

**Faculté de médecine et médecine dentaire**

# **Cancer colorectal chez le jeune**

**Conséquences sur les résultats oncologiques  
de patients opérés**

Auteur : Raphaël Kinsoen  
Promoteurs : Pr. Daniel Léonard, Dr. Radu Bachmann  
Président de jury : Pr. Marc Van den Eynde  
Lectrices : Dr. Astrid De Cuyper, Pr. Geneviève Van Ooteghem  
Année académique 2022-2023  
Master en médecine, à finalité spécialisée



## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>4</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>7</b>
<b>DÉFINITIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
GÉNÉRALITÉS À PROPOS DU CANCER COLORECTAL .....	9
LE CAS DU CANCER COLORECTAL CHEZ LES JEUNES .....	11
UN PRONOSTIC POTENTIELLEMENT PLUS SOMBRE .....	11
UNE ÉTIOLOGIE INCONNUE ET DES RÉSULTATS ONCOLOGIQUES PEU ÉTUDIÉS.....	12
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODE</b> .....	<b>13</b>
REVUE DE LA LITTÉRATURE .....	13
ANALYSE COMPARATIVE DES ÉTUDES SUR LA SURVIE DANS LE CANCER COLORECTAL.....	14
ÉTHIQUE .....	14
CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DES PATIENTS DANS L'ÉTUDE .....	15
APPARIEMENT DES PATIENTS .....	15
COLLECTE DES DONNÉES .....	16
TRAITEMENT ET ANALYSES STATISTIQUES DES DONNÉES.....	17
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>18</b>
RECRUTEMENT DES PATIENTS.....	18
CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES.....	19
SYMPTOMATOLOGIE .....	20
CARACTÉRISTIQUES DE LA TUMEUR .....	21
STADIFICATION TNM SELON AJCC.....	22
GÉNÉTIQUE.....	22
CARACTÉRISTIQUES PÉRIOPÉRATOIRES .....	22
ANALYSE DE LA SURVIE .....	24
<i>Survie globale</i> .....	24
<i>Survie sans récurrence</i> .....	25
<i>Survie par stade</i> .....	26
<i>Survie spécifique en cas de cancer du côlon</i> .....	27
<i>Survie spécifique en cas de cancer du rectum</i> .....	28
<b>DISCUSSION ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>29</b>
SYNTHÈSE DES RÉSULTATS .....	29
LIMITATIONS, BIAIS POTENTIELS ET VALIDITÉ DE L'ÉTUDE.....	30
COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS AVEC LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE .....	31
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES D'AVENIR .....	32
<b>ANNEXES</b> .....	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>40</b>

## Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance envers les personnes qui m'ont accompagné tout au long de la réalisation de ce mémoire. En premier lieu, je ne saurais trop remercier le Professeur Daniel Léonard, mon promoteur durant ces trois années de recherche, pour son soutien, sa disponibilité infaillible et ses conseils judicieux qui ont été d'un grand secours tout au long de ce travail.

J'aimerais également remercier la cellule Statistiques de l'institut Roi Albert II qui a répondu à mes nombreuses questions et requêtes pendant toute la durée de l'analyse des données et qui m'a permis une analyse rigoureuse des résultats. Je suis particulièrement reconnaissant envers Aline van Maanen, responsable de la cellule Statistiques, et Gilles Moreau, data manager de la CPTCR, pour le temps qu'ils ont pris pour moi. leur expertise et leurs conseils.

Je remercie également l'unité de chirurgie colorectale des Cliniques Universitaires Saint-Luc, dont font partie les Professeurs Kartheuser et Léonard, les Docteurs Remue et Bachmann, ainsi que les nombreux assistants en chirurgie rencontrés en cours de route, pour leur accueil chaleureux au sein de l'unité 54. Le fait d'avoir réalisé ce mémoire dans cette unité m'a offert une occasion unique de plonger dans le monde de la chirurgie de manière plus concrète et immersive. Cette opportunité m'a permis d'assister à de nombreuses interventions chirurgicales durant mes années de master.

Je voudrais également exprimer ma gratitude envers le Professeur Marc Van den Eynde, mon président de jury, ainsi que le Docteur Astrid De Cuyper et le Professeur Geneviève Van Ooteghem pour le temps consacré à la lecture et à l'évaluation de ce mémoire.

Enfin, je ne saurais terminer sans remercier mes proches. Leur écoute attentive et leurs conseils avisés ont été d'une grande aide pour moi, notamment lors de la relecture finale. Leur présence à mes côtés m'a permis de garder le cap pendant ces trois années et de persévérer dans ce projet ambitieux. Je leur adresse mes plus sincères remerciements pour leur précieuse contribution et leur soutien indéfectible.

## Résumé

### INTRODUCTION

Le cancer colorectal chez le jeune fait référence aux cas de cancer du côlon ou du rectum qui surviennent chez des personnes de moins de 50 ans, représentant environ 5% de tous les cas. En dessous de l'âge de 40 ans, cette proportion tombe à moins de 1%. Cependant, l'incidence du cancer colorectal chez les jeunes adultes a augmenté ces dernières années et les jeunes atteints de cancer colorectal font souvent face à des défis différents par rapport aux personnes âgées. L'objectif de cette étude est d'étudier l'impact de l'âge, en utilisant un seuil de 40 ans, sur la survie globale et la survie sans récurrence chez les patients atteints d'un adénocarcinome colorectal ayant subi une chirurgie de résection primaire.

### PATIENTS ET METHODE

Entre juillet 2002 et juillet 2020, un total de 54 patients atteints d'adénocarcinome colorectal, âgés de 40 ans ou moins (âge médian de 35 ans) (groupe « early onset »), ont bénéficié d'une chirurgie pour le traitement du cancer colorectal aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. Nous avons comparé ce groupe à 54 patients âgés de plus de 40 ans (groupe « late onset ») appariés pour le sexe, l'année de diagnostic, la localisation et le stade du cancer en utilisant des analyses multivariées et des analyses de survie selon la méthode de Kaplan-Meier.

### RESULTATS

Les taux de survie globale à 5 ans étaient respectivement de 75,9% et de 74,1% pour le groupe de jeunes et le groupe plus âgé ( $p = 0,394$ ). Les taux de survie sans récurrence à 5 ans étaient respectivement de 75% et 66,7%, avec une survie sans récurrence médiane de 14,67 mois dans le groupe early onset et de 9,14 mois dans le groupe late onset ( $p = 0,114$ ). Le délai de diagnostic était significativement plus long dans le groupe early onset avec une médiane de 107,5 jours par rapport au groupe late onset avec une médiane de 42 jours ( $p = 0,002$ ), suggérant que les patients du groupe early onset reçoivent un diagnostic plus tardif que ceux du groupe late onset.

### CONCLUSIONS

Notre étude n'a pas trouvé de différence statistiquement significative dans la survie globale et la survie sans récurrence entre les patients jeunes et âgés atteints d'adénocarcinome colorectal ayant bénéficié d'une chirurgie de résection primaire. Nos résultats suggèrent que l'âge seul ne peut pas être un facteur pronostique significatif dans les résultats du cancer colorectal, et que l'évaluation attentive d'autres facteurs peut être plus importante pour prédire les résultats des patients.

## Abstract

### OBJECTIVE

Young onset colorectal cancer refers to cases of colon or rectal cancer affecting individuals under the age of 50, accounting for about 5% of all cases. Below the age of 40 it drops to less than 1%. However, the incidence of colorectal cancer in younger adults has increased in recent years and young people with colorectal cancer often face different challenges compared to older individuals. The aim of this study is to investigate the impact of age, using 40 years as a threshold, on overall and recurrence-free survival in patients with colorectal adenocarcinoma who underwent primary resection surgery.

### PATIENTS AND METHOD

Between July 2002 and July 2020, a total of 54 patients with colorectal adenocarcinoma, aged 40 years or less (median age 35 years) (early onset group), underwent primary surgery for the treatment of colorectal cancer at Cliniques Universitaires Saint-Luc. We compared this group to 54 patients aged over 40 years (late onset group), matched for sex, year of diagnosis, cancer location and stage, using multivariate analyses and Kaplan-Meier survival analyses.

### RESULTS

The overall 5-year survival rates were 75.9% and 74.1% for the young and older group respectively ( $p = 0.394$ ). The 5-year recurrence-free survival rates were 75% and 66,7% respectively with a median recurrence free survival of 14.67 months in the early onset group and 9.14 months in the late onset group ( $p = 0.114$ ). The time to diagnosis was significantly longer in the early onset group with a median of 107.5 days compared to the late onset group with a median of 42 days ( $p = 0.002$ ), suggesting that patients in the early onset group are diagnosed later than those in the late onset group.

### CONCLUSIONS

Our study found no statistically significant difference in overall survival and recurrence-free survival between young and older patients with colorectal adenocarcinoma who underwent primary resection surgery. Our results suggest that age alone may not be a significant prognostic factor in colorectal cancer outcomes, and that careful evaluation of other factors may be more important in predicting patient outcomes.

## Liste des abréviations

- AJCC : American Joint Committee on Cancer
- ASA : American Society of Anesthesiologists
- BMI : Body-Mass Index = indice de masse corporelle (IMC)
- CEA : antigène carcino-embryonnaire
- DDN : date des dernières nouvelles
- EO CRC : early onset colorectal cancer
- LO CRC : late onset colorectal cancer
- yCRC : young-onset colorectal cancer
- CCR : cancer colorectal
- HNPCC : syndrome de Lynch (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer)
- PAF : polypose adénomateuse familiale
- LNR : lymph-node ratio
- RCUH : recto-colite ulcéro-hémorragique
- MSS : microsatellite stable
- MSI : microsatellite instable
- SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results
- TNM : Tumor Node Metastasis
- SD : standard deviation (déviation standard ou écart-type)
- NE : non-estimable
- p : p-valeur

## Définitions

- **Score ASA** : Score permettant d'évaluer le risque anesthésique et d'obtenir un paramètre prédictif de mortalité et morbidité périopératoire.
- **Classification TNM** : Classification internationale qui permet de se rendre compte du stade d'un cancer. La lettre « T » est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur ; la lettre « N » est l'initiale de node qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis ; la lettre « M » est l'initiale de métastase\* et signale la présence ou l'absence de métastases. (e-cancer.fr)
  - cTNM : TNM clinique
  - pTNM : TNM pathologique
  - ypTNM : TNM pathologique après traitement néoadjuvant
- **Ténesme** : Douleur anale, accompagnée d'une contracture du sphincter anal, qui précède ou suit une l'évacuation rectale, le plus souvent composée de glaires, de sang ou de pus. (Larousse)
- **Tumor budding** : phénomène où des cellules tumorales individuelles se détachent localement du front de la tumeur principale, souvent associé à une agressivité accrue de la tumeur et à un pronostic plus sombre.
- **EOCRC** : early onset colorectal cancer, groupe de patients âgés de 40 ans ou moins avec cancer colorectal
- **LOCRC** : late onset colorectal cancer, groupe de patients âgés de plus de 40 ans ou moins avec cancer colorectal

## Introduction

### Généralités à propos du cancer colorectal

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde, avec plus de 1,9 million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année<sup>1</sup>. Il n'existe pas un mais plusieurs cancers du côlon et du rectum. Le terme courant 'cancer colorectal', au singulier, est le plus utilisé alors qu'il faudrait plutôt parler des 'cancers colorectaux' en raison de leur variété. Différentes formes sont retrouvées avec, par ordre décroissant d'incidence, les formes sporadiques, les formes familiales, le syndrome de Lynch et la PAF. En plus de ces origines différentes on note différentes localisations (côlon ascendant, transverse, descendant, sigmoïde et rectum)(Figure 1).

