est associée à un allongement significatif des distances parcourues par les patients. Cela pourrait générer une augmentation des dépenses de santé, mais surtout un allongement des délais d'attente et de prise en charge des patients atteints de cancers dans les centres à « haut volume » [181]. En effet, la politique de centralisation de la chirurgie carcinologique nécessiterait en théorie de réorganiser notre système de santé afin de permettre à des centres de « volume intermédiaire » d'acquérir des capacités, techniques et humaines, leur permettant une prise en charge adaptée

des patients atteints de cancers. Des données récentes suggèrent que le système de soins de santé suédois parvient à égaliser les disparités associées à la distance de déplacement vers les soins. Les études futures devraient comparer différents systèmes de soins de santé afin d'identifier les facteurs qui facilitent l'accès aux soins dans les zones [182]. Toutefois, selon une récente enquête nationale, certains patients, mais pas tous, seraient prêts à parcourir de plus grandes distances pour bénéficier d'une chirurgie plus sûre [183]. D'autres patients opteraient pour un hôpital plus familier, même si cela implique un risque plus élevé de complications. Néanmoins, dans les faits, on note une distorsion entre les préférences déclarées a priori et la réalité de la prise en charge, une fois la maladie déclarée. Une étude portant sur l'ensemble des registres de France avait montré en 2005, que les patients habitant à plus de 46 km d'un centre de soins de référence avaient 2 fois moins de chance d'être opérés dans un tel centre [184]. Ces résultats mettent en évidence des compromis importants entre l'établissement de seuils de volume efficaces et les attentes pratiques en matière d'adhésion des hôpitaux et, potentiellement, d'accès des patients aux centres qui répondent à ces normes.

Parallèlement aux progrès réalisés en termes de CS et de résultats oncologiques, une attention accrue aux soins aux survivants opérés de CR est devenue une priorité. Ainsi, un nombre croissant de publications au cours de la dernière décennie a clairement démontré la prévalence élevée de séquelles fonctionnelles après exérèse carcinologique du rectum (dysfonctionnements intestinaux, urinaires, sexuels, douleurs chroniques, ...) altérant la QdV des survivants [145, 185-187]. En effet, si près de 4 patients sur 5 ont une CS [188], au moins 40 % d'entre eux vont souffrir d'un dysfonctionnement intestinal sévère. Ce SRA associe à des degrés divers une augmentation de la fréquence des selles, une incontinence aux gaz et/ou aux selles, une impériosité, des troubles de l'évacuation. Les facteurs de risque indépendants

les plus fréquemment rapporté incluent l'âge jeune des patients, l'étendue de la résection rectale, la RT néoadjuvante, l'absence de réservoir, la stomie de protection et les complications péri-anastomotiques [126,128,189]. Bien que les symptômes puissent s'améliorer quelque peu au cours de la première ou des deux premières années suivant l'opération, un dysfonctionnement intestinal majeur peut persister à long terme chez plus de 50 % des patients [128,145,185,190-192]. Ce syndrome peut persister pendant plus de 10 ans après la chirurgie entraînant un évitement social, une anxiété et une dépression.

Le troisième volet de cette thèse s'est intéressé aux conséquences de cette CS en termes de résultats fonctionnels et de la QdV à l'échelle régionale et nationale.

Notre travail rétrospectif régional issu des données de registre du Calvados a confirmé la prévalence élevée de ces séquelles fonctionnelles digestives touchant près de 2/3 des survivants. De plus, ces séquelles digestives représentaient le seul facteur prédictif d'altération de la QdV, après ajustement sur l'âge et les autres séquelles (urinaire et génitales) [151]. Cette association significative entre SRA et QdV est d'autant plus importante que la prévalence de sa sévérité peut persister au-delà de 10 ans [136]. La force majeure de cette étude est qu'il s'agit d'une étude de registre à haute résolution basée sur une population générale, indépendamment du centre médical, avec une exhaustivité proche de 100 %. Pour éviter tout biais potentiel sur la qualité de vie ou les dysfonctionnements, seuls les patients traités de manière curative et ceux exempts de toute récurrence cancéreuse avaient été inclus. De plus, une période minimale de suivi de 2 ans après la fermeture de la stomie était utilisée comme critère d'inclusion afin que les patients puissent bénéficier des améliorations fonctionnelles potentielles qui peuvent être observées au cours de cette période, comme décrit par plusieurs auteurs [136-137]. Un autre point fort était que la QdV, les fonctions intestinales et génito-urinaires avaient été étudiées avec des questionnaires et des scores bien connus et validés au niveau international. Malheureusement, notre étude « en population réelle » n'a pas

été conçue pour évaluer la QdV pré-thérapeutique ou le score spécifique du SRA (LARS score) développé et validé au Danemark en 2012. En effet, nous avons dû utiliser une traduction française du LARS score bien que celui-ci ne soit pas encore validé en langue française, constituant une limite d'ordre méthodologique à notre travail.

Un score LARS validé a été introduit dès 2012, pour faciliter le dépistage et l'évaluation des résultats fonctionnels après une chirurgie du CR. Ce questionnaire en 5 points reflète le résultat fonctionnel après une CS pour un cancer du rectum, divisé en trois catégories : "pas de LARS", "LARS mineur" et "LARS majeur". Dans cette optique, nous avons développé une méthodologie rigoureuse afin de réaliser la validation psychométrique du LARS score en langue française. Ce protocole a obtenu un financement en 2017 au titre des programmes hospitaliers de recherche clinique. À ce jour, le score est traduit, sa compréhension ayant été testée auprès de praticiens et d'une centaine de patients (résultats non publiés). Il est en cours de validation dans 30 centres chirurgicaux du GRECCAR [193]. Disposer d'un LARS score en langue française permettrait dans un proche avenir de connaître précisément la prévalence et de la sévérité du SRA parmi nos patients survivants.

Ce projet s'inscrit dans des perspectives thérapeutiques post-opératoires. En effet, à notre connaissance, il n'existe pas de consensus commun sur un algorithme de traitement fondé sur des preuves pour le SRA [73,194]. La gestion actuelle d'un SRA comprend des médicaments, des conseils diététiques, des irrigations trans-anales, et/ou de la rééducation pelvi-périnéale [195-196]. Toutefois, des études récentes montrent qu'une prise en charge multimodale précoce permettrait d'améliorer les symptômes des patients à condition qu'ils soient identifiés précocement et que les patients soient orientés de manière appropriés vers les centres de soins [197]. Ainsi dans ce travail l'identification précoce d'un SRA multipliait par 5 le nombre de patients orientés vers les professionnels de santé. Bien que la majorité des patients atteints de SRA voit leurs symptômes s'améliorer progressivement avec le temps, plus de 40 % des

patients ne voient aucune amélioration avec les mesures thérapeutiques conservatrices [198]. C'est pourquoi, plusieurs stratégies thérapeutiques invasives ont été proposées, incluant la toxine botulique [199], la neuromodulation tibiale, la neuromodulation sacrée et en dernier recours la remise en stomie. Selon une méta-analyse récente, la neuromodulation sacrée permettrait d'améliorer les symptômes du SRA liés à l'incontinence chez près de 4 malades sur 5 [200]. Cette méta-analyse est l'étude la plus large à ce jour, incluant les patients traités par neuromodulation sacrée pour le LARS. Elle prend également en compte la possible hétérogénéité entre les études disponibles, afin de rapporter des résultats plus fiables sur l'efficacité de la neuromodulation sacrée dans l'amélioration de l'incontinence fécale après une résection rectale. Cependant, il faut tenir compte du fait que la mesure du succès du traitement était variable entre les études incluses dans cette analyse. Des études antérieures, de moindre envergure, avaient préalablement rapporté que la neuromodulation sacrée était associée à des taux de réussite de 74 % [201].

