

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

**FES**



**ETUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, CLINIQUE, ENDOSCOPIQUE,  
RADIOLOGIQUE, BIOPATHOLOGIQUE  
ET THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS COLORECTAUX  
AU CHU HASSAN II FÈS**  
Résultats préliminaires de l'étude COLORECFEZ

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
Docteur LAHMIDANI NADA  
née le 15 Février 1982 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : GASTRO-ENTÉROLOGIE**

**Sous la direction de :**  
**Professeur EL ABKARI MOHAMMED**

Juin 2011

# PLAN

I.	Résumé .....	2
II.	Introduction .....	6
III.	Objectifs et protocole de l'étude .....	7
	A. Objectifs de l'étude .....	7
	B. Critères d'inclusion.....	9
	C. Critères d'exclusion.....	9
	D. Modalités de l'étude .....	10
	E. Analyse statistique .....	14
IV.	Résultats .....	15
V.	Discussion.....	34
VI.	Conclusion .....	49
VII.	Références bibliographiques.....	50
VIII.	Annexes.....	54

# RESUME

## Introduction :

Le cancer colorectal est le deuxième cancer digestif au Maroc après celui de l'estomac. Son incidence reste moins élevée que celle des pays occidentaux (2.5 à 3.3 /100 000 ha) mais rejoint celle des pays du Maghreb (à l'exception de la Lybie). Ce cancer touche les sujets jeunes dans 27% des cas. Le cancer colorectal (CCR) est un des meilleurs exemples du processus multi étape de cancérogenèse . La connaissance des caractéristiques immun histochimiques et moléculaires du CCR conditionnera certainement nos attitudes thérapeutiques.

## But :

Le but de ce projet est de décrire les données épidémiologiques, clinico-biologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives du CCR et surtout de mettre en place de nouveaux outils biologiques, anatomopathologiques, et génétique pour une meilleure prise en charge des patients atteints du CCR et de leurs familles. Cette approche multidisciplinaire sera une première nationale, rendant ainsi notre structure de pratique et de recherche médicale l'une des plateformes de prise en charge multidisciplinaire du cancer colorectal au Maroc.

## Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective descriptive et analytique ouverte entamée en Janvier 2010, réalisée au sein du CHU Hassan II de Fès par le laboratoire « Biologie des Cancers » de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. Cette étude inclus tous les adénocarcinomes colorectaux n'ayant pas encore reçu de thérapeutiques néo adjuvantes. L'ensemble des données cliniques, épidémiologiques, endoscopiques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives sont rapportées sur un dossier partagé au niveau de la plate forme informatique du CHU Hassan II de Fès. Sur le plan Immunohostochimiques, les patients bénéficient d'une recherche de l'extinction de l'expression des protéines des gènes (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2), de l'expression du marqueur de prolifération (Ki-67) et de l'intensité de l'expression du gène suppresseur de tumeurs (P53) des cellules tumorales et sur le plan moléculaire d'une tumorothèque et d'une banque d'ADN tumoral, constitutionnel et d'une banque d'ARN tumoral.

## Résultats :

Soixante douze patients ont été inclus jusqu'à Décembre 2010. L'âge moyen est de  $57.2 \pm 14$ . Les sujets de moins de 45ans représentent 20% des cas. Le sexe ratio F/H est de 1.8. Des antécédents familiaux de CCR sont retrouvés chez 6% des patients. Le CCR est révélée essentiellement par des rectorragies (37 patients) et par des troubles du transit (24 patients), enfin par une complication (perforation ou occlusion) chez 20% des patients. Le Toucher rectal a détecté 20 tumeurs rectales (30%). Sur le plan nutritionnel, 12.5% des patients (n=5) avaient

une dénutrition au moment du diagnostic et la moyenne de perte de poids était de 8.8Kg+/-4. Sur le plan endoscopique, la coloscopie initiale a permis d'explorer l'ensemble du cadre colique chez 33 patients (45.8%). La tumeur était ulcérobourgeonante dans 90.5% des cas. Il s'agissait d'une tumeur colique dans 54% des cas (n=42), la tumeur siégeait dans 60% des cas au niveau colique gauche et sténosante chez 40 patients (66.5%). La tumeur était associée à des polypes chez 12 patients (18.5%). Sur le plan anatomopathologique et moléculaire, 32 pièces de résection pour tumeur colique ou rectale haute ont été reçues, 2 pièces de résection rectale post radio chimiothérapie et 14 cas ont bénéficié d'un prélèvement pour tumorothonèque. L'immunohistochimie a été réalisée chez 59 cas, le nombre de cas avec MSI probable est de 7 (12%) : 1 cas extinction MLH1/PMS2, 2 cas MLH1, 2 Cas MSH2/MSH6 et 2 Cas PMS2. Ces cas MSI sont caractérisés par une prédominance masculine (73%), siègent principalement dans le colon ascendant (72%), il s'agissait d'adénocarcinome mucineux dans 28% des cas et de meilleur pronostic (absence de métastases ganglionnaire et de stade T4). Pour ces cas avec probable MSI, la PCR Braf et MSI a été réalisée, la PCR K ras a été réalisée pour 2 patients, la lecture est en cours.

## Conclusion :

Le cancer colorectal survient dans notre population chez des patients plus jeunes avec une légère prédominance masculine, il est révélé essentiellement par une hémorragie digestive basse ou des troubles du transit, il est révélé dans 13% des cas par une complication. Soixante sept pourcent des tumeurs rectales sont accessibles au toucher rectal. La localisation colique reste la plus fréquente (54%). A l'immuno histochimie le statut MSI est probable dans 12% des cas. Les résultats de la biologie moléculaires (Braf, MSI et Kras) sont en cours.ces données permettront certainement d'adapter nos attitudes thérapeutiques pour meilleure prise en charge du patient et de sa famille.

# INTRODUCTION

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique. C'est le cancer le plus fréquent en France, et il représente près de 15 % de l'ensemble des cancers. Au Maroc c'est le deuxième cancer digestif après celui de l'estomac.

En dépit des progrès réalisés dans son dépistage et sa prise en charge, son pronostic reste sombre avec, d'après les registres français, une survie à 5 ans proche de 40 %. Cependant, il se développe habituellement sur une lésion préexistante évoluant souvent depuis plusieurs années, ce qui le rend théoriquement accessible à une stratégie de prévention efficace. La cancérogenèse colorectale est étudiée par de nombreuses équipes et l'évolution des connaissances peut entraîner des changements dans les stratégies de prise en charge des patients. Le but de projet est mettre en place de nouveaux outils biologiques, anatomopathologiques, et génétique des cancers colorectaux pour une meilleure prise en charge des patients atteints du CCR et de leurs familles. Cette approche multidisciplinaire sera une première nationale, rendant ainsi notre structure de pratique et de recherche médicale l'une des plateformes de prise en charge multidisciplinaire du cancer colorectal au Maroc.

# OBJECTIFS ET PROTOCOLE DE L'ETUDE

## A. Objectifs de l'étude :

L'étude portera sur quatre volets :

1. Volet clinique : données épidémiologiques : dossier médicale complet, avec toutes les explorations nécessaires (biologique, explorations fonctionnelles et radiologiques), et résultats des consultations d'oncogénétique.
2. Le volet biologique : Etude des marqueurs tumoraux pour tous les cas colligés de cancers colorectaux : ACE, CA19.9.
3. Volet banque biologique : pour tous les tumeurs colorectaux
  - Tumorothèques
  - Banque d'ADN tumoral et constitutionnel et banque d'ARN tumoral.
4. Volet de génétique somatique du cancer colorectal :
  - Aspect anatomo-pathologique
  - Caractérisation des tumeurs colorectales qui présentent un « phénotype RER positif » (RER pour Replicative ERror) : Ce phénotype RER positif est le témoin indirect d'une altération d'un des gènes MMR (Mis Match Repair). Deux types d'analyses, différentes l'une de

l'autre, pouvant caractérisés un phénotype RER positif (RER pour Replicative ERror):

§ Instabilité microsatellitaire, exploration des altérations génétiques des tumeurs somatiques (Test d'instabilité microsatellitaire sur tissu tumoral (Microsatellite Instability (MSI))

§ Extinction immunohistochimique des protéines MMR : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2

- Compléter le profil MSI par une étude immunohistochimique des marqueurs de prolifération (Anti Ki67 et Anti EGFR) et la mutation d'un gène suppresseur de tumeur (Anti P53).
- Rechercher par biologie moléculaire dans les cancers colorectaux de la mutation k-ras.

5. Volet génétique constitutionnel et prédisposition héréditaire : suite à une consultation d'oncogénétique et aux résultats des différents tests : profil MSI et immunohistochnimique, des explorations moléculaires des différents gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 par PCR-Séquençage.

Ce projet permettra une meilleure compréhension du profil épidémiologique, clinique, anatomo-pathologique et moléculaire des cancers colorectaux recrutés au CHU Hassan II de Fès, dont les objectifs sont :

## B. Critères d'inclusion

- Tout patient présentant un cancer colorectal type adénocarcinome à l'histologie quelque soit son stade au moment du diagnostic
- Patient âgé de plus de 18 ans
- Pris en charge au CHU HASSAN II

## C. Critères d'exclusion

### § Histologiques :

- Autres type histologique qu'adénocarcinome
- Atteinte diffuse type linitique

### § Autres :

- Tout patient ayant bénéficié avant son inclusion d'un traitement antérieur pour son cancer colorectal en dehors du CHU (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie...)
- Patients n'ayant pas de confirmation histologique du cancer colorectal.

## D. Modalités de l'étude

Dans le cadre d'une meilleure connaissance des caractéristiques des cancers colo-rectaux au CHU Hassan II de Fès, le laboratoire de « Biologie des Cancers » de la faculté de médecine et pharmacie de Fès a décidé d'entamer une étude prospective observationnelle ouverte incluant tous les patients admis au CHU Hassan II pour prise en charge d'un cancer colorectal naïfs de tout traitement chirurgical ou médical. Cette étude a démarré effectivement en janvier 2010 avec l'implication des différentes spécialités impliqués dans la prise en charge des cancers colo-rectaux (Epidémiologie, Gastro-entérologie, Chirurgie, Oncologie médicale, Radiologie, Anatomopathologie, Génétique médicale)

### 1-Inclusion des patients :

Les patients sont inclus à la base de la mise en évidence du cancer colorectal en endoscopie avec la confirmation histologique. Ceci est le cas des patients qui sont bilantés à froid. Pour les patients opérés en urgence, l'inclusion se fait à la suite de la suspicion du cancer sur l'imagerie faite en urgence et sur les constatations per opératoires.

Tous les patients inclus bénéficient d'une exploration endoscopique au service des explorations fonctionnelles digestives.

Un CRF a été réalisée spécialement pour ces malades comprenant différents volets : cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques, histologiques, chirurgicales, génétiques, oncologiques (Annexe 1)

Un organigramme a été établi pour préciser les étapes nécessaires pour l'inclusion des patients dans l'étude et le remplissage du CRF (Annexe 2)

## 2- Données cliniques et paracliniques :

Pour tous les malades, nous avons précisées l'âge, le sexe, l'origine, les antécédents personnelles et familiaux de cancer colorectal, d'autres cancers, de polype ou polypose, de consanguinité, d'agrégation familiale de cancer, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Ont été également précisés les données cliniques de circonstances de découverte du cancer, l'évolution des symptômes et les données de l'examen clinique.

Sur le plan biologique, tous les patients bénéficient d'un bilan nutritionnel (albuminémie et protidémie) et des marqueurs tumoraux (ACE et CA9-9). Un prélèvement spécial pour biologie moléculaire est réalisé sur tube citraté.

Dans le cadre du bilan d'extension, les patients bénéficient d'une TDM thoracoabdominopelvienne, d'une IRM pelvienne dans certains cas pour les cancers du rectum et d'autres explorations selon le contexte.

Sur le plan endoscopique : une Coloscopie est systématique chez tous les patients quelque soit le stade évolutif de la maladie. Sept biopsies sont réalisées sur la tumeur et deux sur tissu sain incluses dans le formol pour étude histopathologique et moléculaire.

### 3-Etude histologique et biopathologique :

Sont précisé le type histologique, le degré de différenciation, la présence ou non d'une composante colloïde muqueuse ou de cellules indépendantes, le type du stroma et les lésions associées (polype ou tumeur). Sur pièce opératoire, on précisera les limites de résection, le nombre de ganglions prélevés, envahies ou avec effraction capsulaire, l'engrainement péri nerveux ou les embolies vasculaires et le niveau d'invasion de la tumeur.

Sur le plan immunohistochimique, on a recherché au niveau du tissu tumoral et le tissu sain l'expression de non des protéines de réparation de l'ADN MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 et le l'expression tumoral du KI67 et de la P53 avec le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage.

Pour les patients opérés, sera précisé le stade TNM et pour les cancers du rectum opérés après radio chimiothérapie la classification de Dvorak est adoptée.