Longtemps asymptomatique, le cancer colorectal peut être découvert lors d'un dépistage mais l'est le plus souvent en raison de l'apparition des symptômes. Les formes distales représentent la majorité des cas de cancer colorectal et peuvent s'accompagner de rectorragies, d'une modification récente et persistante du transit, de ténésme et de douleurs. Les formes proximales sont plus insidieuses et peuvent s'accompagner de fatigue, souvent liée à l'anémie causée par les pertes chroniques de sang au niveau de la tumeur, d'un amaigrissement inexplicé ou de maux de ventre persistants.

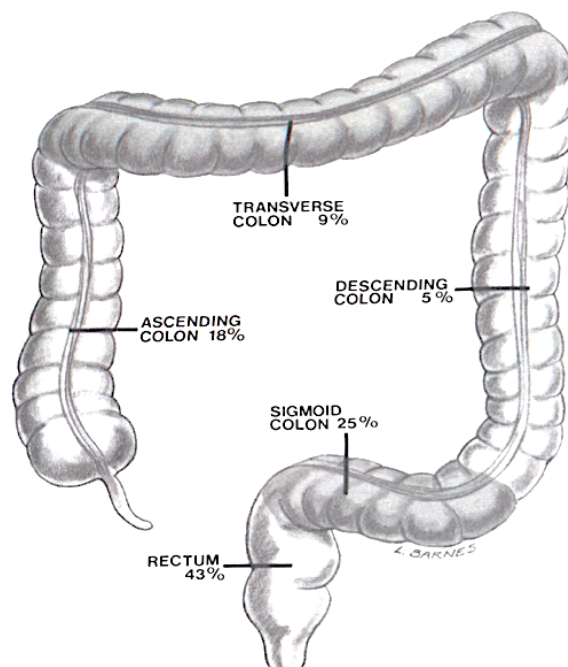


Figure 1 - Localisations anatomiques du cancer colorectal  
Illustration de Lois Barnes, Corman's Colon and Rectal Surgery

Les facteurs de risque du cancer colorectal sont nombreux et bien établis. L'âge, les mutations génétiques (syndrome de Lynch, PAF...) et la présence de maladies inflammatoires au niveau du côlon, telles que la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique, augmentent le risque de développer un cancer colorectal au cours de sa vie. Outre ces facteurs, il faut ajouter les antécédents familiaux de CCR multipliant le risque par un coefficient de 4,21 si un parent au 1<sup>er</sup> degré a eu un cancer colorectal<sup>2</sup>. Il existe enfin un nombre conséquent de facteurs de risque liés aux habitudes de vie tel que la sédentarité, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'obésité et la consommation de viande rouge et de charcuterie.

Un dépistage est proposé à partir de 50 ans pour la population générale. Le dépistage basé sur la recherche de sang occulte tous les deux ans chez les personnes de 50 à 74 ans permet de déterminer les personnes ayant besoin d'examens complémentaires. La majorité des cancers ainsi dépistés à un stade précoce et limités à la paroi digestive ont un bon pronostic. Le seuil de 50 ans implique que les cas se déclarant avant cet âge ne seront pas détectés précocement par le biais du programme de dépistage.

En termes de résultats oncologiques, la survie à 5 ans des patients diagnostiqués avec un cancer du côlon en Belgique entre 2004 et 2008 était de 62,3% chez les hommes et 64,6% chez les femmes. Toutefois, ces chiffres varient fortement selon les différents stades de la maladie. La survie relative à 5 ans est estimée à 91,2% et 96,2% au stade 1 mais seulement à 19,1% et 19,8% au stade 4, pour les hommes et les femmes respectivement<sup>3</sup>. Le stade pathologique au moment du diagnostic est ainsi un facteur pronostique essentiel de la survie des patients. Du fait de son incidence élevée et son caractère parfois insidieux, le cancer colorectal se retrouve à la deuxième place des cancers les plus meurtriers, derrière le cancer du poumon<sup>4</sup>, et est la première cause de décès par cancer chez les non-fumeurs<sup>5</sup>.

## Le cas du cancer colorectal chez les jeunes

Aujourd'hui, le diagnostic de cancer colorectal reste exceptionnel avant l'âge de cinquante ans. Pourtant, en parallèle d'une diminution globale de l'incidence du CCR, on constate une augmentation des cas chez les patients les plus jeunes et on prédit, à partir des tendances actuelles, que d'ici 2030, l'incidence du cancer du côlon et du cancer du rectum augmentera respectivement de 90% et de 124,2% pour les patients âgés de 20 à 34 ans et de 27,7% et 46% pour les patients âgés de 35 à 49 ans<sup>6</sup>. Les raisons de cette augmentation ne sont pas encore établies.

En Belgique, le cancer colorectal chez l'adulte de moins de 50 ans représente encore une minorité de cas. Toutefois, l'augmentation prévue de l'incidence, l'impact sur la vie des patients et les études récentes sur le pronostic des patients avec un diagnostic d'EOCRC nous encouragent à étudier la situation particulière des jeunes. La définition exacte d'un patient jeune n'étant pas établie, ceci complique l'analyse des différentes études qui reposent, dès lors, sur des critères différents. Toutefois, une majorité d'études s'accordent à conclure que les patients âgés de moins de 50 ans présentent des caractéristiques différentes de celles des patients plus âgés<sup>7</sup>.

## Un pronostic potentiellement plus sombre

Au niveau oncologique, les patients jeunes ont tendance à présenter des stades TNM et grades histologiques plus élevés<sup>8,9</sup> ainsi que des traitements plus agressifs<sup>10</sup>. Toutefois, les résultats sur le pronostic de ces patients sont controversés. Certaines études évoquent un pronostic plus sombre alors que les autres parlent d'un pronostic plus favorable ou identique à celui des patients plus âgés, voir Tableau 1.

Alors que les résultats oncologiques stade par stade semblent similaires entre les deux cohortes<sup>8</sup>, le pronostic plus sombre pourrait être partiellement expliqué par la plus grande proportion de cancer avancé (stade 3 : 50,0% vs 35,5%,  $p = 0,016$ ) et la fréquence moins élevée d'adénocarcinome (82,8% vs 89,1%,  $p = 0,004$ )<sup>11</sup> chez les patients du groupe early onset, le traitement plus agressif et l'exérèse d'un plus grand nombre de ganglions lymphatiques, ajouté à l'usage plus fréquent d'une thérapie adjuvante pourraient, quant à eux, contribuer à un résultat plus favorable en termes de survie<sup>9,10,12,13</sup>.

L'ensemble de ces différences entre l'EOCRC et le cancer colorectal « typique » de l'adulte souligne l'importance de ne pas considérer le cancer colorectal comme une seule entité<sup>14</sup>. Avec l'augmentation globale de l'incidence de l'EOCRC, il est attendu que le cancer colorectal devienne la première cause de décès par cancer chez les individus de 20 à 49 ans aux États-Unis, d'ici 2030<sup>15</sup>.

## Une étiologie inconnue et des résultats oncologiques peu étudiés

L'augmentation de l'incidence du cancer colorectal chez le jeune a déclenché un intérêt croissant pour ce sujet au cours des dernières années. De nombreuses revues scientifiques ont lancé un appel à l'action pour déterminer les causes et mécanismes du cancer colorectal chez les jeunes, en qualifiant cette augmentation d'incidence, de nouvelle épidémie mondiale<sup>15,16</sup>.

Concernant les études sur le pronostic des patients jeunes atteints d'un cancer colorectal, les études retrouvées dans la littérature peuvent être divisées en deux groupes : les études utilisant des registres nationaux, tels que la base de données SEER, contenant un grand nombre de patients mais relativement peu d'informations cliniques, et les études monocentriques avec des cohortes plus petites, menant souvent à une faible puissance statistique malgré une quantité élevée d'information par patient.

La prise en charge des jeunes patients atteints de cancer colorectal devient une préoccupation majeure pour les professionnels de la santé dans le monde entier, et les Cliniques Universitaires Saint-Luc ne font pas exception à cette règle. Nous avons mené une étude pour répertorier les patients jeunes atteints de cancer colorectal qui ont été opérés dans notre centre au cours des 20 dernières années et comparé leur devenir oncologique avec les résultats de la littérature scientifique actuelle.

Notre étude a pour but d'analyser les résultats oncologiques obtenus jusqu'à présent pour ce groupe de patients particuliers « d'early onset colorectal cancer » pris en charge aux Cliniques universitaires Saint-Luc avec pour objectif ultime de pouvoir potentiellement améliorer leur prise en charge.

## Matériel et méthode

### Revue de la littérature

Pour notre étude sur le cancer colorectal chez les jeunes, nous avons réalisé une revue de la littérature en utilisant deux bases de données scientifiques : PubMed (MEDLINE) et Google Scholar.

Nous avons utilisé les mots-clés « Early Onset Colorectal Cancer », « Young Onset Colorectal Cancer », « EO CRC » et « yCRC » pour réaliser une recherche exhaustive de la littérature scientifique sur l'EO CRC. Ensuite, nous avons effectué un premier tri en nous basant sur le titre et l'abstract des articles pour sélectionner les études pertinentes qui s'intéressent spécifiquement à l'EO CRC. Nous avons catégorisé ces études en fonction de leur nature épidémiologique, étiologique ou pronostique, ainsi que leur caractère mono- ou multicentrique sur le sujet.

Afin d'être aussi exhaustifs que possible, nous avons choisi de ne pas limiter notre recherche à une période spécifique. Pour cela, nous avons opté pour une veille documentaire automatisée sur PubMed. Cette méthode nous a permis de recevoir un rapport mensuel par mail avec les nouveaux résultats pour notre recherche intitulée « What's new for 'Early onset colorectal cancer' in PubMed ». Cette veille documentaire a contribué à nous tenir au courant des derniers développements scientifiques dans le domaine de l'EO CRC jusqu'au 28 mars 2023.

De façon quantitative, cette recherche a permis de retrouver un total de 2,355 publications potentiellement pertinentes. Après un premier tri sur la base du titre et de l'abstract, 92 publications ont été retenues et consultées. Finalement, ce sont 46 articles qui ont été exploités dans ce travail de recherche clinique.

## Analyse comparative des études sur la survie dans le cancer colorectal

Dix-huit études s'intéressant spécifiquement à la survie ont été cataloguées et catégorisées dans un tableau pour permettre leur comparaison et l'identification de leurs spécificités et limites respectives, voir Tableau 1.