Ces séquelles fonctionnelles intestinales ainsi que leur prise en charge ont un impact financier et professionnel. Selon une étude récente, près d'un survivant sur 5 à long terme a signalé un impact financier important secondaire à ce SRA [202]. L'impact financier était corrélé à la sévérité du LARS score, majorant l'altération de leur Qdv globale, déjà diminuée, représentant alors une source supplémentaire de souffrance dans cette population de patients. Parallèlement, la sévérité du LARS score peut également générer des difficultés professionnelles sources de difficultés financières supplémentaires. Cet impact financier est particulièrement problématique étant donné que le CR touche de plus en plus de jeunes individus encore en âge de travailler [4]. Dans cette étude, près de 15 % des personnes atteintes d'un LARS majeur étaient toujours en congé de maladie uniquement en raison de leur dysfonctionnement intestinal. [4]

Il apparaît primordial de mieux informer les cliniciens et les patients et de pouvoir le cas échéant de prédire en préopératoire la fréquence et la sévérité de ces séquelles, ce d'autant qu'elles persisteront longtemps après la guérison du patient [136]. En effet, l'incidence et l'impact de la dysfonction intestinale chez les patients atteints de CR sont largement sous-estimés par les médecins [203-204]. Des études ont montré que les patients privilégient les résultats fonctionnels et la QdV et sont prêts à accepter une survie potentielle moindre pour minimiser ou éviter les conséquences à court et à long terme des traitements contre le cancer [205-206]. Toutefois, les patients atteints de CR ne comprennent pas toujours clairement les implications de la dysfonction intestinale en préopératoire. De plus, les patients ressentent une discordance considérable entre leurs propres préférences en matière de traitement et le traitement reçu. Cela entraîne un regret décisionnel, une diminution de la satisfaction à l'égard des soins et une baisse de la QdV postopératoire [207-208]. Dans l'étude de Bossema et al, 15 % des patients ont changé leur option préférée, passant de la CS à l'AAP, après avoir mieux compris l'impact de la préservation du sphincter sur la fonction intestinale et les résultats oncologiques [209]. Ainsi, les patients avec une CS auraient choisi la stomie définitive si le risque d'incontinence fécale quotidienne était supérieur à 80 %, tandis que les patients qui avaient eu une AAP auraient opté pour la CS si le risque d'incontinence quotidienne était supérieur à 10 %. La réticence à accepter l'incontinence fécale et les changements potentiels dans les activités quotidiennes dus à la dysfonction intestinale étaient associés à une plus grande probabilité de préférer la colostomie définitive. Ces résultats suggèrent que les patients peuvent accorder plus d'importance à leur QdV qu'au fait d'éviter une colostomie permanente et soulignent l'importance du consentement éclairé. Ces données peuvent être utilisées pour faciliter la prise de décision partagée pour les patients atteints de cancer du bas rectum afin de permettre un traitement plus conforme aux préférences et aux objectifs de traitement de chaque patient [208].

Les auteurs danois ont publié un nomogramme, le "score POLARS", développé et validé en interne pour prédire la gravité de la dysfonction intestinale avant une résection antérieure du rectum [139]. En théorie, cet outil permettra aux cliniciens de personnaliser les soins lors des RCP, de préparer les patients aux conséquences du traitement et de guider la décision thérapeutique avec le consentement du patient. Un des objectifs secondaires de la validation psychométrique du LARS score en langue française sera de réaliser une validation externe de ce POLARS score. En effet, les patients présentant un risque théorique préopératoire élevé de LARS majeur devraient être conseillés ; leurs préférences et valeurs devant être intégrées dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée. Cette approche novatrice devrait permettre au chirurgien et au patient de prendre une décision de traitement en accord avec leurs valeurs afin d'éviter les regrets liés à la décision et une faible satisfaction.

Cette concertation préopératoire pourrait être également un argument supplémentaire de préservation d'organe (watch and wait) chez les patients éligibles en cas de réponse clinique complète après la réalisation d'un traitement néoadjuvant (10 à 40% selon les études) [210]. Outre ces résultats oncologiques prometteurs, l'intérêt pour les résultats rapportés par les patients pris en charge avec cette approche a augmenté ; les patients informés étant de plus en plus préoccupés par leurs résultats fonctionnels et leur QdV à long terme après le traitement [211]. Toutefois, jusqu'à un tiers des patients pris en charge avec cette stratégie conservatrice d'organes peut présenter une altération de la fonction intestinale alors qu'il n'y a pas eu de résection rectale [152]. Les résultats d'une étude cas-témoins récente suggèrent que la fonction intestinale est meilleure après conservation d'organe comparée à la résection rectale. Ainsi, l'adaptation du régime alimentaire habituel, les épisodes de constipation et d'évacuation incomplète étaient significativement réduits après conservation d'organe [212].

Ces résultats méritent d'être validés par d'autres études, en incluant notamment les patients opérés en cas de récurrence tumorale rectale, source de morbidité post-opératoire importante.

Enfin, dans toutes ces études, les variables socio-économiques et territoriales n'ont pas été prises en compte dans les analyses alors qu'elles auraient pu avoir un impact sur le ressenti et la QdV des patients. Nous avons obtenu l'autorisation de la CNIL de réaliser une étude ancillaire évaluant l'impact des ISS sur la prévalence et la sévérité du LARS score.

En conclusion, des déterminants cliniques et non cliniques sont présents à toutes les étapes de la prise en charge complexe et multidisciplinaire du CR. Les registres spécialisés de cancers digestifs sont une source fiable d'information permettant d'évaluer les pratiques dans notre pays quel que soit le centre de prise en charge et d'évaluer l'impact de déterminants socio-territoriaux. L'évaluation objective des résultats tant carcinologiques que fonctionnels devrait permettre à l'avenir de proposer un traitement adapté à chaque patient, sous réserve de leur information des conséquences potentielles et des alternatives thérapeutiques. Il serait licite que les futurs travaux prennent en compte non seulement les caractéristiques des centres de prise en charge, mais également les éléments liés au contexte de vie des patients traités.

Bibliographie

- [1] American Cancer Society. Cancer facts & figures 2020. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancerfacts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>
- [2] Saad El Din K, Loree JM, Sayre EC, Gill S, Brown CJ, Dau H, et al. Trends in the epidemiology of young-onset colorectal cancer: a worldwide systematic review. *BMC Cancer*. 2020 Apr 6;20(1):288
- [3] Abdelsattar ZM, Wong SL, Regenbogen SE, Jomaa DM, Hardiman KM, Hendren S. Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening. *Cancer*. 2016;122(6):929–34
- [4] Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2009;18(6):1695–8
- [5] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765–81
- [6] Quinn TJ, Kabolizadeh P. Rectal cancer in young patients: incidence and outcome disparities. *J Gastrointest Oncol*. 2020 Oct;11(5):880-893)
- [7] Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, et al; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR) and the French National Society of Coloproctology (SNFCP). Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis*. 2017 Feb;19(2):115-122. PMID: 27801543
- [8] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. PMID: 29741565