Sur le plan moléculaire : la recherche s'effectuera sur

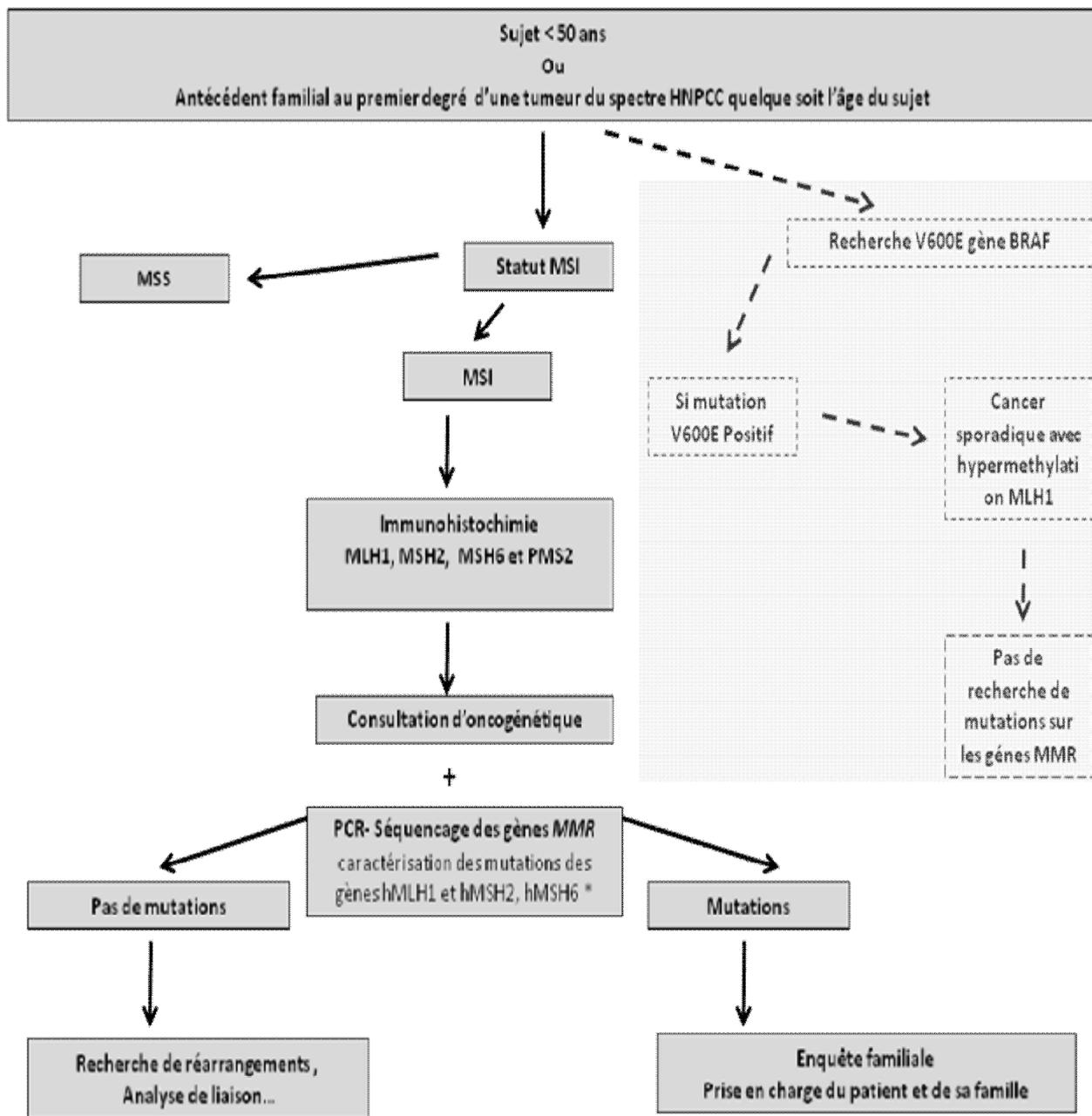
#### *\*ADN constitutionnel (génétiques constitutionnelles)*

- § Gène *APC* (Polypose familiale liée au gène *APC*)
- § Gène *MYH* (Polypose associée à *MYH* (*MAP*))
- § Gènes *MMR* (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)
- § Autres genes

#### *\*ADN tumoral ( génétiques somatiques) :*

- § Recherche de l'instabilité microsatellitaire
- § Recherche de la mutation V600E du gène *BRAF* (Indication 'colon sporadiques ayant un statut MSI-H')
- § Recherche de la mutation du *k-ras* (génotypage *k-ras*) sur tumeur primitive ou métastase

L'organigramme résume les indications d'une prise en charge oncogénétique :



\* N.B: le criblage de mutations (DHPLC, DGGE, PTT, SSCP...) sera programmé selon les possibilités de coopération avec d'autres équipes européennes.

## E- Analyse statistique :

Pour atteindre les objectifs que nous nous sommes assignés, nous avons adopté la stratégie suivante :

- Dans un premier temps, nous avons fait une description générale de notre échantillon en étudiant la distribution de toutes nos variables indépendantes (variables sociodémographiques : âge, sexe, origine, ... ; variables cliniques, variables paracliniques, ...).

- Par la suite, nous avons effectué des comparaisons entre les deux groupes :

\* groupe1 : patients âgées de moins de 45 ans

\* groupe 2 : patients âgées de plus de 45 ans.

La comparaison a intéressé les données démographiques, les formes cliniques, les caractéristiques endoscopiques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques. La comparaison des pourcentages a été faite à l'aide du test de Khi-carré et le test de Fisher et de moyennes à l'aide du student's test en déterminant le degré de signification de chaque test. Puis une deuxième analyse a intéressé la corrélation entre le statut MSI et les caractéristiques histopronostiques et cliniques du cancer colorectal. Une valeur du  $p < 0.05$  a été considérée comme statistiquement significative. Toutes les valeurs manquantes étaient écartées des analyses. Les données ont été saisies sur le logiciel Excel et analysées sur le logiciel EPI info 2000.

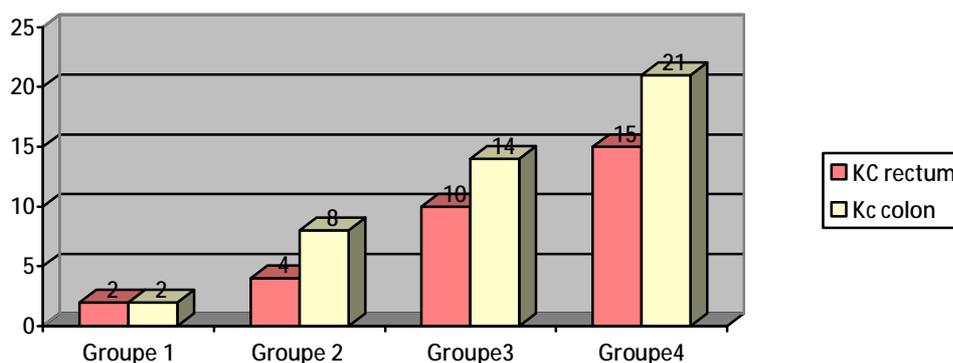
# RESULTATS

## A-ETUDE DESCRIPTIVE

### I-Données cliniques et épidémiologiques :

#### AGE :

Soixante seize patients ont été inclus durant cette première période de l'étude dont 45 avaient une localisation colique (60%). L'âge moyen des patients était de  $57,6 \pm 14$  [22-84] pour les 2 sexes,  $57 \pm 14$  ans pour le cancer du rectum et  $58 \pm 13$  ans pour le cancer du colon. Les patients âgés de moins de 45 ans représentaient 21% des cas (n=16)



Groupe 1 : ≤30 ans ; groupe 3 : 45-60ans ; Groupe 2 : 30-45 ans ; groupe 4 : ≥60 ans

Figure 1 : répartition des cancers colorectaux par tranches d'âge

### SEXE :

Le sexe ratio femme/homme était de 0.8. Cette légère prédominance masculine est retrouvée aussi bien dans le cancer du colon que du rectum.

### Milieu de provenance :

Soixante huit pourcent des patients (n=52) provenaient d'un milieu urbain avec un mode de vie occidentalisé.

### Antécédents personnels et familiaux :

Les antécédents familiaux de cancer colorectal sont retrouvés chez 5.3% des patients. Aucun cas de cancer colorectal sur colite inflammatoire n'a été diagnostiqué durant cette période. Le tableau I résume les résultats de l'enquête étiologique.

Tableau I : Répartitions des données sur les antécédents (ATCD) personnels et familiaux

ATCD (N=)	N (%)
ATCD personnels :	
Polypes	1 (1.3%)
CCR	2 (2.6%)
Colite inflammatoire	0
Autres cancers	0
ATCD familiaux :	
Polypes	0
CCR	4(5.3%)
Colite inflammatoire	0
Autres cancer	3 (3.9%)

\*CCR : cancer colorectal

L'indication d'une consultation d'oncogénétique a été posée chez 19 patients (25%). Il s'agissait essentiellement de l'âge jeune (84%). Aucun cas de PAF documenté n'a été retrouvé. Les différentes indications sont rapportées dans le tableau II

Tableau II : Indications de la consultation d'oncogénétique

Indications de la consultation oncogénétique :	N (%)
N=19	
Agrégation de cancers	2 (10.5%)
Cancer colorectal familial	4(21%)
CCR synchrone	3(15.7%)
consanguinité	2(10.5%)
Polypes multiples	2(10.5%)
Polypose familiale	0(0%)
Age de moins de 45 ans	16(84.2%)

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DU CCR :

L'hémorragie digestive basse représentait le motif le plus fréquent de révélation du CCR (55% des patients)

Le cancer du colorectal a été révélé par une complication dans 20% des cas, il s'agissait dans 12 cas (80%) d'occlusion, dans 2 cas de perforation (13%) et dans 1 cas d'abcès péri colique (7%).

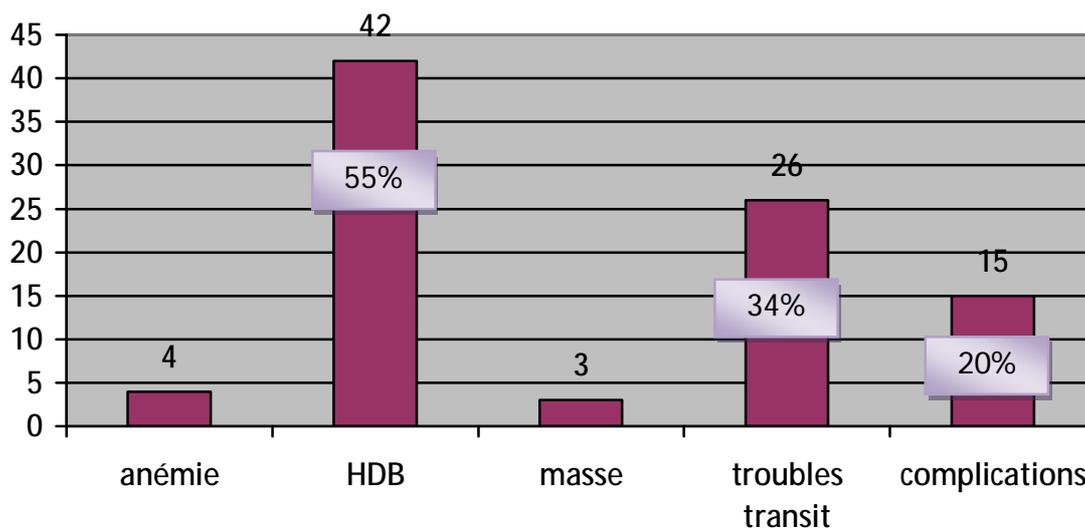


FIGURE 2 : Répartition des circonstances de découverte du CCR

#### DONNEES DE L'EXAMEN CLINIQUE :

Le toucher rectal a révélé la tumeur rectale chez 34% des patients. Une hépatomégalie métastatique est retrouvée à l'examen chez 2.6% des patients

#### Tableau III : données de l'examen cliniques

Paramètres de l'examen	N (%)
Masse	5 (6.5%)
Ascite	0 (%)
Hépatomégalie	2 (2.6%)
Adénopathies périphériques	2(2.6%)
Syndrome occlusif	12 (15.7%)
Lésion tumorale au toucher rectal	26 (34%)

## DONNEES BIOLOGIQUES :

Le taux moyen d'hémoglobine était de 11.4 +/-2.5 [5.6-17] g/dl

L'anémie était présente au moment du diagnostic chez 14 patients (18.5%)

L'élévation de l'ACE est notée chez un peu plus de la moitié des malades et dans 63% des cas en cas de métastases.

L'ACE quand à lui reste peu sensible avec une élévation uniquement dans 25% des cas

Tableau IV : marqueurs tumoraux et CCR

Marqueurs tumoraux	Tous les CCR	CCR métastatiques	CCR métastatiques	non métastatiques
ACE (ng/ml) élevé	36/64 (56%)	12/19 (63%)	23 /64 (36%)	
CA19-9 (U/ml) élevé	16/64 (25%)	7 /19 (37%)	9/19 (47%)	

## II-DONNES ENDOSCOPIQUES :

La coloscopie préopératoire a été réalisée chez 71patients (93%). Elle a pu explorer l'ensemble du cadre colique chez 39 patients (52%) .Chez 40 patients la tumeur était sténosante, infranchissable chez 10 patients (23%). Parmi les

patients bénéficiant d'une coloscopie totale, une tumeur synchrones a été retrouvée chez 3 patients (6.3%)

1-siège de la tumeur :

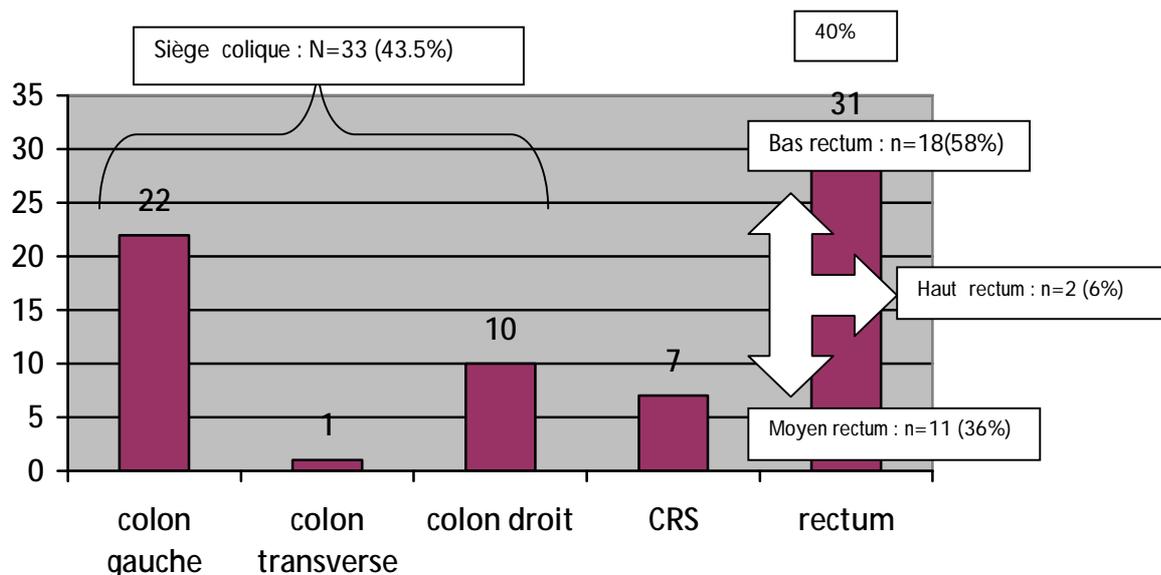


Figure 3 : répartition du CCR selon la localisation

Le cancer du colon représente 56% des localisations du CCR chez les patients bénéficiant d'une coloscopie (n=71) dont plus de la moitié siègent au niveau du colon gauche.