Étude	Année	Seuil (âge)	Type d'étude	N sujets jeunes	N sujets âgés	Durée (années)	Conclusion de l'étude
Quah et al. <sup>14</sup>	2007	≤40	Monocentrique	68	1259	12	Survie similaire mais traitement plus intensif
Schellerer et al. <sup>12</sup>	2012	≤50	Monocentrique	244	1718	10	Survie similaire mais cancer plus avancé et agressif
Yeo et al. <sup>17</sup>	2013	≤40;41-50;>50	Monocentrique	73	2096	5	Survie similaire mais cancer plus avancé et agressif
Fu et al. <sup>18</sup>	2014	<35	Monocentrique	140	2320	26	Pronostic plus sombre
Pestana et al. <sup>19</sup>	2016	≤45	Monocentrique	28	484	5	Survie similaire mais histopathologie ≠
Zhao et al. <sup>20</sup>	2017	≤35	Monocentrique	68	927	9	Pronostic plus sombre
Rho et al. <sup>21</sup>	2017	18-44	Multicentrique	224	274	11	Survie similaire mais traitement plus intensif
Georgiou et al. <sup>22</sup>	2019	<50	Monocentrique	241	/	6	Pronostic plus sombre mais histopathologie différente
Hayes-Jordan et al. <sup>23</sup>	2019	<25	Monocentrique	94	765	26	Pronostic plus sombre mais histopathologie différente
Perrott et al. <sup>24</sup>	2020	<55	Monocentrique	345	/	10	Pronostic plus sombre chez les < 40 ans uniquement

Étude	Année	Seuil (âge)	Type d'étude	N sujets jeunes	N sujets âgés	Durée (années)	Conclusion de l'étude
O'Connell et al. <sup>11</sup>	2004	20-40//60-80	SEER Database	1334	46437	9	Cancer plus avancé et plus agressif mais survie meilleure
McKay et al. <sup>25</sup>	2014	18-45	Manitoba Cancer Registry	70	2016	3	Cancer plus avancé et plus agressif mais survie meilleure
Li et al. <sup>9</sup>	2014	≤40	SEER Database	3014	66821	15	Meilleure survie mais histopathologie ≠
Kneuert et al. <sup>10</sup>	2015	18-49//65-75	National Cancer Database	13102	37007	3	Survie similaire mais traitement plus intensif
Wang et al. <sup>26</sup>	2015	≤50	West China, SEER Database and Linkoping Cancer Databases	43821	466113		Cancer plus avancé et plus agressif mais survie meilleur
Jiang et al. <sup>27</sup>	2016	15-39	SEER Database	4504	118852	9	Survie similaire
Teng et al. <sup>28</sup>	2016	15-39	SEER Database	11071	/	24	Survie similaire mais cancer plus avancé
Manjelienskaia et al. <sup>15</sup>	2017	18-49//50-64//65-75	US Military Health System	671	2472	10	Survie similaire mais traitement plus intensif

Tableau 1 - Analyse comparative de la survie chez les patients jeunes atteints d'un cancer colorectal

## Éthique

Le protocole de notre étude clinique a été approuvé le 22.03.2021 par le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire de l'UCLouvain et des Cliniques Universitaires Saint-Luc. Pour protéger la confidentialité des patients, les données collectées ont été anonymisées en les dissociant de l'identité des patients dans la base de données.

## Critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans l'étude

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été soigneusement définis pour garantir la qualité de l'étude. Ainsi, seuls les patients ayant été opérés à visée curative entre 2002 et 2020 d'un adénocarcinome colorectal primitif avec ou sans métastases ont été sélectionnés à partir du registre de la CPTCR des Cliniques Universitaires Saint-Luc.

En établissant la période d'inclusion de 2002 à 2020, nous avons pu inclure un nombre significatif de patients, garantissant ainsi la représentativité de notre échantillon, voir Figure 2. Enfin, en nous concentrant sur les adénocarcinomes, nous avons choisi de mettre l'accent sur le type histologique le plus fréquent et ainsi d'obtenir les résultats les plus pertinents pour la pratique clinique.

En revanche, les patients ayant des facteurs prédisposants connus au préalable tels que la polypose adénomateuse familiale, le syndrome de Lynch et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et RCUH) ont été exclus de l'étude. Les patients sans stadification TNM et les patients non opérés aux CUSL ont également été exclus de l'étude.

Ces facteurs prédisposants sont connus pour augmenter significativement le risque de développer un cancer colorectal, et leur exclusion de l'étude permet de s'assurer que les résultats obtenus ne sont pas influencés par ces patients bénéficiant d'un suivi particulier. Les patients sans stadification TNM ont été exclus de l'étude car la stadification TNM est une information essentielle pour évaluer le stade de la maladie et calculer la survie médiane en fonction des différents stades.

Les patients non opérés aux CUSL ont été exclus de l'étude pour garantir que les patients étaient traités selon les mêmes normes cliniques, point essentiel pour l'homogénéité de l'échantillon et la validité des résultats obtenus. Cette sélection rigoureuse nous a également permis de maximiser la qualité des données cliniques recueillies pour l'étude.

## Appariement des patients

Les patients de quarante ans ou moins, opérés à visée curative pour un adénocarcinome colorectal aux CUSL, ont été appariés sur base de l'âge, de l'année de diagnostic et du sexe, à un nombre égal de patients de plus de quarante ans afin de former les groupes « early onset » et « late onset ».

## Collecte des données

Pour collecter les données nécessaires à cette étude, chaque dossier médical des 108 patients inclus a été examiné en détail et de façon systématique. Les informations pertinentes ont été extraites et encodées dans un tableau Excel. Les documents suivants ont été systématiquement passés en revue : le protocole opératoire, le rapport d'anatomopathologie, la lettre d'hospitalisation, ainsi que les rapports de la première et dernière consultation en chirurgie et en oncologie. Lorsque des données manquaient, la fiche d'évaluation pré-anesthésie et le protocole opératoire d'anesthésie ont également été examinés.

Cette base de données rassemble un total de septante-quatre paramètres pour chaque patient dans le but d'obtenir des résultats pertinents et de pallier les lacunes éventuelles des précédentes études.

Les informations collectées comprennent des données démographiques telles que le sexe, la date de naissance, le poids, la taille, les antécédents familiaux de cancer colorectal, la consommation d'alcool et de tabac, les antécédents médico-chirurgicaux, les syndromes de prédisposition héréditaire au cancer colorectal (HNPCC), les antécédents de maladies inflammatoires de l'intestin et la cause du décès, le cas échéant.

Nous avons également recueilli des données cliniques telles que le score ASA, le taux de CEA préopératoire, la symptomatologie, la classification cTNM et (y)pTNM, le caractère MSS ou MSI, la stadification TNM/AJCC 2017, les mutations génétiques, le caractère métastatique (synchrone ou métachrone) et la localisation des métastases.

En outre, nous avons examiné les caractéristiques de la tumeur, y compris la localisation de la tumeur primitive, la taille de la tumeur (grand axe), le type histologique, le grade histologique, le grade de régression tumorale selon Dworak, l'invasion péri-nerveuse, l'invasion vasculaire, l'invasion lymphatique, et le tumor budding.

Nous avons ensuite examiné les traitements réalisés, y compris le type de chirurgie primaire et la technique utilisée, la réalisation d'une iléostomie ou non, la classification de CLAVIEN, l'apparition de fistule anastomotique, la date de ré-opération, le nombre de ganglions positifs et le nombre de ganglions prélevés, la qualité des marges de résection et la réalisation de traitements (néo-)adjuvants.

Enfin, les dates clés ont été collectées, notamment la date des premiers symptômes, la date de diagnostic, la date de l'intervention, la date de récurrence, la date de décès, ainsi que la date des dernières nouvelles.

En définitive, ce sont soixante-deux paramètres qui ont pu être collectés pour chaque patient et exploités lors de l'analyse statistique. Ces paramètres ont été retenus sur base de leur pertinence clinique et de leur potentiel pour déterminer les facteurs prédictifs de la survie globale et de la survie sans récurrence chez les patients atteints d'un cancer colorectal et opérés aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. L'inclusion de ces nombreuses variables a permis une analyse exhaustive de la maladie et de ses facteurs associés, offrant ainsi une approche globale de la pathologie.

### Traitement et analyses statistiques des données

Dans cette étude, les données ont été encodées dans un tableau Excel. Les différentes analyses statistiques ont ensuite été réalisées via le logiciel d'analyse SAS grâce à la collaboration de la cellule Statistiques de l'Institut Roi Albert II des Cliniques Universitaires Saint-Luc. La p-valeur considérée comme significative a été fixée à 0,05. Ainsi, seules les différences observées entre les deux groupes avec une p-valeur inférieure à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Pour l'analyse statistique concernant la survie des patients, plusieurs courbes de survie ont été générées selon la méthode de Kaplan-Meier puis comparées selon un test de Log-rank.

Pour l'analyse statistique propre aux caractéristiques ou variables catégorielles, le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer la proportion de patients présentant des caractéristiques spécifiques entre les deux groupes. Les données continues et catégorielles ont été analysées à l'aide du test U de Mann Whitney et d'un test exact de Fisher.

Certaines valeurs n'ont pas pu être obtenues en raison du faible nombre d'événements. Ces valeurs sont notées NE (non-estimable).

## Résultats

### Recrutement des patients

A partir des critères d'inclusion, 147 patients de quarante ans ou moins ont pu être recruté dans le groupe early onset. Parmi ceux-ci, 93 patients ont été exclus sur base des critères d'exclusion. Nous avons ainsi obtenu 54 patients  $\leq 40$  ans opérés aux CUSL d'un cancer colorectal primitif. Pour le groupe late onset, la sélection randomisée de 200 patients a permis de recruter 98 patients  $> 40$  ans, après l'exclusion de 102 patients ne répondant pas aux critères de l'étude. L'appariement réalisé a permis l'obtention d'un nombre équivalent de patients dans le groupe late onset. La Figure 2 détaille l'inclusion des patients au départ de la base de données de la Cliniques des Pathologies Tumorales du Colon et du Rectum (CPTCR).

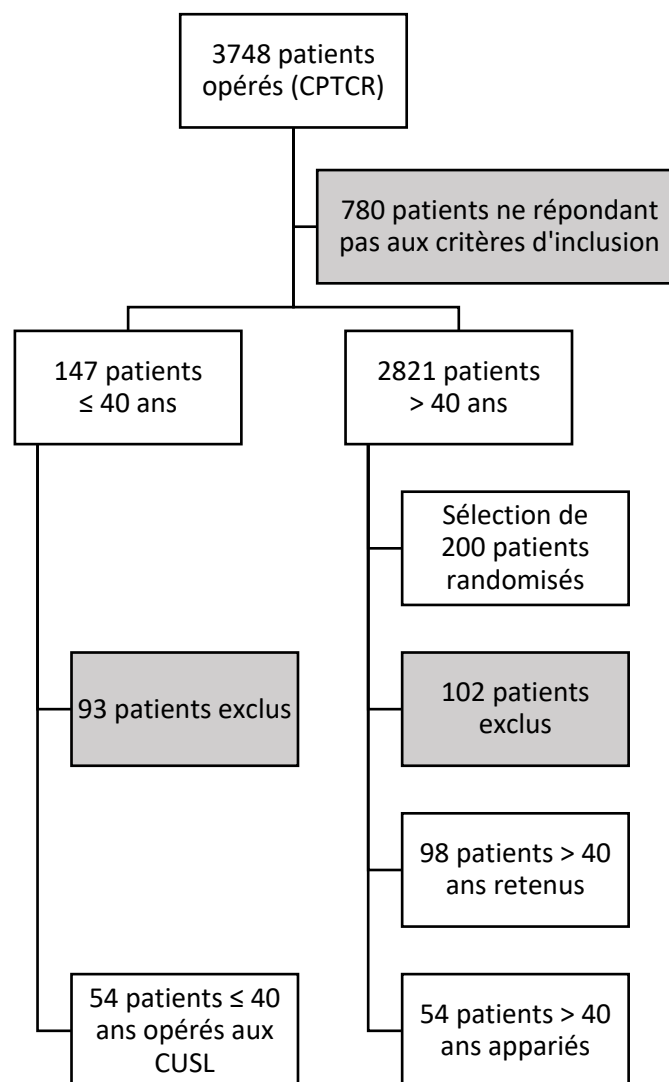


Figure 2 - Recrutement des patients dans l'étude

## Caractéristiques démographiques

Avec l'appariement des patients, les groupes early onset et late onset ont des proportions similaires en terme de sexe, soit 51,9% de femmes et 48,1% d'hommes dans les deux groupes ( $p = 0,999$ ). La différence d'âge des patients au diagnostic est significative, avec une médiane de 34,5 ans dans le groupe early onset et de 63,5 ans dans le groupe late onset ( $p < 0,001$ ). Les résultats montrent également une différence significative entre les groupes en termes de BMI avec une médiane de 23,1 dans le groupe early onset et de 25,9 dans le groupe late onset ( $p = 0,02$ ), voir Tableau 2.