-
- [9] Heald RJ, Pemberton JH, Barkel DC, Wolff BG. The mesorectum in rectal cancer surgery —the clue to pelvic recurrence? *Br J surg.* 1982; 69(10) : 613-6
- [10] AFC-HAS (Service des Recommandations Professionnelles) Recommandations pour la Pratique Clinique Choix des thérapeutiques du cancer du rectum, novembre 2005 [en ligne] http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Cancer_rectum_recos.pdf
- [11] Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al; National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Apr 18;93(8):583-96. PMID: 11309435
- [12] Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer.* 1984 Mar 15;53(6):1354-62. PMID: 6692324
- [13] Fernández-Esparrach G, Ayuso-Colella JR, Sendino O, Pagés M, Cuatrecasas M, Pellisé M, et al. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc.* 2011 Aug;74(2):347-54. PMID: 21802588
- [14] Revelli M, Paparo F, Bacigalupo L, Puppo C, Furnari M, Conforti C, et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the discrimination of intraperitoneal and extraperitoneal rectal cancer: initial experience. *Clin Imaging* 2016;40:57–62. 14
- [15] Gollub MJ, Maas M, Weiser M, Beets GL, Goodman K, Berkers L, et al. Recognition of the anterior peritoneal reflection at rectal MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Jan;200(1):97-101. PMID: 23255747
- [16] D’Souza N, de Neree Tot Babberich MPM, d’Hoore A, Tiret E, Xynos E, Beets-Tan RGH et al. Definition of the rectum: an international, expert-based Delphi consensus. *Ann Surg* 2019;270:955–959

- [17] Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, et al. 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
- [18] Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 254–65
- [19] Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:200
- [20] Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker Set al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2212–23
- [21] Merkel S, Mansmann U, Papadopoulos T, Wittekind C, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity of colorectal carcinomas Stage III: a proposal for subdivision of Stage III. *Cancer.* 2001 Dec 1;92(11):2754-9. PMID: 11753948
- [22] Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al; MERCURY study group. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011 Apr;253(4):711-9. PMID: 21475011
- [23] Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis.* 2001 Sep;16(5):298-304. PMID: 11686527
- [24] Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, Riley RD, Vaccaro CA, Rossi GL, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete

response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;3(12):825-836. PMID: 30318451

- [25] Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, Vailati BB, Ortega C, Fernandez LM, et al. Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth After Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer After Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. *Dis Colon Rectum*. 2017 Jun;60(6):586-594. PMID: 28481852
- [26] Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003 May;227(2):371-7. PMID: 12732695
- [27] Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009 Mar 7;373(9666):821-8. PMID: 19269520; PMCID: PMC2668948
- [28] Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, et al. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Jun 14;4(6):e180071. PMID: 29566109; PMCID: PMC5885165
- [29] Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002 Mar;89(3):327-34. PMID: 11872058
- [30] Kim TH, Woo S, Han S, Suh CH, Vargas HA. The Diagnostic Performance of MRI for Detection of Extramural Venous Invasion in Colorectal Cancer: A Systematic

Review and Meta-Analysis of the Literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Sep;213(3):575-585. PMID: 31063424; PMCID: PMC7485615

- [31] Smith, N. J., Shihab, O., Arnaout, A., Swift, R. I. & Brown, G. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *AJR Am. J. Roentgenol.* 191, 1517–1522 (2008)
- [32] Glynne-Jones, R., Grainger, J., Harrison, M., Ostler, P. & Makris, A. Neoadjuvant chemotherapy prior to preoperative chemoradiation or radiation in rectal cancer: should we be more cautious. *Br. J. Cancer* 94, 363–371 (2006)
- [33] Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):957-66. PMID: 26187751; PMCID: PMC4670237
- [34] Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, 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.* 2012 Nov 1;30(31):3827-33. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):399. PMID: 23008301
- [35] Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial†. *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1722-8. PMID: 25957330
- [36] Fernandez-Martos, C.; Fadrique, A.G.; Glynne-Jones, R. Optimal Sequencing of Neoadjuvant Therapies (NAT) in Rectal Cancer: Upfront Chemotherapy vs. Upfront Chemoradiation. *Curr. Color. Cancer Rep.* 2017, 13, 154–164

- [37] Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114-23. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):728. PMID: 16971718
- [38] Kasi A, Abbasi S, Handa S, Al-Rajabi R, Saeed A, Baranda J, Sun W. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2030097)
- [39] Riesco-Martinez MC, Fernandez-Martos C, Gravalos-Castro C, Espinosa-Olarte P, La Salvia A, Robles-Diaz L, et al. Impact of Total Neoadjuvant Therapy vs. Standard Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 5;12(12):3655. PMID: 33291454; PMCID: PMC7762140
- [40] Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Hospers GAP; RAPIDO collaborative investigators. 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)
- [41] Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680–6
- [42] Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *IntJColorectalDis* 1997;12:19–23
- [43] Lee YC, Hsieh CC, Chuang JP. Prognostic significance of partial tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1093–101)

-
- [44] Meng Y, Wan L, Zhang C, Wang C, Ye F, Li S, et al. The predictive value of pre-/postneoadjuvant chemoradiotherapy MRI characteristics for patient outcomes in locally advanced rectal cancer. *Acad Radiol* 2019)
- [45] Nahas SC, Nahas CSR, Cama GM, de Azambuja RL, Horvat N, Marques CFS, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance to assess treatment response after neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:3632–40
- [46] Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:3753–60
- [47] Gerard JP, Chamorey E, Gourgou-Bourgade S, Benezery K, de Laroche G, Mahe MA, et al. Clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative treatment in rectal cancer. Findings from the ACCORD 12/PRODIGE 2 randomized trial. *Radiother Oncol: J Europ Soc Therap Radiol Oncol* 2015;115:246–52
- [48] Lartigau C, Lebreton G, Alves A. Local resection for small rectal cancer. *J Visc Surg.* 2013 Nov;150(5):325-31
- [49] Eid Y, Alves A, Lubrano J, Menahem B. Does previous transanal excision for early rectal cancer impair surgical outcomes and pathologic findings of completion total mesorectal excision? Results of a systematic review of the literature. *J Visc Surg.* 2018 Dec;155(6):445-45
- [50] Heald, R. J., Moran, B. J., Ryall, R. D., Sexton, R. & MacFarlane, J. K. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch. Surg.* 133, 894–899 (1998)
- [51] Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. Sphincter-

saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg.* 2005;241(3):465-9

- [52] Chau A, Maggiori L, Debove C, Kanso F, Hennequin C, Panis Y. Toward the end of abdominoperineal resection for rectal cancer? An 8-year experience in 189 consecutive patients with low rectal cancer. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):801-5; discussion 805-6
- [53] Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg.* 2012 May;99(5):603-12
- [54] Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, Heath RM, et al. UK MRC CLASICC Trial Group. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3061-8. PMID: 17634484
- [55] Van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, et al; COLOrectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):210-8. PMID: 23395398
- [56] Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jul;11(7):637-45. PMID: 20610322
- [57] Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, GebSKI VJ, et al; ALaCaRT Investigators. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Oct 6;314(13):1356-63. PMID: 26441180
- [58] Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, et al. Effect of

Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 6;314(13):1346-55. PMID: 26441179; PMCID: PMC5140087

- [59] Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, Boller AM, George VV, Abbas MA, et al. Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019 Apr;269(4):589-595. PMID: 30080730; PMCID: PMC6360134
- [60] Stevenson ARL, Solomon MJ, Brown CSB, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski et al; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG) ALaCaRT investigators. Disease-free Survival and Local Recurrence After Laparoscopic-assisted Resection or Open Resection for Rectal Cancer: The Australasian Laparoscopic Cancer of the Rectum Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2019 Apr;269(4):596-602. doi: 10.1097/SLA.0000000000003021. PMID: 30247332
- [61] Finochi M, Menahem B, Eid Y, Lubrano J, Alves A. Does conversion during laparoscopic rectal oncological surgery increase postoperative complications and anastomotic leakage rates? A meta-analysis. *J Visc Surg*. 2020 Aug;157(4):277-287
- [62] Finochi M, Menahem B, Lebreton G, Lubrano J, Eid Y, Alves A. Are oncological long-term outcomes equal after laparoscopic completed and converted laparoscopic converted rectal resection for cancer? *Tech Coloproctol*. 2021 Jan;25(1):91-99
- [63] Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, Croft J, Corrigan N, Copeland J, et al. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 24;318(16):1569-1580. PMID: 29067426; PMCID: PMC5818805
- [64] Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, et al; TaTME Registry Collaborative. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry

Results of the First 720 Cases. *Ann Surg.* 2017 Jul;266(1):111-117. PMID: 27735827

- [65] Ma B, Gao P, Song Y, Zhang C, Zhang C, Wang L, et al. Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision. *BMC Cancer.* 2016 Jul 4;16:380. PMID: 27377924; PMCID: PMC4932707
- [66] Aubert M, Mege D, Panis Y. Total mesorectal excision for low and middle rectal cancer: laparoscopic versus transanal approach-a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2020 Sep;34(9):3908-3919
- [67] Larsen SG, Pfeffer F, Korner H; Norwegian Colorectal Cancer Group. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision. *Br J Surg* 2019; 106: 1120–1121
- [68] Wasmuth HH, Faerden AE, Myklebust TA, Pfeffer F, Norderval S, Riis R et al.; Norwegian TaTME Collaborative Group, on behalf of the Norwegian Colorectal Cancer Group. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer has been suspended in Norway. *Br J Surg* 2020; 107: 121–130
- [69] van Oostendorp SE, Belgers HJ, Bootsma BT, Hol JC, Belt EJTH, Bleeker W, et al. Locoregional recurrences after transanal total mesorectal excision of rectal cancer during implementation. *Br J Surg.* 2020 Aug;107(9):1211-1220
- [70] Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavroveli S, Lange-de Klerk ES, Sietses C et al. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc* 2016; 30: 3210–3215
- [71] Lelong B, de Chaisemartin C, Meillat H, Cournier S, Boher JM, Genre D et al. A multicentre randomised controlled trial to evaluate the efficacy, morbidity and functional outcome of endoscopic transanal proctectomy versus laparoscopic proctectomy for low-lying rectal cancer (ETAP-GRECCAR 11 TRIAL): rationale

and design. *BMC Cancer* 2017; 17: 253)

- [72] Alves A, Panis Y, Mathieu P, Kwiatkowski F, Slim K, Manton G; Association Française de Chirurgie (AFC). Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. Results of a French prospective multicentric study. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 May;29(5):509-14

- [73] Sarcher T, Dupont B, Alves A, Menahem B. Anterior resection syndrome: What should we tell practitioners and patients in 2018? *J Visc Surg*. 2018 Oct;155(5):383-391

- [74] Abdelli A, Tillou X, Alves A, Menahem B. Genito-urinary sequelae after carcinological rectal resection: What to tell patients in 2017. *J Visc Surg*. 2017 Apr;154(2):93-104

- [75] Alves A. Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. How can we reduce therapeutic sequelae and preserve quality of life? *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 1S52-62

- [76] Habr-Gama A, São Julião GP, Fernandez LM, Vailati BB, Andrade A, Araújo SEA, et al. Achieving a Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation That Does Not Require Surgical Resection: It May Take Longer Than You Think! *Dis Colon Rectum*. 2019 Jul;62(7):802-808. PMID: 31188180

- [77] Rullier E, Vendrely V, Asselineau J, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, 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

- [78] Bosch, S. L. & Nagtegaal, I. D. The importance of the pathologist's role in assessment of the quality of the mesorectum. *Curr. Colorectal Cancer Rep*. 8, 90–98 (2012)

-
- [79] Maslekar S, Sharma A, Macdonald A, Gunn J, Monson JR, Hartley JE. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2007 Feb;50(2):168-75. PMID: 17160574
- [80] Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 1;20(7):1729-34. PMID: 11919228
- [81] Nagtegaal, I. D. & Quirke, P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 26, 303–312 (2008)
- [82] Glynne-Jones, R., Mawdsley, S. & Novell, J. R. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemoradiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis.* 8, 800–807 (2006)
- [83] Persiani R, Biondi A, Gambacorta MA, Bertucci Zoccali M, Vecchio FM, Tufo A, Coco C, et al. Prognostic implications of the lymph node count after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *Br. J. Surg.* 101, 133–142 (2014)
- [84] Rullier A, Laurent C, Capdepon M, Vendrely V, Belleannée G, Bioulac-Sage P et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am. J. Surg. Pathol.* 32, 45–50 (2008)
- [85] Villermé LR. De la mortalité dans les divers quartiers de la ville de Paris, et des causes qui la rendent très différentes dans plusieurs d'entre eux, ainsi que dans les divers quartiers de beaucoup de grandes villes. *Ann Hygiène Publique Médecine Légale*. 1830;3:294–321
- [86] Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med*.

- [87] Dahlgren, G, Whitehead M. European strategies for tackling social inequities in health [Internet]. World Health Organization Regional Office for Europe.; p. 149. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/103824/E89384.pdf?ua=1
- [88] Mackenbach JP, Bakker MJ, European Network Interventions P. Tackling socioeconomic inequalities in health: analysis of European experiences. *Lancet*. 2003;362(9393):1409–14
- [88] Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, Colonna M, Guizard AV, Troussard X, et al. Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. *BMC Cancer*. 2014;14(1):87
- [90] Tron L, Belot A, Fauvernier M, Remontet L, Bossard N, Launay L, et al. Socioeconomic environment and disparities in cancer survival for 19 solid tumor sites: An analysis of the French Network of Cancer Registries (FRANCIM) data: Socioeconomic environment and cancer survival. *Int J Cancer*. 2019 Mar 15;144(6):1262–74
- [91] Bryere J, Menvielle G, Dejardin O, Launay L, Molinie F, Stucker I, et al. Neighborhood deprivation and risk of head and neck cancer: A multilevel analysis from France. *Oral Oncol*. 2017 Aug;71:144–9
- [92] Dejardin O, Jones AP, Rachet B, Morris E, Bouvier V, Jooste V, et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: Evidence from France and England. *Health Place*. 2014;30C:36–44
- [93] Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol*. 2006 Jan;17(1):5-19. Epub 2005 Sep 2. PMID: 16143594

- [94] Portier G. Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. How should neoadjuvant therapies be chosen? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31 [Spec No 1:1S23-33, 1S89-91]
- [95] Rullier A, Laurent C. Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. What quality criteria are important for surgical excision of rectal cancer? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31 [Spec No 1:1S34-51, 1S91-95]
- [96] Boland GM, Chang GJ, Haynes AB, Chiang YJ, Chagpar R, Xing Y et al. Association between adherence to National comprehensive cancer network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer: guideline treatment improves survival. *Cancer* 2013;119(8):1593—601
- [97] Heins MJ, de Jong JD, Spronk I, Ho VKY, Brink M, Korevaar JC. Adherence to cancer treatment guidelines: influence of general and cancer-specific guideline characteristics. *Eur J Public Health* 2016
- [98] Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282(15):1458—65
- [99] Charlton ME, Mattingly-Wells LR, Marcet JE, McMahon Waldschmidt BC, Cromwell JW. Association between surgeon characteristics and their preferences for guideline-concordant staging and treatment for rectal cancer. *Am J Surg* 2014;208(5):817—23
- [100] Abdelsattar ZM, Reames BN, Regenbogen SE, Hendren S, Wong SL. Critical evaluation of the scientific content in clinical practice guidelines: variation in guideline quality & content. *Cancer* 2015;121(5):783—9
- [101] Eid Y, Menahem B, Bouvier V, Lebreton G, Thobie A, Bazille C, et al. Has adherence to treatment guidelines for mid/low rectal cancer affected the management of patients? A monocentric study of 604 consecutive patients. *J Visc Surg*. 2019 Sep;156(4):281-290. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30876923