Le bas rectum représente la localisation rectale la plus fréquente avec 58% des localisations rectales

## 2-Aspects endoscopiques :

Le CCR se présente essentiellement sous forme ulcéro-bourgeonnante (93%)

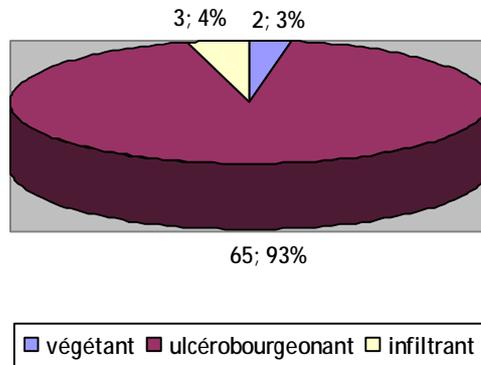


Figure 4 : aspect endoscopique du CCR

## 3-polypes associés :

Parmi les patients bénéficiant d'une endoscopie basse, 18 avaient des polypes associées à la tumeur (25%). Le siège de prédilection des polypes était le colon gauche avec 50% des localisations. Le nombre moyen de polypes par personne était de  $1.7 \pm 1.4$  polypes.

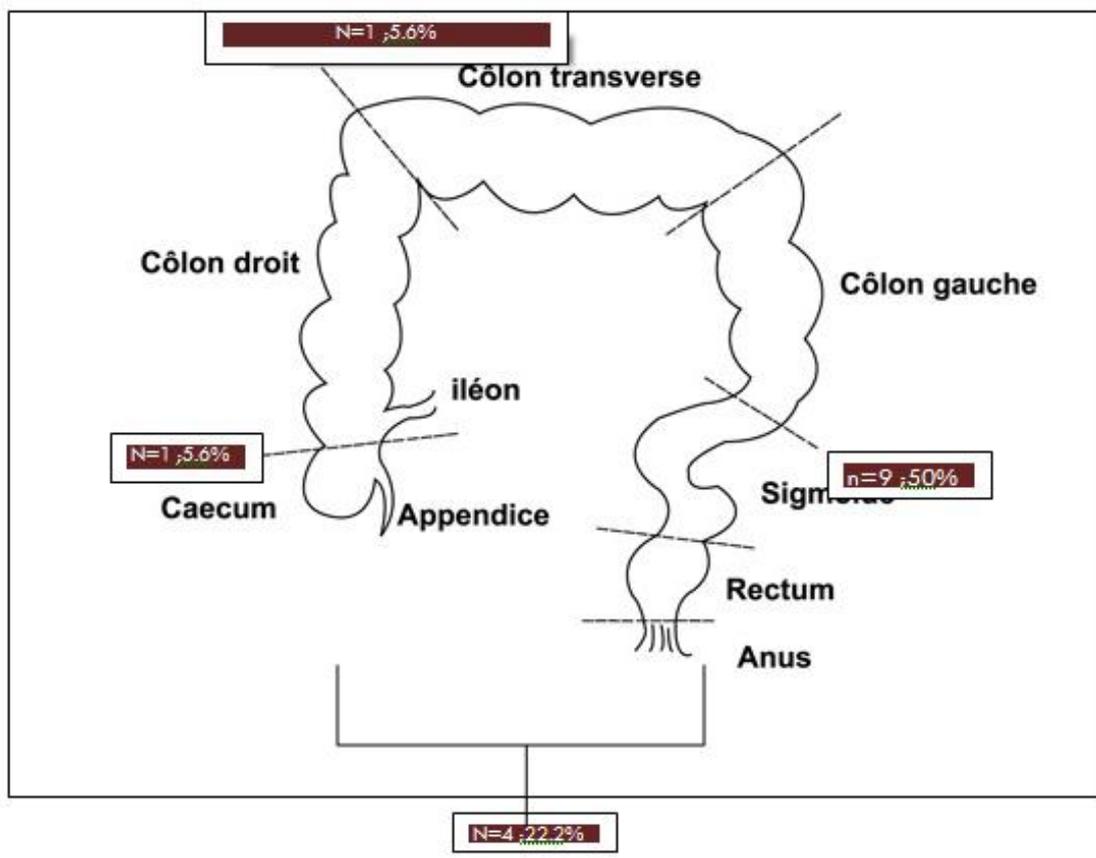


Figure5 : distribution des polypes dans le cadre colique

### III-Bilan nutritionnel et statut général :

\*statut OMS :

La majorité des patients étaient OMS 0-1 au moment du diagnostic (n=51 ; 82.3%)

Le poids moyen au moment du diagnostic était de 63+/- 12 [35-90] Kg.

L'IMC moyen était de  $22.6 \pm 4.6$  Kg/m<sup>2</sup> [14-40]. La dénutrition a été retrouvée chez 8 patients (12.5%)

Plusieurs études rapportent que l'obésité serait un facteur de risque du cancer colorectal. Dans notre étude la prévalence de l'obésité au moment du diagnostic du cancer colorectal était de 6.25%.

L'Amaigrissement a été rapporté chez 41% des patients (n=31) avec une perte en moyenne de  $8.8 \pm 4$  Kg [4-20]

Sur le plan biologique : une hypo protidémie est notée chez 8 patients (13.5%)

Avec une hypo albuminémie chez 31% des patients (n=18).

## VI-bilan d'extension du cancer colorectal et statut de la maladie

Le bilan d'extension (TDM TAP) a été réalisé chez 72 malades. Le CCR est diagnostiqué à un stade métastatique 1 fois sur 3, et la présence d'adénopathies locorégionales dans deux tiers des cas

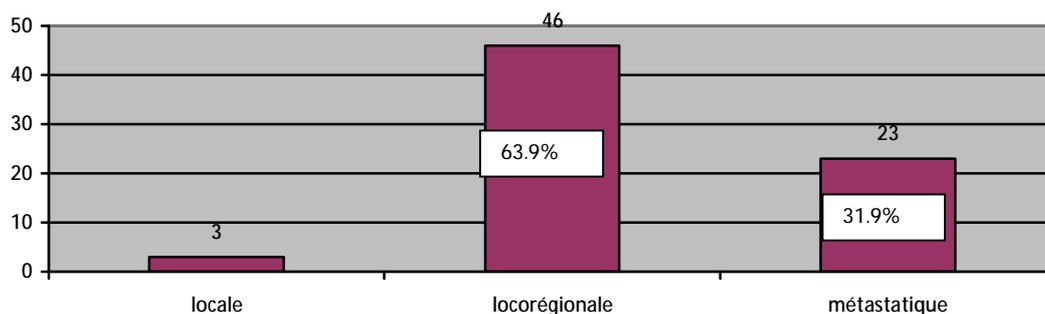


Figure 6 : statut de la maladie au moment du diagnostic

Les métastases étaient essentiellement hépatique (18 ; 58%), pulmonaires chez 11 malades (40%) et enfin la carcinose péritonéale chez 3 patients (25%).

### V- Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques du CCR :

Soixante quinze CCR ont une confirmation histologique soit sur biopsie soit sur pièce opératoire. L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent (89%). Dans notre série l'adénocarcinome à cellules indépendantes représentait 4% des tumeurs. La Tumeur était bien ou moyennement différenciées dans 92% des cas. L'envahissement pariétal sur pièce opératoire était T3-T4 dans 82% des cas et un envahissement ganglionnaire dans 27% des cas. Les embolies vasculaires étaient retrouvées dans 19% des cas, l'engainement péri nerveux dans 9% des cas.

Le tableau V résume les caractéristiques histologiques du CCR.

**Tableau V : Caractéristiques histologiques des CCR**

Paramètres	N(%)
Type histologique : N=75	
Adénocarcinome	<u>67(89.3%)</u>
Adénocarcinome mucineux	4(5.3%)
Carcinome à cellules indépendantes	3(4%)
Carcinome indifférenciés	1 (1.3%)
Degré de différenciation :	
Bien	<u>50(66.7%)</u>
Moyen	19(25.3%)
Peu	4(5.3%)
Indifférencié	2(2.7%)
Composante colloïde muqueuse	
	7(10%)
Composante à cellules indépendantes	
	9(12.3%)
Stroma :	
Inflammatoire	63(88.7%)
Scléreux	3(4.2%)
Mucineux	5(7%)
Emboles vasculaires (N=32)	
	6(18.8%)
Engainement périnerveux (N=32)	
	3(9.4%)
Niveau d'invasion pariétal (N=34)	
T1	1(2.9%)
T2	4(11.8%)
T3	21(61.8%)
T4	8(23.5%)
Envahissement ganglionnaire	
N0	25 (73.5%)
N1	3 (8.8%)
N2	6 (17.6%)

L'immunohistochimie a été faite pour 59 CCR, le statut MSI probable a été retrouvé chez 7 patients (12%), il s'agissait dans 2 cas d'extinction de MLH1, 2 cas d'extinction de PMS2, 2 cas de MLH1-PMS2 et 2 cas d'extinction MSH2-MSH6. La surexpression nucléaire de la P53 a été objectivée dans 90% des cas.

Tableau VI : Immuno histochimie et CCR

Paramètres	N (%)
Cas MSI probable :	7/59 (12%)
Extinction MLH1	2
Extinction MLH1/PMS2	1
Extinction MSH2/MSH6	2
Extinction PMS2	2
Surexpression nucléaire de la P53	53/59 (90%)

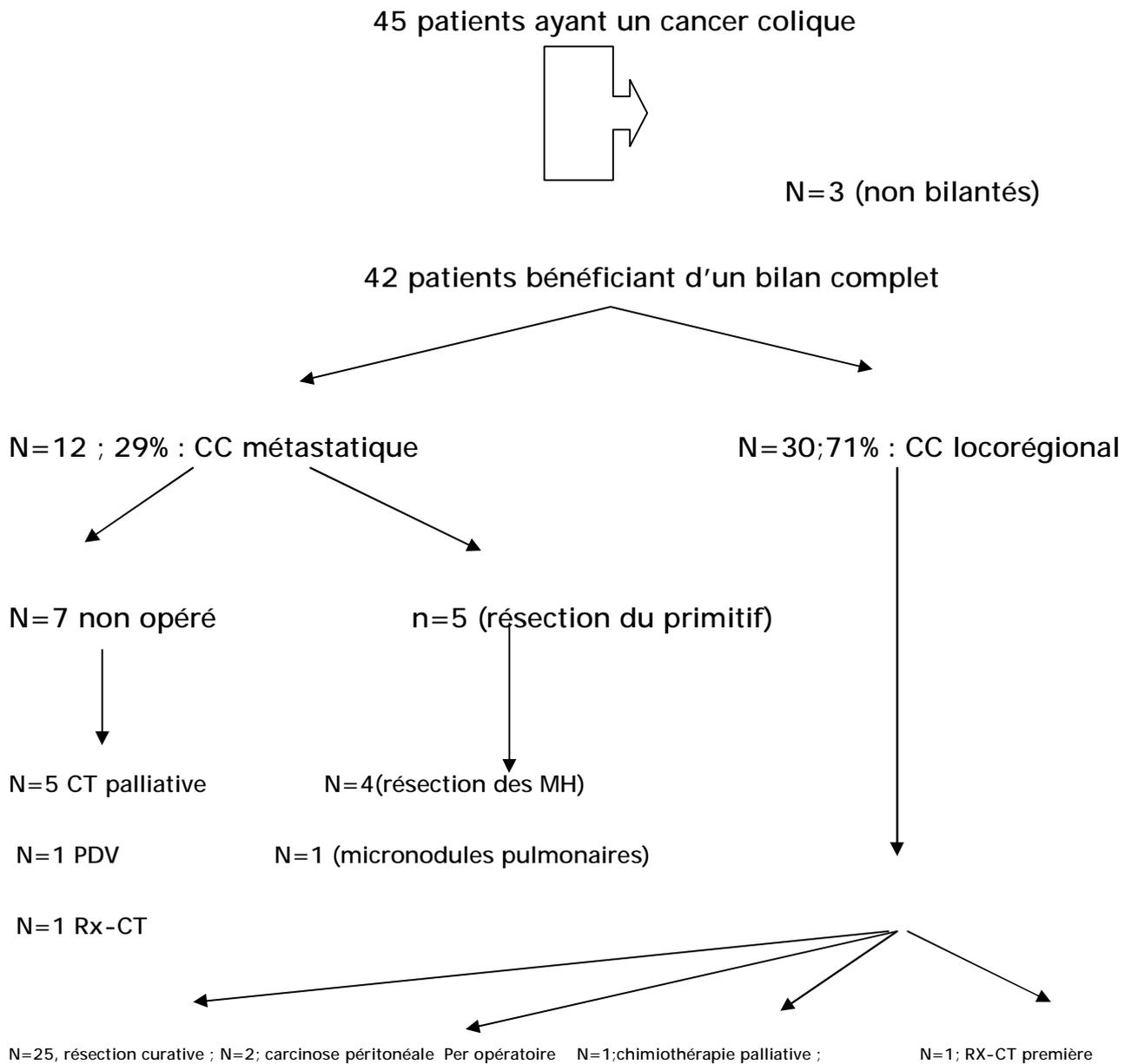
## VI- Caractéristiques moléculaires du cancer colorectal :

En ce qui concerne ce volet moléculaire, l'extraction et le séquençage de l'ADN a été effectuée chez tous les patients, la mise au point des techniques pour la recherche du statut MSI, mutation Kras, Braf sont est en cours.