Caractéristiques		EOCRC (n = 54)	LOCRC (n = 54)	Total(n = 108)	p-valeur
Sexe	Femme	28 (51.9%)	28 (51.9%)	56 (51.9%)	0.999
	Homme	26 (48.1%)	26 (48.1%)	52 (48.1%)	
Age au diagnostic (années)	n	54	54	108	< 0.001
	Moyenne	33.8	62.2	48.0	
	SD	5.16	8.58	15.91	
	Médiane	34.5	63.5	40.6	
	Min	14	41	14	
	Max	40	75	75	
BMI (Kg/M <sup>2</sup> )	n	54	54	108	0.02
	Moyenne	24.7	26.9	25.8	
	SD	6.31	5.9	6.18	
	Médiane	23.1	25.9	24.6	
	Min	16.49	15.59	15.59	
	Max	48.05	46.71	48.05	
Score ASA	Manquant	1 (1.9%)	3 (5.6%)	4 (3.7%)	0.003
	1	10 (18.5%)	1 (1.9%)	11 (10.2%)	
	2	33 (61.1%)	45 (83.3%)	78 (72.2%)	
	3	10 (18.5%)	5 (9.3%)	15 (13.9%)	
	p-valeur				

Tableau 2 – Caractéristiques démographiques

## Symptomatologie

Concernant le délai de diagnostic, les résultats montrent que le délai de diagnostic est significativement plus long dans le groupe early onset avec une médiane de 107,5 jours par rapport au groupe late onset avec une médiane de 42 jours ( $p = 0,002$ ), suggérant que les patients du groupe early onset reçoivent un diagnostic plus tardif que ceux du groupe late onset.

En ce qui concerne le nombre de symptômes, les résultats montrent que le groupe early onset présente en moyenne plus de symptômes que le groupe late onset, avec une moyenne de 1,9 symptômes par patient pour le groupe early onset et 1,2 symptômes par patient pour le groupe late onset ( $p$ -valeur = 0,007), ce qui suggère que les patients du groupe early onset ont tendance à présenter plus de symptômes que ceux du groupe late onset, voir Tableau 3.

Caractéristiques		EOCRC (n = 54)	LOCRC (n = 54)	Total (n = 108)	p-valeur
Présence de symptômes	Manquant	2 (3.7%)	2 (3.7%)	4 (3.7%)	0.319
	Asymptomatique	3 (5.6%)	7 (13.0%)	10 (9.3%)	
	Symptomatique	49 (90.7%)	45 (83.3%)	94 (87.0%)	
Délai de diagnostic	n	46	45	91	0.002
	Moyenne	261.2	92.5	177.8	
	SD	659.14	140.39	483.79	
	Médiane	107.5	42	74	
	Min	7	3	3	
	Max	3945	730	3945	
Nombre de symptômes	n	23	18	41	0.007
	Moyenne	1.9	1.2	1.6	
	SD	0.81	0.43	0.74	
	Médiane	2	1	1	
	Min	1	1	1	
	Max	3	2	3	

Tableau 3 – Symptomatologie des patients opérés

Les symptômes les plus fréquents dans le groupe early onset étaient la douleur abdominale (27,8%), les rectorragies (22,2%), la perte de poids (13,0%), la constipation (9,3%), le ténesme (3,7%), les nausées et vomissements (1,9%) et anémie (1,9%), voir Annexe 9.

Dans le groupe late onset, les symptômes les plus fréquents étaient la douleur abdominale (11,1%), les rectorragies (11,1%), l'anémie (11,1%), la constipation (3,7%), le ténesme (1,9%) et les nausées et vomissements (1,9%), voir Annexe 9.

## Caractéristiques de la tumeur

Les Annexes 10 et 11 nous montrent une proportion plus importante de tumeur du rectum dans le groupe early onset (59,3%) que dans le groupe late onset (31,5%) tandis que les tumeurs du côlon sont davantage représentées dans le groupe late onset (40,7%) que dans le groupe early onset (68,5%). La p-valeur de 0,007 est statistiquement significative.

Aucune différence significative pour la taille de la lésion tumorale mesurée lors de l'examen anatomopathologique n'a été constatée dans l'étude. La taille médiane de la lésion était de 38 millimètres dans le groupe early onset et de 35 millimètres dans le groupe late onset ( $p = 0,573$ ).

La distribution des stades TNM indique une plus grande prévalence de stade 4 dans le groupe early onset et de stade 2 dans le groupe late onset ( $p$ -valeur = 0,186). La différence statistiquement non significative ne permet pas de conclure à un diagnostic à un stade plus avancé dans le groupe early onset.

Le Lymph Node Ratio (LNR) reflète la proportion de ganglions lymphatiques envahis par des cellules tumorales par rapport au nombre total de ganglions lymphatiques prélevés. Chez les patients early onset, le LNR est significativement plus élevé que dans le groupe late onset (10,4% vs 6,5%,  $p = 0,033$ ). En ce qui concerne le caractère métastatique des tumeurs, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. La présence de métastases synchrones est confirmée dans 33,3% des cas dans le groupe early onset et 16,7% dans le groupe late onset ( $p$ -valeur = 0,074). L'apparition de métastases métachrones est, quant à elle, retrouvée dans 11,1% des cas dans les deux groupes ( $p = 0,999$ ).

Du point de vue histologique, on observe une différence significative ( $p$ -valeur = 0,002) pour le grade histologique où la majorité des patients du groupe early onset possède une tumeur moyennement différenciée (92,6%) contre seulement 66,7% des patients du groupe late onset, avec 18,5% de tumeur bien différenciée et 9,3% de tumeur peu différenciée. En terme d'invasion péri-neuronale, d'invasion vasculaire et d'invasion lymphatique, il n'existe pas de différence significative entre les groupes, avec une  $p$ -valeur de 0,424 pour l'invasion péri-neuronale, 0,610 pour l'invasion vasculaire et 0,645 en terme d'invasion lymphatique. Le tumor budding est plus élevé chez les patients du groupe early onset (22,2%) par rapport aux patients du groupe late onset (14,8%).

## Stadification TNM selon AJCC

Le groupe early onset a une proportion plus élevée de cas métastatiques (31,5% de stade 4 pour le groupe early onset contre 16,7% pour le groupe late onset), pouvant suggérer un diagnostic à un stade plus avancé aussi bien chez les jeunes que chez les patients plus âgés ( $p = 0,114$ ), voir Tableau 4.

Caractéristiques	EOCRC (n = 54)	LOCRC (n=54)	Total (n=108)
Stade 0 - 3	37 (68.5%)	45 (83.3%)	82 (75.9%)
Stade 4	17 (31.5%)	9 (16.7%)	26 (24.1%)
p-valeur			0.114

Tableau 4 – Stadification TNM selon l’AJCC

## Génétique

En termes de génétique, les patients du groupe early onset ont montré une prévalence plus élevée d’instabilité des microsatellites (9,3%) que les patients du groupe late onset (5,6%). Les patients early onset ont également montré une prévalence plus élevée de mutations des gènes KRAS (14,8%) et BRAF (14,8%) que les patients late onset (7,4% et 1,9%, respectivement), voir Tableau 5.

Caractéristiques		EOCRC (n = 54)	LOCRC (n = 54)	Total (n= 108)
Instabilité des microsatellites	Manquant	6 (11.1%)	8 (14.8%)	14 (13.0%)
	MSI	5 (9.3%)	3 (5.6%)	8 (7.4%)
	MSS	43 (79.6%)	43 (79.6%)	86 (79.6%)
Mutation KRAS	Manquant	40 (74.1%)	47 (87.0%)	87 (80.6%)
	Non	6 (11.1%)	3 (5.6%)	9 (8.3%)
	Oui	8 (14.8%)	4 (7.4%)	12 (11.1%)
Mutation BRAF	Manquant	46 (85.2%)	50 (92.6%)	96 (88.9%)
	Non	8 (14.8%)	3 (5.6%)	11 (10.2%)
	Oui	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (0.9%)
Mutation NRAS	Manquant	45 (83.3%)	50 (92.6%)	95 (88.0%)
	Non	9 (16.7%)	4 (7.4%)	13 (12.0%)
	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Tableau 5 - Génétique

## Caractéristiques périopératoires

Le CEA préopératoire médian était de 4,05 ng/ml dans le groupe early onset et de 3 ng/ml et de 3 ng/ml dans le groupe late onset ( $p = 0,429$ ). Une différence statistiquement significative est retrouvée concernant le score ASA. Les patients du groupe late onset avaient davantage de score ASA 2 (83,3%) que le groupe early onset (61,1%) ( $p = 0.003$ ).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant la technique chirurgicale utilisée ( $p = 0,075$ ), la qualité des marges de résection ( $p=0,578$ ) et le taux de complications postopératoires immédiates, sur base de la classification de Clavien ( $p = 0,352$ ), entre les groupes early onset et late onset. 64,8% des patients du groupe early onset ont reçu un traitement néoadjuvant avant la chirurgie alors que cette proportion était limitée à 38,9% dans le groupe late onset ( $p = 0,028$ ). On retrouve une tendance à une proportion plus élevée de patients recevant une chimiothérapie adjuvante dans le groupe early onset (72,2%) que dans le groupe late onset (57,4%). Cette différence n'est pas significative ( $p = 0,158$ ), voir Tableau 6.

Caractéristiques		EOCRC (n = 54)	LOCRC (n = 54)	Total (n = 108)	p-valeur
CEA préopératoire (ng/ml)	n	48	49	97	
	Moyenne	97.6	7.1	51.9	
	SD	357.84	13.68	254.66	
	Médiane	4.05	3	3.3	
	Min	0.2	0.2	0.2	
	Max	2187	83.5	2187	
	p-valeur				0.429
Technique chirurgicale	SILS	3 (5.6%)	9 (16.7%)	12 (11.1%)	
	Cœlioscopie	20 (37.1%)	19 (35.2%)	39 (36.2%)	
	Cœlioscopie robot-assistée	7 (13.0%)	5 (9.3%)	12 (11.1%)	
	Laparotomie	19 (35.2%)	21 (38.9%)	40 (37.0%)	
	CHIP	5 (9.3%)	0 (0.0%)	5 (4.6%)	
		p-valeur			
Résection R0	Manquant	2 (3.7%)	2 (3.7%)	4 (3.7%)	
	R0	48 (88.9%)	51 (94.4%)	99 (91.7%)	
	R1	4 (7.4%)	1 (1.9%)	5 (4.6%)	
Classification de Clavien	Manquant	7 (13.0%)	7 (13.0%)	14 (13.0%)	
	0	25 (46.3%)	22 (40.7%)	47 (43.5%)	
	1	14 (25.9%)	11 (20.4%)	25 (23.1%)	
	2	7 (13.0%)	9 (16.7%)	16 (14.8%)	
	3	1 (1.9%)	5 (9.3%)	6 (5.6%)	
		p-valeur			
Traitement néo-adjuvant	Non	19 (35.2%)	33 (61.1%)	52 (48.1%)	
	Chimiothérapie	6 (11.1%)	5 (9.3%)	11 (10.2%)	
	Radiothérapie	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	
	Radio-chimiothérapie	28 (51.9%)	16 (29.6%)	44 (40.7%)	
	p-valeur				0.028
Score de régression de Dworak	Manquant	6 (11.1%)	1 (1.9%)	7 (6.5%)	
	1	2 (3.7%)	4 (7.4%)	6 (5.6%)	
	2	12 (22.2%)	6 (11.1%)	18 (16.7%)	
	3	7 (13.0%)	1 (1.9%)	8 (7.4%)	
	4	3 (5.6%)	3 (5.6%)	6 (5.6%)	
Chimiothérapie adjuvante	Non	15 (27.8%)	23 (42.6%)	38 (35.2%)	
	Oui	39 (72.2%)	31 (57.4%)	70 (64.8%)	
		p-valeur			

Tableau 6 – Caractéristiques périopératoires

## Analyse de la survie

### Survie globale

La Figure 3 nous permet d'apprécier la survie globale des groupes early onset et late onset. Le taux de survie globale à 5 ans selon Kaplan-Meier est de 74,8% pour le groupe de patients jeunes et de 87,5% pour le groupe de patients plus âgés ( $p = 0,394$ ). Le hazard ratio pour les patients  $\leq 40$  ans est de 1,39 (IC95% : 0,65 – 2,97), indiquant une tendance à une survie plus médiocre dans le groupe early onset. Le calcul du hazard ratio corrigé en fonction du stade tumoral est de 0,91 (IC95% : 0,42 – 1,97). Ceci suggère que le groupe d'âge ne semble pas être un facteur significatif pour la survie globale des patients, voir Annexe 1.