-
- [102] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13
- [103] El Sanharawi M, Naudet F. Comprendre la régression logistique [Understanding logistic regression]. *J Fr Ophtalmol*. 2013 Oct;36(8):710-5
- [104] Wexner SD, Berho ME. The Rationale for and Reality of the New National Accreditation Program for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017 Jun;60(6):595-602. PMID: 28481853
- [105] Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;17(7):414-429. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32203400
- [106] El Amrani M, Clement G, Lenne X, Rogosnitzky M, Theis D, Pruvot FR, et al. The Impact of Hospital Volume and Charlson Score on Postoperative Mortality of Proctectomy for Rectal Cancer: A Nationwide Study of 45,569 Patients. *Ann Surg*. 2018 Nov;268(5):854-860. PMID: 30063493
- [107] Brännström F, Bjerregaard JK, Winbladh A, Nilbert M, Revhaug A, Wagenius G, et al. Multidisciplinary team conferences promote treatment according to guidelines in rectal cancer. *Acta Oncol*. 2015 Apr;54(4):447-53. PMID: 25291075
- [108] Richardson B, Preskitt J, Lichliter W, Peschka S, Carmack S, de Prisco G, et al. The effect of multidisciplinary teams for rectal cancer on delivery of care and patient outcome: has the use of multidisciplinary teams for rectal cancer affected the utilization of available resources, proportion of patients meeting the standard of care, and does this translate into changes in patient outcome? *Am J Surg*. 2016 Jan;211(1):46-52. PMID: 26601650
- [109] Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S, De Angelis R, Bray F, Allemani C, et al; EURO CARE Working Group. Survival trends in European cancer patients

diagnosed from 1988 to 1999. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):1042-66. PMID: 19124239

- [110] Wille-Jørgensen P, Sparre P, Glenthøj A, Holck S, Nørgaard Petersen L, Harling H, et al. Result of the implementation of multidisciplinary teams in rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013 Apr;15(4):410-3. PMID: 22958614
- [111] Munro A, Brown M, Niblock P, Steele R, Carey F. Do Multidisciplinary Team (MDT) processes influence survival in patients with colorectal cancer? A population-based experience. *BMC Cancer*. 2015 Oct 13;15:686. PMID: 26463599; PMCID: PMC4604766
- [112] Thobie A, Mulliri A, Bouvier V, Launoy G, Alves A, Dejardin O. Same Chance of Accessing Resection? Impact of Socioeconomic Status on Resection Rates Among Patients with Pancreatic Adenocarcinoma-A Systematic Review. *Health Equity*. 2021 Mar 22;5(1):143-150. PMID: 33778318; PMCID: PMC7990568
- [113] Manser CN, Bauerfeind P. Impact of socioeconomic status on incidence, mortality, and survival of colorectal cancer patients: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2014 Jul;80(1):42-60.e9. PMID: 24950641
- [114] Aarts MJ, Lemmens VE, Louwman MW, Kunst AE, Coebergh JW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer*. 2010 Oct;46(15):2681-95. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20570136
- [115] Ghaffarpasand E, Welten VM, Fields AC, Lu PW, Shabat G, Zerhouni Y, et al. Racial and Socioeconomic Disparities After Surgical Resection for Rectal Cancer. *J Surg Res*. 2020 Dec;256:449-457. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32798992
- [116] Aarts MJ, Lemmens VE, Louwman MW, Kunst AE, Coebergh JW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer*. 2010 Oct;46(15):2681-95. PMID:

- [117] Crawford SM, Sauerzapf V, Haynes R, Forman D, Jones AP. Social and geographical factors affecting access to treatment of colorectal cancer: a cancer registry study. *BMJ Open*. 2012 Apr 24;2(2):e000410. PMID: 22535788; PMCID: PMC3341592
- [118] Olsson LI, Granstrom F. Socioeconomic inequalities in relative survival of rectal cancer most obvious in stage III. *World J Surg*. 2014 Dec;38(12):3265-75. PMID: 25189440
- [119] Olsson LI, Granström F, Glimelius B. Socioeconomic inequalities in the use of radiotherapy for rectal cancer: a nationwide study. *Eur J Cancer*. 2011 Feb;47(3):347-53. PMID: 20456944
- [120] Frederiksen BL, Osler M, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group, Jørgensen T. Social inequalities in stage at diagnosis of rectal but not in colonic cancer: a nationwide study. *Br J Cancer*. 2008 Feb 12;98(3):668-73. PMID: 18231103; PMCID: PMC2243153
- [121] Olsson LI, Granström F, Pålman L. Sphincter preservation in rectal cancer is associated with patients' socioeconomic status. *Br J Surg*. 2010 Oct;97(10):1572-81. PMID: 20629010
- [122] Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet*. 2000 Jul 8;356(9224):93-6. PMID: 10963244
- [123] Simunovic M, Coates A, Goldsmith CH, Thabane L, Reeson D, Smith A, et al. The cluster-randomized Quality Initiative in Rectal Cancer trial: evaluating a quality-improvement strategy in surgery. *CMAJ*. 2010 Sep 7;182(12):1301-6. PMID: 20696797; PMCID: PMC293479

-
- [124] Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2013 ; 56 : 535-50
- [125] Lai X, Wong FKY, Ching SSY. Review of bowel dysfunction of rectal cancer patients during the first five years after sphincter-preserving surgery: a population in need of nursing attention. *Eur J Oncol Nurs* 2013; 17:681-92
- [126] Scheer AS, Boushey RP, Liang S, Doucette S, O'Connor AM, Moher D. The long-term gastrointestinal functional outcomes following curative anterior resection in adults with rectal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1589-97
- [127] Chen TY, Emmertsen KJ, Laurberg S. What are the best questionnaires to capture anorectal function after surgery in rectal cancer? *Curr Colorectal Cancer Rep* 2015; 11: 37-43
- [128] Bryant CLC, Lunniss PJ, Knowles CH, Thaha MA, Chan CLH. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol* 2012; 13: 403-8
- [129] Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2012; 255: 922-8
- [130] Juul T, Ahlberg M, Biondo S, Emmertsen KJ, Espin E, Jimenez LM, et al. International validation of the low anterior resection syndrome score. *Ann Surg* 2014; 259: 728-34
- [131] Moszkowicz D, Alsaïd B, Bessede T, Penna C, Nordlinger B, Benoît G, et al. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? *ColorectalDis* 2011;13(12):1326—34
- [132] Duran E, Tanriseven M, Ersoz N, Oztas M, Ozerhan IH, Kilbas Z, et al. Urinary and

sexual dysfunction rates and risk factors following rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:1547—55