## VII-Résultats du traitement :

### 1-cancer colique :

Quarante deux patients ayant un cancer colique ont pu bénéficier d'un bilan d'extension complet. Trente patients avaient une extension locorégional initialement (71%) , vingt cinq parmi eux ont bénéficié d'une résection curative. Parmi les 12 malades métastatiques, cinq d'entre eux ont pu bénéficier d'une résection du primitif avec résection des métastases hépatiques associées dans 4 cas. La résection curative a pu donc être faite chez 30 malades (71.5%)

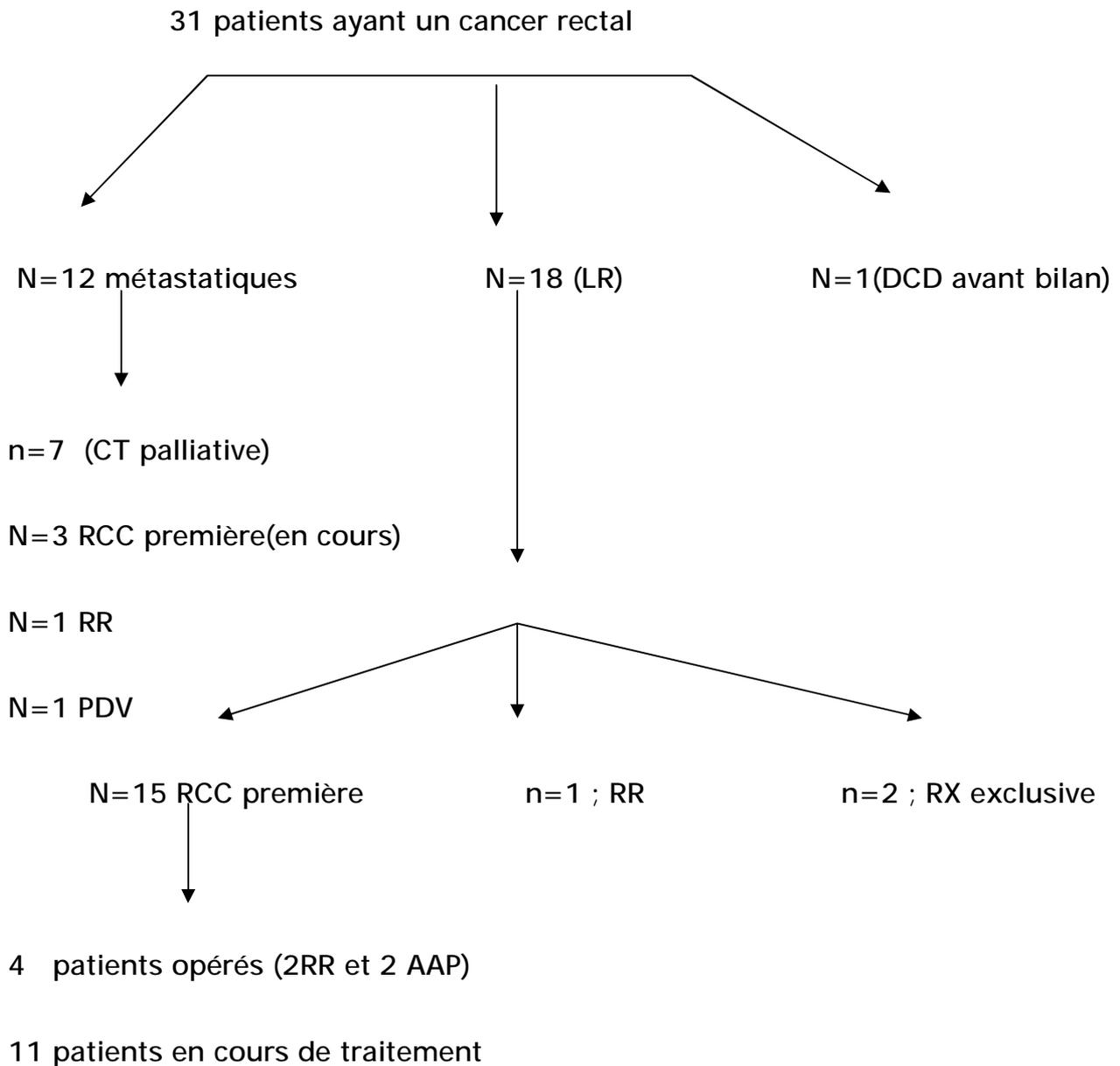


CC : cancer colique ; CT : chimiothérapie ; RX-CT : radio chimiothérapie ; MH : métastases hépatiques

**Figure 7 : traitement du cancer colique**

## 2-Cancer du rectum:

Pour le rectum, plusieurs patients sont en cours de radio chimiothérapie,



RR : résection rectale ; AAP : amputation abdominopérinéale ; PDV : perdu de vue ; DCD : décédé ; LR : locorégional ; RX : radiothérapie

Figure 8 : traitement du cancer du rectum

## B-ETUDE ANALYTIQUE :

### I-Etude comparative des caractéristiques cliniques et histopronostiques du cancer colorectal chez le sujet jeune par rapport au sujet âgé :

Les sujets jeunes de moins de 45 ans représentaient dans notre série 21% des patients. La légère prédominance masculine est retrouvée comparativement dans les 2 groupes. Les sujets jeunes avaient une tendance à une plus grande prédisposition familiale aux CCR, probablement par manque de puissance statistique la différence n'était pas statistiquement différente. Il y avait par ailleurs une tendance évidente à la prédominance des lésions au colon droit chez les sujets jeunes (31% vs 13%) et une fréquence plus élevée des formes peu ou indifférenciées (25% vs 3%).

Il n'y avait de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de la présence d'une composante colloïde muqueuse, de formes métastatiques d'emblé, d'envahissement pariétal T3-T4.

**Tableau VII : étude comparative des caractéristiques clinique et histologiques des CCR chez les 2 groupes d'âge**

Paramètres	Groupe1 n=16 (moins de 45 ans)	Groupe 2 n=60 (plus de 45 ans)	p
Sexe masculin	10(62.5%)	32(53.3%)	0.2
ATCD familiaux de CCR	2(12.5%)	2(3.3%)	0.1
Tumeurs synchrones	1(6.3%)	2(3.3%)	0.5
Localisation droite de la tumeur	5(31.3%)	8(13.3%)	0.06
Taille moyenne de la tumeur	60+/-21mm	56+/-24mm	0.5
Adk peu ou in différencié	4(25%)	2(3.3%)	0.01
Composante colloïde muqueuse	2(12.5%)	7(12.3%)	0.9
Maladie métastatique d'emblé	6(37.5%)	18(32%)	0.6
T3-T4 (opérée)	5(71%)	24(88%)	0.2
Statut ganglionnaire N+	1(14%)	8(29%)	0.4
Marquage P53	11(69%)	43(73%)	0.8
Invasion vasculaire	0	6(22%)	-
Engainement périnerveux	0	3(11%)	-

## II-Profil MSI et caractéristiques cliniques et histopronostiques du CCR

Les CCR MSI probable représentent 12% des CCR, la prédominance masculine est plus évidente dans ce groupe (71%), de même que la localisation droite prédominante (72% vs 10%).Il y avait 2 cas de tumeurs synchrones dans le groupe MSI.

Les formes mucineuses étaient plus fréquemment retrouvées en cas de statut MSI (28% vs11%)

La tumeur semble moins agressive en cas d'instabilité microsatellitaire puisque aucune tumeur T4 n'a été retrouvée ni d'envahissement ganglionnaire

Une analyse statistique est prévue après inclusion d'un plus grand nombre de patients pour confirmer ces données

Tableau VIII : caractéristiques des CCR selon le statut MSI

Paramètres	MSI Probable N=7	MSS N=52
Age moyen	57 ans	58ans
Sexe masculin	71%	47%
Localisation colique droite	72%	10%
Tumeurs synchrones	2 cas	0
ADK mucineux	28%	11%
Taille tumorale	7cm	6.7cm
T4	0%	34%
N+	0%	40%

### III- y'a-t-il une différence dans les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histologiques entre le cancer du rectum et du colon ?

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques du cancer du colon et du rectum se rejoignent globalement, la seule différence que nous avons retrouvée concernait les formes compliquées qui étaient plus fréquentes dans la localisation colique (29% vs 7%) les résultats de cette comparaison sont rapportés dans le tableau IX

Tableau IX : comparaison des caractéristiques cliniques et histologiques du cancer colique et rectal.

Paramètres	colique Cancer n=45	Cancer rectal n = 31	P
Age moyen (ans)	58+/-14	57+/-14	0.8
Sexe masculin	25(55.6%)	17(54.8%)	0.9
ATCD familiaux	3(6.7%)	1(3.2%)	0.8
Complications tumorales	13(29%)	2(7.1%)	<b>0.02</b>
Tumeurs sténosantes	26(62%)	14(45%)	0.1
Statut maladie			
Métastatique	12(29%)	12(40%)	0.3
Composante colloïde muqueuse	5(11%)	4(14%)	0.6

# DISCUSSIONS

L'incidence du cancer du côlon au Maroc est proche des incidences retrouvées par les autres registres de cancer au Maghreb (excepté en Libye) [1] et reste très inférieure aux incidences observées dans les pays occidentaux, au Japon ou en Chine [2,3].

La moitié des cas de cancer du côlon survient entre 25 et 54 ans. L'âge moyen des malades est un peu plus élevé chez les femmes (59,5 ans) que chez les hommes (53,6 ans) [4-5]. Dans notre série, cette tendance n'a pas été retrouvée puisque l'âge moyen chez les 2 sexes était de 57 ans. L'âge reste néanmoins un peu plus élevé que celui retrouvé au registre des cancers de Rabat (51.9 ans pour les hommes et 49 ans pour les femmes). L'incidence du cancer du rectum est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme. Elle augmente avec l'âge et est maximale entre 55 et 64 ans chez l'homme (18,4 pour 100000) et entre 65 et 74 ans chez la femme (14,6 pour 100000). Bien que l'incidence soit peu élevée chez les adultes jeunes (2,7 pour 100000 entre 20 et 39 ans), les malades de moins de 40 ans représentent 27% du total des cas. [3-6]

En Europe, Le cancer colique est rare avant 50 ans (6 % des cas). L'incidence augmente ensuite rapidement avec l'âge. La proportion de cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans dans les deux sexes. L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans chez l'homme et 72,8 ans chez la femme ce qui est largement plus élevé que dans notre série. L'augmentation de l'incidence du cancer colique pourrait être liée au vieillissement de la population. [3,4-6]

On note une légère prédominance masculine, avec un sex-ratio de 1,5. Cette légère prédominance masculine a été également retrouvée dans notre série [4,5]. Partout dans le monde, la prédominance masculine est plus marquée pour le cancer du rectum que pour le cancer du colon. Le sex-ratio se situe entre 1,5 et 1,6 pour le cancer rectal, et entre 0,8 et 1,4 pour le cancer du colon. [6]

Le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans 5 % des cas [7,8]. Ce chiffre rejoint celui retrouvé dans notre série puisque les antécédents familiaux de cancer colorectal étaient retrouvés chez 5.3% des patients. [9]

Le cancer colorectal non polyposique (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer ou HNPCC) ou syndrome de Lynch représente très probablement la forme

la plus fréquente de cancer colorectal (CCR) héréditaire. Le syndrome HNPCC serait à l'origine d'environ 2 à 3% des cancers colorectaux. [10-11]

Dans notre série, 2 patients ont une suspicion clinique d'HNPCC, l'étude immunohistochimique et moléculaire est en cours. Comme dans les autres formes héréditaires de cancer, les sujets atteints ont un risque élevé de développer plusieurs tumeurs primitives synchrones ou métachrones [12]. L'analyse des registres HNPCC a révélé qu'environ 30% des malades développaient plusieurs CCR. Le risque de développer un second CCR chez les malades atteints d'un premier CCR et opérés d'une colectomie segmentaire a été estimé à 15 et 55% à 10 et 20 ans. [10-12]

La polypose adénomateuse familiale explique dans la littérature 1% des CCR, dans notre série aucun cas de PAF n'a été retrouvé. [13]

Sur le plan clinique, Des études européennes montrent que plus de 70% des patients consultent avant 6 mois, tandis que des études marocaines montrent que plus de 60% des patients consultent tardivement au delà de 6 mois. [1, 6]

Ce retard de diagnostic dans notre contexte tient à l'attitude de refus de consulter ou de négligence souvent rencontrée à l'égard des premiers

symptômes. Le délai avant la consultation a été considéré comme un facteur de pronostic, plus le délai est court plus la survie est longue.

Les rectorragies sont retrouvées dans 70% des cas dans la littérature. Ils sont retrouvés dans 87,2% des cas dans la série Kabouri [14], dans 86,5% des cas dans la série Boutaalla [15] et dans 55% dans notre série.

Les saignements microscopiques révélés par une anémie sont rares (5% dans notre série). Certaines hémorragies révélatrices d'un cancer apparaissent à l'occasion d'un traitement anticoagulant. Les troubles du transit représentent également un motif fréquent de révélations du cancer colique. Dans notre série, 37% des patients accusaient des troubles du transit. Dans la série Kabouri [16], ils étaient présents dans 70% des cas.

Dans notre série le CCR a été révélé par une complication dans 20% des cas. Il s'agissait dans 80% des cas d'une occlusion

Le CCR est la cause la plus fréquente d'occlusion colique. Ce mode de révélation représente entre 15 et 25 % des diagnostics de CCR à travers la littérature. L'occlusion est plus fréquente chez les sujets âgés. Le siège est entre l'angle gauche et la charnière dans 75% des cas. Les cancers du rectum sont rarement responsables d'occlusion (< 5% des cas).

Le fait de découvrir un cancer du côlon en occlusion a une valeur pronostique péjorative : ce sont des cancers souvent avancés localement ; à stade local identique, la survie est moins bonne chez les patients opérés en occlusion ; les complications post-opératoires (morbidité et mortalité) sont plus fréquentes après chirurgie pour occlusion. L'occlusion colique peut évoluer vers la perforation digestive : par perforation diastatique du cæcum ou de la tumeur elle-même.

Sur le plan des marqueurs tumoraux, l'ACE +++ : quasi systématique permet de connaître le taux préopératoire et de surveiller sa chute et une éventuelle réascension au cours de la surveillance. De plus, il aurait une valeur pronostique péjorative si le taux est élevé. Le Ca 19-9 : pas d'intérêt démontré.

Dans notre série 53% des CCR ont un ACE élevé au moment du diagnostic. Malgré son manque de spécificité, s'ils sont utilisés correctement, la détermination de l'ACE est un ajout précieux à la prise de décision clinique chez les patients qui ont reçu un diagnostic de cancer du rectum ou du côlon. L'ACE n'est pas un test de dépistage approprié. Que ce soit échantillonné une fois ou en série, l'ACE ne peut pas être utilisé pour aider dans le diagnostic différentiel d'une affection intestinale soupçonnée inconnus ou de malignité. Lorsque les

concentrations de l'ACE sont déterminées avant résection de la tumeur primaire, ils peuvent fournir une valeur pronostique additionnelle, en particulier pour les patients qui ont un envahissement ganglionnaire.

L'altération de l'état général, dont l'amaigrissement, a été noté dans 40% de nos cas, dans 83,6% des cas de la série Kabouri [16] et 32,8% des cas de la série Boutaalla [51].

La maladie cancéreuse peut produire une dénutrition selon deux mécanismes qui en général se conjuguent : une réduction des apports nutritionnels, des perturbations métaboliques et une production éventuelle de facteurs cachectisant.

Les perturbations métaboliques peuvent être responsables d'une augmentation des besoins énergétiques, et d'une inefficacité de l'apport nutritionnel. [16]

La cachexie du cancer aboutit à une réduction des masses musculaires et graisseuses.