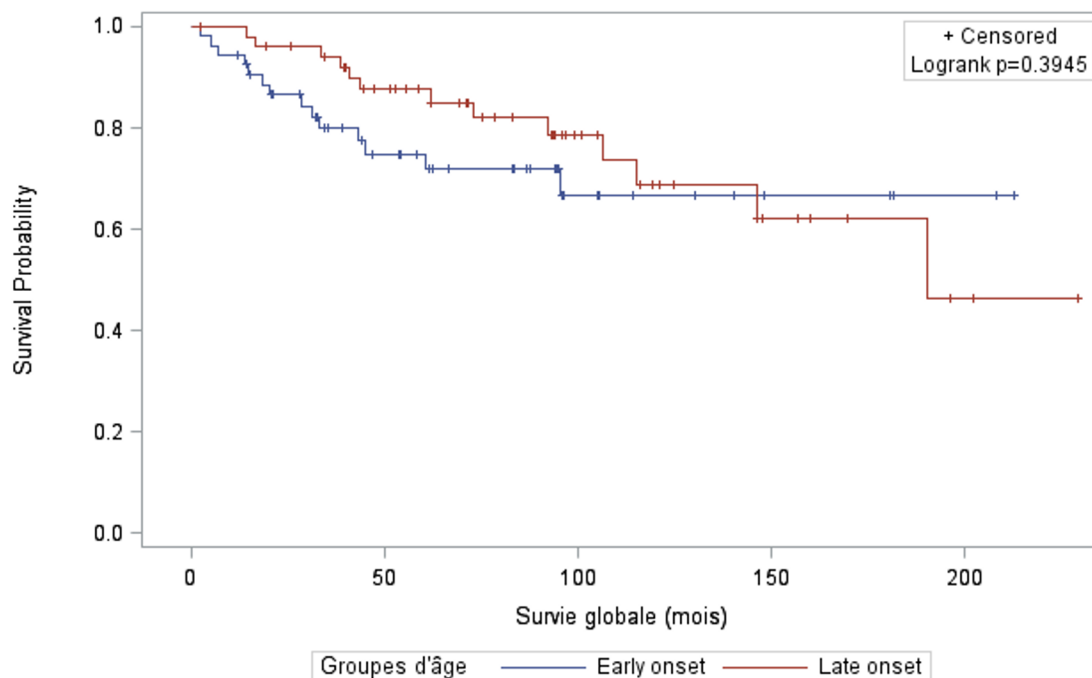


Figure 3 – Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier

## Survie sans récurrence

La survie sans récurrence médiane était de 14,67 mois (IC95% : 8,19 – 22,86) pour le groupe de patients jeunes et de 9,14 mois (IC95% : 4,18 – 17,60) pour le groupe de late onset ( $p = 0,114$ ), voir Figure 4 et Annexe 2.

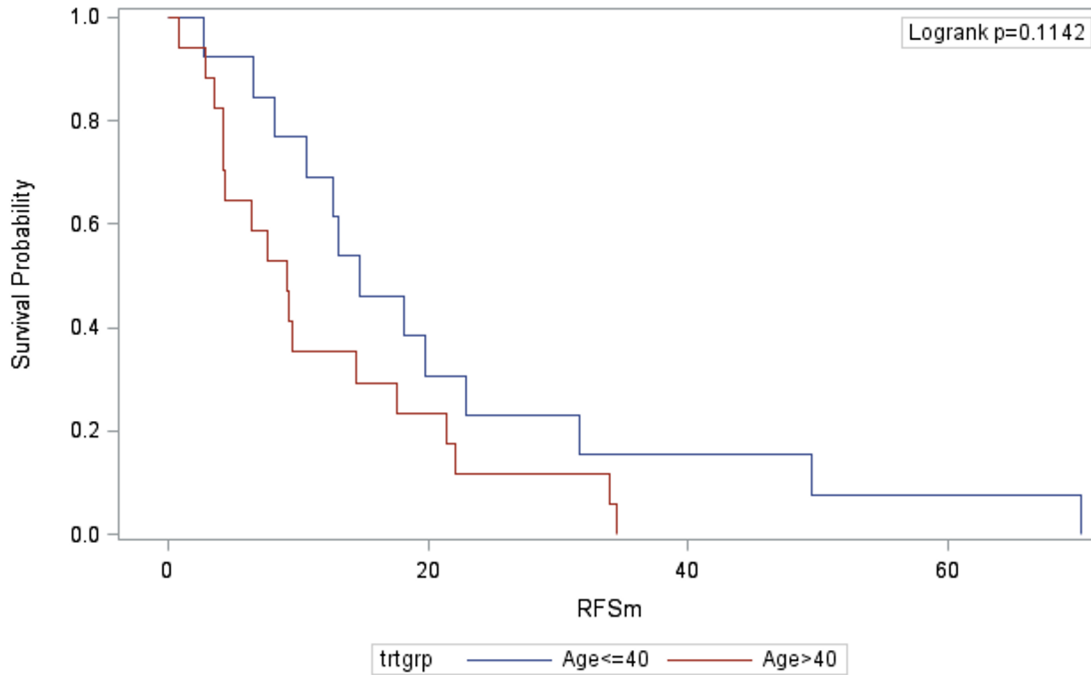


Figure 4 – Courbe de survie sans récurrence selon Kaplan-Meier

## Survie par stade

### *Survie générale*

L'estimation de la survie globale médiane selon Kaplan Meier pour l'ensemble des patients  $\leq 40$  ans était de 190,2 mois. L'analyse par stade n'était pas possible pour le stade 1 et était de 190,2 mois au stade 2, 146,15 mois au stade 3 et 73,13 mois au stade 4, voir Annexe 3.

Dans le groupe late onset, le taux de survie à cinq ans tous stades confondus était de 87,5%. L'estimation de la survie globale médiane selon Kaplan-Meier n'a pas pu être calculé pour les stades 1 à 3. Les patients atteints d'un stade 4 ont présenté un taux de survie de 43,36 mois. La valeur de la survie globale médiane selon Kaplan-Meier n'était pas estimable pour le groupe late onset, voir Annexe 4.

### *Survie sans récurrence*

L'estimation de la survie sans récurrence médiane selon Kaplan Meier varie également entre les deux groupes. Dans le groupe early onset (Annexe 5), la survie médiane est de 7,91 mois au stade 2 (IC95% : 2,76-13,06), 41,43 mois au stade 3 (IC95% : 12,66-70,20) et de 18,19 mois au stade 4 (IC95% : 6,58-31,61) alors que dans le groupe late onset (Annexe 6), la survie médiane est de 3,62 mois au stade 2 (IC95% : NE), de 14,51 mois (IC95% : 9,14-22,07) au stade 3 et de 8,44 mois (IC95% : 2,86-21,45) au stade 4. Ces résultats sont difficiles à interpréter et à considérer comme cliniquement significatifs, au vu du nombre restreint de patients dans chaque sous-groupe.

## Survie spécifique en cas de cancer du côlon

Pour le cancer du côlon, le groupe early onset présente une survie globale inférieure au groupe late onset (Figure 5). Le taux de survie à 5 ans selon Kaplan-Meier est de 52,8% pour le groupe early onset et de 82,4% pour le groupe late onset (p-valeur = 0,063). Le hazard ratio est de 2,29 (IC95% : 0,94 – 5,59) pour le groupe d'âge  $\leq 40$  ans. Corrigé en fonction du stade tumoral, le hazard ratio est de 0,99 (IC95% : 0,37 – 2,66), indiquant que la survie globale est similaire dans les groupes early onset et late onset, lorsque les stades tumoraux sont pris en compte (Annexe 7).

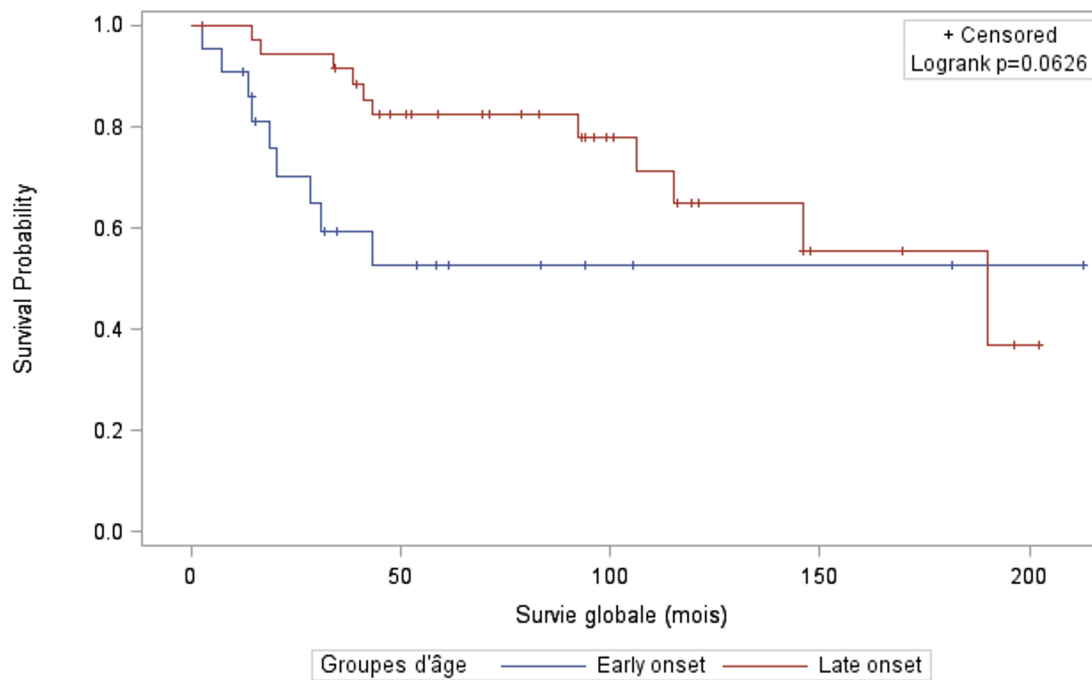


Figure 5 – Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier du cancer du côlon

## Survie spécifique en cas de cancer du rectum

Pour le cancer du rectum, le groupe early onset présente une survie globale inférieure au groupe late onset (Figure 6). Le taux de survie globale à 5 ans selon Kaplan-Meier est de 88,9% pour le groupe early onset et de 100% pour le groupe late onset (p-valeur = 0,6628). Le hazard ratio est de 1,44 (IC95% : 0,28 – 7,41) pour le groupe d'âge  $\leq 40$  ans. Corrigé en fonction du stade tumoral, le hazard ratio est de 1,40 (IC95% : 0,26 – 7,35) pour le groupe d'âge  $\leq 40$  ans, indiquant que la survie globale est similaire dans le groupe early onset et dans le groupe late onset lorsque les stades tumoraux sont pris en compte, voir Annexe 8.