- [133] Smith-Gagen J, Cress RD, Drake CM, Romano PS, Yost KJ, Ayanian JZ. Quality-of-life and surgical treatments for rectal cancer--a longitudinal analysis using the California Cancer Registry. *Psychooncology*. 2010 Aug;19(8):870-8. PMID: 19862692; PMCID: PMC2911491
- [134] Ramsey SD, Andersen MR, Etzioni R, Moinpour C, Peacock S, Potosky A, et al. Quality of life in survivors of colorectal carcinoma. *Cancer*. 2000 Mar 15;88(6):1294-303. PMID: 10717609
- [135] Ramsey SD, Berry K, Moinpour C, Giedzinska A, Andersen MR. Quality of life in long term survivors of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2002 May;97(5):1228-34. PMID: 12017152
- [136] Pieniowski EHA, Palmer GJ, Juul T, Lagergren P, Johar A, Emmertsen KJ, Nordenvall C, Abraham-Nordling M. Low Anterior Resection Syndrome and Quality of Life After Sphincter-Sparing Rectal Cancer Surgery: A Long-term Longitudinal Follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2019 Jan;62(1):14-20. PMID: 30394987
- [137] Wiltink LM, Marijnen CA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ, Nout RA. A comprehensive longitudinal overview of health-related quality of life and symptoms after treatment for rectal cancer in the TME trial. *Acta Oncol*. 2016;55(4):502-8. PMID: 26406287
- [138] Sandberg S, Asplund D, Bock D, Ehrencrona C, Ohlsson B, Park J, Rosenberg J, Smedh K, Walming S, Angenete E. Predicting life with a permanent end colostomy: A prospective study on function, bother and acceptance. *Colorectal Dis*. 2021 Jul 27. PMID: 34314553
- [139] Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ, Juul T, Glynne-Jones R, Branagan G, et

al; UK and Danish LARS Study Groups. Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score. *Gut*. 2018 Apr;67(4):688-696. PMID: 28115491

- [140] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40
- [141] Fink C, Diener MK, Bruckner T, Müller G, Paulsen L, Keller M, et al. Impact of preoperative patient education on prevention of postoperative complications after major visceral surgery: study protocol for a randomized controlled trial (PEDUCAT trial). *Trials*. 2013 Aug 26;14:271. PMID: 23978275; PMCID: PMC3765330
- [142] Ward S, Donovan H, Gunnarsdottir S, Serlin RC, Shapiro GR, Hughes S. A randomized trial of a representational intervention to decrease cancer pain (RIDcancerPain). *Health Psychol*. 2008 Jan;27(1):59-67. PMID: 18230015; PMCID: PMC2526464
- [143] Adam J-P, Denost Q, Capdepon M, et al. Prospective and longitudinal study of urogenital dysfunction after proctectomy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:822e830
- [144] Juul T, Elfeki H, Christensen P, Laurberg S, Emmertsen KJ, Bager P. Normative Data for the Low Anterior Resection Syndrome Score (LARS Score). *Ann Surg*. 2019 Jun;269(6):1124-1128. PMID: 31082911
- [145] Juul T, Ahlberg M, Biondo S, Espin E, Jimenez LM, Matzel KE, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2014 May;57(5):585-91. PMID: 24819098
- [146] Hou XT, Pang D, Lu Q, Yang P, Jin SL, Zhou YJ, Tian SH. Validation of the Chinese version of the low anterior resection syndrome score for measuring bowel

dysfunction after sphincter-preserving surgery among rectal cancer patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2015 Oct;19(5):495-501. PMID: 25813530

- [147] Juul T, Battersby NJ, Christensen P, Janjua AZ, Branagan G, Laurberg S, et al; UK LARS Study Group. Validation of the English translation of the low anterior resection syndrome score. *Colorectal Dis*. 2015 Oct;17(10):908-16. PMID: 25807963
- [148] Chen TY-T, Emmertsen KJ, Laurberg S. What are the best questionnaires to capture anorectal function after surgery in rectal cancer? *Curr Colorectal Cancer Rep* 2015;11:37–43
- [149] Chen TY-T, Emmertsen KJ, Laurberg S. Bowel dysfunction after rectal cancer treatment: a study comparing the specialist's versus patient's perspective. *BMJ Open* 2014;4:e003374
- [150] Jimenez-Gomez LM, Espin-Basany E, Marti-Gallostra M, et al. Low anterior resection syndrome: a survey of the members of the American Society of colon and rectal surgeons (ASCRS), the Spanish association of surgeons (AEC), and the Spanish Society of Coloproctology (AACP). *Int J Colorectal Dis* 2016;31:813–23
- [151] Eid Y, Bouvier V, Menahem B, Thobie A, Dolet N, Finochi M, et al. Digestive and genitourinary sequelae in rectal cancer survivors and their impact on health-related quality of life: Outcome of a high-resolution population-based study. *Surgery* 2019;166:327–35
- [152] Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, et al. Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: watch-and-wait policy versus standard resection - a matched-controlled study. *Dis Colon Rectum* 2017;60:1032–40
- [153] Loge L, Florescu C, Alves A, Menahem B. Radiation enteritis: Diagnostic and therapeutic issues. *J Visc Surg*. 2020 Dec;157(6):475-485. PMID: 32883650

- [154] Dinnewitzer A, Jäger T, Nawara C, Buchner S, Wolfgang H, Öfner D. Cumulative incidence of permanent stoma after sphincter preserving low anterior resection of mid and low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Oct;56(10):1134-42. PMID: 24022530
- [155] Celerier B, Denost Q, Van Geluwe B, Pontallier A, Rullier E. The risk of definitive stoma formation at 10 years after low and ultralow anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2016 Jan;18(1):59-66. doi: 10.1111/codi.13124. PMID: 26391723
- [156] Pontallier A, Denost Q, Van Geluwe B, Adam JP, Celerier B, Rullier E. Potential sexual function improvement by using transanal mesorectal approach for laparoscopic low rectal cancer excision. *Surg Endosc*. 2016 Nov;30(11):4924-4933. PMID: 26944728
- [157] Panteleimonitis S, Ahmed J, Ramachandra M, Farooq M, Harper M, Parvaiz A. Urogenital function in robotic vs laparoscopic rectal cancer surgery: a comparative study. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Feb;32(2):241-248. PMID: 27770247; PMCID: PMC5285426
- [158] Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Turet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010 Mar;147(3):339-51. PMID: 20004450
- [159] Mulsow J, Winter DC. Sphincter preservation for distal rectal cancer--a goal worth achieving at all costs? *World J Gastroenterol*. 2011 Feb 21;17(7):855-61. PMID: 21412495; PMCID: PMC3051136
- [160] Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg*. 1983 Mar;70(3):150-4. PMID: 6831156

- [161] Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishikawa K, Fujimoto H, Shinto E, et al. Preoperative parameters expanding the indication of sphincter preserving surgery in patients with advanced low rectal cancer. *Ann Surg.* 2004 Jan;239(1):34-42. PMID: 14685098; PMCID: PMC1356190
- [162] Rullier E, Zerbib F, Laurent C, Bonnel C, Caudry M, Saric J, et al. Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1999 Sep;42(9):1168-75. PMID: 10496557
- [163] Denost Q, Moreau JB, Vendrely V, Celerier B, Rullier A, Assenat V, et al. Intersphincteric resection for low rectal cancer: the risk is functional rather than oncological. A 25-year experience from Bordeaux. *Colorectal Dis.* 2020 Nov;22(11):1603-1613. PMID: 32649005
- [164] Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, Brown K, Banerjee M. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control.* 2003 Oct;14(8):761-6. PMID: 14674740
- [165] Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2003 Nov 27;349(22):2117-27. PMID: 14645640
- [166] Urbach DR. Pledging to Eliminate Low-Volume Surgery. *N Engl J Med.* 2015 Oct 8;373(15):1388-90. PMID: 26444728
- [167] Greenberg CC, Ashley SW, Schrag D. Centralization of cancer surgery: what does it mean for surgical training? *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4637-9. PMID: 19720900
- [168] Stitzenberg KB, Sigurdson ER, Egleston BL, Starkey RB, Meropol NJ. Centralization of cancer surgery: implications for patient access to optimal care. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4671-8. PMID: 19720926; PMCID: PMC3039919
- [169] Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative

mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med.* 2011 Jun 2;364(22):2128-37. PMID: 21631325; PMCID: PMC3150488