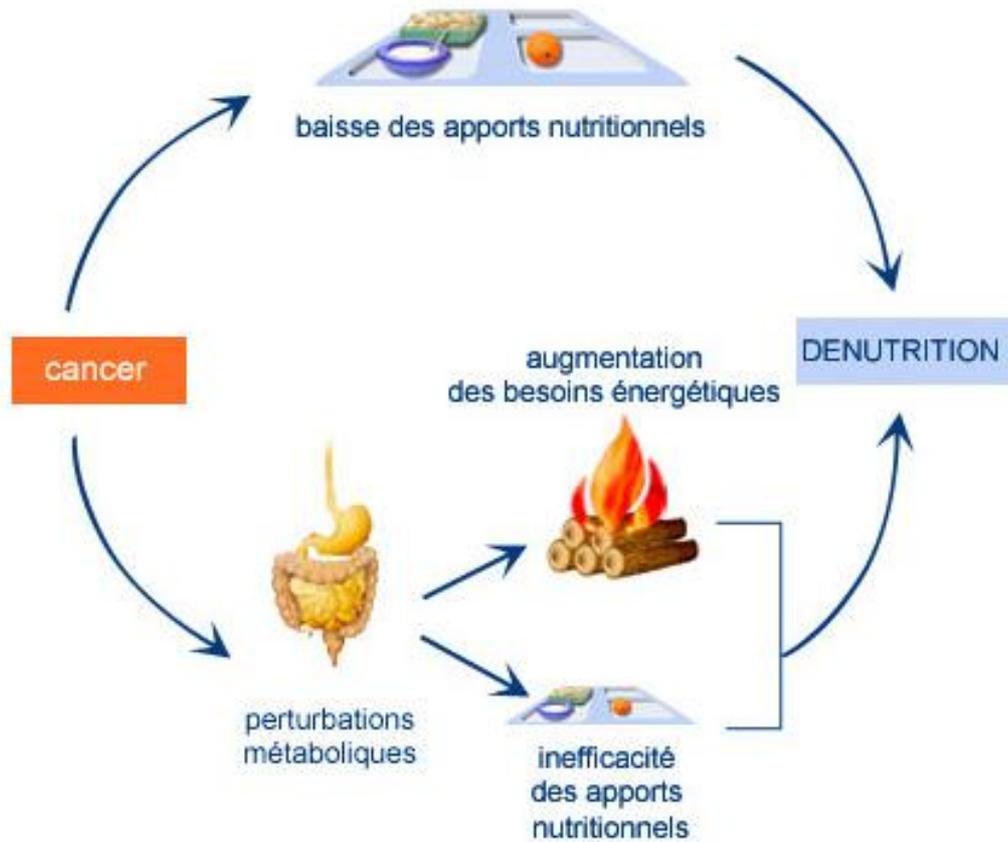


Figure 9 : facteurs favorisant la dénutrition au cours du CCR

Pour les patients hospitalisés, la fréquence de la dénutrition varie de 30 à 80% selon les études. On a peu de données sur la dénutrition des patients cancéreux à domicile. [16-17]

La figure ci-dessous montre la prévalence de la dénutrition selon le type du cancer

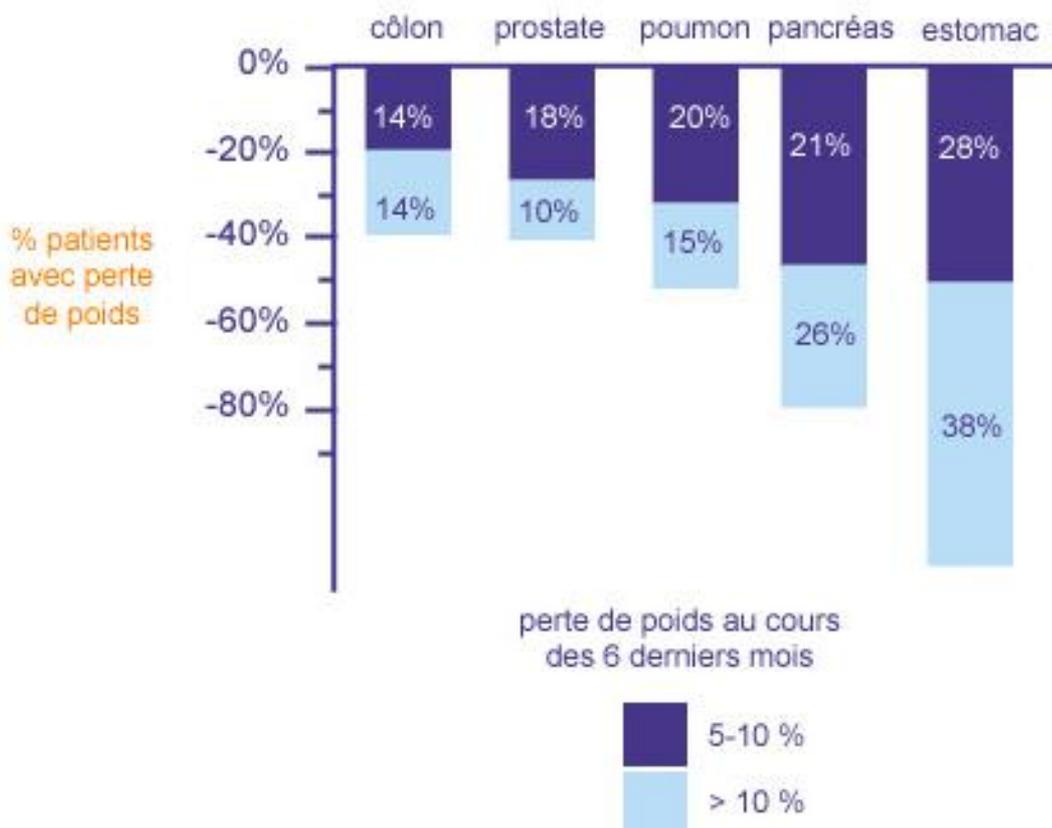


Figure 10 : prévalence de la perte de poids en fonction du type de cancer [17]

Sur le plan nutritionnel une question revient à l'actualité celle de la relation entre cancer colorectal et obésité et ceci a été démontré par la relation entre homéostasie énergétique et carcinogenèse colorectale et la corrélation épidémiologique entre prévalence de l'obésité et l'incidence du CCR standardisé sur l'âge comme le montre la figure ci-dessous. [18]

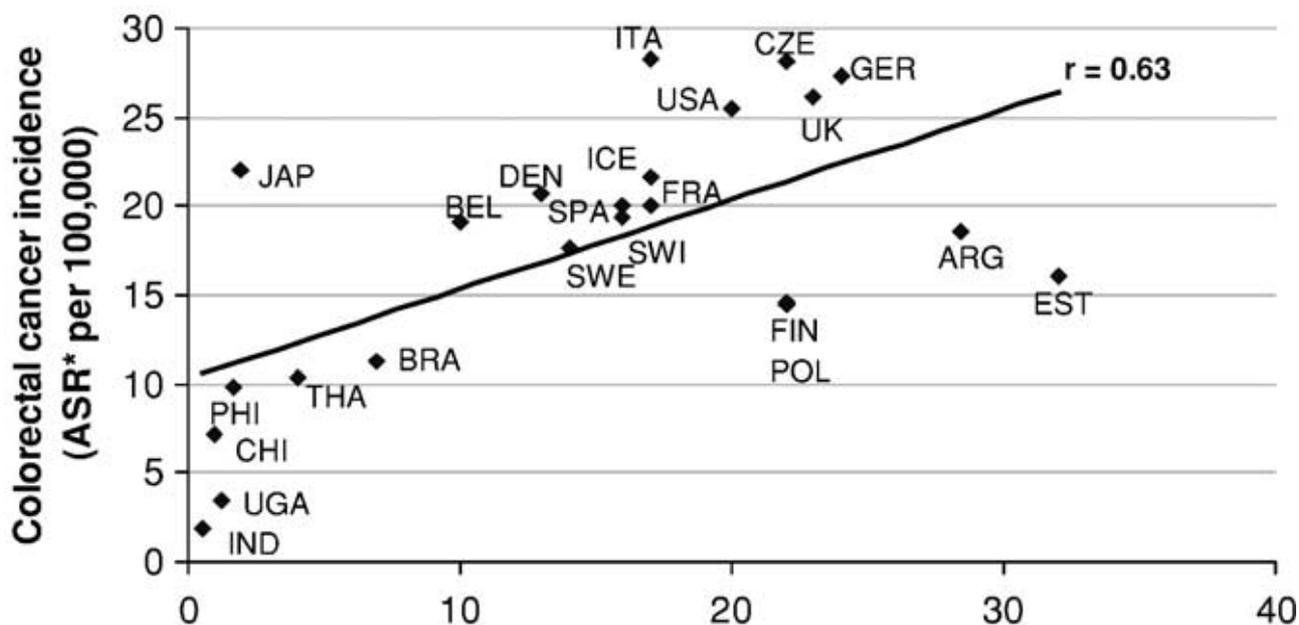


Figure 11: corrélation entre prévalence de l'obésité et l'incidence du cancer colorectal dans différents pays.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la carcinogenèse sont schématisés dans la figure. Dans notre étude la prévalence de l'obésité au moment du diagnostic était de 6%, ce chiffre est certainement sous-estimé vu l'amaigrissement non chiffré apporté par les patients. Dans la littérature l'obésité augmenterait le risque relatif de CCR de 1.2- 3.4. [18-19]

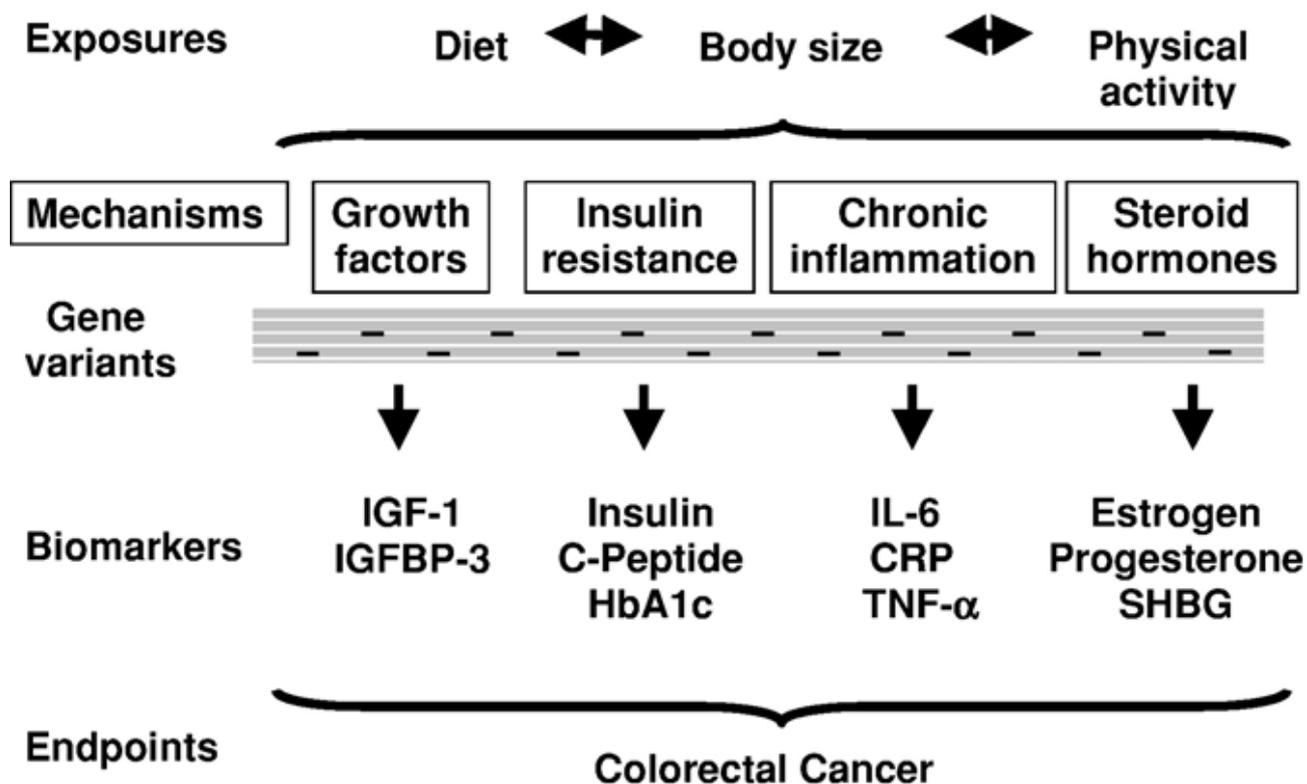


Figure 12 : mécanismes moléculaires de carcinogénèse en cas d'obésité

Il existe 33 500 nouveaux cancers colorectaux par an en France dont 35 % de cancers rectaux et 65 % de cancers coliques avec une localisation préférentielle au niveau du sigmoïde (60 %) [2,3]. Dans notre série, 40% des cancers étaient de localisation rectal ce qui rejoint globalement la littérature s'il on assimile les cancers de la charnière recto sigmoïdienne aux cancers coliques. La localisation colique gauche représente 70% (n=35).

Une localisation synchrone est présente dans la littérature dans 2-5% des cas [21-22], 6.3% dans notre série. L'aspect de la tumeur est essentiellement ulcérobourgeonnant (93% des cas dans notre série)

Sur le plan histologique, 89% des CCR étaient des adénocarcinomes, 5% des adénocarcinomes mucineux et 4% des carcinomes à cellules indépendantes. Dans la série d'Arfaoui et al, les adénocarcinomes mucineux représentaient 22.4%. Les 2/3 des adénocarcinomes étaient bien différenciés versus 90% dans la série d'Arfaoui.[5]

L'enclavement péri nerveux n'était présent que chez 9.4% versus 58% dans la série d'Arfaoui probablement expliqué par la fréquence des formes avancées et des adénocarcinomes mucineux. L'invasion vasculaire était retrouvée dans 19% des cas dans notre série versus 40% dans celle d'Arfaoui et al.[5]

Sur le plan thérapeutique, 30 % (n=12) des patients ayant un cancer colique étaient métastatiques au moment du diagnostic, cinq d'entre eux ont pu bénéficier d'une résection du primitif dont 4 avec résection de métastases hépatiques.

Vingt cinq patients parmi ceux ayant un cancer colique avec extension locorégional (n=30) ont bénéficié d'une chirurgie curative

La chirurgie curative a pu être proposée chez 30 patients (71.4%) ayant un cancer colique ce chiffre rejoint la série de Benamar et al (84%) et celle de Moreaux. [23-24]

Dans un petit groupe de tumeurs (hereditary non polyposis colorectal cancer -HNPCC- et 15 % des cancers sporadiques), sans instabilité chromosomique dans la majorité des cas, il est observé une instabilité au niveau des loci de type microsatellites [25-26]. Les microsatellites sont des séquences répétées mono- à tétranucléotiques largement répandues dans le génome, particulièrement sujettes à des erreurs d'appariement (mésappariements) survenant lors de la réplication. [27-28]

Ces erreurs qui surviennent de manière physiologique sont normalement réparées grâce au système de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA mismatch repair ou MMR). L'instabilité des microsatellites (MSI ou MIN, pour « microsatellite instability ») est due à l'inactivation d'un des gènes impliqués dans le système de réparation de ces mésappariements (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6). [29]

Le syndrome HNPCC est dû à une mutation germinale dans l'un de ces gènes (essentiellement hMSH2 ou hMLH1, plus rarement hMSH6). Les tumeurs

sporadiques avec instabilité des microsatellites sont pour la majorité d'entre elles dues à une inactivation somatique des deux allèles du gène hMLH1 via une hyperméthylation de l'îlot CpG de la région promotrice de ce gène [30]. L'inactivation biallélique d'un des gènes de réparation des mésappariements dans le syndrome HNPCC et dans les tumeurs sporadiques conduit à une accumulation de mutations délétères au niveaux de différents gènes contenant des séquences nucléotidiques répétées dans leur séquence codante : TGF $\beta$ RII et IGFIIR impliqués dans la voie de signalisation du TGF $\beta$  ; PTEN dans l'activation des signaux oncogéniques médiés par PI3K et Akt, E2F4 dans le contrôle du cycle cellulaire ; BAX dans la voie proapoptotique de p53 ou les gènes de l'axine et de la protéine TCF- 4, tout deux associés à la transduction du signal Wingless/Wnt [30-31].