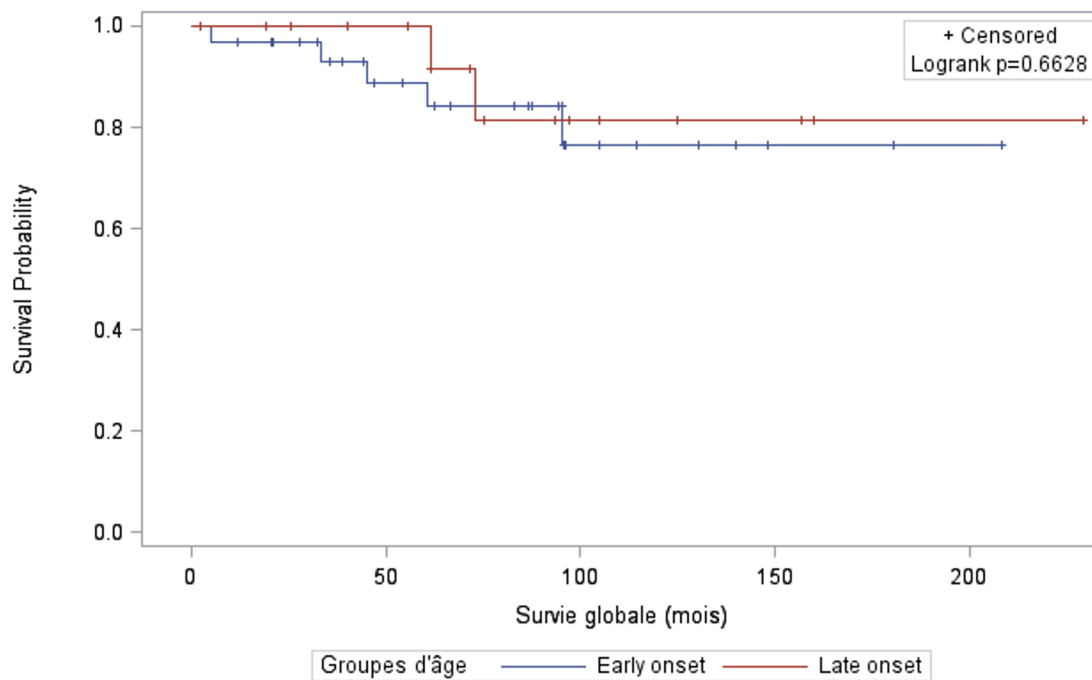


Figure 6 – Courbe de survie globale selon Kaplan-Meier du cancer du rectum

## Discussion et perspectives

### Synthèse des résultats

Bien que certaines valeurs n'aient pas pu être obtenues en raison du faible nombre d'événements, les résultats obtenus fournissent des informations importantes pour la compréhension de l'impact des différents facteurs sur la survie.

Une tendance à une survie globale moins favorable a été observée chez les patients du groupe early onset. Cependant, il n'existe aucune différence statistiquement significative concernant la survie globale ( $p = 0,3945$ ) et de survie sans récurrence ( $p = 0,114$ ) entre les groupes early onset et late onset. La survie globale et sans récurrence est également similaire lorsque les stades tumoraux sont pris en compte. On observe néanmoins une proportion plus importante de présentation à un stade plus avancé (stade 4) chez les patients early onset ( $p = 0,114$ ).

Les patients early onset reçoivent un diagnostic plus tardif ( $p = 0,002$ ) et présentent en moyenne plus de symptômes ( $p = 0,007$ ) que ceux du groupe late onset. De façon non significative, une plus grande prévalence de stade avancé est retrouvée dans le groupe early onset ( $p = 0,186$ ). Les patients early onset présentent une proportion significativement plus importante de tumeurs rectales que le groupe late onset ( $p = 0,007$ ) avec un plus grand risque de métastase synchrone ( $p = 0,074$ ). Le LNR est significativement plus élevé dans le groupe early onset ( $p = 0,033$ ).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes early onset et late onset concernant la technique chirurgicale utilisée, la qualité des marges de résection et les complications postopératoires immédiates.

Dans le groupe early onset, une proportion significativement plus élevée de patients a reçu un traitement néoadjuvant par rapport au groupe late onset. En ce qui concerne le traitement adjuvant, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, un plus grand pourcentage de patients early onset a reçu une chimiothérapie adjuvante par rapport au groupe late onset.

## Limitations, biais potentiels et validité de l'étude

Il est important de noter l'existence de certaines limites et certains biais.

Tout d'abord, l'échantillon de cette étude relativement petit pourrait limiter la généralisation des résultats à d'autres populations. De plus, l'étude a été menée dans un seul centre, ce qui pourrait limiter la représentativité des résultats pour d'autres centres de traitement. L'utilisation de données rétrospectives peut également être sujette à des biais de sélection. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients, où certaines données n'ont pas été enregistrées ou ont pu être enregistrées de manière incorrecte. Enfin, l'analyse rétrospective des symptômes implique de possibles biais quant à la date des premiers symptômes, parfois imprécise ou sous-estimée par les patients.

Dans notre cohorte, il existe également un biais de confusion avec une différence de proportion des cancers du côlon et du rectum dont les traitements peuvent différer. Ceci requiert d'analyser d'un œil critique les résultats oncologiques lorsqu'une analyse en sous-groupes n'a pas été réalisée. L'analyse en sous-groupe visait à limiter ce biais.

## Comparaison des résultats obtenus avec les données de la littérature

Cette étude s'ajoute aux nombreuses études monocentriques ne révélant pas de pronostic plus sombre chez les patients jeunes (tableau 1). Selon certaines études, il n'y aurait pas d'autres différences cliniques avec les patients plus âgés selon Cercek et al.<sup>29</sup>, plaidant contre une prise en charge thérapeutique plus agressive basée sur le seul critère de l'âge. Néanmoins, nous avons rapporté un délai diagnostique majoré avec des patients le plus souvent symptomatiques. La littérature rapporte que les patients présentent des symptômes dans 70 à 95% des cas. Malgré leur présence et la présence de « red flags », le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est de 6 mois<sup>30</sup>.

Nos résultats s'accordent également avec la littérature concernant la localisation anatomique, en ce que les patients early onset présentent davantage de tumeurs distales, au niveau du côlon gauche et du rectum, que le groupe late onset (« left-sided tumors » chez 66% early onset vs 51% late onset,  $p = 0,02$ )<sup>13</sup>.

Certains éléments de la littérature n'ont pas pu être confirmés par notre étude. Nous pouvons citer, notamment, les tumeurs à caractère mucineux et les carcinomes à cellules « en bague à chaton » (signet ring carcinoma)<sup>9,16,22</sup> qui n'ont pas été étudiés dans notre cohorte ainsi que les invasions périnerveuse et veineuse plus souvent rapportées dans la littérature<sup>31</sup>. Au niveau moléculaire, l'EOCRC pourrait avoir un profil unique : typiquement MSS (microsatellite stable), présentant moins de mutations des gènes BRAF et KRAS, une plus haute fréquence d'hypométhylation de LINE-1 ainsi qu'une plus faible fréquence de méthylation CpG<sup>16,22</sup>.

## Conclusions et perspectives d'avenir

La question du cancer colorectal chez les patients jeunes ne s'arrête pas à la survie à cinq ans des patients. Avec l'augmentation globale de l'incidence de l'EOCRC, une attention croissante devrait être donnée à cette catégorie de patients afin de comprendre les mécanismes étiologiques pouvant expliquer l'incidence croissante du cancer colorectal. Des considérations particulières sont indispensables dans la présentation atypique du cancer colorectal chez le jeune. En effet, l'apparition de la maladie chez l'adulte jeune amène des problèmes qui sont peu pertinents ou inexistant chez la personne âgée.

La fertilité est un sujet important pour les jeunes patients affectés par le cancer colorectal. La chimiothérapie par oxaliplatine, les possibles adhérences induites par la chirurgie et l'irradiation du pelvis dans le cancer du rectum sont susceptibles d'augmenter le risque d'infertilité<sup>32-34</sup>. En cas de grossesse, les symptômes peuvent être masqués et mener à un délai dans le diagnostic, la radiothérapie est contre-indiquée, la chimiothérapie est tératogène avec un risque conséquent au 1<sup>er</sup> trimestre<sup>35</sup>. L'usage de FOLFOX après la 20<sup>ème</sup> semaine a été rapporté dans certains cas<sup>36-37</sup>.

La neuropathie périphérique est une conséquence fréquente de l'usage d'Oxaliplatine causant dysesthésie et paresthésie. À 4 ans post-chimiothérapie, on retrouve une neuropathie de grade 1, 2 et 3 dans 11,9%, 2,8% et 0,7% des cas. Ceci représente probablement un dommage permanent pour le patient<sup>38</sup>.

Ainsi, le cancer colorectal et ses traitements ont un impact significatif sur la qualité de vie des survivants. Les symptômes physiques peuvent entraver le retour au travail, créant des difficultés, éventuellement d'ordre financier. Cette expérience est partagée autant par les survivants de stades avancés que précoces, bien que les patients présentant un stade plus avancé aient davantage de préoccupations concernant le risque de récurrence ou de la progression du cancer<sup>39</sup>.

Pour prévenir cela, de récentes études confirment que la consommation de sucre et de boissons sucrées, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes, augmente le risque de développer un cancer colorectal précocement<sup>40-41</sup>. L'influence du microbiote intestinal sur le tube digestif et la génération d'un état inflammatoire chronique a également été corrélée à un risque plus important de développer un EOCRC<sup>42</sup>.

Du point de vue thérapeutique, l'apparition de nouveaux traitements ciblés laisse entrevoir un espoir pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients à l'avenir<sup>43</sup>.

Finalement, quelles que soient les causes de cette augmentation, l'apparition de cas sporadiques de plus en plus fréquents chez les adultes de moins de cinquante ans a poussé l'American Cancer Society à abaisser l'âge recommandé du dépistage du cancer colorectal à quarante-cinq ans<sup>44</sup>. L'absence de dépistage avant cinquante ans participe au retard de diagnostic de cette pathologie chez les patients jeunes, pourtant curables dans les stades les plus précoces<sup>45</sup>.

De façon globale, la faible suspicion du cancer chez les jeunes, le manque de connaissance à propos du cancer colorectal et la difficulté pour les patients et les médecins de reconnaître les symptômes du cancer colorectal peuvent tous mener à un délai de diagnostic. La majorité des patients jeunes étant symptomatiques avant le diagnostic, l'éducation de la population au cancer colorectal chez les moins de 50 ans devrait permettre d'améliorer le pronostic des patients. Une approche globale de l'EOCRC est primordiale pour répondre aux besoins et priorités des patients touchés par cette maladie. La prise en compte de leurs besoins biopsychosociaux spécifiques, tels que les conséquences de la maladie sur leur entourage, leurs difficultés financières, ainsi que leurs préoccupations en matière de fertilité et de santé sexuelle et l'impact à long terme de la maladie sont des éléments spécifiques à la population de l'EOCRC<sup>8, 25, 39</sup>.