- [170] Sheetz KH, Chhabra KR, Smith ME, Dimick JB, Nathan H. Association of Discretionary Hospital Volume Standards for High-risk Cancer Surgery With Patient Outcomes and Access, 2005-2016. *JAMA Surg.* 2019 Nov 1;154(11):1005-1012. PMID: 31411663; PMCID: PMC6694402
- [171] El Amrani M, Clement G, Lenne X, Farges O, Delpero JR, Theis D, et al. Failure-to-rescue in Patients Undergoing Pancreatectomy: Is Hospital Volume a Standard for Quality Improvement Programs? Nationwide Analysis of 12,333 Patients. *Ann Surg.* 2018 Nov;268(5):799-807. PMID: 30048329
- [172] Arrêté du 29 mars 2007 fixant les seuils d'activité minimale annuelle applicables à l'activité de soins de traitement du cancer; 2007, (<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000274638>.)
- [173] Dolet N, Bouvier V, Eid Y, Thobie A, Boyer A, Haffreingue A, et al. Influence of social deprivation and remoteness on the likelihood of sphincter amputation for rectal cancer: a high-resolution population-based study. *Int J Colorectal Dis.* 2019 May;34(5):927-931. PMID: 30877364
- [174] Thomas F, Bouvier AM, Cariou M, Bouvier V, Jooste V, Pouchucq C, et al. Influence of non-clinical factors on restorative rectal cancer surgery: An analysis of four specialized population-based digestive cancer registries in France. *Dig Liver Dis.* 2021 Jul 20:S1590-8658(21)00364-9. PMID: 34301489
- [175] Ambroggi M, Biasini C, Del Giovane C, Fornari F, Cavanna L. Distance as a Barrier to Cancer Diagnosis and Treatment: Review of the Literature. *Oncologist.* 2015 Dec;20(12):1378-85. PMID: 26512045; PMCID: PMC4679078
- [176] Wasif N, Chang YH, Pockaj BA, Gray RJ, Mathur A, Etzioni D. Association of Distance Traveled for Surgery with Short- and Long-Term Cancer Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(11):3444-3452. PMID: 27126630

- [177] Turner M, Fielding S, Ong Y, Dibben C, Feng Z, Brewster DH, et al. A cancer geography paradox? Poorer cancer outcomes with longer travelling times to healthcare facilities despite prompter diagnosis and treatment: a data-linkage study. *Br J Cancer*. 2017 Jul 25;117(3):439-449. PMID: 28641316; PMCID: PMC5537495
- [178] Dejardin O, Bouvier AM, Faivre J, Boutuex S, De Pouvourville G, Launoy G. Access to care, socioeconomic deprivation and colon cancer survival. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 May;27(10):940-9. PMID: 18315583
- [179] Campbell NC, Elliott AM, Sharp L, Ritchie LD, Cassidy J, Little J. Rural factors and survival from cancer: analysis of Scottish cancer registrations. *Br J Cancer*. 2000 Jun;82(11):1863-6. PMID: 10839303; PMCID: PMC2363217
- [180] Chow CJ, Al-Refaie WB, Abraham A, Markin A, Zhong W, Rothenberger DA, et al. Does patient rurality predict quality colon cancer care?: A population-based study. *Dis Colon Rectum*. 2015 Apr;58(4):415-22. PMID: 25751798; PMCID: PMC4356018
- [181] Vonlanthen R, Lodge P, Barkun JS, Farges O, Rogiers X, Soreide K et al. Toward a Consensus on Centralization in Surgery. *Ann Surg*. 2018 Nov;268(5):712-724. PMID: 30169394
- [182] Sjöström O, Dahlin AM, Silander G, Syk I, Melin B, Hellquist BN. Travel time to care does not affect survival for patients with colorectal cancer in northern Sweden: A data linkage study from the Risk North database. *PLoS One*. 2020 Aug 5;15(8):e0236799. PMID: 32756574; PMCID: PMC7406033
- [183] Resio BJ, Chiu AS, Hoag JR, Brown LB, White M, Omar A, et al. Motivators, Barriers, and Facilitators to Traveling to the Safest Hospitals in the United States for Complex Cancer Surgery. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7):e184595. PMID: 30646367; PMCID: PMC6324377
- [184] Dejardin O, Bouvier AM, Herbert C, Velten M, Buemi A, Delafosse P, et al. Social and geographic disparities in access to reference care site for patients with colorectal

cancer in France. *Br J Cancer*. 2005 May 23;92(10):1842-5. PMID: 15886707; PMCID: PMC2361758

- [185] Emmertsen KJ, Laurberg S; Rectal Cancer Function Study Group. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013 Sep;100(10):1377-87. PMID: 23939851
- [186] Wiltink LM, Chen TY, Nout RA, Kranenbarg EM, Fiocco M, Laurberg S, et al. Health-related quality of life 14 years after preoperative short-term radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014 Sep;50(14):2390-8. PMID: 25060825
- [187] Thyø A, Emmertsen KJ, Laurberg S. The Rectal Cancer Female Sexuality Score: Development and Validation of a Scoring System for Female Sexual Function After Rectal Cancer Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2018 Jun;61(6):656-666. PMID: 29664801
- [188] Shahjehan F, Kasi PM, Habermann E, Day CN, Colibaseanu DT, Mathis KL, et al. Trends and outcomes of sphincter-preserving surgery for rectal cancer: a national cancer database study. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Feb;34(2):239-245. PMID: 30280252
- [189] Ortiz H, Armendariz P. Anterior resection: do the patients perceive any clinical benefit? *Int J Colorectal Dis*. 1996;11(4):191-5. doi: 10.1007/s003840050042. PMID: 8876278
- [190] Croese AD, Lonie JM, Trollope AF, Vangaveti VN, Ho YH. A meta-analysis of the prevalence of Low Anterior Resection Syndrome and systematic review of risk factors. *Int J Surg*. 2018 Aug;56:234-241. PMID: 29936195
- [191] Battersby NJ, Juul T, Christensen P, Janjua AZ, Branagan G, Emmertsen KJ, et al. United Kingdom Low Anterior Resection Syndrome Study Group. Predicting the Risk of Bowel-Related Quality-of-Life Impairment After Restorative Resection for

Rectal Cancer: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Dis Colon Rectum*. 2016 Apr;59(4):270-80. PMID: 26953985

- [192] Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Laurberg S, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Jun;14(2):106-14. PMID: 25677122
- [193] Eid Y, Bouvier V, Dejardin O, Menahem B, Chaillot F, Chene Y, et al. 'French LARS score': validation of the French version of the low anterior resection syndrome (LARS) score for measuring bowel dysfunction after sphincter-preserving surgery among rectal cancer patients: a study protocol. *BMJ Open*. 2020 Mar 8;10(3):e034251. PMID: 32152168; PMCID: PMC7064062
- [194] Martellucci J. Low Anterior Resection Syndrome: A Treatment Algorithm. *Dis Colon Rectum*. 2016 Jan;59(1):79-82. PMID: 26651116
- [195] Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD002111. PMID: 22786479
- [196] Lin KY, Granger CL, Denehy L, Frawley HC. Pelvic floor muscle training for bowel dysfunction following colorectal cancer surgery: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2015 Nov;34(8):703-12. PMID: 25156929
- [197] Dalsgaard P, Emmertsen KJ, Mekhael M, Laurberg S, Christensen P. Nurse-led standardized intervention for low anterior resection syndrome. A population-based pilot study. *Colorectal Dis*. 2021 Feb;23(2):434-443. PMID: 33340218
- [198] Martellucci J, Sturiale A, Bergamini C, Boni L, Cianchi F, Coratti A, Valeri A. Role of transanal irrigation in the treatment of anterior resection syndrome. *Tech Coloproctol*. 2018 Jul;22(7):519-527. PMID: 30083782