L'instabilité de type microsatellite est un évènement très précoce dans la carcinogenèse colorectale puisqu'elle est observée dans les polypes adénomateux des patients HNPCC et dans 30 % des polypes festonnés associés à une tumeur sporadique avec instabilité des microsatellites [28-30].

Quinze pourcent des cancers colorectaux sporadique présentent une instabilité microsattelitaire. Dans notre série la fréquence des CCR MSI était de 12% (MLH-1/PMS2/MSH2-MSH-6)

Les tumeurs de phénotypes MSI surviennent chez des sujets plus jeunes (non retrouvé dans notre série) siègent plus fréquemment à droite, sont plutôt peu différenciées, plus fréquemment mucineuses et sont caractérisées par la présence d'un infiltrat lymphoïde et moins de métastases à distance. Ils ont par ailleurs un meilleur pronostic et une meilleure survie à stade égal. [30-31]

Le gène suppresseur de tumeur TP53 est invalidé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles dans 60-80 % des CCR de type LOH, elles sont nettement moins fréquentes dans les cancers MSI. Ce gène est muté chez 90% des CCR dans notre série, il aurait une valeur pronostic. [32]

Environ 42% des CCR sont mutés K-ras et 20% BRAF [33]. La détermination moléculaire du statut MSI moléculaire, Kras et BRAF est encours dans notre étude

Un autre élément important qui ressort dans notre série est la fréquence des patients jeunes (moins de 45 ans) atteint de cancer colorectal puisqu'ils représentent 21%des cas. Dans une revue de la littérature française [34-35], le cancer colique chez le sujet jeune représentait 4.2% avec une prédominance masculine retrouvée également dans notre série (62%).Dans cette série française, les antécédents familiaux prédisposant étaient retrouvés dans 19% des cas versus 12.5% dans notre série et 20% dans la série marocaine de Fadloulah et al [36].

La tumeur était peu ou non différenciée dans 25% des cas dans notre série et la série de Fadloulah et al [36] versus 14% dans la série de Pocard et al [34]. La composante colloïde muqueuse a été rapportée dans 31% des tumeurs dans la série française versus 12% dans notre série. Ces cancers semblent être de plus mauvais pronostic. [35]

Enfin nous nous sommes intéressés à comparer les caractéristiques des cancers coliques par rapport aux cancers du rectum. Les particularités retrouvées étaient la fréquence des complications inaugurales dans le cancer colique et la tendance à une fréquence plus élevée des formes métastatiques dans le cancer du rectum (40% versus 30% dans le cancer colique) .

# CONCLUSION

Le cancer colorectal survient dans notre population chez des patients plus jeunes (57.6 ans) avec une légère prédominance masculine, il est révélé essentiellement par une hémorragie digestive basse ou des troubles du transit, et dans 1 cas sur 5 par une complication. Soixante sept pourcent des tumeurs rectales sont accessibles au toucher rectal. La localisation colique reste la plus fréquente (60%). Dans 1 cas sur 3 la tumeur est métastatique.

A l'immuno histochimie le statut MSI est probable dans 12% des cas. Le cancer du sujet jeune est caractérisé par la prédominance des localisations droites et des formes peu différenciés. Les résultats de la biologie moléculaires (Braf, MSI et Kras) sont en cours. Ces données permettront certainement d'adapter nos attitudes thérapeutiques pour meilleure prise en charge du patient et de sa famille.

Il s'agit de résultats préliminaires de l'étude COLORECFEZ . Cette étude est une étape importante est primordiale pour la standardisation de la prise en charge du cancer colorectal au Maroc, pour la réalisation d'un registre national .Ces résultats permettront certainement une prise en charge adéquate répondant aux recommandations internationales

# BIBLIOGRAPHIE

- 1- Registre des cancers de rabat : incidence des cancers 2005
- 2-L. Remontet, J. Esteve, A. M. Bouvier, P. Grosclaude, G. Launoy, F. Menegoz, C. Exbrayat, B. Tretare, P. M. Carli, *Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000*. Rev.Epidemiol.Sante Publique 51 (1 Pt 1):3-30, 2003.
- 3-G. Gatta, R. Capocaccia, M. Sant, C. M. Bell, J. W. Coebergh,. *Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study*. Gut 47 (4):533-538, 2000.
- 4- E. Mitry, A. M. Bouvier, J. Esteve, and J. Faivre. *Improvement in colorectal cancer survival: A population-based study*. Eur.J.Cancer 41 (15):2297-2303, 2005.
- 5-Amira Arfaoui Toumi, Lilia Kriaa Ben Mahmoud, Meriem Khiari. Étude épidémiologique, anatomopathologique et évaluation des facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux mucineux vs non mucineux. (A propos d'une série de 196 patients) La tunisie Medicale - 2010 ; Vol 88 ( n°01 ) : 12 - 17
- 6-Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2009
- 7-O.Yahia, W.Toumi,D.Gargouri, O.Khayat :étude des altérations moléculaires et génétiques dans le cancer colorectal héréditaire.GCB 2009-33. Abstract
- 8- H. Nakama, B. Zhang, K. Fukazawa, A. S. M. Abdul Fattah Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer . European Journal of Cancer, Volume 36, Issue 16, October 2000, Pages 2111-2114
- 9- Jennifer L. Ivanovich, Thomas E. Read, David J. Ciske, Ira J. Kodner, Alison J. Whelan. A practical approach to familial and hereditary colorectal cancer Review Article . The American Journal of Medicine, Volume 107, Issue 1, July 1999, Pages 68-77

- 10- C. Richard Boland et Ajay Goel. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2073–2087
- 11- van der Klift H, Wijnen J, Wagner A, et al. Molecular characterization of the spectrum of genomic deletions in the mismatch repair genes MSH2, MLH1, MSH6, and PMS2 responsible for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Genes Chromosomes Cancer* 2005;44:123–138.
- 12-. Raevaara TE, Korhonen MK, Lohi H, et al. Functional significance and clinical phenotype of nontruncating mismatch repair variants of MLH1. *Gastroenterology* 2005;129:537–549.
- 13- Karim Bougatef, Ahmed Krichene, Raja Marrakchi, Nadia Kourda, Yannick Blondeau .Do we know all there is to know about Familial Adenomatous Polyposis? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Volume 31, Issue 12, December 2007, Pages 1062-1066
- 14-Kabouri K .Thèse : cancer colorectal chez le jeune de moins de 40 ans à propos de 110 cas.CHU Ibn Sina, Rabat, 2000, N 80
- 15-Boutaalla J. Etude épidémiologique descriptive à propos de 549 cas de cancer colorectal colligés au service de chirurgie C Ibn Sina .Thèse Rabat 2005 ; N 296
- 16- S. Leclaire, P. Déchelotte Nutrition du patient cancéreux : la pratique clinique *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, Volume 39, Issue 4, August 2004, Pages 247-252
- 17-Ben Sahra I.; Le Marchand Brustel Y. ; Tanti J.-F. ; Bost F. ; Obésité et cancers du côlon et de la prostate : implication des adipokines = Obesity and colon and prostate cancer : role of adipokines. *Obésité*2008, vol. 3, n°2, pp. 72-77.
- 18- Hughes LA, Simons CC, van den Brandt PA, Goldbohm RA, de Goeij AF, de Bruïne AP, van Engeland M, Weijenberg MP. Body Size, Physical Activity and Risk of Colorectal Cancer with or without the CpG Island Methylator Phenotype (CIMP). *PLoS One*. 2011 Apr 5;6(4):e18571.
- 19- Chen Y, Liu BL, Shang B, Chen AS, Liu SQ, Sun W, Yin HZ, Yin JQ, Su Q. Nutrition support in surgical patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2011 Apr 7;17(13):1779-86.

- 20- Atlan D, Fabre E, Maignon P Les cancers du rectum : mise au point .Bulletin du cancer 2000 ; 87 : 21-32
- 21- Fabre E, Spano J P, Altan D. Le cancer du colon: mise au point. Bulletin du cancer 2000 ; 87 : 5-20
- 22- Benchimol D, Rahili A . Tumeurs du colon et du rectum. Rev Prat, 2002 ; 52,10 : 1105-1114
- 23- S. Benamr, E. Mohammadine, R. Niamane, A. Abbassi, A. Essadel, résultats du traitement chirurgical du cancer du colon. Médecine du Maghreb 1996 n°60
- 24-J.Moreaux.les cancers du colon/ : résultats du traitement chirurgical chez 1000 malades opérés. Ann Gastroenterol-Hepatol, 1999-26, 85-87
- 25- M. Karoui , C. Tresallet , A. Brouquet , H. Radvanyi , C. Penna Carcinogénèse colorectale. J Chir 2007,144, N°2 -2007.
- 26- Pierre Laurent-Puig , Bruno Landi , Astrid Lièvre . Intérêt clinique de la détermination de l'instabilité microsatellitaire des cancers colorectaux.. Gastroenterol Clin Biol 2005;29:657-658
- 27- Lipkin SM, Rozek LS, Rennert G, et al. The MLH1 D132H variant is associated with susceptibility to sporadic colorectal cancer. Nat Genet 2004;36:694-699.
- 28- C Chapusot, L Martin, N Mungra, D Rageot, F Piard , AM Benhamiche, J Faivre Détermination du phénotype msi (rer) dans les carcinomes colorectaux : relation entre l'expression des protéines hmlh1 et hmsh2 et les caractéristiques anatomocliniques. A propos de 273 cas. Abstract snfge2001
- 29- Migliore L, Migheli F, Spisni R, Coppedè F. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:792362.
- 30- Zaanani A, Meunier K, Sangar F, Fléjou JF, Praz F. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. Cell Oncol (Dordr). 2011 Apr 12.

- 31- Cecilia Guastadisegni, Mauro Colafranceschi, Laura Ottini, Eugenia Dogliotti. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: A meta-analysis of colorectal cancer survival data . *European Journal of Cancer*, Volume 46, Issue 15, October 2010, Pages 2788-2798
- 32- A. Torsello, C. Garufi, M. Cosimelli, M.G. Diodoro, M. Zeuli, B. Vanni, C. Campanella. P53 and bcl-2 in colorectal cancer arising in patients under 40 years of age: Distribution and prognostic relevance . *European Journal of Cancer*, Volume 44, Issue 9, June 2008, Pages 1217-
- 33- Kathryn Alsop, Lianne Mead, Letitia D. Smith, Simon G. Royce, Andrea A. Tesoriero . Low somatic K-ras mutation frequency in colorectal cancer diagnosed under the age of 45 years . *European Journal of Cancer*, Volume 42, Issue 10, July 2006, Pages 1357-1361
- 34- Marc Pocard , Denis Gallot , Yann De Rycke , Michel Malafosse . Adénocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 21, N° 12 - décembre 1997p. 955
- 35- Jose Perea, Edurne Alvaro, Yolanda Rodríguez, Cristina Gravalos, Eva Sánchez-Tomé, Barbara Rivera, Approach to early-onset colorectal cancer: Clinicopathological, familial, molecular and immunohistochemical characteristics. *World J Gastroenterol* 2010 August 7; 16(29): 3697-3703
- 36- M. Fadlouallah, N. Benzoubeir, I. Errabih, H.E. Krami, M. Ahallat, L. Ouazzani and H. Ouazzani. Le cancer colorectal chez le sujet jeune: à propos de 40 cas. *Journal africain du cancer* Volume 2, Number 2, 112-115. 2009

# ANNEXE 1

# ANNEXE 2

# REMERCIEMENTS

Tous nos remerciements vont pour le groupe d'étude des cancers colorectaux :

\*Au laboratoires de biologie des cancers : A Pr Amarti , Pr Chbani, Pr Ouldim , et

Mlle Boulouz

\*A Pr Ait Taleb , A Pr Maazaz, A Pr Oussaden et Pr Ait Laalim de la chirurgie

viscérale

\*A Pr Tizniti et Pr Kamaoui du service de radiologie

\*A Pr Ibrahimi , Pr El Abkari et Pr Benajah du service de gastroentérologie

\*A Pr El Mesbahi du service d'oncologie médicale

\*A Pr Nejjari et Pr El Ghazi du service d'épidémiologie.



CRF des patients atteints de cancers colorectaux

ETUDE COLORECFES



## ATCD Pathologiques

### ANTECEDENTS :

	ATCD personnels	ATCD Familiaux
<b>Polypes</b>		
<b>Cancer colorectal si oui age du diagnostic</b>		
<b>Autres cancers : si oui préciser</b>		
<b>Colite inflammatoire</b>		

*ATCD familiaux de cancer colo-rectal.*

- *Premier degré :*
- *Deuxième degré :*

*ATCD de Polypose familiale :*

- *PAF*
- *Autres polyposes :*

*Syndrome de Lynch dans la famille.*

### INDICATIONS A LA CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE :

1. *Oui*
2. *Non*

*Si OUI , indications :*

*Cancers colorectal moins de 45 ans  
 Cancers colorectaux synchrones  
 Polypes 5 sans polypose retenue  
 Polypose vraie  
 Consanguinité  
 Cancer colorectal familial  
 Aggrégation familiale de cancers  
 Phénotype MSI-H  
 autres*

### COMORBIDITES :

*diabète  
 HTA  
 Cardiopathies  
 Pathologies pulmonaires  
 Autres :*

## Données cliniques

*Circonstances diagnostiques :*

*Altération de l'état général.  
Douleurs abdominales.  
Diarrhée  
Constipation  
Syndrome anémique ou anémie ferriprive  
Masse abdominale.  
Rectorragies.  
Occlusion intestinale aiguë.  
Perforation.  
Absès péricolique.  
Syndrome rectal.  
Autres : .....*

*Date d'apparition des premiers symptômes :*

**EXAMEN CLINIQUE :**

*Paramètres vitaux                      date :*

*OMS :*

*Poids :    Taille :    IMC :*

*TA=            mmHg*

*Examen clinique*

*a. normal*

*b. anormal*

*si anormal :*

*AEG*

*AMG de .... Kg*

*Masse abdominale*

*Ascite.*

*Hépatomégalie.*

*ADP périphériques : Ganglion de Troisier*

*Syndrome occlusif*

*TR : données à remplir conjointement avec le chirurgien*

*a. Lésion tumorale du rectum :*

- Siège : Haut    Moyen    Bas*
- Antérieure    postérieure*
- Circonférentielle            oui            non*
- Distance par rapport à la MA :            cm*
- Fixée :            oui            non*
- Cloison rectovaginale infiltrée    oui            non*
- Sphincter continent    oui            non*

*b. Nodule de carcinose.*

## **BIOLOGIE :**

*NFS :* Hb= Pq= GB=

*Ionogramme sanguin :* Na+ K+

*Urée = créatinine=*

*Calcémie = , glycémie=*

*TP= , TCA=*

*Bilan hépatique :* ASAT= ALAT= bilT= bil conjuguée=

*PAL= GGT=*

*Bilan nutritionnel :* protidémie= albuminémie=

*Marqueurs tumoraux=*

*ACE= ng/ml CA19-9= ui/ml*

**ENDOSCOPIE****DATE : .....**

RECTOSCOPIE N° .....