Récemment, les premières recommandations internationales ont été définies en 2023 par le groupe DIRECT (Delphi Initiative for Early onset Colorectal Cancer) composé de 69 experts européens et américains<sup>46</sup>. Celles-ci comprennent 31 recommandations dont l'importance d'un diagnostic précoce et la réalisation rapide d'une colonoscopie en cas de symptômes spécifiques (hémochésie, anémie ferriprive, perte de poids inexpliquée), la réalisation systématique d'un test génétique (panel de gènes, test MSI/MSS) chez les patients atteints d'EOCRC, une communication évoquant également la fertilité et l'intérêt d'un suivi tous les cinq ans, à vie. Ces nouvelles recommandations s'opposent à une chirurgie plus étendue uniquement sur base de l'âge.

En conclusion, il serait bénéfique de renforcer les résultats de cette étude en menant une étude multicentrique regroupant un plus grand nombre de patients. Une étude prospective pourrait offrir davantage d'informations cliniques afin d'évaluer l'efficacité du traitement à long terme et confirmer les résultats obtenus dans cette étude rétrospective. En se concentrant sur des aspects spécifiques, il serait possible d'approfondir davantage les différentes thématiques abordées dans ce mémoire et de générer des données plus précises. En définitive, il sera crucial de poursuivre les recherches sur ce sujet afin d'améliorer la compréhension du cancer colorectal d'apparition précoce et ses répercussions cliniques.

## Annexes

Annexe 1 - Survie globale du cancer colorectal par groupes d'âge et ajustement par stade

Caractéristiques		EOCRC (n = 54)	LOCRC (n = 54)	Total (n = 108)
Statut vital	En vie	40 (74.1%)	41 (75.9%)	81 (75.0%)
	Décédé	14 (25.9%)	13 (24.1%)	27 (25.0%)
Taux de survie (Kaplan-Meier)	1 an	94.4%	100.0%	97.1%
	5 ans	74.8%	87.5%	81.2%
	10 ans	66.7%	68.9%	66.9%
Estimation Kaplan Meier de la survie globale (mois)	Médiane	NE	190.2	NE
	IC95%	(95.46 - NE)	(115.1 - NE)	(146.2 - NE)
	Minimum	2.6	2.5	2.5
	Maximum	212.9	229.2	229.2
Comparaison inter-groupes (test de Logrank)	p-valeur			0.394
Groupes d'âge (référence = early onset)	<i>Hazard ratio</i>			0.72
	IC95%			0.337 - 1.538
Groupes d'âge (référence = early onset) pour le stade tumoral	<i>Hazard ratio</i>			1.105
	IC95%			0.507 – 2.408

Annexe 2 - Survie sans récurrence du cancer colorectal par groupes d'âge

Caractéristiques		EOCRC (n = 52)	LOCRC (n = 51)	Total (n = 103)
Statut vital	En vie	41 (78.8%)	40 (78.4%)	81 (78.6%)
	Décédé	11 (21.2%)	11 (21.6%)	22 (21.4%)
Récurrence	Non	39 (75.0%)	34 (66.7%)	73 (70.9%)
	Oui	13 (25.0%)	17 (33.0%)	30 (29.1%)
Estimation Kaplan Meier de la survie globale (mois)	Médiane	14.67	9.14	11.63
	IC95%	(8.19 – 22.86)	(4.18 – 17.60)	(7.60 – 18.19)
	Minimum	2.8	0.9	0.9
	Maximum	70.2	34.5	70.2
Comparaison inter-groupes (test de Logrank)	p-valeur			0.114

Annexe 3 – Tableau de survie globale des patients ≤ 40ans par stade TNM

Caractéristiques		Stade 1 (n = 9)	Stade 2 (n = 15)	Stade 3 (n = 13)	Stade 4 (n = 13)	Total (n = 50)
Statut vital	En vie	9 (100.0%)	13 (86.7%)	8 (61.5%)	7 (53.8%)	37 (74.0%)
	Décédé	0 (0.0%)	2 (13.3%)	5 (38.5%)	6 (46.2%)	13 (26.0)
Estimation Kaplan Meier de la survie globale (mois)	Médiane	NE	190.20	146.15	73.13	190.20
	IC95%	(NE – NE)	(61.78 – 190.2)	(92.30 – NE)	(16.78 – NE)	(115.1 – NE)
	Min	55.5	2.5	39.3	2.5	2.5
	Max	169.8	190.2	202.4	229.2	229.2

Annexe 4 – Tableau de survie globale des patients &gt; 40 ans par stade TNM

Caractéristiques		Stade 1 (n = 7)	Stade 2 (n = 8)	Stade 3 (n = 16)	Stade 4 (n = 19)	Total (n = 50)
Statut vital	En vie	7 (100.0%)	8 (100.0%)	14 (87.5%)	7 (36.8%)	36 (72.0%)
	Décédé	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)	12 (63.2%)	14 (28.0)
Estimation Kaplan Meier de la survie globale (mois)	Médiane	NE	NE	NE	43.36	NE
	IC95%	(NE – NE)	(NE – NE)	(60.79 – NE)	(16.78 – NE)	(95.46 – NE)
	Min	12.1	12.2	14.5	2.6	2.6
	Max	105.4	181.6	208.1	212.9	212.9

Annexe 5 – Tableau de survie sans récurrence des patients ≤ 40 ans par stade TNM

Caractéristiques		Stade 1 (n = 9)	Stade 2 (n = 15)	Stade 3 (n = 13)	Stade 4 (n = 11)	Total (n = 48)
Statut vital	En vie	9 (100.0%)	13 (86.7%)	8 (61.5%)	7 (63.6%)	37 (77.1%)
	Décédé	0 (0.0%)	2 (13.3%)	5 (38.5%)	4 (36.4%)	11 (22.9%)
Récurrence	Non	9 (100.0%)	13 (86.7%)	11 (84.6%)	2 (18.2%)	35 (72.9%)
	Oui	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (15.4%)	9 (81.8%)	13 (27.1%)
Estimation Kaplan Meier de la survie globale (mois)	Médiane	NE	7.91	41.43	18.19	14.67
	IC95%	(NE - NE)	(2.76 - 13.06)	(12.66 - 70.20)	(6.58 - 31.61)	(8.19 - 22.86)
	Min		2.8	12.7	6.6	2.8
	Max		13.1	70.2	49.5	70.2

Annexe 6 – Tableau de survie sans récurrence des patients &gt; 40 ans par stade TNM

Caractéristiques		Stade 1 (n = 7)	Stade 2 (n = 8)	Stade 3 (n = 16)	Stade 4 (n = 16)	Total (n = 47)
Statut vital	En vie	7 (100%)	8 (100%)	14 (87.5%)	7 (43.8%)	36 (76.6%)
	Décédé	0 (0%)	0 (0%)	2 (12.5%)	9 (56.3%)	11 (23.4%)
Récurrence	Non	7 (100%)	7 (87.5%)	13 (81.3%)	4 (25%)	31 (66%)
	Oui	0 (0%)	1 (12.5%)	3 (18.8%)	12 (75%)	16 (34%)
Estimation Kaplan Meier de la survie globale (mois)	Médiane	NE	3.62	14.51	8.44	9.21
	IC95%	(NE-NE)	(NE-NE)	(9.14-22.07)	(2.86-21.45)	(4.18-17.60)
	Min		3.6	9.1	0.9	0.9
	Max	CI95	3.6	22.1	34.5	34.5

Annexe 7 – Tableau de survie globale du cancer du côlon par groupes d'âge et ajustement par stade

Caractéristiques		Early onset (n = 22)	Late onset (n = 37)	Total (n = 59)
Statut vital	En vie	13 (59.1%)	26 (70.3%)	39 (66.1%)
	Décédé	9 (40.9%)	11 (29.7%)	20 (33.9%)
Taux de survie (Kaplan-Meier)	1 an	90.9%	100.0%	96.5%
	5 ans	52.8%	82.4%	71.8%
	10 ans	52.8%	64.8%	58.7%
Estimation Kaplan Meier de la survie globale (mois)	Médiane	NE	190.2	190.2
	IC95%	(20.39 – NE)	(106.3 - NE)	(106.3 - NE)
	Minimum	2.6	2.5	2.5
	Maximum	212.9	202.4	212.9
Comparaison inter-groupes (test de Logrank)	p-valeur			0.063
Groupes d'âge (référence = early onset)	Hazard ratio			0.437
	IC95%			0.179 - 1.069
Groupes d'âge (référence = early onset) pour le stade tumoral	Hazard ratio			1.012
	IC95%			0.376 – 2.727

Annexe 8 – Tableau de survie globale du cancer du rectum par groupes d'âge et ajustement par stade

Caractéristiques		EOCRC (n = 32)	LOCRC (n = 17)	Total (n = 49)
Statut vital	En vie	27 (84.4%)	15 (88.2%)	42 (85.7%)
	Décédé	5 (15.6%)	2 (11.8%)	7 (14.3%)
Taux de survie (Kaplan-Meier)	1 an	96.9%	100.0%	97.9%
	5 ans	88.9%	100.0%	92.7%
	10 ans	76.6%	81.5%	78.4%
Estimation Kaplan Meier de la survie globale (mois)	Médiane	NE	NE	NE
	IC95%	(NE – NE)	(73.13 - NE)	(NE - NE)
	Minimum	5.2	2.5	2.5
	Maximum	208.1	229.2	229.2
Comparaison inter-groupes (test de Logrank)	p-valeur			0.663
Groupes d'âge (référence = early onset)	Hazard ratio			0.696
	IC95%			0.135 - 3.590
Groupes d'âge (référence = early onset) pour le stade tumoral	Hazard ratio			0.716
	IC95%			0.136 – 3.782

Annexe 9 – Symptomatologie des patients opérés

Caractéristiques		EOCRC (n = 54)	LOCRC (n = 54)	Total (n = 108)	p-valeur
Présence de symptômes	Manquant	2	2	4	0.319
	Asymptomatique	3	7	10	
	Symptomatique	49	45	94	
Délai de diagnostic	n	46	45	91	0.002
	Moyenne	261.2	92.5	177.8	
	SD	659.14	140.39	483.79	
	Médiane	107.5	42	74	
	Min	7	3	3	
	Max	3945	730	3945	
Nombre de symptômes	n	23	18	41	0.007
	Moyenne	1.9	1.2	1.6	
	SD	0.81	0.43	0.74	
	Médiane	2	1	1	
	Min	1	1	1	
	Max	3	2	3	
Symptômes et/ou signe clinique	Douleurs abdominales	15 (27.8%)	6 (11.1%)	21 (19.4%)	
	Rectorragies	12 (22.2%)	6 (11.1%)	18 (16.7%)	
	Ténesme	2 (3.7%)	1 (1.9%)	3 (2.8%)	
	Constipation	5 (9.3%)	2 (3.7%)	7 (6.5%)	
	Nausées / vomissements	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (1.9%)	
	Anémie	1 (1.9%)	6 (11.1%)	7 (6.5%)	
	Perte de poids	7 (13.0%)	0 (0.0%)	7 (6.5%)	