-
- [199] Bridoux V, Gourcerol G, Kianifard B, Touchais JY, Ducrotte P, Leroi AM, Michot F, Tuech JJ. Botulinum A toxin as a treatment for overactive rectum with associated faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2012 Mar;14(3):342-8. PMID: 21689287
- [200] Ram E, Meyer R, Carter D, Gutman M, Rosin D, Horesh N. The efficacy of sacral neuromodulation in the treatment of low anterior resection syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2020 Aug;24(8):803-815. PMID: 32350733
- [201] Huang Y, Koh CE. Sacral nerve stimulation for bowel dysfunction following low anterior resection: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2019 Nov;21(11):1240-1248. PMID: 31081580
- [202] Garfinkle R, Ky A, Singh A, Morin N, Ghitulescu G, Faria J, et al. Financial and occupational impact of low anterior resection syndrome in rectal cancer survivors. *Colorectal Dis.* 2021 Jul;23(7):1777-1784. PMID: 33724620
- [203] Thomas G, van Heinsbergen M, van der Heijden J, Slooter G, Konsten J, Maaskant S. Awareness and management of low anterior resection syndrome: A Dutch national survey among colorectal surgeons and specialized nurses. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Feb;45(2):174-179. PMID: 30446261
- [204] Chen TY, Emmertsen KJ, Laurberg S. Bowel dysfunction after rectal cancer treatment: a study comparing the specialist's versus patient's perspective. *BMJ Open.* 2014 Jan 21;4(1):e003374. PMCID: PMC3902194
- [205] Kennedy ED, Schmocker S, Victor C, Baxter NN, Kim J, Brierley J, et al. Do patients consider preoperative chemoradiation for primary rectal cancer worthwhile? *Cancer.* 2011 Jul 1;117(13):2853-62. PMID: 21692046
- [206] Solomon MJ, Pager CK, Keshava A, Findlay M, Butow P, Salkeld GP, et al. What do patients want? Patient preferences and surrogate decision making in the treatment of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2003 Oct;46(10):1351-7. PMID: 14530674

-
- [207] Tyler Ellis C, Charlton ME, Stitzenberg KB. Patient-Reported Roles, Preferences, and Expectations Regarding Treatment of Stage I Rectal Cancer in the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium. *Dis Colon Rectum*. 2016 Oct;59(10):907-15. PMID: 27602921; PMCID: PMC5015654
- [208] Wilson A, Winner M, Yahanda A, Andreatos N, Ronnekleiv-Kelly S, Pawlik TM. Factors associated with decisional regret among patients undergoing major thoracic and abdominal operations. *Surgery*. 2017 Apr;161(4):1058-1066. doi: 10.1016/j.surg.2016.10.028. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27993362
- [209] Bossema E, Stiggelbout A, Baas-Thijssen M, van de Velde C, Marijnen C. Patients' preferences for low rectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Jan;34(1):42-8. PMID: 17905562
- [210] Rullier E, Perez RO. Surgery or a watch-and-wait approach for rectal cancer? *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):189-190. PMID: 30712795
- [211] Wrenn SM, Cepeda-Benito A, Ramos-Valadez DI, Cataldo PA. Patient Perceptions and Quality of Life After Colon and Rectal Surgery: What Do Patients Really Want? *Dis Colon Rectum*. 2018 Aug;61(8):971-978. PMID: 29944576
- [212] Quezada-Diaz FF, Smith JJ, Jimenez-Rodriguez RM, Wasserman I, Pappou EP, Patil S, et al. Patient-Reported Bowel Function in Patients With Rectal Cancer Managed by a Watch-and-Wait Strategy After Neoadjuvant Therapy: A Case-Control Study. *Dis Colon Rectum*. 2020 Jul;63(7):897-902. PMID: 32217857; PMCID: PMC7274891

Résumé

Le cancer du rectum (CR) a pu bénéficier d'avancées thérapeutiques majeures comme l'avènement de traitements néoadjuvants validés, un bilan d'imagerie exhaustif et de qualité, associé à une redécouverte du plan de dissection carcinologique du rectum qui ont permis d'améliorer significativement la survie globale (55% à 5 ans tout stades confondus), tout en diminuant le risque de récurrence locale à moins de 10%. Ces avancées thérapeutiques ont fait l'objet de deux recommandations pour la pratique clinique (RPC) respectivement en 2005 et 2016. Cette complexité de prise en charge pourrait amplifier les disparités socio-économiques et territoriales observées et des déterminants cliniques individuels et non-cliniques plus contextuels (défavorisation socio-économique, type de structure de soins de santé, accessibilité des structures de soins) peuvent apparaître tout au long du parcours de soins. Cela n'est pas sans conséquences sur des éléments majeurs dans la prise en charge comme la conservation sphinctérienne (CS) qui est considérée comme la référence dans la prise en charge chirurgicale d'un CR. La CS n'est pas dénuée de conséquences pour les patients et en particulier sur leur Qualité de vie (QdV) pouvant être altérée par les séquelles fonctionnelles qui lui sont inhérentes. Le premier axe de ce travail, centré sur la CS, avait pour buts d'analyser l'impact des recommandations pour la pratique clinique dès 2006 dans une série hospitalière monocentrique à chaque étape de la prise en charge d'un CR sous-péritonéal invasif et secondairement de rechercher des déterminants cliniques et non cliniques de CS chez des patients opérés d'un CR invasif en utilisant le registre spécialisé des tumeurs digestives. Le deuxième axe portant sur les séquelles fonctionnelles et la QdV en cas de CS avait pour buts : d'évaluer les séquelles fonctionnelles digestives et génito-urinaires et la QdV chez des patients survivants à long-terme sans récurrence après Exérèse Totale du Mésorectum d'un CR sous-péritonéal avec CS (étude Rectqol) et secondairement de valider en langue française un questionnaire spécifique des séquelles digestives après exérèse rectale et CS.

Mots clés : cancer du rectum - conservations sphinctérienne - séquelles fonctionnelles - qualité de vie

Summary

Rectal cancer (RC) has benefited from major therapeutic advances such as the advent of validated neoadjuvant treatments, a comprehensive and quality imaging workup, associated with a rediscovery of the carcinological dissection plan of the rectum, which have led to a significant improvement in overall survival (55% at 5 years for all stages combined), while reducing the risk of local recurrence to below 10%. These therapeutic advances were the subject of two recommendations for clinical practice (RPC) in 2005 and 2016 respectively. This complexity of management could amplify the observed socioeconomic and territorial discrepancies, and more contextual individual clinical and non-clinical determinants (socioeconomic disadvantage, type of healthcare structure, accessibility of healthcare structures) may appear throughout the care pathway. This has implications for major elements of management, such as sphincter preservation (SC), which is considered the gold standard in surgical management of a RC. Sphincter preservation is not without consequences for the patients and in particular on their quality of life (QoL) which can be altered by the functional sequelae inherent to it. The first axis of this work, focused on CS, was to analyse the impact of the recommendations for clinical practice since 2006 in a monocentric hospital series at each step of the management of an invasive subperitoneal CR and secondly to search for clinical and non-clinical determinants of CS in patients operated on for an invasive CR using the specialised registry of digestive tumors. The second part of the study focused on the functional sequelae and QoL in case of CS. The goals were: to evaluate the functional digestive and genitourinary sequelae and QoL in patients surviving long term without recurrence after Total Mesorectal Excision of a subperitoneal CR with CS (Rectqol study) and secondly to validate in French a specific questionnaire of the digestive sequelae after rectal excision and CS.

Keywords : rectal cancer - sphincter preservation - functional sequelae - quality of life