COLOSCOPIE N° .....

SIEGE :

*Caeco-ascendant.**Côlon transverse**Côlon descendant**Sigmoïde**Charnière RS**Rectum : Haut rectum**Moyen Rectum**Bas Rectum**Multiples (Cancers synchrones) : Oui**Non**Si oui, préciser : .....**Polypes associés : Oui**Non**Si oui, préciser :**Nombre :**Siège : .....***ASPECT MACROSCOPIQUE :***Végétant**Ulcéro-Bourgeonnant**Infiltrant.**Lésion plane**Sténosant : Oui**Non**Si oui : Sténose franchissable**Sténose infranchissable**ETENDUE : ..... cm,**Non précisée***CIRCONFERENCE :***Circonférentiel**Hémi-circonférentiel**1/3 de la circonférence**1/4 de la circonférence**Non précisée***CHROMOENDOSCOPIE : Oui***Non**Si oui, Résultats :**Autres endoscopies complémentaires : date : examen n° :**Résultat :*

## Imagerie

### **MOYENS D'IMAGERIE**

- RT + Echographie abdominale 1
- TAP(AP) 2 le : N°:
- IRM rectale : 3 le N° :
- echoendoscopie rectale : 4
- Autres : coloscanner à l'eau 5, C. virtuelle 6,, PET scan 7 :

.....  
.....

### **DIAGNOSTIC POSITIF ET INITIAL :**

- Polype 1
  - Masse tumorale : 2
- § Taille
- § Description : ulcéro bourgeonnant (1) infiltrant (2) sténosant (3)
- § Siège : CD 1 CT 2 CG 3 SIG 4 Rectum 5
- § Nombre (localisation synchrone) :
- § Complication : perforation 1 surinfection 2 saignement 3 occlusion 4

### **BILAN PRETHERAPEUTIQUE : STAGING :**

- § Extension à la paroi 1
- § Extension à la graisse 2
- § Engorgement des vaisseaux 3
- § Extension aux organes de voisinages 4
- § Complication 5 : perforation 1 surinfection 2 saignement 3 occlusion 4
- § Adénomégalies 6 : locorégionales 1 à distance 2
- § Carcinose péritonéale 7 : ascite 1 nodules 2 Epaissement 3
- § Métastases à distance : siège, nombre, taille (**définir lésions cibles**)
- Foie :
  - Poumon :
  - Os :
  - Autre :



## Données anatomopathologiques

### BIOPSIES

Référence Anapath :.....

Nombre :..... Taille :.....mm      Fixateur : formol

**Siège** : Coeco-ascendant<sup>1</sup>, Côlon transverse<sup>2</sup>, Côlon descendant<sup>3</sup>, Sigmoide<sup>4</sup>, Charnière Recto-sigmoïdienne<sup>5</sup>, Haut rectum<sup>6</sup>, Moyen Rectum<sup>7</sup>, Bas Rectum<sup>8</sup>

**Type histologique** : adénocarcinome<sup>1</sup>, adénocarcinome mucineux<sup>2</sup>, carcinome à cellules indépendantes<sup>3</sup>, carcinome adénosquameux<sup>4</sup>, carcinome médullaire<sup>5</sup>, carcinome indifférencié<sup>6</sup>.

**Degré de différenciation** : bien <sup>1</sup> / moyen <sup>2</sup> / peu <sup>3</sup> / indifférencié<sup>4</sup>

Présence d'une composante colloïde muqueuse : oui<sup>1</sup> / non<sup>2</sup> (si oui quel est son% :.....%) :

Présence d'une composante à cellules indépendantes : oui<sup>1</sup> / non<sup>2</sup> (si oui quel est son% :.....%) :

**Stroma** : inflammatoire<sup>1</sup>, scléreux<sup>2</sup>, mucineux<sup>3</sup>.

**Lésions associées** : Absence<sup>1</sup>, tumeur synchrone<sup>2</sup>, adénome<sup>3</sup>, adénomatoïse<sup>4</sup>, polype juvénile<sup>5</sup>, polyposé juvénile<sup>6</sup>, polype hyperplasique<sup>7</sup>, polyposé hyperplasique<sup>8</sup>, sd peutz jehgers<sup>9</sup>, MICI<sup>10</sup>, ulcération(s)<sup>11</sup>, autres<sup>12</sup>

En cas de polype ou de tumeur le Siège est: Coeco-ascendant<sup>1</sup>, Côlon transverse<sup>2</sup>, Côlon descendant<sup>3</sup>, Sigmoide<sup>4</sup>, Charnière Recto-sigmoïdienne<sup>5</sup>, Haut rectum<sup>6</sup>, Moyen Rectum<sup>7</sup>, Bas Rectum<sup>8</sup>, multiples<sup>9</sup>.

### PIECE CHIRURGICALE

Référence Anapath :..... Référence du prélèvement tumoral frais :.....

Nombre de fragments :..... poids :.....délai par rapport au prélèvement :.....

Date et heure de réception de la pièce :.....

#### Macroscopie :

Type de résection :..... Dimensions : L :.....cm

Aspect macroscopique de la tumeur : bourgeonnante<sup>1</sup>, Ulcéro-bourgeonnante<sup>2</sup> infiltrante<sup>3</sup>,  
ulcéro-infiltrante<sup>4</sup>, ulcérée<sup>5</sup>, pédiculée<sup>6</sup>

Taille tumorale : ..... cm                      Circonférence : .....%

Limite radiaire (clearance) : .....mm

**Siège** : Coeco-ascendant<sup>1</sup>, Côlon transverse<sup>2</sup>, Côlon descendant<sup>3</sup>, Sigmoïde<sup>4</sup>, Charnière  
Recto-sigmoïdienne<sup>5</sup>, Haut rectum<sup>6</sup>, Moyen Rectum<sup>7</sup>, Bas Rectum<sup>8</sup>

Limites longitudinales : proximale : .....cm, distale : .....cm.

Perforation : oui<sup>1</sup> / non<sup>2</sup>

Obstruction : oui<sup>1</sup> / non<sup>2</sup>

Dilatation proximale : oui<sup>1</sup> / non<sup>2</sup>

Etat de la muqueuse à distance : saine<sup>1</sup>, congestive<sup>2</sup>, hémorragique<sup>3</sup>, ulcérée<sup>4</sup>, polype<sup>5</sup>,  
polypose <sup>6</sup>

Extension aux structures adjacentes : oui<sup>1</sup>/non<sup>2</sup> (si oui laquelle ?) : .....

Nombre de ganglions lymphatiques prélevés : .....

## **Histologie :**

**Type histologique** : adénocarcinome<sup>1</sup>, adénocarcinome mucineux<sup>2</sup>, carcinome à cellules  
indépendantes<sup>3</sup>, carcinome adénosquameux<sup>4</sup>, carcinome médullaire<sup>5</sup>, carcinome  
indifférencié<sup>6</sup>.

**Degré de différenciation** : bien <sup>1</sup> / moyen <sup>2</sup> / peu<sup>3</sup> / indifférencié <sup>4</sup>

Présence d'une composante colloïde muqueuse : oui<sup>1</sup> / non<sup>2</sup> (si oui quel est son% : .....%) :

Présence d'une composante à cellules indépendantes : oui<sup>1</sup> / non<sup>2</sup> (si oui quel est  
son% : .....%) :

**Stroma** : inflammatoire<sup>1</sup>, scléreux<sup>2</sup>, mucineux<sup>3</sup>.

Présence d'**emboles vasculaires** : oui<sup>1</sup>/non<sup>2</sup>.

Présence d'**engainements péri nerveux** : oui<sup>1</sup> /non<sup>2</sup>

**Etat des limites chirurgicales** : Proximale : saine<sup>1</sup>/tumorale<sup>2</sup>,

Distale : saine<sup>1</sup>/ tumorale<sup>2</sup>.

**Niveau d'invasion** : muqueuse<sup>1</sup> / sous muqueuse<sup>2</sup> / musculieuse<sup>3</sup> / sous séreuse<sup>4</sup> / séreuse<sup>5</sup> /  
structures adjacentes<sup>6</sup>.

**Budding** : bas grade<sup>1</sup>, haut grade<sup>2</sup>

Nombre de **ganglions métastatiques** : ..... sur .....ganglions

Présence d'**effraction capsulaire** : oui<sup>1</sup>/non<sup>2</sup>, nombre de ganglions avec effraction capsulaire.....

**Lésions associées** : Absence<sup>1</sup>, tumeur synchrone<sup>2</sup>, adénome<sup>3</sup>, adénomatoïse<sup>4</sup>, polype juvénile<sup>5</sup>, polyposé juvénile<sup>6</sup>, polype hyperplasique<sup>7</sup>, polyposé hyperplasique<sup>8</sup>, sd peutz jehgers<sup>9</sup>, MICI<sup>10</sup>, ulcération(s)<sup>11</sup>, autres<sup>12</sup>

En cas de polype ou de tumeur le Siège est: Coeco-ascendant<sup>1</sup>, Côlon transverse<sup>2</sup>, Côlon descendant<sup>3</sup>, Sigmoidé<sup>4</sup>, Charnière Recto-sigmoïdienne<sup>5</sup>, Haut rectum<sup>6</sup>, Moyen Rectum<sup>7</sup>, Bas Rectum<sup>8</sup>, multiples<sup>9</sup>.

**Présence d'une localisation péritonéale** : oui<sup>1</sup>, non<sup>2</sup>

## IMMUNOHISTOCHEMIE :

**MLH1** : Tumeur : Exprimé<sup>1</sup> / Non exprimé<sup>2</sup>.      Tissu non tumoral : Exprimé<sup>1</sup> / Non exprimé<sup>2</sup>

**MSH2** : Tumeur : Exprimé<sup>1</sup> / Non exprimé<sup>2</sup>.      Tissu non tumoral : Exprimé<sup>1</sup> / Non exprimé<sup>2</sup>

**MSH6** : Tumeur : Exprimé<sup>1</sup> / Non exprimé<sup>2</sup>.      Tissu non tumoral : Exprimé<sup>1</sup> / Non exprimé<sup>2</sup>

**PMS2** : Tumeur : Exprimé<sup>1</sup> / Non exprimé<sup>2</sup>.      Tissu non tumoral : Exprimé<sup>1</sup> / Non exprimé<sup>2</sup>

**Ki67** : (% des cellules marquées .....).

**P53** : (% des cellules marquées.....Intensité : 0 / 1 / 2 / 3)

## Liquide d'ascite ou de lavage péritonéal

**Nature du liquide** : ascite<sup>1</sup>, lavage péritonéal<sup>2</sup>

**Quantité** : .....ml

**Aspect** : clair<sup>1</sup>, jaune citrin<sup>2</sup>, hémorragique<sup>3</sup>, gélatineux<sup>4</sup>, purulent<sup>5</sup>

**Résultat**: absence de cellules suspectes<sup>1</sup>, présence de cellules carcinomateuses<sup>2</sup>, présence de cellules suspectes<sup>3</sup>

## Classifications cliniques et pathologiques

cT N M..... stade I..... II..... III..... IV.....

Sites métastatiques si M+:.....

(y) pT .....N....M.... stade I..... II..... III..... IV.....

Sites métastatiques si M+:.....

**Compte rendu de la RCP**

**Date de la RCP :**

---/---/---

**Nom du médecin qui présente le dossier :**

.....

**Motif de la RCP :**

Avis diagnostic

Décision de traitement

Suivi (ajustement thérapeutique)

Surveillance (après traitement)

Autres

**Statut thérapeutique de la maladie :**

Non traitée antérieurement

En cours de traitement

Déjà traitée

Chirurgie

Chimiothérapie

Radiothérapie

RCC

**Rechute**

Oui

non

**Siège de la tumeur primitive**

Colon

Bas rectum

Moyen rectum

Haut rectum

**Proposition de prise en charge :**

**Type de proposition faite à la fin de la RCP :**

Examens complémentaires à visée diagnostique

Mise en traitement

Surveillance

Décision reportée

Abstention thérapeutique

Recours à une RCP étrangère

**Type de traitement proposé**

Application référentiel

Traitement hors référentiel

Essai clinique

**Stratégie thérapeutique :**

.....