Annexe 10 – Caractéristiques tumorales

Caractéristiques		Early onset (n = 54)	Late onset (n = 54)	Total (n = 108)	p-valeur
Localisation de la tumeur primitive	Côlon	22 (40.7%)	37 (68.5%)	59 (54.6%)	0.007
	Rectum	32 (59.3%)	17 (31.5%)	49 (45.4%)	
	p-valeur				
Taille de la lésion (mm)	n	35	41	76	0.573
	Moyenne	40.7	37.4	38.9	
	SD	23.74	19.30	21.38	
	Médiane	38	35	35	
	Min	6	9	6	
	Max	122	100	122	
	p-valeur				
Stade TNM	0	4 (7.4%)	5 (9.3%)	9 (8.3%)	0.186
	1	7 (13.0%)	9 (16.7%)	16 (14.8%)	
	2	10 (18.5%)	19 (35.2%)	29 (26.9%)	
	3	16 (29.6%)	12 (22.2%)	28 (25.9%)	
	4	17 (31.5%)	9 (16.7%)	26 (24.1%)	
		p-valeur			
T	0	4 (7.4%)	6 (11.1%)	10 (9.3%)	0.186
	1	5 (9.3%)	3 (5.6%)	8 (7.4%)	
	2	4 (7.4%)	9 (16.7%)	13 (12.0%)	
	3	24 (44.4%)	25 (46.3%)	49 (45.4%)	
	4	9 (16.7%)	10 (18.5%)	19 (17.6%)	
	4a	5 (9.3%)	1 (1.9%)	6 (5.6%)	
	4b	3 (5.6%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	
		p-valeur			
N	0	22 (40.7%)	35 (64.8%)	57 (52.8%)	0.033
	1	11 (20.4%)	9 (16.7%)	20 (18.5%)	
	1a	3 (5.6%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	
	1b	3 (5.6%)	2 (3.7%)	5 (4.6%)	
	2	8 (14.8%)	5 (9.3%)	13 (12.0%)	
	2a	4 (7.4%)	2 (3.7%)	6 (5.6%)	
	2b	3 (5.6%)	1 (1.9%)	4 (3.7%)	
	p-valeur				
LNR (%)	n	54	54	108	0.033
	Moyenne	10.4	6.5	8.4	
	SD	13.99	13.31	13.72	
	Médiane	3.84	0	0	
	Min	0	0	0	
	Max	53	58	58	
	p-valeur				

## Annexe 11 – Caractéristiques tumorales (partie 2)

Caractéristiques		Early onset (N = 54)	Late onset (N = 54)	Total (N = 108)	p-valeur
<b>Métastases synchrones</b>	Non	36 (66.7%)	45 (83.3%)	81 (75.0%)	
	Oui	18 (33.3%)	9 (16.7%)	27 (25.0%)	
	p-valeur				0.074
<b>Localisation métastases synchrones</b>	Hépatique	11 (20.4%)	7 (13.0%)	18 (16.7%)	
	Péritonéale	7 (13.0%)	2 (3.7%)	9 (8.3%)	
	Ovariennne	2 (3.7%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	
	Pulmonaire	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	
	Autres	2 (3.7%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	
<b>Métastases métachrone</b>	Non	48 (88.9%)	48 (88.9%)	96 (88.9%)	
	Oui	6 (11.1%)	6 (11.1%)	12 (11.1%)	
	p-valeur				0.999
<b>Localisation métastases métachrones</b>	Hépatique	5 (9.3%)	2 (3.7%)	7 (6.5%)	
	Péritonéale	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (0.9%)	
	Pulmonaire	2 (3.7%)	4 (7.4%)	6 (5.6%)	
	Autres	2 (3.7%)	1 (1.9%)	3 (2.8%)	
<b>Grade histologique</b>	Manquant	1 (1.9%)	3 (5.6%)	4 (3.7%)	
	1	1 (1.9%)	10 (18.5%)	11 (10.2%)	
	2	50 (92.6%)	36 (66.7%)	86 (79.6%)	
	3	2 (3.7%)	5 (9.3%)	7 (6.5%)	
	p-valeur				
<b>Invasion péri-neuronale</b>	Manquant	21 (38.9%)	30 (55.6%)	51 (47.2%)	
	Non	15 (27.8%)	14 (25.9%)	29 (26.9%)	
	Oui	18 (33.3%)	10 (18.5%)	28 (25.9%)	
	p-valeur				0.424
<b>Invasion vasculaire</b>	Manquant	18 (33.3%)	26 (48.1%)	44 (40.7%)	
	Non	22 (40.7%)	19 (35.2%)	41 (38.0%)	
	Oui	14 (25.9%)	9 (16.7%)	23 (21.3%)	
	p-valeur				0.610
<b>Invasion lymphatique</b>	Manquant	12 (22.2%)	21 (38.9%)	33 (30.6%)	
	Non	19 (35.2%)	13 (24.1%)	32 (29.6%)	
	Oui	23 (42.6%)	20 (37.0%)	43 (39.8%)	
	p-valeur				0.645
<b>Tumor budding</b>	Manquant	37 (68.5%)	41 (75.9%)	78 (72.2%)	
	Non	5 (9.3%)	5 (9.3%)	10 (9.3%)	
	Oui	12 (22.2%)	8 (14.8%)	20 (18.5%)	

## Bibliographie

1. Morgan E., Arnold M., Gini A. et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut* 2023; **72**: 338-344
2. O'Sullivan DE., Sutherland RL., Town S. et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20(6): 1229-1240
3. Cancer Survival in Belgium. Registre du cancer, Belgique. 2012. Disponible : <https://kankerregister.org/media/docs/publications/CancerSurvivalinBelgium.PDF>
4. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté le 6 août 2021).
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: colorectal cancer screening among adults aged 50-75 years - United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(26): 808-812
6. Bailey CE., Hu CY., You YN. et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg.* 2015; 150(1): 17-22
7. REACCT Collaborative et al. Characteristics of Early-Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Surg.* 2021; 156(9): 865-874
8. O'Connell J., Maggard M., Liu J. et al. Do Young Colon Cancer Patients Have Worse Outcomes? *World J Surg.* 2004; 28(6): 558-562
9. Li Q., Cai G., Li D. et al. Better Long-Term Survival in Young Patients with Non-Metastatic Colorectal Cancer after Surgery, an Analysis of 69,835 Patients in SEER Database. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e93756
10. Kneuert P., Chang G., Hu C. et al. Overtreatment of Young Adults With Colon Cancer. *JAMA Surgery* 2015; 150(5): 402-409

11. Schellerer VS., Merkel S., Schumann SC. et al. Despite aggressive histopathology survival is not impaired in young patients with colorectal cancer: CRC in patients under 50 years of age. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27(1): 71-79
12. Manjelievskaia J., Brown D., McGlynn KA. et al. Chemotherapy Use and Survival Among Young and Middle-Aged Patients With Colon Cancer. *JAMA Surg.* 2017; 152(5): 452–459
13. Quah H., Joseph R., Schrag D. et al. Young Age Influences Treatment but not Outcome of Colon Cancer. *Annals Of Surgical Oncology* 2007; 14(10), 2759-2765
14. Jacobs D., Zhu R., Luo J. et al. Defining Early-Onset Colon and Rectal Cancers. *Front. Oncol.* 2018; 8: 504
15. Akimoto N., Ugai T., Zhong R. et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(4): 230-243
16. Ahnen D., Wade S., Jones W. et al. The Increasing Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer: A Call to Action. *Mayo Clinic Proceedings* 2014 ; 89(2), 216-224
17. Yeo SA., Chew MH., Koh PK., Tang CL. Young colorectal carcinoma patients do not have a poorer prognosis: a comparative review of 2,426 cases. *Techniques in coloproctology* 2013; 17,6: 653-61
18. Fu J., Yang J., Tan Y. et al. Young Patients ( $\leq 35$  years old) With Colorectal Cancer Have Worse Outcomes Due to More Advanced Disease. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(23): e135
19. Pestana JSG., Martins S. Colorectal cancer: comparative analysis of clinical and pathological characteristics in patients aged above and below 45 years of age and impact on prognosis. *Journal of Coloproctology* 2016; 36(04): 196-202
20. Zhao L., Bao F., Yan J. et al. Poor prognosis of young patients with colorectal cancer: a retrospective study. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1147–1156
21. Rho YS., Gilabert M., Polom K. et al. Comparing Clinical Characteristics and Outcomes of Young-onset and Late-onset Colorectal Cancer: An International Collaborative Study. *Clinical Colorectal Cancer.* 2017; 16(4): 334-342.

22. Georgiou A., Khakoo S., Edwards P. et al. Outcomes of Patients with Early Onset Colorectal Cancer Treated in a UK Specialist Cancer Center. *Cancers* 2019 ; 11(10) : 1558
23. Hayes-Jordan A., Sandler G., Malakorn S. et al. Colon Cancer in Patients Under 25 Years Old: A Different Disease? *Journal Of The American College Of Surgeons* 2020; 230(4): 648-656.
24. Perrott S., Laurie K., Laws K. et al. Young-onset colorectal cancer in the North East of Scotland: survival, clinico-pathological features and genetics. *BMC Cancer* 2020 ; 20(1): 108
25. McKay A., Donaleshen J., Helewa R.M. et al. Does young age influence the prognosis of colorectal cancer: a population-based analysis. *World J Surg Onc.* 2014; **12** : 370
26. Wang MJ., Ping J., Li Y et al. The prognostic factors and multiple biomarkers in young patients with colorectal cancer. *Scientific Reports* 2015; 5(1): 10645
27. Jiang Z., Wang X., Tan X., Fan Z. Effect of Age on Survival Outcome in Operated and Non-Operated Patients with Colon Cancer: A Population-Based Study. *PLOS ONE* 2016; 11(1): e0147383.
28. Teng A., Lee D., Cai J. et al. (2016). Patterns and outcomes of colorectal cancer in adolescents and young adults. *J Surg Res.* 2016;205(1):19-27
29. Cercek A., Chatila WK., Yaeger R. et al. A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(12): 1683-1692
30. Burnett-Hartman AN., Lee JK., Demb J. et al. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis and screening strategies for EOCRC. *Gastroenterology* 2021; 160(4): 1041-1049
31. Chang DT., Pai RK., Rybicki LA. et al. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol.* 2012; 25 (8): 1128-1139

32. Spanos CP., Mamopoulos A., Tsapas A. et al. Female fertility and colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23(8): 735-743
33. Wallace WH., Thomson AB., Kelsey TW. The radiosensitivity of the human ovocyte. *Hum Reprod.* 2003;18(1):117-121
34. Marhhom E., Cohen I. Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62(1): 58-72
35. Cappell MS. Colon cancer during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 32(1): 341-383
36. Gensheimer M., Jones CA., Graves CR. et al. Administration of oxaliplatin to a pregnant woman with rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 63(2): 371-373
37. Kanate AS., Auber ML., Higa GM. Priorities and uncertainties of administering chemotherapy in a pregnant woman with newly diagnosed colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2009; 15(1): 5-8
38. André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(23): 2343-2351
39. Lim CYS. , Laidsaar-Powell RC., Young JM. et al. Colorectal cancer survivorship: A systematic review and thematic synthesis of qualitative research. *Eur J Cancer Care* 2021; 30: e13421
40. Joh HK., Lee DH., Hur J. et al. Simple Sugar and Sugar-Sweetened Beverage Intake During Adolescence and Risk of Colorectal Cancer Precursors. *Gastroenterology.* 2021; 161(1): 128-142
41. Hur J., Otegbeye E., Joh HK. et al. Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. *Gut* 2021; 70(12): 2330-2336
42. Abdullah M., Sukartini N., Nursyirwan SA. et al. Gut Microbiota Profiles in Early- and Late-Onset Colorectal Cancer: A Potential Diagnostic Biomarker in the Future. *Digestion* 2021; 102(6): 823-832

43. Cercek A., Lumish M., Sinopoli J. et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(25): 2363-2376
44. Wolf AMD., Fontham ETH., Church TR. et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(4): 250-281
45. Takada K., Hotta K., Imai K. et al. Favorable Survival After Screening for Young-Onset Colorectal Cancer: Benefits of Screening in Young Adults. *Dis Colon Rectum* 2022; 65(8): 996-1004
46. Cavestro GM., Mannucci A., Balaguer F. et al. Delphi Initiative for Early-Onset Colorectal Cancer (DIRECt) International Management Guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023; 21(3): 581-603



UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN  
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | [www.uclouvain.be/mede](http://www.uclouvain.be/mede)