Mésocoliques\_D(4)\_G(5), Mésorectales(6), Inguinales\_D(7)\_G(8), Pelviennes\_D(9)\_G(10) Extempo : Positive(+), Négative(-), Non\_fait(nf)

• **Métastases ( )Vue avec échographie**

Siège FoieSegt1(1), FoieSegt2(2), FoieSegt3(3), FoieSegt4(4), FoieSegt5(5), FoieSegt6(6), FoieSegt7(7), FoieSegt8(8), Rate(9), SurrénaleD(10), SurrénaleG(11), ReinD(12), ReinG(13), OvairesD(14), OvaireG(15), Autres(16)																				
Nombre																				
Taille(mm)																				

Exérèse ( ), Aller-retour ( )\_Cause(\_\_\_\_\_) oui(1), non(0)

- ( )A visée curative
- Type d'exérèse (\_\_\_\_\_) Coloproctectomie\_Totale(1), Colectomie\_Totale(2), Hémicoléctomie\_D(3), Colectomie\_Transverse(4), Hémicoléctomie\_G\_Totale(5), \_ Sigmoidienne(6), \_ Angulaire(7), Proctectomie\_Totale(8), \_Partielle(9), \_Résection Antérieure(10), AAP(11)
- ( )Exérèse élargie (\_\_\_\_)(\_\_\_\_)(\_\_\_\_)(\_\_\_\_)(\_\_\_\_) Péritoine\_Douglasien(1), Epiploon(2), Foie(3), Vésicule(5), Pédicule\_Hépatique(6), Rate(7), Pancréas(8), Estomac(9), Duodénum(10), Grêle(11), Appendice(12), Colon(13), Rectum(14), Rein\_D(15), Rein\_G(16), Uretere\_D(17), Uretere\_G(18), Vessie(19), Urètre(20), Prostate(21), Vésicule\_séminale\_D(22), Vésicule\_séminale\_G(23), Vagin(24), Utérus(25), Annexes\_D(26), Annexes\_G(27), Sphincter\_Anal(28), Périnée(29), Paroi\_Abdominale(30), Psoas\_D(31), Psoas\_G(32), Sacrum(33), Mésentère(34), Mésosigmoïde(35), Gros\_Vaisseaux(36), Diaphragme(37)
- Heure d'envoi de la pièce au labo d'anapath : \_\_\_\_\_h\_\_\_\_\_min
- Résection selon le RR scoring R(\_\_\_\_) R0 : Pas de nodule tumoral résiduel, cytologie négative et marge de résection négative ; R1 : Pas de nodule tumoral résiduel, cytologie positive ou marge de résection positive ; R2a : Nodules tumoraux < ou = 0,5cm ; R2b : Nodules tumoraux de 0,5 à 2cm ; R2c : Nodules tumoraux > 2cm
- ( )Anastomoses digestives (\_\_\_\_) : Reconstruction(1), By-pass palliatif(2)
- Gestes complémentaires
  - ( )Jéjunostomie d'alimenta°
  - ( )Lymphadenectomie pelvienne latérale
  - ( )Péritonectomie pariétale (\_\_\_\_) Complète(1), Localisée(2)
  - ( )Résection de métastases
  - ( )Ligature de la veine porte Dte
  - ( )Radiofréquence
  - ( )Alcoolisation

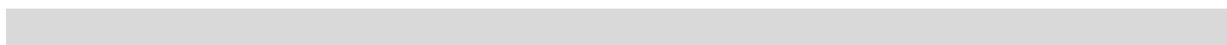
**APRES L'OPERATION**

• Suivi à distance de l'exérèse

Consultations à ( ) mois po	1	3	6	12	24	36	48	60
Poids (kg)								
TR : RAS(0) – Non fait(1) – Sang(2) – Glaires(3) – Récidive(4) – Hypotonie(5)								
Nbre de selles/24h								
Sd de resec° rectale= Fréquence Augmentée(1) + Impériosité(2) + Fractionnement de selles(3) // RAS(0)								

Récidive Loco-régionale								
-------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Mortalité	à J po		Cause	
-----------	--------	--	-------	--



## Radiothérapie

### Radiothérapie exclusive :

Dose total :.....

Fractionnement :.....

Date de début :.....

Fin de la radiothérapie :.....

### Interruption de traitement :

Oui

Non

Si oui

Date :.....

Cause :

Toxicité

Préciser :.....

Progression

Autres

Préciser :.....

### Radio-chimiothérapie concomitante :

Dose totale :.....

Fractionnement :.....

Date de début :.....

Fin de la radiothérapie :.....

Type de chimiothérapie :.....

Nombre de cycles :.....

### Interruption de traitement :

Oui

Non

Si oui

Date :.....

Cause :

Toxicité

Préciser :.....

Progression

Autres

Préciser:.....



## Chimiothérapie

Adjuvante

néo-adjuvante

pseudo-adjuvante

Palliative

Ligne de chimiothérapie : n°

Protocoles :

LV5FU 2

Fufol

Folfox4

Folfox6

Folfox+ bevacizumab

Folfox+ cetuximab

Folfiri

Folfiri+bevacizumab

Folfiri+ cetuximab

Xeloda

Xelox

Xeliri

Xelox+bevacizumab

Xelox+cetuximab

Irinotecan

Irinotecan+ cetuximab

Raltitrexed

Folfirinox

Autres :.....

Traitements concomitants :

Corticoïdes

Sétron

Aprépitant

Métoclopramide

Traitements antalgiques :

Paracétamol

AINS

Paracétamol+codéine

Tramadol

Antispasmodiques

Anxiolytiques

Fentanyl transdermique

morphine à LI

Morphine LP

Antidépresseurs tricycliques

Antiépileptiques

Autres :

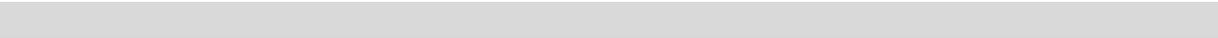
.....  
.....  
.....

**Les Cibles thérapeutiques :**

**Cliniques :**.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Radiologiques :**.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Biologiques :**.....  
.....  
.....  
.....



**Fiche de traitement par chimiothérapie**

Protocole : .....

Doses : .....

.....

.....

<b>CHIMIOThERAPIE</b>		SC :  _ _ ,  _ _  m <sup>2</sup>
	CYCLE N °	CYCLE N °
Date		
Poids/ Indice de performance	_ _ _  Kg/  _	_ _ _  Kg/  _
TA/ T°/ SaO2	_ _ / _ _  cmHg /  _ _ °C /  _ _	_ _ / _ _  cmHg /  _ _ °C /  _ _
ECG		
Neutrophiles (/mm <sup>3</sup> )	_ _ _ _	_ _ _ _
Plaquettes (10 /mm <sup>3</sup> )/ Hb (g/dl)	_ _ _  /  _ _ ,  _	_ _ _  /  _ _ ,  _
Créatinémie / Cl de créatinine		
Bilirubine		
Protéinurie de 24h		
<b>ACE</b>		
Autres		
Report (jours/raison)	_ _  /	_ _  /
<b>CHIMIOThERAPIE (dose/m<sup>2</sup>)</b>		<b>CHIMIOThERAPIE (DOSE TOTALE PRESCRITE)</b>
	<b>J</b>  _ _ _ _ _	<b>J</b>  _ _ _ _ _
	<b>J</b>  _ _ _ _ _	<b>J</b>  _ _ _ _ _
	<b>J</b>  _ _ _ _ _	<b>J</b>  _ _ _ _ _
	<b>J</b>  _ _ _ _ _	<b>J</b>  _ _ _ _ _
	<b>J</b>  _ _ _ _ _	<b>J</b>  _ _ _ _ _
Adaptation de doses: Causes:		
<b>Antiémétiques</b>		
<b>Signature du médecin</b>		
<b>Toxicité (Grade NCI-CTC)</b>	Description Grade	Description Grade
Neutrophiles	_	_
Plaquettes	_	_
Hémoglobine	_	_

Nausées	_	_
Vomissements	_	_
Mucite	_	_
Diarrhée	_	_
Cutanée	_	_
Neurologique	_	_
Alopécie	_	_
HTA	_	_
protéinurie		
Autres :	_	_
Hospitalisation (jours/cause)	_   _   /	_   _   /
Traitement concomitants	Transfusion  _   FCH  _   j	Transfusion  _   FCH  _   j

**Fiche d'évaluation**

Date :  
Nombre de cycles :  
Ligne de traitement N° :

**Clinique :**

OMS :            1        2        3        4

Poids :.....Kg            Taille :.....cm            SC :.....m2  
Perte de poids            Chiffré à :.....Kg (par rapport au poids à l'admission)  
Stable  
Prise de poids            Causes:.....  
IMC:.....

Douleurs : EVA.....

**Cibles cliniques :**

**Réponse radiologique (RECIST):**

RR....% (par rapport à la baseline)  
RC                    RP                    SD                    PD

**Réponse biologique:**

ACE:.....VS..... (baseline)  
CA 19-9:.....VS..... (baseline)

**Décision thérapeutique:**

.....  
.....





## TRAITEMENT PALLIATIF

1-Endoscopique : pose de prothèse colique      oui                              non

Date de la pose de la prothèse :

Résultat :

2-traitement symptomatique                      oui                              non

3-chimiothérapie palliative :

Oui                      non

## GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE ET SOMATIQUE CANCER COLORECTAL

### I-Prélèvements :

#### ADN constitutionnel (génétiques constitutionnelles)

- § Gène *APC* (Polypose familiale liée au gène *APC*)
- § Gène *MYH* (Polypose associée à *MYH* (MAP))
- § Gènes *MMR* (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)
- § Autres genes

Prélèvement sanguine ( 2 tube EDTA de 5ml)

fait le : .....

Reçu au laboratoire par : .....

DNA thèque ( référence banque) :.....

#### ADN tumoral ( génétiques somatiques) :

- § Recherche de l'instabilité microsatellitaire
- § Recherche de la mutation V600E du gène *BRAF* (Indication 'colon sporadiques ayant un statut MSI-H')
- § Recherche de la mutation du *k-ras* (génotypage *k-ras*) sur tumeur primitive ou métastase

- Extraction d'ADN sur un fragment des tissus tumoraux/sains

Type de tissu	N° Ana-path	Stockage
Tissu fixé dans le formol et inclus en paraffine <b>1</b>		
Tissu congelé <b>2</b>		Tumorothèques (Réf. Banque) :
Tissu fixé dans le Bouin et inclus en paraffine <b>3</b>		

- ADN tumoral

ADN tumoral	DNAthèque (Réf. Banque)
Fragment «tissu tumoral»	
Fragment «tissu sain»	

### II-RESULTATS DES EXPLORATIONS MOLECULAIRES SOMATIQUES

#### Instabilité des microsatellites

- Phénotype MSI-H (MSI-High) **1**
- Phénotype MSS (MicroSatellite Stability). **2**

Mutation V600E du gène *BRAF*      **Oui : 1**                      **Non : 2**

Mutation du *k-ras*                      **Oui : 1**                      **Non : 2**

### III-RESULTATS DES EXPLORATIONS MOLECULAIRES CONSTITUTIONNELLES

Gène *APC* (Polypose familiale liée au gène APC) **Oui : 1** **Non : 2**

Gène *MYH* (Polypose associée à MYH (MAP)) **Oui : 1** **Non : 2**

Gènes MMR :

- MLH1 **Oui : 1** **Non : 2**
- MSH2 **Oui : 1** **Non : 2**
- MSH6 **Oui : 1** **Non : 2**
- PMS2 **Oui : 1** **Non : 2**

Autres gènes **Oui : 1** **Non : 2**

### IV-CONSEILS DE PRISE EN CHARGE

Du propositus **Oui : 1** **Non : 2**

*Pec* Colorectal **1**

*Pec* des autres organes **2**

Des apparentés **Oui : 1** **Non : 2**

<i>Nom</i>	<i>Prénom</i>	<i>N°DG</i>	<i>IP</i>	<i>Conseil génétique et prise en charge</i>



PREFIXES :

- *cTNM: TNM clinique ou préthérapeutique*
- 
- *pTNM: TNM anatomo-pathologique, le plus souvent post chirurgical*
- *rTNM: récurrence tumorale sur le même site*
- *yTNM: TNM après traitement néo(adjuvant*  
*Plusieurs préfixes possibles ! (ex: ypTNM pour exérèse rectale après radio-chimio)*

# ANNEXE 2

## Provenance du Patient

### Des urgences :

- Hospitalisation
- Chirurgien ou gastroentérologue de garde

### De la consultation :

Chirurgie, oncologie, gastroentérologie

- Adresser le patient systématiquement en endoscopie

### Des services :

- Gastroentérologie : le CRF doit être rempli par le médecin responsable du patient sous contrôle du médecin responsable de l'étude
- Autres service : le médecin responsable de l'étude doit se déplacer pour voir le patient et remplir le CRF

- La veille de l'endoscopie, le gastro-entérologue responsable de l'étude doit repérer les éventuels candidats pour l'étude.
- Sinon, chaque jour le gastroentérologue responsable doit être mis au courant de tout cas de cancer colo-rectal diagnostiqué en endoscopie

Patient

CRF / Dossier partagé

Remplir la partie clinique et paraclinique du CRF par DR LAHMIDANI

Endoscopie

### Prélèvements sanguins :

- 2 tubes EDTA de 5ml
- 1 tube sec de 5ml(marqueurs:CA19-9 et ACE)

9 biopsies

PATIENT HOSPITALISE : Dr Boulouoz sera avisée par le médecin responsable dans le service correspondant : les prélèvements seront effectués au lit du patient et récupérés par Dr Boulouoz

PATIENT NON HOSPITALISE

1. Suivi en oncologie : sera convoqué par DR ARIFI pour prélèvement
2. Vu en endoscopie : prélèvement à faire par DR LAHMIDANI

7 biopsies en tissu tumoral dans le formol

2 biopsies en tissu sain dans le formol

Autres selon contexte : biopsie de polype ou polypectomie....

Acheminement des prélèvements biopsiques au laboratoire d'anatomie et cytopathologie par DR LAHMIDANI  
Si ponction d'ascite faite au service prélèvement pour recherche de cellules néoplasiques à acheminer par DR LAHMIDANI

Remplissage de la partie thérapeutique (Dossier partagé)

Décision de la RCP : A remplir par DR LAHMIDANI

Remplissage du chapitre « Traitement médical :» DR ARIFI

Remplissage du chapitre « Traitement chirurgical » PR OUSSADEN

Acheminement par le médecin désigné par PR OUSSADEN

- des pièces opératoires
- du liquide d'ascite en préopératoire
- du liquide de lavage péritonéal

Remplissage du chapitre « Biopsies » DR SEKKAL

Remplissage du chapitre « Pièce chirurgicale » DR SEKKAL

Remplissage du chapitre « Immuno-histochimie » DR SEKKAL

Surveillance post thérapeutique du patient ou en cours de traitement du patient  
DR ARIFI (oncologie médicale) DR LAHMIDANI (gastroentérologie)  
PR OUSSADEN (chirurgie viscérale) : consultation au Centre diagnostique lundi  
après midi

# REMERCIEMENTS

Tous nos remerciements vont pour le groupe d'étude des cancers colorectaux :

\*Au laboratoires de biologie des cancers : A Pr Amarti , Pr Chbani, Pr Ouldim , et

Mlle Boulouz

\*A Pr Ait Taleb , A Pr Maazaz, A Pr Oussaden et Pr Ait Laalim de la chirurgie

viscérale

\*A Pr Tizniti et Pr Kamaoui du service de radiologie

\*A Pr Ibrahimi , Pr El Abkari et Pr Benajah du service de gastroentérologie

\*A Pr El Mesbahi du service d'oncologie médicale

\*A Pr Nejjari et Pr El Ghazi du service d'épidémiologie.